

**Заснований:** 9 грудня 1993 року

**Засновники:** Товариство анатомів, гістологів та ембріологів України, Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, Міжнародна академія інтегративної антропології

**Перереєстрований:** 2 листопада 2004 року

**Засновник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова

**Founded:** December 9, 1993

**Founders:** Society of Anatomists, Histologists and Embryologists of Ukraine, Vinnytsia National N.I.Pyrogov Memorial Medical University, International Academy of Integrative Anthropology

**Refounded:** November 2, 2004

**Founder:** Vinnytsia National N.I.Pyrogov Memorial Medical University

**Головний редактор**

Мороз В.М. (Вінниця)

**Перший заступник головного редактора**

Чайковський Ю.Б. (Київ)

**Заступник головного редактора**

Бобрик І.І. (Київ)

**Відповідальний секретар**

Гунас І.В. (Вінниця)

**Секретар**

Камінська Н.А. (Вінниця)

**Редакційна колегія**

Гумінський Ю.Й. (Вінниця)  
Волков К.С. (Тернопіль)  
Ковальський М.П. (Київ)  
Ковешніков В.Г. (Луганськ)  
Костюк Г.Я. (Вінниця)  
Кюнель Вольфганг (Любек)  
Стеченко Л.О. (Київ)  
Черкасов В.Г. (Київ)

**Редакційна рада**

Александрович Р. (Варшава), Ахтемійчук Ю.Т. (Чернівці), Банін В.В. (Москва), Барінов Е.Ф. (Донецьк), Бобін В.В. (Харків), Вовк Ю.М. (Луганськ), Волошин М.А. (Запоріжжя), Головацький А.С. (Ужгород), Казаков В.М. (Донецьк), Кір'якулов Г.С. (Донецьк), Костиленко Ю.П. (Полтава), Колесніков Л.Л. (Москва), Лобко П.Й. (Мінськ), Лупир В.М. (Харків), Луцик О.Д. (Львів), Макар Б.Г. (Чернівці), Масловський С.Ю. (Харків), Пікалюк В.С. (Сімферополь), Пискун Р.П. (Вінниця), Пушкар М.С. (Вінниця), Рудик С.К. (Київ), Сапін М.Р. (Москва), Сікора В.З. (Суми), Твердохліб І.В. (Дніпропетровськ), Топка Е.Г. (Дніпропетровськ), Федонюк Я.І. (Тернопіль), Яценко В.П. (Київ)

**Editor-in-Chief**

Moros V.M. (Vinnytsia)

**First Editor Assistant**

Chaikovsky Yu.B. (Kyiv)

**Editor Assistant**

Bobryk I.I. (Kyiv)

**Secretary-in-Chief**

Gunas I.V. (Vinnytsia)

**Secretary-in-Chief**

Kaminska N.A. (Vinnytsia)

**Editorial Board**

Guminskiy Yu.I. (Vinnytsia)  
Cherkasov V.G. (Kyiv)  
Kostyuk G.Ya. (Vinnytsia)  
Kovalskiy M.P. (Kyiv)  
Koveshnikov V.G. (Lugansk)  
Kyunel Wolfgang (Lubeck)  
Stechenko L.O. (Kyiv)  
Volkov K.S. (Ternopil)

**Editorial Council**

Akhtemiychuk Yu.T. (Chernivci), Aleksandrovich R. (Warsaw), Banin V.V. (Moscow), Barinov E.F. (Donetsk), Bobin V.V. (Kharkiv), Golovatsky A.S. (Uzhhorod), Kasakov V.M. (Donetsk), Kiryakulov G.S. (Donetsk), Kolesnikov L.L. (Moscow), Kostilenko Yu.P. (Poltava), Lobko P.I. (Minsk), Lupir V.M. (Kharkiv), Lutsik O.D. (Lviv), Makar B.G. (Chernivtsi), Maslovskiy S.Yu. (Kharkiv), Pikalyuk V.S. (Simferopol), Piskun R.P. (Vinnytsia), Pushkar M.S. (Vinnytsia), Rudyk S.K. (Kyiv), Sapin M.R. (Moscow), Sikora V.Z. (Sumy), Topka E.G. (Dnipropetrovsk), Tverdokhlib I.V. (Dnipropetrovsk), Fedonyuk Ya.I. (Ternopil), Vovk Yu.M. (Lugansk), Voloshin N.A. (Zaporizhzhia), Yatsenko V.P. (Kyiv)

Журнал видрукований в типографії  
Вінницького національного медичного  
університету ім.М.І.Пирогова

**Адреса редакції:**  
вул. Пирогова, 56,  
м.Вінниця-18, Україна, 21018  
Тел.: +38 (0432) 439411  
Факс.: +38 (0432) 465530  
E-mail: nila@vsmu.vinnica.ua

The journal is printed in printinghouse  
of Vinnytsia National N.I.Pyrogov  
Memorial Medical University

**Address:**  
Pyrogov Str. 56,  
Vinnytsia, Ukraine - 21018  
Tel.: +38 (0432) 439411  
Fax: +38 (0432) 465530  
E-mail: nila@vsmu.vinnica.ua

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Булько І.В., Гумінський Ю.Й.

УДК: 616-001.16+616.155.32+616-092.9+611.068+615.036

### УЛЬТРАСТРУКТУРНИЙ МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ПОПУЛЯЦІЇ ЛІМФОЦИТІВ БІЛОЇ ПУЛЬПИ СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ

*Булько І.В., Гумінський Ю.Й.*

Кафедра анатомії людини, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Дослідження популяції лімфоцитів білої пульпи селезінки при експериментальній опіковій хворобі проведені на 90 нелінійних щурах обох статей масою 160-170 г. На пізніх стадіях опікової хвороби було виявлено значні зміни в лімфоцитарному складі білої пульпи селезінки. Кількість лімфоцитів, що мали ядро рівномірно оточене вузьким поясом цитоплазми, та лімфоцитів з низькою активністю, достовірно зменшувалась. Лімфоцити з високою неспецифічною активністю, з моноцитарною активністю, з плазмоцитарним диференціюванням, лімфобласти, навпаки, достовірно зростали порівняно з контролем.

**Ключові слова:** селезінка, опікова хвороба, лімфоцити.

#### Вступ

Актуальною залишається проблема вивчення імунологічного статусу опікової хвороби. Лімфоцит є структурною і функціональною одиницею імунної системи, а стан популяції лімфоцитів у лімфопроліферативних органах (кістковий мозок, селезінка, лімфовузли та внутрішньо-тканинні лімфатичні вузлики) відображає імунокомпетентну активність цих органів.

Експериментальні та клінічні спостереження в патогенезі опікової хвороби дозволили виділити найбільш важливі чинники, які в тому, або іншому ступені властиві будь-якому шоку: нейрорефлекторний та нейрогуморальний (обумовлений больовою дією опіку на організм); токсемічний (пов'язаний з надходженням у кров продуктів розпаду тканин, їх накопиченням в організмі внаслідок порушення функції ряду органів і систем) і плазмолітичний [Клименко, 2006; Постернак, 2007; Нагайчук, 2008].

Морфологічне вивчення селезінки проводили недостатньо, що визначило мету даного дослідження: провести аналіз популяції лімфоцитів білої пульпи селезінки при експериментальній опіковій хворобі.

#### Матеріали та методи

Експериментальні дослідження опікової хвороби були виконані на 90 нелінійних щурах обох статей масою 160-170 г (на 7, 14 та 30 добу після опіку та контрольну групу). Ці терміни вибрані відповідно до певних періодів опікової хвороби [Гунас та ін., 2003; Крылов, 2006].

Всіх щурів чистої лінії Вістар утримували у віварії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (ВНМУ) на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі. Тварини отримували збалансований корм за встановленими нормами. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались рекомендацій Європейської комісії щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин та методичними рекомендаціями Дер-

жавного фармакологічного центру МОЗ України. Дослідди проводили з урахуванням "Правил доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)". Дослідження проводили в лабораторії кафедри фармакології ВНМУ, сертифікованої ДФЦ МОЗУ (посвідчення №000679 від 11.01.2008р.).

Усім тваринам перед моделюванням патологічного стану, бічні поверхні тулуба голили. Опіковий шок викликали шляхом аплікації чотирьох мідних пластинок (по 2 пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом 6 хвилин у воді на дерев'яній підставці з постійною температурою 100°C. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек, що є достатнім для формовування опіку IIIA ступеня та шокowego стану середнього ступеня важкості. Гоління тварин, опік та катетеризацію магістральних судин здійснювали в умовах пропофолового наркозу 60 мг/кг внутрішньоочеревинно. Евтаназію щурів проводили шляхом передозування пропофолу через 7, 14 та 30 дб після опіку.

Зразки тканини селезінки фіксували протягом 24 год. при 4°C у 2,5% розчині глютаральдегіду, приготованому на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7.4). Подальшу фіксацію тканини проводили протягом 2 год. при кімнатній температурі 1% розчином OsO<sub>4</sub> на тому ж буфері. Після цього проводили зневоднення в серії спиртів зростаючої концентрації (від 30 до 100%) з одночасним контрастуванням уранілацетатом. Починаючи з 70% спирту додавали уранілацетат до концентрації 0,5-1,0%. Після зневоднення зразки заключали в аралдіт. Ультратонкі зрізи поміщали на мідні сітки і додатково контрастували нітратом свинцю.

Для проведення морфометричних досліджень на ультраструктурному рівні досліджували клітинний склад білої пульпи селезінки кожної тварини відповідного терміну експерименту і визначали відсотковий склад типів клітин.



Відмінність вибірок визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента та U-критерію Мана-Уїтні.

**Таблиця 1.** Лімфоцитарний склад білої пульпи селезінки на пізніх стадіях опікової хвороби.

Види клітин	Експериментальні групи			
	Контроль (M±m)	7 доба (M±m)	14 доба (M±m)	30 доба (M±m)
ВЛ	52,4±4,5	33,5±3,7*	41,4±5,7	48,6±5,2
ШЛ - з низькою активністю	10,1±1,3	6,4±0,6*	7,5±0,8#	8,1±1,3
ШЛ - з високою неспецифічною активністю	6,2±1,2	13,8±1,3*	11,2±1,2*#	8,6±1,0*
ШЛ - з моноцитарною активністю	5,5±0,6	10,6±0,8*	9,3±0,9#	7,5±0,9*
ШЛ - з плазмочитарним диференціюванням	4,2±0,3	8,9±0,4*	7,6±0,4*#	6,1±0,5*#
Лімфобласти	3,4±0,7	6,7±0,5*	5,6±0,4*#	4,7±0,3*#

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  - достовірність відмінностей відносно групи тварин з показниками попереднього строку опікової хвороби; # -  $p < 0,05$  - достовірність відмінностей відносно контрольної групи тварин.

### Результати. Обговорення

Ультраструктурне дослідження лімфоцитів засвідчило, що популяція мононуклеарів білої пульпи селезінки - це суміш вузько-, середньо- і широкоплазмових клітин. За даними електронної мікроскопії, лімфоцити мають кілька підтипів: вузькоплазмові лімфоцити (ВЛ), широкоплазмові лімфоцити (ШЛ) та лімфобласти (табл. 1). ШЛ мають діаметр понад 12 мкм та включають клітини низької та високої функціональної активності. Останні в свою чергу поділяються на клітини з переважною неспецифічною активністю, плазмочитарним диференціюванням (трансформацією В-лімфоцитів в бік плазматичних клітин) і широкоплазмові лімфоцити з переважною моноцитарною активністю [Бонарцев, 2008]. Наведені вище особливості лімфоцитів при аналізі ультратонких зрізів далеко не збігається з відмінностями, прийнятими в світловій мікроскопії (малі, середні та великі лімфоцити) [Кочмарь и др., 2006]. Лише приблизно за порівняльними розмірами клітини та ядра ВЛ можна віднести до малих і рідко до великих лімфоцитів, ШЛ з низькою активністю - до малих і середніх, а більшість активованих лімфоцитів і лімфобластів - до великих.

У контрольній групі тварин лімфоцитарний склад білої пульпи селезінки характеризувався переважною кількістю ВЛ, що мають діаметр до 7 мкм і представлені двома популяціями клітин: одні з них не беруть участі в імуногенезі і є кінцевою клітиною лімфоцитопоезу; інші - це імунокомпетентні клітини. Найчастіше ВЛ мають ядро, рівномірно оточене вузьким поясом цитоплазми, в яких є незначна кількість рибосом і полісом, мало мітохондрій (0-5), рідко присутні лізосомоподібні гранули, вакуолі та інші органели; ядро зазвичай округле,

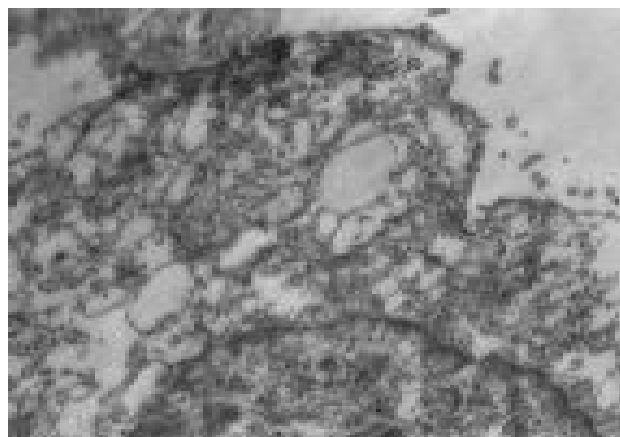
іноді з наявністю інвагінацій. До внутрішньої ядерної мембрани, як правило, прилягає порівняно широкий нерівномірний поясок компактного гетерохроматину, що переходить в центральню розташовані глибоки, між якими знаходиться дифузний еухроматин, іноді визначається ядерце. Проте ядра деяких ВЛ містить гранулярний рівномірно розсіяний гетерохроматин. ВЛ мають різну кількість цитоплазматичних виростів (рис. 1).

Кількість ШЛ з низькою активністю у 5,2 разів менше, порівняно з ВЛ. ШЛ низької активності від ВЛ відрізняються порівняно широким, переважно нерівномірним обідком часто вакуолізованої цитоплазми, в якій зустрічається поодинокі органели - рибосоми та полісоми. Ядро оточене як не дуже широкою, так і часто обширною цитоплазмою (рис. 2).

Кількість ШЛ високої активності, порівняно з ВЛ, у 8,5 разів менше. Вони відрізняються великою цитоплазмою, в якій є збільшена кількість органел - значно більша кількість мітохондрій, з багаточисельними вакуолями, гранулами і окремими елементами гладкого



**Рис. 1.** Вузькоплазмовий лімфоцит з вузьким обідком цитоплазми з наявністю цитоплазматичних виростів. Ядро містить ядерце та конденсований по периферії гетерохроматин. Електроннограма. x22000.



**Рис. 2.** Широкоплазмовий лімфоцит низької активності зі значно вакуолізованою цитоплазмою та наявністю незначної кількості вільних рибосом. Електроннограма. x22000.

та досить часто розширеними цистернами зернистого ендоплазматичного ретикулулу.

ШЛ з моноцитарною активністю спостерігали у 9,5 разів рідше. Вони мають округле, або довгасте ядро, як правило, без інвагінації, зменшеною кількістю компактного гетерохроматину. У цитоплазмі є безліч гранул, вакуолей і кілька, зазвичай, дрібних мітохондрій. Зустрічаються вільні рибосоми з окремими елементами ендоплазматичного ретикулулу, апарат Гольджі та характерні електронно щільні гранули.

Кількість ШЛ з плазмоцитарним диференціюванням ще менша (у 12,5 разів порівняно з ВЛ), ШЛ відрізняються наявністю в обширній цитоплазмі пластинчатого комплексу, добре розвиненого зернистого ендоплазматичного ретикулулу, збільшеною кількістю мітохондрій, вакуолей, гранул, вільних і зв'язаних з мембранами рибосом.

Найменше було лімфобластів (у 15,4 разів, порівняно з ВЛ), ядро велике з ядерцем і значно меншою кількістю компактного гетерохроматину, заповнене, головним чином, дифузним пухким еухроматином. Цитоплазма лімфобластів, як правило, електронно прозора та містить помірну кількість органел.

Через 7 діб після опіку виявлено значні зміни в лімфоцитарному складі білої пульпи селезінки. Кількість ВЛ та ШЛ з низькою активністю достовірно зменшується (у 1,6 раза порівняно з контролем). Кількість ШЛ з високою неспецифічною активністю, з моноцитарною активністю, з плазмоцитарним диференціюванням, лімфобласти, навпаки, достовірно зростає, відповідно, в 2,2; 1,9; 2,1; 2,0 разів порівняно з контролем.

На 14 та 30 добу спостерігаються достовірні зміни в кількості ШЛ з високою неспецифічною активністю, з плазмоцитарним диференціюванням та лімфобластів, кількість яких зменшувалась на 14 добу в 1,2 рази та на 30 добу в 1,6; 1,5; 1,4 рази відповідно, порівняно з по-

казниками на 7 добу ( $p < 0,05$ ). Кількість ШЛ з моноцитарною активністю теж має тенденцію до зменшення. Кількість ВЛ, та ШЛ з низькою активністю зростала.

Відомо, що активні ШЛ демонструють неспецифічну активацію, переважно по шляху Т- і К-лімфоцитів (клітинний імунітет), а клітини з плазмоцитарним диференціюванням відображають гуморальну імунну активність. Кількість же лімфобластів відображає інтенсивність процесу загальної проліферації лімфоцитів у лімфоїдній системі, поповнюючи в організмі генерації активованих Т-, В- і К-лімфоцитів у відповідь на відповідні стимули [Mazzarello et al., 2004]. Показані зміни лімфоцитарного складу білої пульпи селезінки на пізніх стадіях опікової хвороби характеризують підвищення гуморальної імунної активності.

Представлений розподіл і особливості активації лімфоцитів білої пульпи селезінки є вираженням реакції цих клітин у стадії токсемії опікової хвороби.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Лімфоцитарний склад білої пульпи селезінки під впливом опіку на пізніх стадіях опікової хвороби характеризується достовірним зменшенням кількості ВЛ та ШЛ з низькою активністю, а також достовірним збільшенням кількості ШЛ з високою неспецифічною активністю.

2. Спектр електронно-мікроскопічних ознак лімфоцитарного складу білої пульпи селезінки дозволяє з високою достовірністю визначати вплив різних медикаментозних засобів на функціональну активність лімфоїдної тканини й імунної системи в цілому.

На наш погляд, перспективним є дослідження особливостей активації лімфоцитів білої пульпи селезінки при застосуванні медикаментозних засобів, дія яких спрямована на зменшення ендотоксикозу, профілактику гіповолемії та шоку при опіковій хворобі.

### **Література**

- Бонарцев П.Д. Электронно-микроскопическое исследование типичных лимфоцитов и атипичных клеток периферической крови больных шизофренией /П.Д.Бонарцев //Журнал невропатол. и психиатрии.- 2008.- Т.108, №9.- С.62-68.
- Гунас І.В. Морфологічні прояви пошкодження та компенсаторно-приспосувальних реакцій в легенях та печінці щурів у відповідь на наслідки локальної гіпер- та гіпотермії шкіри / І.В.Гунас, Ю.Й.Рудий, Г.В.Даценко [та ін.] //Вісник проблем біол. і мед.- 2003.- Вип.4.- С.73-75.
- Клименко М.О. Клітинні реакції ділянки ушкодженої шкіри і периферичної крові в різні стадії експериментальної опікової хвороби /М.О.Клименко, Н.П.Суббота, Л.Г.Нетухоайло //Експерим. і клін. мед.- 2006.- №2.- С.5-11.
- Кочмарь М.Ю. Особенности ультраструктурной организации белой пульпы селезёнки половозрелых крыс после антигенной стимуляции /М.Ю.Кочмарь, А.А.Гербут, А.С.Головацкий //Морфология.- 2006.- Т.129, №4.- С.70.
- Крылов К.М. Роль раневой инфекции в развитии системного воспалительного ответа у пострадавших с тяжёлой термической травмой / К.М.Крылов, О.В.Филиппова, И.В.-Шлык [и др.] //Скорая мед. помощь.- 2006.- Т.7, №3.- С.61-62.
- Нагайчук В.И. Теория и практика нейтрализации гипертермического экзо- и эндогенного факторов поражения /В.И.Нагайчук //Акт. проблемы лечения термических поражений и их последствий: матер. респ. научн.- практ. конф., посв. 40-летию Белорус. республ. ожогового центра на базе УЗ "ГК БСМП" (г.Минск, 3 октября 2008) /под ред. О.Н.Почепень.- Минск: ДокторДизайн, 2008.- С.111-113.
- Постернак Г.И. Патологические аспекты длительности ожогового шока у детей /Г.И.Постернак //Укр. журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва.- 2007.- Т.8, №2.- С.52-54.
- Mazzarello V. Lymphocytes in schizophrenic patients under therapy: serological, morphological and cell subset findings /V.Mazzarello, A.Cecchini, G.Fenu et al. //Ital. J. Anat. Embryol.- 2004.- Vol.109, №3.- P.177-188.

**УЛЬТРАСТРУКТУРНИЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ**

**Булько И.В., Гуминский Ю.Й.**

**Резюме.** Исследование популяции лимфоцитов белой пульпы селезенки при экспериментальной ожоговой болезни проведены на 90 нелинейных крысах обоих полов массой 160-170 г. На поздних стадиях ожоговой болезни были выявлены значительные изменения в лимфоцитарном составе белой пульпы селезенки. Количество лимфоцитов, в которых ядро равномерно окружено узким поясом цитоплазмы, и лимфоцитов с низкой активностью достоверно уменьшалось. Лимфоциты с высокой неспецифической активностью, с моноцитарной активностью, с плазмоцитарной дифференцировкой, лимфобласты наоборот достоверно возрастали по сравнению с контролем.

**Ключевые слова:** селезенка, ожоговая болезнь, лимфоциты.

**ULTRASTRUCTURAL MORPHOMETRIC ANALYSIS OF POPULATIONS OF LYMPHOID WHITE PULP OF SPLEEN LYMPHOCYTIC IN BURN DISEASE**

**Bulko I.V., Guminskiy Y.Y.**

**Summary.** Investigation of the lymphocyte population of spleen white pulp during experimental burn disease was conducted on 90 non-linear rats of both sexes weighing 160-170 g. In the late stages of burn disease were found significant changes in the lymphocytic composition of the white pulp of the spleen. The number of lymphocytes, that were core uniformly surrounded by a narrow zone of cytoplasm and lymphocytes with low activity significantly, decreased. Lymphocytes with high non-specific activity, with monocytic activity, with plasmocytic differentiation, lymphoblast contrary significantly increased compared with control.

**Key words:** spleen, burn disease, lymphocytic.

© Ашукіна Н.О., Бенгус Л.М.

**УДК:** 591.4:[616.718.4-003.93-092.9:615.357]

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКЗОГЕННОГО L-ТИРОКСИНУ**

**Ашукіна Н.О., Бенгус Л.М.**

Лабораторія морфології сполучної тканини, Державна установа "Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка АМН України", (вул. Пушкінська, 80, м.Харків, 61024, Україна)

**Резюме.** В роботі наведені дані експериментальних досліджень, які виконано на 40 самицях білих лабораторних щурів у віці 6-8 місяців. Встановлено, що підвищення рівня тиреоїдних гормонів в організмі щурів шляхом введення L-тироксину (25 мкг/100 г живої маси) призводить до прискореного формування тканинспецифічних структур на ранніх стадіях загоєння кісткового дефекту. Проте в кістковому регенераті виявляється деструкція клітин остеобластичного диферону і матриксу, що призводить до формування кісткового регенерату з порушеною структурою.

**Ключові слова:** регенерація кістки, L-тироксин, стегнова кістка щурів.

**Вступ**

Дослідження перебігу регенерації кістки в умовах порушення ендокринного балансу є однією з актуальних проблем біології та медицини. Відомо, що гормони щитовидної залози (трийодтиронін - T3 та тироксин - T4) регулюють майже всі види обміну в організмі, зокрема й метаболізм кісткової тканини [Yep, 2001]. Сьогодні накопичено значний обсяг знань щодо впливу тиреоїдних гормонів на ріст і структуру кістяка. Доведено, що дисбаланс тиреоїдних гормонів в організмі в результаті гіперфункції щитовидної залози у дитинстві спричиняє підвищення активності кісткового метаболізму, що може викликати передчасну зупинку росту і, відповідно, укорочення кістяка. Підвищення рівня тиреоїдних гормонів в організмі дорослих супроводжується підсиленням кісткової резорбції за рахунок активації остеокластів, пригніченням синтезу колагену остеобластами, порушенням процесів мінералізації остеоїду та негативним кальцієвим балансом, що у сукупності спричиняє розвиток остеопорозу [Ашукіна та ін., 2009; Kung, 1994; Bassett et al., 2007]. Проте, залишається нез'ясованим питання щодо особливостей перебігу ре-

паративного остеогенезу в умовах підвищення рівня тиреоїдних гормонів в організмі.

**Мета роботи** - на основі морфологічного аналізу дослідити стадійно-часові характеристики репаративного остеогенезу в змодельованих метафізарних дефектах стегнових кісток щурів в умовах екзогенного L-тироксину.

**Матеріали та методи**

Роботу виконано на 40 самках білих лабораторних щурів віком від 6 до 8 міс популяції ЕБК ДУ "ІПХС ім. проф. М.І.Ситенка АМН України". Вибір статі тварин обумовлено тим, що, за даними літератури, порушення функції щитовидної залози зустрічається значно частіше у жінок, ніж у чоловіків [Vanderpump, Tunbridge, 2002; Ashizawa, 2006]. Залучення до експерименту 6-ти - 8-ми місячних тварин пов'язано з практичною зупинкою росту скелету у довжину в цьому віці (H.I. Roach et al. [2003]) і перебігом процесів кісткового ремоделювання, які у метафізах довгих кісток аналогічні до таких у людини [Iwaniec, Turner 2008].

**УЛЬТРАСТРУКТУРНИЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ**

**Булько И.В., Гуминский Ю.Й.**

**Резюме.** Исследование популяции лимфоцитов белой пульпы селезенки при экспериментальной ожоговой болезни проведены на 90 нелинейных крысах обоих полов массой 160-170 г. На поздних стадиях ожоговой болезни были выявлены значительные изменения в лимфоцитарном составе белой пульпы селезенки. Количество лимфоцитов, в которых ядро равномерно окружено узким поясом цитоплазмы, и лимфоцитов с низкой активностью достоверно уменьшалось. Лимфоциты с высокой неспецифической активностью, с моноцитарной активностью, с плазмоцитарной дифференцировкой, лимфобласты наоборот достоверно возрастали по сравнению с контролем.

**Ключевые слова:** селезенка, ожоговая болезнь, лимфоциты.

**ULTRASTRUCTURAL MORPHOMETRIC ANALYSIS OF POPULATIONS OF LYMPHOID WHITE PULP OF SPLEEN LYMPHOCYTIC IN BURN DISEASE**

**Bulko I.V., Guminskiy Y.Y.**

**Summary.** Investigation of the lymphocyte population of spleen white pulp during experimental burn disease was conducted on 90 non-linear rats of both sexes weighing 160-170 g. In the late stages of burn disease were found significant changes in the lymphocytic composition of the white pulp of the spleen. The number of lymphocytes, that were core uniformly surrounded by a narrow zone of cytoplasm and lymphocytes with low activity significantly, decreased. Lymphocytes with high non-specific activity, with monocytic activity, with plasmocytic differentiation, lymphoblast contrary significantly increased compared with control.

**Key words:** spleen, burn disease, lymphocytic.

© Ашукіна Н.О., Бенгус Л.М.

**УДК:** 591.4:[616.718.4-003.93-092.9:615.357]

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКЗОГЕННОГО L-ТИРОКСИНУ**

**Ашукіна Н.О., Бенгус Л.М.**

Лабораторія морфології сполучної тканини, Державна установа "Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка АМН України", (вул. Пушкінська, 80, м.Харків, 61024, Україна)

**Резюме.** В роботі наведені дані експериментальних досліджень, які виконано на 40 самицях білих лабораторних щурів у віці 6-8 місяців. Встановлено, що підвищення рівня тиреоїдних гормонів в організмі щурів шляхом введення L-тироксину (25 мкг/100 г живої маси) призводить до прискореного формування тканинспецифічних структур на ранніх стадіях загоєння кісткового дефекту. Проте в кістковому регенераті виявляється деструкція клітин остеобластичного диферону і матриксу, що призводить до формування кісткового регенерату з порушеною структурою.

**Ключові слова:** регенерація кістки, L-тироксин, стегнова кістка щурів.

**Вступ**

Дослідження перебігу регенерації кістки в умовах порушення ендокринного балансу є однією з актуальних проблем біології та медицини. Відомо, що гормони щитовидної залози (трийодтиронін - Т3 та тироксин - Т4) регулюють майже всі види обміну в організмі, зокрема й метаболізм кісткової тканини [Yep, 2001]. Сьогодні накопичено значний обсяг знань щодо впливу тиреоїдних гормонів на ріст і структуру кістяка. Доведено, що дисбаланс тиреоїдних гормонів в організмі в результаті гіперфункції щитовидної залози у дитинстві спричиняє підвищення активності кісткового метаболізму, що може викликати передчасну зупинку росту і, відповідно, укорочення кістяка. Підвищення рівня тиреоїдних гормонів в організмі дорослих супроводжується підсиленням кісткової резорбції за рахунок активації остеокластів, пригніченням синтезу колагену остеобластами, порушенням процесів мінералізації остеоїду та негативним кальцієвим балансом, що у сукупності спричиняє розвиток остеопорозу [Ашукіна та ін., 2009; Kung, 1994; Bassett et al., 2007]. Проте, залишається нез'ясованим питання щодо особливостей перебігу ре-

паративного остеогенезу в умовах підвищення рівня тиреоїдних гормонів в організмі.

**Мета роботи** - на основі морфологічного аналізу дослідити стадійно-часові характеристики репаративного остеогенезу в змодельованих метафізарних дефектах стегнових кісток щурів в умовах екзогенного L-тироксину.

**Матеріали та методи**

Роботу виконано на 40 самках білих лабораторних щурів віком від 6 до 8 міс популяції ЕБК ДУ "ІПХС ім. проф. М.І.Ситенка АМН України". Вибір статі тварин обумовлено тим, що, за даними літератури, порушення функції щитовидної залози зустрічається значно частіше у жінок, ніж у чоловіків [Vanderpump, Tunbridge, 2002; Ashizawa, 2006]. Залучення до експерименту 6-ти - 8-ми місячних тварин пов'язано з практичною зупинкою росту скелету у довжину в цьому віці (H.I. Roach et al. [2003]) і перебігом процесів кісткового ремоделювання, які у метафізах довгих кісток аналогічні до таких у людини [Iwaniec, Turner 2008].

Підвищення рівня тироксину в організмі щурів моделювали шляхом внутрішньошлункового введення L-тироксину в дозі 25 мкг на 100 г живої ваги кожен день впродовж 30 днів до операції [Hoffman et al., 2002] та після операції - до виведення із експерименту. Контрольним тваринам давали дистильовану воду. Для дослідження репаративного остеогенезу тваринам в умовах асептики під загальним наркозом (аміназин - 10 мг/кг, кетамін - 50 мг/кг) виконували транскортикальний дефект (діаметром 1,3 мм) у дистальному метафізі стегнової кістки. Евтаназію щурів здійснювали шляхом передозування ефіру через 3, 7, 14 та 30 днів після операції відповідно до стадій загоєння метафізарного дефекту у щурів [Корж, Дедух, 2006].

Протокол експериментів на тваринах було затверджено Комісією з Біоетики Інституту відповідно з правилами "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються у експериментальних і інших наукових цілях" [1986].

Для гістологічного дослідження вилучали дистальні метафізи стегнової кістки з ділянкою дефекту, фіксували у 10% нейтральному формаліні, проводили декальцинацію у 4% азотній кислоті, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та у суміші спирту з ефіром (1:1), заключали у целоїдин. Виготовлені гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізон та аналізували під світловим мікроскопом AxioStar Plus (Carl Zeiss).

Гістоморфометричні дослідження. Відносний об'єм (%) утворених у зоні дефекту тканин визначали за допомогою квадратно-сітчастої окулярної вставки. У полі зору мікроскопа при потрібному збільшенні підраховували число крапок, що попадали на структуру об'єкта, який вивчали - кісткова, фіброретикулярна, грануляційна тканини та кістковий мозок. Потім підраховували їх відсоткове співвідношення із загальною площею тканин у дефекті [Автанділов, 1990]. Отриманий цифровий матеріал опрацьовували методами варіаційної статистики за допомогою прикладного пакету STATISTICA 5.11 for Windows. Результати вважали статистично значимими при  $p < 0,05$ .

Для електронно-мікроскопічного аналізу відбирали тканини, що розташовувалися безпосередньо у зоні дефекту (розмір 1 мм<sup>3</sup>), префіксували у 4% розчині параформальдегіду на 5% глутаральдегіді, декальцинували у розчині трилона Б, дофіксували у розчині 1% чотирьокисю осмію, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та ацетоні, заключали в епон-аралдит. Ультратонкі зрізи контрастували за Reynolds та оцінювали під трансмісійним електронним мікроскопом EM-100BP.

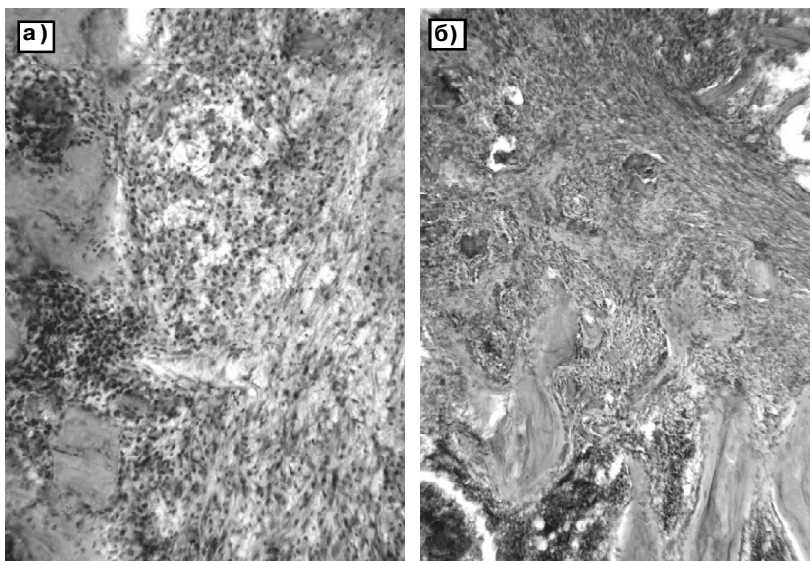


Рис. 1. Фотовідбитки гістопрепаратів: а) молода грануляційна тканина у ділянці дефекту контрольних щурів; б) фіброретикулярна тканина остеогенного характеру з боку дна дефекту у тварин в умовах введення L-тироксину. 3 доба після виконання травматичного ушкодження. Гематоксилін та еозин.  $\times 100$ .

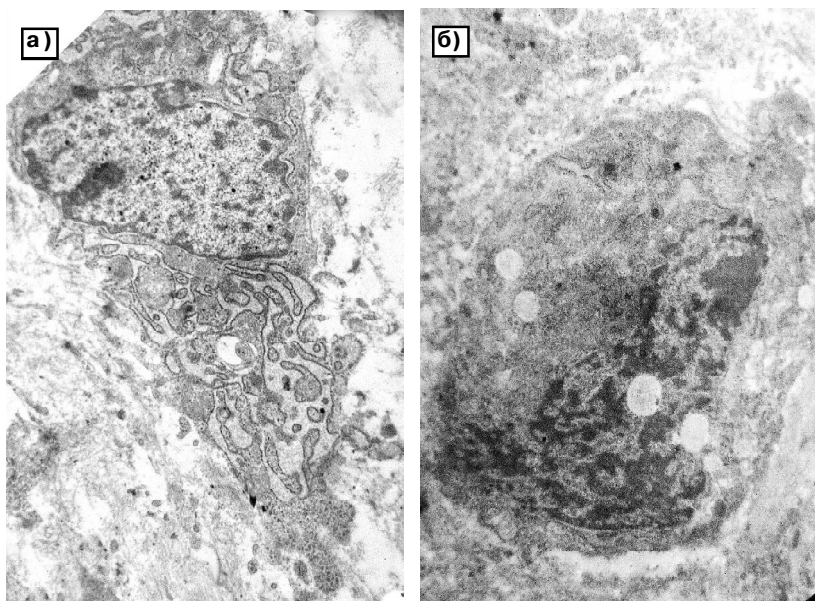
### Результати. Обговорення

Через 3 доби після операції у щурів контрольної та дослідної груп на гістопрепаратах чітко виявлялася зона кісткового дефекту, який проходив через кортикальний шар у губчасту кістку. Ділянка дефекту була представлена кров'яним згустком у стадії реорганізації, молодію грануляційною тканиною, а у тварин, які отримували L-тироксин, по периметру дефекту, на межі з материнською кісткою, формувалася фіброретикулярна

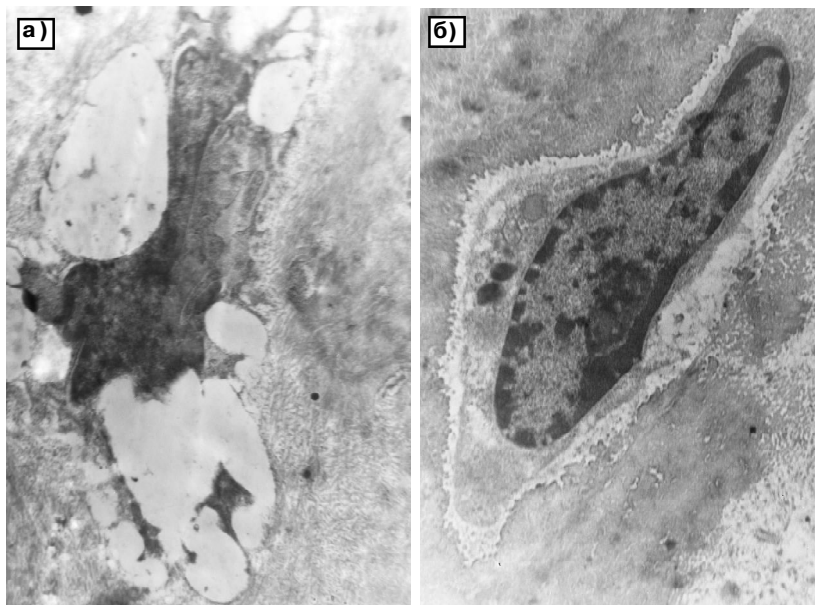
Таблиця 1. Відносна площа новоутворених тканин в регенераті кісткового дефекту стегнової кістки щурів, (M $\pm$ m, %).

Серії експериментів	Тканини в зоні дефекту	Відносна площа тканин (%) на різні терміни дослідження		
		3 доба	7 доба	14 доба
Контроль (n=)	Гематома	77,42 $\pm$ 5,12	-	-
	Грануляційна тканина	28,46 $\pm$ 5,85	4,64 $\pm$ 0,8	-
	Фіброретикулярна тканина	-	65,05 $\pm$ 2,76	24,99 $\pm$ 3,9
	Кісткова тканина та остеоїд	-	27,03 $\pm$ 3,36	44,13 $\pm$ 1,2
	Кістковий мозок	-	2,47 $\pm$ 1,2	30,36 $\pm$ 3,23
Введення L-тироксину (n=)	Гематома	48,58 $\pm$ 2,41 P* $<$ 0,001	-	-
	Грануляційна тканина	39,4 $\pm$ 1,55 p $>$ 0,05	8,85 $\pm$ 1,05 P $>$ 0,05	-
	Фіброретикулярна тканина	11,09 $\pm$ 1,16	53,64 $\pm$ 1,86 P $<$ 0,001	30,1 $\pm$ 2,44 P $>$ 0,05
	Кісткова тканина та остеоїд	-	35,98 $\pm$ 1,93 P $<$ 0,05	42,39 $\pm$ 3,72 P $>$ 0,05
	Кістковий мозок	-	3,57 $\pm$ 1,13 P $>$ 0,05	32,33 $\pm$ 2,58 P $>$ 0,05

Примітки: \*p - порівняно з показниками контролю.



**Рис. 2.** Фотовідбитки електронограм: а) остеобласт. Розширені канальці та цистерни гранулярної ЕПС.  $\times 13200$ ; б) деструкція клітини. Конденсація гетерохроматину. Вакуолі у цитоплазмі та ядрі.  $\times 16600$  (б). Введення L-тироксину. 3 доба після операції. Контрастування за Рейнольдсом. ЕМВ-100БР.



**Рис. 3.** Фотовідбитки електронограм: а) вакуолі у перичелюлярному матриксі. Електронно щільне ядро оточене залишками цитоплазми остеобласта,  $\times 18700$ ; б) остеоцит витягнутої форми із слабо розвинутою цитоплазмою, оточений деструктивно зміненим матриксом,  $\times 19200$ . Введення L-тироксину. 14 доба. Контрастування за Рейнольдс. ЕМВ-100БР.

тканина остеогенного характеру за Г.И.Лаврищевой і Г.А.Онопrienко (1996) (рис. 1 а, б). Це, скоріше за все, пов'язано зі здатністю тироксину підвищувати інтенсивність тканинного обміну, стимулювати активність клітин, їх диференціацію, що сприяє дозріванню гранулярної тканини [Yep, 2001].

Морфометричний аналіз показав, що у тварин, які одержували L-тироксин, відносна площа гематоми була

в 1,6 разів меншою, а площа гранулярної тканини - в 1,4 рази більшою порівняно з контрольною групою тварин (табл. 1), що свідчить про прискорення репаративного процесу в умовах підвищення рівня тиреоїдних гормонів в організмі.

Однак електронно-мікроскопічне дослідження регенерату тварин, які отримували L-тироксин, встановило наявність клітин з різною метаболічною активністю. Функціонально активні клітини фібробластичного та остеобластичного диферонів мали розвинуту гранулярну та агранулярну ендоплазматичну сітку (ЕПС), численні вільні рибосоми та полісоми у цитоплазмі. Крім того, виявлялися клітини, в цитоплазмі та ядрах яких розташовувалися вакуолі. Щільність мембранних органел у цитоплазмі була низькою, ядра характеризувалися нечіткими контурами, в них переважав гетерохроматин, що свідчить про розвиток деструктивних змін у цих клітинах (рис. 2).

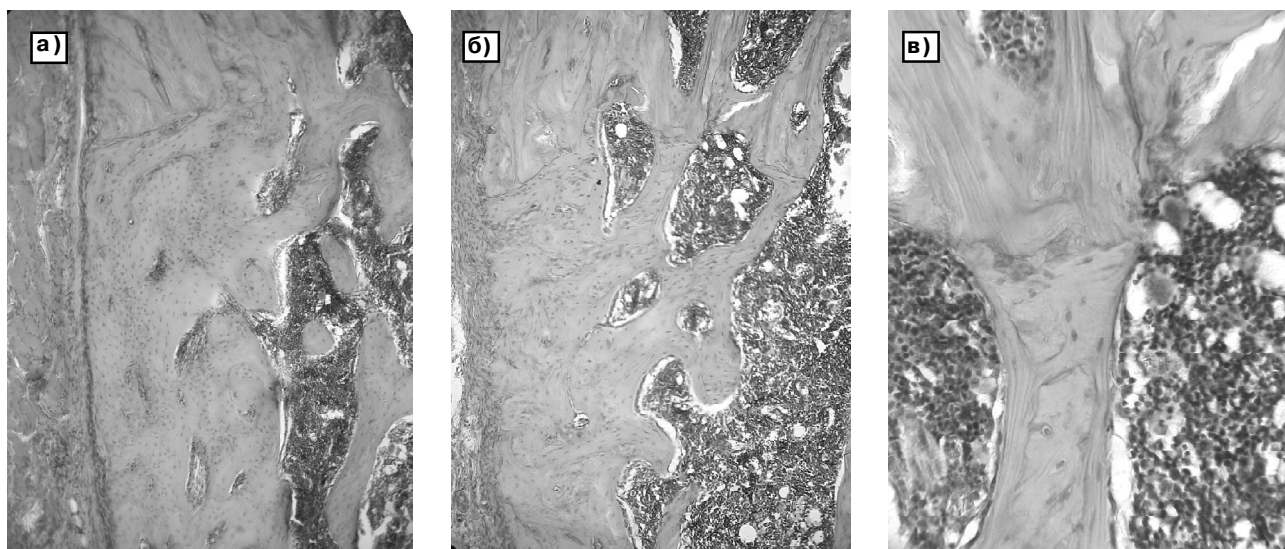
Через 7 днів після моделювання травматичного ушкодження у зоні кісткового дефекту тварин обох груп виявлялися гранулярна та фіброретикулярна тканини, а також молоді кісткові трабекули, які формувалися з боку дна дефекту та характеризувалися високою щільністю остеоцитів та остеобластів на поверхні. Відомо, що тиреоїдні гормони стимулюють синтез остеобластами інсуліноподібного фактору росту-1 та остекальцину, які сприяють кісткоутворенню [Stevens et al., 2003].

У ході порівняння морфометричних показників з даними тварин контрольної групи встановлено, що у щурів, котрі отримували L-тироксин, відносна площа кісткової тканин була в 1,3 рази збільшеною (табл. 1). Однак, як і на попередній термін дослідження, в регенераті тварин, що отримували L-тироксин, були присутні клітини з крупними вакуолями у цитоплазмі. Вакуолі також виявлялися у перичелюлярному просторі, що можна

розглядати як прояв набряку клітин та тканини загалом за рахунок порушення гідrataції.

Незначні осередки без клітин виявлялися в материнських кісткових трабекулах поблизу дефекту як в контролі, так і в досліді.

Через 14 днів структура регенерату у щурів, які отримували L-тироксин, практично не відрізнялася від контролю, що було підтверджено даними морфометрич-



**Рис. 4.** Фотовідбитки зони кісткового дефекту через 30 днів після виконання травматичного ушкодження: а) контроль, x100; б) введення L-тироксину, x100; в) введення L-тироксину, x400. Гематоксилін та еозин.

ного дослідження (табл. 1). Ділянка дефекту у тварин обох груп була виповнена кістковою тканиною, поміж трабекулами якої розташовувалася фіброретикулярна тканина та червоний кістковий мозок.

Однак, електронно-мікроскопічне дослідження регенерату тварин в умовах впливу екзогенного L-тироксину виявило численні деструктивно змінені клітини остеобластичного диферону та ділянки гомогенізації матриксу. Так, у знову сформованих кісткових трабекулах спостерігалися території, на яких розташовувалися остеоцити з вакуолями у перичелюлярному просторі. Частина остеоцитів містила електронно щільні ядра та залишки цитоплазми. Лакуни були розширеними, без чітких контурів (рис. 3а). Також спостерігалися лакуни з нерівними краями, в яких містилися остеоцити з подовженими ядрами та локалізацією гетерохроматину вздовж ядерної мембрани. Вузький шар цитоплазми містив осміофільні включення. Незважаючи на те, що остеоцити розташовувалися у кісткових трабекулах в зоні активного (репаративного) остеогенезу, в їх цитоплазмі майже не виявлялось органел, проте відмічались просвітлені ділянки деструкції цитоплазми (рис. 3б).

Через 30 днів після виконання травматичного ушкодження ділянка дефекту як у контрольних, так і у дослідних тварин була заповнена пластинчастою кістковою тканиною, межа якої з материнською кісткою визначалася чітко. Спостерігалося відновлення кортикального шару і губчастої кістки (рис. 4 а, б). В новосформованому кортексі відмічалось утворення остеонних конструкцій. Відновлений періост мав характерну структуру.

Проте відмічались певні особливості структури регенерату тварин, які отримували L-тироксин: потовщення періостального шару, наявність у міжтрабекулярних просторах значної кількості розширених повнокровних капілярів та адипоцитів, кісткових трабекул з ділянками без остеоцитів, пустих лакун остеоцитів, нерівномірності цементних ліній, ділянок лізису кісткової тканини з різко базофільним матриксом (рис. 4 б,в), що свідчить про деструктивні зміни у кістковому регенераті.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Підвищення рівня тиреоїдних гормонів в організмі щурів шляхом введення L-тироксину призводить до прискореного формування тканиноспецифічних структур на ранніх стадіях загоєння кісткового дефекту.

2. На 3 добу після моделювання травматичного ушкодження відмічено збільшення відносної площі грануляційної тканини в 1,4 рази, а через 7 днів зафіксовано збільшення відносної площі кісткової тканини в 1,3 рази у дефектах дослідних тварин при порівнянні з контрольною групою.

3. У кістковому регенераті виявляється деструкція клітин остеобластичного диферону і матриксу, що призводить до формування кісткового регенерату з порушеною структурою.

З'ясування механізмів розвитку виявлених порушень перебігу репаративного остеогенезу під впливом підвищеного рівня тиреоїдних гормонів в організмі потребує продовження досліджень у цьому напрямку.

### Література

Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство /Автандилов Г.Г.- М.: Медицина, 1990.- 384с.

Ашукіна Н.О. Вплив підвищеного рівня тиреоїдних гормонів на кістку /Н.О.

Ашукіна, Н.В.Дедух, І.В.Гопкалова //Пробл. ендокринної патології.- 2009.- №2.- С.107-113.

Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на про-

блему. Стадии регенерации (сообщение 1) /Н.А.Корж, Н.В.Дедух // Ортопедия, травматол. и протезирование.- 2006.- №1.- С.77-84.

Лаврищева Г.И. Морфологические и кли-



- нические аспекты репаративной регенерации опорных органов /Г.И.-Лаврищева, Г.А.Оноприенко.- М.: Медицина, 1996.- 208с.
- Ashizawa K. Epidemiology of Basedow disease and other thyroid diseases / K.Ashizawa //Nippon Rinsho.- 2006.- Vol.64, №12.- P.2194-2200.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986.- Strasbourg, 1986.- 52 p.
- Hoffman S.J. Rapid inhibition of thyroxine-induced bone resorption in the rat by orally active vitronectin receptor antagonist /S.J.Hoffman, J.Vasco-Moser, W.H.Miller [et al.] //J. Pharmacol. Experimental Therap.- 2002.- Vol.302, №1.- P.205-211.
- Iwaniec U.T. Animal models of osteoporosis /U.T.Iwaniec, R.T.Turner //In: Osteoporosis, 3rd ed. [editors: R.Marcus, D.Feldman, D.A.Nelson, C.J.Rosen].- Amsterdam: Elsevier, 2008.- P.985-1110.
- Kung A.W. The effect of thyroid hormone on bone metabolism and osteoporosis / A.W.Kung //J. Hong Kong Med. Assoc.- 1994.- Vol.46, №3.- P.247-251.
- Temporal analysis of rat growth plates: cessation of growth with age despite presence of a physis /Roach H.I., Mehta G., Oreffo R.O.C [et al.] //J. Histochem. Cytochem.- 2003.- Vol.51.- P.373-383.
- Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone /D.A.Stevens, C.B.Harvey, A.J.Scott et al. //Molecular Endocrinology.- 2003.- Vol.17.- P.1751-1756.
- Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism / J.H.D.Bassett, P.J. O'Shea, S. Sriskantharajah [et al.] //Mol. Endocrinology.- 2007.- Vol.21, № 5.- P.1095-1107.
- Vanderpump M.P. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism /M.P.Vanderpump, W.M.Tunbridge //Thyroid.- 2002.- Vol.12, №10.- P.839-847.
- Yen P.M. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action// Physiological Reviews.- 2001.- Vol.81, №3.- P.1097-1142.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКЗОГЕННОГО L-ТИРОКСИНА**

**Ашукина Н.А., Бенгус Л.М.**

**Резюме.** В работе представлены данные экспериментальных исследований, проведенных на 40 самках белых лабораторных крыс возрастом 6-8 месяцев. Установлено, что повышение уровня тиреоидных гормонов в организме крыс путем введения L-тироксина (25 мкг/ 100 г живой массы) приводит к ускоренному формированию тканеспецифических структур на ранних стадиях заживления костного дефекта. Однако в костном регенерате обнаруживается деструкция клеток остеобластического дифферона и матрикса, что приводит к формированию костного регенерата с нарушенной структурой.

**Ключевые слова:** регенерация кости, L-тироксин, бедренная кость крыс.

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF REPAIR OF RATS' FEMUR UNDER INFLUENCE OF EXOGENOUS L-THYROXINE**

**Ashukina N.O., Bengus L.M.**

**Summary.** In the work the data of experimental research, which were conducted on the 40 female white laboratory rats at the age of 6-8 months are given. It was determined that excess of thyroid hormone in the organism of rats by introduce L-thyroxine (25 µg/100 g body weight) causes accelerated formation of tissue-specific structures at early stages of repair of bone defect. But in the bone regenerate destruction of cells of osteoblastic differon and matrix was obtained. Hereby new-formed bone tissue had abnormal structure.

**Key words:** bone repair, L-thyroxine, femur rat.

© Бессалова Е.Ю.

**УДК:** 612.824+612.433.65+612.751

**ДИНАМИКА ПРИРОСТА МАССЫ КРЫС ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КСЕНОГЕННОЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА**

**Бессалова Е.Ю.**

Кафедра нормальной анатомии человека Государственного учреждения "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского" (бул. Ленина, 5/7, г.Симферополь, 95006, Украина, АР Крым)

**Резюме.** В статье описаны биологические эффекты спинномозговой жидкости как гуморальной среды организма, при ее парентеральном введении, на показатели роста белых крыс в зависимости от режима ее введения, возраста и пола животного-реципиента. Причина выявленных эффектов - в наличии биологически активных веществ в составе ликвора и его комплексном воздействии на звенья нейроиммуноэндокринной регуляторной системы.

**Ключевые слова:** спинномозговая жидкость, масса, белые крысы.

**Введение**

Спинномозговая жидкость (СМЖ) - это гуморальная среда организма, являющаяся важным звеном в нейрогуморальной регуляции функций за счет содержания большого количества биологически активных ве-

ществ различного происхождения. При парентеральном введении млекопитающим СМЖ, даже ксеногенная, не приводит к иммунопатологическим реакциям, но при этом вызывает значительные биологические



- нические аспекты репаративной регенерации опорных органов /Г.И.-Лаврищева, Г.А.Оноприенко.- М.: Медицина, 1996.- 208с.
- Ashizawa K. Epidemiology of Basedow disease and other thyroid diseases / K.Ashizawa //Nippon Rinsho.- 2006.- Vol.64, №12.- P.2194-2200.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986.- Strasbourg, 1986.- 52 p.
- Hoffman S.J. Rapid inhibition of thyroxine-induced bone resorption in the rat by orally active vitronectin receptor antagonist /S.J.Hoffman, J.Vasco-Moser, W.H.Miller [et al.] //J. Pharmacol. Experimental Therap.- 2002.- Vol.302, №1.- P.205-211.
- Iwaniec U.T. Animal models of osteoporosis /U.T.Iwaniec, R.T.Turner //In: Osteoporosis, 3rd ed. [editors: R.Marcus, D.Feldman, D.A.Nelson, C.J.Rosen].- Amsterdam: Elsevier, 2008.- P.985-1110.
- Kung A.W. The effect of thyroid hormone on bone metabolism and osteoporosis / A.W.Kung //J. Hong Kong Med. Assoc.- 1994.- Vol.46, №3.- P.247-251.
- Temporal analysis of rat growth plates: cessation of growth with age despite presence of a physis /Roach H.I., Mehta G., Oreffo R.O.C [et al.] //J. Histochem. Cytochem.- 2003.- Vol.51.- P.373-383.
- Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone /D.A.Stevens, C.B.Harvey, A.J.Scott et al. //Molecular Endocrinology.- 2003.- Vol.17.- P.1751-1756.
- Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism / J.H.D.Bassett, P.J. O'Shea, S. Sriskantharajah [et al.] //Mol. Endocrinology.- 2007.- Vol.21, № 5.- P.1095-1107.
- Vanderpump M.P. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism /M.P.Vanderpump, W.M.Tunbridge //Thyroid.- 2002.- Vol.12, №10.- P.839-847.
- Yen P.M. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action// Physiological Reviews.- 2001.- Vol.81, №3.- P.1097-1142.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКЗОГЕННОГО L-ТИРОКСИНА**

**Ашукина Н.А., Бенгус Л.М.**

**Резюме.** В работе представлены данные экспериментальных исследований, проведенных на 40 самках белых лабораторных крыс возрастом 6-8 месяцев. Установлено, что повышение уровня тиреоидных гормонов в организме крыс путем введения L-тироксина (25 мкг/100 г живой массы) приводит к ускоренному формированию тканеспецифических структур на ранних стадиях заживления костного дефекта. Однако в костном регенерате обнаруживается деструкция клеток остеобластического дифферона и матрикса, что приводит к формированию костного регенерата с нарушенной структурой.

**Ключевые слова:** регенерация кости, L-тироксин, бедренная кость крыс.

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF REPAIR OF RATS' FEMUR UNDER INFLUENCE OF EXOGENOUS L-THYROXINE**

**Ashukina N.O., Bengus L.M.**

**Summary.** In the work the data of experimental research, which were conducted on the 40 female white laboratory rats at the age of 6-8 months are given. It was determined that excess of thyroid hormone in the organism of rats by introduce L-thyroxine (25 µg/100 g body weight) causes accelerated formation of tissue-specific structures at early stages of repair of bone defect. But in the bone regenerate destruction of cells of osteoblastic differon and matrix was obtained. Hereby new-formed bone tissue had abnormal structure.

**Key words:** bone repair, L-thyroxine, femur rat.

© Бессалова Е.Ю.

**УДК:** 612.824+612.433.65+612.751

**ДИНАМИКА ПРИРОСТА МАССЫ КРЫС ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КСЕНОГЕННОЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА**

**Бессалова Е.Ю.**

Кафедра нормальной анатомии человека Государственного учреждения "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского" (бул. Ленина, 5/7, г.Симферополь, 95006, Украина, АР Крым)

**Резюме.** В статье описаны биологические эффекты спинномозговой жидкости как гуморальной среды организма, при ее парентеральном введении, на показатели роста белых крыс в зависимости от режима ее введения, возраста и пола животного-реципиента. Причина выявленных эффектов - в наличии биологически активных веществ в составе ликвора и его комплексном воздействии на звенья нейроиммуноэндокринной регуляторной системы.

**Ключевые слова:** спинномозговая жидкость, масса, белые крысы.

**Введение**

Спинномозговая жидкость (СМЖ) - это гуморальная среда организма, являющаяся важным звеном в нейрогуморальной регуляции функций за счет содержания большого количества биологически активных ве-

ществ различного происхождения. При парентеральном введении млекопитающим СМЖ, даже ксеногенная, не приводит к иммунопатологическим реакциям, но при этом вызывает значительные биологические

эффекты, влияя на обменные процессы, репродукцию, трофику и др. [Пикалюк и др., 2010]. Воздействие СМЖ основано на принципе системогенеза. Организм - абстрактная функциональная система, состоящая из элементов, в свою очередь являющихся системами (нервная, эндокринная, иммунная системы и др.). Данные компоненты находятся во взаимоотношениях, принимающих характер взаимодействия на получение фокусированного полезного результата [Анохин, 1973]. При этом цели элементов не всегда совпадают с целями самой системы [Моисеев, 2001]. СМЖ обеспечивает гуморальное взаимодействие между данными элементами, вовлекаясь в сложные взаимоотношения между системами организма, чем и обусловлено ее полифункциональное действие при парентеральном введении. Как показано ранее, под воздействием инъекций СМЖ динамика прироста массы животных зависима преимущественно от возраста реципиента. При однократном введении СМЖ неполовозрелым самкам крыс и свиной масса подопытных животных ниже массы контрольных, а при введении СМЖ половозрелым самкам - напротив, масса подопытных животных достоверно выше, чем в контроле [Ткач и др., 1988; Бессалова, Ткач, 2006; Бессалова и др., 2007; Бессалова, 2008; Пикалюк и др., 2010]. Таким образом, была установлена обратная зависимость прироста массы тела при однократном введении СМЖ от возраста реципиента. Исследования динамики прироста массы зрелых крыс при многократном введении СМЖ ранее не проводились.

Цель исследования - изучить динамику прироста массы зрелых крыс при многократном введении СМЖ в перинатальном периоде развития и после наступления половой зрелости.

### Материалы и методы

СМЖ получали прижизненно методом субкапитулярной пункции у лактирующих коров и подвергали криоконсервации. Опыты проводили на беспородных белых крысах обоего пола в условиях вивария. Нижеизложенные данные - это результаты еженедельного мониторинга массы животных при многократном внутримышечном введении СМЖ (новорожденным ликвор вводили внутрибрюшинно) из расчета разовой дозы 2 мл/кг массы. *Первую серию опытов* проводили на молодых животных: 1) самцы и самки в пренатальном периоде развития (ликвор вводили беременным самкам, начиная со вторых суток беременности); 2) самцы и самки на первые сутки жизни; 3) самцы и самки в возрасте ранней половой зрелости (90 суток). Во всех случаях СМЖ вводили один раз в 7 суток в течение двух месяцев, наблюдали динамику прироста массы тела еще спустя 3 месяца после прекращения введения СМЖ (в течение 6

месяцев от начала эксперимента). *Вторую серию опытов* проводили на зрелых крысах (старше четырех месяцев). СМЖ вводили сезонно курсами одним и тем же животным: зимой однократно, весной через день в течение месяца, летом двукратно, осенью один раз в неделю в течение трех месяцев. Такая схема введения обусловлена необходимостью проследить эффект СМЖ в различные сезоны года при различных курсах введения. В первом опыте было задействовано 120 крыс, во втором - 40 (по 10 особей в каждой группе контрольных и подопытных самок и самцов). Проводили статистический анализ, достоверность данных определяли на основании t-критерия Стьюдента.

### Результаты. Обсуждение

*В первой серии опытов получены следующие результаты.* При введении СМЖ с первых суток после оплодотворения и, затем, в течение пренатального периода и первых 70 суток жизни, масса крысят обоего пола при рождении и на протяжении первых месяцев жизни превышала аналогичный показатель в контроле (рис. 1). Выявленное ускорение темпов прироста массы тела выявлено у подопытных самок в период интенсивного роста и полового созревания - на протяжении 14-98 суток, а также у самцов подопытной группы на протяжении первого месяца жизни и 80-90-х суток, когда темпы прироста массы достоверно превышали контрольные значения. При введении СМЖ крысятам *только после рождения с первых суток жизни* наблюдали выраженную статистически значимую задержку прироста массы тела животных обоего пола, регистрируемую с 7-х суток жизни и на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2). При введении СМЖ крысам с

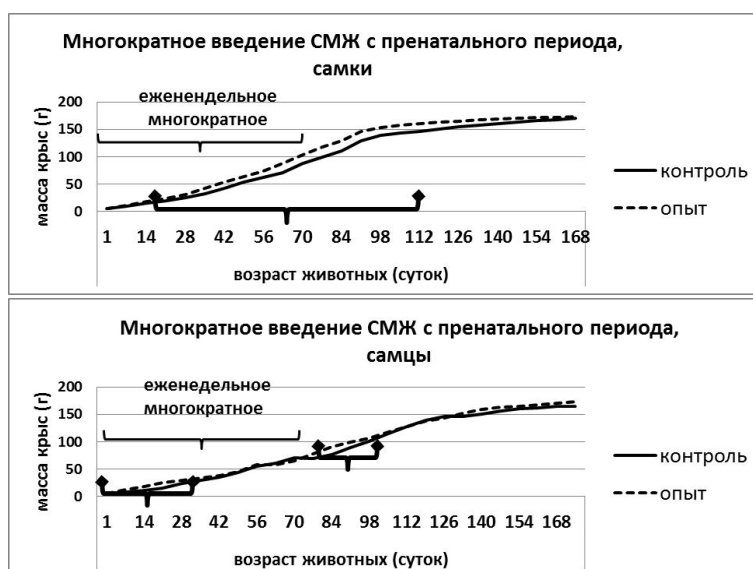
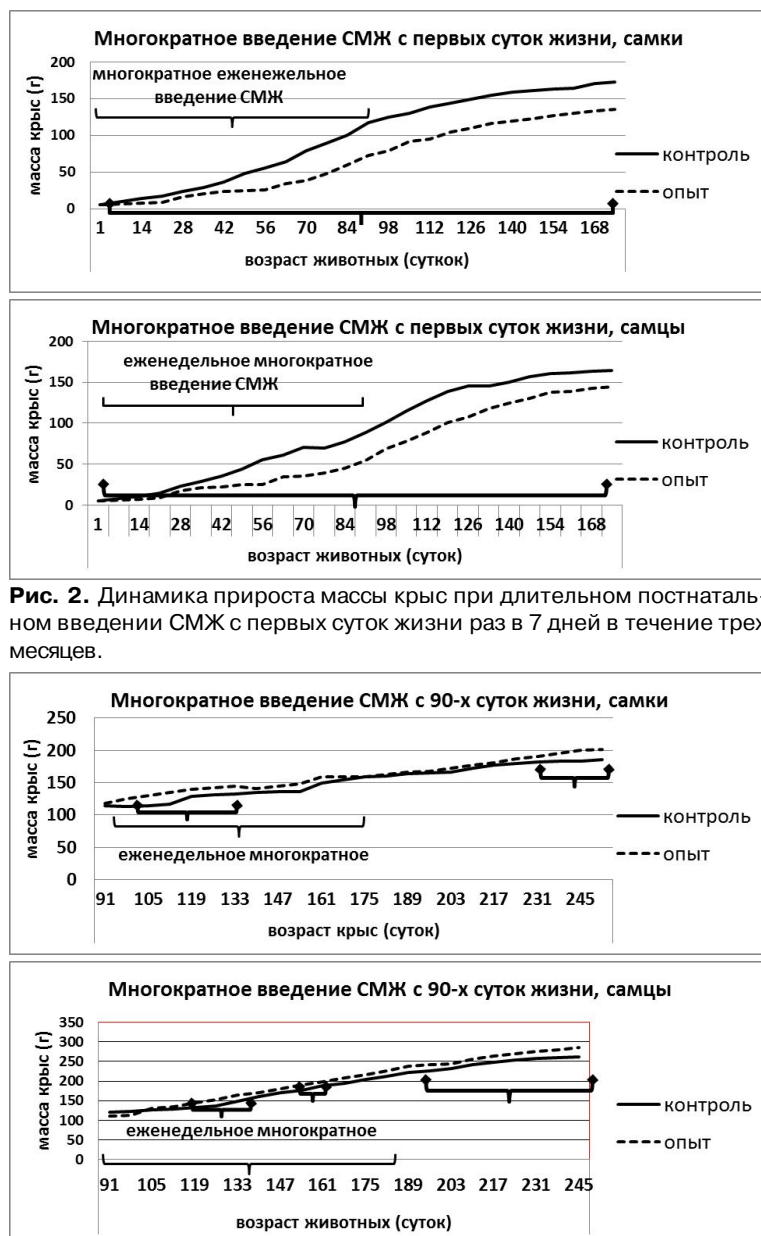


Рис. 1. Динамика прироста массы крыс на протяжении трех месяцев при длительном многократном введении СМЖ раз в 7 дней в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза. Жирными фигурными скобками указаны периоды, когда отличия массы крыс были достоверны.



**Рис. 2.** Динамика прироста массы крыс при длительном постнатальном введении СМЖ с первых суток жизни раз в 7 дней в течение трех месяцев.

**Рис. 3.** Динамика прироста массы крыс при длительном постнатальном введении СМЖ с 90-х суток жизни раз в 7 дней в течение трех месяцев.

возраста 90 суток (сразу после наступления полового созревания и завершения периода интенсивного роста) выявлено достоверное преобладание темпов прироста массы подопытных животных обоего пола по сравнению с контролем. Более выражено увеличение прироста массы тела при введении СМЖ у самцов крыс по сравнению с самками. Достоверное ускорение темпов прироста массы наблюдали со второй недели у самок и с четвертой недели у самцов после начала введения СМЖ. Затем, спустя 4-6 недель разница массы теряла достоверность и становилась вновь статистически значимой к шестому месяцу жизни у самцов и к восьмому

месяцу у самок (рис. 3).

Во второй серии опытов, при введении СМЖ в период расцвета репродуктивной функции мы не выявили таких значительных изменений динамики прироста массы крыс в подопытной группе по сравнению с контролем, как в экспериментах с более молодыми животными. В опытах с самками, независимо от режима введения ликвора, отсутствовал выраженный эффект СМЖ на показатели массы (рис. 4, 5). В опытах с самцами темпы прироста массы тела крыс контрольной и подопытной групп имели статистически значимые отличия. При многократном введении СМЖ семимесячным крысам в течение 30 суток через день (наиболее интенсивный летний курс) наблюдали достоверно больший прирост массы тела подопытных самцов по сравнению с контрольной группой. Ростостимулирующий эффект наступал через три недели от начала интенсивного курсового введения СМЖ и длился на протяжении четырех недель, затем отличия массы крыс контрольной и подопытной групп вновь теряли статистическую значимость (рис. 4). При еженедельном многократном введении СМЖ самцам на протяжении 14-15-го месяцев жизни темпы прироста массы тела подопытных самцов оказывались достоверно выше, чем контрольные показатели. Однако данный эффект наступил лишь спустя три месяца после окончания курса инъекций СМЖ: статистически значимые отличия были выявлены с 17-го месяца жизни до естественной гибели животных.

Как видно, в опытах по изучению массы крыс нами получены результаты, подчиняющиеся закономерностям, установленным ранее, что свидетельствует о воспроизводимости экспериментов по парентеральному введению СМЖ млекопитающим при изучении ее влияния на процессы роста и развития. Полученные результаты подтверждают снижение темпов роста незрелых животных обоего пола при введении СМЖ новорожденным крыскам с высокопроницаемым гематоэнцефалическим барьером и увеличение темпов прироста массы у половозрелых крыс. Однако, противоречащее данной закономерности, увеличение темпов роста крысят при введении СМЖ в пренатальный период указывает на более сложные механизмы влияния СМЖ на массу крысят при введении ликвора беременной самке. Значительный интерес представляет факт, что постнатальное введение ликвора таким животным не оказывает отрицательного воздействия на темпы роста, как в опытах с однократным и многократным постнатальным введением СМЖ новорожденным. Это позволяет говорить

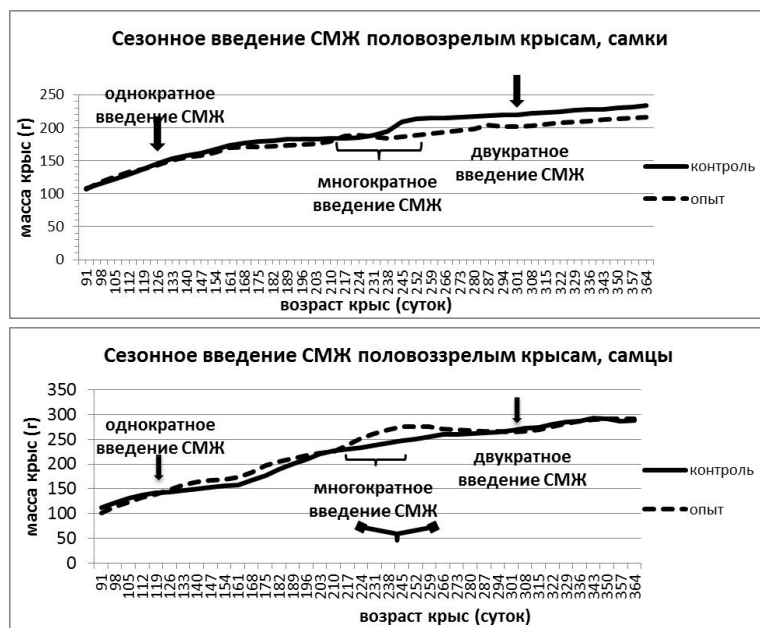


Рис. 4. Динамика прироста массы половозрелых крыс под влиянием сезонных инъекций СМЖ на протяжении первого года жизни.

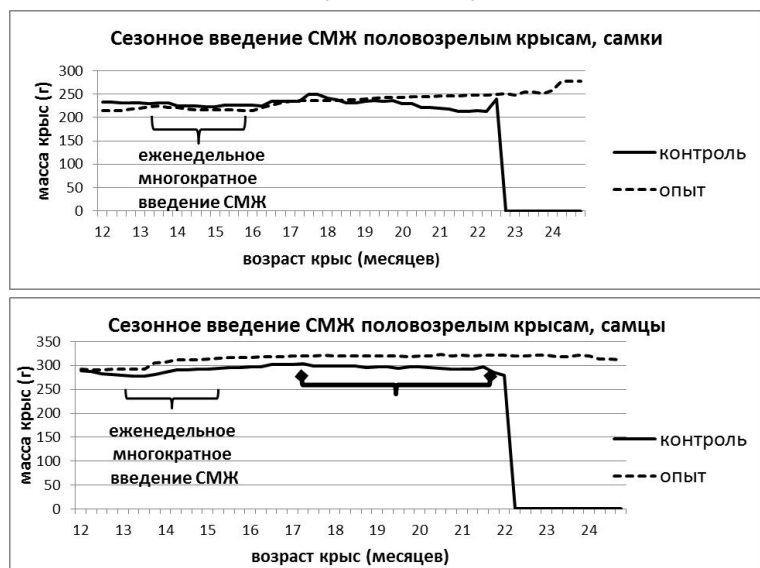


Рис. 5. Динамика прироста массы крыс на втором году жизни при длительном курсовом введении СМЖ еженедельно на протяжении 14-15-го месяцев жизни.

об адаптации к ксеногенному биологически активному многокомпонентному препарату СМЖ со стороны эндокринной и иммунной систем в пренатальном периоде, за счет меньшей концентрации СМЖ, большей гибкости гуморальных механизмов регуляции (проникновение части материнских гормонов сквозь плацентарный барьер) и более высокой иммунологической толерантности в эмбриональный и плодный период развития. Вероятно, большая масса крысят при рождении связана с трофическими эффектами СМЖ на материнский организм, а ускорение темпов прироста массы в первый месяц жизни обусловлена усиленной лактаци-

ей. По окончании подсосного периода усиленный рост крысят подопытной группы, по-видимому, вызван более совершенной адаптацией крупных и зрелых подопытных животных к самостоятельному питанию, а также изначально их большей массой. Половые характеристики воздействия СМЖ на прирост массы крыс в данных опытах подчиняются следующей закономерности: при введении СМЖ до наступления полового созревания, более выраженные изменения темпов роста выявляются у самок, после наступления полового созревания, напротив, у самцов, что связано с влиянием СМЖ на репродуктивные показатели [Ткач и др., 1988; Пикалюк и др., 2010]. Представляет интерес также наличие длительного эффекта от введения СМЖ - при прекращении инъекций СМЖ, изменения темпов прироста массы подопытных животных сохраняются во всех экспериментальных группах на протяжении трех месяцев наблюдения.

Опыты, проведенные со зрелыми крысами показали, что чем старше животное, тем меньший эффект оказывает СМЖ, независимо от режима ее введения. Так, в возрасте ранней половой зрелости положительный эффект введения ксеногенного ликвора на прирост массы значительно продолжительнее и выявлен у крыс обоего пола, по сравнению со зрелыми животными. Интересно также то, что еженедельные инъекции СМЖ приводят к выраженному ростостимулирующему эффекту у 90-суточных самок, а более интенсивный курс инъекций СМЖ через день самкам в возрасте семи месяцев не оказывает подобного результата. Однако, как в возрасте ранней половой зрелости, так и в возрасте расцвета репродуктивной функции увеличение прироста массы тела у самцов подопытной группы статистически значимо. По-видимому, более выраженный эффект влияния на рост самцов, по сравнению с самками - является закономерностью проявления половых особенностей эффектов, оказываемых ксеногенной СМЖ после наступления полового созревания. Изменения темпов роста подопытных животных при введении СМЖ, по-видимому, связаны с воздействием гормонов гипоталамо-гипофизарно-эпифизарной системы. В условиях быстрого роста ювенильных крыс лабильные центры гипоталамуса легко реагируют на изменения гомеостаза, вызванные введением СМЖ, и трансформируют гуморальные перестройки внутренней среды в общий процесс, определяющий ход развития [Ткач и др., 1988]. Как видно, выявленные нами закономерности изменения массы крыс под влиянием ксеноликвора ставят ряд вопросов с по-

зицій взаємодіяння між звеннями єдиної нейроімунноендокринної регуляторної системи в онтогенезі млекопитаючих.

### Висновки і перспективи дальніших розробок

1. При парентеральному введенні СМЖ в пренатальному періоді відбувається збільшення темпів росту крыс.
2. При введенні СМЖ новонародженим крысам відбувається зниження темпів росту крыс.
3. Ін'єкції СМЖ в віці ранньої половозрілості призводять до вираженого ростиимулюючого ефекту у крыс.

### Література

- Анохин П.К. Принципы системной организации функций /П.К.Анохин.- М.: Наука, 1973.- С.5-61.
- Бессалова Е.Ю. Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на рост и развитие млекопитающих /Е.Ю.Бессалова //Актуальні питання біології та медицини: зб. наук. праць за матеріалами VI Міжрег. наук. конф., Луганськ, 22-23 тр. 2008 р.- Луганськ: Альма-матер, 2008.- С.20-21.
- Бессалова Е.Ю. Динамика массы млекопитающих при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости /Е.Ю.Бессалова, В.В.Ткач //Укр науково-мед. молодіжний журнал. Спец. випуск до 165-річчя НМУ та 125-річчя СНТ. Матер. 60 ювілейної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених "Актуальні проблеми сучасної медицини".- Київ, 2006.- С.50.
- Бессалова Е.Ю. Механизмы влияния спинномозговой жидкости при парентеральном ее введении на рост, структуру костей, половое созревание самок млекопитающих /Е.Ю.Бессалова, В.В.Ткач (мл.), В.В.Киселев //Укр. морфол. альманах.- 2007.- №2.- С.4-6.
- Ксеногенная спинномозговая жидкость и динамика морфологических критериев в онтогенезе белых крыс /В.В.Ткач, В.А.Королев, Н.С.Прохорова и др. //Фундаментальные и прикладные вопросы морфологии: сб. науч. тр. КМИ.- Симферополь, 1988.- Т.120.- С.67-71.
- Ликвор как гуморальная среда организма /[Пикалюк В.С., Бессалова Е.Ю., Ткач В.В. (мл) и др.]- Симферополь: ИТ "АРИАЛ", 2010.- 192с.
- Моисеев Н.Н. Универсум. Информация. Общество /Н.Н.Моисеев.- М.: Устойчивый мир, 2001.- 200с.

### ДИНАМІКА ПРИРОСТУ МАСИ ЩУРІВ ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ КСЕНОГЕННОЇ СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ В РІЗНІ ПЕРІОДИ ОНТОГЕНЕЗУ

Бессалова Е.Ю.

**Резюме.** У статті описані біологічні ефекти спинномозкової рідини як гуморального середовища організму, при її парентеральному введенні, на показники зростання білих щурів залежно від режиму її введення, віку і статі тварини-реципієнта. Причина виявлених ефектів - в наявності біологічно активних речовин у складі ліквору і його комплексної дії на нейроімунноендокринну регуляторну систему.

**Ключові слова:** спинномозкова рідина, маса, білі щури.

### DYNAMICS OF RATS' MASS INCREASE AFTER INJECTION OF XENOGENIC CEREBROSPINAL FLUID IN DIFFERENT PERIODS ITS DEVELOPMENT

Bessalova Y.Y.

**Summary.** The biological effects of cerebrospinal fluid on the white rats' growth after its parenterally injection are described in the article. It was found that cerebrospinal fluid caused different effects depending on the chart of its introduction, age and sex of rats. It is associated with the presence of broad spectrum of biological active substances in mammalian cerebrospinal fluid and its complex effects on neuroimmunoendocrine regulatory system.

**Key words:** cerebrospinal fluid, mass, white rat.

© Білошицький В.В., Михальський С.А., Квітницька-Рижова Т.Ю.

УДК: 616.831-001-092.9.259:616.1/.9-055.5/.7-092]-085

### СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІТОХОНДРІЙ КЛІТИН ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ ТА ГЕННІЙ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ГЕНУ АПОЕ3

Білошицький В.В., Михальський С.А., Квітницька-Рижова Т.Ю.

ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", (вул. Мануїльського, 32, м.Київ, 04050, Україна); ДУ "Інститут геронтології ім. акад. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України" (вул. Вишгородська, 67, м.Київ, 04114, Україна)

зицій взаємодіяння между звеннями єдиної нейроімунноендокринної регуляторної системи в онтогенезі млекопитаючих.

### Висновки і перспективи дальніших розробок

1. При парентеральному введенні СМЖ в пренатальному періоді відбувається збільшення темпів росту крыс.
2. При введенні СМЖ новонародженим крысам відбувається зниження темпів росту крыс.
3. Ін'єкції СМЖ в віці ранньої полової зрілості призводять до вираженого ростостимулюючого ефекту у крыс.

### Література

- Анохин П.К. Принципы системной организации функций /П.К.Анохин.- М.: Наука, 1973.- С.5-61.
- Бессалова Е.Ю. Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на рост и развитие млекопитающих /Е.Ю.Бессалова //Актуальні питання біології та медицини: зб. наук. праць за матеріалами VI Міжрег. наук. конф., Луганськ, 22-23 тр. 2008 р.- Луганськ: Альма-матер, 2008.- С.20-21.
- Бессалова Е.Ю. Динамика массы млекопитающих при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости /Е.Ю.Бессалова, В.В.Ткач //Укр науково-мед. молодіжний журнал. Спец. випуск до 165-річчя НМУ та 125-річчя СНТ. Матер. 60 ювілейної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених "Актуальні проблеми сучасної медицини".- Київ, 2006.- С.50.
- Бессалова Е.Ю. Механизмы влияния спинномозговой жидкости при парентеральном ее введении на рост, структуру костей, половое созревание самок млекопитающих /Е.Ю.Бессалова, В.В.Ткач (мл.), В.В.Киселев //Укр. морфол. альманах.- 2007.- №2.- С.4-6.
- Ксеногенная спинномозговая жидкость и динамика морфологических критериев в онтогенезе белых крыс /В.В.Ткач, В.А.Королев, Н.С.Прохорова и др. //Фундаментальные и прикладные вопросы морфологии: сб. науч. тр. КМИ.- Симферополь, 1988.- Т.120.- С.67-71.
- Ликвор как гуморальная среда организма /[Пикалюк В.С., Бессалова Е.Ю., Ткач В.В. (мл) и др.]- Симферополь: ИТ "АРИАЛ", 2010.- 192с.
- Моисеев Н.Н. Универсум. Информация. Общество /Н.Н.Моисеев.- М.: Устойчивый мир, 2001.- 200с.

### ДИНАМІКА ПРИРОСТУ МАСИ ЩУРІВ ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ КСЕНОГЕННОЇ СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ В РІЗНІ ПЕРІОДИ ОНТОГЕНЕЗУ

Бессалова Е.Ю.

**Резюме.** У статті описані біологічні ефекти спинномозкової рідини як гуморального середовища організму, при її парентеральному введенні, на показники зростання білих щурів залежно від режиму її введення, віку і статі тварини-реципієнта. Причина виявлених ефектів - в наявності біологічно активних речовин у складі ліквору і його комплексної дії на нейроімунноендокринну регуляторну систему.

**Ключові слова:** спинномозкова рідина, маса, білі щури.

### DYNAMICS OF RATS' MASS INCREASE AFTER INJECTION OF XENOGENIC CEREBROSPINAL FLUID IN DIFFERENT PERIODS ITS DEVELOPMENT

Bessalova Y.Y.

**Summary.** The biological effects of cerebrospinal fluid on the white rats' growth after its parenterally injection are described in the article. It was found that cerebrospinal fluid caused different effects depending on the chart of its introduction, age and sex of rats. It is associated with the presence of broad spectrum of biological active substances in mammalian cerebrospinal fluid and its complex effects on neuroimmunoendocrine regulatory system.

**Key words:** cerebrospinal fluid, mass, white rat.

© Білошицький В.В., Михальський С.А., Квітницька-Рижова Т.Ю.

УДК: 616.831-001-092.9.259:616.1/.9-055.5/.7-092]-085

### СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІТОХОНДРІЙ КЛІТИН ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ ТА ГЕННІЙ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ГЕНУ АПОЕ3

Білошицький В.В., Михальський С.А., Квітницька-Рижова Т.Ю.

ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", (вул. Мануїльського, 32, м.Київ, 04050, Україна); ДУ "Інститут геронтології ім. акад. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України" (вул. Вишгородська, 67, м.Київ, 04114, Україна)

**Резюме.** Мета роботи - електронно-мікроскопічне дослідження стану мітохондрій у тілах і аксонах нейронів, а також у гліюцитах гіпокампу при тяжкій черепно-мозковій травмі (ЧМТ) в експерименті, а також можливостей корекції патологічних змін методом генної терапії, направленої на індукцію синтезу в нервовій тканині ізоформи  $\epsilon 3$  аполіпопротеїну E. Тяжку дифузну ЧМТ завдавали щурам під загальною анестезією в результаті вільного падіння вантажу вагою 450 г з висоти 1,5 м. Внутрішньошлуночкова інфузія катіонних ліпосом DOTAP, що несли 25 мкг плазмідного вектору pCMV-SPORT6 з кДНК гену APOE3 виконували за допомогою осмотичних pomp ALZET. Тяжка ЧМТ в експерименті характеризується порушенням цито-архітектоніки гіпокампа з розвитком деструктивно-дистрофічних змін усіх елементів мозку (нейронів, глії, капілярів). Характерною рисою такого ураження є пошкодження мітохондрій нейронів і гліюцитів гіпокампа у вигляді їх набряку, вакуолізації, пошкодження мембран та деструкції крист. Ліпосомальна трансфекція головного мозку плазмідним вектором справляє позитивний лікувальний ефект при ЧМТ, у тому числі й за рахунок зменшення пошкодження мітохондрій (з 70% у групі ЧМТ до 55% у групі ЧМТ+Пл), а також перерозподілу співвідношення цих органел у різному функціональному стані в напрямку його нормалізації.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, генна терапія, аполіпопротеїн E, ультраструктура, мітохондрії.

### Вступ

У сучасному суспільстві внаслідок урбанізації та росту скупчення населення, зростання числа транспортних засобів й інтенсивності перевезень, а також розвитку промислового виробництва спостерігається зростання частоти травматизму. Об'єктом особливої уваги лікарів і вчених продовжує залишатись проблема черепно-мозкової травми (ЧМТ).

ЧМТ ініціює каскад біохімічних, клітинних і молекулярних процесів, що беруть участь у розвитку вторинних ушкоджень головного мозку. Великий об'єм наукової інформації показує, що ключову роль у посттравматичній загибелі нейронів відіграють мітохондрії, оскільки, з одного боку, вони інтегрують сигнали, що викликають структурні й функціональні порушення, а, з іншого боку, ампліфікують ці сигнали через активацію декількох протеолітичних каскадів, результатом яких є відстрочена клітинна смерть. Нездатність пошкоджених мітохондрій забезпечити енергетичні потреби клітин є особливо небезпечною саме для нейронів, функціональна активність яких залежить від оксидативного метаболізму та цілісності ланцюга транспорту електронів у мітохондріях [Soustiel, Larisch, 2010].

Метою роботи було електронно-мікроскопічне дослідження стану мітохондрій у тілах і аксонах нейронів, а також у гліюцитах CA1 зони гіпокампа при тяжкій ЧМТ в експерименті, а також можливостей корекції патологічних змін методом генної терапії, направленої на індукцію синтезу в нервовій тканині ізоформи  $\epsilon 3$  аполіпопротеїну E (АпоЕ3 означає білок; апоЕ3 означає ген).

### Матеріали та методи

Дослідження виконано на дорослих (6-8 місяців) щурах-самцях лінії Wistar, з масою тіла від 350 до 400 г (розведення віварію Інституту нейрохірургії), які були розподілені на 4 групи:

- *Контроль* - група інтактних тварин (5 щурів).

- *Пл* - тваринам встановлювали в лівий боковий шлуночок мозку канюлю, яку з'єднували з встановленим під шкіру спини резервуаром (осмотичною помпою, що забезпечувала інфузію протягом 25 годин, із швидкістю 1 мкг/годину), для внутрішньошлуночкової інфузії катіонних ліпосом з плазмідним вектором, який ніс ген апоЕ3 (5 щурів).

- *ЧМТ* - група тварин з експериментальною ЧМТ (5 щурів).

- *ЧМТ+Пл* - тваринам завдавали експериментальну ЧМТ (таким же чином, як і в групі ЧМТ) і встановлювали протягом кількох хвилин канюлю (таким же чином, як і в групі Пл) (6 тварин).

Тяжку ЧМТ завдавали щурам у результаті вільного падіння вантажу вагою 450 г з висоти 1,5 м. Експериментальну ЧМТ і всі хірургічні маніпуляції виконували під загальним наркозом, який забезпечували внутрішньом'язовою ін'єкцією розчину каліпсолу в дозі 0,7 мг/кг. У якості лікувального препарату досліджували комплекс катіонних ліпосом DOTAP Methosulfate (виробництво Sigma) і 25 мкг плазмідного вектору pCMV-SPORT6 (виробництво Invitrogen), що містив ген апоЕ3 під контролем цитомегаловірусного промотору.

Для морфологічного дослідження через 10 діб після завдання травми та/або введення плазмідного вектору тварин виводили з експерименту шляхом внутрішньочеревної ін'єкції розчину тіопентал-натрію (200 мг/кг). Для електронно-мікроскопічного дослідження вирізали тонкі (завтовшки 0,5 мм) зрізи гіпокампа й фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду впродовж 6 годин при 4°C. Після цього шматочки промивали у фосфатному буфері (pH 7,4) протягом 2 годин і дофіксували в 1% розчині OsO<sub>4</sub> на фосфатному буфері (pH 7,4) упродовж 2 годин. Подальше зневоднення в спиртах (70% етанол містив 2% ураніацетату) та ацетоні, а також заливку в смолу (епон-аралдитна суміш) виконували за загальноприйнятим методом. У подальшому виготовляли фронтальні напівтонкі зрізи (завтовшки 1 мкм) гіпокампальної ділянки, які поміщали на предметне скло в краплю 5% водного розчину ацетону, висушували й фарбували толуїдиновим синім. Ультратонкі зрізи товщиною 60-70 нм виготовляли на ультратомі LKB-III (Швеція), контрастували їх 2% розчином ураніацетату й цитрату свинцю, потім досліджували за допомогою електронного мікроскопу ПЕМ-125К ("Selmi", Україна) при прискорювальній напрузі 60 кВ.

Електронно-мікроскопічні мікрофотографії гіпокампальної зони, окрім якісного аналізу стану клітин, використовували також для підрахунку частки (у %) деструктивно змінених мітохондрій у цитоплазмі нейронів,

оцінюючи, таким чином, загальний рівень деструкції мітохондрій у цих клітинах. Для цього підраховували загальну кількість мітохондрій і кількість деструктивно змінених: різко набряклих, з деструкцією крист, вакуолізованих, або мієліноподібних. Таким чином, частку деструктивно змінених мітохондрій у цитоплазмі нейрона обраховували за формулою:

*("кількість деструктивно змінених мітохондрій" / "загальна кількість мітохондрій") · 100%.*

Кількість мікрофотографій, на котрих проводили підрахунок, приблизно складала 100 штук на одну тварину.

Крім оцінки загального рівня деструкції мітохондрій проводили диференційний аналіз характеру та ступеню вираженості їх деструктивних змін, а саме визначали (у %) частку незмінних, помірно набряклих (що характерно для активних органел), різко набряклих з початковими стадіями деструкції мембран і найбільш деструктивно змінених, серед яких переважну кількість складали вакуолізовані форми з тотальною деструкцією крист.

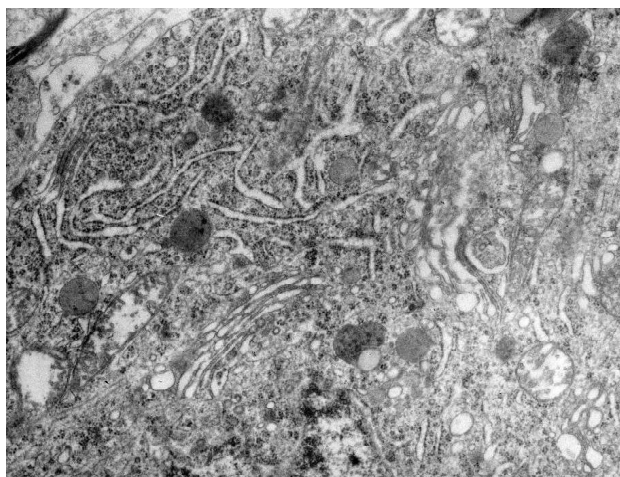
Статистичну обробку отриманих результатів проводили в пакеті "Statistica 5.5" з використанням непараметричних методів оцінки даних. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним із отриманих варіаційних рядів, середні значення за кожною ознакою, що вивчали, та стандартні відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні.

### **Результати. Обговорення**

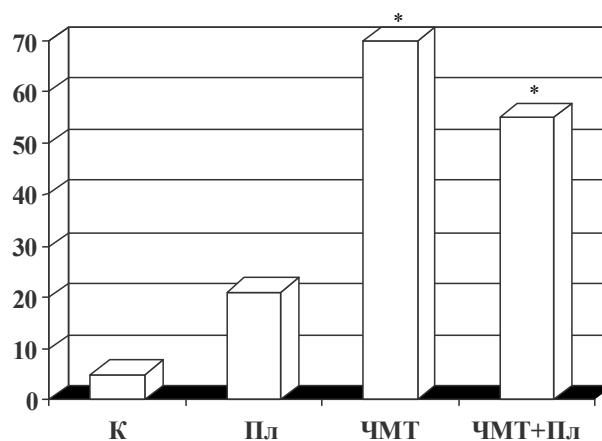
Як було показано в наших попередніх роботах [Михальський і др., 2008], тяжка дифузна ЧМТ у щурів на 10 добу після травми характеризується наявністю пошкодження цитоархітектоніки гіпокампа з розвитком деструктивно-дистрофічних змін всіх елементів нервової тканини (нейронів, глії) і капілярів. Характерними ознаками такого ураження є нейрональна депопуляція гіпокампа, набряк перикапілярних структур, реактивний гліоз, запальна реакція та активація мікроглії, дистрофічні зміни нейронів і гліоцитів у вигляді значних накопичень ліпофусцину й залишкових тілець, дифузне аксональне пошкодження.

Ушкодження гіпокампа при експериментальній ЧМТ обумовлює розвиток порушень когнітивних функцій, зокрема зниження просторової пам'яті й здатності до навчання, і розвиток змін дослідницької поведінки й емоційного стану тварин, що відображає наявність у них підвищеного рівня стресу й тривожності [Белошицький і др., 2009; Білошицький та ін., 2010].

У щурів групи ЧМТ на ультраструктурному рівні нами було виявлено значні деструктивно-дистрофічні зміни в усіх клітинних елементах СА1-зони гіпокампа. У цитоплазмі нейронів серйозних змін зазнавали мітохондрії - переважали деструктивно змінені форми (вакуолізовані, з деструкцією крист) (рис. 1). У клітинах з великою



**Рис. 1.** Ділянка нейрона СА1 зони гіпокампа після ЧМТ: гіпертрофія та набряк мітохондрій з дисконкомплексацією крист, гіперплазія та розширення цистерн апарату Гольджі та канальців ендоплазматичної сітки з локальними порушеннями їх ультраструктури, накопиченням різних включень у цитоплазмі (x9600).



**Рис. 2.** Частка деструктивно змінених мітохондрій у цитоплазмі нейронів. \* - достовірна різниця в порівнянні з контролем.

часткою деструктивно змінених мітохондрій зустрічались мітохондрії з ушкодженими мембранами. Виявлено велику кількість гіпертрофованих мітохондрій, але саме в них найчастіше відзначалися деструктивні перетворення - локальні, що охоплювали частину органели, або тотальні, що охоплювали всю мітохондрію. Залишки мітохондріальних мембран включались у залишкові тільця та гранули ліпофусцину, чисельність яких значно збільшувалась: від 1-4 гранул у контролі, до 10 і більше - при ЧМТ, зростав і розмір окремих гранул. Велика кількість зруйнованих мітохондрій може свідчити не тільки про порушення енергозабезпечення клітини, але й про активацію процесів апоптозу.

Як показали морфометричні дослідження, частка деструктивно змінених мітохондрій при ЧМТ зростає в десятки разів у порівнянні з контрольними тваринами (рис. 2).



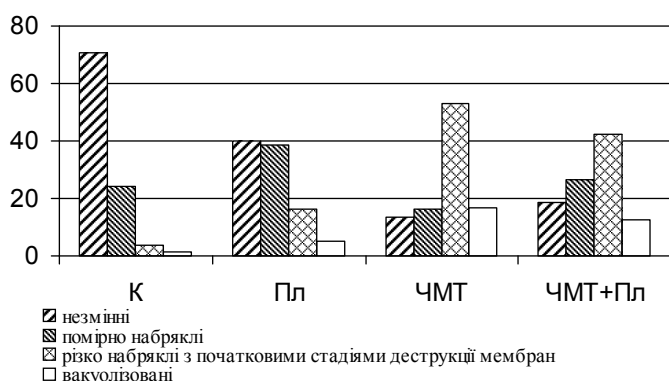


Рис. 3. Розподіл мітохондрій у цитоплазмі нейронів CA1 зони гіпокампа за вираженістю деструктивних змін.

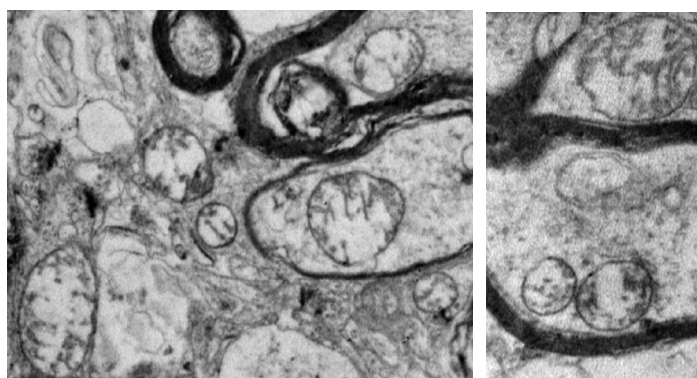


Рис. 4. Деструктивні зміни у нейропілі CA1 зони гіпокампа після ЧМТ; мітохондрії на різних стадіях деструкції (x16000).

Аналіз характеру ушкодження мітохондрій свідчить про те, що після травми переважну частину деструктивно змінених органел складають їх різко набряклі форми, з початковими стадіями деструкції (рис. 3). При цьому змінюється форма гістограми розподілу мітохондрій. У групі ЧМТ спостерігається зменшення активних форм мітохондрій - нормальних і помірно набряклих - за рахунок значного зростання частки різко набряклих з початковими стадіями деструкції мембран і вакуолізованих форм.

Ультраструктурні зміни виявлялися не лише в перикаріонах, але й у відростках нервових клітин. Відзначено пошкодження більш як третини мієлінових волокон. Досить характерною реакцією при ЧМТ є ушкодження аксонів у вигляді їхнього набряку, дезінтеграції, гомогенізації й деструкції внутрішньоклітинних структур. Значні зміни стосувалися і мітохондрій - відзначався їхній різкий набряк аж до дисконкомплексації крист і утворення оптично пустих вакуолей (рис. 4).

Все це супроводжувалось загибеллю нейронів гіпокампа, що було виявлено нами при підрахунку їх кількості на одиницю довжини пірамідального шару гіпокампа, а також порушенню його цитоархітекtonіки, що виявлялося як на світлооптичному, так і на електронно-мікроскопічному рівнях [Михальський і др., 2008].

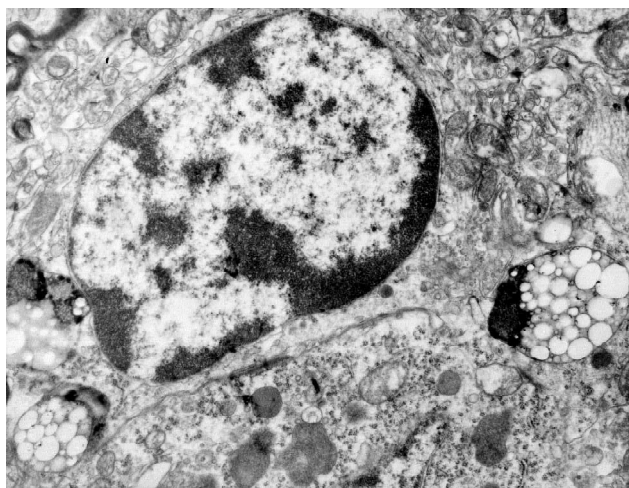
Суттєві зміни спіткали й гліальні компоненти нерво-

вої тканини при експериментальній ЧМТ, де також відбувалися глибокі деструктивні зміни мітохондрій, які були навіть більш вираженими, ніж у нейронах (рис. 5). У гліюцитах кількість гранул ліпофусцину також збільшувалась в більшій мірі, ніж у нейронах. При цьому різко зростає і об'єм гранул. Спостерігалось також збільшення кількості та розмірів залишкових тілець. Навколо більшості капілярів спостерігався набряк перикапілярних відростків астроцитів, який в деяких випадках виявлявся дуже масштабним.

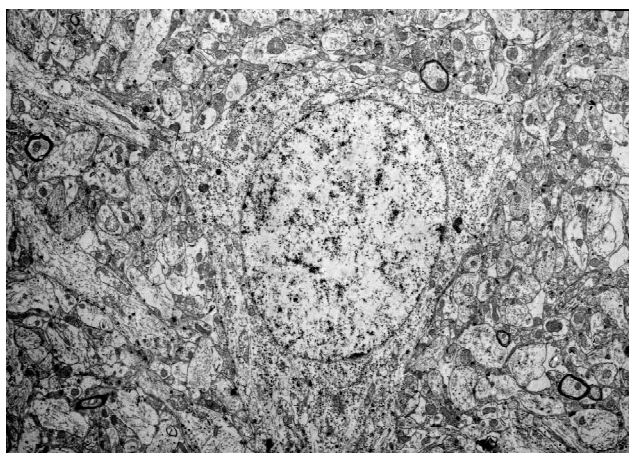
При застосуванні генної терапії шляхом внутрішньошлуночкового введення плазмідного вектора, що несе ген апоЕ3 (група ЧМТ+Пл), відзначена менша інтенсивність та поширеність викликаних ЧМТ деструктивно-дистрофічних змін у нейронах і глії (рис. 6). Індукція синтезу АпоЕ3 позитивно впливала на ЦНС і запобігала розвитку зон вторинної дезінтеграції у травмованому мозку. В цитоплазмі нейронів частка деструктивно змінених мітохондрій була меншою, ніж у групі тварин з ЧМТ, що не отримували терапії, і становила 55%, в порівнянні з 70% в групі ЧМТ (див. рис. 2). Як показав диференційний аналіз структурних змін мітохондрій, генна терапія знижує не лише загальний рівень деструкції, але й змінює співвідношення органел, що знаходяться у різному функціональному стані, тобто в групі ЧМТ+Пл дещо збільшувалась частка незмінних та функціонально активних (помірно набряклих) органел за рахунок зменшення деструктивних форм - різко набряклих з початковими стадіями деструкції мембран і вакуолізованих (див. рис. 3).

У групі ЧМТ+Пл для мітохондрій аксонів також досить вираженим було порушення структури крист і набряк аж до вакуолізації органел. Однак частка таких вакуолізованих мітохондрій у нейритах знижувалася, так само, як і в соматичній частині нейронів (див. рис. 3 і 6). Генна терапія позитивно впливає на якісний склад мітохондрій аксонів, зменшуючи негативний вплив травми - спостерігалось збільшення не лише частки незмінних органел, але й зменшення долі різко набряклих і вакуолізованих форм. При цьому зростала доля помірно набряклих (активованих) органел. Мієлінові оболонки аксонів були нормальної структури або мали незначні деструктивні зміни у вигляді їх розшарування. Багато в чому відновлювалася структура нейропілі. Набряк аксонів також був значно знижений у порівнянні із групою ЧМТ.

Розвиток функціонального дефіциту після ЧМТ пов'язаний з декількома механізмами. Механічне пошкодження тканини у вигляді розривів, розтягнення та зсувної деформації ("shearing") нейронів у момент завдання травми відоме як *первинне пошкодження*. У подальшому розгортається каскад нейрохімічних і нейрофізіологічних зрушень, який призводить до ушкодження нейронів, що за своїм масштабом значно перевищує об'єм пер-



**Рис. 5.** Олігодендроцит та ділянка нейрону CA1 зони гіпокампа після ЧМТ: деструктивні зміни мітохондрій в обох клітинах, накопичення крупних залишкових тілець у гліюциті та ліпофусцину в нейроні (x9600).



**Рис. 6.** Нейрон CA1 зони гіпокампа. Нормалізація ультраструктури під впливом генної терапії (група ЧМТ+Пл) (x9600).

винного пошкодження. Цей процес, який призводить до *вторинного пошкодження* мозку, розвивається за декількома напрямками, що включають запалення, окисдаивний стрес, іонний дисбаланс, підвищену проникність судин та мітохондриальну дисфункцію. Ці процеси обумовлюють розвиток набряку головного мозку, підвищення внутрішньочерепного тиску та порушення мозкової перфузії. Така комбінація зрушень клітинних структур і фізіологічних процесів призводить до посиленої загибелі нервових клітин, збільшення об'єму пошкодження та розвитку функціонального дефіциту - неврологічних і функціональних наслідків травми [Bramlett, Dietrich, 2004]. З іншого боку, оскільки розвиток вторинних пошкоджень мозку після ЧМТ є протяжним у часі процесом, що еволюціонує протягом годин, днів і навіть місяців, існування такого терапевтичного вікна уможливорює застосування методів лікування, що володіють потенціалом гальмувати вторинні ушкодження та поліпшувати наслідки травм [Vink et al., 2003].

Вторинні пошкодження нервових клітин при ЧМТ можуть бути як некротичними, так і апоптозними [Pohl et al., 1999]. До чинників, що визначають, чи піддається клітина некрозу, або апоптозу, належать стадія її розвитку, клітинний тип, тяжкість мітохондріального пошкодження та наявність АТФ у кількостях, достатніх для здійснення програми апоптозу [Taylor et al., 1999]. Зокрема, при експериментальних забоях головного мозку в мишей попередником некрозу, на відміну від апоптозу, є масивний вихід мітохондріального цитохрому С до цитозолу, що свідчить про тяжкість пошкодження мітохондрій [Lewen et al., 2001]. Клітини, здатні відновити функцію мітохондрій, переживають фазу некрозу й надалі піддаються апоптозу [Allen et al., 1999].

Мітохондрії грають ключову роль не тільки у енергозабезпеченні клітин, а й у розвитку апоптозу [Susin et al., 1999]. У теперішній час переглянуто положення про визначальну роль клітинного ядра в регуляції апоптозу на користь відведення центрального місця в процесі клітинної смерті мітохондріям [Susin et al., 1998]. Вирішальним в індукції апоптозу є порушення цілісності мітохондріальних мембран. У більшості моделей апоптозу мітохондріальні зміни передують подальшим етапам каскаду апоптозу - активації каспаз і ендонуклеаз [Susin et al., 1998; 1999]. Відкриття пор мітохондріальних мембран провокується підвищенням концентрації внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  [Krajewski et al., 1999], окисленням піримідинових нуклеотидів, продукцією в мітохондріях реактивних сполук кисню і збільшенням у мітохондріях числа вільних іонів  $Ca^{2+}$  [Lemasters et al., 1998]. У свою чергу, відкриття мітохондріальних пор призводить до надмірного надходження в мітохондрії води, їх набухання і порушення цілісності зовнішньої мітохондріальної мембрани [Martinou et al., 1999]. Зміни цілісності мітохондріальних мембран охоплюють як зовнішню, так і внутрішню мембрани, призводячи до порушення трансмембранного потенціалу  $\Delta\Psi_m$  (Дельта-Пси-М) і звільненню міжмембранних білків через зовнішню мембрану до цитозолу [Susin et al., 1998]. Міжмембранний простір мітохондрій містить декілька білків, які, виходячи у внутрішньоклітинний простір, беруть участь у запуску наступної фази апоптозу. До таких протеїнів належать: 1) цитохром С; 2) апоптоз-індукуючий фактор (AIF); 3) сполука з DNA-азною активністю [Susin et al., 1999]. Цитохром С, вивільнившись із мітохондрій, бере участь в активації каспаз, зокрема каспази-3 [Martinou et al., 1999]. Рядом досліджень показано, що в мітохондріях містяться прокаспази-2 і 9 [Susin et al., 1999; Krajewski et al., 1999]. При відкритті пор мітохондрій ці проензими виходять з мітохондрій, активуються і беруть участь в наступній фазі апоптозу [Susin et al., 1999].

Критичними факторами розвитку дифузного аксонального пошкодження при ЧМТ також є порушення кальцієвого гомеостазу та дисфункція мітохондрій аксонів. Після травми підвищується проникність мембран, що призводить до входу в аксони позаклітинного

Ca<sup>2+</sup> [Wolf et al., 2001]. Кальцієве навантаження обумовлює швидке набухання мітохондрій аксонів, деполяризацію їхніх мембран, відкриття пор мітохондріальних мембран і вивільнення факторів, що ініціюють апоптоз [Buki, Povlishock, 2006]. Результатом підвищеної концентрації Ca<sup>2+</sup> в аксонах є також активація ензимів, які розщеплюють ключові структурні білки, відповідальні за підтримку форми аксонів та аксонального транспорту. Це, зрештою, призводить до акумуляції транспортаних протеїнів, набухання аксонів і, в остаточному підсумку, до їхньої дезінтеграції [Maxwell et al., 1997]. Зокрема, доведено активацію кальпаїн-залежного [Buki et al., 1999] та каспаза-залежного [Keane et al., 2001] шляхів протеолізу в аксонах нейронів.

Як повідомлялося нами раніше, ліпосомальна трансфекція тканини головного мозку плазмідним вектором з геном апоЕ3 позитивно впливає на структуру й ультраструктуру гіпокампа - скорочує ЧМТ-індуковану загибель нейронів та поліпшує їх якісний склад, знижує рівень реактивного гліозу і перикапілярного набряку, виразність ознак мікрогліальної активації та запальних явищ, накопичення ліпофусцину [Михальський і др., 2008]. Це супроводжується прискоренням регресу неврологічної симптоматики та когнітивного дефіциту в експериментальних тварин [Белошицький і др., 2009; Білошицький та ін., 2010].

Результати нашого дослідження показали, що АпоЕ3, додатковий синтез якого в нервовій тканині індуковано шляхом генної терапії, може справляти позитивний лікувальний ефект, у тому числі й за рахунок зменшення ступеню пошкодження мітохондрій при ЧМТ. Спостерігається не тільки зменшення загального рівня деструкції мітохондрій (70% - при ЧМТ, 55% - у групі ЧМТ+Пл, див. рис.2), але й змінюється співвідношення цих органел, що знаходяться у різних функціональних станах - в напрямку його нормалізації (див. рис. 3). Точні механізми, за допомогою яких АпоЕ викликає обмеження структурних проявів і функціональних наслідків ЧМТ, досліджені недостатньо, хоча можливими поясненнями можуть бути впливи на нейрогенез, запальну відповідь, процесінг Аβ і метаболізм нейронів [Crawford et al., 2009]. Дослідження останніх років демонструють антиапоптозні властивості АпоЕ3. Зокрема показано, що АпоЕ3, зв'язавшись з білком рецептору ліпопротеїнів низької щільності (low-density lipoprotein receptor-related

protein), гальмує апоптоз нейронів через включення шляху внутрішньоклітинної сигналізації, що передбачає активацію протеїн-кінази Сδ та інактивацію глікоген-синтазної кінази 3β [Hayashi et al., 2010].

З урахуванням наведених літературних даних наші результати свідчать про ефективність внутрішньошлуночкового введення катіонних ліпосом з плазмідним вектором, що несе ген апоЕ3, при ЧМТ, підтверджують перспективність використання генної терапії при травматичних ураженнях мозку, а також указують на необхідність виконання подальших досліджень у цьому напрямку.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Тяжка ЧМТ в експерименті характеризується порушенням цитоархітекτονіки гіпокампа з розвитком деструктивно-дистрофічних змін елементів нервової тканини (нейронів, глії) і капілярів. Характерною рисою такого ураження є пошкодження мітохондрій нейронів і гліоцитів гіпокампа у вигляді їх набряку, вакуолізації, пошкодження мембран та деструкції крист.

2. Ліпосомальна трансфекція клітин головного мозку плазмідним вектором, що несе ген ізоформи ε3 апоЕ людини, сприяє зменшенню глибини та поширеності пошкодження мітохондрій у тілах і аксонах нейронів, а також у гліоцитах при експериментальній черепно-мозковій травмі. Це корелює з позитивним впливом на структуру й ультраструктуру гіпокампа, зниженням рівня реактивного гліозу і перикапілярного набряку, виразності ознак мікрогліальної активації та запальних явищ, дифузного аксонального пошкодження, накопичень ліпофусцину.

3. Аполіпопротеїн Е, додатковий синтез якого в нервовій тканині індуковано шляхом генної терапії, може справляти позитивний лікувальний ефект при ЧМТ, у тому числі й за рахунок зменшення пошкодження мітохондрій.

Наші результати свідчать про терапевтичну ефективність внутрішньошлуночкового введення катіонних ліпосом з плазмідним вектором, що несе ген апоЕ3, при ЧМТ і підтверджують перспективність використання генної терапії при травматичних ураженнях головного мозку, а також указують на необхідність виконання подальших досліджень у цьому напрямку.

### Література

Влияние липосомальной трансфекции гена аполипопротеина Е3 на динамику неврологического и когнитивного дефицита при черепно-мозговой травме в эксперименте /В.В.Белошицкий, Н.Я.Гридина, Л.А.Цыба [и др.] //Укр. нейрохірург. журнал.- 2009.- №2.- С. 59-60.

Влияние трансфекции гена аполипопротеина Е человека на структуру гиппокампа и когнитивные нарушения

после черепно-мозговой травмы у крыс разного возраста /С.А.Михальский, В.В.Белошицкий, Л.А.Цыба [и др.] //Пробл. старения и долголетия.- 2008.- Т.17, №2.- С.240-258.

Вплив ліпосомальної трансфекції в клітини головного мозку гену апоЕ3 на дослідницьку поведінку та емоційний стан шурів після експериментальної черепно-мозкової травми /В.В.Білошицький, О.М.Велич-

ко, Н.Я.Гридина [та ін.] //Укр. нейрохірург. журнал.- 2010.- №2.- С.55-62.

Allen J.W. Combined mechanical trauma and metabolic impairment in vitro induces NMDA receptor-dependent neuronal cell death and caspase-3-dependent apoptosis /J.W.Allen, S.M.Knoblach, A.I.Faden //FASEB J.- 1999.- Vol.13, №13.- P.1875-1882.

Apolipoprotein E-containing lipoproteins

- protect neurons from apoptosis via a signaling pathway involving low-density lipoprotein receptor-related protein-1 /H.Hayashi, R.B.Campenot, D.E.Vance [et al.] //J.Neurosci.-2007.- Vol.27, №8.- P.1933-1941.
- Apolipoprotein E-genotype dependent hippocampal and cortical responses to traumatic brain injury /F.Crawford, M.Wood, S.Ferguson [et al.] // Neuroscience.- 2009.- Vol.159.- P.1349-1362.
- Apoptotic and antiapoptotic mechanisms after traumatic brain injury / R.W.Keane, S.Kraydieh, G.Lotocki [et al.] //J. Cereb. Blood Flow Metab.- 2001.- Vol.21, № 10.- P.1189-1198.
- Bramlett H.M. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences / H.M.Bramlett, W.D.Dietrich //J. Cereb. Blood Flow Metab.- 2004.- Vol.24.- P.133-150.
- Buki A. All roads lead to disconnection? Traumatic axonal injury revisited / A.Buki, J.T.Povlishock //Acta Neurochir. (Wien).- 2006.- Vol.148.- P.181-194.
- Magnesium attenuates persistent functional deficits following diffuse traumatic brain injury in rats /R.Vink, C.A.O'Connor, A.J.Nimmo [et al.] //Neurosci. Let.- 2003.- Vol.336.- P.41-44.
- Mitochondrial release of caspase-2 and -9 during the apoptotic process / S.A.Susin, H.K.Lorenzo, N.Zamzami [et al.] //J. Exp. Med.- 1999.- Vol.189, №2.- P.381-394.
- Maxwell W.L. A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review /W.L.Maxwell, J.T.Povlishock, D.L.Graham //J. Neurotrauma.- 1997.- Vol.14.- P.419-440.
- N-Methyl-D-aspartate antagonists and apoptotic cell death triggered by head trauma in developing rat brain /D.Pohl, P.Bittigau, M.J.Ishimaru [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1999.- Vol.96, №5.- P.2508-2513.
- Oxidative stress-dependent release of mitochondrial cytochrome c after traumatic brain injury /A.Lewen, M.Fujimura, T.Sugawara [et al.] //J. Cereb. Blood Flow Metab.- 2001.- Vol.21, №8.- P.914-920.
- Release of caspase-9 from mitochondria during neuronal apoptosis and cerebral ischemia /S.Krajewski, M.Krajewska, L.M.Ellerby [et al.] //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1999.- Vol.96, №10.- P.5752-5757.
- Soustiel J.F. Mitochondrial damage: a target for new therapeutic horizons / J.F.Soustiel, S.Larisch // Neurotherapeutics.- 2010.- Vol.7, №1.- P.13-21.
- Susin S.A. Mitochondria as regulators of apoptosis: doubt no more /S.A.Susin, N.Zamzami, G.Kroemer //Biochim. Biophys. Acta.- 1998.- Vol.1366, №1-2.- P.151-165.
- Taylor D.L. Oxidative metabolism, apoptosis and perinatal brain injury /D.L.Taylor, A.D.Edwards, H.Mehmet //Brain. Pathol.- 1999.- Vol.9, №1.- P.93-117.
- The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy / J.J.Lemasters, A.L.Nieminen, T.Qian [et al.] //Biochim. Biophys. Acta.- 1998.- Vol.1366, №1-2.- P.177-196.
- The release of cytochrome c from mitochondria during apoptosis of NGF-deprived sympathetic neurons is a reversible event /I.Martinou, S.Desagher, R.Eskes [et al.] //J. Cell Biol.- 1999.- Vol.144, №5.- P.883-889.
- The role of calpain-mediated spectrin proteolysis in traumatically induced axonal injury /A.Buki., R.Siman, J.Q.Trojanowski [et al.] //J. Neuropathol. Exp. Neurol.- 1999.- Vol.58.- P.365-375.
- Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels /J.A.Wolf, P.K.Stys, T.Lusardi [et al.] //J. Neurosci.- 2001.- Vol.21.- P.1923-1930.

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ КЛЕТОК ГИППОКАМПА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ И ГЕННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕНА APOE3**

**Белошицкий В.В., Михальский С.А., Квитницкая-Рыжова Т.Ю.**

**Резюме.** Цель работы - электронно-микроскопическое исследование состояния митохондрий в телах и аксонах нейронов, а также в глиоцитах гиппокампа при тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ) в эксперименте, а также возможностей коррекции патологических изменений методом генной терапии, направленной на индукцию синтеза в нервной ткани изоформы  $\epsilon 3$  аполипопротеина E. Тяжелая диффузная ЧМТ наносилась крысам под общей анестезией в результате свободного падения груза массой 450 г с высоты 1,5 м. Внутрижелудочковая инфузия катионных липосом DOTAP, несущих 25 мкг плазмидного вектора pCMV-SPORT6 с кДНК гена APOE3 выполнялась с помощью осмотических помп ALZET. Тяжелая ЧМТ в эксперименте характеризуется нарушением цитоархитектоники гиппокампа с развитием деструктивно-дистрофических изменений всех элементов мозга (нейронов, глии, капилляров). Характерной чертой такого поражения является повреждение митохондрий нейронов и глиоцитов гиппокампа в виде их отека, вакуолизации, повреждения мембран и деструкции крист. Липосомальная трансфекция головного мозга плазмидным вектором оказывает положительный лечебный эффект при ЧМТ, в том числе и за счет уменьшения повреждения митохондрий (от 70% в группе ЧМТ до 55% в группе ЧМТ+Пл), а также перераспределения соотношения этих органелл в разном функциональном состоянии в направлении его нормализации.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, генная терапия, аполипопротеин E, ультраструктура, митохондрии.

**THE STRUCTURAL CHANGES OF MITOCHONDRIA IN HIPPOCAMPAL CELLS AFTER EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY AND APOE3 GENE TRANSFER**

**Biloshytskiy V.V., Mikhalskiy S.A., Kvitnytska-Ryzhova T.Y.**

**Summary.** The goal of study was to estimate the condition of mitochondria in bodies and axons of neurons and gliocytes of hippocampus after severe traumatic brain injury (TBI) by electron microscopy, and the possibilities of such disorders correction by means of gene therapy that launches the synthesis of  $\epsilon 3$  isoform of apolipoprotein E in brain tissue. Severe diffuse TBI in rats was inflicted under overall anesthesia by free load weighing 450 g, falling from a 1.5 m elevation. The mixture of DOTAP liposome and 25  $\mu$ g of plasmid vector pCMV-SPORT6 with cDNA of APOE3 gene was infused intraventricularly using ALZET osmotic pumps. Severe experimental TBI is characterized by the damage of hippocampal cytoarchitectonics with destructive-dystrophic changes of all brain elements (neurons, glia, capillaries). The distinguishing feature of this damage is mitochondrial damage in hippocampal neurons and gliocytes with signs of edema, vacuolization, damage to membranes and destruction of cristae. The liposome-mediated brain tissue transfection with plasmid vector has a positive therapeutic effect after TBI including the decrease of mitochondrial damage (70% in TBI group compared to 55% in TBI+plasmid group), and rearrangement of proportion of these organelles in different functional

conditions towards its normalization.

**Key words:** traumatic brain injury, gene therapy, apolipoprotein E, ultrastructure, mitochondria.

© Черкасов Е.В.

УДК: 616.31-001.17:678.048:611.36

## УЛЬТРАСТРУКТУРА ТІЛЕЦЬ ТИМУСА (ТІЛЕЦЬ ГАССАЛЯ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ У ЩУРІВ

**Черкасов Е.В.**

Кафедра патоморфології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (бульв. Т.Шевченка, 13/7, м.Київ, 01601, Україна)

**Резюме.** Ультраструктурне дослідження показало, що в тимусі щурів у нормі є численні високо кератинізовані тільця Гассалья на різних етапах розвитку. За умов експериментальної опікової хвороби генез тільця Гассалья прискорюється. "Ядро" таких тільця складається з кератинових фібрил та клітин (тимоцитів, макрофагів, епітеліоретикулоцитів, плазмоцитів) на різних стадіях апоптозної деградації та лізиса.

**Ключові слова:** опікова хвороба, тимус, електронна мікроскопія.

### Вступ

Тільця Гассалья були вперше описані в тимусі в 1849 році [Hassall, 1849] британським вченим Arthur Hill Hassall, прізвище якого у вітчизняній науковій літературі з невідомих причин позначають як "Гассаль". З часів А.Н.Хассалл і дотепер тільця Гассалья визначають гетерогенними [Raica et al., 2006] та поліморфними [Micaud et al., 2009] утворами, структура та функції яких є предметом дискусії [Кветной и др., 2005; Мотуляк та ін., 2008; Watanbe et al., 2005].

Метою даного дослідження стало вивчення ультроструктури тільця Гассалья в тимусі щурів у нормі та за умов розвитку експериментальної опікової хвороби.

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження морфологічних змін у тимусі при опіковій хворобі (гострий період через 1, через 3 та через 7 діб) та за умов дії інфузійних колоїдно-гіперосмолярних препаратів HAES-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом було виконано на 63 щурах-самцях лінії Вістар масою 155-160 грам. Розчин HAES-LX-5% містить гідроксиетилкрохмаль з ММ 130000 Дальтон, ксилітол, натрію лактат, солі: натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду та магнію хлориду. Теоретична осмолярність препарату-890 мОсм/л. Лактопротеїн з сорбітолом (ЛПС) - це інфузійний препарат, який містить альбумін (5%), сорбітол (6%), натрію лактат (2,1%), а також електроліти у збалансованих кількостях. Теоретична осмолярність препарату - 1020 мОсм/л.

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985) і положеннями "Правил до клінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)".

Тварини були розділені на 7 груп: I - інтактні твари-

ни, II, III, IV - щури без термічної травми, яким проводили окрему інфузію 0,9% розчину NaCl, HAES-LX-5% та лактопротеїну із сорбітолом відповідно у дозі 10 мл/кг; V; VI; VII - тварини з опіком, яким за аналогічною схемою та у такому ж дозовому режимі окремо вводили досліджувані речовини.

Опік (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100°C. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку IIIA ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості.

Досліджувані розчини вводили внутрішньовенно протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у нижню порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегновій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчинів здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували 1 раз на добу.

Забір матеріалу проводили під наркозом. У тварин після декапітації робили розтин грудної порожнини і вирізали за допомогою леза невеликі шматочки тимуса. Матеріал для морфологічних досліджень обробляли за загальноприйнятою методикою.

Ультратонкі зрізи готували на ультрамікромомі "LKB", вивчали та фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи забарвлювали толудиним синім, вивчали та фотографували за допомогою світлового мікроскопа Olympus Vx15.

Експеримент був здійснений на базі науково-дослідного центру (директор - проф. Гунас І.В.) Вінницького

conditions towards its normalization.

**Key words:** traumatic brain injury, gene therapy, apolipoprotein E, ultrastructure, mitochondria.

© Черкасов Е.В.

УДК: 616.31-001.17:678.048:611.36

## УЛЬТРАСТРУКТУРА ТІЛЕЦЬ ТИМУСА (ТІЛЕЦЬ ГАССАЛЯ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ У ЩУРІВ

**Черкасов Е.В.**

Кафедра патоморфології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (бульв. Т.Шевченка, 13/7, м.Київ, 01601, Україна)

**Резюме.** Ультроструктурне дослідження показало, що в тимусі щурів у нормі є численні високо кератинізовані тільця Гассалья на різних етапах розвитку. За умов експериментальної опікової хвороби генез тільця Гассалья прискорюється. "Ядро" таких тільця складається з кератинових фібрил та клітин (тимоцитів, макрофагів, епітеліоретикулоцитів, плазмоцитів) на різних стадіях апоптозної деградації та лізиса.

**Ключові слова:** опікова хвороба, тимус, електронна мікроскопія.

### Вступ

Тільця Гассалья були вперше описані в тимусі в 1849 році [Hassall, 1849] британським вченим Arthur Hill Hassall, прізвище якого у вітчизняній науковій літературі з невідомих причин позначають як "Гассаль". З часів А.Н.Хассалл і дотепер тільця Гассалья визначають гетерогенними [Raica et al., 2006] та поліморфними [Micaud et al., 2009] утворами, структура та функції яких є предметом дискусії [Кветной и др., 2005; Мотуляк та ін., 2008; Watanbe et al., 2005].

Метою даного дослідження стало вивчення ультроструктури тільця Гассалья в тимусі щурів у нормі та за умов розвитку експериментальної опікової хвороби.

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження морфологічних змін у тимусі при опіковій хворобі (гострий період через 1, через 3 та через 7 діб) та за умов дії інфузійних колоїдно-гіперосмолярних препаратів HAES-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом було виконано на 63 щурах-самцях лінії Вістар масою 155-160 грам. Розчин HAES-LX-5% містить гідроксиетилкрохмаль з ММ 130000 Дальтон, ксилітол, натрію лактат, солі: натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду та магнію хлориду. Теоретична осмолярність препарату-890 мОсм/л. Лактопротеїн з сорбітолом (ЛПС) - це інфузійний препарат, який містить альбумін (5%), сорбітол (6%), натрію лактат (2,1%), а також електроліти у збалансованих кількостях. Теоретична осмолярність препарату - 1020 мОсм/л.

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985) і положеннями "Правил до клінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)".

Тварини були розділені на 7 груп: I - інтактні твари-

ни, II, III, IV - щури без термічної травми, яким проводили окрему інфузію 0,9% розчину NaCl, HAES-LX-5% та лактопротеїну із сорбітолом відповідно у дозі 10 мл/кг; V; VI; VII - тварини з опіком, яким за аналогічною схемою та у такому ж дозовому режимі окремо вводили досліджувані речовини.

Опік (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100°C. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку IIIA ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості.

Досліджувані розчини вводили внутрішньовенно протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у нижню порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегновій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчинів здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували 1 раз на добу.

Забір матеріалу проводили під наркозом. У тварин після декапітації робили розтин грудної порожнини і вирізали за допомогою леза невеликі шматочки тимуса. Матеріал для морфологічних досліджень обробляли за загальноприйнятою методикою.

Ультратонкі зрізи готували на ультрамікромомі "LKB", вивчали та фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи забарвлювали толудиним синім, вивчали та фотографували за допомогою світлового мікроскопа Olympus Vx15.

Експеримент був здійснений на базі науково-дослідного центру (директор - проф. Гунас І.В.) Вінницького

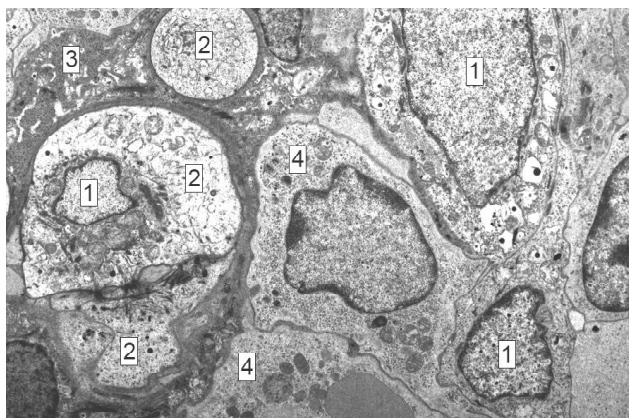
національного медичного університету ім. М.І.Пирогова. Електронно-мікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник - проф. Л.О.Стеченко) Інституту проблем патології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця.

**Результати. Обговорення**

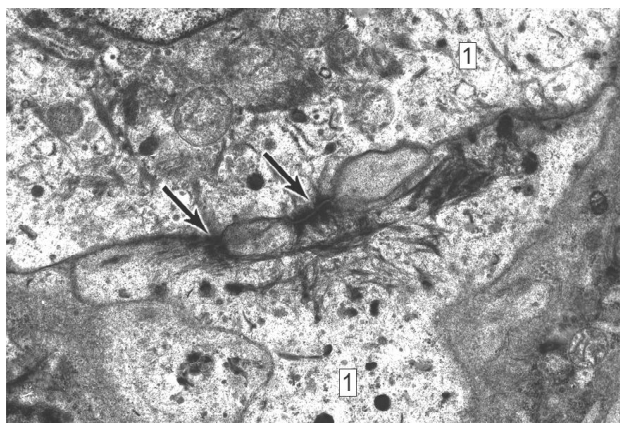
Одержані нами дані свідчать, що тільця Гассалья в нормі відрізняються за своєю будовою, яка залежить від їх розмірів.

У "центрі" дрібних тілець Гассалья розташовані "світлі" кератинізовані епітеліоретикулоцити, в електронно прозорому матриксі яких виразно виявляються гранули кератогіаліна і різноманітні за конфігурацією та ступенем структурованості складові цитоскелета - пучки тонофіламентів, кератинові фібрили (рис. 1). За своєю будовою такі кератинізовані епітеліоретикулоцити нагадують зернисті кератиноцити епідермісу [Lirrens et al., 2009]. Гранули кератогіаліна в цитоплазмі епітеліоретикулоцитів тілець Гассалья не оточені мембраною і групуються у маси різної конфігурації. Кератогіалінові маси асоційовані з пучками тонофіламентів і, разом із локалізованими поруч рибосомами, складають тонофібрилярно-кератогіалінові комплекси. Тонкофібрилярно-кератогіалінові комплекси (за рахунок того, що кератогіалін просочує тонофіламенти) є безпосереднім морфологічним попередником кератинових фібрил.

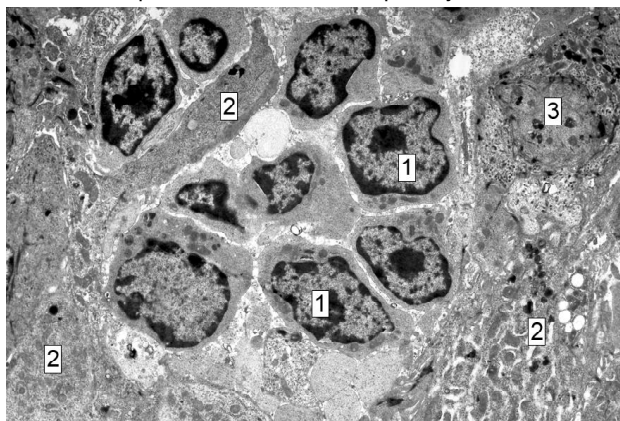
Зазвичай "центр" дрібних тілець Гассалья утворюють 2-3 зазначених епітеліоретикулоцита, що з'єднані потужними комплексами міжклітинних контактів у вигляді різних комбінацій симетричних і асиметричних десмосом (рис. 2). Ці спеціалізовані міжклітинні контакти переважно являють собою симетричні і паралельні ділянки ущільнення сусідніх плазмолем (десмосомальні пластинки). Пластинки розділені проміжком, в якому добре помітні центральна 2 бічні ламели дрібнозернистої



**Рис. 1.** Тільця Гассалья в тимусі інтактного щура (норма). 1 - ядро "світлого" кератинізованого епітеліоретикулоцита; 2 - цитоплазма "світлого" кератинізованого епітеліоретикулоцита; 3 - цитоплазма "темного" кератинізованого епітеліоретикулоцита; 4 - цитоплазма макрофага. x10000.



**Рис. 2.** Комплекс міжклітинних контактів (збільшена деталь рис. 1) між "світлими" кератинізованими епітеліоретикулоцитами в центрі тілець Гассалья в тимусі інтактного щура (норма). Стрілочками відмічені десмосоми. 1 - цитоплазма "світлого" кератинізованого епітеліоретикулоцита. x30000.

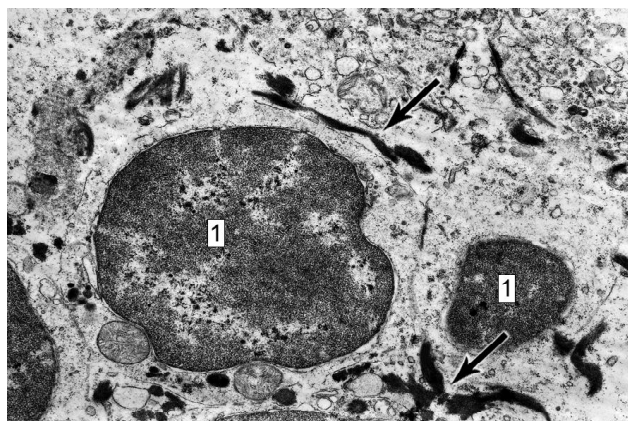


**Рис. 3.** "Ядро" в центрі тілець Гассалья в тимусі інтактного щура (норма). 1 - тимоцити зі збереженою структурою в "ядрі" тілець Гассалья; 2 - цитоплазма кератинізованих епітеліоретикулоцитів; 3 - гіаліновий комплекс в цитоплазмі кератинізованого епітеліоретикулоцита. x10000.

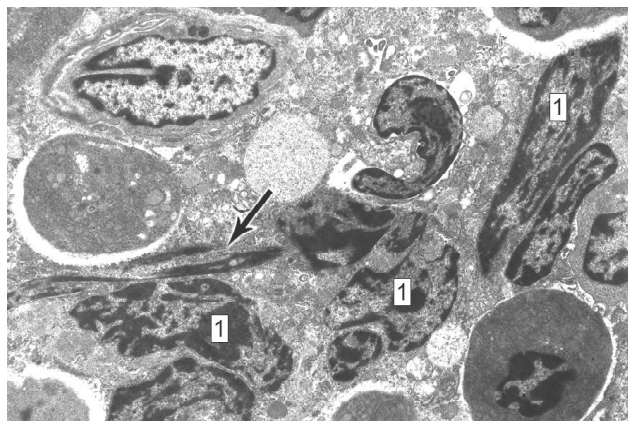
будови, відокремлені від плазмолем та одна від одної світлими проміжками. До десмосомальної пластинки зі сторони цитоплазми прилягають тонофіламенти, які з'єднуються з нею поперечними філаментозними нитками. Асиметричні десмосоми у складі описаних комплексів міжклітинних компонентів мають вигляд половини звичайної десмосоми.

Решта кератинізованих епітеліоретикулоцитів тілець Гассалья розміщується концентрично навколо описаного "центру". Серед них можна розрізнити "світлі" та "темні" (з цитоплазматичним матриксом високої електронної щільності) епітеліоретикулоцити. При цьому слід підкреслити, що морфологічні прояви ступеня розвитку елементів цитоскелета кератинізованих епітеліоретикулоцитів не залежить від ступеня щільності їх цитоплазматичного матрикса. "Світлі" та "темні" кератинізовані епітеліоретикулоцити розміщуються по периферії тілець Гассалья у довільному порядку. Між ними визначаються поодинокі десмосоми, але випадковий ха-





**Рис. 4.** Лізис тимоцитів в "ядрі" тілець Гассаля в тимусі щура через 7 днів розвитку опікової хвороби за умов введення 0,9% розчину NaCl. Стрілочками відмічені змінені тонофіламенти в клітинному детриті. 1 - ядро некротичного тимоцита. x20000.



**Рис. 5.** Тільце Гассаля в тимусі щура через 7 днів розвитку опікової хвороби за умов введення 0,9% розчину NaCl. Стрілочками відмічені кератинові фібрили. 1 - апоптозно змінені ядра кератинізованих епітеліоретикулоцитів у клітинному детриті. x12000.

рактир їх локалізації свідчить, що концентричність розподілу кератинізованих епітеліоретикулоцитів в тимічних тілцях не є наслідком складного топологічного розподілу десмосом, а, скоріше, є результатом простого "нашарування". В останньому випадку зрозуміло, що надлишкові десмосоми мали б гальмувати "скручування" епітеліоретикулоцитів (до речі, так само як і "розкручування").

Обов'язковим компонентом тілець Гассаля усіх розмірів є розташовані між епітеліоретикулоцитами макрофаги, в цитоплазмі яких (рис. 1) виявляються лізосоми з електронно щільним вмістом та різні за розміром і за вмістом фаголізосоми.

У центрі великих тілець Гассаля в нормі можна розрізнити "ядро", що нагадує округлу порожнину, заповнену тимоцитами зі збереженою нормальною структурою ядра, цитоплазми та органел (рис. 3). В цитоплазмі кератинізованих епітеліоретикулоцитів таких тілець Гассаля визначаються (крім кератогіалінових гранул і кератино-

вих фібрил) поодинокі округлі гіалінові комплекси.

При опіковій хворобі "ядро" тілець Гассаля утворене (рис. 4, 5) пучками змінених тонофіламентів, кератиновими фібрилами та клітинами (тимоцитами, макрофагами, епітеліоретикулоцитами, плазмоцитами) на різних стадіях апоптозної деградації та лізису. Складається враження, що за умов розвитку опікової хвороби усі сценарії клітинної смерті в "ядрі" тілець Гассаля (апоптоз, зроговіння) фатально закінчується некрозом. У цьому випадку тілець Гассаля сприяють сегрегації (об'єднанню клітин, що підлягають клітинній смерті), секвестрації (відділенню загиблих, у тому числі некротичних клітин, від решти клітин) і, кінцем кінцем, ефективно запобігають негативному впливу клітин (автореактивних?), що поступово гинуть, на клітини мікрооточення.

Не виключено, що потрапляння продуктів розпаду "ядра", тілець Гассаля за межі тілець контролюється пошарово розміщеними кератинізованими епітеліоретикулоцитами. У цьому випадку тілець Гассаля має діяти як своєрідний паракриновий утвір, що може бути структурним підтвердженням його регуляторної функції стосовно забезпечення негативної селекції тимоцитів [Watanbe et al., 2005].

Отримані нами дані свідчать, що, незважаючи на характерний поліморфізм, тілець Гассаля мають доволі сталу структурну організацію, яка забезпечує їх участь у компенсаторно-приспосувальних реакціях тимуса. У той же час стосовно загальної архітекtonіки тілець Гассаля складається враження, що зафіксоване на препараті розташування клітин та позаклітинного компоненту (виключаючи клітинний детрит та кератинові фібрили) ніби віддзеркалює миттєвість ротаційного руху відповідного тілця.

У контексті зазначеного варто згадати дані [Кветной и др., 2005] про те, що в культурі тканини (за умов активного формування тілець Гассаля при утворенні надлишку клітин в обмеженому просторі) тимічні тілець здійснюють ротаційні рухи та пульсують. Таким чином, тілець Гассаля (за своїми структурними особливостями) здатні виконувати функцію динамічного "депо" загиблих клітин тимуса, контролювати кількісний вміст "ядра", а також, можливо, регулювати кількісні та якісні параметри коротко дистантних впливів біохімічних продуктів, що утворюються в результаті розпаду компонентів "ядра".

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У тимусі щурів у нормі є численні високо кератинізовані тілець Гассаля різних розмірів, що, ймовірно, є віддзеркаленням їх розвитку та функціонального стану.

2. Тілець Гассаля при опіковій хворобі мають "ядро", що складається з кератинізованих фібрил та клітин (тимоцитів, макрофагів, епітеліоретикулоцитів, плазмоцитів) на різних стадіях апоптозної деградації та лізису.

3. За умов розвитку опікової хвороби в тілцях Гас-



сяля відбуваються виразні реактивні зміни, які є свідченням їх участі у компенсаторно-приспосувальних процесах в тимусі.

4. Одержані дані дозволяють стверджувати, що тільця Гассалія сприяють сегрегації клітин тимуса, що мають загинути, забезпечують їх секвестрацію і, врешті-решт, запобігають негативному впливу продуктів розпаду

"ядра" на клітини мікрооточення.

Перспектива подальших розробок у даному напрямку полягає у детальному подальшому якісному та кількісному вивченні за допомогою проточної цитометрії клітинного циклу, плідності та фрагментації ДНК у клітинах тимуса на етапах розвитку опікової хвороби та її терапевтичного лікування.

#### Література

- Нейроіммуноендокринологія тимуса / І.М.Кветной, А.А.Ярыгин, В.О.Полякова, І.В.Князькин.- СПб: Издательство ДЕАН, 2005.- 160с.
- Структура органів імунної системи після дії малих доз іонізуючого випромінювання /А.П.Мотуляк, В.Г.Черкасов, Л.О.Стеченко, В.А.Левицький.- Івано-Франківськ-Київ, 2008.- 208с.
- Hassall A.H. The microscopic anatomy of the human body, in health and disease /A.H.Hassall.- Samuel Highley, London, 1849.- Vol.1.- P.3-12; 477-479.
- Cell death in the skin /S.Lippens, E.Hoste, P.Vandenabeele [et al.] //Apoptosis.- 2009.- Vol.14 (4).- P.549-569.
- Miclaus V. Frequency and polymorphism of Hassall's corpuscles in normal thymus of nutria (*Myocastor coypus*) / V.Miclaus, I.V.Petrescu.- Mag, V. Rus [et al.] //AAFL Bioflux.- 2009.- Vol.2 (2).- P.121-131.
- Raica M. Structural heterogeneity and immunohistochemical profile of Hassall's corpuscles in normal human thymus /M.Raica, S.Encica, A.Motoc [et al.] //Ann. Anat.- 2006.- Vol.188.- P.345-352.
- Watanbe N. Hassall's corpuscles instruct dendritic cell to induce CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in human thymus / N.Watanbe, Y.-H.Wang, H.K.Lee [et al.] //Nature.- 2005.- Vol.436, №5.- P.1181-1185.

#### УЛЬТРАСТРУКТУРА ТЕЛЕЦ ТИМУСА (ТЕЛЕЦ ГАССАЛЯ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОЖОГОВОЇ БОЛЕЗНИ У КРЫС

Черкасов Э.В.

**Резюме.** Ультроструктурное исследование показало, что в тимусе крыс в норме есть многочисленные высоко кератинизированные тельца Гассалія. При экспериментальной ожоговой болезни генез телец Гассалія ускоряется. "Ядро" таких телец состоит из кератиновых фибрилл и клеток (timoцитов, макрофагов, эпителиоретикулоцитов, плазмоцитов) на различных стадиях апоптозной деградации и лизиса.

**Ключевые слова:** ожоговая болезнь, тимус, электронная микроскопия.

#### ULTRASTRUCTURE OF THE THYMIC (HASSALL'S) CORPUSCLES DURING EXPERIMENTAL BURN DISEASE IN RAT

Cherkasov E.V.

**Summary.** Ultrastructural examination showed that normal thymus of rat contains numerous highly keratinized Hassall's corpuscles in various stages of development. Under the condition of experimental burn disease, the genesis of Hassall's corpuscles is more rapid than in norma. The "nucleus" of this corpuscles consists of keratin fibrills and cells (thymocytes, macrophages, epithelioreticulocytes, plasmocytes) in various stages of apoptotic degradation and lysis.

**Key words:** burn disease, thymus, electronic microscopy.

© Дацюк О.І.

УДК: 616.37-002:615-085

#### ДЕЯКІ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дацюк О.І.

Курс анестезіології, кафедра хірургії №1 з курсом анестезіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В статті представлені результати дослідження ефективності та безпечності внутрішньоартеріальної інфузійної терапії з катетеризацією *a.gastrica sin.* при експериментальному гострому панкреатиті. Прослідковано вплив внутрішньоартеріальної інфузії препаратів реологічної, мембраностабілізуючої та антиоксидантної дії на морфофункціональні характеристики підшлункової залози, паренхіматозних органів, а також вплив інфузату на ендотелій катетеризованої судини.

**Ключові слова:** гострий експериментальний панкреатит, внутрішньоартеріальна інфузія, L-аргінін, Тівортін, Кверцетин, ГЕК 130/0,4.

#### Вступ

Гострий панкреатит (ГП) сьогодні являється однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, що обумовлено неухильною тенденцією до зростання зах-

ворюваності (20 - 80 випадків на 100000 населення за рік) [Granger, 2005] та його ускладнень, постійним збільшенням частки деструктивних форм ГП, стабіль-

сяля відбуваються виразні реактивні зміни, які є свідченням їх участі у компенсаторно-приспосувальних процесах в тимусі.

4. Одержані дані дозволяють стверджувати, що тільця Гассалля сприяють сегрегації клітин тимуса, що мають загинути, забезпечують їх секвестрацію і, врешті-решт, запобігають негативному впливу продуктів розпаду

"ядра" на клітини мікрооточення.

Перспектива подальших розробок у даному напрямку полягає у детальному подальшому якісному та кількісному вивченні за допомогою проточної цитометрії клітинного циклу, плідності та фрагментації ДНК у клітинах тимуса на етапах розвитку опікової хвороби та її терапевтичного лікування.

#### Література

- Нейроіммуноендокринологія тимуса / І.М.Кветной, А.А.Ярыгин, В.О.Полякова, І.В.Князькин.- СПб: Издательство ДЕАН, 2005.- 160с.
- Структура органів імунної системи після дії малих доз іонізуючого випромінювання /А.П.Мотуляк, В.Г.Черкасов, Л.О.Стеченко, В.А.Левицький.- Івано-Франківськ-Київ, 2008.- 208с.
- Hassall A.H. The microscopic anatomy of the human body, in health and disease /A.H.Hassall.- Samuel Highley, London, 1849.- Vol.1.- P.3-12; 477-479.
- Cell death in the skin /S.Lippens, E.Hoste, P.Vandenabeele [et al.] //Apoptosis.- 2009.- Vol.14 (4).- P.549-569.
- Miclaus V. Frequency and polymorphism of Hassall's corpuscles in normal thymus of nutria (*Myocastor coypus*) / V.Miclaus, I.V.Petrescu.- Mag, V. Rus [et al.] //AACL Bioflux.- 2009.- Vol.2 (2).- P.121-131.
- Raica M. Structural heterogeneity and immunohistochemical profile of Hassall's corpuscles in normal human thymus /M.Raica, S.Encica, A.Motoc [et al.] //Ann. Anat.- 2006.- Vol.188.- P.345-352.
- Watanbe N. Hassall's corpuscles instruct dendritic cell to induce CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in human thymus / N.Watanbe, Y.-H.Wang, H.K.Lee [et al.] //Nature.- 2005.- Vol.436, №5.- P.1181-1185.

#### УЛЬТРАСТРУКТУРА ТЕЛЕЦ ТИМУСА (ТЕЛЕЦ ГАССАЛЛЯ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОЖОГОВОЇ БОЛЕЗНИ У КРЫС

Черкасов Э.В.

**Резюме.** Ультроструктурное исследование показало, что в тимусе крыс в норме есть многочисленные высоко кератинизированные тельца Гассалля. При экспериментальной ожоговой болезни генез телец Гассалля ускоряется. "Ядро" таких телец состоит из кератиновых фибрилл и клеток (тимоцитов, макрофагов, эпителиоретикулоцитов, плазмоцитов) на различных стадиях апоптозной деградации и лизиса.

**Ключевые слова:** ожоговая болезнь, тимус, электронная микроскопия.

#### ULTRASTRUCTURE OF THE THYMIC (HASSALL'S) CORPUSCLES DURING EXPERIMENTAL BURN DISEASE IN RAT

Cherkasov E.V.

**Summary.** Ultrastructural examination showed that normal thymus of rat contains numerous highly keratinized Hassall's corpuscles in various stages of development. Under the condition of experimental burn disease, the genesis of Hassall's corpuscles is more rapid than in norma. The "nucleus" of this corpuscles consists of keratin fibrills and cells (thymocytes, macrophages, epithelioreticulocytes, plasmocytes) in various stages of apoptotic degradation and lysis.

**Key words:** burn disease, thymus, electronic microscopy.

© Дацюк О.І.

УДК: 616.37-002:615-085

#### ДЕЯКІ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дацюк О.І.

Курс анестезіології, кафедра хірургії №1 з курсом анестезіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В статті представлені результати дослідження ефективності та безпечності внутрішньоартеріальної інфузійної терапії з катетеризацією *a.gastrica sin.* при експериментальному гострому панкреатиті. Прослідковано вплив внутрішньоартеріальної інфузії препаратів реологічної, мембраностабілізуючої та антиоксидантної дії на морфофункціональні характеристики підшлункової залози, паренхіматозних органів, а також вплив інфузату на ендотелій катетеризованої судини.

**Ключові слова:** гострий експериментальний панкреатит, внутрішньоартеріальна інфузія, L-аргінін, Тівортін, Кверцетин, ГЕК 130/0,4.

#### Вступ

Гострий панкреатит (ГП) сьогодні являється однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, що обумовлено неухильною тенденцією до зростання зах-

ворюваності (20 - 80 випадків на 100000 населення за рік) [Granger, 2005] та його ускладнень, постійним збільшенням частки деструктивних форм ГП, стабіль-

но високою летальністю від 50 до 85%. Збільшення ефективності лікування є резервом для зниження летальності при ГП важкого ступеня, пов'язаної, насамперед, із поліорганною дисфункцією та поліорганною недостатністю, яка розвивається внаслідок унікальної комбінації клітинних, метаболічних, судинних та запальних порушень у відповідь на первинне панкреатичне ураження, а згодом - на інфекцію.

З огляду на патогенетичну роль порушення мікроциркуляції, розвитку феномену "ішемії - реперфузії" та перфузійного блоку [Cuthbertson, Cristophy, 2006], які також являються одним із механізмів локального клітинного ураження, одним із обґрунтованих шляхів покращення результатів лікування є оптимізація корекції мікроциркуляції, епітеліальної дисфункції та наслідків оксидантного стресу, а також стимуляції репаративних процесів клітинних та тканинних елементів підшлункової залози (ПЗ). Крім цього, порушення мікроциркуляції спричиняють гіпоксію тканини, потенціюють процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а також значно перешкоджають проникненню лікарських середників до запально-некротичних вогнищ у ПЗ. У вказаному контексті принципово важливою є можливість створити у дванадцять раз більшу концентрацію препаратів у патологічному вогнищі та суміжних тканинах при їх інфузії в черевний стовбур, ніж за умови їх внутрішньовенного введення, що дозволяє значно збільшити біодоступність лікарських середників. За даними літератури, і нашими власними спостереженнями, використання цього способу введення достовірно зменшує виразність синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) [Ohmoto, Yamamoto, 2005], знижує частоту гнійно-септичних ускладнень та летальність [Takeda et al., 2006]. На сьогодні за результатами рандомізованих досліджень внутрішньоартеріальна інфузія стає стандартом лікування гострого панкреатиту. Водночас, нами виявлена відносно незначна кількість аналізів та описань характеру морфологічних змін у ПЗ і паренхіматозних органах в умовах модуляції гострофазової запальної відповіді, ішемічного процесу та ПОЛ з використанням методу регіонарної внутрішньоартеріальної інфузії. Ці та інші питання й визначили мету проведеного дослідження.

*Мета роботи:* визначити нові можливості удосконалення патогенетичного лікування гострих панкреатитів з використанням методу регіонарної внутрішньоартеріальної інфузії та провести оцінку його безпечності в умовах гострого експериментального панкреатиту (ГЕП).

### **Матеріали та методи**

З метою обґрунтування найбільш прийнятної методики введення лікарських середників в умовах важкого ГП, в т.ч. з ознаками ПОН нами виконані 4 серії дослідів на 24 безпородних статевозрілих собаках масою 12 - 24 кг. Одночасно ми намагались уточнити роль та оцінити ефективність роль L-аргініну (тівортін), кверцитину і ГЕК 130/0,4 як компонентів комплексного патоген-

нетичного лікування ГП.

В I (А, Б, В) серії дослідів (контрольній) 6 тваринам здійснювали індукцію гострого експериментального панкреатиту - ГЕП (деструктивна форма) за методикою Костюка Г.Я., запропонованої у 1988 році, шляхом введення у панкреатичну протоку аутожовчі із розрахунку 0,2 мл/кг під тиском 6,6-8,0 кПа, в результаті чого вже через 12 годин у них розвинувся ГП. У подальшому піддослідні тварини I-A серії (№1, №2) не отримували лікування, тваринам I-Б серії (№3, №4) вводили через силіконовий капіляр у стегнову вену 0,9% розчин натрію хлориду, дозою 10 мл/кг/добу, через 12 години від ініціації ГЕП та потім щоденно, тваринам I-В серії (№5, №6) інфузію 0,9% розчину натрію хлориду також дозою 10 мл/кг/добу здійснювали внутрішньоартеріально (в a.gastrica sin.), яка була катетеризована (ретроградно в truncus coeliacus) під час операції. Дана серія була контрольною.

Експериментальним тваринам II (n=6, №5-10), III (n=6, №6-11) і IV (n=6, №12-17) серії дослідів також здійснювали індукцію ГЕП за аналогічною методикою. Під час операції у них додатково здійснювали мобілізацію та катетеризацію a. gastrica sin. Цим тваринам проводили внутрішньоартеріальну інфузію лікарських середників зі швидкістю 25 мл/год., через 12 години від початку експерименту та потім щоденно: кверцитину разовою дозою 100 мг на 25 мл 0,9% розчину натрію хлориду (II серія), тівортину дозою 10 мл/кг/доб. (III серія), ГЕК 130/0,4 дозою 10 мл/кг/добу (IV серія дослідів).

У тварин проведені біохімічні дослідження ферментів до індукції ГЕП та через 12 години після його ініціації: амілази, трипсину та ліпази у венозній крові та перитонеальному ексудаті. Вивчення отриманого матеріалу (екзизивні біоптати ПЗ, паренхіматозних органів, стінки катетеризованих) у тварин здійснювали через 3 доби від початку дослідження після виведення тварин з досліду шляхом передозування наркозу з дотриманням основних вимог до евтаназії. Проведені дослідження відповідали етичним і морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. (протокол біоетичної експертизи №10 від 10.06.2010 р.).

Статистичну обробку даних виконували у пакеті "STATISTICA 6.0".

### **Результати. Обговорення**

У всіх собак вже через 12 годин після моделювання ГЕП визначались клінічні ознаки ГП - вони слабко реагували на персонал, відмічались багаторазове блювання, тахікардія, часте дихання, підвищення температури тіла, зниження ваги тіла. Наявність ГЕП у піддослідних тварин був підтверджений біохімічно та морфологічно. Результати дослідження активності панкреатичних ферментів були наступними: вміст амілази крові через 12 годин після операції варіював у межах від 64 до 512 г/(ч·л); активність ліпази крові до операції була  $6,39 \pm 3,1$  мкмоль/хв·л, а через 12 годин після індукції ГЕП -

348,7±116,9 мкмоль/хв·л ( $p < 0,05$ ); активність трипсину в крові також підвищувалась, але незначно.

Через 24 доби після індукції ГЕП загинула собака №3 (I-Б серія). На аутопсії макроскопічно ПЗ збільшена за рахунок набряку та повнокров'я, визначаються дрібновогнищеві некрози, посилення судинного рисунка паренхіми органа. Кишечник помірно здутий. Під час гістологічного дослідження легень виявлено картину інтерстиціального та альвеолярного набряку з розширенням міжальвеолярних перетинок з інфільтрацією інтерстиція лейкоцитами. Крім цього, відмічено картину значного набряку та зростання об'єму позасудинної рідини в печінці, нирках і селезінці. В тканинах цих органів виявлено значний венозний застій, плазматичне просякання, стази в капілярах та множинні діапетезні крововиливи, дистрофічні зміни паренхіми. Відзначено незначний набряк із розшаруванням стінки стегнової вени, помірну вогнищеву лімфолейкоцитарну інфільтрацію в ній.

На 3 добу після індукції ГЕП загинула собака №2 (I-A серія). На аутопсії макроскопічно ПЗ збільшена, набрякла, з точковими крововиливами, крупними темними острівцями, численнішими у ділянці голівки органа. Парапанкреатичні тканини повнокровні, інфільтровані, вкриті вогнищами стеатонекрозу. Кишечник здутий. Відмічено межуточного запалення та набряку стоми в паренхіматозних органах, зростання об'єму позасудинної рідини, особливо виразне в легенях і печінці.

Через 3 доби експерименту відмічались найбільші відмінності у поведінці та зовнішньому вигляді тварин I серії дослідів, порівняно з першою добою та тваринами II, III і IV серій. Тварини №1, №4-6 вели себе динамічно, практично не пересувались по клітці, мало вживали їжі та рідини. У них виявлено зростання ознак ендотоксикозу, частий рідкий стул.

Через 3 доби після індукції ГЕП всі тварини, що жили, були виведені з експерименту. На аутопсії тварин №1 (серія I-A) і №4 (серія I-Б) ПЗ була набрякла, темно-червоного кольору, розміри її різко збільшені, зберігались ознаки та зміни, що є характерними для деструктивного панкреатиту, капсула залози не визначалась. Набряк був розповсюджений на очеревину та інші органи. У цих тварин була виявлена картина гострого ураження легень на фоні порушеної проникності ендотелію судин, подібна загиблим тваринам цієї ж серії. Печінка і селезінка збільшені в розмірах з виразним венозним повнокров'ям та явищами застою. Спостерігалось здуття кишечника, різко виразний судинний малюнок (особливо у собаки №4). У тварини №4 дослідження стінки стегнової вени показало помірний набряк, розшарування стінки судини з вогнищевими крововиливами та інфільтрацією поодинокими лімфоцитами. Периваскулярно виявлено неформлену фіброзну тканину із набряком та лімфолейкоцитарною інфільтрацією. У порожнині судини був змішаний тромб з ознаками гемолізу еритроцитів.

При розтині у всіх піддослідних тварин I-В, II, III і IV серій також констатована наявність деструктивного панкреатиту різного ступеня важкості, проте залоза зберегла свою морфологічну структуру, на відміну від серії, викладеної вище. Печінка була збільшена незначно, її паренхіма без ознак запалення, звичайного кольору. Також відмічались, на відміну від вище описаних дослідів, значно менші явища парезу кишечника та гепатоспленомегалії. Візуальних явищ венозного повнокров'я в паренхіматозних органах не виявлено. У всіх оболонках а. gastrica sin. і червеного стовбуру та у периваскулярній пухкій неформленій фіброзній тканині виявлений помірний набряк, дифузна інфільтрація сегментоядерними нейтрофілами, у 2 з 18 тварин - розшарування і десквамація інтими в порожнину судини, ще у 4 тварин - поодинокі вогнищеві крововиливи.

Розвиток ГЕП без лікування (I-A серія, собаки №1, 2) характеризувався порушенням архітектоники ПЗ, явищами дистрофічного та некробіотичного ураження панкреоцитів, виразним набряком міжчасткової фіброзної тканини, жировою дистрофією, некробіозом та некрозом епітелію вивідних протоків. Відмічалась дезинтеграція ацинусів у вигляді окремих груп клітин із зруйнованими апікальними частинами клітин, що спричинювало значне розширення просвіту ацинуса, при цьому в ациноцитах зберігалась гомогенна зона з ядрами. Згідно даних літератури [Schonberg et al., 1994] виявлені зміни є характерними для важкого перебігу ГЕП.

У тварин I-Б та I-В серії були подібні патоморфологічні зміни, які істотно не відрізнялись від I-A серії. Паралельно відзначено значні зміни в системі мікроциркуляторного русла паренхіматозних органів у вигляді паралітичної дилатації. Стінки судин потовщені, їх проникність підвищена, що спричиняло набряк інтерстиціальної тканини, найбільш виразний у тварин I-Б серії. Ці зміни при використанні ізотонічного розчину ймовірно являються наслідком "синдрому капілярного втікання" та надходження інфузату в інтерстиціальний водний сектор. Це підтверджує і значна гіпопротеїнемія у цих тварин - загальний білок у них знижувався вже через 24 години дослідження з 69,4 до 53,6 г/л, головним чином за рахунок альбумінів (альбуміновоглобуліновий коефіцієнт знижувався з 1,3 до 0,59).

Досліджуючи фрагменти ПЗ експериментальних тварин з II, III і IV серій дослідів, ми виявили односпрямовані зміни, не дивлячись на різну фармакологічну спрямованість застосованих в них препаратів. Насамперед, нами відзначена позитивна динаміка відновлення в судинах ПЗ мікроциркуляції крові, особливо в II і IV серіях дослідів, що проявлялась зменшенням кількості тромбованих та сладжійованих судин мікроциркуляторного русла, зменшенням екстравазації плазми і виходу формених елементів крові у периваскулярний простір. Як наслідок посилення процесів васкулогенезу та покращення мікроциркуляції визначалась тенденція до зниження виразності некробіотичних та некротичних змін

паренхіматозних та стромальних структур ПЗ, порівняно з контролем. Подібні зміни при мікроскопічному дослідженні зрізів ПЗ виявлені і в III серії дослідів, у 5 із 6 тварин якої (№11, 12, 13, 14 і 16) вогнища некрозів були відмежовані малодиференційованою сполучною тканиною. У більшості собак спостерігалась дифузна інфільтрація сполучної тканини залози поліморфно-нуклеарними лейкоцитами, поодинокими моноцитами та лімфоцитами. Місцями було помітно порушення периферії часток залози. В зруйнованих ацинусах, що межують із зонами некрозу, відмічалась сильна вакуолізація цитоплазми. Одночасно виявлено активацію проліферації, посилення регенераторних можливостей ендотеліоцитів, фібробластів та периваскулярних клітин, що сприяло формуванню в зонах, що межують з некротичними ділянками ПЗ, острівців органотипової регенерації з формуванням атипичних ацинусів.

Таким чином, насамперед, звертає увагу тенденція до зниження виразності некробіотичних та некротичних змін паренхіматозних і стромальних структур ПЗ, а також згладжування агресивності перебігу ГЕП, в умовах застосованої медикаментозної корекції, порівняно з контрольною серією, що, ймовірно, пов'язана з різними аспектами дії застосованих лікарських середників, а саме: активацією мікроциркуляції, посиленням тканинного кровообігу, нормалізацією процесів ПОЛ, стабілізацією мембран клітинних структур і т.п. Таким чином, досліджувані лікарські засоби самі по собі здатні впливати на ключові ланки патогенезу ГП. При цьому принципового значення набуває забезпечення внутрішньоартеріального доступу для підведення інфузату до вогнищ запалення та некрозу ПЗ в умовах виразних розладів мікроциркуляції та спланхнічного кровообігу і, особливо, за умови розвитку ПОН.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Для забезпечення патогенетично обґрунтованого лікувального ефекту при ГП необхідною умовою є покращення спланхнічного кровообігу та мікроциркуляції при одночасному регіонарному внутрішньоартеріальному

ному підведенні до ураженого органа необхідних лікарських середників і, як наслідок, збільшення їх локальної концентрації в тканинах ПЗ.

2. Внутрішньоартеріальна інфузія досліджуваних лікарських засобів (кверцитину, тівортину, ГЕК 130/0,4) для медикаментозної корекції експериментального гострого панкреатиту забезпечує стабілізацію та згладжування агресивності перебігу гострого експериментального панкреатиту, сприяє зниженню об'єму деструктивних змін ацинозних клітин, обмеженню зон некрозу, а також створює позитивний вплив на перебіг репаративних процесів.

Застосування внутрішньоартеріального доступу для проведення інфузійної терапії дозволяє залишити загальний об'єм інфузії в гомеостазстабілізуючих межах при максимальному зменшенні об'єму внутрішньовенних інфузій в умовах органної і, насамперед, дихальної дисфункції.

3. Морфологічні зміни в стінці катетеризованої артерії достовірно не відрізняються від таких в експериментальних тварин контрольної серії дослідів, де застосовували довенний шлях введення аналогічних лікарських середників. Специфічних структурних змін ендотелію катетеризованої судини, пов'язаних із впливом застосованого інфузату (кверцитин, тівортин, ГЕК 130/0,4), також виявлено не було.

4. Проведені дослідження показали, що є всі підстави розглядати кверцитин, тівортин, ГЕК 130/0,4 як перспективні лікарські засоби для медикаментозної корекції ГП, які сприяють вирішенню окремих терапевтичних завдань (корекція спланхнічного кровообігу, стимуляція регенерації підшлункової залози і т.п.). При цьому принципового значення набуває забезпечення внутрішньоартеріального підведення до ураженого органа цих лікарських середників і, як наслідок, збільшення їх локальної концентрації в тканинах ПЗ.

Отримані дані дозволяють розробити та впровадити в клінічну практику патогенетично обґрунтовані рекомендації щодо проведення пролонгованої внутрішньоартеріальної інфузійної терапії як компоненту інтенсивної терапії гострого панкреатиту важкого ступеня.

### **Література**

- |  |  |   |
|--|--|---|
| Granger J. Acute pancreatitis : models, markers, and mediators //J.Granger, D.Remick //Shock.- 2005.- Vol.24, №1.- P.45-51.                            | 530.   |   |
| Cuthbertson C.M. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis / C.M.Cuthbertson, C.Christophi //Br. J. Surg.- 2006.- Vol.93, №5.- P.518- | Ohmoto K. Serum interleukin-6 and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis: clinical implications /K.Ohmoto, S.Yamamoto //Hepatogastroenterology.- 2005.- Vol.52, №64.- P.990-994. | acute pancreatitis /K.Takeda, T.Takada, Y.Kawarada et al. //J. Hepatobiliary Pancreat Surg.- 2006.- Vol.13.- P.42-47.   |
|  | JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of   | Schonberg M.H. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis / M.H.Schonberg, M.Buchler, H.G.Beger //Hepatogastroenterology.- 1994.- Vol.41.- P.313-319. |

### **НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ** **Дацюк А.И.**

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности внутриартериальной инфузионной терапии с катетеризацией *a.gastrica sup.* при экспериментальном остром панкреатите. Изучено влияние внутриартериальной инфузии препаратов реологического, мембраностабилизирующего и антиоксидантного действия на морфофунк-

циональные характеристики поджелудочной железы, паренхиматозных органов, а также влияние инфузата на эндотелий катетеризированного сосуда.

**Ключевые слова:** острый экспериментальный панкреатит, внутриартериальная инфузия, L-аргинин, Тивортин, Кверцетин, ГЭК 130/0,4.

**SOME CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS AND THE SAFETY OF ARTERIAL INFUSION THERAPY IN ACUTE PANCREATITIS: AN EXPERIMENTAL STUDY**

**Datsyuk O.I.**

**Summary.** The article reports the results of the research of efficiency and the safety of regional arterial infusion (via a.gastrica sin.) therapy on acute experimental pancreatitis. It has been studied the influence of intra-arterial infusion of medications with rheological, membrane-stabilizing and anti-oxidative action onto morpho-functional characteristics of the pancreas and parenchymatous organs, and also the influence of the infusion onto the vascular endothelium of a catheterized vessel.

**Key words:** acute experimental pancreatitis, intra-arterial infusion, L-arginine, Tivortine, Quercetine, HES 130/0,4.

© Галичанська О.М.

**УДК:** 611.94.013

**ІНДИВІДУАЛЬНА АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ ОРГАНІВ І СТРУКТУР  
ВЕРХЬОГО СЕРЕДОСТІННЯ У ПЛОДІВ 7 МІСЯЦІВ**

**Галичанська О.М.**

Кафедра анатомії людини ім. М.Г.Туркевича Буковинського державного медичного університету (вул. Ризька, 1, м.Чернівці, 58000, Україна)

**Резюме.** На 13 плодах людини 231,0-270,0 мм тім'яно-куприкової довжини методами тонкого препарування, макро-мікроскопії та морфометрії вивчено типіву і варіантну анатомію органів і структур верхнього середостіння. Встановлено варіабельність форми й топографії за груднинної залози, особливості синтопії стравоходу і трахеї між собою та із суміжними судинами і нервами. Виявлено тісні взаємозв'язки між стравоходом, трахеєю, головними бронхами, за груднинною залозою, дугою аорти та її гілками, верхньою порожнистою веною та її притоками.

**Ключові слова:** верхнє середостіння, анатомія, плід, людина.

**Вступ**

Вивчення будови органів з позицій макроскопічного погляду в сучасній анатомії вважається актуальним і перспективним, оскільки мікро- і ультрамікроскопічна анатомія не дає вичерпної відповіді і повністю не розкриває багатогранність анатомічної мінливості. З'ясування форм і чинників мінливості організму - комплексне завдання сучасної морфології і антропології [Алексина, Рудкевич, 2002]. У літературі висвітлюються розрізнені дані про варіантну анатомію та особливості синтопії органів і судинно-нервових структур верхнього середостіння у плодів людини [Власов та ін., 2007; Галичанська, Хмара, 2010; Железнов и др., 2008; Марчук та ін., 2003; Олійник, Ахтемійчук, 2005; Malinger et al., 2000]. На анатомічну мінливість блукаючих нервів людини вказують окремі дослідники [Ольховський, 2002, 2003; Марчук та ін., 2009]. Разом із тим, відомості щодо індивідуальної анатомічної мінливості органів і структур верхнього середостіння та становлення їх корелятивних взаємовідношень у перинатальному періоді онтогенезу людини майже відсутні і вимагають подальшого вивчення як у фундаментальному аспекті, так і в практичному відношенні для удосконалення діагностичних можливостей ультразвукового сканування та магнітно-резонансної томографії, а також становлення фетальної хірургії.

Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафедр анатомії людини ім.

М.Г.Туркевича (зав. - проф. Б.Г.Макар) і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії (зав. - проф. Ю.Т.Ахтемійчук) Буковинського державного медичного університету "Закономірності перинатальної анатомії та ембріотопографії. Визначення статево-вікових особливостей будови і топографоанатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини." (№ державної реєстрації 01100003078).

**Матеріали та методи**

Дослідження проведено на 13 плодах людини 231,0-270,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД), які отримані внаслідок штучних абортів та передчасних пологів від практично здорових жінок. Вивчали тільки ті випадки, коли причина смерті не була пов'язана з патологією органів і судинно-нервових утворень верхнього середостіння, а перебіг вагітності у матері не мав обтяжливого антигенного анамнезу згідно з індивідуальними картами вагітних, історіями гінекологічних хворих та історіями пологів. Застосовували методи звичайного та тонкого препарування під контролем бінокулярної лупи, макромікроскопії, морфометрії та графічного замальовування варіантної анатомії органів і структур верхнього середостіння.

**Результати. Обговорення**

У плодів 7 місяців за груднинна залоза (ЗЗ) знахо-

циональные характеристики поджелудочной железы, паренхиматозных органов, а также влияние инфузата на эндотелий катетеризированного сосуда.

**Ключевые слова:** острый экспериментальный панкреатит, внутриартериальная инфузия, L-аргинин, Тивортин, Кверцетин, ГЭК 130/0,4.

**SOME CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS AND THE SAFETY OF ARTERIAL INFUSION THERAPY IN ACUTE PANCREATITIS: AN EXPERIMENTAL STUDY**

**Datsyuk O.I.**

**Summary.** The article reports the results of the research of efficiency and the safety of regional arterial infusion (via a.gastrica sin.) therapy on acute experimental pancreatitis. It has been studied the influence of intra-arterial infusion of medications with rheological, membrane-stabilizing and anti-oxidative action onto morpho-functional characteristics of the pancreas and parenchymatous organs, and also the influence of the infusion onto the vascular endothelium of a catheterized vessel.

**Key words:** acute experimental pancreatitis, intra-arterial infusion, L-arginine, Tivortine, Quercetine, HES 130/0,4.

© Галичанська О.М.

**УДК:** 611.94.013

**ІНДИВІДУАЛЬНА АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ ОРГАНІВ І СТРУКТУР  
ВЕРХЬОГО СЕРЕДОСТІННЯ У ПЛОДІВ 7 МІСЯЦІВ**

**Галичанська О.М.**

Кафедра анатомії людини ім. М.Г.Туркевича Буковинського державного медичного університету (вул. Ризька, 1, м.Чернівці, 58000, Україна)

**Резюме.** На 13 плодах людини 231,0-270,0 мм тім'яно-куприкової довжини методами тонкого препарування, макро-мікроскопії та морфометрії вивчено типіву і варіантну анатомію органів і структур верхнього середостіння. Встановлено варіабельність форми й топографії за груднинної залози, особливості синтопії стравоходу і трахеї між собою та із суміжними судинами і нервами. Виявлено тісні взаємозв'язки між стравоходом, трахеєю, головними бронхами, за груднинною залозою, дугою аорти та її гілками, верхньою порожнистою веною та її притоками.

**Ключові слова:** верхнє середостіння, анатомія, плід, людина.

**Вступ**

Вивчення будови органів з позицій макроскопічного погляду в сучасній анатомії вважається актуальним і перспективним, оскільки мікро- і ультрамікроскопічна анатомія не дає вичерпної відповіді і повністю не розкриває багатогранність анатомічної мінливості. З'ясування форм і чинників мінливості організму - комплексне завдання сучасної морфології і антропології [Алексина, Рудкевич, 2002]. У літературі висвітлюються розрізнені дані про варіантну анатомію та особливості синтопії органів і судинно-нервових структур верхнього середостіння у плодів людини [Власов та ін., 2007; Галичанська, Хмара, 2010; Железнов и др., 2008; Марчук та ін., 2003; Олійник, Ахтемійчук, 2005; Malinger et al., 2000]. На анатомічну мінливість блукаючих нервів людини вказують окремі дослідники [Ольховський, 2002, 2003; Марчук та ін., 2009]. Разом із тим, відомості щодо індивідуальної анатомічної мінливості органів і структур верхнього середостіння та становлення їх корелятивних взаємовідношень у перинатальному періоді онтогенезу людини майже відсутні і вимагають подальшого вивчення як у фундаментальному аспекті, так і в практичному відношенні для удосконалення діагностичних можливостей ультразвукового сканування та магнітно-резонансної томографії, а також становлення фетальної хірургії.

Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафедр анатомії людини ім.

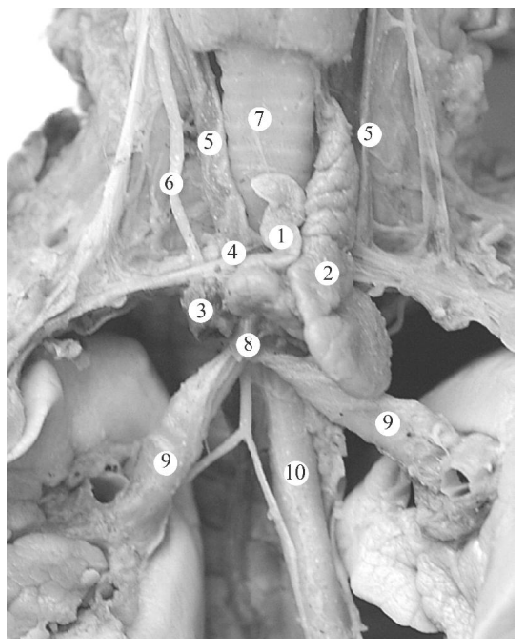
М.Г.Туркевича (зав. - проф. Б.Г.Макар) і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії (зав. - проф. Ю.Т.Ахтемійчук) Буковинського державного медичного університету "Закономірності перинатальної анатомії та ембріотопографії. Визначення статево-вікових особливостей будови і топографоанатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини." (№ державної реєстрації 01100003078).

**Матеріали та методи**

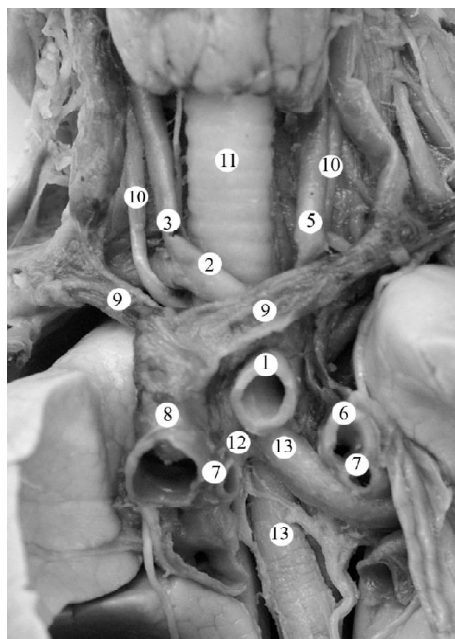
Дослідження проведено на 13 плодах людини 231,0-270,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД), які отримані внаслідок штучних абортів та передчасних пологів від практично здорових жінок. Вивчали тільки ті випадки, коли причина смерті не була пов'язана з патологією органів і судинно-нервових утворень верхнього середостіння, а перебіг вагітності у матері не мав обтяжливого антигенного анамнезу згідно з індивідуальними картами вагітних, історіями гінекологічних хворих та історіями пологів. Застосовували методи звичайного та тонкого препарування під контролем біокулярної лупи, макромікроскопії, морфометрії та графічного замальовування варіантної анатомії органів і структур верхнього середостіння.

**Результати. Обговорення**

У плодів 7 місяців за груднинна залоза (ЗЗ) знахо-



**Рис. 1.** Органи і структури верхнього середостіння плода 235,0 мм ТКД. Макропрепарат. x2,3. 1 - права частка загруднинної залози; 2 - ліва частка загруднинної залози; 3 - верхня порожниста вена; 4 - права плечо-головна вена; 5 - внутрішні яремні вени; 6 - правий блукаючий нерв; 7 - трахея; 8 - роздвоєння трахеї; 9 - головні бронхи; 10 - стравохід.



**Рис. 2.** Органи і структури верхнього середостіння плода 270,0 мм ТКД. Макропрепарат. 1 - дуга аорти; 2 - плечо-головний стовбур; 3 - права загальна сонна артерія; 4 - права підключична артерія; 5 - ліва загальна сонна артерія; 6 - артеріальна протока; 7 - легеневі артерії; 8 - верхня порожниста вена; 9 - плечо-головні вени; 10 - блукаючі нерви; 11 - трахея; 12 - головні бронхи; 13 - стравохід.

диться не тільки у верхньому середостінні, але й виступає своїми верхніми відділами у ділянку шії. У більшості плодів (8 випадків) у ЗЗ умовно можна виділити її шийну (1/3) і грудну (2/3) частини. Скелетотопічно нижні межі часток ЗЗ визначаються в проміжку від хрящів II-IV ребер. ЗЗ складається, як правило, з двох часток, розміщених як симетрично - метеликоподібна форма (4 спостереження), так і асиметрично. Двочасткова асиметрична (лівобічна) форма ЗЗ виявлена у 5 плодів, а двочасткова правобічна форма органа - у 2 випадках. Форма часток ЗЗ варіабельна - овальна, округла, півмісяцева, трапецієподібна, пірамідальна. Кожна з часток має окрему капсулу. В одному випадку (плід 260,0 мм ТКД) виявлено тричасткову форму ЗЗ. У плода 245,0 мм ТКД у ЗЗ чітко розрізнялися чотири частки: верхня і нижня праві та верхня і нижня ліві.

У плода 235,0 мм ТКД ЗЗ складається з правої та лівої асиметричних часток різних за розмірами (рис. 1). Частки ЗЗ вкриті щільними капсулами, від яких всередину залози відходять міжчасточкові перегородки, що розділяють праву і ліву частки ЗЗ на численні, різної форми та розмірів, часточки. Правій частці ЗЗ притаманна L-подібна форма, в якій розрізняються вертикальна і горизонтальна частини. Вертикальна частина правої частки ЗЗ за формою нагадувала літеру "З" і своєю задньою поверхнею прилягає до передньої по-

верхні трахеї. Трахея займає середнє положення. Позаду вертикальної частини правої частки ЗЗ розміщується права загальна сонна артерія, латерально - права внутрішня яремна вена і правий блукаючий нерв. До бічної поверхні нижньої третини вертикальної частини правої частки ЗЗ прилягає права плечо-головна вена. Перехід вертикальної частини правої частки ЗЗ в її горизонтальну частину здійснюється на 4,5 мм вище і попереду формування верхньої порожнистої вени. Горизонтальна частина правої частки ЗЗ щільно прилягає до місця роздвоєння трахеї. Зазначимо досить високий рівень роздвоєння трахеї на правий і лівий головні бронхи у даного плода - верхній край тіла II грудного хребця. Роздвоєння

трахеї прилягає до дуги аорти і початкової частини лівої загальної сонної артерії.

До передньої поверхні горизонтальної частини і до присередньої поверхні вертикальної частини правої частки ЗЗ щільно прилягає ліва частка залози. Остання з'єднується з горизонтальною частиною правої частки ЗЗ пухкою сполучною тканиною. Лівій частці ЗЗ притаманна пірамідальна форма. Ліва частка ЗЗ довша за її праву частку. Висота лівої частки ЗЗ від її основи до верхівки становить 24,5 мм, при цьому довжина вертикальної частини правої частки дорівнює 12,2 мм, а довжина її горизонтальної частини - 17,5 мм. У краніальному напрямі ліва частка ЗЗ поступово звужується, верхній кінець якої являє собою її верхівку, а каудально ліва частка розширюється у вигляді основи. В межах верхнього середостіння горизонтальна частина правої частки і нижня розширена частина лівої частки ЗЗ прилягає до дуги аорти та легеневого стовбура. Верхня половина лівої частки ЗЗ знаходиться між бічною поверхнею шийної частини трахеї і лівою внутрішньою яремною веною. До задньої поверхні шийної частини лівої частки ЗЗ прилягає ліва загальна сонна артерія. Лівий блукаючий нерв у верхньому середостінні розміщений латерально від загальної сонної артерії. Верхівка лівої частки ЗЗ досягає третього трахейного хряща і знаходиться на 4,7 мм нижче каудального кінця лівої частки



щитоподібної залози. Основа лівої частки 33 прилягає до лівої легеневої артерії і лівого головного бронха. Спереду лівий головний бронх прикритий заднім листком осердя. Через лівий головний бронх перегинається спереду назад дуга аорти, а латеральніше - легений стовбур.

У верхньому середостінні стравохід у більшості (9 спостережень) досліджуваних 7-місячних плодів розміщується в серединній сагітальній площині. Зазначимо, що в поодиноких випадках стравохід зміщується як вліво (плоди 220,0, 235,0 і 270,0 мм ТКД), так і вправо від серединної сагітальної площини (плід 250,0 мм ТКД). У 8 спостереженнях трахея розміщувалася в серединній сагітальній площині, у 5 випадках трахея зміщена дещо вправо. Роздвоєння трахеї у 6 плодів розміщується на рівні верхнього краю тіла II грудного хребця, а у 7 плодів роздвоєння трахеї відбувається на рівні нижнього краю II грудного хребця. Позаду лівого головного бронха розміщується лівий блукаючий нерв. Правий блукаючий нерв проходить позаду кореня правої легені та розташовується у клітковині між правим головним бронхом і непарною веною. До правого головного бронха спереду прилягає права легенева артерія, а медіальніше і дещо вище від неї - верхня порожниста вена (рис. 2). Остання утворюється з правої та лівої плечо-головних вен. Кожна з плечо-головних вен утворюється шляхом злиття підключичної та внутрішньої яремної вен. Права плечо-головна вена починається позаду правого груднинно-ключичного суглоба, прямує вертикально вниз і на рівні I правого ребрового хряща з'єднується з лівою однойменною веною.

Ліва плечо-головна вена довша за праву, формується позаду лівого груднинно-ключичного суглоба, прямує косо вниз до місця злиття з правою плечо-головною веною. До задньої поверхні лівої плечо-головної вени прилягають блукаючий і діафрагмовий нерви. Верхня

порожниста вена на рівні з'єднання II правого ребрового хряща з грудниною впадає у праве передсердя. Задня стінка трахеї на всьому протязі прилягає до стравоходу, від якого відокремлена шаром клітковини. На рівні верхнього краю тіла IV грудного хребця стравохід дещо зміщується вліво. Справа і зліва між трахеєю і стравоходом утворюються стравохідно-трахейні борозни, в яких проходять поворотні гортанні нерви та нижні гортанні артерії. Зліва трахея знаходиться у досить тісних топографоанатомічних взаємовідношеннях із лівою плечо-головною веною, яка частково вкриває ліву загальну сонну артерію і плечо-головний стовбур.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Індивідуальна анатомічна мінливість, складний шлях розвитку та становлення корелятивних взаємовідношень органів і судинно-нервових утворень верхнього середостіння у плодовому періоді онтогенезу людини створюють численні умови для виникнення варіантів їх будови й топографії у плодів однієї вікової групи.

2. У верхньому середостінні стравохід і трахея у більшості досліджуваних плодів розміщуються в серединній сагітальній площині. В окремих випадках трахея зміщена дещо вправо, а стравохід - вліво від серединної сагітальної площини.

3. У 7-місячних плодів загруднинна залоза складається переважно з двох асиметричних часток, рідше симетричних часток (метеликоподібна форма). У двох плодів виявлена три- і чотиричасткова форма загруднинної залози.

Результати проведеного дослідження засвідчують потребу подальшого вивчення типової та варіантної анатомії органів і структур верхнього середостіння у плодів 8-10 місяців.

### **Література**

- Алексина Л.А. Прогрессивные тенденции эволюции человека на современном этапе /Л.А.Алексина, Л.А.-Рудкевич //Матер. IV Междун. конгресса по интегр. антропологии.- Санкт-Петербург, 2002.- С.12-13.
- Власов В.В. Анатомія стравоходу плода /В.В. Власов, О.А.Малоголовка, О.С.-Євчук //Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології: Матер. наук. симп. (м. Чернівці, 11.05.2007 р.) /За ред. В.П.Пішака, Ю.Т.Ахтемійчука.- Чернівці: БУК-РЕК, 2007.- С.16-17.
- Галичанська О.М. Варіантна анатомія органів і структур верхнього середостіння у 5-місячного плода /О.М.-Галичанська, Т.В.Хмара //Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохр-  
нення.- 2010.- Т.146, Ч.VI.- С.82.
- Железнов Л.М. Топографическая анатомия органов грудной полости человека в раннем плодном периоде /Л.М.Железнов, Э.Н.Галеева, Д.Н.Лященко [и др.] //Морфология. -2008.- Т. 134, № 5. - С. 39-42.
- Марчук О.Ф. Синтопічні взаємовідношення плеври і стравоходу у плодів людини /О.Ф.Марчук, Т.В.Хмара, Ф.Д.Марчук //Матер. 2 Міжн. наук.-практ. конф. "Динаміка наукових досліджень '2003" (20-27.10.2003 р.)- Дніпропетровськ, 2003.- С.52-53.
- Марчук Ф.Д. Топографія блукаючих нервів у передплідді людини /Ф.Д.Марчук, Т.В.Хмара, Р.П.Гулик //36. матер. наук.-практ. конф. "Морфол. стан тканин і органів систем організму в нормі та патології" (10-11.06.2009р.)- Тернопіль: Укрмедкнига, 2009.- С.208.
- Олійник І.Ю. Варіантна анатомія загруднинної залози в пренатальному періоді онтогенезу людини /І.Ю.Олійник, Ю.Т.Ахтемійчук //Тавричеський медико-біол. вестник.- 2005.- Т.8, №3.- С.90-93.
- Ольховський В.А. Вариантная анатомия левого блуждающего нерва в над- и поддиафрагмальной частях пищевода человека /В.А.Ольховский // IV Междун. конгрес по интегративной антропол.: Матер. конгр.-СПб., 2002.- С.269-271.
- Ольховський В.О. Індивідуальна анатомічна мінливість правого блукаючого нерва людини /В.О.Ольховський //Медицина сьогодні і завтра.- 2003.- №1.- С.5-8.
- Malinger G. The fetal esophagus:

anatomical and physiological  
ultrasonographic characterization using

a highresolution linear transducer /  
G.Malinger, A.Levine, S.Rotmensch //

J. Ultrasound Obstet. Gynecol.- 2000.-  
Vol.24, №5.- P.500-505.

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ОРГАНОВ И СТРУКТУР ВЕРХНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ У ПЛОДОВ 7 МЕСЯЦЕВ**

*Галичанская О.Н.*

**Резюме.** На 13 плодах человека 231,0-270,0 мм теменно-копчиковой длины методами тонкого препарирования, макро-микроскопии и морфометрии изучена типичная и вариантная анатомия органов и структур верхнего средостения. Установлена вариабельность формы и топографии тимуса, особенности синтопии пищевода и трахеи между собой и со смежными сосудами и нервами. Выявлены тесные взаимосвязи между пищеводом, трахеей, главными бронхами, тимусом, дугой аорты и ее ветвями, верхней поллой веной и её притоками.

**Ключевые слова:** верхнее средостение, анатомия, плод, человек.

**INDIVIDUAL ANATOMICAL VARIABILITY OF THE ORGANS AND STRUCTURES OF THE SUPERIOR MEDIASTINUM IN FETUSES AGED 7 MONTHS**

*Halychanska O.M.*

**Summary.** The typical and variant anatomy of the organs and structures of the superior mediastinum have been studied, using the methods of fine preparation, macromicroscopy and morphometry on 13 human fetuses, measuring 231.0-270.0 mm of the parietococcygeal length. A variability of the form and topography of the thymus, the specific characteristics of the syntopy of the esophagus and trachea between themselves and with the adjacent vessels and nerves have been established. Close relationships among the esophagus, trachea, primary bronchi, thymus, aortic arch and its branches, superior vena cava and its tributaries have been revealed.

**Key words:** superior mediastinum, anatomy, fetus, human.

© Герасимчук М.Р.

УДК: 616-073.7+616.24+616.381-002+615.279+616-092.9

**ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ АЛЬВЕОЛ У ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ**

*Герасимчук М.Р.*

Івано-Франківський національний медичний університет (вул. Галицька, 2, м.Івано-Франківськ, 76018, Україна)

**Резюме.** Метою роботи було встановити закономірності перебудови ультраструктури альвеол легень при експериментальному гострому розлитому перитоніті (ГРП) та за умов його корекції вітчизняним препаратом "Церулоплазмін". Досліді проведено на 36 статевозрілих нелінійних білих щурах, у яких моделювали ГРП та проводили корекцію "Церулоплазмином" одноразово через 30 хв. від початку експерименту. Проведені електронно-мікроскопічні дослідження встановили, що в основі морфогенезу легеневого uszkodження при експериментальному ГРП лежить порушення ультраструктури легеневиx альвеол. Доведено позитивний протекторний вплив застосування "Церулоплазміну" на ультраструктурні компоненти легень та зменшення їхнього uszkodження при ГРП в експерименті.

**Ключові слова:** гострий розлитий перитоніт, ультраструктура альвеол, щурі, "Церулоплазмін".

**Вступ**

Відомо, що одним із перших органів-мішеней, які ушкоджуються при гострому розлитому перитоніті (ГРП) є легені [Герасимчук та ін., 2010], що пояснюється структурними і функціональними особливостями дихальної системи та прямою дією біологічних компонентів медіаторного каскаду на метаболічні функції легень [Власов та др., 2006]. Результатом запального процесу в легенях є активація макрофагів та нейтрофілів, продукція ними вільних радикалів внаслідок респіраторного вибуху [Schmidt et al., 2004]. Так, перикисні сполуки модифікують біосубстрати, ушкоджують альвеолоцити II типу, які синтезують сурфактант; паралельно руйнується вже утворений сурфактант, субстрати для його синтезу та їхні регуляторні механізми. Неконтрольоване перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), яке супроводжує розвиток ендогенної інтоксикації при ГРП, інактивує ферменти, роз'єднує окисне фосфорилування, викликає му-

тації через ушкодження нуклеїнових кислот, порушує аеробне окислення в циклі Кребса, руйнування АТФ, накопичення недоокислених продуктів обміну, що порушує гемодинаміку і поглиблює явища гіпоксії [Олейник та др., 2008]. Наслідком цього є деградація, структурні зміни клітинних компонентів, що може призвести до утворення клітинних дефектів АГБ [Терат, Farre, 2008]. Тому для попередження, або усунення респіраторних розладів при ГРП може виявитися перспективним застосування препарату, що має антиоксидантну, антигіпоксичну та мембранопротекторну активність. Одним з таких є препарат вітчизняного виробництва "Церулоплазмін" (ЦП) ("Біофарма", Київ, Україна) природного походження. ЦП - є основним зовнішньоклітинним антиоксидантом плазми, який перешкоджає утворенню вільних радикалів. Каталізуючи окиснення Fe<sup>2+</sup> до Fe<sup>3+</sup>, ЦП підтримує співвідношення (Fe<sup>2+</sup>/O<sub>2</sub>), яке

anatomical and physiological  
ultrasonographic characterization using

a highresolution linear transducer /  
G.Malinger, A.Levine, S.Rotmensch //

J. Ultrasound Obstet. Gynecol. - 2000.-  
Vol.24, №5.- P.500-505.

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ОРГАНОВ И СТРУКТУР ВЕРХНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ У ПЛОДОВ 7 МЕСЯЦЕВ**

*Галичанская О.Н.*

**Резюме.** На 13 плодах человека 231,0-270,0 мм теменно-копчиковой длины методами тонкого препарирования, макро-микроскопии и морфометрии изучена типичная и вариантная анатомия органов и структур верхнего средостения. Установлена вариабельность формы и топографии тимуса, особенности синтопии пищевода и трахеи между собой и со смежными сосудами и нервами. Выявлены тесные взаимосвязи между пищеводом, трахеей, главными бронхами, тимусом, дугой аорты и ее ветвями, верхней поллой веной и её притоками.

**Ключевые слова:** верхнее средостение, анатомия, плод, человек.

**INDIVIDUAL ANATOMICAL VARIABILITY OF THE ORGANS AND STRUCTURES OF THE SUPERIOR MEDIASTINUM IN FETUSES AGED 7 MONTHS**

*Halychanska O.M.*

**Summary.** The typical and variant anatomy of the organs and structures of the superior mediastinum have been studied, using the methods of fine preparation, macromicroscopy and morphometry on 13 human fetuses, measuring 231.0-270.0 mm of the parietococcygeal length. A variability of the form and topography of the thymus, the specific characteristics of the syntopy of the esophagus and trachea between themselves and with the adjacent vessels and nerves have been established. Close relationships among the esophagus, trachea, primary bronchi, thymus, aortic arch and its branches, superior vena cava and its tributaries have been revealed.

**Key words:** superior mediastinum, anatomy, fetus, human.

© Герасимчук М.Р.

УДК: 616-073.7+616.24+616.381-002+615.279+616-092.9

**ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ АЛЬВЕОЛ У ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ**

*Герасимчук М.Р.*

Івано-Франківський національний медичний університет (вул. Галицька, 2, м.Івано-Франківськ, 76018, Україна)

**Резюме.** Метою роботи було встановити закономірності перебудови ультраструктури альвеол легень при експериментальному гострому розлитому перитоніті (ГРП) та за умов його корекції вітчизняним препаратом "Церулоплазмін". Досліді проведено на 36 статевозрілих нелінійних білих щурах, у яких моделювали ГРП та проводили корекцію "Церулоплазмином" одноразово через 30 хв. від початку експерименту. Проведені електронно-мікроскопічні дослідження встановили, що в основі морфогенезу легеневого uszkodження при експериментальному ГРП лежить порушення ультраструктури легеневиx альвеол. Доведено позитивний протекторний вплив застосування "Церулоплазміну" на ультраструктурні компоненти легень та зменшення їхнього uszkodження при ГРП в експерименті.

**Ключові слова:** гострий розлитий перитоніт, ультраструктура альвеол, щурі, "Церулоплазмін".

**Вступ**

Відомо, що одним із перших органів-мішеней, які ушкоджуються при гострому розлитому перитоніті (ГРП) є легені [Герасимчук та ін., 2010], що пояснюється структурними і функціональними особливостями дихальної системи та прямою дією біологічних компонентів медіаторного каскаду на метаболічні функції легень [Власов та др., 2006]. Результатом запального процесу в легенях є активація макрофагів та нейтрофілів, продукція ними вільних радикалів внаслідок респіраторного вибуху [Schmidt et al., 2004]. Так, перикисні сполуки модифікують біосубстрати, ушкоджують альвеолоцити II типу, які синтезують сурфактант; паралельно руйнується вже утворений сурфактант, субстрати для його синтезу та їхні регуляторні механізми. Неконтрольоване перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), яке супроводжує розвиток ендогенної інтоксикації при ГРП, інактивує ферменти, роз'єднує окисне фосфорилування, викликає му-

тації через ушкодження нуклеїнових кислот, порушує аеробне окислення в циклі Кребса, руйнування АТФ, накопичення недоокислених продуктів обміну, що порушує гемодинаміку і поглиблює явища гіпоксії [Олейник та др., 2008]. Наслідком цього є деградація, структурні зміни клітинних компонентів, що може призвести до утворення клітинних дефектів АГБ [Терат, Farre, 2008]. Тому для попередження, або усунення респіраторних розладів при ГРП може виявитися перспективним застосування препарату, що має антиоксидантну, антигіпоксичну та мембранопротекторну активність. Одним з таких є препарат вітчизняного виробництва "Церулоплазмін" (ЦП) ("Біофарма", Київ, Україна) природного походження. ЦП - є основним зовнішньоклітинним антиоксидантом плазми, який перешкоджає утворенню вільних радикалів. Каталізуючи окиснення Fe<sup>2+</sup> до Fe<sup>3+</sup>, ЦП підтримує співвідношення (Fe<sup>2+</sup>/O<sub>2</sub>), яке

дорівнює 1/4, забезпечуючи при цьому перенесення  $O_2$  4 електронів з утворенням води, та попереджує неферментативну реакцію, у результаті якої утворюється  $O_2^-$ , інгібує супероксидне та феритинзалежне ПОЛ [Бердинських та ін., 2006 а,б].

*Мета дослідження:* встановити особливості ультраструктурних змін компонентів альвеол у легенях при експериментальному гострому розлитому перитоніті за умов корекції препаратом "Церулоплазмін".

### **Матеріали та методи**

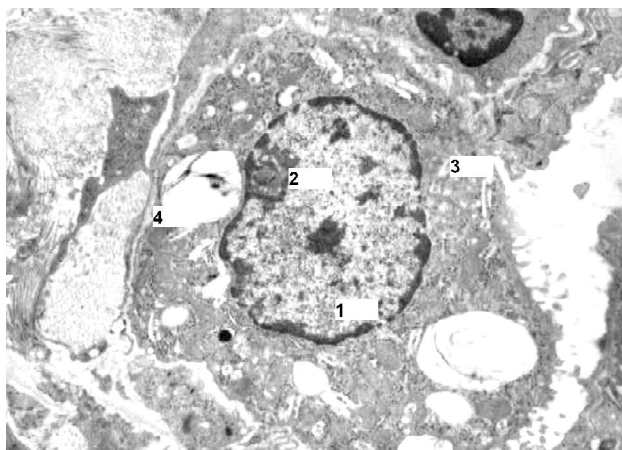
Дослідження проведені на 36 нелінійних білих щурах-самцях масою 180-230 г, які були розділені на 3 групи: 1 група тварин з відтвореним ГРП за допомогою внутрішньоочеревинного введення 10% калової суспензії в розрахунку 1 мл на 100 г маси щура [Полянський, Войтів, 2007; Герасимюк та ін., 2010], 2 група тварин - з експериментальним перитонітом та одноразовим введенням препарату "Церулоплазмін" у дозі 10 мг/кг одноразово внутрішньоочеревинно через 30 хв від початку експерименту та 3 контрольна - із введенням еквівалентної дози фізіологічного розчину. Всі дослідження проводили під загальним знечуленням із використанням кетаміну (40 мг/кг). Утримання тварин та маніпуляції проводилися у відповідності до положень Закону України "Про захист тварин від жорстокого відношення" (N 1759-VI від 15.12.2009).

Після закінчення експерименту всіх тварини піддавали евтаназії. Забір матеріалу для електронно-мікроскопічних досліджень здійснювали в найкоротший термін за єдиним планом через 1, 12, 24 та 48 години дослідження. Маленькі шматочки легень, як правило, без великих бронхів і судин, переважно з нижніх часток, фіксували у 2,5% розчині глютаральдегіду, постфіксували 1% розчином тетраоксиду осмію на фосфатному буфері. Подальшу обробку проводили згідно загальноприйнятої методики [Саркисов, Петрова, 1996]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікромомі УМППТ-7, контрастували ураніацетатом, цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

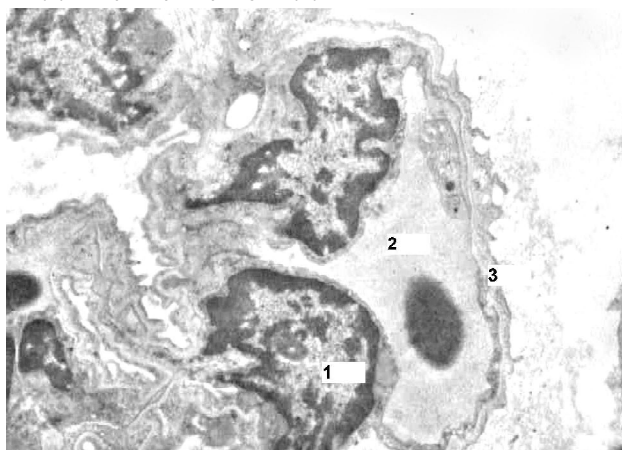
### **Результати. Обговорення**

Субмікроскопічні дослідження респіраторного відділу легень через 1 годину при експериментальному ГРП за умов застосування ЦП у тварин 2 групи встановили, що в цей термін в частині альвеолоцитів II типу (Ал-II) є ознаки підвищення їхнього функціонального стану. Наявність мікрворсинок на апікальній поверхні, округло-овальне ядро з еухроматином у каріоплазмі та ядерцем (рис. 1). В цитоплазмі таких клітин добре структуровані каналці гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС), цистерни комплексу Гольджі (КГ), багато рибосом. Проте, секреторних гранул небагато, вони у вигляді круглих, світлих порожнин з окремими осміофільними слоїстими структурами.

В умовах застосування "Церулоплазміну" при перитоніті



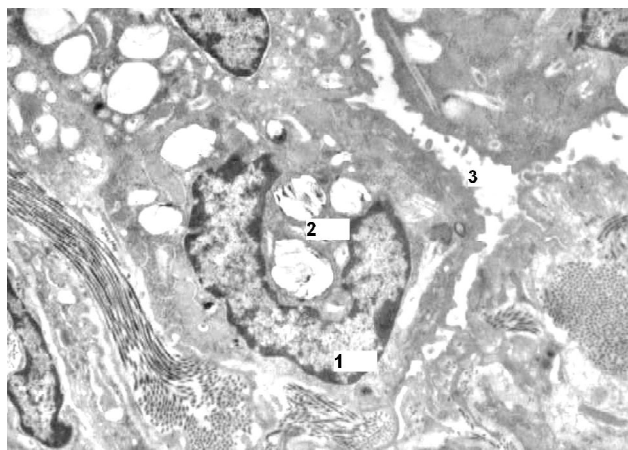
**Рис. 1.** Субмікроскопічна організація альвеолоцита 2 типу в складі альвеоли при експериментальному перитоніті за умов використання церулоплазміну при експериментальному перитоніті через 1 год. Ядро (1), ядерце (2), цитоплазма (3), секреторні гранули (4). x9000.



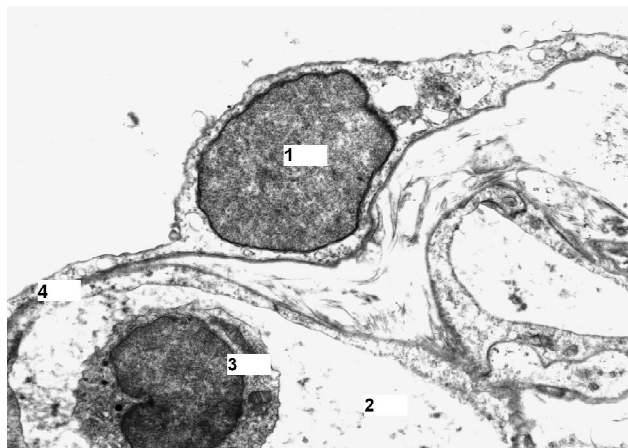
**Рис. 2.** Ультраструктура альвеоли легень при експериментальному перитоніті за умов використання церулоплазміну через 12 год. Ядро ендотеліоцита (1), просвіт гемокapіляра (2), аерогематичний бар'єр (3). x5000.

через 12 год субмікроскопічно наявні ознаки покращення структури частини альвеол. Ядра ендотеліоцитів гемокapілярів мають неправильну форму за рахунок інвагінацій каріолеми, що збільшує площу їх поверхні. Окремі ядра мають ядерця. Цитоплазматичні ділянки ендотелію як потовщені, так і вузькі, набряк не такий значний (рис. 2). Ал-I типу мають також ядра з інвагінаціями, а цитоплазматичні ділянки різну товщину. Проте, наявні мікропухирці, кавеоли. Базальна мембрана таких альвеол відносно рівномірної товщини.

У цей термін дослідження секреторні альвеолоцити мають округло-овальні або подовгасті форми ядра, часто в каріоплазмі наявне ядерце і багато рибосомальних гранул. Каріолема на окремих ділянках нерівна, з інвагінаціями, невеликий перинуклеарний простір і чіткі ядерні пори. У цитоплазмі є різного ступеня зрілості секреторні гранули, багато незрілих. На поверхні альвеолоцитів спостерігаються чисельні мікрворсинки.



**Рис. 3.** Субмікроскопічний стан альвеоли респіраторного відділу легень при перитоніті за умов використання церулоплазміну через 24 год. Адв'єолоцит 2 типу з неправильної форми ядром (1), цитоплазма з секреторними гранулами (2), мікроворсинки (3). x7000.



**Рис. 4.** Ультраструктура альвеоли респіраторного відділу легень при експериментальному перитоніті за умов використання церулоплазміну через 48 год. Ядро респіраторного альвеолоцита (1), просвіт гемокapіляра (2) з лімфоцитом (3), аерогематичний бар'єр (4). x5000.

Через 24 години дослідження у тварин 2 групи, у порівнянні з першою групою, встановлено, що субмікроскопічно Ал-II мають округлоовальні, або подовгасті форми ядра, в каріоплазмі переважає еухроматин, у каріолеми - чіткі ядерні пори. На вільній поверхні клітин плазмолема має мікроворсинки. У цитоплазмі секреторні гранули у вигляді світлих крупних вакуолей, лише в окремих наявні осміофільні включення (рис. 3).

Субмікроскопічно в умовах використання ЦП при

експериментальному ГРП через 48 годин досліду краще структуровані компоненти альвеол, ніж у тварин 1 групи. Респіраторні альвеолоцити не так змінені, ядра клітин круглястої, або подовженої форми, в їхній каріоплазмі в основному еухроматин, контури каріолеми чіткі і рівні. Цитоплазма має ознаки набряку, але не такі виразні. Цитоплазматичні ділянки альвеолоцитів відносно рівномірні, мають мікропухирці і вакуолі (рис. 4).

У цитоплазмі Ал-II в цей термін досліду відмічаються різної величини, переважно круглі секреторні гранули. В них переважає електронно прозорий компонент, проте, більше, ніж у попередній термін в секреторних гранулах наявні осміофільні структури. У цитоплазмі відмічається багато органел, каналці ГЕС, цистерни і вакуолі КГ, рибосоми, окремі мітохондрії. На вільній поверхні плазмолема наявні мікроворсинки.

Таким чином, електронно-мікроскопічні дослідження альвеол легень щурів із змодельованим експериментальним ГРП при застосуванні "Церулоплазміну" встановили протекторний вплив препарату. Позитивний ефект застосування ЦП може пояснюватися тим, що він веде до зниження активності ефektorних клітин гострого ушкодження - фагоцитів і тромбоцитів та процесів вільнорадикального окислення в організмі. ЦП порушує автономію вогнища запалення за рахунок пригнічення фібриноутворення, підвищення фібринолізу, відновлення транспортних властивостей еритроцитів [Осиков и др., 2006]. Антипротеолітична дія ЦП сприяє зменшенню ступеню ушкодження та призводить до пришвидшення морфологічного відновлення тканин у вогнищі запалення.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. При розвитку гострого розлитого перитоніту вже через годину та у всі терміни досліду відбуваються значні ультраструктурні зміни клітин альвеол та аерогематичного бар'єру, що слід вважати результатом гострої гіпоксії та ендогенної інтоксикації.

2. Застосування препарату "Церулоплазмін" при гострому розлитому перитоніті позитивно впливає на ультраструктурні компоненти альвеол та зменшує їх ушкодження в усі терміни досліду, здійснюючи стабілізуючу дію на мембрани клітин.

У наступних дослідженнях планується вивчення структури і функціональної активності альвеолярних макрофагів та нейтрофільних лейкоцитів в легенях при гострому розлитому перитоніті та за умов корекції "Церулоплазміном".

### Література

Бердинських Н.К. Церулоплазмін: від біотехнології до клінічного застосування: Монографія /Н.К.Бердинських, Л.С.Рядська, В.Ф.Чехун [та ін.]. - К.: Вид-во медичної літератури СПД Шкода Ю.В., 2006а. - 273с.

Бердинських Н. К. Активність НАДФ-оксидази та NO-синтази нейтрофільних гранулоцитів хворих на рак шлунка або рак кишечника при курсовому застосуванні церулоплазміну /Н.К.Бердинських, Є.П.Сидорик,

В.М.Півнюк [та ін.] //Онкологія.- 2006б.- Т.8, №4.- С.375-376.

Власов П.В. Синдромы острой респираторной недостаточности легких в рентгенологическом изображении (Отек легких и дистресс-синдром) /

- П.В.Власов, А.А.Барышников, Ж.В.Шейх [та ін.] //Мед. визуализация.- 2006.- №1.- С.50-61.
- Герасимюк І.Є. Особливості динаміки морфофункціональних змін у судинному руслі печінки танирок при перебігу гострого розлитого перитоніту в експерименті /І.Є.Герасимюк, А.В.Гантімуров, В.О.Чепесюк //Вісник морфології.- 2010.- Т.16, №1.- С.125-128.
- Олейник С.А. Антигіпоксанти в спортивній медицині та практиці спортивної підготовки /С.А.Олейник, Н.А.Горчакова, Л.М.Гунина // Спортивна медицина.- 2008.- №1.- С.66-73.
- Осиков М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните /М.В.Осиков, Л.В.Кривохижина, А.В.Мальцев //Эфферентная терапия.- 2006.- №4.- С.36-39.
- Полянський І.Ю. Деякі аспекти патогенезу кишкової недостатності при перитоніті /І.Ю.Полянський, Я.Ю.Войтів /Клін. анатомія та операт. хірургія.- 2007.- Т.6, №4.- С.12-15.
- Саркісов Д.С. Микроскопическая техника /Д.С.Саркісов, Ю.Л.Петрова.- М.: Медицина, 1996.- 544с.
- Schmidt R. Alveolar antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome /R.Schmidt, T.Luboeinski, P.Markart [at al.] //Eur. Respir. J.- 2004.- №24.- P.994-999.
- Trepap X. Alveolar permeability and stretch: too far, too fast /X.Trepap, R.Farre //Eur. Respir. J. 2008.- №32.- P.826-828.

**ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ АЛЬВЕОЛ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ РАЗЛИТОМ ПЕРИТОНИТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА**  
**Герасимчук М.Р.**

**Резюме.** Целью работы было установить закономерности перестройки ультраструктуры клеток респираторного отдела легких при экспериментальном остром разлитом перитоните (ОРП) и при условиях его коррекции отечественным препаратом "Церулоплазмин". Опыты проведены на 36 половозрелых нелинейных белых крысах, в которых моделировали ОРП и проводили коррекцию "Церулоплазмином" один раз через 30 мин от начала эксперимента. Проведенные электронно-микроскопические исследования установили, что в основе морфогенеза легочного повреждения при экспериментальном ОРП лежит нарушение ультраструктуры альвеол. Доказано позитивное протекторное влияние применения "Церулоплазмينا" на ультраструктурные компоненты легких и уменьшения их повреждения при ОРП в эксперименте.

**Ключевые слова:** острый разлитой перитонит, ультраструктура альвеол, крысы, "Церулоплазмин".

**ELECTRON MICROSCOPY CHANGES STRUCTURAL COMPONENTS OF PULMONARY ALVEOLUS IN THE ACUTE PERITONITIS AND APPLICATION OF CERULOPLAZMIN**  
**Gerasymchuk M.R.**

**Summary.** The purpose of work was to ascertain appropriateness of the ultrastructural alteration of pulmonary alveolus during experimental acute peritonitis occurs and his correction by "Ceruloplasmin". Experiments performs on 36 adult nonlinear white rats in which was modelling acute peritonitis and made "Ceruloplasmin" one-time correction through 30 min from the beginning of experiment. Electronmicroscopy researches displays that in basis of morphogenesis of pulmonary damage at experimental acute peritonitis lay violation of alveolocytes I and II types ultrastructure. The changes of functioning of which lead to microcirculation and to the all aerohaematic barrier disorders. Positive protector influence of "Ceruloplasmin" application is well-proven on the ultrastructural components of lungs and diminishing of their damage at acute peritonitis in an experiment.

**Key words:** acute peritonitis, ultrastructure of alveolus, rats, "Ceruloplasmin".

© Гетманюк І.Б., Волков К.С.

УДК: 617-001.17-089.844:599.731.1-035.51-06:616.125-018]-092.9

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕРЕДСЕРДЯХ ТА ВУШКАХ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТІВ**

**Гетманюк І.Б., Волков К.С.**

Кафедра гістології, цитології та ембріології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського (вул. Руська, 12, м.Тернопіль, 46001, Україна)

**Резюме.** В експерименті на морських свинках досліджено зміни передсердь і вушок серця після тяжкої термічної травми в умовах проведення ранньої некректомії та застосуванні ліофілізованих ксенодермотрансплантатів. Встановлено, що глибокі опіки викликають значні морфофункціональні зміни в міоендокринних клітинах та судинах серця, ступінь ураження яких залежить від терміну експерименту. Доведено, що використання ксеношкіри запобігає розвитку деструктивних процесів в органі в ранні терміни дослідження та позитивно впливає на перебіг регенераторних процесів і нормалізацію структурних компонентів серця в пізні терміни дослідження.

**Ключові слова:** передсердя і вушка серця, морфологічні зміни, термічна травма, ліофілізовані ксенодермотрансплантати.

**Вступ**

Проблема термічних пошкоджень не один десяток років займає одне з провідних місць в теоретичній і практичній медицині. Відомо, що тяжка термічна трав-

ма не обмежується тільки місцевими ураженнями тканин, вона викликає значні структурні та метаболічні порушення всіх органів та систем організму, зокрема

- П.В.Власов, А.А.Барышников, Ж.В.Шейх [та ін.] //Мед. визуализация.- 2006.- №1.- С.50-61.
- Герасимюк І.Є. Особливості динаміки морфофункціональних змін у судинному руслі печінки танирок при перебігу гострого розлитого перитоніту в експерименті /І.Є.Герасимюк, А.В.Гантімуров, В.О.Чепесюк //Вісник морфології.- 2010.- Т.16, №1.- С.125-128.
- Олейник С.А. Антигіпоксанти в спортивній медицині та практиці спортивної підготовки /С.А.Олейник, Н.А.Горчакова, Л.М.Гунина // Спортивна медицина.- 2008.- №1.- С.66-73.
- Осиков М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните /М.В.Осиков, Л.В.Кривохижина, А.В.Мальцев //Эфферентная терапия.- 2006.- №4.- С.36-39.
- Полянський І.Ю. Деякі аспекти патогенезу кишкової недостатності при перитоніті /І.Ю.Полянський, Я.Ю.Войтів /Клін. анатомія та операт. хірургія.- 2007.- Т.6, №4.- С.12-15.
- Саркісов Д.С. Микроскопическая техника /Д.С.Саркісов, Ю.Л.Петрова.- М.: Медицина, 1996.- 544с.
- Schmidt R. Alveolar antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome /R.Schmidt, T.Luboeinski, P.Markart [at al.] //Eur. Respir. J.- 2004.- №24.- P.994-999.
- Trepap X. Alveolar permeability and stretch: too far, too fast /X.Trepap, R.Farre //Eur. Respir. J. 2008.- №32.- P.826-828.

**ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ АЛЬВЕОЛ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ РАЗЛИТОМ ПЕРИТОНИТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА**  
**Герасимчук М.Р.**

**Резюме.** Целью работы было установить закономерности перестройки ультраструктуры клеток респираторного отдела легких при экспериментальном остром разлитом перитоните (ОРП) и при условиях его коррекции отечественным препаратом "Церулоплазмин". Опыты проведены на 36 половозрелых нелинейных белых крысах, в которых моделировали ОРП и проводили коррекцию "Церулоплазмином" один раз через 30 мин от начала эксперимента. Проведенные электронно-микроскопические исследования установили, что в основе морфогенеза легочного повреждения при экспериментальном ОРП лежит нарушение ультраструктуры альвеол. Доказано позитивное протекторное влияние применения "Церулоплазмينا" на ультраструктурные компоненты легких и уменьшения их повреждения при ОРП в эксперименте.

**Ключевые слова:** острый разлитой перитонит, ультраструктура альвеол, крысы, "Церулоплазмин".

**ELECTRON MICROSCOPY CHANGES STRUCTURAL COMPONENTS OF PULMONARY ALVEOLUS IN THE ACUTE PERITONITIS AND APPLICATION OF CERULOPLAZMIN**  
**Gerasymchuk M.R.**

**Summary.** The purpose of work was to ascertain appropriateness of the ultrastructural alteration of pulmonary alveolus during experimental acute peritonitis occurs and his correction by "Ceruloplasmin". Experiments performs on 36 adult nonlinear white rats in which was modelling acute peritonitis and made "Ceruloplasmin" one-time correction through 30 min from the beginning of experiment. Electronmicroscopy researches displays that in basis of morphogenesis of pulmonary damage at experimental acute peritonitis lay violation of alveolocytes I and II types ultrastructure. The changes of functioning of which lead to microcirculation and to the all aerohaematic barrier disorders. Positive protector influence of "Ceruloplasmin" application is well-proven on the ultrastructural components of lungs and diminishing of their damage at acute peritonitis in an experiment.

**Key words:** acute peritonitis, ultrastructure of alveolus, rats, "Ceruloplasmin".

© Гетманюк І.Б., Волков К.С.

УДК: 617-001.17-089.844:599.731.1-035.51-06:616.125-018]-092.9

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕРЕДСЕРДЯХ ТА ВУШКАХ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТІВ**

**Гетманюк І.Б., Волков К.С.**

Кафедра гістології, цитології та ембріології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського (вул. Руська, 12, м.Тернопіль, 46001, Україна)

**Резюме.** В експерименті на морських свинках досліджено зміни передсердь і вушок серця після тяжкої термічної травми в умовах проведення ранньої некректомії та застосуванні ліофілізованих ксенодермотрансплантатів. Встановлено, що глибокі опіки викликають значні морфофункціональні зміни в міоендокринних клітинах та судинах серця, ступінь ураження яких залежить від терміну експерименту. Доведено, що використання ксеношкіри запобігає розвитку деструктивних процесів в органі в ранні терміни дослідження та позитивно впливає на перебіг регенераторних процесів і нормалізацію структурних компонентів серця в пізні терміни дослідження.

**Ключові слова:** передсердя і вушка серця, морфологічні зміни, термічна травма, ліофілізовані ксенодермотрансплантати.

**Вступ**

Проблема термічних пошкоджень не один десяток років займає одне з провідних місць в теоретичній і практичній медицині. Відомо, що тяжка термічна трав-

ма не обмежується тільки місцевими ураженнями тканин, вона викликає значні структурні та метаболічні порушення всіх органів та систем організму, зокрема

серцево-судинної системи [Гембицкий и др., 1994; Парамонов и др., 2000; Козинец и др., 2004]. В основі цих змін вагоме місце займає екзо- та ендогенна інтоксикація, а також порушення водно-сольового обміну опеченого організму [Слесаренко, 2002; Козинец и др., 2004].

Тому перспективним при лікуванні тяжких опіків є застосування засобів, які би зменшили рівень токсинів та врівноважили водно-сольовий баланс в організмі. В останні роки в комбустіології при глибоких опіках проводять ранню некректомію уражених тканин з подальшим закриттям рани ліофілізованими ксенодермотрансплантатами. Такі методи лікування покращують перебіг опікової хвороби, прискорюють загоєння ран [Бігуняк, 1995; Нагайчук, 2010]. Проте, згідно даних наукової літератури, недостатньо повними залишаються дослідження стану структур серця при тяжких опіках в умовах застосування ксеношкіри.

Метою даної роботи було встановлення закономірностей морфологічних змін в передсердях та вушках серця при тяжкій термічній травмі та застосуванні ліофілізованих ксенодермотрансплантатів для закриття рани після некректомії в експерименті.

### **Матеріали та методи**

Робота є фрагментом планової НДР "Використання чинників біоорганічної і фізичної природи для корекції регенераторних процесів при термічній травмі" номер державної реєстрації 0109U002901.

Досліди проведено на 42 статевозрілих морських свинках, які були розподілені на 3 групи: 1 - інтактні тварини (6 тв.), 2 - тварини з опіковою травмою (18 тв.), 3 - тварини з опіковою травмою, яким була проведена рання некректомія з подальшим закриттям рани ліофілізованими ксенодермотрансплантатами (18 тв.).

Термічну травму наносили під загальним ефірним наркозом водяною парою при температурі 96-97°C на епільовану поверхню шкіри спини протягом 60 секунд. За таких умов розвивались опіки IIIA-IIIВ ступеня. Площа ураження становила 18-20% поверхні тіла тварини. Ранню некректомію пошкоджених ділянок шкіри проводили на 2 добу після нанесення опіку. Рану, яка утворилась, покривали ліофілізованими ксенодермотрансплантатами. Піддослідних тварин 2 та 3 груп декапітували на 7, 14 та 21 доби експерименту (відповідно стадіям ранньої й пізньої токсемії та септикотоксемії опікової хвороби).

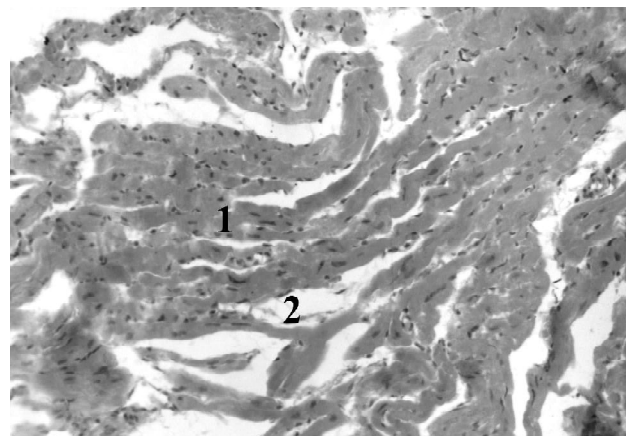
Для гістологічного дослідження забирали шматочки тканини передсердь та вушок серця, фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали та заливали у парафінові блоки. Отримані на санному мікроскопі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEOSCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Для електронно-мікроскопічного дослідження маленькі шматочки тканини серця фіксували у 2,5-3% розчині глютараль-

дегіду, постфіксували в 1% розчині тетраоксиду осмію на фосфатному буфері (pH 7,2-7,4), зневоднювали в спиртах, ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікроскопі LKB-III (Швеція), контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

### **Результати. Обговорення**

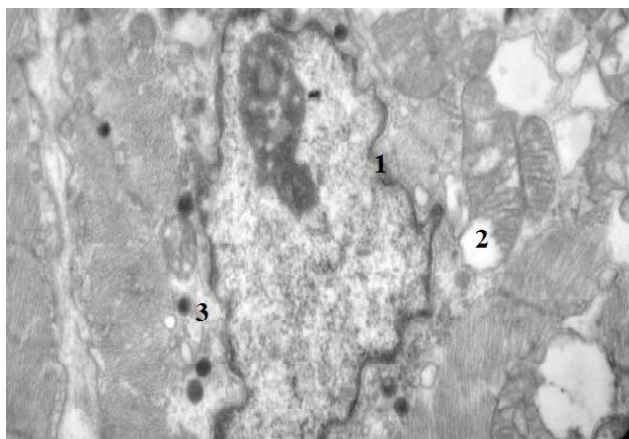
Проведені гістологічні дослідження передсердь та вушок серця опечених тварин встановили, що в динаміці розвитку опікової хвороби поступово наростають морфофункціональні зміни в досліджуваних структурах серця. На 7 добу експерименту, що відповідає стадії ранньої токсемії, вони мають пристосувально-компенсаторний характер.

На мікроскопічному рівні в міокарді виявлено часткове розшарування м'язових волокон і набряк стромальної пухкої сполучної тканини. Просвіти більшості судин були розширеними і надмірно кровонаповненими. Субмікроскопічно в цей термін досліду в передсердних кардіоміоцитах виявлено значні інвагінації їх ядер, зони перескорочення міофібрил та порушення упорядкованого розташування саркомерів. Більшість мітохондрій були гіпертрофованими, вони мали просвітлений матрикс і редуковані кристи. Зниження синтетичної та секреторної функцій у більшості клітин проявлялось зменшенням кількості в них секреторних гранул. Вони мали різні розміри та електронну щільність, локалізувались переважно у навколядерній зоні саркоплазми та були тісно пов'язані з гіпертрофованим комплексом Гольджі. Встановлена невелика кількість, або відсутність гранул біля плазмалеми васкулярної ділянки клітини. Зміни стінки гемокapілярів проявлялись набряком ендотеліоцитів, зменшенням числа піноцитозних пухирців в їх цитоплазмі, локальним потовщенням базальної мембрани.

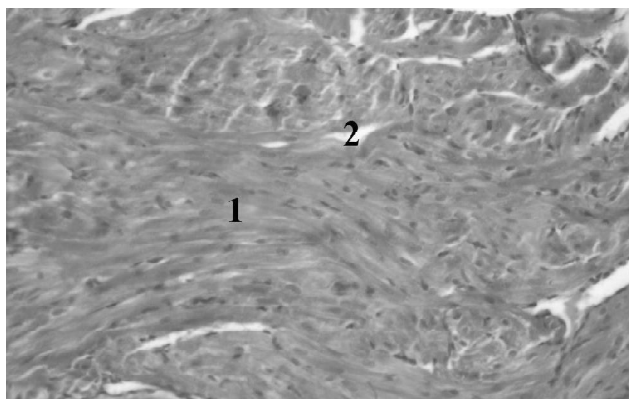


**Рис. 1.** Мікроскопічні зміни лівого передсердя на 14 добу після термічної травми. Значне розволокнення міокарда (1), набряк пухкої сполучної тканини (2). Гематоксилін-еозин. x200.





**Рис. 2.** Фрагмент кардіоміоцита лівого вушка на 14 добу після опікової травми. Інвагінації каріолеми (1), деструкція мітохондрій (2), поодинокі секреторні гранули (3). x14000.



**Рис. 3.** Мікроскопічний стан лівого передсердя на 14 добу дослідження після застосування ліофілізованої ксеношкіри. М'язові волокна міокарда (1), невеликий набряк пухкої сполучної тканини (2). Гематоксилін-еозин. x300.

На 14 добу експерименту спостерігались більш глибокі зміни в будові передсердь і вушок серця. Мікроскопічно виявлялись значні розшарування м'язових волокон і збільшення набряку пухкої сполучної тканини (рис. 1). Пошкодження стінки судин часто супроводжувалось крововиливами. У передсердних міоцитах наявні подальші зміни ультраструктури ядра та органел. Для міофібрил характерно їх витончення і лізис, деструкція вставних дисків. Встановлено зростання числа лізосом і аутофагосом, утворення вакуолеподібних структур. У кардіоміоцитах вушок і передсердь кількість специфічних секреторних гранул в перинуклеарній зоні зменшена, проте поодинокі гранули зустрічаються біля сарколеми та між міофібрилами (рис. 2). Ці зміни розвиваються на фоні значних порушень судин мікроциркуляторного русла. Наявний значний набряк ендотелію гемокapілярів, деструкція органел, погано виражений піноцитоз, нерівномірно потовщена базальна пластинка.

На 21 добу експерименту в передсердях і вушках серця розвивались глибокі незворотні деструктивні зміни. Встановлено значний набряк пухкої сполучної тканини міокарда, що збільшував відстань між пучка-

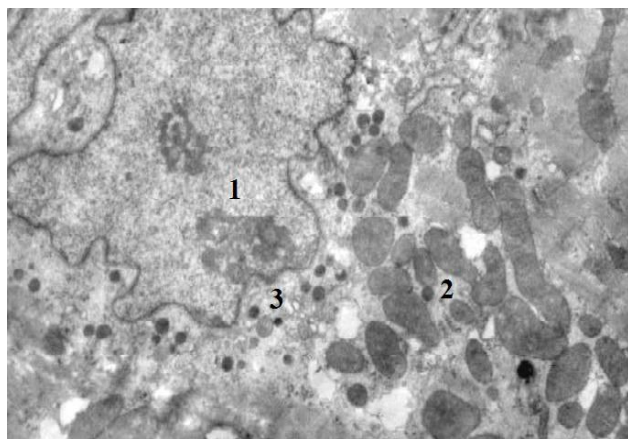
ми м'язових волокон. Виявлено артерії з нерівномірно потовщеними стінками, просвіти яких спались. Субмікроскопічно спостерігались передсердні кардіоміцити з пікнотично зміненими ядрами, вони мали електронно щільну каріоплазму. Глибокі, незворотні зміни мітохондрій проявлялись руйнуванням крист і локально зовнішньої мембрани. У клітинах наявна фрагментація й вакуолізація структур комплексу Гольджі та каналців гранулярної ендоплазматичної сітки. Як наслідок, практично відсутні специфічні секреторні гранули у навколядерній та периферійній ділянках цитоплазми клітин. Значних змін зазнало й мікроциркуляторне русло серця. Стінки гемокapілярів вистелені набряклими ендотеліоцитами в яких спостерігалась глибока деструкція органел та мала кількість піноцитозних пухирців.

Морфологічні дослідження передсердь і вушок серця тварин, яким була проведена рання некретомія з подальшим закриттям рани ліофілізованими ксенодермотранслататами, показали, що вже на 7 добу експерименту спостерігалась краща збереженість структурних компонентів міокарда та активувались процеси репаративної регенерації. Мікроскопічно встановлено, що просвіти більшості судин не так значно розширені та кровонаповнені, порівняно з тваринами 2 експериментальної групи. У цей термін зберігається набряк пухкої сполучної тканини та зменшення відносного об'єму м'язових волокон.

Електронно-мікроскопічні дослідження виявили активацію ядер міоендокринних клітин, що проявлялось збільшенням їх розмірів, значними інвагінаціями каріолеми та переважанням еухроматину в каріоплазмі. У саркоплазмі виявлялись менш виражені зміни органел загального та спеціального призначення, порівняно з нелікованими тваринами. Міофібрили мали відносно добре збережені саркомери і міофіламенти, лише на окремих ділянках спостерігався їх витончення і лізис. Більшість мітохондрій були гіпертрофованими, у деяких з них наявні частково зруйновані кристи і просвітлений матрикс. Інші мітохондрії не мали суттєвих змін, їх кристи збігали свою цілісність і були щільно упаковані. В цей термін виявлено розширення каналців ендоплазматичної сітки та цистерн і вакуолей комплексу Гольджі. Кількість секреторних гранул в клітині була зниженою. Вони розміщувались невеликими групами у навколядерній зоні саркоплазми, поодинокі між міофібрилами та біля цитолеми.

На 14 добу експерименту встановлено значно кращу збереженість, а на 21 відносну нормалізацію структурних компонентів передсердь та вушок серця. Спостерігалось зменшення набряку пухкої сполучної тканини міокарда та збільшення відносного об'єму м'язових волокон (рис. 3). Судинні порушення були не такі виразні, як у тварин без корекції.

Електронно-мікроскопічні дослідження показали, що на 14 добу експерименту ядра передсердних кардіоміоцитах були гіпертрофовані, вони мали 2, а іноді, й 3



**Рис. 4.** Фрагмент кардіоміоцита лівого вухка на 14 добу дослідження після застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів. Двоядерцеве ядро (1), гіперплазія мітохондрій (2), гетерогенні секреторні гранули (3). x12000.

ядерця. У цитоплазмі деструкція мембран органел була незначною. Спостерігались гіпертрофія і гіперплазія мітохондрій, збільшення рибосом і полісом, зменшення аутофагосом у цитоплазмі клітин. Виявлено помірну деструкцію міофібрил, вони зберігали чітку саркомерну будову. Наявне помірне розширення каналців ендоплазматичної сітки та цистерн і вакуолей комплексу Гольджі. В клітинах відмічалось збільшення секреторних гранул, вони розміщувались біля ядра, частково біля плазмолем, що відповідає стадії синтезу і накопичення секрету (рис. 4). Встановлені в цей термін зміни відображали активний перебіг внутрішньоклітинної репаративної регенерації.

Субмікроскопічні дослідження лікованих тварин на 21 добу експерименту показали, що в міоендокринних

клітинах ядра мали видовжену форму, неглибокі поодинокі інвагінації каріолеми. Перинуклеарний простір помірно розширений, добре виражені ядерні пори. У каріоплазмі містились середніх розмірів, або крупні ядерця, та багато рибосомальних гранул. У цитоплазмі не виявлено суттєвих змін скоротливого апарату, наявне упорядковане розташування міофібрил в складі саркомерів. Спостерігалась гіперплазія мітохондрій, у них виявлено чітко контуровані кристи та зовнішня мембрана. В цей період дослідження покращилась структура ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі, каналці та цистерни цих органел мали помірні просвіти. Значне скупчення специфічних секреторних гранул було біля ядра, невеликими групами вони розташовувались між міофібрилами та біля сарколеми. Ці гранули мали різні розміри та щільність, що свідчить про відновлення ендокринної функції серця.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Отримані результати гістологічних досліджень свідчать, що раннє висічення некротичних тканин та проведення ксенодермопластики попереджувало патогенні фактори опікової хвороби і створювало умови для активного перебігу репаративних регенераторних процесів. Це сприяло відносній нормалізації структурних компонентів передсердь і вусок серця в кінцевий термін дослідження.

Отримані результати гістологічних досліджень дозволять рекомендувати застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів в комплексному лікуванні опечених хворих та проведення подальших морфофункціональних досліджень серцево-судинної системи у клініці.

### Література

- Бігуняк В.В. Використання консервованих ауто- і ксенотрансплантатів у комплексному лікуванні опечених: Дис. ... докт. мед. наук.- М., 1995.- 245с.
- Бігуняк В.В. Термічні ураження / В.В.Бігуняк, М.Ю.Повстяний.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2004.- 196с.
- Гембицкий Е.В. Патология внутренних органов при травме /Е.В.Гембицкий, Л.М.Клячкин, М.М.Кирилов.- М.: Медицина, 1994.- 256с.
- Козинец Г.П. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения /Г.П.Козинец, С.В.Слесаренко, А.П.Радзиховский [и др.]- К.: Феникс, 2004.- 272с.
- Нагайчук В.І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками / В.І.Нагайчук //Мистецтво лікування.- 2010.- №5.- С.24-27.
- Парамонов Б.А. Ожоги: Руководство для врачей /Б.А.Парамонов, Я.О.Порембский, В.Г.Яблонский.- СПб.: Спец. лит., 2000.- 488с.
- Слесаренко С.В. Ожоговая травма. Рекомендации для практических врачей /С.В.Слесаренко, Г.П.Козинец, Е.Н.Клигуненко и др.- Днепрпетровск, 2002.- 64с.

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И УШЕК СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТОВ

**Гетманюк И.Б., Волков К.С.**

**Резюме.** В эксперименте на морских свинках исследованы изменения предсердий и ушек сердца после тяжелой термической травмы в условиях проведения ранней некрэктомии и применении лиофилизированных ксенодермотрансплантатов. Установлено, что глубокие ожоги вызывают значительные морфофункциональные изменения в миоэндокардиальных клетках и сосудах сердца, степень поражения которых зависит от срока эксперимента. Доказано, что использование ксенокожи предотвращает развитие деструктивных процессов в органе в ранние сроки эксперимента и положительно влияет на протекание регенераторных процессов и нормализацию структурных компонентов сердца в поздние сроки.

**Ключевые слова:** предсердия и ушки сердца, морфологические изменения, термическая травма, лиофилизированные ксенодермотрансплантаты.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF HEART ATRIA AND AURICLES IN EXPERIMENTAL THERMAL INJURY AND AFTER LYOPHILIZED XENOGRAFTS USAGE

Getmanuk I.B., Volkov K.S.

**Summary.** In experiment on guinea pigs changes of heart atria and auricles were researched in severe thermal trauma after necrectomy and lyophilized xenografts usage. Thermal injury of skin is determined to cause considerable morphological changes in myoendocrine cells and vessels of heart, the degree of affection depends on the term of experiment. It is proved that xenografts using prevents development of destructive processes in the organ in early terms of experiment and causes positive effects on regenerative processes and normalization of structural components of heart in late stages of experiment.

**Key words:** atria and auricles of the heart, morphological changes, thermal trauma, lyophilized xenografts.

© Головащенко В.С.

УДК: 616-001.4-002:615.211

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ РАНОВИХ МАКРОФАГІВ ПІД ВПЛИВОМ ЛІДОКАЇНУ

Головащенко В.С.

Кафедра загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Проведено ультраструктурне вивчення функціональної активності ранових макрофагів під впливом лідокаїну. Аналіз впливу лідокаїну на структурні і функціональні особливості макрофагів ранової поверхні показав, що цей препарат може бути використаний для адекватної репарації (стимуляції, регенерації) ран.

**Ключові слова:** макрофаг, фагоцитуюча активність, лідокаїн, гнійна рана.

**Вступ**

У даній роботі ми сконцентрували нашу увагу на мононуклеарних макрофагах - основних регуляторах тканинних процесів при загоєнні ран [Безуглая і др., 1995].

Речовини амфіпатної природи, взаємодіючи з ліпідним бішаром мембран, змінюють структурно-функціональні особливості макрофагів [Шпакова, Бондаренко, 1991], у зв'язку з чим вивчення ультраструктури останніх у присутності амфіпатів може бути корисним для розробки способів управління репаративними процесами на різних етапах загоєння ран [Чепляка, 2006].

Метою нашого дослідження було ультраструктурне вивчення впливу препарату амфіпатної природи лідокаїну на функціональну активність фагоцитів.

**Матеріали та методи**

Експерименти проведені на 12 статевозрілих кролях породи "Шиншила", у котрих формували експериментальну модель місцевої гнійної інфекції (первинну гнійну рану, інфіковану сумішшю культур стафілококу та синьогнійної палички) [Даценко і др., 1989]. Тварини були розподілені на дві групи, по 6 кролів у кожній. Забір матеріалу для дослідження проводили на 3 та 6 добу. Після обробки ран розчинами антисептиків та фізіологічним розчином тваринам дослідної групи проводили аплікації 2% розчину лідокаїну з експозицією 5 хвилин. Тваринам контрольної групи аплікації лідокаїну не проводили.

Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки тканини ранової поверхні фіксували у 2,5% розчині глутаральдегіду на фосфатному буфері (рН 7,2-7,4) і дофіксували в 1% розчині OsO<sub>4</sub>. Матеріал зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і заклю-

чали в аралдит. Морфологічні структури контрастували в процесі зневоднення матеріалу насиченим розчином уранілацетату, а на зрізах - цитратом свинцю. Зрізи завтовшки 40-60 нм, одержані на ультратомі LKB-III, вивчали в електронному мікроскопі JEM-100S.

Препарати консультовані д.мед.н., проф. Є.Б.Медвецьким у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова.

**Результати. Обговорення**

**Гнійні рани. 3 доба. Контрольна група тварин**

Ендоплазматична сітка була добре розвинена. Реєстрували вільні й зв'язані з мембранами рибосоми. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум і вакуолярні утворення гладкої ендоплазматичної сітки розташовувалися, як правило, поблизу ядра. Пластинчастий комплекс представлений плоскими розширеними цистернами і дрібними пухирцями. В більшості макрофагів цитоплазма виглядала набряклою (рис. 1). Частина мікротрубочок і цитоплазматичних фібрил була деструктивно зміненою. Окремі клітини піддавалися дезінтеграції. Фрагменти зруйнованих клітин розсіювалися в міжклітинному просторі.

Зовнішня мембрана макрофагів мала тришаровий вигляд, була вкрита глікокаліксом, який виявляється також у поверхнево розташованих виростах цитоплазматичної мембрани. Позаклітинний матеріал часто включав розщеплені колагенові волокна, фрагменти еластичних волокон, деяку кількість зернистої речовини.

Множинні вакуолі, що являли собою глибокі інвазіони, розташовувалися вздовж внутрішньої поверхні клітинної мембрани. Вони містили електронно щільний

MORPHOLOGICAL CHANGES OF HEART ATRIA AND AURICLES IN EXPERIMENTAL THERMAL INJURY AND AFTER LYOPHILIZED XENOGRAPTS USAGE

Getmanuk I.B., Volkov K.S.

**Summary.** In experiment on guinea pigs changes of heart atria and auricles were researched in severe thermal trauma after necrectomy and lyophilized xenografts usage. Thermal injury of skin is determined to cause considerable morphological changes in myoendocrine cells and vessels of heart, the degree of affection depends on the term of experiment. It is proved that xenografts using prevents development of destructive processes in the organ in early terms of experiment and causes positive effects on regenerative processes and normalization of structural components of heart in late stages of experiment.

**Key words:** atria and auricles of the heart, morphological changes, thermal trauma, lyophilized xenografts.

© Головащенко В.С.

УДК: 616-001.4-002:615.211

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ РАНОВИХ МАКРОФАГІВ ПІД ВПЛИВОМ ЛІДОКАЇНУ

Головащенко В.С.

Кафедра загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Проведено ультраструктурне вивчення функціональної активності ранових макрофагів під впливом лідокаїну. Аналіз впливу лідокаїну на структурні і функціональні особливості макрофагів ранової поверхні показав, що цей препарат може бути використаний для адекватної репарації (стимуляції, регенерації) ран.

**Ключові слова:** макрофаг, фагоцитуюча активність, лідокаїн, гнійна рана.

**Вступ**

У даній роботі ми сконцентрували нашу увагу на мононуклеарних макрофагах - основних регуляторах тканинних процесів при загоєнні ран [Безуглая і др., 1995].

Речовини амфіпатної природи, взаємодіючи з ліпідним бішаром мембран, змінюють структурно-функціональні особливості макрофагів [Шпакова, Бондаренко, 1991], у зв'язку з чим вивчення ультраструктури останніх у присутності амфіпатів може бути корисним для розробки способів управління репаративними процесами на різних етапах загоєння ран [Чепляка, 2006].

Метою нашого дослідження було ультраструктурне вивчення впливу препарату амфіпатної природи лідокаїну на функціональну активність фагоцитів.

**Матеріали та методи**

Експерименти проведені на 12 статевозрілих кролях породи "Шиншила", у котрих формували експериментальну модель місцевої гнійної інфекції (первинну гнійну рану, інфіковану сумішшю культур стафілококу та синьогнійної палички) [Даценко і др., 1989]. Тварини були розподілені на дві групи, по 6 кролів у кожній. Забір матеріалу для дослідження проводили на 3 та 6 добу. Після обробки ран розчинами антисептиків та фізіологічним розчином тваринам дослідної групи проводили аплікації 2% розчину лідокаїну з експозицією 5 хвилин. Тваринам контрольної групи аплікації лідокаїну не проводили.

Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки тканини ранової поверхні фіксували у 2,5% розчині глутаральдегіду на фосфатному буфері (рН 7,2-7,4) і дофіксували в 1% розчині OsO<sub>4</sub>. Матеріал зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і заклю-

чали в аралдит. Морфологічні структури контрастували в процесі зневоднення матеріалу насиченим розчином уранілацетату, а на зрізах - цитратом свинцю. Зрізи завтовшки 40-60 нм, одержані на ультратомі LKB-III, вивчали в електронному мікроскопі JEM-100S.

Препарати консультовані д.мед.н., проф. Є.Б.Медвецьким у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова.

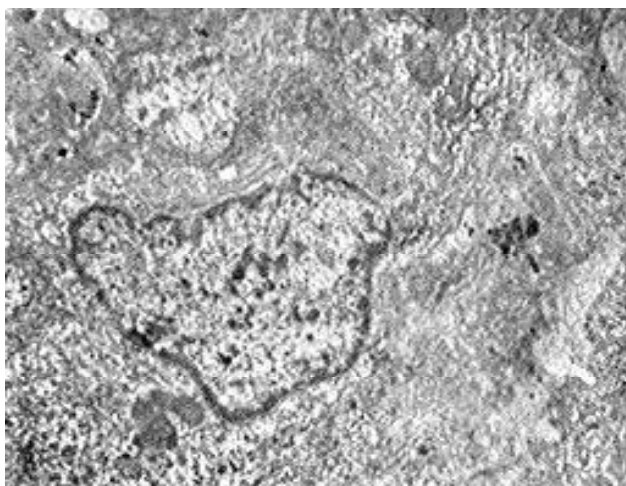
**Результати. Обговорення**

**Гнійні рани. 3 доба. Контрольна група тварин**

Ендоплазматична сітка була добре розвинена. Реєстрували вільні й зв'язані з мембранами рибосоми. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум і вакуолярні утворення гладкої ендоплазматичної сітки розташовувалися, як правило, поблизу ядра. Пластинчастий комплекс представлений плоскими розширеними цистернами і дрібними пухирцями. В більшості макрофагів цитоплазма виглядала набряклою (рис. 1). Частина мікротрубочок і цитоплазматичних фібрил була деструктивно зміненою. Окремі клітини піддавалися дезінтеграції. Фрагменти зруйнованих клітин розсіювалися в міжклітинному просторі.

Зовнішня мембрана макрофагів мала тришаровий вигляд, була вкрита глікокаліксом, який виявляється також у поверхнево розташованих виростах цитоплазматичної мембрани. Позаклітинний матеріал часто включав розщеплені колагенові волокна, фрагменти еластичних волокон, деяку кількість зернистої речовини.

Множинні вакуолі, що являли собою глибокі інвазіони, розташовувалися вздовж внутрішньої поверхні клітинної мембрани. Вони містили електронно щільний



**Рис. 1.** Макрофаг зі слабо вираженим структурним малюнком і незначною кількістю органел. Електронорама,  $\times 15000$ .

матеріал, були зв'язані з цистернами ендоплазматичної сітки і пластинчастим комплексом. У клітинах зустрічалася значна кількість каймистих піноцитозних пухирців. Збільшуючись в розмірах, вони перетворювались у вакуолі. В цитоплазмі часто виявлялися лізосоми. Деякі з них містили ліпофусцин, гранули якого за формою, розміром і внутрішньою текстурою були ідентичні у переважній більшості фагоцитуючих клітин. Цитоплазматичний матрикс мав помірну електронну щільність. На поверхні макрофагів були невеликі псевдоподії, заокруглені на поперечному зрізі. Наявність численних псевдоподій свідчила про достатню активність клітини.

Ядро виявлялось звичайної форми, містило безліч інвагінацій. Хроматин по периферії ядра концентрувався у вигляді суцільних електронно щільних ділянок. Складчастість ядерної мембрани варіювала від невеликих поверхневих заглиблень до глибоких численних складок. Останні заповнювали значну частину ядра. Зрідка інвагінації були представлені продовженнями тільки перинуклеарного простору, утворюючи цитоплазматичні острівці різної величини і конфігурації. Частина таких утворень повністю замикалися всередині ядра.

Реєструвалися чітко виражені пори ядерної оболонки. Хроматин, як правило, розташовувався по периметру ядра і лише в деяких макрофагах виявлялася тенденція до його рівномірного розташування. Зазвичай вміст ядер включав гранулярний, фібрилярний і дрібний вакуолярний матеріал. На зовнішній ядерній мембрані виявлялися ланцюжки рибосом.

Деякі макрофаги мали явні ознаки деструкції: пікноз ядер, дезорганізація пластинчастого комплексу, вакуолізація цитоплазми, зниження кількості лізосом. Вакуолярна система клітин містила мембранні фрагменти і гранули мієліну. Мітохондрії набрякли, світлі, вакуолізовані.

В пластинчастому комплексі виявлялася значна кількість пухирців, світлих вакуолей і цистерн із слабким електронно щільним вмістом. Цитоплазма між зонами пластинчастого комплексу зайнята мітохондріями,

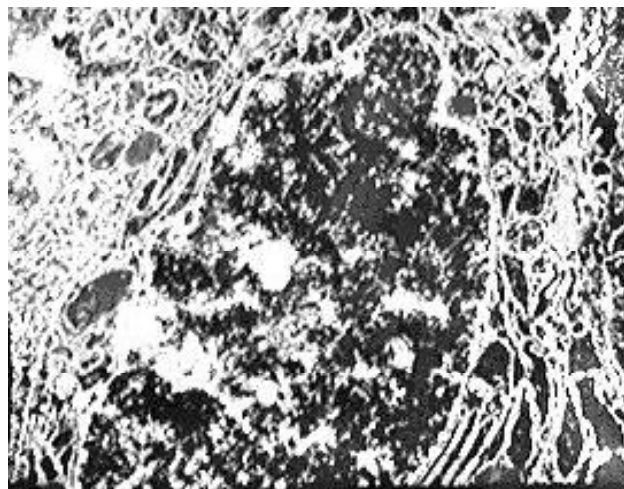
значною кількістю полісом і цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Виявлялися дрібні пучки якнайтонших цитоплазматичних волокон, везикули різних розмірів, поодинокі ліпідні включення, мультивезикулярні тільця. Біля пластинчастого комплексу визначалися мікротельця, первинні і вторинні лізосоми. В деяких макрофагах цитолізосоми нагромаджені мікроканальцями, в інших - містилися тубулярні структури і гранулярний матеріал.

У цитоплазмі хаотично розташовувалися фібрилярні структури, місцями ледь помітні через занурення їх в аморфну речовину. В мікрофібрилярних масах спостерігалися збережені пучки більш-менш паралельних фібрил з нечіткими контурами. В зонах інтенсивного розволокнення фрагменти мікрОВОЛОКОН, як правило, втрачали свої контури. Пучки цитоплазматичних волокон заходили в цитоплазматичні відростки макрофагів.

Мітохондрії макрофагів мали форму і, як правило, містили матрикс різної електронної щільності. Реєструвалися мітохондрії, що мали підвищеної густини матрикс і щільно упаковані кристи. Частина мітохондрій мала незначні ознаки набухання і просвітлений гомогенізований матрикс. Набухання цих органел могло супроводжуватися фрагментацією і дезорганізацією крист. Спостерігалися вакуолізовані мітохондрії з просвітленим матриксом і частково позбавлені крист.

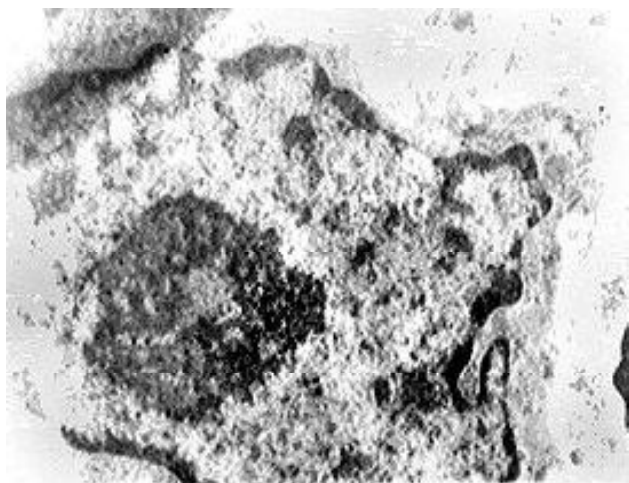
#### **Гнійні рани. 3 доба. Лідокаїн**

Визначалася виражена гіперплазія гладкої і гранулярної ендоплазматичної мережі макрофагів цього терміну спостереження. На мембранах гранулярного ендоплазматичного ретикулума перебувала значна кількість рибосом. Реєструвалися полісоми. Гіперплазія пластинчастого комплексу та вакуолярної системи супроводжувалася утворенням невеликих концентричних мембранних структур, розташованих переважно центрально (рис. 2). Децю розширений пластинчастий комплекс, як правило, був представлений плоскими

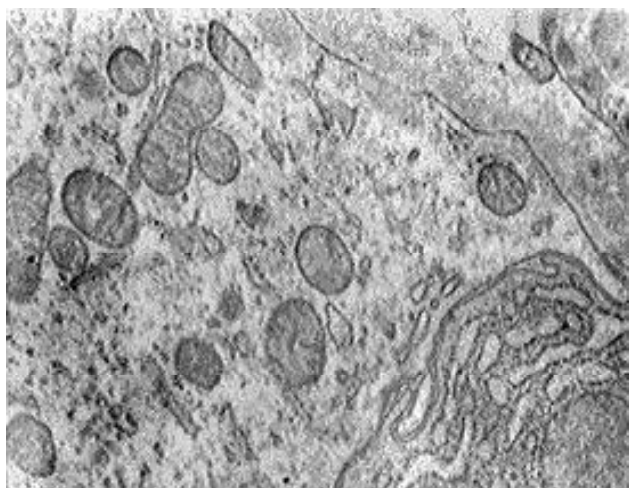


**Рис. 2.** Гіперплазія ендоплазматичної й вакуолярної систем макрофага. Електронорама,  $\times 15000$ .





**Рис. 3.** Низький ступінь складчастості ядерної мембрани, наявність чітких ядерців. Електроннограма,  $\times 25000$ .



**Рис. 4.** Значна кількість мітохондрій з підвищеної щільності матриксом. Електроннограма,  $\times 15000$ .

цистернами і сплюсненими вакуолями. Він часто лежав між ядром та периферійними структурами клітини. На поверхні клітин відзначалися характерні для макрофагів виражені інвагінації та псевдоподії. Дрібні везикули, що містять електронно щільний матеріал були пов'язані з цистернами ендоплазматичної мережі. Дуже добре були виражені як первинні, так і вторинні ліпосоми. Останні відрізнялися наявністю різних структур (мієліноподібні фігури, гранули або бульбашки). Рідше зустрічалися вторинні ліпосоми з відносно нелізованими залишками клітинного матеріалу.

Зовнішня мембрана утворювала множинні відростки, поблизу яких розташовувалась значна кількість дрібних бульбашок і вакуолярних утворень. Готовність макрофагів цього терміну спостереження до участі в трансмембранному транспорті і фагоцитозі не викликала сумнівів. Позаклітинний матеріал складався, як правило, з розщепленого клітинного детриту і фібрилярних структур. Ядро мало округлу, овальну, або довгасту форму. Хроматин часто розташовувався по пери-

ферії ядра і концентрувався у вигляді електронно щільних мас. Рівень складчастості ядерної мембрани був незначний, у деяких ядрах виділялися ядерця (рис. 3). Глибокі інвагінації зустрічалися рідко. Пластинчастий комплекс реєструвався в різних ділянках клітини, був дещо гіпертрофований. У ньому виявлялося значна кількість бульбашок, світлих вакуолей і цистерн з помірним електронно щільним вмістом. Спостерігався вихід їх вмісту за межі клітини. При перегляді цитозолю виявлялась переважно аморфна речовина підвищеної електронної щільності. У зонах інтенсивного розволокнення фібрилярних структур фрагменти мікрОВОЛОКОН часто розчинялися в масі електронно щільного цитозолю. Цитоплазматичні фібрили, іноді досить потужні, нерідко продовжувались у цитоплазматичні відростки макрофагів.

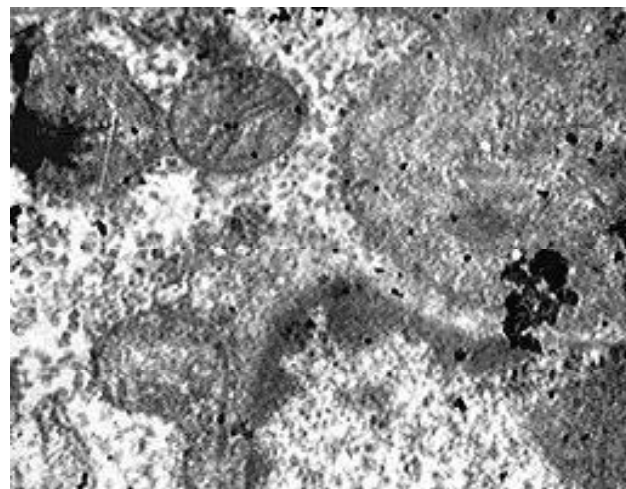
Мітохондрії мали звичайну структуру, однак щільність мітохондріального матриксу була дуже вираженою з чітко упакованими кристами (рис. 4). Тільки в поодиноких клітинах спостерігалися вакуолізовані мітохондрії з просвітленим матриксом і мітохондріальними гранулами.

#### **Гнійні рани. 6 доба. Контрольна група тварин**

В цитоплазмі макрофагів цього терміну спостереження виявлялися маси хаотично розташованих фібрилярних структур. Спостерігалися в мікрофібрилярних масах збережені пучки більш-менш паралельних фібрил з нечіткими контурами. Зрідка цитоплазма містила жмучки фібрил підвищеної електронної густини. При сильному розволокненні фібрилярних структур ці фрагменти могли розчинятися в масі цитозолю, який мав порівняно високу щільність.

Мітохондрії макрофагів мали підвищену електронну густину матриксу і щільно упаковані кристи. Деяка частина цих органел мала виражені ознаки набухання і просвітлений матрикс. У деяких клітинах спостерігалися вакуолізовані мітохондрії, позбавлені крист.

Ядро звичайної форми і величини з наявністю рідкісних інвагінацій. Хроматин переважно концентру-



**Рис. 5.** Мітохондрії зі щільним і частково гомогенізованим матриксом. Електроннограма,  $\times 25000$ .

вався у вигляді суцільних електронно щільних мас (рис. 5). Рівень складчастості ядерної мембрани коливався в межах поверхневих заглиблень. В окремих ділянках інвагінації були представлені продовженнями тільки перинуклеарного простору і утворені порожнини були обмежені одинарною мембраною. На поперечних ультратонких зрізах інвагінації представлені цитоплазматичними острівцями різної конфігурації. Такі кишні цитоплазми могли замикатися в середині ядра.

Кількість пор ядерної оболонки була незначною. Зустрічалися ядра з перерозподілом хроматину або частковою його розпиленістю. Вміст ядер включав гранулярний, фібрилярний і дрібно вакуолярний матеріал.

Гранулярна ендоплазматична сітка була помірно розвинена і представлена внутрішньоклітинними каналами, або цистернами. Цитоплазма містила незначну кількість вільних і зв'язаних з мембранами рибосом. Спостерігалася переважно периферична локалізація гранулярного ендоплазматичного ретикулума і вакуолярних утворень гладкої ендоплазматичної сітки. Апарат Гольджі, як правило, був представлений плоскими цистернами і дрібними пухирцями. Характерні його структури розташовувалися між ядром і гранулярною ендоплазматичною сіткою. Розширені цистерни пластинчастого комплексу, або його редукція, зустрічалися рідко. Поодинокі макрофаги піддавалися дегенеративним змінам. Місця контакту гранулярної та гладкої ендоплазматичної сітки без особливостей. Ендоплазматичний ретикулум представлений у вигляді довгастих цистерн і нагромаджень округлих, або витягнутих пухирців, розташованих в цитоплазмі хаотично (рис. 6).

Крім того, зустрічалась значна кількість піноцитозних пухирців, оточених облямівкою з дрібних радіальних щетинок. У цитоплазмі виявлялися гомогенні невеликої величини електронно щільні гранули. Деякі з них були збільшені в розмірах. Цитоплазматичний матрикс мав помірну електронну щільність. Матеріал навколо макрофагів у значній мірі складався з розщеплених колагенових фібрил, фрагментів еластичних



Рис. 6. Ділянка цитоплазми макрофага з вираженим набряком і деструкцією органел. Електроннограма,  $\times 15000$ .

волокон, деякої кількості гранулярної речовини. Окремі макрофаги мали явні ознаки дегенерації. В деяких везикулах розташовувався різної електронної густини дрібнозернистий матеріал. Більш крупні вакуолі містили мембранні уривки і мієлінові фігури.

Цитоплазма між зонами пластинчастого комплексу зайнята дрібними мітохондріями, значною кількістю полісомних розеток і цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, пучками найтонших цитоплазматичних волокон, везикул різних розмірів, ліпідними включеннями, мультивезикулярними тельцями. Апарат Гольджі часто розташовувався в навколядерній зоні. Тут же розташовувалися мікротільця, первинні і вторинні лізосоми різноманітної величини і форми. Крім того, макрофаги містили в значній кількості тубулярні структури і щільний гранулярний матеріал, покритий одинарною мембраною.

#### **Гнійні рани. 6 доба. Лідокаїн**

На відміну від попереднього терміну спостереження в макрофагах відзначалися суттєві зміни з боку деяких органел і, в першу чергу, мітохондрій. Ці структури, як правило, були зменшені в розмірах зі зниженою кількістю крист. Останні були деформовані, вкорочені. Крім того, значна частина мітохондрій мала виражені ознаки набухання і гомогенізації матриксу. Чітко визначались дезорганізація і фрагментація крист. Багато мітохондрії просвітлювались, відбувалось набухання їх матриксу, що призводило до утворення вакуолей, що містять дрібнозернистий вміст.

Цитоплазма деяких макрофагів виглядала набряклою, в ній розташовувалися деструктивно змінені мікротрубочки і мікрофіламенти. Частина клітин піддавалась дезінтеграції.

Кількість піноцитозних бульбашок, оточених облямівкою, була зниженою. Гомогенні електронно щільні утворення й вторинні лізосоми зустрічалися рідко. Цитоплазматичний матрикс мав помірну електронну щільність. Переважно поверхня макрофагів була порівняно рівною. Зрідка зустрічалися невеликі відростки або псевдоподії. Окремі макрофаги мали явні ознаки дегенерації: ядра їх були пікнотичні, організація пластинчастого комплексу нечітка.

Зазвичай ядерна мембрана втрачала двоконтурність, а розподіл хроматину був маргінальним. Мікротільця, первинні та вторинні лізосоми зустрічалися рідко, що свідчило про зниження функціональної активності клітин.

Отже, у макрофагальних клітинах ранової поверхні при застосуванні лідокаїну електронно-мікроскопічно ми спостерігали переважно репаративний тип змін, що були виражені більшою мірою, ніж у контрольній групі.

Під впливом лідокаїну виражені зміни репаративного характеру характеризувались гіперплазією органел - мітохондрій, гладкої та агранулярної ендоплазматичних мереж, полісом, рибосом, лізосом і цистерн пластинчастого комплексу.

Число, форма та величина мітохондрій широко варіювали в усі терміни спостереження. Під впливом лідокаїну набухання мітохондрій відбувалося з малою амплітудою, при якому зміна енергетичної активності спричиняла оборотну альтерацію протейнових структур. Мітохондріальний матрикс стискався і ставав більш щільним.

Деформація й зменшення числа мітохондріальних крист були найбільш характерні для 6-добового терміну гнійної рани із застосуванням лідокаїну, що сприяло зниженню активності мітохондрій.

Гіперплазія ендоплазматичного ретикулуму спостерігалась при використанні лідокаїну в початковому періоді розвитку гнійного процесу (на 3 добу). Гіперплазія гладкого ендоплазматичного ретикулуму супроводжувалась утворенням невеликих концентричних структур. Відомо, що в таких структурах збільшується кількість ензимів, відповідальних за диференціювання клітин. Отже, можна стверджувати, що гладкий ендоплазматичний ретикулум під впливом лідокаїну бере участь у процесах клітинної репарації.

Морфологічні прояви порушень секреторної функції виражалися у вигляді гіперплазії пластинчастого комплексу, тобто збільшенні площі його мембран і кількості секреторних гранул (лідокаїн). Гіпоплазія апарату Гольджі звичайно поєднувалася з гіпоплазією ендоплазматичного ретикулуму.

Лізосоми, що беруть участь у руйнуванні фагоцитованого макрофагами матеріала, визначалися як елект-

ронно щільні структури невеликих розмірів, які мали вигляд поліморфних гранул або везикул, оточених ліпопротейдною мембраною. Саме цілісність цієї мембрани дає можливість існувати лізосомним ензимам в неактивному стані і зберігати інтактними інші клітинні органели.

В залежності від впливу фармакологічних препаратів на мембрану лізосом їх поділяють на лабілізатори (змінюють мембрану лізосом таким чином, що вивільнення ферментів полегшується) та стабілізатори (фіксують мембрану лізосом і перешкоджають вивільненню ензимів). Отже, лідокаїн можна віднести до лабілізаторів.

Незначне збільшення щільності цитозолу макрофагів, що спостерігалось при застосуванні лідокаїну, відбувалось, мабуть, як неспецифічна відповідь на різні типи пошкоджуючих факторів в рані - аноксію, гіпоксію тощо.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, ультраструктурний аналіз місцевого впливу лідокаїну на структурні і функціональні особливості макрофагів ранової поверхні дає підставу припустити, що цей препарат може бути корисний для адекватної репарації (стимуляції, регенерації) ран.

Отримані результати відображають теоретичні передумови і повинні бути перевірені у подальшому на клінічному матеріалі.

### Література

Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран / [Даченко Б.М., Бирюкова С.В., Тамм Т.И. и др.] - М., 1989. - 46с.  
Теория и практика местного лечения гнойных ран / [Безуглая Е.П., Белов

С.Г., Гунько В.Г. и др.] - К.: Здоров'я. - 1995. - 384с.  
Шпакова Н.М. Механизм криогемолиза эритроцитов, индуцированного катионными амфипатами: синергизм индукции перехода "дискоцит-стоматоцит III" при действии хлорпромазина и тоничности среды / Н.М.

Шпакова, В.А. Бондаренко // Укр. биохим. журнал. - 1991. - №6. - С.83-88.  
Чепляка О.М. Фагоцитарна активність ранових макрофагів у хворих на гострий парапроктит під впливом хлорпромазину / О.М. Чепляка // Вісник Української мед. стомат. академії. - 2006. - Т.6, Вип.1-2. - С.206-210.

### УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАНЕВЫХ МАКРОФАГОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛИДОКАИНА

Головащенко В.С.

**Резюме.** Проведено ультраструктурное изучение функциональной активности раневых макрофагов под влиянием лидокаина. Анализ влияния лидокаина на структурные и функциональные особенности макрофагов раневой поверхности показал, что этот препарат может быть использован для адекватной репарации (стимуляции регенерации) ран.

**Ключевые слова:** макрофаг, фагоцитирующая активность, лидокаин, гнойная рана.

### ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF WOUND MACROPHAGES UNDER THE INFLUENCE OF LIDOCAINE

Golovashchenko V.S.

**Summary.** The article gives ultrastructural study of lidocaine influence on functional activity of phagocytes. The analysis of lidocaine local influence on structural and functional peculiarities of macrophages of wound surface pointed out that this preparation can be used for adequate reparations (stimulation of regeneration) of wounds.

**Key words:** macrophage, phagocyte activity, lidocaine, purulent wound.



© Хурані І.Ф.

УДК: 616.24-006.6:615.274

## ВПЛИВ КВЕРЦИТИНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОСТХІМІОПРОМЕНЕВІ ЛЕГЕНЕВІ ПОШКОДЖЕННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Хурані І.Ф.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Дослідження присвячено вивченню протекторної дії антиоксидантів кверцетину та тіотриазоліну при хіміопроменовому пошкодженні легень у щурів. Під дією циклофосфаміду в комбінації з опроміненням найбільш виражені пошкодження легень (у вигляді депресії лімфатичної тканини, збільшення ділянок ателектазів і дистелектазів, розвитку пневмофіброзу) виявлялись у спонтанно-гіпертензивних щурів, найменш виражені - у щурів групи Wistar, що доводить генетичну детермінованість резистентності легеневої тканини до патологічних чинників. Застосування кверцетину та тіотриазоліну значно зменшує утворення фіброзної тканини в стромі легень, відновлює клітинний склад лімфоїдного фолікула, нормалізує біометричні та морфометричні показники у щурів генетичних ліній Wistar та Fisher і покращує їх у спонтанно-гіпертензивних щурів.

**Ключові слова:** легенева тканина, циклофосфамід, опромінення, кверцетин, тіотриазолін.

### Вступ

Хіміопроменева терапія пухлин грудної клітки майже в 100% випадків супроводжується пошкодженнями легень, які часто носять затяжний характер і закінчуються розвитком пневмофіброзу [Dai et al., 2011]. Серед цитостатиків значну пульмотоксичну дію має циклофосфамід, що, очевидно, зумовлено тим, що його активація до цитотоксичних метаболітів проходить, крім печінки, в легенях, багатих на вміст цитохрому P-450 [Smith, Kehrer, 1991]. Механізм пульмотоксичної дії циклофосфаміду остаточно не з'ясований. Не виключається як пряма дія токсичних метаболітів на ендотелій легеневої судин, так і через ініціювання процесів перекисного окислення. Відомо, що саме пошкодження ендотеліальних клітин відіграє важливу роль у розвитку пневмофіброзу за рахунок секреції ними прозапальних і профіброгенних цитокінів [Pandit et al., 2011]. Механізм дії променевої терапії на легені, навпаки, добре вивчений, він реалізується через утворення вільно радикальних сполук, які викликають розвиток пульмонітів, альвеолітів та ініціюють процес фібротизації легеневої стромі. Комбінація цитостатичної терапії з телегаматерапією, яка набула в останні роки значної популярності через посилення протипухлинного ефекту [Terai et al., 2009], одночасно призвела до збільшення легеневого ускладнення, що потребує їх детального вивчення і впровадження ефективних методів протекції.

Ми вирішили дослідити вплив кверцетину та тіотриазоліну - препаратів, що володіють антиоксидантними, антиагрегантними та ангіопротекторними властивостями, на легеневі пошкодження, викликані хіміопроменовим впливом. Резистентність легеневої тканини до пошкоджуючих факторів у різних індивідів різна і, очевидно, генетично обумовлена. Тому експеримент проводили на щурах різних генетичних ліній. Вивчення генетичних передумов розвитку легеневого пошкодження хіміопроменової терапії і пошук ефективних протекторів є перспективним напрямком наукових досліджень.

Метою дослідження було вивчити вплив кверцетину та тіотриазоліну на хіміопроменево пошкодження легень у щурів різних генетичних ліній.

### Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведені на білих лінійних щурах, які були розділені на групи: А - інтактні тварини (контроль 1); Б - щури, які отримували кверцетин та тіотриазолін; В - щури, яким вводили циклофосфамід; Г - щури, яким опромінювали легені і вводили циклофосфамід; Д - щури, яким вводили циклофосфамід і застосовували протектори; Е - щури, яким опромінювали легені, вводили циклофосфамід і застосовували протектори. У складі кожної групи було по 10 щурів різних генетичних ліній (Fisher, Wistar, спонтанно-гіпертензивних), всього - 30 тварин.

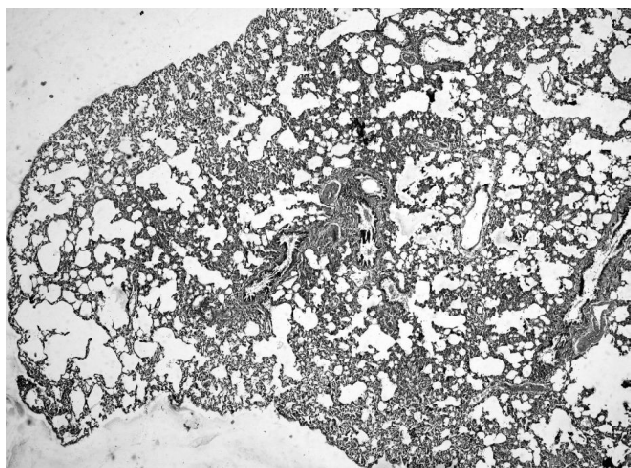
Опромінення легень проводили на дистанційному гамма-терапевтичному апараті "FCC8000 Cobalt60-F", активність джерела А=3872 Ки на момент опромінення, протягом 5 днів. Сумарна вогнищева доза склала 40 Гр. Циклофосфамід вводили внутрішньочеревно в дозі 100 мг/кг двічі. В якості протекторів застосовували кверцетин у дозі 10 мг/кг та тіотриазолін у дозі 50 мг/кг один раз на добу. Виведення тварин з експерименту проводили під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг п/ш) шляхом декапітації.

Для морфологічної оцінки змін у легенях з них вирізали фрагменти розмірами 1см x 1см x 1см, з подальшою фіксацією в 10% розчині нейтрального формаліну. Препарати готували за стандартною методикою, гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном. Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. При мікроскопії оцінювали стан і склад тканин легень, наявність і характер патологічних, чи репаративних змін. Отримували і обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми "Quick PHOTO MICRO 2.3" [Автандилов, 2002]. Отримані дані занесені у відповідну таблицю. Вміст клітинних елементів у лімфатичних фолікулах визначали з розрахунку на одиницю умовної площі (1000 мкм<sup>2</sup>).

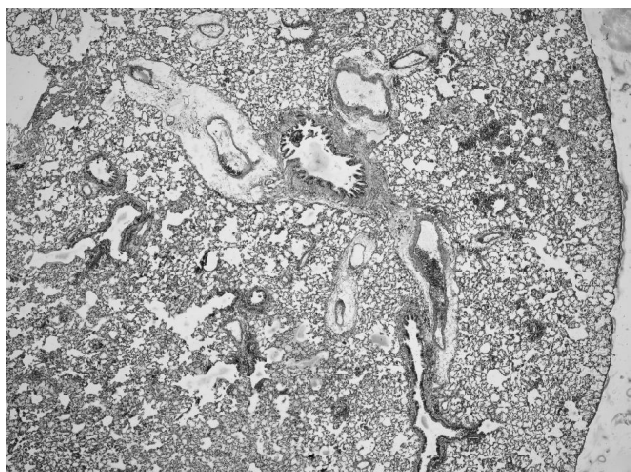
**Результати. Обговорення**

При гістологічному дослідженні легень інтактних (група А) тварин і тварин, яким вводили протектори (група Б), не було виявлено патологічних змін, легені мали типову будову, відповідно фізіологічного віку виду. У всіх ліній інтактних щурів фізіологічні ателектази (зони напівспавшихся альвеол) розташовувалися переважно у периферичних відділах легень і співвідносилися до повітряної паренхіми як 1: 15 (рис. 1).

Варіаційні відмінності за ступенем розвитку (в залежності від генетичної лінії) мала лімфоїдна тканина легень. Так, наприклад, у тварин лінії Fisher кількість лімфоїдних елементів (великих, середніх і малих лімфоцитів) у лімфатичних фолікулах без чітко помітних центрів розмноження складала - 17,98 на одиницю умовної площі (1000 мкм<sup>2</sup>); у щурів лінії Wistar - 17,05 і спонтанно-гіпертензивних щурів (СГЩ) - 20,45.



**Рис. 1.** Легені щурів контрольної групи лінії Fisher. Фізіологічні ателектази в периферичних відділах легень. Гематоксилін-еозин. x40.



**Рис. 2.** Периферичні відділи легень спонтанно-гіпертензивного щура на 30 добу після введення циклофосфаміду. Помірне збільшення кількості колагенових волокон в стінці бронха, субтотальне придушення лімфоїдної тканини, великі дистелектази, ознаки периваскулярного набряку. Пікрофуксин за Ван Гізоном. x40.

**Таблиця 1.** Вплив циклофосфаміду в комбінації з ТГТ та протекторів (кверцетину та тіотриазоліну) на біометричні показники у щурів (n=10, M±m).

№ групи	Умови досліду	Маса тварин, г	Маса легень, г	Відносна маса легень, % від маси тіла
<b>Щури лінії Wistar</b>				
А	Контроль	265±9,65	2,20±0,07	0,84±0,04
В	Циклофосфамід	248±5,19 (93,6%)	2,51±0,07* (114%)	1,02±0,04* (121%)
Г	Циклофосфамід± телегаматерапія	238±3,00* (89,7%)	2,85±0,08* <sup>§</sup> (130%)	1,20±0,03* <sup>§</sup> (143%)
Д	Циклофосфамід± протектори	259±7,31 (97,7%)	2,24±0,11* (102%)	0,87±0,06* (104%)
Е	Хіміорадіотерапія± протектори	249±5,16 (93,9%)	2,49±0,12* <sup>#</sup> (113%)	1,00±0,05* <sup>#</sup> (120%)
<b>Щури лінії Fisher 344</b>				
А	Контроль	260±4,13	2,32±0,10	0,89±0,05
В	Циклофосфамід	252±4,55 (96,7%)	2,78±0,10* (120%)	1,11±0,05* (124%)
Г	Циклофосфамід± телегаматерапія	242±3,62* (93,0%)	3,26±0,08* <sup>§</sup> (140%)	1,35±0,04* <sup>§</sup> (151%)
Д	Циклофосфамід± протектори	259±8,23 (99,5%)	2,42±0,10* (104%)	0,94±0,03* (105%)
Е	Хіміорадіотерапія± протектори	255±4,19 (97,9%)	2,89±0,11* <sup>#</sup> (125%)	1,13±0,04* <sup>#</sup> (127%)
<b>Спонтанно-гіпертензивні щури</b>				
А	Контроль	275±14,5	2,71±0,15	1,00±0,07
В	Циклофосфамід	256±11,2 (93,2%)	3,35±0,09* (124%)	1,32±0,05* (132%)
Г	Циклофосфамід± телегаматерапія	241±4,42* (87,6%)	3,61±0,07* <sup>§</sup> (133%)	1,50±0,03* <sup>§</sup> (150%)
Д	Циклофосфамід± протектори	265±9,82 (96,5%)	2,97±0,05* (110%)	1,13±0,04* (125%)
Е	Хіміорадіотерапія± протектори	262±10,7 (95,5%)	3,34±0,07* <sup>#</sup> (123%)	1,30±0,07* <sup>#</sup> (129%)

**Примітки:** 1. \* - p<0,05 відносно контролю; 2. # - p<0,05 відносно дослідних тварин, що не отримували протектори; 3. в дужках - % відносно контролю.

Збільшення кількості лімфоїдної тканини в легенях СГЩ може свідчити про розвиток у цих тварин загального адаптаційного синдрому, як реакції на генетично обумовлену скомпрометовану судинну систему. Достовірних відмінностей у відношенні бронховаскулярної стромі до загального об'єму легень серед різних ліній інтактних щурів і щурів, яким отримували кверцетин та тіотриазолін, не відзначалося.

Токсичний вплив циклофосфаміду проявлявся у тварин, перш за все, гальмуванням приросту їх маси. Так, на 30 добу експерименту маса щурів лінії Wistar в групі В була на 6,4%, щурів лінії Fisher на 3,3%, а СГШ на 6,8% меншою, ніж у тварин тих же ліній у контрольній групі (табл. 1). Маса легень під впливом циклофосфаміду, навпаки, зростала у щурів всіх ліній, що може свідчити про розвиток пневмосклерозу. Так, відносна маса легень у щурів лінії Wistar у групі В вірогідно зросла на 21%, у щурів лінії Fisher - на 24%, а СГШ на 32%. Збільшення маси легень відбувається як за рахунок розвитку асептичного запалення з пери-

**Таблиця 2.** Вплив циклофосфаміду в комбінації з ТГТ та протекторів (кверцетину та тіотріазоліну) на вміст бронхо-васкулярної стромы, колагенових волокон і лімфатичної тканини в легенях щурів різних генетичних ліній (n=10, M±m).

№ групи	Умови досліджу	Бронхо-васкулярна строма (% від маси легень)	Пікрофуксифільні волокна (% від маси бронховаскулярної стромы)	Лімфатична тканина (% від маси легень)
<b>Щури лінії Wistar</b>				
A	Контроль	10±0,12	61±0,11	1,6±0,09
B	Циклофосфамід	10±0,11	65,7±0,17	0,8±0,02
Г	Циклофосфамід± телегаматерапія	11,7±0,14	79±0,14	0,65±0,04
Д	Циклофосфамід± протектори	10±0,09	59,8±0,11	1,5±0,07
Е	Хіміорадіотерапія± протектори	10±0,13	62,8±0,12	1,4±0,08
<b>Щури лінії Fisher 344</b>				
A	Контроль	10±0,11	63±0,13	1,9±0,08
B	Циклофосфамід	10±0,11	66,3±0,11	1,1±0,03
Г	Циклофосфамід± телегаматерапія	13,3±0,11	82±0,11	0,85±0,11
Д	Циклофосфамід± протектори	10±0,11	63,5±0,11	1,83±0,11
Е	Хіміорадіотерапія± протектори	10±0,11	64,3±0,11	1,76±0,11
<b>Спонтанно-гіпертензивні щури</b>				
A	Контроль	10±0,13	59,7±0,12	4,4±0,09
B	Циклофосфамід	10±0,11	71,4±0,11*	2,05±0,11
Г	Циклофосфамід± телегаматерапія	14,9±0,11	97,6±0,11	1,73±0,11
Д	Циклофосфамід± протектори	10±0,11	61,1±0,11	4,01±0,11
Е	Хіміорадіотерапія± протектори	10,5±0,11	65±0,11	3,8±0,11

**Примітки:** 1. \* - p<0,05 відносно контролю; 2. # - p<0,05 відносно дослідних тварин, що не отримували протектори.

васкулярним набряком і дистелектазами, так і за рахунок збільшення кількості колагенових волокон і фіброзної тканини в стромі легень, що особливо помітно у спонтанно гіпертензивних щурів, у котрих вміст пікрофуксифільних колагенових волокон у бронхо-васкулярній стромі під впливом циклофосфаміду вірогідно (p<0,05) зростає з 59,7% до 71,4% (табл. 2).

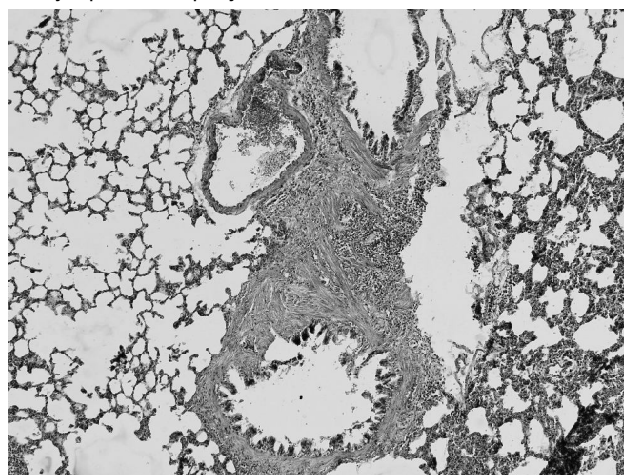
Введення циклофосфаміду супроводжувалося значним пригніченням лімфатичної тканини, аж до вогнищового заміщення її жиром. Вміст лімфатичної тканини у легенях щурів всіх генетичних ліній зменшувався майже вдвічі. Найбільш значимі зміни відмічались у СГЩ (рис. 2).

Зазначена тенденція патологічних змін зберігається за генетичними лініями і щодо ділянок ателектазів (дистелектазів). Їх співвідношення до повітряної паренхіми складало у СГЩ - 1:13, у щурів лінії Fisher - 1:14 і у щурів лінії Wistar - 1:14,8 (проти 1: 15 у контролі).

Під впливом циклофосфаміду змінюється клітинний вміст лімфатичного фолікула. На тлі зменшення загальної кількості клітин, особливо лейкоцитів, макрофагів і



**Рис. 3.** Периферичні відділи легень спонтанно-гіпертензивного щура на 30 добу після введення циклофосфаміду та застосування протекторів. Лімфоїдна тканина збережена, відсутність явищ пневмосклерозу, збереження ознак периваскулярного набряку. Гематоксилін-еозин. x40.



**Рис. 4.** Легеня спонтанно-гіпертензивного щура на 30 добу після опромінення і введення циклофосфаміду. На тлі перибронхіального пневмосклерозу лімфоїдна тканина представлена невеликим осередковим скупченням лімфоцитів. Пікрофуксин за Ван Гізоном. x100.

плазматичних клітин, прогресивно збільшується кількість фібропластичних клітин. Особливо це помітно у СГЩ, у котрих під впливом циклофосфаміду лейкоцити знизились на 20,3%, а кількість фібропластичних клітин збільшилась на 31,4% (табл. 3).

Застосування протекторів нівелювало депресію лімфоїдної тканини і фіброзуючу дію циклофосфаміду: показники досліджуваних морфологічних критеріїв в групі Д достовірно не відрізнялися від таких у контрольних тварин (рис. 3).

Комбіноване застосування циклофосфаміду та іонізуючого опромінення значно посилювало в експериментальних тварин патологічні зміни в легенях, викликані лише застосуванням цитостатика. Пригнічення лімфоїдної тканини, розвиток пневмосклерозу і вен-

**Таблиця 3.** Вплив введення кверцетину та тіотриазоліну на вміст клітинних елементів лімфатичного фолікулу (кількість/на 1000 мкм<sup>2</sup>) у щурів різних генетичних ліній, що отримували циклофосфамід і ТГТ (n=10).

№ групи	Умови досліджу	Лімфоцити	Плазматичні клітини	Нейтрофіли	Макрофаги	Фібропластичні клітини	Загальна кількість клітин
<b>Щурі лінії Wistar</b>							
A	Контроль	17,05	0,56	0,08	1,7	3,72	23,11
B	Циклофосфамід	15,23	0,54	0,04	1,68	4,86	22,35
Г	Циклофосфамід± телегаматерапія	13,62	0,51	0,038	1,64	5,39	21,57
Д	Циклофосфамід± протектори	16,47	0,51	0,07	1,67	3,77	22,49
Е	Хіміорадіотерапія± протектори	16,96	0,58	0,38	1,62	3,76	23,3
<b>Щурі лінії Fisher 344</b>							
A	Контроль	17,98	0,4	0,05	1,82	3,09	23,36
B	Циклофосфамід	12,42	0,31	0,03	1,66	5,47	19,89
Г	Циклофосфамід± телегаматерапія	11,58	0,3	0,04	1,58	5,88	19,38
Д	Циклофосфамід± протектори	17,63	0,41	0,44	1,77	2,98	23,23
Е	Хіміорадіотерапія± протектори	17,6	0,32	0,04	1,88	3,27	23,11
<b>Спонтанно-гіпертензивні щурі</b>							
A	Контроль	20,45	0,68	0,08	2,84	5,0	29,05
B	Циклофосфамід	16,31	0,52	0,02	2,02	6,57	25,44
Г	Циклофосфамід± телегаматерапія	14,53	0,32	0,04	1,98	6,94	23,81
Д	Циклофосфамід± протектори	19,87	0,65	0,76	2,78	5,31	29,38
Е	Хіміорадіотерапія± протектори	17,28	0,49	0,06	2,01	5,97	25,81

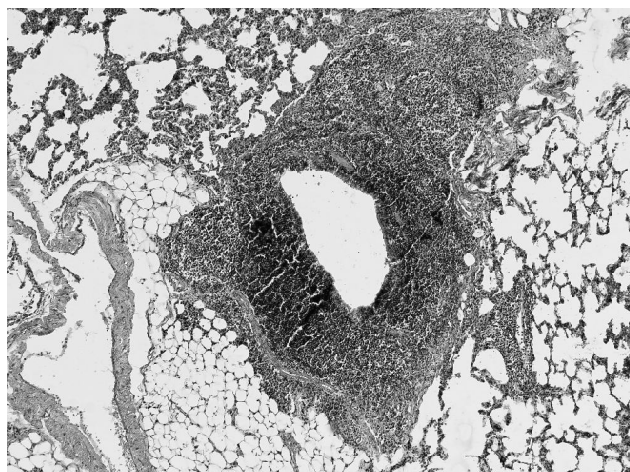
тиляційно-циркуляторні розлади в альвеолах носили більш виражений характер. Так, надлишкове розростання фіброзної тканини відмічалось не тільки периваскулярно і перибронхіально, але і в самій стінці судин і бронхів. Виразений склероз стінки кровеносних судин на рівні мікроциркуляції супроводжувався їх осередковою облітерацією. Через склероз стінки бронхів слизова оболонка їх на значному протязі втрачала свою характерну складчастість. За поширеністю і локалізацією характер змін зберігався у щурів всіх генетичних ліній, однак ступінь вираженості цих змін був більш значущим (особливо явища пневмосклерозу) у СГЩ у порівнянні з іншими експериментальними тваринами. Лімфоїдна тканина на значному протязі втрачала свою структуру і була представлена лише скупченнями нечисленних дисоційованих лімфоцитів (рис. 4).

Зменшилася кількість розкритих функціонуючих альвеол. Ателектази і дистелектази у експериментальних тварин, як наслідок фіброзування строми, кількісно значно перевищували функціональне спадання просвітів респіраторного відділу у тварин контрольної групи. Особливо помітно це проявилось у СГЩ, найменш - у щурів лінії Wistar. Відношення ділянок ателектазів до повітряної паренхіми склало - 1: 11 у СГЩ,

1:13 - у щурів лінії Fisher і 1:14 - у щурів лінії Wistar (проти 1: 15 в контролі).

Збільшення частки строми по відношенню до загального об'єму легень було незначним, зате істотно зросла кількість у ній пікрофуксифільних волокон (переважно периваскулярно і перибронхіально), що відзначено у всіх групах тварин (табл. 2). Так у СГЩ бронховаскулярная строма займала 97,6% загального об'єму легень при тому, як вміст у ній колагенових волокон склав 14,6%. У щурів лінії Fisher бронховаскулярная строма склала 13,3% від загального об'єму легень, а у тварин лінії Wistar - 11,7%, при цьому вміст колагенових волокон у стромі цих тварин був майже вдвічі нижчим, ніж у СГЩ і склав 82% та 79% відповідно. Все це призвело до ще суттєвішого збільшення абсолютної та відносної маси легенів (табл. 1). Так, відносна маса легень у щурів лінії Wistar в групі Г була вірогідно вищою на 22%, ніж у групі В і на 43% перевищувала відносну масу легень у контрольних тварин тієї ж лінії. У щурів лінії Fisher 344 ця різниця відповідно склала - 27% з групою В і - 51% з контролем. Відносна маса легенів у СГЩ під впливом циклофосфаміду і опромінення збільшилась, порівняно з групою В, на 18%, а з контролем - на 50%.

Комбіноване застосування циклофосфаміду й опромінення викликало у тварин всіх груп поглиблення депресії лімфоїдної тканини, що виражалось як в зменшенні її загальної кількості більш, ніж вдвічі, так і в зниженні щільності клітинних елементів у лімфатичних фолікулах (табл. 2, 3). Загальна кількість клітин у лімфатичному фолікулі щурів лінії Wistar у групі Г зменшувалась на 3,5% відносно групи В і на 6,7% відносно контролю, у щурів лінії Fisher 344 - на 2,6% відносно групи В і на 7,1% відносно контролю і у СГЩ - на 6,5% відносно групи В і на 8,1% відносно контролю відповідно. Зменшення клітинних елементів відбувалось в основному за рахунок лімфоцитів, нейтрофілів і макрофагів, тоді, як вміст фібропластичних клітин навпаки зростав (табл. 3). Так, у щурів лінії Wistar на фоні зменшення кількості лімфоцитів на 20% відносно контролю і на 9,7% відносно групи В, спостерігалось збільшення кількості фібропластичних клітин лімфатичного фолікулу на 45% відносно контролю і на 10,9% відносно групи В. У щурів лінії Fisher 344 зменшення кількості лімфоцитів склало, відповідно, 35,6% відносно контролю і 6,8% відносно групи В, а, натомість, вміст фібропластичних клітин збільшився на 90% відносно контролю і на 7,5% відносно групи, що отримувала лише



**Рис. 5.** Легеня спонтанно-гіпертензивного щура на 30 добу після застосування циклофосфаміду в комбінації з опроміненням та введення протекторів. Збереження лімфоїдної тканини в стінці бронха при наявності ділянки заміщення жировою тканиною. Пікрофуксин за Ван Гізоном.  $\times 100$ .

циклофосфамід. Найбільш виразними зміни були в групі СГЩ, у котрих спостерігалось зменшення кількості лімфоцитів на 29,9% відносно контролю і на 11% відносно групи В. Кількість фібропластичних клітин в лімфатичному фолікулі СГЩ збільшилась на 38% відносно контролю і на 5,6% відносно групи В, але враховуючи те, що вміст фібропластичних клітин у щурів цієї лінії в контрольній групі генетично вищий, ніж у щурів інших ліній на 35-62%, їх абсолютне число значно перевищує показники у щурів лінії Wistar і Fisher 344, чим, очевидно, й зумовлені найбільш виражені фіброзні зміни у СГЩ групи Г.

Застосування протекторів достовірно запобігало депресії лімфатичної тканини і розвитку склеротичних змін у легенях у щурів ліній Fisher і Wistar. Кількість лімфатичної тканини, частка бронховаскулярної строми і вміст у ній пікрофуксинофільних колагенових волокон, а також клітинний склад лімфатичного фолікулу у щурів цих ліній вірогідно не відрізнявся від контролю. Дещо вищою залишалась відносна маса легень на 20% у щурів лінії Fisher і на 25% у щурів лінії Wistar 344. Співвідношення ділянок ателектазів і дистелектазів до повітряної паренхіми після застосування протекторів складало 1:14,8 у щурів лінії Wistar і 1:14 - у Fisher 344, відповідно.

У СГЩ індикаторні показники цих змін хоча і були меншими, ніж у тварин групи Г, проте достовірно перевищували такі у щурів контрольної групи. Так, вміст

колагенових волокон у бронховаскулярній стромі зменшився, порівняно з групою Г, на 32,4%, але залишився при цьому на 65,5% вищим, ніж у контролі. Вміст лімфатичної тканини під впливом протекторів збільшився вдвічі, порівняно з групою Г, хоча ще на 13,7% був меншим, ніж у контролі. Поряд із збереженою нормальною лімфатичною тканиною зустрічались ділянки заміщення її жировою тканиною (рис. 5).

Клітинний склад лімфатичного фолікулу у СГЩ під впливом протекторів хоча і був значно кращим, ніж у групі Г, але не досягав показників контрольної групи. Так, кількість лімфоцитів, порівняно зі щурами, які отримували циклофосфамід і опромінення, зросла на 19%, але залишалась на 15,5% меншою, ніж у контролі. Вміст фібропластичних клітин, навпаки, під впливом протекторів зменшився порівняно з групою Г на 14%, але був на 19,4% більшим, ніж у щурів контрольної групи. Співвідношення ділянок ателектазів і дистелектазів до повітряної паренхіми після застосування протекторів у СГЩ складало 1: 13 (при 1: 15 в контролі).

Малу ефективність протекторів у СГЩ, імовірно, можна пояснити генетично детермінованими низькими адаптивними можливостями організму у щурів цієї генетичної лінії, швидким виснаженням у них компенсаторно-приспосувальних механізмів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Циклофосфамід у дозі 100мг/кг викликає у щурів на 30 добу виснаження лімфоїдної тканини в легенях, розвиток фіброзу строми з вентиляційно-циркуляторними розладами в альвеолах. При його поєднанні з з опроміненням пошкодження легеневої тканини значно посилюється.

2. Патологічні зміни в легенях найбільш виражені у групі спонтанно-гіпертензивних щурів й найменш виражені у щурів лінії Wistar, що доводить роль генетичних факторів у розвитку хіміопроменевих ускладнень.

3. Комбінація антиоксидантних препаратів кверцетину та тіотриазоліну дозволяє запобігти розвитку індукованого хіміопроменевим впливом пневмофіброзу у щурів Wistar та Fisher, достовірно стримує його розвиток у спонтанно гіпертензивних щурів.

Подальші дослідження в даному напрямку дозволять впровадити в клінічну практику кверцетин та тіотриазолін в якості протекторів хіміопроменевих пошкоджень дихальної системи та вивчити генетичні передумови розвитку таких ускладнень.

### Література

Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Автандилов Г.Г.- М., 2002.- 238с.  
A randomized study on the effects of paclitaxel liposome and cisplatin induction chemotherapy followed concurrent chemoradiotherapy and

sequential radiotherapy on locally advanced non-small cell lung cancer patients /Y.Dai, W.Jiang, J.Yuan [et al.] //Zhongguo Fei Ai Za Zhi.- 2001.- Vol.14, №2.- P.137-140.  
Cisplatin enhances the anticancer effect of beta-lapachone by upregulating NQO1

/K.Terai, G. Dong, E. Oh et al. // Anticancer Drugs.- 2009.- Vol.20, №10.- P.901-909.  
Pandit K. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis /K.Pandit, J.Milosevic, N.Kaminski //Transl Res.- 2011.- Vol.157, №4.- P.191-

199.  
Smith R. Cooxidation of cyclophosphamide

as an alternative pathway for its  
bioactivation and lung toxicity /

R.Smith, D.Kehrer //Cancer Res.-  
1991.- Vol.51, №2.- P.542-548.

**ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА И ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПОСТХИМИОЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Хурани И.Ф.**

**Резюме.** Исследование посвящено изучению протекторного действия антиоксидантов кверцетина и тиотриазолина при химиолучевом повреждении легких у крыс. Под действием циклофосфамида в сочетании с облучением наиболее выраженные повреждения легких (в виде депрессии лимфатической ткани, увеличения объемов ателектазов и дистелектазов, развития пневмофиброза) выявлялись у спонтанно-гипертензивных крыс, наименее выраженные - у крыс группы Wistar, что доказывает генетическую детерминированность резистентности легочной ткани к патологическим факторам. Применение кверцетина и тиотриазолина значительно уменьшает образование фиброзной ткани в строме легких, восстанавливает клеточный состав лимфоидного фолликула, нормализует биометрические и морфометрические показатели у крыс генетических линий Wistar и Fisher и улучшает их у спонтанно-гипертензивных крыс.

**Ключевые слова:** легочная ткань, циклофосфамид, облучения, кверцетин, тиотриазолин.

**INFLUENCE QUERCETIN AND THIOTRIAZOLINE ON POSTCHEMORADIO LUNG DAMAGE IN EXPERIMENT**

**Hourani I.F.**

**Summary.** The research is devoted to the study of antioxidants Quercetin and Thiotriazoline protective effect at chemoradio lung damage in rats. Under the action of Cyclophosphamide in combination with irradiation the most significant lung damages (such as lymphatic tissue depression, increasing areas of atelectasis and dystelectasis, pneumofibrosis development) were identified in spontaneously hypertensive rats, the least significant - in groups of Wistar rats, this proves the genetic determination of lung tissue resistance to pathological factors. The use of Quercetin and Thiotriazoline significantly reduces the formation of fibrous tissue in lung stroma, restores cellular composition of lymphoid follicle, normalizes biometric and morphometric parameters in rats of Wistar and Fisher genetic lines and improves them in spontaneously hypertensive rats.

**Key words:** lung tissue, Cyclophosphamide, irradiation, Quercetin, Thiotriazoline.

© Кузів І.Я., Герасимюк І.Є.

УДК: 611.13:618.14+618.11:616.393+616.05652]616-092.9+616.073.75

**РЕНТГЕНАНГІОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИН МАТКИ І ЯЄЧНИКІВ БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОЖИРІННІ ТА АЛІМЕНТАРНІЙ ДИСТРОФІЇ**

**Кузів І.Я., Герасимюк І.Є.**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського", кафедра анатомії людини (вул. Руська, 12, м.Тернопіль, 46000, Україна)

**Резюме.** Фертильність жінки є віддзеркаленням гармонійності та збалансованості її гормонального фону. Метаболічні процеси в жіночому організмі тісно пов'язані з фізіологічними коливаннями статевих стероїдів протягом менструального циклу та в період вагітності. Часто, під впливом різноманітних чинників зовнішнього середовища виникає гормональний дисбаланс, який може стати підґрунтям для розвитку низки захворювань органів репродуктивної системи жінки, при чому багато патологічних станів у гінекологічній ендокринології формуються на тлі зміни маси тіла, а саме ожиріння та дистрофії.

**Ключові слова:** судини, матка, яєчники, стероїдні гормони, ожиріння, дистрофія.

**Вступ**

Численні дослідження функції жирової тканини доводять, що вона є не лише пасивним резервуаром адипоцитів, як це вважалося раніше, а є, в певному розумінні, автономною, специфічною ендокринною залозою, яка синтезує ряд ферментів і гормонів (лептин, адипонектин, вісфатин, резистин) [Мазаева, 2008; Косыгина, Васюкова, 2009]. Від процентного вмісту жирової тканини в організмі залежить його нормальне функціонування і фізіологічний перебіг обмінних процесів. Збільшення чи зменшення маси тіла призводить до дисбалансу в системі обміну речовин, що є початковою ланкою на шляху розвитку цілої низки захворювань. Особливо важливою є роль жирової тканини під час встановлення та формування статеві системи жіночого організму, так як від цього залежить

подальше репродуктивне здоров'я жінки [Богданова, 1984].

Коливання маси тіла залежать від процентного вмісту жирової тканини, в якій відбувається метаболізм, а також позагонадний синтез жіночих статевих гормонів, що має колосальне значення для забезпечення процесів фемінізації [Богданова, 1984; Прилепская, 2003; Резников, 2003; Андреева, 2006].

Численними дослідженнями доведено, що надлишок жирової тканини призводить до накопичення в ній стероїдів і активних естрогенів, що в свою чергу сприяє зміні секреції гонадотропінів, гормонів гіпофізу та яєчників. Клінічно це проявляється зміною менструального циклу у вигляді дисфункціональних маткових кровотеч, олігоменореї, аменореї, первинного

199.  
Smith R. Cooxidation of cyclophosphamide

as an alternative pathway for its  
bioactivation and lung toxicity /

R.Smith, D.Kehrer //Cancer Res.-  
1991.- Vol.51, №2.- P.542-548.

**ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА И ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПОСТХИМИОЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Хурани И.Ф.**

**Резюме.** Исследование посвящено изучению протекторного действия антиоксидантов кверцетина и тиотриазолина при химиолучевом повреждении легких у крыс. Под действием циклофосфамида в сочетании с облучением наиболее выраженные повреждения легких (в виде депрессии лимфатической ткани, увеличения объемов ателектазов и дистелектазов, развития пневмофиброза) выявлялись у спонтанно-гипертензивных крыс, наименее выраженные - у крыс группы Wistar, что доказывает генетическую детерминированность резистентности легочной ткани к патологическим факторам. Применение кверцетина и тиотриазолина значительно уменьшает образование фиброзной ткани в строме легких, восстанавливает клеточный состав лимфоидного фолликула, нормализует биометрические и морфометрические показатели у крыс генетических линий Wistar и Fisher и улучшает их у спонтанно-гипертензивных крыс.

**Ключевые слова:** легочная ткань, циклофосфамид, облучения, кверцетин, тиотриазолин.

**INFLUENCE QUERCETIN AND THIOTRIAZOLINE ON POSTCHEMORADIO LUNG DAMAGE IN EXPERIMENT**

**Hourani I.F.**

**Summary.** The research is devoted to the study of antioxidants Quercetin and Thiothiazoline protective effect at chemoradio lung damage in rats. Under the action of Cyclophosphamide in combination with irradiation the most significant lung damages (such as lymphatic tissue depression, increasing areas of atelectasis and dystelectasis, pneumofibrosis development) were identified in spontaneously hypertensive rats, the least significant - in groups of Wistar rats, this proves the genetic determination of lung tissue resistance to pathological factors. The use of Quercetin and Thiothiazoline significantly reduces the formation of fibrous tissue in lung stroma, restores cellular composition of lymphoid follicle, normalizes biometric and morphometric parameters in rats of Wistar and Fisher genetic lines and improves them in spontaneously hypertensive rats.

**Key words:** lung tissue, Cyclophosphamide, irradiation, Quercetin, Thiothiazoline.

© Кузів І.Я., Герасимюк І.Є.

УДК: 611.13:618.14+618.11:616.393+616.05652]616-092.9+616.073.75

**РЕНТГЕНАНГІОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИН МАТКИ І ЯЄЧНИКІВ БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОЖИРІННІ ТА АЛІМЕНТАРНІЙ ДИСТРОФІЇ**

**Кузів І.Я., Герасимюк І.Є.**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського", кафедра анатомії людини (вул. Руська, 12, м.Тернопіль, 46000, Україна)

**Резюме.** Фертильність жінки є віддзеркаленням гармонійності та збалансованості її гормонального фону. Метаболічні процеси в жіночому організмі тісно пов'язані з фізіологічними коливаннями статевих стероїдів протягом менструального циклу та в період вагітності. Часто, під впливом різноманітних чинників зовнішнього середовища виникає гормональний дисбаланс, який може стати підґрунтям для розвитку низки захворювань органів репродуктивної системи жінки, при чому багато патологічних станів у гінекологічній ендокринології формуються на тлі зміни маси тіла, а саме ожиріння та дистрофії.

**Ключові слова:** судини, матка, яєчники, стероїдні гормони, ожиріння, дистрофія.

**Вступ**

Численні дослідження функції жирової тканини доводять, що вона є не лише пасивним резервуаром адипоцитів, як це вважалося раніше, а є, в певному розумінні, автономною, специфічною ендокринною залозою, яка синтезує ряд ферментів і гормонів (лептин, адипонектин, вісфатин, резистин) [Мазаева, 2008; Косыгина, Васюкова, 2009]. Від процентного вмісту жирової тканини в організмі залежить його нормальне функціонування і фізіологічний перебіг обмінних процесів. Збільшення чи зменшення маси тіла призводить до дисбалансу в системі обміну речовин, що є початковою ланкою на шляху розвитку цілої низки захворювань. Особливо важливою є роль жирової тканини під час встановлення та формування статевої системи жіночого організму, так як від цього залежить

подальше репродуктивне здоров'я жінки [Богданова, 1984].

Коливання маси тіла залежать від процентного вмісту жирової тканини, в якій відбувається метаболізм, а також позагонадний синтез жіночих статевих гормонів, що має колосальне значення для забезпечення процесів фемінізації [Богданова, 1984; Прилепская, 2003; Резников, 2003; Андреева, 2006].

Численними дослідженнями доведено, що надлишок жирової тканини призводить до накопичення в ній стероїдів і активних естрогенів, що в свою чергу сприяє зміні секреції гонадотропінів, гормонів гіпофізу та яєчників. Клінічно це проявляється зміною менструального циклу у вигляді дисфункціональних маткових кровотеч, олігоменореї, аменореї, первинного



чи вторинного безпліддя, неопластичних процесів матки, додатків та ін. [Прилепская, 2003].

З іншого боку діаметрально протилежний стан - схуднення. У жінок втрата 10-15% ваги тіла еквівалентна втраті 33% жиру в організм, що є достатнім для розвитку дисфункції менструального циклу, яка часто переходить в аменорею. Різке зниження органічного жиру, в свою чергу, може впливати на метаболізм естрогенів і вести до посилення конверсії їх біологічно активних форм у відносно неактивні катехолестрогени, а це призводить до подальшого прогресування менструальних розладів [Андреева, 2006; Устюхина, Федулова, 2007; Самочатова, Осипова, 2009].

### Матеріали та методи

Експерименти проведено на 30 самках білих щурів, одним з яких ожиріння моделювали шляхом застосування глютамату натрію, а іншим дистрофічні зміни шляхом обмеження добового раціону при достатньому об'ємі рідини. Контрольну групу склали тварини, які перебували на стандартному харчуванні віварію. Через 3 тижні після початку експерименту евтаназію тварин здійснювали парентеральним введенням концентрованого розчину тіопенталу натрію. Судинне русло ін'єкували водним розчином свинцевого сурика з подальшим виконанням рентгенангіографії ізольованого препарату матки з додатками.

З метою кількісної оцінки просторової організації судин матки і яєчників проводили вимірювання параметрів трійника судинного русла, який представлений основним стовбуром і двома його гілками. При цьому вимірювали діаметр основного стовбура ( $D_0$ ), товстішої ( $D_1$ ) і тоншої ( $D_2$ ) гілок та істинну довжину судини між вибраними точками в 1, 2 та 3-му порядках судин гемодинамічного русла маткової артерії. З отриманих величин розраховували наступні показники:

- коефіцієнт асиметрії визначали за формулою К.А. Шошенка:

$$H_2 = D_2^2 / (D_1^2 + D_2^2) \times 100\%$$

- коефіцієнт галузнення визначали за формулою К.А. Шошенка:

$$k = (D_1^2 + D_2^2) / D_0^2 \times 100\%$$

- ступінь звивистості визначали за формулою Сомової:

$$\Delta t = (lk - ln) \times 100\% / ln,$$

де:  $\Delta t$  (tortuositas) - ступінь звивистості;  $ln$  - відстань по

**Таблиця 1.** Показники вимірювання параметрів судинного русла матки самок білих щурів в контрольній групі тварин, за умов експериментального ожиріння та аліментарної дистрофії ( $M \pm m$ ).

Група тварин	Порядок трійника	$D_0$	$D_1$	$D_2$	$H_2$	k	$\Delta t$
КГ	I	1,17±0,02	0,98±0,02	0,82±0,01	41,28±0,72	119,52±2,25	18,21±1,02
	II	0,82±0,01	0,71±0,01	0,64±0,01	44,58±0,32	135,4±1,95	19,63±2,67
	III	0,64±0,01	0,56±0,01	0,51±0,01	45,31±0,4	140,29±2,66	28,53±2,38
АД	I	1,12±0,05*	1,07±0,01*	0,71±0,01**	30,56±0,38**	129,13±0,82*	24,39±1,36*
	II	0,71±0,01**	0,67±0,01*	0,55±0,01**	39,94±0,75**	149,91±3,32*	35,2±5,25*
	III	0,55±0,01**	0,51±0,01**	0,45±0,01*	43,76±0,12*	153,93±4,55*	38,23±2,48*
МО	I	1,6±0,03**	1,11±0,01**	1,02±0,01**	45,46±0,49**	89,47±1,41**	20,97±0,55*
	II	1,02±0,01**	0,84±0,01**	0,79±0,01**	47,33±0,37**	128,87±1,25*	29,5±3,54*
	III	0,79±0,01**	0,65±0,01**	0,6±0,01**	48,2±0,23**	131,2±2,16*	48,39±4,12**

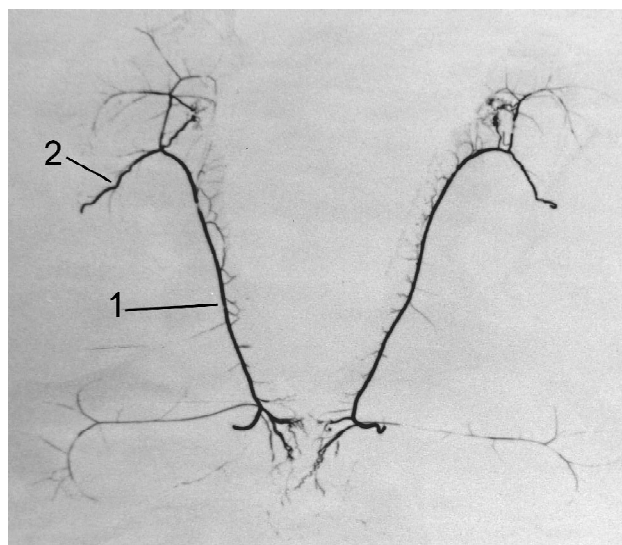
**Примітка:** \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; КГ - контрольна група тварин; АД - група тварин з аліментарною дистрофією; МО - група тварин з модельованим ожирінням.

прямій між двома точками відрахунку на судині;  $lk$  - істинна довжина судини між вибраними точками (табл. 1).

### Результати. Обговорення

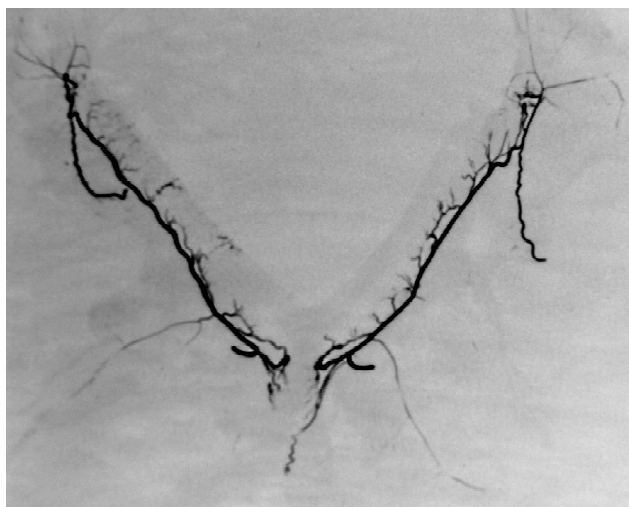
У тварин контрольної групи в результаті проведених досліджень було встановлено: коефіцієнт симетрії ( $H_2$ ) маткової артерії 1-го порядку становив 41,28±0,72, коефіцієнт галузнення (k) - 119,52±2,25, а також показники звивистості судин ( $\Delta t$  у 1-му порядку становив 18,21±1,02, у 2-му - 19,63±2,67 та 3-му 28,53±2,38), що відповідає нормальному стану гемодинаміки інтактних тварин (рис. 1, табл. 1).

При моделюванні експериментального ожиріння встановлено збільшення рівня коефіцієнта симетрії ( $H_2$ ) на 10% з одночасним зниженням коефіцієнта галузнення (k) на 25%, що може бути проявом підвищення судинного опору артерій дрібного калібру з одночасним наростанням ємності судин попереднього порядку. Зростає

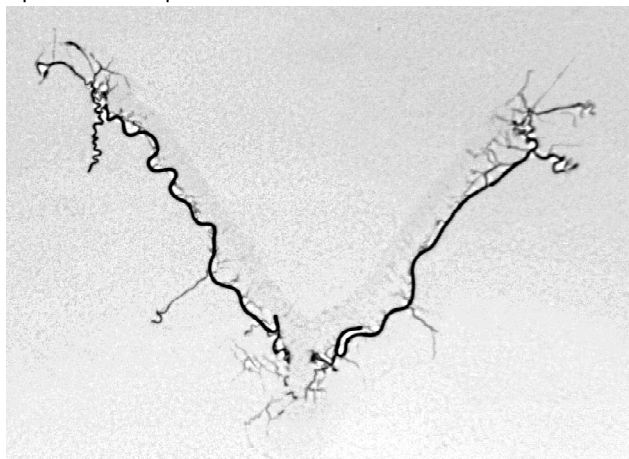


**Рис. 1.** Судини ізольованого препарату матки та яєчників контрольної групи тварин. 1 - маткова артерія, 2 - яєчникова артерія. Фото з рентгенангіограми.





**Рис. 2.** Збільшення діаметрів та посилення звивистості судин ізольованого препарату матки та яєчників експериментальної групи тварин з модельованим ожирінням. Фото з рентгенангіограми.



**Рис. 3.** Виразене посилення звивистості зі зменшенням діаметру судин ізольованого препарату матки та яєчників експериментальної групи тварин з аліментарною дистрофією. Фото з рентгенангіограми.

тання судинного опору підтверджувалося також збільшенням рівня ступеня звивистості, особливо в 2 і 3 порядках судинного русла маткової артерії (рис. 2, табл. 1). Такий характер ремоделювання може бути обумовлений посиленням притоку крові до органів малого тазу щурів внаслідок розвитку в них гіперпластичних процесів, про що свідчать збільшення маси і розмірів матки приблизно на 50% у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи, хоча відносна маса матки збільшилася лише на 14%. Водночас, незважаючи на те, що маса і розміри яєчників також збільшувалися, відносна маса яєчників знижувалася на 9%. Саме тому, матково-яєчниковий індекс змінювався в сторону збільшення і становив  $4,93 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ) при  $3,98 \pm 0,09$  в інтактних тварин.

При моделюванні дистрофії також були виявлені певні зміни, однак вони мали свою специфічну харак-

теристику. Коефіцієнт звивистості ( $\Delta t$ ) в даній експериментальній групі тварин також наростав у 1 та в 3 порядку судинних біфуркацій приблизно на 33%, а в другому - на 82%. Однак симетрія судинних галузей ( $H_2$ ), на відміну від попередньої серії експерименту, знижувалася на 26%. В той же час, коефіцієнт галуження ( $k$ ) зростав на 8% (рис. 3, табл. 1). Така динаміка показників могла розвиватися на фоні зниження перфузії судинного русла як наслідок інволютивних процесів у матці, що підтверджується її масо-метричними показниками (зменшення загальної маси та об'єму матки приблизно на 33%), хоча відносна маса матки при цьому зменшилася лише на 10%. Дані процеси супроводжувалися збільшенням маси та об'єму яєчників в середньому на 23%. Про збільшення питомої частки яєчників і зниження питомої частки матки в тілі піддослідних тварин свідчить матково-яєчниковий індекс, який становив  $2,22 \pm 0,08$  ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з  $3,98 \pm 0,09$  контрольної групи тварин.

Отримані результати свідчать про те, що як і при ожирінні, так і при аліментарній дистрофії відбувається перебудова судинного русла внутрішніх статевих органів самок білих щурів, яка за результатами кількісної оцінки рентгенангіограм спричинена посиленням судинного опору. Однак характер, ступінь прояву та причина виникнення такої перебудови різні. При аліментарній дистрофії виявлені зміни були більш вираженими і являли собою результат інволютивних явищ, які за механізмом виникнення наближені до післяродового адаптивного процесу в матці. При ожирінні зміни були аналогічними, однак значно менш вираженими за інтенсивністю. З однієї сторони, це могло бути свідченням посилення притоку крові до органа, в якому відбувалися гіперпластичні процеси. З іншого, не слід забувати, що серцево-судинна система є об'єктом біологічно активної дії статевих гормонів. Яєчникові стероїди позитивно впливають на тонус судинної стінки, покращують функцію ендотелію. Саме тому ремоделювання гемомікроциркуляторного русла може бути результатом порушення метаболізму статевих стероїдів і стати причиною дисфункціональних змін репродуктивних органів жінки [Прилепская, 2003; Резников, 2003].

### Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволили зробити висновки про те, що:

1. Дистрофія та ожиріння призводять до ремоделювання судинного русла матки і яєчників самок білих щурів.

2. При ожирінні посилення звивистості з одночасним наростанням інтенсивності судинного рисунка та збільшення діаметра основного стовбура маткової артерії є результатом посилення кровотоку в матці, що веде до гіперплазії тканин матки з одночасною гіпоплазією яєчників, що може бути наслідком позагонад-

ного синтезу естрогенів вісцеральною та підшкірною жировою тканиною.

3. При дистрофії збільшення ступеня звивистості і симетрії судин з одночасним зниженням коефіцієнта галуження свідчить про зниження перфузії органів малого тазу, що є наслідком редукції судинного русла з

інволютивними процесами репродуктивних органів самок білих щурів.

Предметом наших подальших досліджень буде з'ясування гістологічних змін в органах репродуктивної системи самок білих щурів за умов експериментального ожиріння та аліментарної дистрофії.

### Література

- Андреева В.О. Нейроэндокринные компоненты патогенеза репродуктивных расстройств при синдроме нервной анорексии у девушек-подростков /В.О.Андреева //Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.- 2006.- №25.- С.65-70.
- Богданова Е.А. Роль массы тела и роста в становлении менструальной функции /Е.А.Богданова //Акуш. и гинекол.- 1984.- №5.- С.48-50.
- Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины - гормоны жировой ткани: обзор /А.В.Косыгина, О.В.Васюкова //Проблемы эндокринологии.- 2009.- Т.55, №1.- С.44-50.
- Мазаева Н.А. Жировая ткань, лептин и нервная анорексия /Н.А.Мазаева // Психиатрия и психофармакотерапия.- 2008.- №2.- С.25-36.
- Прилепская В.Н. Ожирение в практике акушер-гинеколога /В.Н.Прилепская //Акуш. и гинекол.- 2003.- №5.- С.59-61.
- Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования) /А.Г.Резников //Журнал АМН Украины.- 2003.- Т.9, №3.- С.423-437.
- Самочатова Н.В. Аменорея у больных нервной анорексией /Н.В.Самочатова, А.А.Осипова //Проблемы репродукции.- 2009.- №1.- С.46-51.
- Устюхина И. А. Случай смерти от алиментарной дистрофии, сопровождающей нервную анорексию /И.А.Устюхина, М.В.Федулова //Судебно-мед. экспертиза.- 2007.- Т.50, №4.- С.36-37.

### РЕНТГЕНАНГИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДОВ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ БЕЛЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ И АЛИМЕНТАРНОЙ ДИСТРОФИИ Кувив И.Я., Герасимюк И.Е.

**Резюме.** Фертильность женщины является отражением гармоничности и сбалансированности ее гормонального фона. Метаболические процессы в женском организме тесно связаны с физиологическими колебаниями половых стероидов на протяжении менструального цикла и в период беременности. Часто, под воздействием различных факторов внешней среды возникает гормональный дисбаланс, который может стать основой для развития ряда заболеваний органов репродуктивной системы женщины, причем многие патологические состояния в гинекологической эндокринологии формируются на фоне изменения массы тела, а именно ожирения и дистрофии.

**Ключевые слова:** сосуды, матка, яичники, стероидные гормоны, ожирение, дистрофия.

### X-RAY CHARACTERISTICS OF UTERINE AND OVARIAN VESSELS WHITE LABORATORY RATS WITH EXPERIMENTAL OBESITY AND ALIMENTARY DYSTROPHY

**Kuziv I.Y., Gerasymyuk I.Y.**

**Summary.** Women's fertility is a reflection of harmony and balance of hormonal background. Metabolic processes in the female body are closely related with physiological variations of sex steroids during the menstrual cycle and during pregnancy. Often under the influence of environmental factors arising hormonal imbalance that can form the foundation for the development of diseases of women reproductive system. Many pathological conditions in gynecological endocrinology formed against the background of changes of body weight, such as obesity and dystrophy.

**Key words:** vessels, uterus, ovary, steroid hormones, obesity, dystrophy.

© Нечипорук В.М.

УДК: 577.1:112.386+547.96+551.464.791.5-7

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ОБМІНОМ БІЛКІВ, ВУГЛЕВОДІВ ТА ЛІПІДІВ І МЕТАБОЛІЗМОМ СІРКОВІСНИХ АМІНОКИСЛОТ ПРИ ГІПЕРГЛЮКОКОРТИКОЇДЕМІЇ

**Нечипорук В.М.**

Кафедра біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова (Пирогова 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Гіперглюкокортикоїдемію моделювали шляхом семиразового введення щурам дексаметазону. В крові тварин спостерігали підвищення вмісту цистеїну і гомоцистеїну на фоні активації катаболічних процесів (підвищення концентрації амінокислот, сечовини, аміаку, вільних жирних кислот, зниження вмісту загального білка) й глюконеогенезу (підвищення вмісту глюкози і зменшення рівня піровиноградної і молочної кислот). Зроблено висновок, що порушення метаболізму білків, ліпідів і вуглеводів при гіперглюкокортикоїдемії може бути причиною дискоординації діяльності ферментів обміну сірковмісних амінокислот і нагромадження патогенного гомоцистеїну в крові.

**Ключові слова:** глюкостероїди, метаболізм білків, ліпідів і вуглеводів, сірковмісні амінокислоти.

ного синтезу естрогенів вісцеральною та підшкірною жировою тканиною.

3. При дистрофії збільшення ступеня звивистості і симетрії судин з одночасним зниженням коефіцієнта галуження свідчить про зниження перфузії органів малого тазу, що є наслідком редукції судинного русла з

інволютивними процесами репродуктивних органів самок білих щурів.

Предметом наших подальших досліджень буде з'ясування гістологічних змін в органах репродуктивної системи самок білих щурів за умов експериментального ожиріння та аліментарної дистрофії.

### Література

- Андреева В.О. Нейроэндокринные компоненты патогенеза репродуктивных расстройств при синдроме нервной анорексии у девушек-подростков /В.О.Андреева //Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.- 2006.- №25.- С.65-70.
- Богданова Е.А. Роль массы тела и роста в становлении менструальной функции /Е.А.Богданова //Акуш. и гинекол.- 1984.- №5.- С.48-50.
- Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины - гормоны жировой ткани: обзор /А.В.Косыгина, О.В.Васюкова //Проблемы эндокринологии.- 2009.- Т.55, №1.- С.44-50.
- Мазаева Н.А. Жировая ткань, лептин и нервная анорексия /Н.А.Мазаева // Психиатрия и психофармакотерапия.- 2008.- №2.- С.25-36.
- Прилепская В.Н. Ожирение в практике акушер-гинеколога /В.Н.Прилепская //Акуш. и гинекол.- 2003.- №5.- С.59-61.
- Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования) /А.Г.Резников //Журнал АМН Украины.- 2003.- Т.9, №3.- С.423-437.
- Самочатова Н.В. Аменорея у больных нервной анорексией /Н.В.Самочатова, А.А.Осипова //Проблемы репродукции.- 2009.- №1.- С.46-51.
- Устюхина И. А. Случай смерти от алиментарной дистрофии, сопровождающей нервную анорексию /И.А.Устюхина, М.В.Федулова //Судебно-мед. экспертиза.- 2007.- Т.50, №4.- С.36-37.

### РЕНТГЕНАНГИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДОВ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ БЕЛЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ И АЛИМЕНТАРНОЙ ДИСТРОФИИ Кувив И.Я., Герасимюк И.Е.

**Резюме.** Фертильность женщины является отражением гармоничности и сбалансированности ее гормонального фона. Метаболические процессы в женском организме тесно связаны с физиологическими колебаниями половых стероидов на протяжении менструального цикла и в период беременности. Часто, под воздействием различных факторов внешней среды возникает гормональный дисбаланс, который может стать основой для развития ряда заболеваний органов репродуктивной системы женщины, причем многие патологические состояния в гинекологической эндокринологии формируются на фоне изменения массы тела, а именно ожирения и дистрофии.

**Ключевые слова:** сосуды, матка, яичники, стероидные гормоны, ожирение, дистрофия.

### X-RAY CHARACTERISTICS OF UTERINE AND OVARIAN VESSELS WHITE LABORATORY RATS WITH EXPERIMENTAL OBESITY AND ALIMENTARY DYSTROPHY

**Kuziv I.Y., Gerasymyuk I.Y.**

**Summary.** Women's fertility is a reflection of harmony and balance of hormonal background. Metabolic processes in the female body are closely related with physiological variations of sex steroids during the menstrual cycle and during pregnancy. Often under the influence of environmental factors arising hormonal imbalance that can form the foundation for the development of diseases of women reproductive system. Many pathological conditions in gynecological endocrinology formed against the background of changes of body weight, such as obesity and dystrophy.

**Key words:** vessels, uterus, ovary, steroid hormones, obesity, dystrophy.

© Нечипорук В.М.

УДК: 577.1:112.386+547.96+551.464.791.5-7

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ОБМІНОМ БІЛКІВ, ВУГЛЕВОДІВ ТА ЛІПІДІВ І МЕТАБОЛІЗМОМ СІРКОВІСНИХ АМІНОКИСЛОТ ПРИ ГІПЕРГЛЮКОКОРТИКОЇДЕМІЇ

**Нечипорук В.М.**

Кафедра біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова (Пирогова 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Гіперглюкокортикоїдемію моделювали шляхом семиразового введення щурам дексаметазону. В крові тварин спостерігали підвищення вмісту цистеїну і гомоцистеїну на фоні активації катаболічних процесів (підвищення концентрації амінокислот, сечовини, аміаку, вільних жирних кислот, зниження вмісту загального білка) й глюконеогенезу (підвищення вмісту глюкози і зменшення рівня піровиноградної і молочної кислот). Зроблено висновок, що порушення метаболізму білків, ліпідів і вуглеводів при гіперглюкокортикоїдемії може бути причиною дискоординації діяльності ферментів обміну сірковмісних амінокислот і нагромадження патогенного гомоцистеїну в крові.

**Ключові слова:** глюкостероїди, метаболізм білків, ліпідів і вуглеводів, сірковмісні амінокислоти.

### Вступ

На сьогодні відомо, що порушення обміну сірковмісних амінокислот, зокрема, підвищення в крові концентрації гомоцистеїну, є важливим фактором ризику розвитку ряду патологічних станів, як от гіпертонії, атеросклерозу, раку, хвороби Альцгеймера, захворювань нирок та ін. [Nittynen et al., 1999, Kimura et al., 2010]. Регуляція метаболізму сірковмісних амінокислот здійснюється на різних рівнях, у тому числі і ендокринною системою. Одними з найбільш важливих гормонів, що регулюють всі види метаболізму в організмі, є глюкокортикоїди. Зрозуміло, що підвищення чи зниження їх продукції неминуче призведе і до порушень обміну сірковмісних амінокислот. У попередніх роботах ми показали, що стан хронічної гіперглюкокортикоїдемії супроводжується підвищенням вмісту в крові тварин гомоцистеїну, цистеїну, зниженням концентрації гідроген сульфідів та змінами активності ферментів процесів реметилювання і транссульфування [Нечипорук, Корда, 2010, Нечипорук, Корда, 2011]. Проте, конкретні механізми, за якими глюкокортикоїди безпосередньо втручаються в метаболізм сірковмісних амінокислот, все ще не до кінця зрозумілі. Оскільки гормони кори надирників є потужними регуляторами обміну білків, вуглеводів і ліпідів, цікаво було дослідити, як при гіперглюкокортикоїдемії зміни показників, що характеризують ці види обмінів, впливають на параметри метаболізму сірковмісних амінокислот.

*Мета:* в експерименті дослідити взаємозв'язок між показниками метаболізму сірковмісних амінокислот і основними показниками обміну білків, ліпідів та вуглеводів при тривалому застосуванні дексаметазону.

### Матеріали та методи

Досліди виконані на 30 безпородних щурах-самцях масою 150-180 г, яких утримували на стандартній дієті. Гіперглюкокортикоїдемію викликали шляхом внутрішньочеревного щоденного введення тваринам по 4 мг/кг дексаметазону протягом 7 днів (2 група тварин). До контрольної групи (1 група) увійшло 10 інтактних щурів, яким замість дексаметазону внутрішньочеревно вводили стерильний фізіологічний розчин. На 7 добу щурів декапітували під легким ефірним наркозом. Для досліджень використовували плазму крові тварин. Досліди виконували згідно з правилами гуманного ставлення до експериментальних тварин, затверджених комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Вміст гомоцистеїну у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору фірми "Axis-Shield", Великобританія, рівень цистеїну - за реакцією з нінгідриним реактивом у кислому середовищі [Gaitonde, 1967]. Загальний рівень білка в плазмі крові визначали за методом [Lowry, 1951]. Вміст вільних амінокислот визначали в безбілковому фільтраті плазми крові за їх реакцією з нінгідриним

реактивом [Lee, Takahashi, 1966]. Вміст у плазмі крові загальних ліпідів визначали в реакції з ваніліновим реактивом, загального холестеролу - за реакцією з хлоридним залізом, рівень вільних жирних кислот - за допомогою утворення їх купромових солей та подальшою реакцією із диетилдітіокарбонатом [Камышников, 2004]. Концентрацію глюкози, сечовини, молочної і пірвіноградної кислот визначали за допомогою біохімічного аналізатора згідно з методиками, визначеними інструкцією, з використанням стандартних наборів реагентів фірми "Human" (Німеччина). Концентрацію аміаку у плазмі крові досліджували за взаємодією солей амонію з реактивом Неслера.

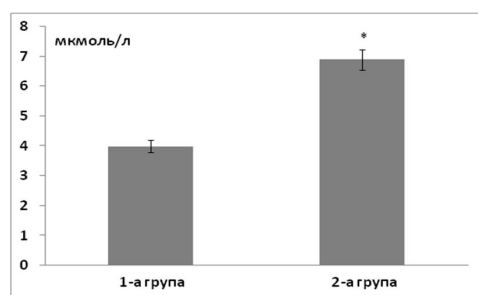
Результати виражали як середнє±SEM з 10 експериментів. Зміни  $P < 0,05$  розглядалися як статистично достовірні. Статистичний аналіз виконували, використовуючи стандартні статистичні програми і критерій t Стюдента.

### Результати. Обговорення

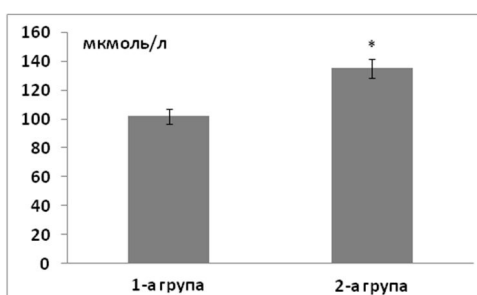
На рисунках 1 і 2 представлені дані про вплив семиразового введення щурам дексаметазону на вміст в крові сірковмісних амінокислот гомоцистеїну і цистеїну. Як видно з наведених даних, гіперглюкокортикоїдемія викликає дисбаланс в обміні сірковмісних амінокислот. Так, вміст гомоцистеїну в крові тварин 2-ї групи зростав в 1,7 рази порівняно з контролем (з  $3,98 \pm 0,05$  мкмоль/л до  $6,88 \pm 0,08$  мкмоль/л), а вміст цистеїну - в 1,3 рази (з  $102,3 \pm 7,5$  до  $135,7 \pm 8,4$  мкмоль/л). Подібні результати отримали також Terzolo et al., 2004. Автори пояснюють такий результат впливу глюкокортикоїдів фактом зниження під впливом гормонів вмісту фолевої кислоти в крові, яка необхідна для процесу реметилювання гомоцистеїну до метіоніну ферментом гомоцистеїнметилтрансферазою. Інший шлях утилізації гомоцистеїну є його реметилювання ферментом бетаїн-гомоцистеїнметилтрансферазою за участю кофермента бетаїну. В нашій попередній роботі ми показали, що застосування бетаїну знижувало рівень гомоцистеїну в 1,4 рази у щурів з гіперглюкокортикоїдемією [Нечипорук, Корда, 2011]. Ми припустили, що, оскільки дексаметазон є потужним активатором глюконеогенезу з амінокислот, а бетаїн утворюється з амінокислоти гліцину, то при тривалому введенні дексаметазону виникає дефіцит гліцину, а, отже, і нестача бетаїну в організмі. Проте, з результатів, наведених у таблиці 1, видно, що навпаки, при дії дексаметазону має місце тенденція до підвищення загального вмісту амінокислот в плазмі крові. Це, очевидно, зумовлено тим фактом, що глюкокортикоїди мають катаболічний ефект у м'язах, сполучній і лімфоїдній тканинах, тобто відбувається надмірний вихід амінокислот в кров з цих тканин внаслідок розпаду в них білка. Для підтвердження припущення, що збільшення гомоцистеїну в крові при гіперпродукції глюкостероїдів є частково наслідком активації глю-

**Таблиця 1.** Показники обміну білків, вуглеводів і ліпідів у щурів при тривалому застосуванні дексаметазону ( $M \pm m$ ).

Показник	Групи тварин	
	Контроль, n=10	Дексаметазон, n=10
Глюкоза, ммоль/л	4,69±0,25	8,95±0,64*
ПВК, мкмоль/л	90,2±5,45	32,5±2,40*
МК, ммоль /л	1,80±0,09	0,60±0,04*
Загальні білки, г/л	82,3±5,50	71,6±5,68
Загальні АК, ммоль/л	3,45±0,10	3,83±0,18
Сечовина, ммоль/л	5,60±0,35	7,8±0,45*
Аміак, мг %	1,35±0,09	1,95±0,10*
Загальні ліпіди, г/л	5,8±0,32	8,7±0,65*
Вільні ЖК, ммоль/л	0,75±0,06	1,94±0,10*
Холестерол, ммоль/л	3,5±0,22	5,4±0,38*



**Рис. 1.** Вміст гомоцистеїну в плазмі крові щурів, яким вводили дексаметазон. \* - зміни достовірні, порівняно з контрольною групою (1 група) тварин.



**Рис. 2.** Вміст цистеїну в плазмі крові щурів, яким вводили дексаметазон. \* - зміни достовірні, порівняно з контрольною групою (1 група) тварин.

конеогенезу і дефіциту гліцину необхідно було б безпосередньо визначити концентрацію останнього в плазмі крові. Про активацію катаболізму білків під впливом глюкокортикоїдів свідчать і отримані нами дані про збільшення в 1.4 рази в крові щурів 2-ї групи вмісту сечовини (табл. 1). Гормони кори наднирників активують дезамінази і трансамінази в організмі, що призводить до збільшення концентрації вільного аміаку, і, як наслідок, в печінці активуються ферментні системи його знешкодження, тобто посилено утворюється сечовина.

Гомоцистеїн, крім реметилювання до метіоніну, може реагувати з серином з утворенням цистатіоніну в реакції, яка каталізується піридоксиновим ферментом цистатіонін-бета-синтазою, а цистатіонін далі руйнується ще одним ферментом цистатіонін гама-ліазою до цистеїну. Як видно з рисунка 2, вміст цистеїну в крові тварин, яким вводили дексаметазон, достовірно зростає. Таке зростання можна пояснити, з одного боку, посиленою утилізацією надлишкової кількості гомоцистеїну у вищенаведеному шляху транссульфування. Проте, з іншого боку, таке зростання вмісту цистеїну може бути знову ж таки наслідком активації під впливом дексаметазону катаболізму білків і збільшення загального пулу амінокислот в крові (табл. 1). У такому випадку, за принципом зворотнього негативного зв'язку пригнічується шлях транссульфування, що і

могло стати причиною підвищеної кількості гомоцистеїну в плазмі крові щурів 2 групи (рис. 1).

Отже, активація катаболічних процесів при гіперглюкокортикоїдемії, яка підтверджується отриманими нами даними про збільшення вмісту загальних амінокислот, сечовини, аміаку, жирних кислот, зменшення кількості загальних білків, є, очевидно, важливим фактором, що призводить до порушень метаболізму сірковмісних амінокислот, зокрема, до зростання концентрації в крові важливого патогенного агента - гомоцистеїну.

Ще однією причиною порушень процесів утилізації гомоцистеїну може бути токсичний ефект аміаку на ферменти реакцій транссульфування і реметилювання. Відомо, що підвищення концентрації цього побічного продукту білкового обміну призводить до зміни реакції середовища, що є критичним для діяльності більшості ферментів. З даних, наведених у таблиці 1, видно, що під впливом дексаметазону рівень аміаку зростає майже в 1,5 рази, і це можна розглядати вагомою причиною порушень функціонування ферментів метаболізму

сірковмісних амінокислот і збільшення вмісту гомоцистеїну в крові.

Ми також отримали результати, що свідчать про більше, ніж в 2,5 рази зростання рівня вільних жирних кислот в крові при дії дексаметазону. Збільшення концентрації вільних жирних кислот в організмі призводить до оксидативного стресу, а останній, як добре відомо, є однією з основних причин деструктуризації мембран і порушення діяльності ферментних систем в клітинах. Тому, можна припустити, що посилений під впливом глюкокортикоїдів ліполіз і збільшення вмісту вільних жирних кислот в організмі, може бути вагомих фактором, що негативно впливає на функціональний стан ферментів обміну сірковмісних амінокислот і в результаті призводить до нагромадження гомоцистеїну в крові.

Дані, наведені в таблиці 1, також показують, що під впливом дексаметазону розвиваються явища стероїдного діабету у щурів (вміст глюкози підвищувався майже в 2 рази). Таке підвищення рівня глюкози було наслідком активації процесів глюконеогенезу, про що свідчить достовірне зниження концентрації в крові основних субстратів цього процесу - піровиноградної і молочної кислот (відповідно в 2,8 і 3,0 рази). Відомо також, що глюкокортикоїди пригнічують глюкокіназу у печінці, тим самим гальмуючи гліколіз. Це також, очевидно, є причиною гіперглікемії у тварин 2 групи у наших експериментах.

**Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Введення щурам дексаметазону призводить до активації катаболічних процесів і глюконеогенезу в організмі, про що свідчить підвищення в крові вмісту амінокислот, жирних кислот, сечовини, аміаку, глюкози і зменшення концентрації загальних білків, піровиноградної й молочної кислот.

2. Порушення метаболізму білків, ліпідів і вуглеводів

при гіперглюкокортикоїдемії може бути причиною дискоординації діяльності ферментів обміну сірковмісних амінокислот і нагромадження гомоцистеїну в крові.

3. У перспективі доцільно було б більш детально дослідити ті фундаментальні механізми, які лежать в основі порушень діяльності ферментів реакцій реметилювання і транссульфування при зміні концентрації певних метаболітів в організмі (амінокислот, жирних кислот, аміаку, глюкози, тощо).

**Література**

- Nittynen L. Role of arginine, taurine and homocysteine in cardiovascular diseases /L. Nittynen, M.L. Nurminen, R. Korpela [et al.] Ann. Med.- 1999.- Vol.31.- P.318-326.
- Kimura Y. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria / Y. Kimura, Y. Goto, H. Kimura // Antioxid. Redox Signal.- 2010.- Vol.12, №1.- P.1-13.
- Нечипорук В.М. Вплив глюкокортикоїдів на вміст гомоцистеїну в крові /В.М.Нечипорук, М.М.Корда //Мед. хімія.- 2010.- Т.12, №3.- С.35-38.
- Нечипорук В.М. Обмін сірковмісних амінокислот та утворення гідроген сульфіду при гіперглюкокортикоїдемії /В.М.Нечипорук, М.М.Корда //Мед. хімія.- 2011.- Т.13, №1.- С.19-25.
- Terzolo M. Hyperhomocysteinemia in Patients with Cushing's syndrome / M.Terzolo, B.Allasino, S.Bosio [et al.] /The Journ. of Clinical Endocrinology & Metabolism.- 2004.- Vol.89, №8.- P.3745-3751.
- Gaitonde M.K. A spectrophotometric method for direct determination of cysteine in the presence of other naturally occurring amino acids /M.K.Gaitonde //Biochem. J.- 1967.- Vol.104, №2.- P.627-633.
- Lowry O.H. Protein measurement with the Folin phenol reagent /O.H.Lowry, N.G.Rosebrough, A.L.Farr [et al.] //J. Biol. Chem.- 1951.- Vol.193, №1.- P.265-275.
- Lee J.P. An improved colorimetric determination of amino acids with the use of ninhidrin /J.P.Lee //Anal. Biochem.- 1966.- Vol.14, №1.- P.71-77.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С.Камышников.- М.: Медпресс-информ, 2004.- 920с.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОБМЕНОМ БЕЛКОВ, УГЛЕВОДОВ И ЛИПИДОВ И МЕТАБОЛИЗМОМ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПРИ ГИПЕРГЛЮКОКОРТИКОИДЕМИИ**

**Нечипорук В.М.**

**Резюме.** Гиперглюкокортикоидемию моделировали путем семикратного введения крысам дексаметазона. В крови животных наблюдалось повышение содержания цистеина и гомоцистеина на фоне активации катаболических процессов (повышения концентрации аминокислот, мочевины, аммиака, свободных жирных кислот, снижения содержания общего белка) и глюконеогенеза (повышения содержания глюкозы и уменьшения уровня пирувиноградной и молочной кислот). Сделан вывод, что нарушения метаболизма белков, липидов и углеводов при гиперглюкокортикоидемии может быть причиной дискоординации деятельности ферментов обмена серосодержащих аминокислот и накопления патогенного гомоцистеина в крови.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, метаболизм белков, липидов и углеводов, серосодержащие аминокислоты.

**CORRELATION BETWEEN METABOLISM OF PROTEINS, CARBOHYDRATES AND LIPIDS AND METABOLISM OF SULFUR-CONTAINING AMINO ACIDS AT HYPERGLUCOCORTICOIDEMIA**

**Nechiporuk V.M.**

**Summary.** Hyperglucocorticoidemia was modulated by seven-time administration of dexamethasone to rats. In the blood of animals the increase of homocysteine and cysteine on the background of catabolic processes activation (increased concentrations of amino acids, urea, ammonia, free fatty acids, decreased total protein content) and activation of gluconeogenesis (increase of the glucose level and decrease of the level of pyruvic and lactic acids) was observed. It was concluded that the metabolism of proteins, lipids and carbohydrates in hyperglucocorticoidemia can result in the dyscoordination of the enzymes of sulfur-containing amino acid metabolism and accumulation of pathogenic homocysteine in the blood.

**Key words:** glucocorticoids, metabolism of proteins, lipids and carbohydrates, sulfur-containing amino acids.

© Пасечко Н. В., Свистун І. І., Волков К. С.

УДК: 616.441-008.61-06:616.36-018.1]-092.9

**УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТИРЕОТОКСИКОЗІ**

**Пасечко Н.В., Свистун І.І., Волков К.С.**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського (м.Тернопіль)

**Резюме.** В експерименті на білих щурах-самцях вивчено електронно-мікроскопічний стан печінки при тиреотоксикозі. Встановлено, що в умовах гіпертиреозу відбуваються значні зміни ультраструктури гепатоцитів, кровоносних та жовчних

**Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Введення щурам дексаметазону призводить до активації катаболічних процесів і глюконеогенезу в організмі, про що свідчить підвищення в крові вмісту амінокислот, жирних кислот, сечовини, аміаку, глюкози і зменшення концентрації загальних білків, піровиноградної й молочної кислот.

2. Порушення метаболізму білків, ліпідів і вуглеводів

при гіперглюкокортикоїдемії може бути причиною дискоординації діяльності ферментів обміну сірковмісних амінокислот і нагромадження гомоцистеїну в крові.

3. У перспективі доцільно було б більш детально дослідити ті фундаментальні механізми, які лежать в основі порушень діяльності ферментів реакцій реметилювання і транссульфування при зміні концентрації певних метаболітів в організмі (амінокислот, жирних кислот, аміаку, глюкози, тощо).

**Література**

- Nittynen L. Role of arginine, taurine and homocysteine in cardiovascular diseases /L. Nittynen, M.L. Nurminen, R. Korpela [et al.] Ann. Med.- 1999.- Vol.31.- P.318-326.
- Kimura Y. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria / Y. Kimura, Y. Goto, H. Kimura // Antioxid. Redox Signal.- 2010.- Vol.12, №1.- P.1-13.
- Нечипорук В.М. Вплив глюкокортикоїдів на вміст гомоцистеїну в крові /В.М.Нечипорук, М.М.Корда //Мед. хімія.- 2010.- Т.12, №3.- С.35-38.
- Нечипорук В.М. Обмін сірковмісних амінокислот та утворення гідроген сульфіду при гіперглюкокортикоїдемії /В.М.Нечипорук, М.М.Корда //Мед. хімія.- 2011.- Т.13, №1.- С.19-25.
- Terzolo M. Hyperhomocysteinemia in Patients with Cushing's syndrome / M.Terzolo, B.Allasino, S.Bosio [et al.] /The Journ. of Clinical Endocrinology & Metabolism.- 2004.- Vol.89, №8.- P.3745-3751.
- Gaitonde M.K. A spectrophotometric method for direct determination of cysteine in the presence of other naturally occurring amino acids /M.K.Gaitonde //Biochem. J.- 1967.- Vol.104, №2.- P.627-633.
- Lowry O.H. Protein measurement with the Folin phenol reagent /O.H.Lowry, N.G.Rosebrough, A.L.Farr [et al.] //J. Biol. Chem.- 1951.- Vol.193, №1.- P.265-275.
- Lee J.P. An improved colorimetric determination of amino acids with the use of ninhidrin /J.P.Lee //Anal. Biochem.- 1966.- Vol.14, №1.- P.71-77.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С.Камышников.- М.: Медпресс-информ, 2004.- 920с.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОБМЕНОМ БЕЛКОВ, УГЛЕВОДОВ И ЛИПИДОВ И МЕТАБОЛИЗМОМ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПРИ ГИПЕРГЛЮКОКОРТИКОИДЕМИИ**

**Нечипорук В.М.**

**Резюме.** Гиперглюкокортикоидемию моделировали путем семикратного введения крысам дексаметазона. В крови животных наблюдалось повышение содержания цистеина и гомоцистеина на фоне активации катаболических процессов (повышения концентрации аминокислот, мочевины, аммиака, свободных жирных кислот, снижения содержания общего белка) и глюконеогенеза (повышения содержания глюкозы и уменьшения уровня пирувиноградной и молочной кислот). Сделан вывод, что нарушения метаболизма белков, липидов и углеводов при гиперглюкокортикоидемии может быть причиной дискоординации деятельности ферментов обмена серосодержащих аминокислот и накопления патогенного гомоцистеина в крови.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, метаболизм белков, липидов и углеводов, серосодержащие аминокислоты.

**CORRELATION BETWEEN METABOLISM OF PROTEINS, CARBOHYDRATES AND LIPIDS AND METABOLISM OF SULFUR-CONTAINING AMINO ACIDS AT HYPERGLUCOCORTICOIDEMIA**

**Nechiporuk V.M.**

**Summary.** Hyperglucocorticoidemia was modulated by seven-time administration of dexamethasone to rats. In the blood of animals the increase of homocysteine and cysteine on the background of catabolic processes activation (increased concentrations of amino acids, urea, ammonia, free fatty acids, decreased total protein content) and activation of gluconeogenesis (increase of the glucose level and decrease of the level of pyruvic and lactic acids) was observed. It was concluded that the metabolism of proteins, lipids and carbohydrates in hyperglucocorticoidemia can result in the dyscoordination of the enzymes of sulfur-containing amino acid metabolism and accumulation of pathogenic homocysteine in the blood.

**Key words:** glucocorticoids, metabolism of proteins, lipids and carbohydrates, sulfur-containing amino acids.

© Пасечко Н. В., Свистун І. І., Волков К. С.

УДК: 616.441-008.61-06:616.36-018.1]-092.9

**УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТИРЕОТОКСИКОЗІ**

**Пасечко Н.В., Свистун І.І., Волков К.С.**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського (м.Тернопіль)

**Резюме.** В експерименті на білих щурах-самцях вивчено електронно-мікроскопічний стан печінки при тиреотоксикозі. Встановлено, що в умовах гіпертиреозу відбуваються значні зміни ультраструктури гепатоцитів, кровоносних та жовчних

капілярів. Експериментальний тиреотоксикоз викликає в печінці значні пошкодження плазматичних і внутрішньоклітинних мембран структурних компонентів гепатоцитів та ендотеліоцитів.

**Ключові слова:** тиреотоксикоз, печінка, ультраструктурні зміни.

### Вступ

Впродовж останнього десятиріччя спостерігається тенденція до зростання розповсюдженості тиреотоксикозу серед населення України, загальні показники якого збільшилися від 79,3 у 1999 р. до 109,7 випадків у 2010 р. на 100 тис. населення [Паньків, 2011]. Основними причинами стійкого тиреотоксикозу в регіоні йодного дефіциту є дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і функціональна автономія щитоподібної залози (вузловий і багатовузловий токсичний зоб). За даними ВООЗ, на ДТЗ припадає близько 60% усіх випадків тиреотоксикозу, що і є найчастішою причиною гіпертиреозу [Reid, Wheller, 2005].

Відслідковується тісний зв'язок між патологією щитоподібної залози та морфофункціональним станом печінки. Важливу роль у функціонуванні печінки відіграють тиреоїдні гормони - тироксин ( $T_4$ ) та трийодтиронін ( $T_3$ ), які регулюють рівень базального метаболізму всіх клітин, включаючи гепатоцити. А печінка, в свою чергу, відіграє важливу роль в метаболізмі гормонів щитоподібної залози: бере участь в дейодуванні тиреоїдних гормонів з утворенням їх більш активних та інактивованих форм [Larsen, Berry, 1995; Leonard, Kohrle, 1996; Visser, 1996], перетворенні органічного йоду в йодид, у печінці синтезується ряд плазматичних білків, які зв'язують ліпофільні тиреоїдні гормони [Malik, Hodgson, 2002].

Тому, зважаючи на функціональні зв'язки печінки та щитоподібної залози, незначну кількість досліджень структури печінки при тиреотоксикозі, метою дослідження стало вивчити особливості ультраструктурних змін гепатоцитів при моделюванні тиреотоксикозу.

### Матеріали та методи

Дослідження проведені на 36 білих щурах-самцях масою 180-230 г, які були розділені на 3 групи: 1 група - контрольна група (12 тварин) - здорові щури, яким через зонд вводили фізіологічний розчин в об'ємі 0,5 мл, 2 група (12 тварин) - тварини з експериментальним тиреотоксикозом, котрим за допомогою зонда ентерально вводили водний розчин таблетки L-тироксину із розрахунку 200 мкг/кг протягом 2 тижнів, 3 групу склали 12 тварин - щури з експериментальним тиреотоксикозом, котрим ентерально вводили водний розчин таблетки L-тироксину із розрахунку 200 мкг/кг протягом 4 тижнів. Розвиток тиреотоксикозу відбувся протягом 14 днів. У тварин 3 групи всі ознаки тиреотоксикозу зберігалися до кінця експерименту. Показником досягнення стану тиреотоксикозу служили підвищення ректальної температури до  $40 \pm 0,2^\circ\text{C}$  та зростання рівня вільного тироксину порівняно із контролем. Показники вільного тироксину визначали методом імуноферментного аналізу у крові щурів, взятій шляхом забору крові

з камер серця. Крім того, ознаками досягнення стану тиреотоксикозу були також типові візуальні симптоми тиреотоксикозу - випадіння шерсті, зменшення маси тіла, зміна поведінкових реакцій (тварини переставали чистити свою шерсть, ставали в'ялими).

Утримання тварин та маніпуляції проводилися у відповідності до положень Закону України "Про захист тварин від жорстокого відношення" (N 1759-VI від 15.12.2009).

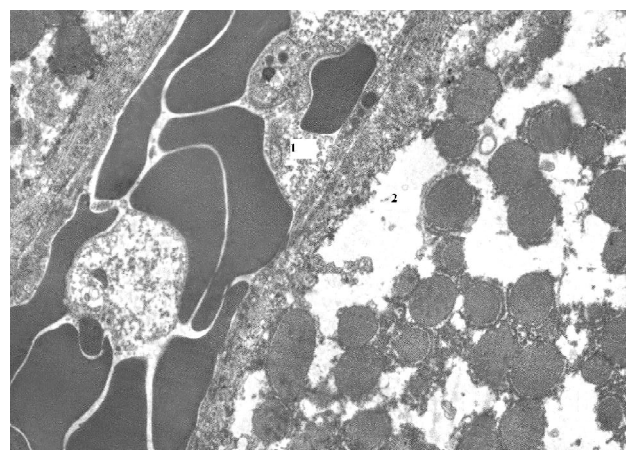
Збір матеріалу проводили на 14 день у 1-й (6 тварин) та другій групах та на 28 день від початку експерименту у 1-й (6 тварин) та 3-й групах. Перед забором матеріалу тварину знечулювали внутрішньоочеревинним наркозом з використанням тіопенталу (з розрахунку 25 мг/кг).

Для електронно-мікроскопічних досліджень забирали маленькі шматочки тканини печінки кубічної форми розміром 1 мм<sup>3</sup>, фіксували у 2,5% розчині глутаральдегіду, постфіксували 1% розчином чотириокису осмію на 0,1M фосфатному буфері (pH 7,2-7,4). Подальшу обробку проводили згідно загальноприйнятої методики [Саркисов, Петрова, 1996].

Ультратонкі зрізи готували на ультрамікромомі УМТП-7. Спочатку контрастували у 2% розчині ураніацетату, а потім - цитрату свинцю згідно методу Рейнольдса. Матеріал вивчали та документували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К.

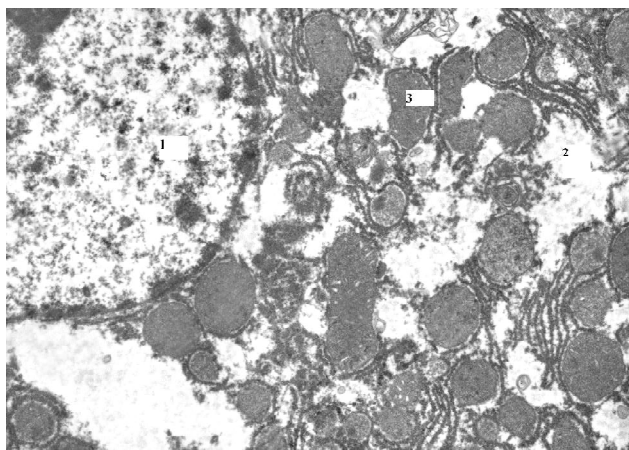
### Результати. Обговорення

Проведені електронно-мікроскопічні дослідження печінки у щурів 2 групи виявили наявність значного кровонаповнення гемокапілярів, простори Діссе у ба-

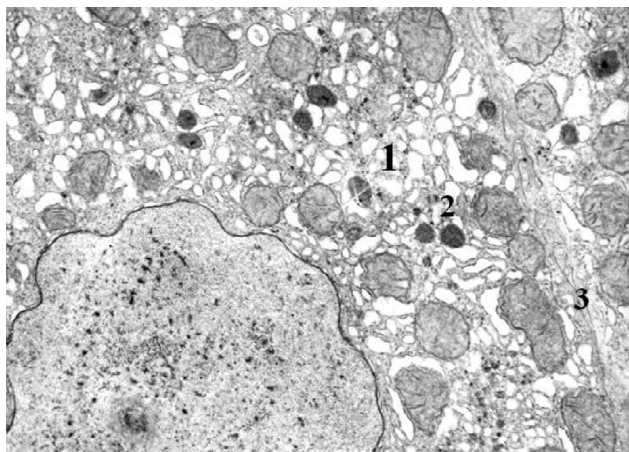


**Рис. 1.** Фрагмент гемокапіляра печінки через 2 тижні досліді. Широкий просвіт з еритроцитами (1), просвітлена цитоплазма ендотелію (2), нечисельні мікроборсинки у просторі Діссе (3).  $\times 17000$ .





**Рис. 2.** Ультраструктурний стан гепатоцита. Печінка тварини через 2 тижні дослідю. Кругле ядро (1), ділянки просвітленої цитоплазми (2), деструкція мітохондрій (3). x17000.



**Рис. 3.** Субмікроскопічні зміни гепатоцита. Печінка тварини через 4 тижні дослідю. Вакуолізовані, фрагментовані цистерни комплексу Гольджі (1), лізосоми (2), нечіткі контури плазмолем (3). x21000.

гатьох випадках погано виражені (рис. 1).

У різних зонах печінкових часточок спостерігаються гепатоцити з просвітленою гіалоплазмою. Клітини обмежують плазмолемі, які на окремих ділянках нечітко контуровані, локально потовщені. Гранулярна та агранулярна ендоплазматична сітка частково зруйновані, каналці фрагментовані, погано виражені структурні компоненти комплексу Гольджі, порівняно із добре розвиненими каналцями гранулярної ендоплазматичної сітки та каналцями і мішечками гладкої ендоплазматичної сітки, вакуолями та пухирцями комплексу Гольджі у гепатоцитах інтактних тварин. Округло-овальні мітохондрії багатьох клітин мають гомогенізований матрикс, редуковані кристи. Гранули глікогену поодинокі, зростає вміст лізосом (рис. 2). У біліарних зонах гепатоцитів спостер-

ігаються розширені жовчні капіляри з незначною кількістю мікроворсинок, частина таких структур має просвіти, що спалися.

Через 4 тижні від початку моделювання тиреотоксикозу у 3 групі тварин субмікроскопічні дослідження встановили ще більш значні зміни в печінці піддослідних тварин. Зберігається розширення і кровонаповнення синусоїдних капілярів. Крім гепатоцитів зі світлою каріо- і цитоплазмою наявні темні з підвищеною осміофлією гіалоплазми клітини. В гепатоцитах наявні значні зміни ядер і цитоплазми: ядерна оболонка хвиляста, має інвагінації, перинуклеарні простори локально збільшені, змінюється щільність ядерця, фрагментовані та нерівномірно потовщені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки і цистерни комплексу Гольджі (рис. 3).

Електронно-мікроскопічні дослідження вказують на зростаючі зміни зі сторони плазматичних, органіодних та ядерних мембран. Розвивається виражена фрагментація і вакуолізація ендоплазматичної сітки й комплексу Гольджі, багато жовчних капілярів розширені і не мають мікроворсинок. У гепатоцитах встановлена гетерогенність мітохондрій, зростають розміри частини цих органел, що супроводжується підвищенням електронної щільності матриксу та руйнуванням крист. Змінюється навіть їх зовнішня мембрана, вона стає хвилястою і нечіткою. Помітно зростає число лізосом, наявні в цитоплазмі гепатоцитів аутофагосоми. Закономірно зменшується кількість пероксисом з одночасним збільшенням їх розмірів.

Таким чином, проведені дослідження показали, що при експериментальному тиреотоксикозі в печінці на фоні порушення мікроциркуляції розвиваються значні пошкодження плазматичних і внутрішньоклітинних мембран гепатоцитів. Дестабілізація і деструкція плазматичних і органіодних мембран негативно впливає на функціональні можливості органу.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати електронно-мікроскопічних досліджень свідчать, що при експериментальному тиреотоксикозі у печінці розвиваються значні пошкодження плазматичних і внутрішньоклітинних мембран, порушується мікроциркуляція.

2. Встановлені ультраструктурні зміни поглиблюються залежно від тривалості тиреотоксикозу.

Отримані дані дозволяють у подальшому науково обґрунтувати необхідність застосування у комплексному лікуванні тиреотоксикозу мембранопротекторів, що захищають розгалужену систему клітинних мембран від пошкоджуючої дії токсичних речовин.

### Література

Паньків В.І. Практична тиреоїдологія (монографія) / Паньків В.І. - Донецьк: Заславський О.Ю., 2011. - 224с.  
Саркісов Д.С. Микроскопическая тех-

ника / Д.С. Саркісов, Ю.Л. Петрова. - М.: Медицина, 1996. - 544с.  
Larsen P.R., Berry M.J. Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone dei-

odinases. // Annual Review of Nutrition. - 1995. - Vol. 15. - P. 323-352  
Leonard J.L. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism / J.L. Leonard,

- J.Kohrle /In: Braverman LE, Utiger R (eds). The Thyroid. Lippincott-Raven, Philadelphia.- 1996.- P.125-161.
- Malik R. The relationship between the thyroid gland and the liver /R.Malik, H.Hodgson //The quarterly J. of Medicine.- 2002.- Vol.95, №9.- P.559-569.
- Reid J.R. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment /J.R.Reid, S.F.Wheller // American Family Physician.- 2005.- Vol.72(4).- P.623-630.
- Visser T.J. Pathways of thyroid hormone metabolism //Acta Medica Austriaca.- 1996.- Vol.23.- P.10-16.

#### УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

Пасечко Н.В., Свистун И.И., Волков К.С.

**Резюме.** В эксперименте на белых крысах-самцах изучено электронно-микроскопическое состояние печени при тиреотоксикозе. Установлено, что в условиях гипертиреоза происходят значительные изменения ультраструктуры гепатоцитов, кровеносных и желчных капилляров. Экспериментальный тиреотоксикоз вызывает в печени значительные повреждения плазматических и внутриклеточных мембран структурных компонентов гепатоцитов и эндотелиоцитов.

**Ключевые слова:** тиреотоксикоз, печень, ультраструктурные изменения.

#### ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF LIVER IN EXPERIMENTAL THYROTOXICOSIS

Pasechko N.V., Svystun I.I., Volkov K.S.

**Summary.** In experiments on white male rats electron-microscopic state of the liver in thyrotoxicosis was studied. Established that in hyperthyroidism there are significant changes in the ultrastructure of hepatocytes, blood and bile capillaries. Experimental hyperthyroidism causes significant damage to the liver plasma membranes and intracellular structural components of hepatocytes and endothelial cells.

**Key words:** thyrotoxicosis, liver, ultrastructural changes.

© Покотило П.Б.

УДК: 611.611:616.379-008.64"42=28"]-08

### УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ФІЛЬТРАЦІЙНО-РЕАБСОРБЦІЙНОГО БАР'ЄРУ НИРКИ ЩУРА НА 28 ДОБУ ПЕРЕБІГУ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Покотило П.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії (вул. Пекарська 69, м.Львів, 79000, Україна)

**Резюме.** Досліджено ультраструктурну організацію компонентів, що формують фільтраційний бар'єр нирки щура на 28 добу перебігу експериментального цукрового діабету. Отримані дані в майбутньому дадуть можливість провести порівняльну характеристику морфологічних змін у структурах фільтраційного бар'єру нирки щура в динаміці перебігу експериментальної стрептозотозиніндукованої нефропатії.

**Ключові слова:** фільтраційний бар'єр, нирка, щур, стрептозотозиніндукований цукровий діабет.

#### Вступ

Проблема організації структурних компонентів нирки на ранніх термінах перебігу цукрового діабету залишається актуальною і важливою, як для морфологів, так і для клініцистів [Авцын, Шахламов, 1979; Козлов, 2009; Parving et al., 1996; Barnes et al., 1998].

У літературі відсутні відомості про морфологію фільтраційного бар'єру нирок щурів на ранніх термінах перебігу цукрового діабету [Каюков и др., 1993; Мартовичка, 2008]. Дослідження особливостей структурних компонентів фільтраційного бар'єру щурів на ранніх термінах перебігу стрептозотозинінового цукрового діабету дає можливість провести їх порівняльну характеристику у динаміці перебігу експериментальної стрептозотозиніндукованої нефропатії та перенести дані на перебіг цукрового діабету на ранніх термінах у людини [Мельман, Шутка, 1989; Красний, 2010; Friedman, Miles, 1996; Ritz et al., 1998].

**Мета** дослідження: вивчити особливості гемомікроциркуляторного русла і структуру кори нирок щура на

різних етапах перебігу експериментальної моделі стрептозотозиніндукованого цукрового діабету.

#### Матеріали та методи

Забір і підготовка матеріалу для проведення електронної мікроскопії. Забір матеріалу проводили у статевозрілих щурів-самців масою 100-130 г лінії "Вістар". Перед забором матеріалу дослідної ділянки тварину прищипляли внутрішньочеревним наркозом з використанням тіопенталу (із розрахунку 25 мг/кг). За допомогою леза відрізували невелику частину тканини кори нирки щура, яку поміщали відразу ж у велику краплю 2% розчину чотириокису осмію на 0,1М фосфатному буфері (рН 7,36) з цукрозою. Після цього, знежиреним в ацетоні лезом вирізували смужки тканини кори нирки розміром 0,8x0,1x0,1 см і швидко переносили їх в іншу краплю фіксуючого розчину цього ж складу, розміщеного на плитці зуболікарського воску, яка лежить на льодяній плиті. Зі смужок вирізували кусочки (тканинні блоки) ткани-

- J.Kohrle /In: Braverman LE, Utiger R (eds). The Thyroid. Lippincott-Raven, Philadelphia.- 1996.- P.125-161.
- Malik R. The relationship between the thyroid gland and the liver /R.Malik, H.Hodgson //The quarterly J. of Medicine.- 2002.- Vol.95, №9.- P.559-569.
- Reid J.R. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment /J.R.Reid, S.F.Wheller // American Family Physician.- 2005.- Vol.72(4).- P.623-630.
- Visser T.J. Pathways of thyroid hormone metabolism //Acta Medica Austriaca.- 1996.- Vol.23.- P.10-16.

#### УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

Пасечко Н.В., Свистун И.И., Волков К.С.

**Резюме.** В эксперименте на белых крысах-самцах изучено электронно-микроскопическое состояние печени при тиреотоксикозе. Установлено, что в условиях гипертиреоза происходят значительные изменения ультраструктуры гепатоцитов, кровеносных и желчных капилляров. Экспериментальный тиреотоксикоз вызывает в печени значительные повреждения плазматических и внутриклеточных мембран структурных компонентов гепатоцитов и эндотелиоцитов.

**Ключевые слова:** тиреотоксикоз, печень, ультраструктурные изменения.

#### ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF LIVER IN EXPERIMENTAL THYROTOXICOSIS

Pasechko N.V., Svytun I.I., Volkov K.S.

**Summary.** In experiments on white male rats electron-microscopic state of the liver in thyrotoxicosis was studied. Established that in hyperthyroidism there are significant changes in the ultrastructure of hepatocytes, blood and bile capillaries. Experimental hyperthyroidism causes significant damage to the liver plasma membranes and intracellular structural components of hepatocytes and endothelial cells.

**Key words:** thyrotoxicosis, liver, ultrastructural changes.

© Покотило П.Б.

УДК: 611.611:616.379-008.64"42=28"]-08

### УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ФІЛЬТРАЦІЙНО-РЕАБСОРБЦІЙНОГО БАР'ЄРУ НИРКИ ЩУРА НА 28 ДОБУ ПЕРЕБІГУ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Покотило П.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії (вул. Пекарська 69, м.Львів, 79000, Україна)

**Резюме.** Досліджено ультраструктурну організацію компонентів, що формують фільтраційний бар'єр нирки щура на 28 добу перебігу експериментального цукрового діабету. Отримані дані в майбутньому дадуть можливість провести порівняльну характеристику морфологічних змін у структурах фільтраційного бар'єру нирки щура в динаміці перебігу експериментальної стрептозотозиніндукованої нефропатії.

**Ключові слова:** фільтраційний бар'єр, нирка, щур, стрептозотозиніндукований цукровий діабет.

#### Вступ

Проблема організації структурних компонентів нирки на ранніх термінах перебігу цукрового діабету залишається актуальною і важливою, як для морфологів, так і для клініцистів [Авцын, Шахламов, 1979; Козлов, 2009; Parving et al., 1996; Barnes et al., 1998].

У літературі відсутні відомості про морфологію фільтраційного бар'єру нирок щурів на ранніх термінах перебігу цукрового діабету [Каюков и др., 1993; Мартовичка, 2008]. Дослідження особливостей структурних компонентів фільтраційного бар'єру щурів на ранніх термінах перебігу стрептозотозинінового цукрового діабету дає можливість провести їх порівняльну характеристику у динаміці перебігу експериментальної стрептозотозиніндукованої нефропатії та перенести дані на перебіг цукрового діабету на ранніх термінах у людини [Мельман, Шутка, 1989; Красний, 2010; Friedman, Miles, 1996; Ritz et al., 1998].

**Мета** дослідження: вивчити особливості гемомікроциркуляторного русла і структуру кори нирок щура на

різних етапах перебігу експериментальної моделі стрептозотозиніндукованого цукрового діабету.

#### Матеріали та методи

Забір і підготовка матеріалу для проведення електронної мікроскопії. Забір матеріалу проводили у статевозрілих щурів-самців масою 100-130 г лінії "Вістар". Перед забором матеріалу дослідної ділянки тварину прищипляли внутрішньочеревним наркозом з використанням тіопенталу (із розрахунку 25 мг/кг). За допомогою леза відрізували невелику частину тканини кори нирки щура, яку поміщали відразу ж у велику краплю 2% розчину чотириокису осмію на 0,1М фосфатному буфері (рН 7,36) з цукрозою. Після цього, знежиреним в ацетоні лезом вирізували смужки тканини кори нирки розміром 0,8x0,1x0,1 см і швидко переносили їх в іншу краплю фіксуючого розчину цього ж складу, розміщеного на плитці зуболікарського воску, яка лежить на льодяній плиті. Зі смужок вирізували кусочки (тканинні блоки) ткани-

ни кори нирки кубічної форми розміром 1мм<sup>3</sup>. Тканинні блоки фіксували 2% розчином чотириокису осмію на 0,1М фосфатному буфері (рН 7,36) з доданням цукрози протягом 2 год на льодяній бані. Після цього їх відмивали буферним розчином цього ж складу (4 свіжі порції по 15 хв. у кожній).

Для дегідратації і підготовки до просякнення водонерозчинними смолами відмиті від залишків фіксаторів тканинні блоки проводили через спирти висхідної концентрації і абсолютний ацетон. Схема проведення в розчинах етилового спирту: 40 %- три свіжі порції по 10 хвилин; 70% - три свіжі порції по 10 хвилин; 96% - дві свіжі порції по 20 хвилин). Схема проведення в ацетоні: ацетон марки "особливо чистий" (абсолютно чистий) - шість свіжих порції по 15 хвилин. Потім матеріал поміщали в суміш епоксидних смол епон- аралдіт. Склад водонерозчинного заливного середовища (смоли) містить епон 812 і аралдіт за A.Glauert et al. [Козлов, 2009]:

Епон 812 - 5 мл  
Аралдіт М - 3 мл  
DDSA - 11 мл  
Дибутилфталат - 0,4 мл  
ДМП-30 - 15 крапель

Тканинні блоки поміщали в епон-аралдіт шляхом проведення через розчини зростаючої концентрації смоли (схема проведення: суміш ацетону і смоли у співвідношенні 3:1 - одна свіжа порція на дві години; суміш ацетону і смоли у співвідношенні 1:1 - одна свіжа порція на дві години; суміш ацетону і смоли у співвідношенні 3:1 - одна свіжа порція на дві години; чиста смола - одна свіжа порція на дванадцять годин при кімнатній температурі). Для кращого просякнення матеріал разом із сумішшю смола - ацетон ставили у гнізда електровертушки з 10 обертами на хвилину. Потім блоки тканин поміщали шляхом самовтоплення в епон-аралдіт, що знаходився в гліцеринових капсулах. Полімеризацію матеріалу проводили поетапно при температурі 36, 45, 60°C протягом 24 годин при кожному температурному режимі.

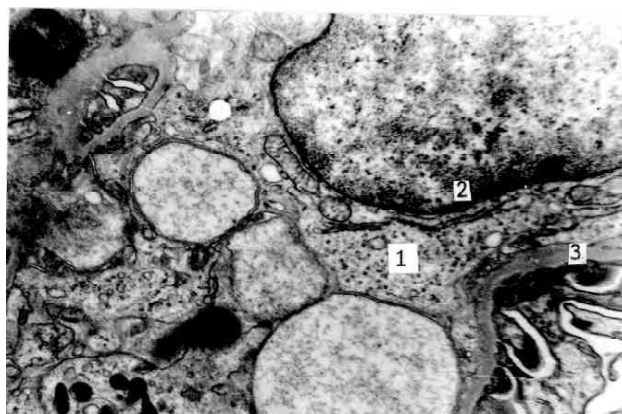
Ультратонкі зрізи готували на ультрамикротомі УМТП-3М за допомогою скляних ножів, виготовлених на приладі ССН-1. Для дослідження відбирали зрізи сріблястого або ніжно-лимонного кольору. Зрізи контрастували спочатку в 2% розчині ураніацетату [Авцын, Шахламов, 1979], а потім - цитрату свинцю [Каюков и др., 1993]. Вивчення і фотографування матеріалу проводили за допомогою мікроскопу УЕМВ-100 К (Україна) при прискорюючій напрузі 75 кВ і збільшеннях на екрані мікроскопу від 2000 до 124000.

### **Результати. Обговорення**

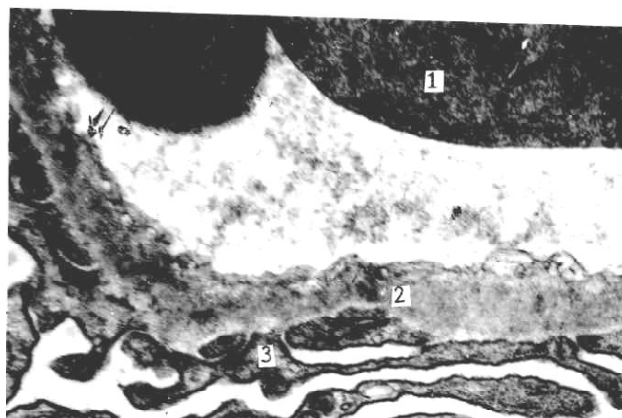
Через 28 діб від початку експерименту ендотеліоцити клубочкових капілярів збільшуються, їх ядровмісні зони виступають в просвіті капілярів, які щільно заповнені еритроцитами, що свідчить про стаз крові. Контури ядер нерівні, часто з невеликими інвагінаціями, гра-

нулярні компоненти хроматину концентруються навколо ядерця і нуклеолеми. Перинуклеарний простір розширений. Мітохондрії з розрідженим матриксом. Комплекс Гольджі представлений міхурцями і вакуолями. Зерниста ендоплазматична сітка складається з канальців з гладкою поверхнею. Цитоплазма набрякла, в ній знаходили велику кількість мікропіноцитозних міхурців, а в стоншеній частині добре видно збільшені пори. Базальна мембрана в окремих місцях розширена, з нечіткими контурами (рис. 1, 2).

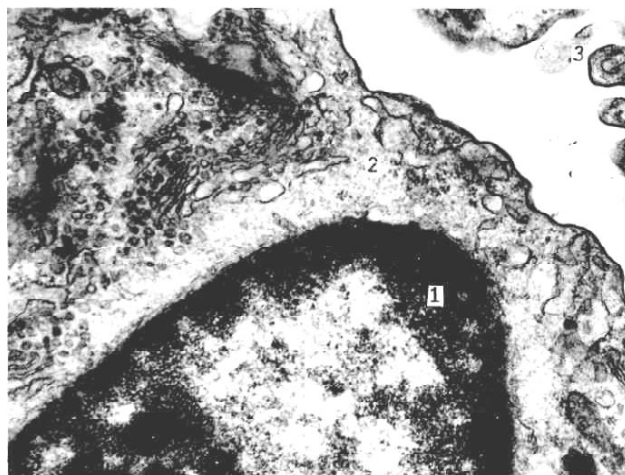
Подоцити великі, дещо витягнутої неправильної форми. Ядра клітин збільшені, контури їх нерівні, хроматин часто розміщений маргінально. В нуклеоплазмі міститься одне або два ядерця. Мітохондрії подоцитів набрякли із зменшеною кількістю крист. Окремі кристи зруйновані. У місцях прилягання до базальної мембрани мітохондрії розширені, проміжки між ними звужені. Цитоплазма клітин виглядає світлішою, тобто знижена елект-



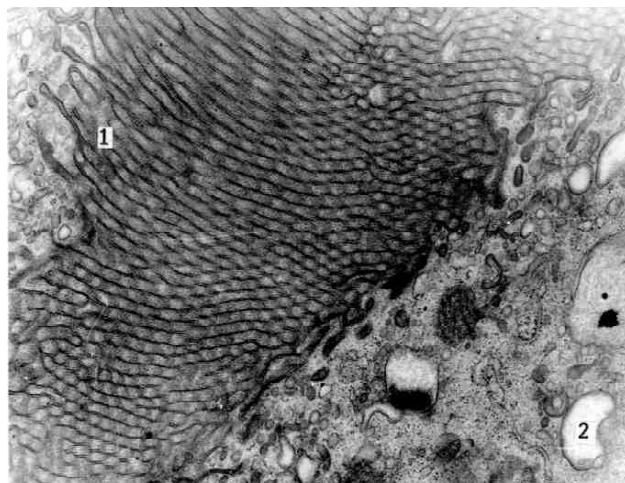
**Рис. 1.** Клубочковий капіляр нирки щура на 28 добу перебігу експериментального цукрового діабету. 1 - просвіт капіляра заповнений еритроцитами; 2 - ядро з невеликими інвагінаціями, та маргінальним розміщенням хроматину; 3 - нерівномірне розширення базальної мембрани. Електронна мікрофотографія. х6000.



**Рис. 2.** Структури фільтраційного бар'єру нирки щура на 28 добу експериментального цукрового діабету. 1 - еритроцитарні "сладжі" у просвіті капіляра; 2 - нерівномірне розширення базальної мембрани; 3 - деформація цитоподій подоцитів. Електронна мікрофотографія. х8000.



**Рис. 3.** Подоцит внутрішнього листка капсули нефрона нирки щура на 28 добу стрептозотоциніндукованого цукрового діабету. 1 - ядро з маргінальним розміщенням хроматину; 2 - зниження електронної щільності цитоплазми; 3 - деформація цитоподій. Електронна мікрофотографія. x8000.

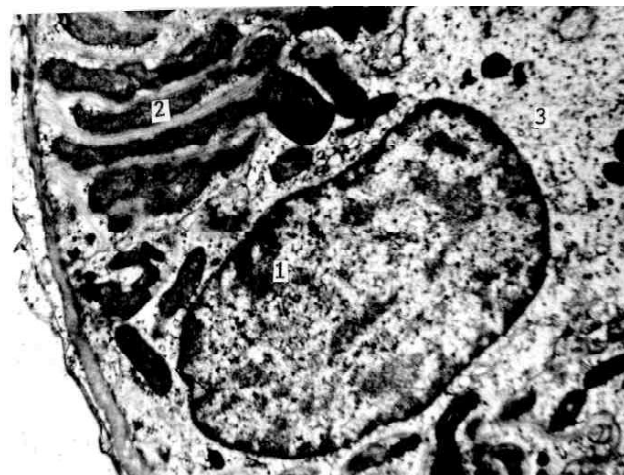


**Рис. 4.** Апікальна частина епітеліоцита проксимального звивистого каналця нирки щура на 28 добу експериментального цукрового діабету. 1 - деформація мікрроворсинок щіткової облямівки; 2 - вакуолізація цитоплазми. Електронна мікрофотографія. x6000.

ронна щільність. Збільшуються ніжки цитоподій та їх підшви. Окремі цитоподії зливаються між собою, що призводить до порушення фільтраційних щілин (рис. 3).

Епітеліоцити зовнішнього листка капсули нефрона видовжені, набряклі. Ядро подовгастої форми з нерівними контурами, хроматин часто розміщений маргінально. Цитоплазма клітин просвітлена з явищами мікропіноцитозу. Цитолема з нерівними краями, часто з інвагінаціями.

Епітеліоцити проксимальних звивистих каналців мають більше виражені пошкодження. Щіткова облямівка набрякла, неоднорідної електронної щільності: електроннощільні місця змінюються світлими (вакуольні розширення окремих мікротрубочок). На поздовжньому зрізі мікротрубочки гублять свою впорядкованість, часто біля основи мають виражені потовщення. На по-



**Рис. 5.** Ядровмісна частина епітеліоцита проксимального звивистого каналця нирки щура на 28 добу перебігу експериментального цукрового діабету. 1 - ядро з глибоким розміщенням хроматину; 2 - набряк мітохондрій; 3 - просвітлення цитоплазми. Електронна мікрофотографія. x6000.



**Рис. 6.** Базальна частина нефроцита проксимального звивистого каналця на 28 добу перебігу експериментального цукрового діабету. 1 - набряк і розширення мітохондрій; 2 - порушення впорядкованості складок клітинної мембрани. Електронна мікрофотографія. x20000.

перечному перерізі видно їх різний діаметр та еліпсоподібну форму. Під щітковою облямівкою спостерігаються поодинокі світлі вакуолі (рис. 4).

В проміжній частині епітеліальної клітини знаходиться ядро з нерівними контурами. Матрикс нуклеоплазми дрібнозернистий, інколи має місце агрегація хроматину у великі глибки, що розміщені, переважно, по периферії ядра. Часто посередині ядра містяться ядерця з нечіткими контурами і окремими дрібними просвітленнями. Перинуклеарний простір розширений. Мітохондрії розміщені радіально або окремими групами. Вони набряклі, різної форми, матрикс просвітлений, контури крист нечіткі, часто виявляються зруйновані кристи. Цитоплазма нефроцитів просвітлена, з великою кількістю рибосом і полісом (рис. 5).



**Рис. 7.** Навколочанальцевий капіляр нирки щура на 28 добу експериментального цукрового діабету. 1 - еритроцитарні "сладжі" у просвіті капіляра; 2 - нерівномірність ширини базальної мембрани; 3 - звужена частина ендотеліоцита. Електронна мікрофотографія. х6000.

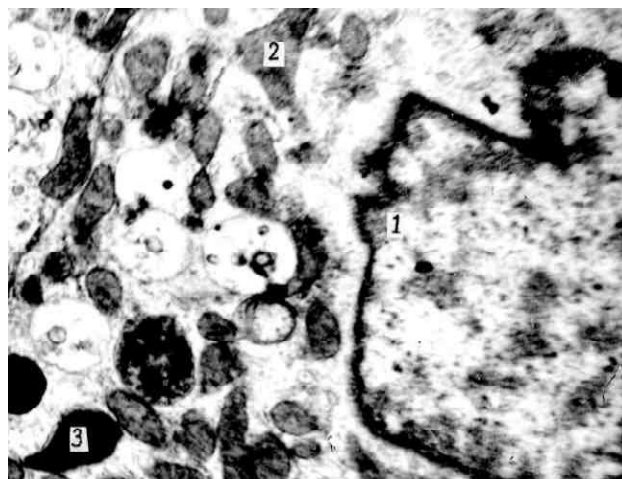
У базальній частині епітеліальних клітин мітохондрії видовженої форми, орієнтовані в сторону просвіту каналця. Матрикс їх електронно щільний, з ознаками набряку, кристи переважно розширені, в багатьох випадках зруйновані. Складки клітинної мембрани збережені лише в окремих місцях. Базальний шар з нечіткими контурами (рис. 6).

Перитубулярні капіляри щільно заповнені еритроцитами, які утворюють так звані еритроцитарні "сладжі". Просвіти капілярів звужені. Ендотеліальні клітини набрякли, ядра їх неправильної овальної форми, з ексцентрично розміщеним, з нечіткими контурами, ядром. Нуклеоплазма просвітлена, переважно з маргінальним розміщенням хроматину. Цитоплазма світла, нерідко з невеликими вакуолями. Пори в ендотеліоцитах розширені (рис. 7).

На 28 добу експерименту в нефроцитах дистальних звивистих каналців спостерігаються ознаки гідратації цитоплазми, матрикс її просвітлений за рахунок збільшення кількості вакуоль. Ядра епітеліоцитів були деформовані, контури їх нерівні. В нуклеоплазмі відмічається перерозподіл хроматину, з переважним розміщенням його біля нуклеолеми. Мітохондрії набрякли, розширені, окремі з них мають велику кількість зруйнованих крист. Складки клітинної мембрани, що оточують мітохондрії, не виразні, з нечіткими контурами. Базальний шар клітин нерівномірно потовщений (рис. 8).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Із складових частин нефрона найбільше чутливіми до впливу глибокої гіперглікемії є нефроцити про-



**Рис. 8.** Нефроцит дистального звивистого каналця на 28 добу стрептозотозиніндукованого цукрового діабету. 1 - деформація ядер з маргінальним розміщенням хроматину. 2 - набряк мітохондрій; 3 - нерівномірна ширина базальної мембрани. Електронна мікрофотографія. х4000.

ксимальних і дистальних звивистих каналців. Вони часто пошкоджуються і злущуються, що погіршує їх реабсорбційні властивості. Крім того разом з виділеними білковими масами вони здатні закупорювати каналці нефрона з утворенням значних розширень останніх.

2. На ультраструктурному рівні виявлено пошкодження фільтраційного бар'єру нирки у вигляді розширення пор в ендотеліоцитах, значної вакуолізації їх цитоплазми, розшарування базальної мембрани, деформації цитоподій подоцитів, та просвіту капсули нефрона. Інколи подоцити руйнуються, злущуються і оголюється базальна мембрана.

3. У нефроцитах проксимальних і дистальних звивистих каналців найбільш чутливими місцями до гіперглікемії є мікрворсинки щітчастої облямівки, що проявляється у втраті ними правильної орієнтації, та впорядкованості у базально-апикальному напрямку. В базальній частині клітин мітохондрії також втрачають таку орієнтацію, крім того, в них ще розширюються й руйнуються кристи, що свідчить про значне порушення в них енергетичного обміну.

На основі відтвореної експериментальної моделі стрептозотозиніндукованого цукрового діабету вперше проведено порівняльний аналіз судин гемомікроциркуляторного русла кори нирок щурів на 28 добу експерименту. Отримано нові дані про мікро- та ультраструктурні зміни у корі нирок щурів протягом 28 діб перебігу експериментального стрептозотозиніндукованого цукрового діабету, що дасть можливість в подальших дослідженнях провести порівняння з більш пізніми термінами перебігу експерименту.

### Література

Авцын А.П. Ультраструктурные основы патологии клетки /А.П.Авцын, В.А.-Шахламов.- М.: Медицина, 1979.-

316с.  
Каюков И.Г. Цитохимическая характеристика эпителия проксимального

отдела нефрона, эндотелия перитубулярных капилляров и функциональное состояние почек у больных



- хроническим гломерулонефритом / И.Г.Каюков, В.З.Клечиков, К.А.Выриков //Урол. и нефрол.- 1993.- №5.- С.36-39.
- Козлов Г.С. Микроангиопатия при сахарном диабете 2-го типа: механизмы развития, возможности предупреждения, лечение /Г.С.Козлов//Кардиология.- 2009.- Т.49, №11.- С.56-63.
- Красний М.Р. Вплив вітаміну С на стан гемокапілярів нирок при стрептозотциновому діабеті у щурів / М.Р.Красний //Acta medica Leopoliensia.- 2010.- Т.16, №2.- С.89-93.
- Мартовицька Ю.В. Діабетична мікроангіопатія: морфогенез та роль у розвитку ускладнень цукрового діабету / Ю.В.Мартовицька //Патологія.- 2008.- Т.5, №3.- С.6-10.
- Мельман Е.П. Особенности васкуляризации мозгового вещества почки / Е.П.Мельман, Б.В.Шутка //Кровообращение.- 1989.- Т.22, №1.- С.56.
- Friedman E. Replacement of renal function by dialysis /E.Friedman, A.Miles. ed. J.F.Winchester-Boston.- 1996.- P.1059-1077.
- Barnes D.J. The Patient with Diabetes Mellitus, in: Oxford Textbook of Clinical Nephrology /Barnes D.J., Pinto J.R., Viberti G.C. /Ed.: A.M-Devison, J.S.Cameron, J-P Grunfeld [et. al].- Oxford, NewYork, Tokio, sec. ed.- 1998.- Vol.2.- P.723-775.
- Diabetic Nephropathy /Parving H-H., Osterby R., Anderson P.W., Hsueh W.A. //In: The Kidney, ed. B.M.Brenner.- Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio.- 1996.- Vol.2.- P.1864-1892.
- Ritz E. Renal Failure due to Diabetes Mellitus, in: Oxford Textbook of Clinical Nephrology /Ritz E., Mogensen C.E., Cordonnier D.J. /Ed.: A.M.Devison, J.S.Cameron, J-P.Grunfeld et al.- Oxford, NewYork, Tokio.- 1998.- Vol.2.- P.2273-2293.

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННО-РЕАБСОРБЦИОННОГО БАРЬЕРА ПОЧКИ КРЫСЫ НА 28 СУТКИ ПРОТЕКАНИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИНИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

**Покотило П.Б.**

**Резюме.** Исследовано ультраструктурную организацию компонентов формирующих фильтрационный барьер почки крысы на 28 сутки протекания экспериментального сахарного диабета. Исходные данные в будущем дадут возможность провести сравнительную характеристику морфологических изменений в структурах фильтрационного барьера почки крысы в динамике протекания экспериментальной стрептозотцининдуцированной нефропатии.

**Ключевые слова:** фильтрационный барьер, почка, крыса, стрептозотцининдуцированный сахарный диабет.

**THE ULTRASTRUCTURAL RESEARCH OF THE KIDNEY FILTRATION BARRIER ON THE 28 DAY OF THE STREPTOCID INDUCED PANCREATIC DIABETES OF THE RAT**

**Pokotylo P.B.**

**Summary.** Ultrastructural organization of the components was investigated which forms filtrational barrier of the kidneys in the rats after 28 days of the experimental pancreatic diabetes. The obtained data will give in the future to perform comparative characteristics of the morphological changes in the filtrational barrier components of the kidneys in the rats during dynamic of the experimental streptocid induced neuropathy.

**Key words:** filtrational barrier, kidney, rat, streptocid induced pancreatic diabetes.

© Семененко А.І., Пушкар М.С., Король А.П.

**УДК:** 615.36:615.07:615.389:616-341

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ НА РАННІХ СТАДІЯХ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ПРИ ІНФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ КОЛОЇДНО-ГІПЕРОСМОЛЯРНИМИ РОЗЧИНАМИ**

**Семененко А.І., Пушкар М.С., Король А.П.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Проведене морфологічне дослідження печінки щурів на ранніх термінах опікової хвороби на фоні корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами показало морфологічні зміни печінки щурів на тлі семиденного введення розчину НАЕС-ЛХ-5%, "Лактопротеїну з сорбітолом" та 0,9% розчину NaCl. За величиною цитопротекторної дії досліджуваний розчин, дещо поступався "Лактопротеїну з сорбітолом" (референс-препарату), на що вказував більший відсоток некротизованих гепатоцитів. Набута відновлена клітинна структурованість часточок супроводжувалась значною активацією зірчастих макрофагоцитів. Слід зауважити, що за корекцією дегенеративно-деструктивних процесів у всі терміни спостереження інфузійна терапія розчином НАЕС-ЛХ-5% та "Лактопротеїну з сорбітолом" значно перевершувала введення 0,9% розчину NaCl.

**Ключові слова:** опікова хвороба, морфологія печінки, НАЕС-ЛХ-5%, "Лактопротеїн з сорбітолом".

**Вступ**

Однією з найбільш частих причин смерті при опіковій травмі є опіковий шок та поліорганна недостатність, що виникає за умови неадекватного надання допомоги у ранні терміни після отримання опіку [Гусак та ін., 2002]. В нашій країні від опіків щорічно страждає близько 100 тис людей, вони займають третє місце серед усіх травм,

поступаючись за частотою лише транспортному травматизму [Фисталь та ін., 2003; Ермолов та ін., 2009]. Ураження печінки з повною або частковою втратою її основних функцій (дезінтоксикаційної, білоксинтезуючої, видільної, енергетичної, гемостатичної) відмічається близько у половини важкообпечених у стані опікового

- хроническим гломерулонефритом / И.Г.Каюков, В.З.Клечиков, К.А.Выриков //Урол. и нефрол.- 1993.- №5.- С.36-39.
- Козлов Г.С. Микроангиопатия при сахарном диабете 2-го типа: механизмы развития, возможности предупреждения, лечение /Г.С.Козлов//Кардиология.- 2009.- Т.49, №11.- С.56-63.
- Красний М.Р. Вплив вітаміну С на стан гемокапілярів нирок при стрептозотциновому діабеті у щурів / М.Р.Красний //Acta medica Leopoliensia.- 2010.- Т.16, №2.- С.89-93.
- Мартовицька Ю.В. Діабетична мікроангіопатія: морфогенез та роль у розвитку ускладнень цукрового діабету / Ю.В.Мартовицька //Патологія.- 2008.- Т.5, №3.- С.6-10.
- Мельман Е.П. Особенности васкуляризации мозгового вещества почки / Е.П.Мельман, Б.В.Шутка //Кровообращение.- 1989.- Т.22, №1.- С.56.
- Friedman E. Replacement of renal function by dialysis /E.Friedman, A.Miles. ed. J.F.Winchester-Boston.- 1996.- P.1059-1077.
- Barnes D.J. The Patient with Diabetes Mellitus, in: Oxford Textbook of Clinical Nephrology /Barnes D.J., Pinto J.R., Viberti G.C. /Ed.: A.M-Devison, J.S.Cameron, J-P Grunfeld [et. al].- Oxford, NewYork, Tokio, sec. ed.- 1998.- Vol.2.- P.723-775.
- Diabetic Nephropathy /Parving H-H., Osterby R., Anderson P.W., Hsueh W.A. //In: The Kidney, ed. B.M.Brenner.- Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio.- 1996.- Vol.2.- P.1864-1892.
- Ritz E. Renal Failure due to Diabetes Mellitus, in: Oxford Textbook of Clinical Nephrology /Ritz E., Mogensen C.E., Cordonnier D.J. /Ed.: A.M.Devison, J.S.Cameron, J-P.Grunfeld et al.- Oxford, NewYork, Tokio.- 1998.- Vol.2.- P.2273-2293.

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННО-РЕАБСОРБЦИОННОГО БАРЬЕРА ПОЧКИ КРЫСЫ НА 28 СУТКИ ПРОТЕКАНИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИНИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

**Покотило П.Б.**

**Резюме.** Исследовано ультраструктурную организацию компонентов формирующих фильтрационный барьер почки крысы на 28 сутки протекания экспериментального сахарного диабета. Исходные данные в будущем дадут возможность провести сравнительную характеристику морфологических изменений в структурах фильтрационного барьера почки крысы в динамике протекания экспериментальной стрептозотцининдуцированной нефропатии.

**Ключевые слова:** фильтрационный барьер, почка, крыса, стрептозотцининдуцированный сахарный диабет.

**THE ULTRASTRUCTURAL RESEARCH OF THE KIDNEY FILTRATION BARRIER ON THE 28 DAY OF THE STREPTOCID INDUCED PANCREATIC DIABETES OF THE RAT**

**Pokotylo P.B.**

**Summary.** Ultrastructural organization of the components was investigated which forms filtrational barrier of the kidneys in the rats after 28 days of the experimental pancreatic diabetes. The obtained data will give in the future to perform comparative characteristics of the morphological changes in the filtrational barrier components of the kidneys in the rats during dynamic of the experimental streptocid induced neuropathy.

**Key words:** filtrational barrier, kidney, rat, streptocid induced pancreatic diabetes.

© Семененко А.І., Пушкар М.С., Король А.П.

**УДК:** 615.36:615.07:615.389:616-341

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ НА РАННІХ СТАДІЯХ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ПРИ ІНФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ КОЛОЇДНО-ГІПЕРОСМОЛЯРНИМИ РОЗЧИНАМИ**

**Семененко А.І., Пушкар М.С., Король А.П.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Проведене морфологічне дослідження печінки щурів на ранніх термінах опікової хвороби на фоні корекції колоїдно-гіперосмолярними розчинами показало морфологічні зміни печінки щурів на тлі семиденного введення розчину НАЕС-ЛХ-5%, "Лактопротеїну з сорбітолом" та 0,9% розчину NaCl. За величиною цитопротекторної дії досліджуваний розчин, дещо поступався "Лактопротеїну з сорбітолом" (референс-препарату), на що вказував більший відсоток некротизованих гепатоцитів. Набута відновлена клітинна структурованість часточок супроводжувалась значною активацією зірчастих макрофагоцитів. Слід зауважити, що за корекцією дегенеративно-деструктивних процесів у всі терміни спостереження інфузійна терапія розчином НАЕС-ЛХ-5% та "Лактопротеїну з сорбітолом" значно перевершувала введення 0,9% розчину NaCl.

**Ключові слова:** опікова хвороба, морфологія печінки, НАЕС-ЛХ-5%, "Лактопротеїн з сорбітолом".

**Вступ**

Однією з найбільш частих причин смерті при опіковій травмі є опіковий шок та поліорганна недостатність, що виникає за умови неадекватного надання допомоги у ранні терміни після отримання опіку [Гусак та ін., 2002]. В нашій країні від опіків щорічно страждає близько 100 тис людей, вони займають третє місце серед усіх травм,

поступаючись за частотою лише транспортному травматизму [Фисталь та ін., 2003; Ермолов та ін., 2009]. Ураження печінки з повною або частковою втратою її основних функцій (дезінтоксикаційної, білоксинтезуючої, видільної, енергетичної, гемостатичної) відмічається близько у половини важкообпечених у стані опікового



шоку [Шлык и др., 2005; Шейман и др., 2009]. Ці зміни відбуваються в основному в результаті порушення анаболічних процесів, що пов'язано зі зниженням всіх функцій печінки [Гапанович и др., 2005; Сорокина и др., 2006; Alderson et al., 2004; Stefanis, 2005].

З огляду на вищевказані факти, мета даної роботи - з'ясувати наявність коригуючого впливу комбінованих гіперосмолярних розчинів "Лактопротеїну з сорбітолом" та HAES-LX-5% на динаміку морфологічної картини печінки при опіковій хворобі на ранніх термінах у щурів.

### **Матеріали та методи**

Експериментальні дослідження терапевтичної дії інфузійних препаратів HAES-LX-5% та "Лактопротеїну з сорбітолом", в умовах опікового шоку (гострий період - 1, 3 та 7 доба) були виконані на лабораторних білих щурах-самцях масою 155-160 г, отриманих з віварію ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України".

Всі щури утримувались на стандартному водно-харчовому раціоні, при вільному доступі до води та їжі (у вигляді спеціалізованих комбікормів для щурів) за встановленими нормами. Досліди проводились з урахуванням "Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)". Евтаназію щурів проводили після пропофолового наркозу (60 мг/кг в/в) шляхом декапітації.

Тварини були розподілені на 6 груп: I, II, III - щури без термічної травми, яким проводилась окрема інфузія 0,9% розчину NaCl, HAES-LX-5% та "Лактопротеїну з сорбітолом" відповідно у дозі 10 мл/кг; IV, V; VI - тварини з опіком, яким за аналогічної схемою, та у такому ж дозовому режимі проводилось окреме введення досліджуваних речовин.

Після легкого пропофолового наркозу (30 мг/кг в/в), проводили катетеризацію магістральних судин та бриття бокових поверхонь щурів. Опіковий шок викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку, площа поверхні кожної пластинки складала 13,86 см<sup>2</sup>), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100°C [Gupas et al., 1997]. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23%. Дана площа ураження при експозиції 10 сек є достатньою для формування опіку II-III ступеня (згідно класифікації прийнятої на XX з'їзді хірургів України, вересень 2000 р., м. Тернопіль) та викликання (розрахунковим шляхом за індексом тяжкості ушкодження) шоків стану середнього ступеня важкості [Шано и др., 2006].

"Лактопротеїн з сорбітолом" - це комплексний інфузійний препарат, який містить альбумін донорський в 5% концентрації, сорбітол (6%), натрію лактат (2,1%), а також електроліти в збалансованих кількостях. Теоретична осмолярність препарату - 1020 мОсм/л.

Досліджуваний розчин HAES-LX-5% містить гідроксисетильований крохмал з ММ 130000 Дальтон, 5-атом-

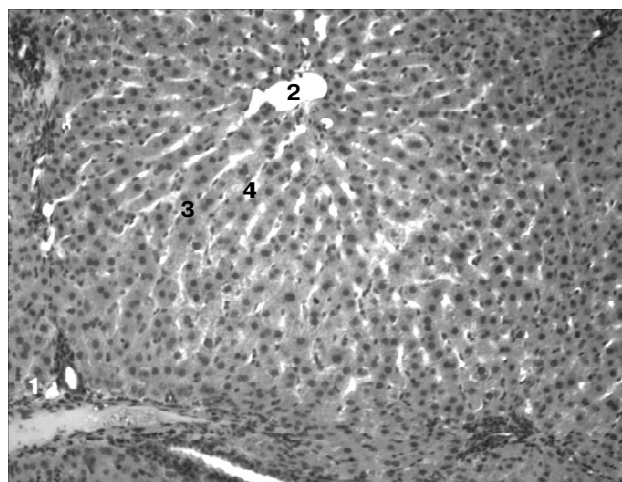
ний спирт ксилітол, залужнювальний компонент натрію лактат, солі натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду та магнію хлориду. Теоретична осмолярність препарату - 890 мОсм/л.

Зміни морфологічної картини печінки щурів під дією досліджуваних розчинів вивчали на 1, 3 та 7 добу після опіку шкіри. Зразки органу для мікроскопічного дослідження брали у всіх випадках із лівої бокової долі печінки. Тканину фіксували в 10% нейтральному формаліні, промивали в проточній воді, проводили через батарею спиртів зростаючої міцності і заливали в парапласт. На ротаційному мікротомі готували зрізи товщиною 5-6 мкм, фарбували гематоксилін-еозином і вивчали в світловому мікроскопі. Морфометрію проводили при збільшенні 400. У кожній групі на 10 зрізах у 8 полях зору проводили підрахунок кількості двоядерних гепатоцитів, некротично змінених гепатоцитів та зірчастих макрофагоцитів на 200 гепатоцитів.

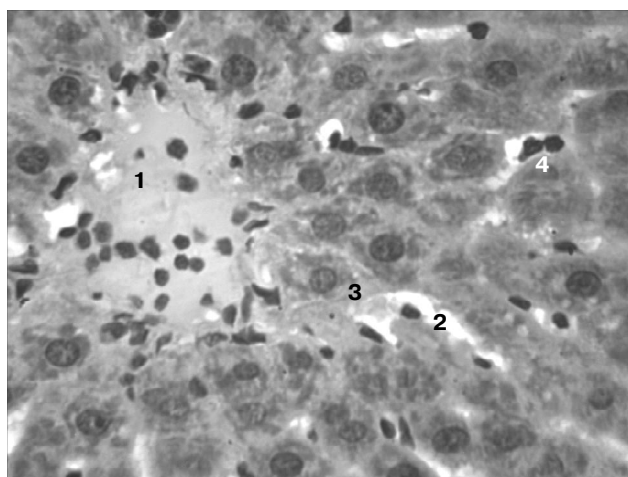
Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету "Microsoft Excel".

### **Результати. Обговорення**

При гістологічному дослідженні в печінці інтактних щурів класичні часточки печінки мали гексагональну форму. В їх центрах були розташовані центральні вени, а в деяких кутах виявились 2-3 портальні триади. Міжчасточкові сполучнотканинні перетинки розвинені слабо. Класичні часточки печінки не мали чітко виражених меж. Межі часточок визначали по розташуванню печінкових балок та синусоїдів, які мали радіальний напрямок по відношенню до центральної вени і портальних триад. Синусоїди мали діаметр від 20 до 30 мкм (рис. 1). Кровоносні судини та міжчасточкові жовчні протоки в портальних триадах мали звичайну структуру. На поперечних розрізах печінкові балки у більшій частині представлені двома анастомозуючими гепатоцитами. Більша частина гепатоцитів мали полігональну, частіше 5-6-



**Рис. 1.** Структура печінки інтактного щура. Портальні триади - 1, центральна вена - 2, печінкові балки - 3, синусоїди - 4. Гематоксилін-еозин. Об.х10, ок.х10.



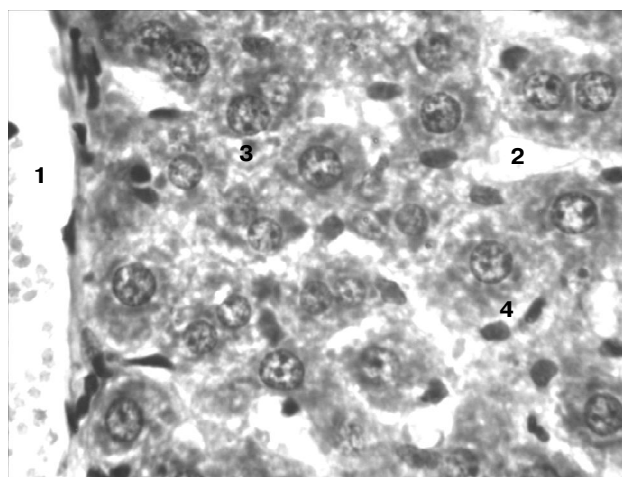
**Рис. 2.** Структура печінки щура з опіковою хворобою через 1 добу після введення 0,9% розчину NaCl. Центральна вена - 1, синусоїди - 2, гепатоцити центральної зони класичної печінкової часточки - 3, зірчасті макрофагоцити - 4. Гематоксилін-еозин. Об.х40, ок.х10.

гранну форму, були однорідними за розмірами та мали діаметри від 22 до 26 мкм. При забарвленні гематоксилином та еозином цитоплазма гепатоцитів була еозинофільною. Ядра базофільні, розташовані у центрі, сферичної форми. Хроматин в них добре структурований, виявлялись 1-2 ядерець.

Деякі клітини мали два ядра. Вони склали 14,1±0,37% від загальної кількості гепатоцитів. В деяких полях зору виявлялись некротично змінені гепатоцити їх чисельність складала 0,43±0,07% від загальної кількості гепатоцитів. Між балками розташовані синусоїди, просвіти яких були однорідними. Чисельність зірчастих макрофагоцитів в просвітах синусоїдів і в перисинусоїдальних просторах складала 7,83±0,9% на 100 гепатоцитів. В просвітах синусоїдів подекуди виявлялись печінкові клітини-вбивці. Для яких була характерною наявність гранул із щільним центром в цитоплазмі. Гепатоцити щільно прилягали до стінки капілярів.

В усіх термінах спостереження курсова інфузія щурам без опікової хвороби розчинів: 0,9% NaCl, "Лактопротеїну з сорбітолом", HAES-LX-5% не призводила до негативних змін в структурі печінки. Цитоархітектоніка печінки була подібною до такої у інтактних щурів. Незначне збільшення чисельності зірчастих макрофагоцитів та лімфоцитів і гістіоцитів навколо порталних триад у щурів, яким вводили розчин "Лактопротеїну з сорбітолом" може свідчити про певні реактивні зміни, вірогідно, як на антиген.

При моделюванні опікової хвороби вже через одну добу у щурів після важкої термічної травми на тлі інфузійної терапії 0,9% розчином NaCl ми виявили структурні зміни строми та паренхіми печінки, а також розлади гемодинаміки. Просвіти центральних вен та синусоїдів були розширені, повнокровні. Ендотеліальна виселка в стінках центральних вен була не суцільною.



**Рис. 3.** Структура печінки щура з опіковою хворобою через 1 добу після введення розчину "Лактопротеїну з сорбітолом". Центральна вена - 1, синусоїди - 2, гепатоцити центральної зони класичної печінкової часточки - 3, зірчасті макрофагоцити - 4. Гематоксилін-еозин. Об.х40, ок.х10.

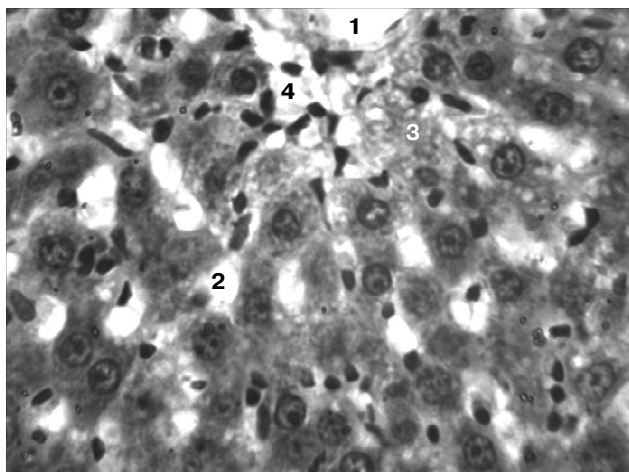
Виявлялись ділянки десквамації ендотеліоцитів (рис. 2).

Гепатоцити розташовані навколо центральних вен були не однорідні за будовою. Так наряду з дистрофічно зміненими гепатоцитами в центральній зоні класичних печінкових часточок зустрічаються некротизовані клітини, які оточені лімфоцитарно-макрофагальними інфільтратами. Чисельність некротично змінених гепатоцитів складала 0,51±0,09% від загальної кількості гепатоцитів. Чисельність зірчастих макрофагоцитів в просвітах синусоїдів і в перисинусоїдальних просторах складала 10,74±1,1 на 100 гепатоцитів.

Через 7 дб у щурів після важкої термічної травми на тлі інфузійної терапії 0,9% розчином NaCl розлади гемодинаміки були більше вираженими. Просвіти центральних вен були розширеними, заповнені форменими елементами крові. Синусоїди вогнищево розширені, повнокровні. Чисельність зірчастих макрофагоцитів в просвітах синусоїдів і в перисинусоїдальних просторах складала 31,6±1,34 на 100 гепатоцитів. Гепатоцити центральних зон класичних печінкових часточок були дистрофічно та некротично змінені. Їх оточували лімфоцити та гіпертрофовані зірчасті макрофагоцити.

Таким чином, проведене дослідження показало, що інфузійна курсова терапія щурів з опіковою хворобою 0,9% розчином NaCl не протидіяла розвитку дегенеративних змін в гепатоцитах, які прогресивно поглиблювались від першої до сьомої доби спостереження.

Лікувальне введення щурам з опіковою хворобою розчину "Лактопротеїну з сорбітолом", вже починаючи з 1 доби, гальмувало розвиток деструктивно-дегенеративних змін у гепатоцитах та суттєво зменшило розлади гемодинаміки. Мікроскопічно виявлялись ознаки розширення просвітів центральних вен. Однак на відміну від щурів яким проводилась корекція опікової хвороби введенням 0,9% розчину NaCl вони були зви-



**Рис. 4.** Структура печінки щура з опіковою хворобою через добу після введення розчину HAES-LX-5%. Центральна вена - 1, синусоїди - 2, гепатоцити центральної зони класичної печінкової часточки - 3, зірчасті макрофагоцити - 4. Гематоксилін-еозин. Об.х40, ок.х10.

чайного кровонаповнення, а ендотеліальна вистелка в стінках центральних вен була цілісною. Цитоплазма гепатоцитів розташованих навколо центральних вен містила чисельні вакуолі. Їх ядра були сферичної форми просвітлені з добре структурованим еухроматином та ядерцями. Просвіти синусоїдів були розширені, помірно повнокровні в них розташовані гіпертрофовані зірчасті макрофагоцити. Чисельність зірчастих макрофагоцитів в просвітах синусоїдів і в перисинусоїдальних просторах складала  $14,64 \pm 0,6$  на 100 гепатоцитів (рис. 3).

На 3 добу лікувального введення щурам з опіковою хворобою розчину "Лактопротеїну з сорбітолом" у проміжних зонах класичних печінкових часточок нами була відмічена дикомплексація балок. Що супроводжувалось збільшенням чисельності дистрофічно, а також некротично змінених клітин. Часто виявлялись вогнища гістіолімфоцитарних інфільтратів навколо некротично змінених гепатоцитів. Чисельність некротично змінених гепатоцитів складала  $0,63 \pm 0,1\%$  від загальної кількості гепатоцитів.

На 7 добу лікування щурів з опіковою хворобою розчином "Лактопротеїну з сорбітолом". У центральних зонах класичних печінкових часточок гепатоцити були неоднорідні за своєю структурою. Наряду з неушкодженими виявлялись дистрофічно та некротично змінені клітини. Чисельність некротично змінених гепатоцитів складала  $0,85 \pm 0,08\%$  від загальної кількості гепатоцитів. Цитоплазма неушкоджених гепатоцитів рівномірно еозинофільна або зерниста, ядра нормохромні з одним, часто з двома ядерцями.

Таким чином, динаміка морфологічної організації печінкових гепатоцитів щурів з опіковою хворобою на тлі 7-ми денного лікувального ведення "Лактопротеїну з сорбітолом" проявлялась у зменшенні чисельності некротично змінених клітин на відміну від щурів, яким вводили 0,9% розчину NaCl. Що може свідчити про

наявність у досліджуваного препарату гепатопротекторного ефекту в заданих умовах.

Через добу у щурів, яким проводили інфузію розчину HAES-LX-5%, після моделювання термічного ураження шкіри деструктивно-дегенеративні зміни в гепатоцитах та розлади гемодинаміки були менше вираженими в порівнянні з такими у тварин, котрим вводили 0,9% розчину NaCl. Ендотелій стінки центральних вен був потоншений. Синусоїди вогнищево розширені, помірно повнокровні (рис. 4). Чисельність зірчастих макрофагоцитів у просвітах синусоїдів і в перисинусоїдальних просторах складала  $29,4 \pm 1,6$  на 100 гепатоцитів. У проміжній зоні класичних печінкових часточок наряду з дистрофічно зміненими гепатоцитами, в яких були виражені вакуолізація та гідратація цитоплазми, виявлялись некротизовані, без'ядерні гепатоцити з неструктурованою цитоплазмою. Трабекулярна структура печінкових часточок була вогнищево порушена, виявлялись вогнища гістіолімфоцитарних інфільтратів навколо некротично змінених гепатоцитів. Їх чисельність складала  $0,51 \pm 0,07\%$  від загальної кількості гепатоцитів. Двоядерні гепатоцити склали  $12,8 \pm 1,3\%$  від загальної кількості гепатоцитів.

На 3 добу в центролобулярних зонах класичних часточок виявлялись некротизовані гепатоцити, однак, їх чисельність значно менша, ніж у щурів, котрим вводили 0,9% розчин NaCl.

Сьома доба при лікуванні опікової хвороби препаратом HAES-LX-5%: ендотеліоцити стінки центральної вени без ознак патологічних змін. В балках центральних зон класичних печінкових часточок були подекуди помітні без'ядерні, некротично змінені гепатоцити, навколо яких вогнищево виявлялись скупчення лімфоцитів та гіпертрофованих зірчастих макрофагоцитів. Ядра гепатоцитів неоднакові за об'ємом, з чіткими ядерцями. Зростає кількість двоядерних клітин та нечітко визначаються міжклітинні межі у печінкових балках. Синусоїди вогнищево розширені. Чисельність зірчастих макрофагоцитів у просвітах синусоїдів і в перисинусоїдальних просторах складала  $61,4 \pm 2,1$  на 100 гепатоцитів. Трабекулярна структура печінкових часточок порушена. У проміжній зоні класичних печінкових часточок часто виявлялись вогнища гістіолімфоцитарних інфільтратів навколо некротично змінених гепатоцитів. Їх чисельність складала  $4,5 \pm 0,8\%$  від загальної кількості гепатоцитів. У периферійній зоні класичної печінкової часточки переважали дистрофічно змінені гепатоцити з просвітленою вакуолізованою цитоплазмою та гіперхромними ядрами. У цих зонах присутні двоядерні гепатоцити, чисельність яких складала  $14,1 \pm 1,4\%$  від загальної кількості гепатоцитів, а в ділянці триади біля гілки портальної вени помітні дрібні, новоутворені гепатоцити. Втім, у периферичних зонах класичних часточок печінки менш наочна маніфестація гіпертрофії зірчастих макрофагоцитів у стінках синусоїдальних капілярів.

**Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Проведене дослідження показало, що інфузійна курсова терапія шурів 0,9% розчином NaCl не протидіяла розвитку дегенеративних зміни в гепатоцитах, які прогресивно поглиблювались від першої до сьомої доби спостереження.

2. Лікувальна курсова терапія розчином HAES-LX-5%, так само і "Лактопротеїном з сорбітолом", хоча і менш виразно, гальмувала розвиток деструктивно-ди-

строфічних процесів у гепатоцитах. Така позитивна морфологічна динаміка структурної організації гепатоцитів в умовах експериментальної ОХ на фоні курсового лікувального введення розчину HAES-LX-5% може свідчити про наявну у нього цитопротекторної дії на печінкові клітини.

У подальшому, на основі отриманих нами експериментальних даних, можлива рекомендація до клінічної апробації HAES-LX-5% при важких опіках шкіри.

**Література**

- Ожоговый шок: оптимизация интенсивной терапии / В.К. Гусак, В.П. Шано, Ю.В. Заяц [и др.] // Укр. мед. часопис.- 2002.- №5 (31).- С.84-88.
- Ожоговый шок / В.П. Шано, В.К. Гринь, Э.Я. Фисталь [и др.].- Донецк, Юго-Восток, 2006.- 176с.
- Опыт использования гликостерила Ф10 как компонента инфузионно-трансфузионной терапии с тяжелой термической травмой / Е.Ю. Сорокина, Е.Н. Клигуненко, В.В. Слинченков [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- 2006.- №1.- С.93-95.
- Применение энтеросорбции для профилактики аутоиммунных процессов у больных с тяжелыми ожогами / Б.С. Шейман, О.И. Осадчая, Г.М. Боярская [и др.] // Медицина неотлож-
- ных состояний.- 2009.- №3-4.- С.36-39.
- Прогностичний індекс ваги комбінованої опікової травми / Е.Я. Фісталь, Г.Є. Самойленко, Ю.Н. Лаврухін [та ін.] // Травма.- 2003.- Т.2, №1.- С.18-23.
- Роль нутриционной терапии в профилактике инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой термической травмой / И.В. Шлык, О.В. Орлова, К.М. Крылов [и др.] // Сб. научн. тр. I съезда комбустиологов России.- М., 2005.- С.114.
- Синдром полиорганной недостаточности у обожженных: проблемы диагностики, профилактики и лечения / А.С. Ермолов, С.В. Смирнов, Л.И. Герасимова [и др.] // Комбустиология.- 2009.- №1.- С.23-27.
- Alderson P. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients / P. Alderson, F. Bunn, C. Lefebvre // Cochrane Database Syst. Rev.- 2004.- CD001208.
- Gunas I. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence / I. Gunas, I. Dovgan, O. Masur // Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting / zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes.- 1997.- P.105.
- Stefanis L. Caspase-dependent and independent neuronal death: two distinct pathways to hepar injury / L. Stefanis // The Neuroscientist.- 2005.- Vol.11, №1.- P.50-62.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ КРЫС НА РАННИХ СТАДИЯХ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ КОЛОИДНО-ГИПЕРОСМОЛЯРНЫМИ РАСТВОРАМИ**

**Семененко А.И., Пушкар М.С., Король А.П.**

**Резюме.** Проведено морфологическое исследование печени крыс на ранних сроках ожоговой болезни на фоне коррекции коллоидно-гиперосмолярными растворами, что показало морфологические изменения печени крыс на фоне семидневного введения раствора HAES-LX-5%, "Лактопротеина с сорбитолом" и 0,9% раствора NaCl. По величине цитопротекторного действия исследуемый раствор, несколько уступал "Лактопротеину с сорбитолом" (референс-препарат), на что показал больший процент некротизированных гепатоцитов. Приобретенная восстановленная клеточная структурированность долек сопровождалась значительной активацией звездчатых макрофагов. Следует заметить, что за коррекцией дегенеративно-деструктивных процессов во все сроки наблюдения, инфузионная терапия раствором HAES-LX-5% и "Лактопротеина с сорбитолом", значительно превосходила введения 0,9% раствора NaCl.

**Ключевые слова:** ожоговая болезнь, морфология печени, HAES-LX-5%, "Лактопротеин с сорбитолом".

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF RATS LIVER IN THE EARLY STAGES OF BURN DISEASE AT INFUSION THERAPY COLLOID-HYPEROSMOLAR SOLUTIONS**

**Semenenko A.I., Pushkar M.S., Korol A.P.**

**Summary.** Morphological study of rats liver at early stages of burn disease in background of correction by colloidal hyperosmolar solutions showed morphological changes in rats liver against the background of seven days correction by solution HAES-LX-5%, "Lactoprotein with Sorbitol" and 0,9% solution of NaCl. The magnitude of cytoprotective action of study solution was slightly inferior than "Lactoprotein with Sorbitol" (reference drug), to which indicate larger percentage of necrotic hepatocytes. Acquired restored cell structured particles was accompanied by significant activation of stellate macrophagocytes. Note that under the correction of degenerative-destructive processes in all terms of observation infusion therapy by solution HAES-LX-5% and "Lactoprotein with Sorbitol" was much superior than introduction of 0,9% solution of NaCl.

**Key words:** burn disease, morphology of liver, HAES-LX-5%, "Lactoprotein with Sorbitol".

© Торянік Е.Л., Шевцов І.І.

УДК: 612.143:618.2-07:611.018.4

## ДОСЛІДЖЕННЯ КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ ПЛОДІВ ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Торянік Е.Л., Шевцов І.І.

Національний фармацевтичний університет (вул. Пушкінська, 53, м.Харків, 61002, Україна)

**Резюме.** В роботі представлені результати дослідження кісткової системи плодів вагітних самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності та вагітних самиць з артеріальною гіпертензією. Встановлено, що артеріальна гіпертензія у вагітних самиць щурів індукує фенотипові порушення і скелетні аномалії розвитку плоду, пригнічує темпи осифікації.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, вагітність, кісткова система.

### Вступ

Завдяки успіхам перинатології - науки про розвиток, функціональне становлення плоду та новонародженого у нормі та при патології - плід, останнім часом, визнають повноправним пацієнтом, до якого застосовують спеціальні методи діагностики, лікування та профілактики [Айламазян, 2002; Вдовиченко, Романенко, 2005]. Як результат підвищення інтересу дослідників до закономірностей внутрішньоутробного розвитку плоду стали відомі суттєві деталі морфофункціонального становлення нервової, ендокринної та імунної систем, які забезпечують гомеостаз організму, що розвивається. Особливу увагу приділено вивченню впливу шкідливих факторів на плід, який формується, як з боку навколишнього середовища, так і з боку організму матері. Таке ускладнення вагітності, як артеріальна гіпертензія, є центральною проблемою сучасного акушерства [Грищенко та ін., 2005; Кобалова, Котовская, 2007; Панина и др., 2002; Fukuda et al., 2004]. Її частота коливається від 2,5 до 16,0%. За даними ВООЗ, артеріальна гіпертензія є одною з основних причин перинатальних захворювань та смертності. Експериментальних даних щодо питань патологічного впливу артеріальної гіпертензії матері на показники репродуктивних втрат у доступній нам літературі ми не зустріли. Поміж тим, темпи зменшення населення в Україні найбільші у Європі, та складають 0,9-1,1% на рік. Природній приріст населення також найменший та складає 1,2 на одну жінку, а для простого відтворення повинен бути не менш ніж 2,2 [Гойда та ін., 2004; Гайдаєв, 2007; Жилка, 2007].

Враховуючи сказане, метою наступної роботи стало дослідження кісткової системи плодів у вагітних самиць щурів з артеріальною гіпертензією.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на двох групах самиць щурів: вагітні білі нелінійні самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) і вагітні самиці щурів з артеріальною гіпертензією (SHR-самиці щурів), які завагітніли від SHR-самців (дослідна група). SHR-тварин отримували з розплідника лабораторних тварин "Біомодельсервіс" м.Київ, нелінійна група - з розплідника віварію НФаУ.

Перед початком дослідження тварини проходили

акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань на протязі 7 днів. Протягом експерименту тварин знаходились при природному освітленні, отримували стандартне для даного виду тварин харчування при питному режимі *ad libitum*. Тварин утримували відповідно діючим правилам щодо пристроїв, обладнання та утримання віваріїв [Запорожан и др., 2000]. Всі втручання та знеживлення тварин проводили згідно з вимогами комісії з біоетики НФаУ та "Загальними етичними принципами експериментів на тваринах", що узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей" (Страсбург, 18.03.1986 р. зі змінами, внесеними у 1998 р.) та ухвали першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Для запліднення відбирали самиць щурів з нормальним естральним циклом з початковою масою 200-220 г. Формування груп розпочинали з дня виявлення у піхвовому мазку сперматозоїдів. Цей день вважали першим днем вагітності [Яковлева та ін., 2009].

Із досліду вагітних самиць виводили на 20 день вагітності шляхом дислокації хребців шийного відділу хребта під ефірним наркозом. При розтині проводили макроскопічний огляд ембріонів для виявлення зовнішніх аномалій. Плоди зважували, вимірювали краніокаудальний розмір (після фіксації). Крім того, одну частину плодів кожної з груп фіксували у суміші Боуена для дослідження внутрішніх органів, другу частину - в 95о етанолі для дослідження стану кістяка. Всього оглянули 95 плодів. Стан внутрішніх органів оцінювали на серії розрізів голови і тулубу, які робили безпечним лезом за методом Вільсона в модифікації Дибана А.П. [1988]. Для оцінки кістяка готували тотальні препарати, які забарвлювали червоним алізарином [Shibasan, Vasuda, 1980]. Класифікацію змін у закладках кісток, які спостерігали у забарвлених препаратах, виконували за даним літератури [Акімова, 1968]. Морфологічне (анатомічне) дослідження ембріонального матеріалу проводили під стереоскопічним мікроскопом марки "МС-10". Для оцінки виразності змін внутрішніх органів і кістяка плодів від SHR-самиць щурів порівнювали з даними самиць щурів з групи контролю.

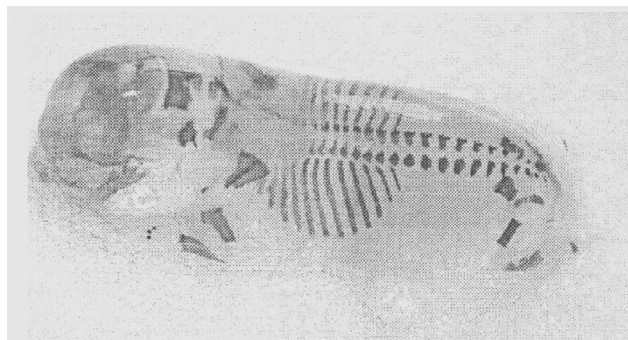
Усі отримані цифрові дані обробляли статистично, використовуючи коефіцієнт Стюдента та непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні [Стентон, 1999; Лапач и др., 2000]. При статистичній обробці результатів за одиницю спостереження приймали приплід. Значущість різниці між вибірками оцінювали за 95% рівнем значень.

### Результати. Обговорення

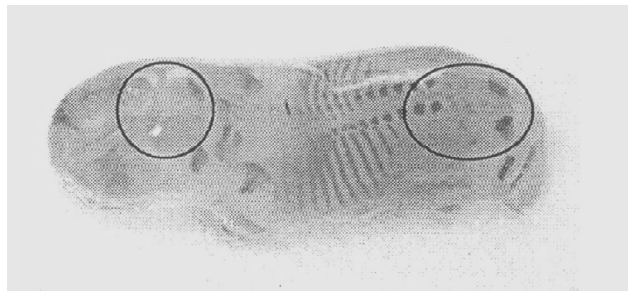
При дослідженні кісткової системи плодів визначали характер осифікації черепа, кістяка, кінцівок, просторове розташування і форму кісток, кількість закладок у метакарпальних і метатарзальних кістках, кількість осифікацій у груднині, тазовому поясі, хребті.

Вивчення закладок лицьового черепа плодів не виявило аномалій розвитку у групі вагітних самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності. У всіх плодів були добре розвинуті нижня та верхня щелепи, носові перегородки та очні орбіти. Кісткові закладки в лобовій, акулової, гратчастій кістках ембріонів були добре помітні. Кісткова тканина мала яскраве забарвлення (рис. 1, 2). У поодиноких плодів із приплодів самиць щурів з артеріальною гіпертензією виявлено відсутність верхньої частини потиличної кістки. У деяких плодів виявлено відсутність, а також затримку розвитку міжтім'яної татім'яної кісток (табл. 1, рис. 3, 4).

У плодів дослідної групи спостерігали зменшення кісткових закладок у під'язиковій кістці. У певній кількості плодів обох груп виявлено збільшення розмірівтім'ячка.



**Рис. 1.** Плід 20 дня внутрішньоутробного розвитку самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності: видно всі кістки черепа та скелету. Фарбування червоним алізарином.



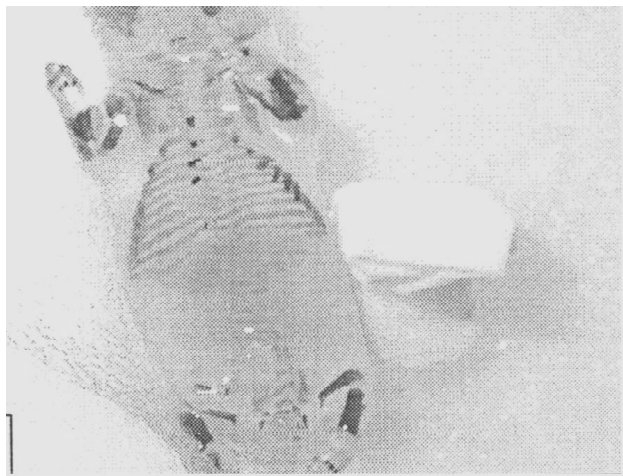
**Рис. 2.** Плід 20 дня внутрішньоутробного розвитку самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності: всі кістки скелету та черепа тестуються. Фарбування червоним алізарином.

При дослідженні хребта не виявлено вірогідних порушень осифікації у плодів дослідної групи порівняно з плодами

**Таблиця 1.** Стан розвитку кісткової системи плодів щурів на 20 день гестації ( $X \pm S_x$ ,  $n=10$ ).

Ознаки	Вагітні самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності	Вагітні самиці щурів з артеріальною гіпертензією
Загальна кількість плодів	52	43
Плоди з відсутністю осифікації кісток, %		
Під'язична кістка	1,92	30,29*
Перша кістка п'ястка	13,44	18,64
Перша з кісток плюсни	7,68	9,32
Дуги хребців ПВХС	3,84	4,66
Тіла хребців ПВХС	1,92	2,33
Дуги хребців КВХС	15,36	37,28
Тіла хребців КВХС	11,52	23,3
Лобкова кістка	23,04	46,60
Сіднична кістка	0	6,99
Ліска потиличної кістки	0	6,99
Міжтім'яна кістка	0	11,65
Плоди із затримкою осифікації кісток, %		
Лобкова кістка	5,76	6,99
Сіднична кістка	1,92	4,66
Луска потиличної кістки	9,60	9,32
Лобна кістка	1,92	4,66
Міжтім'яна кістка	5,76	6,99
Тім'яна кістка	3,84	4,66
Плоди (%), у яких виявлено:		
14-а рудиментна пара ребер	3,84	6,99
Вкорочення 13-го ребра	0	2,33
Збільшення джерельця	1,92	4,66

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  відносно самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності; ПВХС - поперековий відділ хребетного стовпа; КВХС - крижовий відділ хребетного стовпа.



**Рис. 3.** Плід 20 дня внутрішньоутробного розвитку самиці щурів з артеріальною гіпертензією: видно відсутність багатьох кісток. Фарбування червоним алізарином.

**Таблиця 2.** Довжина закладок закріплення в кістках кістяка плодів щурів на 20 день вагітності ( $X \pm Sx$ ,  $n=10$ ).

Досліджувана кістка (мм)	Вагітні самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності	Вагітні самиці щурів з артеріальною гіпертензією
Лопатка	3,00±0,022	2,81±0,035*
Плечова	2,98±0,015	2,93±0,028
Ліктьова	2,98±0,015	2,10±0,028*
Променева	2,03±0,007	1,07±0,052*
Ключиця	3,96±0,03	3,61±0,07*
Лобна	4,90±0,03	3,99±0,087*
Скронева	1,57±0,015	1,07±0,043*
Тім'яна	4,90±0,015	4,10±0,087*
Верхньощелепна	2,05±0,007	1,80±0,026*
Нижньощелепна	7,94±0,015	7,04±0,095*
Носова	2,07±0,007	1,84±0,026*
Стегнова	2,55±0,015	2,23±0,035*
Великогомілкова	2,63±0,007	2,23±0,052*
Малогомілкова	2,47±0,007	1,99±0,035*
Клубова	2,12±0,007	1,92±0,035*
Сіднична	2,12±0,007	0,88±0,26*
Лобкова	1,00±0,015	0,12±0,009*
Міжтім'яна	4,87±0,037	3,96±0,07*
Луска потилична	4,44±0,022	2,50±0,10*

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  відносно групи контролю.

**Таблиця 3.** Кількість центрів закріплення у відділах хребетного стовпа ( $X \pm Sx$ ,  $n=10$ ).

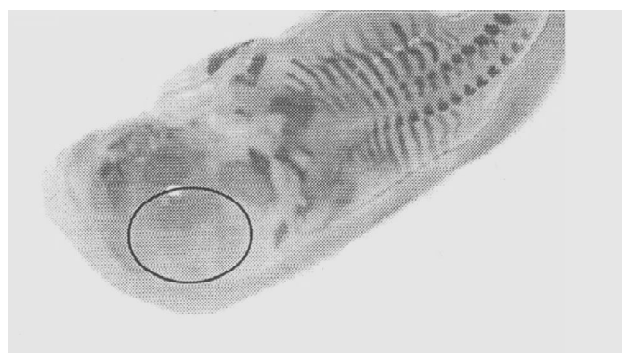
Показники	Грудний відділ	ПВХС	КВХС
Вагітні самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності	3,44±0,18	18,0±0,01	11,5±0,18
Вагітні самиці щурів з артеріальною гіпертензією	2,49±0,22*	17,9±0,06	9,61±0,36*

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  відносно групи контролю; 2. ПВХС - поперековий відділ хребетного стовпа; 3. КВХС - крижовий відділ хребетного стовпа.

контрольної групи. Довжина лівих і правих стрічок грудни була приблизно однаковою. Число пар ребер - 13. Однак у незначній кількості плодів у групі вагітних самиць щурів з артеріальною гіпертензією виявлено 14-те рудиментарне ребро у вигляді крапки чи невеликої лінії з однієї, або з обох сторін хребта (табл. 1). В одного з плодів у групі самиць щурів з артеріальною гіпертензією виявлено укорочення 13 ребра (табл. 1).

У шийному відділі осифіковані лише дуги хребців. У грудному, поперековому та крижовому відділах закладки осифікації знайдені як у дугах, так і в тільцях хребців. Процес осифікації відбувався синхронно в обох групах. Але деяких плодів дослідної груп виявлено зниження кількості кісткових закладок у дугах та тілах хребців крижового відділу, а також зафіксовано зниження кісткових закладок у дугах хребців поперекового відділу (табл. 3).

У тазовому поясі плодів ядра осифікації були відзна-



**Рис. 4.** Плід 20 дня внутрішньоутробного розвитку самиці щурів з артеріальною гіпертензією: відсутність, або зниження кісткової маси кісток черепа. Фарбування червоним алізарином.

чені у трьох окремих кістках: клубовій, сідничній і лобковій. У плодів обох груп вони були відокремлені одна від одної. Найбільш осифікованою була клубкова кістка. У двох інших тазових кістках процес осифікації відбувався повільніше (табл. 2). У плодів як контрольної, так і дослідної груп найменше осифікована була лобкова кістка, відсутність кісткових закладок в якій варіювало в межах 23,64-46,60%, а затримку осифікації в лобковій кістці спостерігали у 1,92-4,66% плодів відповідно (табл. 1).

Відсутність осифікації у сідничній кістці було виявлено у деяких плодів дослідної групи, а зниження осифікації у вказаній кістці спостерігали лише в одного з плодів контрольної групи самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності та у двох плодів самиць щурів з артеріальною гіпертензією (табл. 1).

Дослідження кісток верхніх та нижніх кінцівок не виявило аномалій їх розвитку. Плечовий пояс був чітко осифікований. У ключиці осифіковано лише тіло. Кістки плеча, передпліччя, стегна і гомілки мали виражений характер осифікації діалізів та епіфізів. Ядра осифікації знайдені у 2-4 п'ястковій та плеснової кістках. У поодиноких плодів дослідної групи зареєстровано відсутність осифікації в одній із метатарзальних кісток (п'ясті); у деяких плодів обох груп зафіксовано відсутність однієї з метакarpальних кісткових закладок (плесна).

Аналіз наведених даних вказує на те, що процес осифікації осьового скелета та черепа у плодів з приплодів дослідної групи за інтенсивністю значно затримувався у порівнянні з плодами від самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

Артеріальна гіпертензія у вагітних самиць щурів індукує фенотипові порушення та скелетні аномалії розвитку плоду, пригнічує темпи осифікації.

Планується подальше вивчення стану фетогенезу при експериментальній гестаційній патології у самиць щурів з артеріальною гіпертензією.



Література

- Айламазян Э.К. Молекулярная медицина - новое направление в акушерстве и гинекологии /Э.К.Айламазян, В.С.Баранов //Акуш. и гинекол.- 2002.- №4.- С.9-14.
- Акимова И.М. Сравнение тератогенного действия хлорида и актиномицина Д и анализ развития скелета эмбрионов крыс: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук: спец. 03.00.11. "Эмбриология и гистология" /И.М.Акимова.- Л.: Наука, 1968.- 24с.
- Вдовиченко Ю.П. Возможности коррекции нарушений в системе "мать - плацента - плод" у женщин групп высокого риска с применением препарата Магневит-В6 /Ю.П.Вдовиченко, Т.Г.Романенко //Репродуктивное здоровье женщины.- 2005.- №3 (23).- С.67-68.
- Вплив Д-глюкозамину на розвиток кісткової системи ембріонів щурів /О.В.Грищенко, Г.В.Сторчак, Г.В.Зайченко та ін. //Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. За ред. Вецковського Б.М.- Київ: Інтермед, 2005.- С.498-501.
- Гайдаєв Ю.О. Дослідження демографічних процесів та проблем системи охорони здоров'я України /Ю.О.Гайдаєв //Укр. мед. часопис.- 2007.- Т.61, №5.- С.3-8.
- Гойда Н.Г. Репродуктивне здоров'я: стратегія, принципи, український досвід /Н.Г.Гойда, Н.Я.Жилка, М.Є.Єнікеева //Репродуктивное здоровье женщины.- 2004.- №4 (20).- С.31-34.
- Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції: метод рекомендації /укл.: Л.В.Яковлева, Г.В.Зайченко, А.Т.Ципкун та ін.- К., ДФЦ МОЗ України, 2009.- 59с.
- Дыбан А.П. Раннее развитие млекопитающих /А.П.Дыбан.- Л.: Наука, 1988.- 228с.
- Жилка Н.Я. Репродуктивне здоров'я України: стан, проблеми та шляхи збереження /Н.Я.Жилка //Україна. Здоров'я нації.- 2007.- №2.- С.21-28.
- Запорожан В.Н. Эмбриология, тератология и основы репродукции человека /В.Н.Запорожан, В.К.Напханюк, Е.Л.Холодкова.- Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2000.- 378с.
- Кобалова Ж.Д. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению /Ж.Д.Кобалова, Ю.В.Котовская.- М.: Медицина, 2007.- 432с.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel /С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич.- К.: "МОРИОН", 2000.- 320с.
- Особенности гемодинамики в системе "мать - плацента - плод" в ранние сроки беременности в прогнозе внутриутробной задержки роста плода /О.Б.Панина, Л.Г.Сичинава, П.А.Клименко [и др.] //Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.- 2002.- №1 (2).- С.61-66.
- Стентон Г. Медико-биологическая статистика /Г.Стентон.- М.: Практика.- 1999.- 459с.
- Shibasan F. Anomalies observed in fetal mouse skeletons stained with alizarin blue and alizarin reds /F.Shibasan, M.Vasuda //Teratology.- 1980.- Vol.22, №1.- P.14.
- Fukuda S. Age-related in blood pressure, hemato; ogical values, concentrations of serum biochemical constituents and weights of organs in the SHR/lzm and WKY/lzm /S.Fukuda, S.Tsuchikura, H.lida //Exp. Anin.- 2004.- Vol.53, №1.- P.67-72.

**ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДОВ БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**Торяник Э.Л., Шевцов И.И.**

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования костной системы плодов беременных самок крыс с физиологическим течением беременности и беременных самок с артериальной гипертензией. Установлено, что артериальная гипертензия беременных самок крыс индуцирует фенотипичные нарушения и скелетные аномалии развития плода, угнетает темпы оссификации.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, беременность, костная система.

**INVESTIGATION OF BONE FETUSES OF PREGNANT FEMALE RATS WITH HYPERTENSION**

**Toryanik E.L., Shevsov I.I.**

**Summary.** The paper presents the results of bone fetuses of pregnant female rats with physiological pregnancy, and pregnant females with arterial hypertension. It is established that hypertension pregnant female rats induces phenotypic irregularities and skeletal abnormalities of fetal development, inhibits the growth of ossification.

**Key words:** hypertension, pregnancy, skeletal system.

© Трач Росоловська С.В.

УДК: 616.379-008.64+616.124.2]-612.66+612.086.2

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЩУРІВ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ЗА ДАНИМИ ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СЕРЦЯ**

**Трач Росоловська С.В.**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського", кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини (вул. Руська, 12, м.Тернопіль, 46001, Україна)

**Резюме.** Гістостереометричним методом досліджений міокард лівого шлуночка щурів із стрептозотоциніндукованим цукровим діабетом. Тварини були розділені на 2 групи залежно від віку (статевозрілі - 5-6 місячні і статевонезрілі - 1,5-2 місячні). Встановлено, що цукровий діабет спричиняє структурне ремоделювання тканин міокарда лівого шлуночка. Його виразність

**Література**

- Айламазян Э.К. Молекулярная медицина - новое направление в акушерстве и гинекологии /Э.К.Айламазян, В.С.Баранов //Акуш. и гинекол.- 2002.- №4.- С.9-14.
- Акимова И.М. Сравнение тератогенного действия хлорида и актиномицина Д и анализ развития скелета эмбрионов крыс: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук: спец. 03.00.11. "Эмбриология и гистология" /И.М.Акимова.- Л.: Наука, 1968.- 24с.
- Вдовиченко Ю.П. Возможности коррекции нарушений в системе "мать - плацента - плод" у женщин групп высокого риска с применением препарата Магневит-В6 /Ю.П.Вдовиченко, Т.Г.Романенко //Репродуктивное здоровье женщины.- 2005.- №3 (23).- С.67-68.
- Вплив Д-глюкозамину на розвиток кісткової системи ембріонів щурів /О.В.Грищенко, Г.В.Сторчак, Г.В.Зайченко та ін. //Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. За ред. Вецковського Б.М.- Київ: Інтермед, 2005.- С.498-501.
- Гайдаєв Ю.О. Дослідження демографічних процесів та проблем системи охорони здоров'я України /Ю.О.Гайдаєв //Укр. мед. часопис.- 2007.- Т.61, №5.- С.3-8.
- Гойда Н.Г. Репродуктивне здоров'я: стратегія, принципи, український досвід /Н.Г.Гойда, Н.Я.Жилка, М.Є.Єнікеева //Репродуктивное здоровье женщины.- 2004.- №4 (20).- С.31-34.
- Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції: метод рекомендації /укл.: Л.В.Яковлева, Г.В.Зайченко, А.Т.Ципкун та ін.- К., ДФЦ МОЗ України, 2009.- 59с.
- Дыбан А.П. Раннее развитие млекопитающих /А.П.Дыбан.- Л.: Наука, 1988.- 228с.
- Жилка Н.Я. Репродуктивне здоров'я України: стан, проблеми та шляхи збереження /Н.Я.Жилка //Україна. Здоров'я нації.- 2007.- №2.- С.21-28.
- Запорожан В.Н. Эмбриология, тератология и основы репродукции человека /В.Н.Запорожан, В.К.Напханюк, Е.Л.Холодкова.- Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2000.- 378с.
- Кобалова Ж.Д. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению /Ж.Д.Кобалова, Ю.В.Котовская.- М.: Медицина, 2007.- 432с.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel /С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич.- К.: "МОРИОН", 2000.- 320с.
- Особенности гемодинамики в системе "мать - плацента - плод" в ранние сроки беременности в прогнозе внутриутробной задержки роста плода /О.Б.Панина, Л.Г.Сичинава, П.А.Клименко [и др.] //Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.- 2002.- №1 (2).- С.61-66.
- Стентон Г. Медико-биологическая статистика /Г.Стентон.- М.: Практика.- 1999.- 459с.
- Shibasan F. Anomalies observed in fetal mouse skeletons stained with alizarin blue and alizarin reds /F.Shibasan, M.Vasuda //Teratology.- 1980.- Vol.22, №1.- P.14.
- Fukuda S. Age-related in blood pressure, hemato; ogical values, concentrations of serum biochemical constituents and weights of organs in the SHR/lzm and WKY/lzm /S.Fukuda, S.Tsuchikura, H.lida //Exp. Anin.- 2004.- Vol.53, №1.- P.67-72.

**ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДОВ БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**Торяник Э.Л., Шевцов И.И.**

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования костной системы плодов беременных самок крыс с физиологическим течением беременности и беременных самок с артериальной гипертензией. Установлено, что артериальная гипертензия беременных самок крыс индуцирует фенотипичные нарушения и скелетные аномалии развития плода, угнетает темпы оссификации.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, беременность, костная система.

**INVESTIGATION OF BONE FETUSES OF PREGNANT FEMALE RATS WITH HYPERTENSION**

**Toryanik E.L., Shevsov I.I.**

**Summary.** The paper presents the results of bone fetuses of pregnant female rats with physiological pregnancy, and pregnant females with arterial hypertension. It is established that hypertension pregnant female rats induces phenotypic irregularities and skeletal abnormalities of fetal development, inhibits the growth of ossification.

**Key words:** hypertension, pregnancy, skeletal system.

© Трач Росоловська С.В.

УДК: 616.379-008.64+616.124.2]-612.66+612.086.2

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЩУРІВ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ЗА ДАНИМИ ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СЕРЦЯ**

**Трач Росоловська С.В.**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського", кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини (вул. Руська, 12, м.Тернопіль, 46001, Україна)

**Резюме.** Гістостереометричним методом досліджений міокард лівого шлуночка щурів із стрептозотоциніндукованим цукровим діабетом. Тварини були розділені на 2 групи залежно від віку (статевозрілі - 5-6 місячні і статевонезрілі - 1,5-2 місячні). Встановлено, що цукровий діабет спричиняє структурне ремоделювання тканин міокарда лівого шлуночка. Його виразність

залежить від віку тварин і терміну дослідження. У тварин обох груп наявні зміни компенсаторно-приспосувального і деструктивного характеру. У статевонезрілих тварин, у порівнянні зі статевозрілими, деструктивні зміни є більш вираженими.

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет, лівий шлуночок, ремоделювання, щури, вік.

### Вступ

За поширеністю й тяжкістю ускладнень цукровий діабет (ЦД) є однією з головних медико-соціальних проблем, оскільки асоціюється з підвищеним рівнем смертності від серцево-судинних захворювань [Балаболкин, 2000; Соколов, 2002; Zimmet et al., 2001]. ЦД не тільки пришвидшує розвиток атеросклерозу, який є морфологічною основою ішемічної хвороби серця, але й є причиною безпосереднього ураження серцевого м'яза - діабетичної кардіоміопатії, що зумовлює порушення функції лівого шлуночка і розвиток серцевої недостатності [Haffner et al., 1990; Taegtmeier et al., 2002; Marwick, 2006]. Поряд із цим морфогенез лівошлуночкової дисфункції при ЦД недостатньо з'ясований.

Відомо, що будь-які зміни структури й функції міокарда є основою його ремоделювання [Нечесова и др., 2008]. Так, за умов гіперглікемії при ЦД, у лівому шлуночку механічне перенавантаження спричиняє гіпертрофію й дилатацію. Це явище можна оцінити як прояв адаптивно-компенсаторного процесу, що спрямований на забезпечення скоротливої та насосної функції серця, так як і перші ознаки розвитку серцевої недостатності.

**Мета дослідження:** встановити вікові особливості перебігу компенсаторно-приспосувальних і патологічних змін в лівому шлуночку серця щурів за умов його ремоделювання при експериментальному ЦД.

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження виконане на 72 нелінійних щурах-самцях 2 вікових груп: I група - дорепродуктивного періоду (1,5-2 місяці, масою 90±10 г) і II група - репродуктивного періоду (5-6 місяців, масою 190±10 г). Експериментальні тварини були розділені на серії в залежності від віку та термінів експерименту. При проведенні досліджень дотримувались міжнародних принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою науковою метою" (Страсбург, 1986) і національних норм з біоетики (I національний конгрес з біоетики, Київ, 2001).

Після 6-годинного голодування, тваринам вводили розчин стрептозотозину ("Sigma", USA) в дозі 6 мг на 100 г маси щура. Щурам контрольної групи після

аналогічного періоду голодування вводили плацебо (0,5 мл 0,1 М цитратного буферу, рН 4,5).

Рівень глюкози крові, отриманої з хвостової вени, вимірювали глюкометром Accu-Chek Active (Roche, Germany). Тварин виводили з експерименту при досягненні глікемії понад 14,00 ммоль/л шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом на 1, 2 і 3 місяць експерименту. Вилучені серця фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Депарафінізовані зрізи фарбували гематоксиліном, еозином, пікрофуксином за Ван Гізеном, фуксиліном Харта та залізним гематоксиліном за Гейденгайном.

Відносний об'єм кардіоміоцитів (ВОКМ), відносний об'єм судин (ВОС) і відносний об'єм сполучної тканини міокарда лівого шлуночка (ВОСТ) встановлювали методом точкового підрахунку за Г.Г.Автанділовим (1990). Діаметр кардіоміоцитів лівого шлуночка (ДКМ) вираховували за допомогою лінійки окуляр-мікрометра. Математичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методів статистичного аналізу [Березовский, 1971].

### Результати. Обговорення

В міокарді інтактних тварин обох вікових груп з віком відмічено збільшення таких гістостереометричних параметрів лівого шлуночка, як ДКМ і ВОСТ (табл. 1, 2). У щурів дорепродуктивного віку вони зросли на 5,5% (p<0,05) і 6,3% (p<0,002), відповідно у щурів старшої вікової групи на 8,0% (p<0,01) і 15,9% (p<0,001). Відносний об'єм судин лівого шлуночка у щурів молодшої вікової групи зменшився на 5,3% (p<0,02), старшої групи

**Таблиця 1.** Гістостереометричні показники лівого шлуночка щурів I групи (M±m) у різні терміни стрептозотозиніндукованого цукрового діабету.

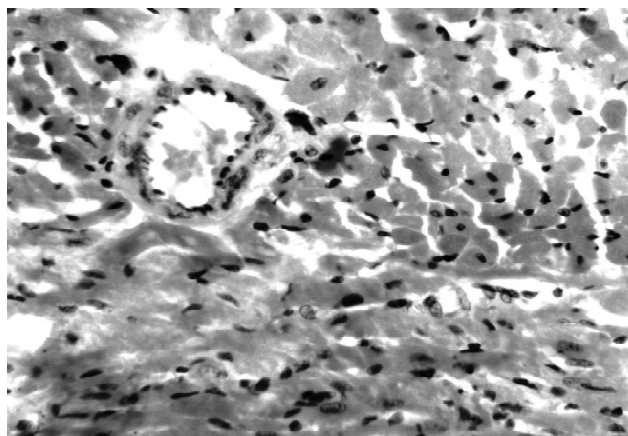
Показник	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЦД (n=6)	Контроль (n=6)	ЦД (n=6)	Контроль (n=6)	ЦД (n=6)	Контроль (n=6)
ДКМ, мкм	12,12±0,20	10,13±0,14	11,72±0,18	10,66±0,15	9,95±0,15	10,69±0,09
p <sub>1</sub>	<0,001		<0,002		<0,002	
p <sub>2</sub>			>0,05		<0,001	
ВОКМ, %	80,14±1,5	84,69±1,3	79,83±1,4	84,62±1,6	79,31±1,3	84,57±1,6
p <sub>1</sub>	<0,05		>0,05		<0,05	
p <sub>2</sub>			<0,05		<0,05	
ВОС, %	9,46±0,13	7,35±0,10	8,55±0,12	7,22±0,11	5,94±0,08	6,96±0,09
p <sub>1</sub>	<0,001		<0,001		<0,001	
p <sub>2</sub>			<0,001		<0,001	
ВОСТ, %	10,40±0,15	7,96±0,09	11,62±0,18	8,14±0,09	14,75±0,16	8,46±0,07
p <sub>1</sub>	<0,001		<0,001		<0,001	
p <sub>2</sub>			<0,001		<0,001	

**Примітка:** p<sub>1</sub> - достовірність різниці щурів з ЦД порівняно з контролем відповідного терміну дослідження; p<sub>2</sub> - порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЦД.

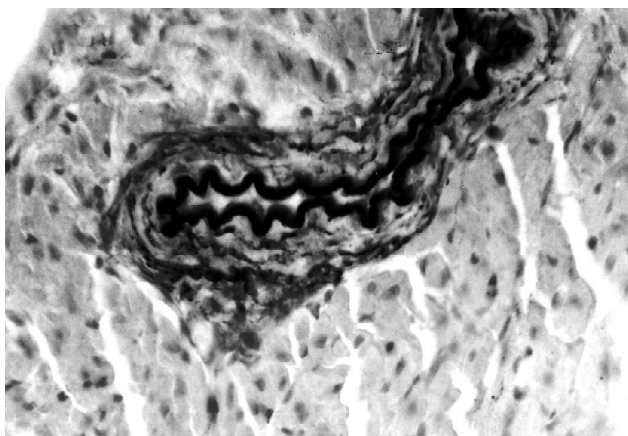
**Таблиця 2.** Гістостереометричні показники лівого шлуночка щурів II групи (M±m) в різні терміни стрептозотоциніндукованого цукрового діабету.

Показник	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЦД (n=6)	Контроль (n=6)	ЦД (n=6)	Контроль (n=6)	ЦД (n=6)	Контроль (n=6)
ДКМ, мкм p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	11,41±0,15 <0,05	10,86±0,16	12,24±0,23 <0,01 <0,02	11,12±0,15	11,95±0,16 >0,05 >0,05	11,73±0,18
ВОКМ, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	81,97±1,5 >0,05	84,44±1,7	81,16±1,3 >0,05 >0,05	83,87±1,6	80,31±1,4 >0,05 >0,05	83,42±1,3
ВОС, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	8,08±0,11 <0,001	6,57±0,09	7,45±0,09 <0,001 <0,002	6,35±0,08	5,12±0,07 <0,001 <0,001	5,94±0,06
ВОСТ, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	9,85±0,16 <0,002	8,95±0,14	11,38±0,09 <0,001 <0,001	9,38±0,12	14,57±0,18 <0,001 <0,001	10,64±0,15

**Примітка:** p<sub>1</sub> - достовірність різниці щурів з ЦД порівняно з контролем відповідного терміну дослідження; p<sub>2</sub> - порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЦД.



**Рис. 1.** Міокард лівого шлуночка щура I групи з ЦД, 1 місяць експерименту. Гомогенізація і потовщення стінки артерії. Набухання ендотеліоцитів. Периваскулярний та інтерстиціальний набряк. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Х400.



**Рис. 2.** Міокард лівого шлуночка щура II групи з ЦД, 1 місяць експерименту. Гіпереластоз артерії. Внутрішня мембрана потовщена за рахунок гіперплазії еластичних волокон. Зовнішня - розволокнена. Набряк міжклітинного простору. Фуксилін Харта. х400.

на 9,6% (p<0,001). Поряд із цим відносний об'єм кардіоміоцитів (ВОКМ) з віком практично не змінюється.

У міокарді щурів контрольної групи саркоплазма м'язових волокон рівномірно забарвлена в рожевий колір еозином, поперечна посмугованість простежується не у всіх клітинах, межі між кардіоміоцитами нечіткі. Строма міокарда представлена волокнистими сполучнотканинними структурами і фібробластами, що тісно прилягають до сарколеми кардіоміоцитів.

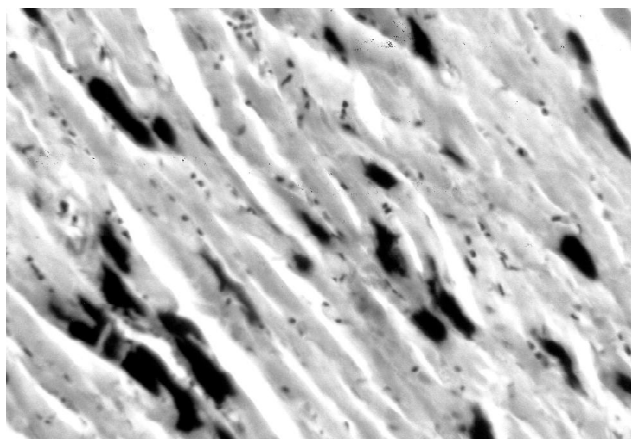
У тварин обох вікових груп на 1 місяць експериментального ЦД зміни гістостереометричних па-

раметрів вказують на однонаправлений, компенсаторно-приспосувальний характер ремоделювання лівого шлуночка - розвиток його гіпертрофії. Так, встановлено достовірне збільшення ДКМ на 16,4% (p<0,001) у щурів 1 групи (статевонезрілі) і на 4,8% (p<0,05) у статевозрілих тварин. Збільшення відносного вмісту судинного (1 групи - на 22,3% і 2 групи - на 18,7%) і сполучнотканинного компонентів (на 23,5% і 9,1% відповідно) в міокарді свідчить про початкові прояви як деструктивних, так і компенсаторних процесів. ВОКМ у тварин дорепродуктивного віку зменшується на 5,7% (p<0,05), що вказує на зниження у них кількості активно функціонуючих клітин. Водночас, у тварин старшої групи таке зниження є недостовірним (табл. 1).

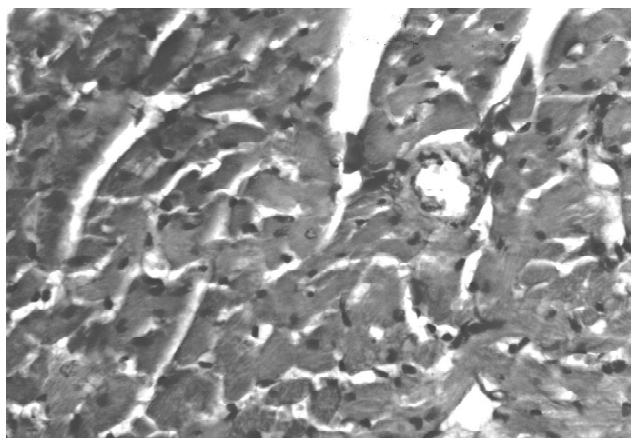
В ці терміни при гістологічному дослідженні в серцях щурів обох вікових груп виявлені явища периваскулярного та стромального набряку з наявністю дрібних лімфо-гістіоцитарних інфільтратів, гіперемія капілярів з набуханням ендотеліоцитів, гіпереластоз артерій (рис. 1, 2).

При забарвленні препаратів за Гейденгайном виявлені поодинокі некрози і контрактири кардіоміоцитів (рис. 3). Відносний вміст некротизованих кардіоміоцитів у щурів I групи з ЦД у 7,7 разів перевищував контрольні значення, в щурів II групи у 16,7 разів.

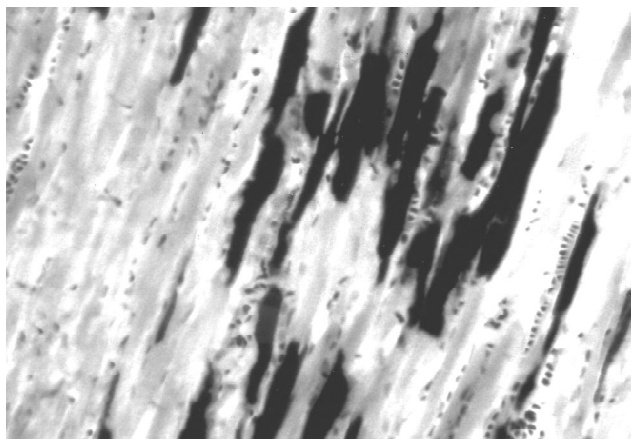
Таким чином, на 1 етапі експерименту адаптаційні зміни у міокарді лівого шлуночка переважають над деструкційними. Це підтверджується збільшенням відносного вмісту судинного компонента, що можна трактувати як явище компенсаторного ангиогенезу. Збільшення сполучнотканинного компоненту міокарда ми розцінюємо як адаптаційну реакцію на ушкодження клітин паренхіми, спрямовану на збереження архітекtonіки органа, так і як результат порушення трофіки і метаболічних процесів у міокарді. Незважаючи на зменшення відносного вмісту кардіоміоцитів у щурів дорепродуктивного віку, спостерігається статистично до-



**Рис. 3.** Міокард лівого шлуночка щура II групи з ЦД, 1 місяць експерименту. Поодинокі некрози та контрактири кардіоміоцитів. Набряк строми. Забарвлення залізним гематоксиліном за Гейденгайном. Х400.



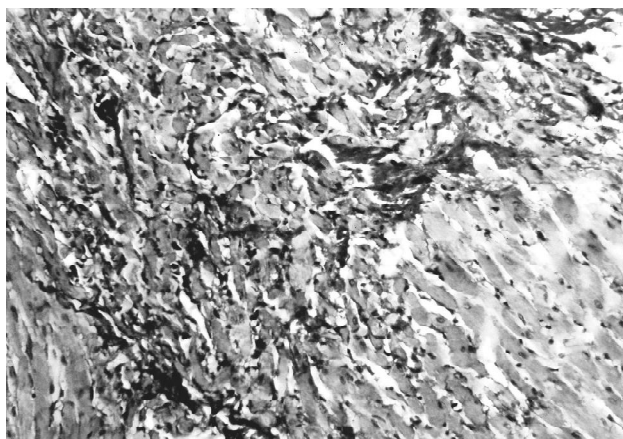
**Рис. 4.** Міокард лівого шлуночка щура I групи з ЦД, 2 місяць експерименту. Гіаліноз артерії. Набряк строми. Забарвлення гематоксиліном і еозинном. Х400.



**Рис. 5.** Міокард лівого шлуночка щура II групи з ЦД, 2 місяць експерименту. Осередковий некроз кардіоміоцитів. Сладж-феномен. Залізний гематоксилін за Гейденгайном. х400.

стовірне збільшення їх діаметра (табл. 2).

При гістологічному дослідженні міокарда тварин на наступному етапі дослідження (2 місяць експериментального ЦД) в його гістоструктурі переважали потовщен-



**Рис. 6.** Міокард лівого шлуночка щура I групи з ЦД, 3 місяць експерименту. Дифузний кардіосклероз. Ван Гізон. х200.

ня стінки артеріол з їх гіалінозом, проліферацією ендотеліоцитів і фібробластів навколо судин, підвищення колагенотворення в строми (рис. 4).

У щурів II групи на цьому етапі експерименту морфометрично відмічалось у порівнянні з попереднім терміном дослідження збільшення ДКМ на 7,3% ( $p < 0,02$ ). У щурів I групи зниження цього показника було недостовірним (табл. 3), хоча у порівнянні з групою контролю щурів цього ж віку ДКМ перевищував контрольні значення на 9,9% ( $p < 0,002$ ). Зменшення ВОКМ у щурів обох груп було недостовірним, однак у тварин дорепродуктивного періоду цей показник був на 5,7% ( $p < 0,05$ ) нижче контрольних значень. ВОСТ збільшився на 11,7% ( $p < 0,001$ ) у статевонезрілих тварин і на 15,5% ( $p < 0,001$ ) у зрілих щурів. ВОС лівого шлуночка зменшився на 9,6% ( $p < 0,001$ ) в молодих щурів і на 7,8% ( $p < 0,002$ ) в щурів старшої вікової групи, однак на 18,4% і 17,3% відповідно перевищував контрольні значення. Відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів збільшився удвічі у порівнянні з 1 етапом дослідження у тварин обох груп (рис. 5). Отже, на цьому етапі експерименту компенсаторно-приспосувальна реакція міокарда у вигляді гіпертрофії поєднувалась із посиленням деструктивних процесів.

На завершальному етапі експерименту (3 місяць ЦД) в гістоструктурі міокарда переважали прояви дифузного кардіосклерозу (рис. 6), гіалінозу і склерозу стінки артерій і артеріол, дилатації венул і капілярів з явищами стазу, набряку строми, дефрагментації кардіоміоцитів, цитолізу.

Морфометрично встановлено, що діаметр кардіоміоцитів у тварин репродуктивного віку зріс на 4,5% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з даними 1 місяця дослідження. У щурів дорепродуктивного віку динаміка змін ДКМ була іншою: так, на 3 місяць дослідження цей показник виявився на 17,9% ( $p < 0,001$ ) меншим за дані першого етапу і на 5,6% ( $p < 0,002$ ) був менший від значень інтактних тварин того ж віку, що можна охарактеризувати як явище гіпотрофії кардіоміоцитів. Відносний вміст судин-

**Таблиця 3.** Відносний об'єм некротизованих кардіоміоцитів в лівому шлуночку серця тварин різних вікових груп при експериментальному цукровому діабеті (%)

Назва групи	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЦД (n=6)	Контроль (n=6)	ЦД (n=6)	Контроль (n=6)	ЦД (n=6)	Контроль (n=6)
I група p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	18,4±0,93 <0,001	1,1±0,03	32,5±2,10, <0,001	1,3±0,05	44,8±2,52 <0,001 <0,01	1,9±0,07
II група p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	9,3±0,43 <0,001	1,2±0,04	21,4±1,26 <0,001 <0,001	1,4±0,05	31,9±1,91 <0,001 <0,002	2,2±0,09

**Примітка:** p<sub>1</sub> - достовірність різниці щурів з ЦД порівняно з контролем відповідного терміну дослідження; p<sub>2</sub> - порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЦД.

ного компоненту у щурів I групи виявився на 17,2% (p<0,001) меншим за дані групи контролю і на 59,3% (p<0,001) зменшився у порівнянні зі значеннями групи 1 місяця. У щурів II групи ВОС знизився на 57,8% (p<0,001) відносно значень групи 1 місяця і виявився на 16% меншим показників групи контролю щурів того ж віку. Значно зросла площа фіброзу в порівнянні з даними групи 1 місяця: на 32,4% (p<0,001) у зрілих щурів і на 29,5% у незрілих, і виявилась на 27% (p<0,001) та 42,6% (p<0,001) відповідно вищою за значення в групі інтактних щурів. Відносний об'єм кардіоміоцитів в лівому шлуночку в тварин репродуктивного віку статистично достовірно не змінився. У статевонезрілих щурів на 3 місяці ЦД ВОКМ виявився на 6,2% (p<0,05) меншим за контрольні значення. Кількість некротизованих кардіоміоцитів на останньому етапі експерименту в зрілих тварин в 14,5 раза перевищувала контрольні значення. У тварин дорепродуктивного віку число ушкоджених кардіоміоцитів було в 23,6 раза більшим від показників групи інтактних щурів.

Отже, рання і виражена гіпертрофія, що спостерігалась в групі щурів дорепродуктивного періоду на 3 етапі експерименту змінювалась на гіпотрофію, що

вказує на зрив адаптаційних процесів. У щурів репродуктивного віку відмічався розвиток помірної гіпертрофії протягом 1-2-го місяців експерименту. Поступове збільшення вмісту сполучнотканинного компоненту в міокарді у щурів обох вікових груп викликає втрату ним еластичності, що зумовлює підвищення діастолічного тиску і зменшення ударного об'єму [Соколов, 2002]. У клініці останні два показники розцінюються як ознаки субклінічної кардіоміопатії [Рыбченко, Соколова, 2004].

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Гістостереометричне дослідження міокарда лівого шлуночка експериментальних тварин показало, що поряд із розвитком патологічних змін у серці при цукровому діабеті розвиваються компенсаторно-приспосувальні процеси у вигляді гіпертрофії кардіоміоцитів у поєднанні зі збільшенням відносного об'єму судин.

2. У щурів дорепродуктивного віку до 2 місяця перебігу експериментального цукрового діабету спостерігається тенденція до переважання деструктивних явищ в міокарді, на 3 місяці ці зміни переважають над компенсаторними. У щурів репродуктивного віку відмічається поєднаний рівномірний розвиток як компенсаторних, так і альтеративних змін.

3. Різна спрямованість змін у різні вікові періоди пояснюється незрілістю адаптаційно-приспосувальних механізмів, лабільністю серцево-судинної системи в період статевого дозрівання. Виявлені зміни у щурів репродуктивного віку свідчать про високий і стабільний рівень функціонування адаптаційно-приспосувальних механізмів.

У перспективі передбачається співставити дані гістостереометрії міокарда з даними масо- та планіметричного дослідження серця.

### **Література**

- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия /Г.Г.Автандилов.- М.: Медицина, 1990.- 384с.
- Балаболкин М.И. Диабетология /М.И.Балаболкин.- М.: Медицина, 2000.- 672с.
- Березовский В.А. Метод ускоренной статистической обработки по константной формуле / Березовский В.А.- Сб. научных трудов.- Фрунзе, 1971.- Т.78.- С.10-13.
- Нечесова Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки /Т.А.Нечесова, И.Ю.Коробко, Н.И.- Кузнецова //Мед. новости.- 2008.- №11.- С.7-13.
- Рыбченко Ю.Б. Поражение сердца при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития /Ю.Б.Рыбченко, Л.К.Соколова //Укр. мед. часопис.- 2004.- №4 (42), VII/VIII.- С.92-99.
- Соколов Е.И. Диабетическое сердце / Е.И.Соколов.- М: Медицина, 2002.- 416с.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.
- Haffner S. Parental history of diabetes is associated with increased cardiovascular risk factors atherosclerosis /S.Haffner, M.Stern, H.Hazuder //J. Am. Coll. Cardiol.- 1990.- №9.- P.928-933.
- Marwick T.H. Diabetic heart disease / T.H.Marwick //Heart.- 2006.- Vol.92.- P.296-300.
- Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part 1. General concepts /H.Taegtmeyer, P.McNully, M.E.Young //Circulation.- 2002.- №105.- P.1727-1733.
- Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic /P.Zimmet // Nature.- 2001.- 13, №414 (6865).- P.782-785.

### **ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У КРЫС ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНИНДУЦИРОВАННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ПО ДАННЫМ ГИСТОСТЕРЕОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЦА**

*Трач Росоловская С.В.*

**Резюме.** Методом гистостереометрії досліджено міокард лівого желудочка крыс при стрептозоточиніндуцированому сахарному діабеті. Животні були розділені на 2 групи в залежності від віку (половозрелі - 5-6 місячні і неполовозрелі - 1,5-2 місячні). Встановлено, що сахарний діабет викликає структурне ремоделювання ткани міокарда лівого желудочка. Вираженість його залежить від віку тварин і строку дослідження. У тварин обох груп присутні зміни компенсаторно-приспособительного і деструктивного характеру. У неполовозрелих крыс по порівнянню з половозрелими, деструктивні зміни більш виражені.

**Ключеві слова:** експериментальний сахарний діабет, лівий желудочек, ремоделювання, крысы, вік.

**AGE-RELATED PECULIARITIES OF LEFT HEART VENTRICLE REMODELLING IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS BY DATA OF HISTOSTEREOOMETRY**

*Trach Rosolovska S.V.*

**Summary.** Left ventricle myocardium of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus has been investigated by histostereometry method. Animals were divided into 2 age-dependent groups (mature-5-6-month-old and non-mature-1,5-2 month old rats). It has been found that diabetes mellitus caused structural remodelling of left ventricular myocardial tissue. Their expression depends on animal age and research period. Destructive and compensatory-adaptive changes are prevalence in mature rats group. We have showed destructive changes, which were more expressive in the non-mature rats group comparatively to mature rats.

**Key words:** experimental diabetes mellitus, left ventricle, remodelling, rats, age.

© Вітрук Т.К., Яковлева О.О.

**УДК:** 616-001.17:616.341:611.018.73:599.323.4

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБІТОЛОМ ТА НАЕС-LX-5% ЩОДО КОРЕКЦІЇ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ У ЩУРІВ**

*Вітрук Т.К., Яковлева О.О.*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В експерименті з розвитком гострої опікової хвороби у щурів досліджена ефективність протекторних властивостей двох колоїдних розчинів - лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5%. Доведено, що їх застосування протягом першого тижня після опіку сприяє покращенню синтезу в слизовій оболонці тонкої кишки білка та фосфоліпідів, нормалізації окислювального стресу. Відмічено переваги НАЕС-LX-5% відносно ефективності лактопротеїну з сорбітолом.

**Ключові слова:** опікова хвороба, тонка кишка, інфузійні розчини, гідроксиетилкрахмаль, окислювальний стрес.

**Вступ**

Сучасний прогрес в технологіях місцевого лікування важкої опікової травми дозволяє значно покращити її прогноз та наслідки, зменшити ризик соціального тягаря на тлі інвалідності. Але прояви опікового шоку та опікової хвороби зберігають свої агресивні клінічні ознаки та актуальність їх фармакотерапії [Литовченко і др., 2008]. Патогенез ураження тонкого кишечника при опіковій хворобі характеризується спектром окремих ланок, які створюють "хибне коло" і трансформують роль шлунково-кишкового тракту до аспектів порушення гомеостазу в цілісному організмі. До таких механізмів слід віднести окислювальний стрес у тонкій кишці, котрий через пошкодження мембран порушує бар'єрні, транспортні, метаболічні функції тонкої кишки, сприяє транслокації мікрофлори, поглибленню ендотоксикозу, розвитку "цитокинової бурі" та запалення [Лейдерман, 2008; Ермолов і др., 2009]. Віддзеркаленням цих каскадів реакцій стають порушення ліпідного та білкового балансу біохімічних реакцій в тонкій кишці. В якій мірі інфузійні розчини здатні протидіяти цим ушкодженням залишається мало дослідженим.

На сьогодні для лікування опікової хвороби у "кри-

тично хворих пацієнтів" широко використовуються колоїдні розчини, діючою речовиною яких є гідроксиетилкрахмаль (ГЕК). В лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ "Інституту патології крові та трансфузійної медицини АМН України" (м. Львів) створений новий гіперосмолярний колоїдний розчин НАЕС-LX-5%, який також проходить доклінічне дослідження в НДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова за науково-дослідною темою "Експериментальне обґрунтування ефективності комплексних інфузійних препаратів на моделі опікової хвороби у тварин".

Метою нашого експерименту було проведення порівняльної оцінки протекторних властивостей двох інфузійних розчинів - лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5%, відносно ліпідно-перекисного дисбалансу у слизовій оболонці тонкої кишки (СОТК) щурів при опіковій хворобі.

**Матеріали та методи**

Виконання даного наукового дослідження проводили на 70 білих щурах у гострий період експериментально створеної опікової хвороби на 1, 3 та 7 добу



**Резюме.** Методом гистостереометрії досліджено міокард лівого желудочка крыс при стрептозоточиніндуцированому сахарному діабеті. Животні були розділені на 2 групи в залежності від віку (половозрелі - 5-6 місячні і неполовозрелі - 1,5-2 місячні). Установлено, що сахарний діабет викликає структурне ремоделювання ткани міокарда лівого желудочка. Вираженість його залежить від віку тварин і строку дослідження. У тварин обох груп присутні зміни компенсаторно-приспособительного і деструктивного характеру. У неполовозрелих крыс по порівнянню з половозрелими, деструктивні зміни більш виражені.

**Ключеві слова:** експериментальний сахарний діабет, лівий желудочек, ремоделювання, крысы, вік.

**AGE-RELATED PECULIARITIES OF LEFT HEART VENTRICLE REMODELLING IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS BY DATA OF HISTOSTEREOOMETRY**

*Trach Rosolovska S.V.*

**Summary.** Left ventricle myocardium of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus has been investigated by histostereometry method. Animals were divided into 2 age-dependent groups (mature-5-6-month-old and non-mature-1,5-2 month old rats). It has been found that diabetes mellitus caused structural remodelling of left ventricular myocardial tissue. Their expression depends on animal age and research period. Destructive and compensatory-adaptive changes are prevalence in mature rats group. We have showed destructive changes, which were more expressive in the non-mature rats group comparatively to mature rats.

**Key words:** experimental diabetes mellitus, left ventricle, remodelling, rats, age.

© Вітрук Т.К., Яковлева О.О.

**УДК:** 616-001.17:616.341:611.018.73:599.323.4

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБІТОЛОМ ТА НАЕС-LX-5% ЩОДО КОРЕКЦІЇ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ У ЩУРІВ**

*Вітрук Т.К., Яковлева О.О.*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В експерименті з розвитком гострої опікової хвороби у щурів досліджена ефективність протекторних властивостей двох колоїдних розчинів - лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5%. Доведено, що їх застосування протягом першого тижня після опіку сприяє покращенню синтезу в слизовій оболонці тонкої кишки білка та фосфоліпідів, нормалізації окислювального стресу. Відмічено переваги НАЕС-LX-5% відносно ефективності лактопротеїну з сорбітолом.

**Ключові слова:** опікова хвороба, тонка кишка, інфузійні розчини, гідроксиетилкрахмаль, окислювальний стрес.

**Вступ**

Сучасний прогрес в технологіях місцевого лікування важкої опікової травми дозволяє значно покращити її прогноз та наслідки, зменшити ризик соціального тягаря на тлі інвалідності. Але прояви опікового шоку та опікової хвороби зберігають свої агресивні клінічні ознаки та актуальність їх фармакотерапії [Литовченко і др., 2008]. Патогенез ураження тонкого кишечника при опіковій хворобі характеризується спектром окремих ланок, які створюють "хибне коло" і трансформують роль шлунково-кишкового тракту до аспектів порушення гомеостазу в цілісному організмі. До таких механізмів слід віднести окислювальний стрес у тонкій кишці, котрий через пошкодження мембран порушує бар'єрні, транспортні, метаболічні функції тонкої кишки, сприяє транслокації мікрофлори, поглибленню ендотоксикозу, розвитку "цитокинової бурі" та запалення [Лейдерман, 2008; Ермолов і др., 2009]. Віддзеркаленням цих каскадів реакцій стають порушення ліпідного та білкового балансу біохімічних реакцій в тонкій кишці. В якій мірі інфузійні розчини здатні протидіяти цим ушкодженням залишається мало дослідженим.

На сьогодні для лікування опікової хвороби у "кри-

тично хворих пацієнтів" широко використовуються колоїдні розчини, діючою речовиною яких є гідроксиетилкрахмаль (ГЕК). В лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ "Інституту патології крові та трансфузійної медицини АМН України" (м. Львів) створений новий гіперосмолярний колоїдний розчин НАЕС-LX-5%, який також проходить доклінічне дослідження в НДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова за науково-дослідною темою "Експериментальне обґрунтування ефективності комплексних інфузійних препаратів на моделі опікової хвороби у тварин".

Метою нашого експерименту було проведення порівняльної оцінки протекторних властивостей двох інфузійних розчинів - лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5%, відносно ліпідно-перекисного дисбалансу у слизовій оболонці тонкої кишки (СОТК) щурів при опіковій хворобі.

**Матеріали та методи**

Виконання даного наукового дослідження проводили на 70 білих щурах у гострий період експериментально створеної опікової хвороби на 1, 3 та 7 добу

після опіку. Ураження відповідали II - IIIa ступеню важкості, площа опіку складала від 22 до 25% від площі

**Таблиця 1.** Динаміка вмісту білка в слизовій оболонці тонкої кишки щурів у гострому періоді опікової травми та в інтактних щурів.

Групи тварин	Вміст білку (мкг/мл)	Δ у % порівняно з групою інтактних щурів
Інтактний контроль	22,26±0,64	
Катетер 1 день	21,38±0,65	- 3,95
Катетер 3 день	21,66±0,51	- 2,69
Катетер 7 день	21,94±0,40	- 1,44
Опік 1 день + ізотонічний розчин	18,85±0,55*	- 15,32
Опік 3 день + ізотонічний розчин	16,51±0,58*	- 25,83
Опік 7 день + ізотонічний розчин	17,46±0,68*	- 21,56
Опік 1 день + Лактопротеїн з сорбітолом	19,30±0,62	- 13,29
Опік 3 день + Лактопротеїн з сорбітолом	19,02±0,57#	- 14,55
Опік 7 день + Лактопротеїн з сорбітолом	20,46±0,16#	- 8,08
Опік 1 день + HAES-LX- 5%	19,80±0,92	- 11,05
Опік 3 день + HAES-LX- 5%	20,67±0,53^	- 7,14
Опік 7 день + HAES-LX- 5%	21,53±0,34^	- 3,28

**Примітки:** \* - достовірність відмінностей відносно груп щурів з опіком та з ізотонічним розчином до відповідних груп щурів з катетером та інтактною групою; # - достовірність відмінностей відносно груп щурів з опіком та лактопротеїном з сорбітолом до відповідних груп щурів з опіком та ізотонічним розчином; & - достовірність відмінностей відносно груп щурів з опіком та HAES-LX-5% відповідно груп щурів з опіком та ізотонічним розчином; ^ - достовірність відмінностей відносно груп щурів з опіком та HAES-LX-5% до відповідних груп щурів з опіком та лактопротеїном з сорбітолом.

**Таблиця 2.** Корегуючий вплив інфузійних розчинів на вміст сіалових кислот в СОТК щурів в гострий період опікової травми у порівнянні з групою інтактних щурів.

Групи тварин	Сіалові кислоти, мкг/мг білка	у % порівняно з групою інтактних щурів
Інтактний контроль	4,15±0,16	
Опік 1 день + ізотонічний розчин	3,74±0,11*	- 9,88
Опік 3 день + ізотонічний розчин	3,42±0,14*	- 17,59
Опік 7 день + ізотонічний розчин	3,28±0,15*	- 20,96
Опік 1 день + Лактопротеїн з сорбітолом	3,85±0,13	- 7,23
Опік 3 день + Лактопротеїн з сорбітолом	3,83±0,18	- 7,71
Опік 7 день + Лактопротеїн з сорбітолом	3,73±0,10#	- 10,12
Опік 1 день + HAES-LX- 5%	3,88±0,23	- 6,50
Опік 3 день + HAES-LX- 5%	3,94±0,04&	- 5,06
Опік 7 день + HAES-LX- 5%	3,96±0,08&	- 4,58

**Примітки:** \* - достовірність відмінностей відносно груп щурів з опіком та з ізотонічним розчином до відповідних груп щурів з катетером та інтактною групою; # - достовірність відмінностей відносно груп щурів з опіком та лактопротеїном з сорбітолом до відповідних груп щурів з опіком та ізотонічним розчином; & - достовірність відмінностей груп щурів з опіком та HAES-LX-5% відповідно груп щурів з опіком та ізотонічним розчином.

тіла. Щурів було розподілено на 5 груп відповідно різним схемам фармакологічної корекції: 1 група - інтактні щурі, 2 група - щурі, яким проводилась катетеризація стегнової вени, з послідовним вимірюванням рівнів досліджуваних показників (фонові показники); 3, 4 та 5 групи - щурі з опіком та встановленим катетером у стегновій вені, яким проводили окремо інфузію ізотонічного розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом та 5% розчину HAES-LX (у дозі 10 мл/кг), що вводили внутрішньовенно повільно (протягом 10-15 хв) через катетер у стегновій вені. Перше введення здійснювали через 1 год після моделювання патологічного стану, послідовні інфузії виконували один раз на добу. У всіх досліджуваних групах у гомогенатах слизової оболонки тонкої кишки прояви окислювального стресу визначали за динамікою показників білка, мікробіуретовим методом з реактивом Бенедикта [Кочетов, 1980], вміст сіалових кислот за реакцією з резорциновим реактивом [Кук Дж., 1979], вміст малонового діальдегіду (МДА) за методом [Владимиров, Арчаков, 1972] та карбонільних груп білків (КГ) за методом [Шевчук та ін., 2003]. Захист від окислювального стресу визначали за динамікою активності супероксиддисмутази (СОД) за методом [Костюк и др., 1990]; рівень ушкодження мембран в слизовій оболонці тонкої кишки за показниками рівнів фосфоліпідів (ФЛ) за методом [Пентюк и др., 1987].

### Результати. Обговорення

Аналіз динаміки вмісту білка в СОТК підтвердив як пошкодуючі властивості опікової травми, так і позитивний вплив інфузійних розчинів на цей показник. Не отримано вірогідної динаміки відносно коливань білка в СОТК в залежності від наявності катетера, коливання не перевищували 1,44-3,95% (табл. 1). Тому надалі динаміку біохімічних показників порівнювали з інтактними тваринами. Так, очевидно, що розвиток опікової травми від 1 до 7 доби спостереження супроводжується зменшенням синтетичної функції в клітинах СОТК щодо білка: його вміст зменшувався відповідно на (-15,32%), (-5,83%) та (-21,56%). Цей результат отримано на тлі введення ізотонічного розчину NaCl, що захищало щурів від летального шоку, але не забезпечувало нормалізації білкових порушень.

Навпаки, корегуюче застосування інфузійних розчинів сприяло покращенню білкового синтезу, хоча повної його нормалізації не відбувалося (табл. 1). Як лактопротеїн із сорбітолом, так і HAES-LX-5% вірогідно зменшували негативну втрату білка в тканинах (проти інтактних щурів) та в порівнянні зі щурами, котрі отримували ізотонічний розчин. Причому, вірогідний захист HAES-LX-5% був майже у 2-3 рази більший, ніж від лактопротеїну з сорбітолом, особливо на третю добу (табл. 1).

Аналогічні зміни були виявлені для вмісту сіалових кислот в СОТК (табл. 2): найбільші відхилення спостерігалися на тлі опіку, корегованого ізотонічним розчином, які зростали до сьомої доби дослідження, досягали (-20,96%)

**Таблиця 3.** Динаміка показників малонового діальдегіду та карбонільних груп білка в гомогенатах слизової оболонки тонкої кишки в гострий період опікової хвороби у щурів під впливом лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% у порівнянні з групою тварин, у котрих використовували ізотонічний розчин (у %).

Терміни спостереження	Ізотонічний розчин	Лактопротеїн із сорбітолом		HAES-LX-5%	
		Абсолютні (нмоль/мг)	динаміка (%)	Абсолютні (нмоль/мг)	динаміка (%)
<b>МДА</b>					
1 доба	9,63±0,34	8,41±0,23 <sup>#</sup>	- 12,66 <sup>#</sup>	8,16±0,39 <sup>а</sup>	- 15,26 <sup>а</sup>
3 доба	15,38±0,85	10,24±0,40 <sup>#</sup>	- 33,42 <sup>#</sup>	8,24±0,44 <sup>а^</sup>	- 46,42 <sup>а^</sup>
7 доба	12,22±0,74	9,19±0,42 <sup>#</sup>	- 24,79 <sup>#</sup>	7,98±0,18 <sup>а^</sup>	- 39,6 <sup>а^</sup>
<b>КГ</b>					
1 доба	6,42±0,35	5,64±0,28	- 12,0 <sup>#</sup>	5,47±0,24 <sup>а</sup>	- 14,75 <sup>а</sup>
3 доба	7,14±0,51	5,85±0,35 <sup>#</sup>	- 18,07 <sup>#</sup>	5,09±0,29 <sup>а</sup>	- 28,72 <sup>а</sup>
7 доба	6,64±0,26	5,64±0,26 <sup>#</sup>	- 14,98 <sup>#</sup>	4,89±0,19 <sup>а^</sup>	- 26,27 <sup>а^</sup>

**Примітки:** <sup>#</sup> - достовірність відмінностей відносно груп щурів з опіком та лактопротеїном з сорбітолом до відповідних груп щурів з опіком та ізотонічним розчином; <sup>а</sup> - достовірність відмінностей груп щурів з опіком та HAES-LX-5% відповідно груп щурів з опіком та ізотонічним розчином; <sup>а^</sup> - достовірність відмінностей відносно груп щурів з опіком та HAES-LX-5% до відповідних груп щурів з опіком та лактопротеїном з сорбітолом.

**Таблиця 4.** Динаміка показників фосфоліпідів та супероксиддисмутази в гомогенатах слизової оболонки тонкої кишки в гострий період опікової хвороби у щурів під впливом лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% у порівнянні з групою тварин, у котрих використовували ізотонічний розчин (у %).

Терміни спостереження	Ізотонічний розчин	Лактопротеїн із сорбітолом		HAES-LX-5%	
		Абсолютні (нмоль/мг)	динаміка (%)	Абсолютні (нмоль/мг)	динаміка (%)
<b>ФЛ</b>					
1 доба	44,91±1,05	47,69±1,93	+ 6,19	46,13±2,11	+ 2,71
3 доба	35,04±1,03	41,78±1,24 <sup>#</sup>	+ 19,23 <sup>#</sup>	43,47±1,69 <sup>а</sup>	+ 24,05 <sup>а^</sup>
7 доба	38,00±1,71	46,97±1,16 <sup>#</sup>	+ 23,60 <sup>#</sup>	48,66±1,32 <sup>а</sup>	+ 28,05 <sup>а</sup>
<b>СОД</b>					
1 доба	27,70±2,90	30,25±2,07	+ 9,2	32,89±2,35	+ 18,73 <sup>а</sup>
3 доба	25,43±1,41	29,97±1,06 <sup>#</sup>	+ 17,85 <sup>#</sup>	34,11±1,48 <sup>а^</sup>	+ 34,13 <sup>а</sup>
7 доба	26,69±1,87	33,61±1,53 <sup>#</sup>	+ 25,92 <sup>#</sup>	35,70±1,35 <sup>а</sup>	+ 33,75 <sup>а</sup>

**Примітки:** <sup>#</sup> - достовірність відмінностей відносно груп щурів з опіком та лактопротеїном з сорбітолом до відповідних груп щурів з опіком та ізотонічним розчином; <sup>а</sup> - достовірність відмінностей груп щурів з опіком та HAES-LX-5% відповідно груп щурів з опіком та ізотонічним розчином; <sup>а^</sup> - достовірність відмінностей відносно груп щурів з опіком та HAES-LX-5% до відповідних груп щурів з опіком та лактопротеїном з сорбітолом.

від рівня сіалових кислот в контролі. Застосування обох корегуючих розчинів значно зменшувало дефіцит сіалових кислот, їх рівні майже не відрізнялися від інтактної групи, з перевагою захисного ефекту на тлі введення HAES-LX-5% (коливання в межах лише 6,5 - 4,58%).

Запропоноване нами використання протекторних інфузійних розчинів зменшувало прояви окислювального стресу. Вплив HAES-LX-5% сприяв зменшенню накопичення малонового діальдегіду (МДА) в гомогенатах слизової оболонки тонкої кишки (табл. 3) порівняно із групами, в котрих застосовували захист лише ізотон-

ічним розчином NaCl. Відповідно трьом термінам спостереження кількість МДА зменшилась наступним чином: на першу добу опіку приріст МДА зменшився на (- 15,26%), на третю добу опіку зменшився на (- 46,42%), на сьому добу - зменшився на (- 39,6%). Ці результати свідчили про перевищення ефективності поєднання лактопротеїну з сорбітолом, так як показники МДА при його застосуванні зменшувалися, відповідно, лише на (- 12,66%), (- 33,42%) та (- 24,79%).

Аналогічну динаміку спостерігали відносно насичення гомогенатів слизової оболонки тонкої кишки іншим показником окислювального стресу - карбонільними групами білків (КГ). Нормалізація цих підвищених показників під впливом HAES-LX-5% була більш вираженою при порівнянні з групою, в котрій використовували поєднання лактопротеїну із сорбітолом. Так, вміст КГ в СОТК на 3 та 7 добу зменшувався при порівнянні з ефектом лактопротеїну з сорбітолом відповідно в 1,58 та 1,75 раз (табл. 3).

Зростання вмісту фосфоліпідів (ФЛ) в гомогенатах слизової оболонки тонкої кишки також підтверджувало нормалізуючі зсуви цих показників під дією інфузійних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% у порівнянні із початковими показниками ФЛ у щурів на перший день опіку. Приріст ФЛ на (+19,23%) отримано на 3-тю добу лікування та на (+28,05%) на 7 добу (табл. 4). Такий результат може бути поясненим позитивною динамікою захисної активності супероксиддисмутази (СОД), яка зростала зі збільшенням терміну терапії. Найбільший приріст СОД отримано під впливом HAES-LX-5% на 3 добу лікування - на (+34,13%) та 7 добу лікування - на (+33,75%). Зменшення рівнів МДА на тлі приросту ФЛ віддзеркалює зниження ступеню насиченості ФЛ продуктами окислювального стресу та їх агресивний вплив у мембранах клітин. Дійсно, в інтактних тварин співвідношення МДА/ФЛ складало 0,106, при введеному катетері це співвідношення було аналогічним - на 1-й день опіку 0,108, на 3-й день - 0,113 та на 7-й день - 0,108. У гострий період опікової хвороби в щурів, пролікованих ізотонічним розчином, цей коефіцієнт зростав до 0,214, 0,438 та 0,32 відповідно нашим термінам спостереження. Застосування HAES-LX-5% зменшувало це співвідношення до 0,176, 0,189 та 0,164 відповідно. Аналогічний вплив отримали і від застосування лактопротеїну з сорбітолом (0,176, 0,245 та 0,195 відповідно), але переваги застосування HAES-LX-5% очевидні. Таким чином, використання нового колоїдного розчину на основі гідроксиетилкрохмалю в гострий період опікової хвороби сприяло покращенню метаболічних процесів у СОТК.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У гострий період опікової хвороби в гомогенатах слизової оболонки тонкої кишки спостерігається зменшення синтезу білка та фосфоліпідів при одночасному

розвитку окислювального стресу.

2. Інфузійне крапельне введення протягом тижня лактопротеїну з сорбітолом, або HAES-LX-5% сприяло покращенню синтезу білка, фосфоліпідів, зменшувало приріст малонового діальдегіду, карбонільних груп білків на тлі збільшення активності супероксиддисмутази в тонкій кишці.

Порівняльна ефективність двох колоїдних розчинів

показало переваги HAES-LX-5% перед лактопротеїном з сорбітолом, особливо відносно співвідношення МДА/ФЛ, активації супероксиддисмутази та зменшення вмісту малонового діальдегіду та карбонільних груп білків в тканинах слизової оболонки тонкої кишки, що доказує перспективність подальшого дослідження в напрямку створення нового інфузійного розчину HAES-LX-5% на основі гідроксиетилкрахмалу.

### Література

- Владимиров Ю.В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах /Ю.В.Владимиров, А.И.Арчаков.- М.: Наука, 1972.- 252с.
- Ермолов А.С. Синдром полиорганной недостаточности у обожженных: проблемы диагностики, профилактики и лечения /А.С.Ермолов, С.В.Смирнов, Л.И.Герасимова [и др.] //Комбустиология.- 2009.- №1.- С.23-27.
- Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцитина /В.А.Костюк, А.И.Потапович, Ж.В.Ковалева //Вопр. мед. химии.- 1990.- №2.- С.88-91.
- Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии /Г.А.Кочетов.- М.: Высшая школа, 1980.- 272с.
- Кук Дж. Методы анализа углеводов мембран /Дж.Кук.- М.: Мир, 1979.- С.254-310.
- Лейдерман К.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы (Ч.1) /К.Н.Лейдерман //Вестник интенсивной терапии.- 2008.- №2.- С.8-13.
- Литовченко А.Н. Некоторые особенности инфузионной терапии ожогового шока /А.Н.Литовченко, Т.Г.Григорьева, Г.А.Олейник [и др.] //Укр. хіміотерапевт. журнал.- №1-2 (22).- 2008.- С.214-218.
- Пентюк А.А. Определение фосфолипидов в биологическом материале по образованию гидрофобного комплекса с ферритотиоцианатом аммония /А.А.Пентюк, В.И.Гуцол, О.А.Яковлева //Лабор. дело.- 1987.- Т.6.- С.21.
- Шевчук С.В. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові. /С.В. Шевчук., О.О.Пентюк, Р.А.Мусін, Н.В. Заїчко //Деклар. патент на винахід №.58110А від 15.07.2003, Бюл. №7.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ ЛАКТОПРОТЕИНА С СОРБИТОЛОМ И HAES-LX-5% ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ У КРЫС

*Витрук Т.К., Яковлева О.А.*

**Резюме.** В эксперименте с развитием острой ожоговой болезни у крыс изучена эффективность протекторных свойств двух коллоидных растворов - лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX-5%. Доведено, что их применение на протяжении первой недели после ожога способствует улучшению синтеза в слизистой оболочке тонкой кишки белка и фосфолипидов, нормализации окислительного стресса. Отмечены преимущества HAES-LX-5% относительно эффективности лактопротеина с сорбитолом.

**Ключевые слова:** ожоговая болезнь, тонкая кишка, инфузионные растворы, гидроксиэтилкрахмал, окислительный стресс.

### THE EFFECTIVENESS OF INFUSION SOLUTIONS LAKTOPROTEIN WITH SORBITOL AND HAES-LX-5% AS TO THE CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS IN THE MUCOUS OF SMALL INTESTINE UNDER THE BURN DISEASE IN RATS

*Vitruk T.K., Yakovleva O.A.*

**Summary.** In the experiment of acute burning disease in rats was examined the effectiveness of protective characteristics of two colloid solutions - Lactoprotein with Sorbitol and HAES-LX-5%. It was shown that their use during the first week after the burn facilitates synthesis of proteins and phospholipids in the mucous of small intestine normalizes the oxidative stress. The advantage of HAES-LX-5% over the Lactoprotein with Sorbitol effectiveness was shown.

**Key words:** burning disease, small intestine, infusion solutions, hydroxyethylstarch, oxidative stress.

© Волошин В.М.

УДК: 611.438.061.1:613.632.4

### ПОКАЗНИКИ МАСИ ТИМУСА ЩУРІВ ПІСЛЯ ІНГАЛЯЦІЙНОГО ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ТОЛУОЛУ ТА МОЖЛИВІСТЬ КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ЗМІН

*Волошин В.М.*

Державний заклад "Луганський державний медичний університет", кафедра анатомії людини (кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1-г, м.Луганськ, 91045, Україна)

**Резюме.** У роботі представлені дані щодо маси тимуса щурів, які перебували в умовах інгаляційного впливу толуолу. Встановлено, що показники абсолютної та відносної маси тимуса при цьому нижче контрольних значень. Показані ефекти тіотриазоліну та настоянки ехінацеї стосовно маси органу при впливі толуолу.

**Ключові слова:** тимус, абсолютна маса, відносна маса, тіотриазолін, ехінацея.

розвитку окислювального стресу.

2. Інфузійне крапельне введення протягом тижня лактопротеїну з сорбітолом, або HAES-LX-5% сприяло покращенню синтезу білка, фосфоліпідів, зменшувало приріст малонового діальдегіду, карбонільних груп білків на тлі збільшення активності супероксиддисмутази в тонкій кишці.

Порівняльна ефективність двох колоїдних розчинів

показало переваги HAES-LX-5% перед лактопротеїном з сорбітолом, особливо відносно співвідношення МДА/ФЛ, активації супероксиддисмутази та зменшення вмісту малонового діальдегіду та карбонільних груп білків в тканинах слизової оболонки тонкої кишки, що доказує перспективність подальшого дослідження в напрямку створення нового інфузійного розчину HAES-LX-5% на основі гідроксиетилкрахмалу.

### Література

- Владимиров Ю.В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах /Ю.В.Владимиров, А.И.Арчаков.- М.: Наука, 1972.- 252с.
- Ермолов А.С. Синдром полиорганной недостаточности у обожженных: проблемы диагностики, профилактики и лечения /А.С.Ермолов, С.В.Смирнов, Л.И.Герасимова [и др.] //Комбустиология.- 2009.- №1.- С.23-27.
- Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцитина /В.А.Костюк, А.И.Потапович, Ж.В.Ковалева //Вопр. мед. химии.- 1990.- №2.- С.88-91.
- Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии /Г.А.Кочетов.- М.: Высшая школа, 1980.- 272с.
- Кук Дж. Методы анализа углеводов мембран /Дж.Кук.- М.: Мир, 1979.- С.254-310.
- Лейдерман К.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы (Ч.1) /К.Н.Лейдерман //Вестник интенсивной терапии.- 2008.- №2.- С.8-13.
- Литовченко А.Н. Некоторые особенности инфузионной терапии ожогового шока /А.Н.Литовченко, Т.Г.Григорьева, Г.А.Олейник [и др.] //Укр. хіміотерапевт. журнал.- №1-2 (22).- 2008.- С.214-218.
- Пентюк А.А. Определение фосфолипидов в биологическом материале по образованию гидрофобного комплекса с ферротрицианатом аммония /А.А.Пентюк, В.И.Гуцол, О.А.Яковлева //Лабор. дело.- 1987.- Т.6.- С.21.
- Шевчук С.В. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові. /С.В. Шевчук., О.О.Пентюк, Р.А.Мусін, Н.В. Заїчко //Деклар. патент на винахід №.58110А від 15.07.2003, Бюл. №7.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ ЛАКТОПРОТЕИНА С СОРБИТОЛОМ И HAES-LX-5% ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ У КРЫС

*Витрук Т.К., Яковлева О.А.*

**Резюме.** В эксперименте с развитием острой ожоговой болезни у крыс изучена эффективность протекторных свойств двух коллоидных растворов - лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX-5%. Доведено, что их применение на протяжении первой недели после ожога способствует улучшению синтеза в слизистой оболочке тонкой кишки белка и фосфолипидов, нормализации окислительного стресса. Отмечены преимущества HAES-LX-5% относительно эффективности лактопротеина с сорбитолом.

**Ключевые слова:** ожоговая болезнь, тонкая кишка, инфузионные растворы, гидроксиэтилкрахмал, окислительный стресс.

### THE EFFECTIVENESS OF INFUSION SOLUTIONS LAKTOPROTEIN WITH SORBITOL AND HAES-LX-5% AS TO THE CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS IN THE MUCOUS OF SMALL INTESTINE UNDER THE BURN DISEASE IN RATS

*Vitruk T.K., Yakovleva O.A.*

**Summary.** In the experiment of acute burning disease in rats was examined the effectiveness of protective characteristics of two colloid solutions - Lactoprotein with Sorbitol and HAES-LX-5%. It was shown that their use during the first week after the burn facilitates synthesis of proteins and phospholipids in the mucous of small intestine normalizes the oxidative stress. The advantage of HAES-LX-5% over the Lactoprotein with Sorbitol effectiveness was shown.

**Key words:** burning disease, small intestine, infusion solutions, hydroxyethylstarch, oxidative stress.

© Волошин В.М.

УДК: 611.438.061.1:613.632.4

### ПОКАЗНИКИ МАСИ ТИМУСА ЩУРІВ ПІСЛЯ ІНГАЛЯЦІЙНОГО ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ТОЛУОЛУ ТА МОЖЛИВІСТЬ КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ЗМІН

*Волошин В.М.*

Державний заклад "Луганський державний медичний університет", кафедра анатомії людини (кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1-г, м.Луганськ, 91045, Україна)

**Резюме.** У роботі представлені дані щодо маси тимуса щурів, які перебували в умовах інгаляційного впливу толуолу. Встановлено, що показники абсолютної та відносної маси тимуса при цьому нижче контрольних значень. Показані ефекти тіотриазоліну та настоянки ехінацеї стосовно маси органу при впливі толуолу.

**Ключові слова:** тимус, абсолютна маса, відносна маса, тіотриазолін, ехінацея.

### Вступ

Тимус був вперше описаний Галеном з Пергаму (130-200 рр. н.е.). Протягом близько 2000-річної історії медицини за груднинна залоза залишається деякою мірою "органом таємниці", як її назвав свого часу Гален [May, 1968]. Слово "thymus" походить від латинського деривату грецького "thymos", що значить "бородавчастий нарост". Так як з грецької термін "thymos" перекладається також, як "душа", або "дух", стародавні греки вважали цей орган місцем розташування душі. Гален вперше відмітив, що тимус є "пропорційно найбільшим органом" протягом дитинства. Це спостереження було перевірено в 1777 році William Hewson, який вивчав еволюцію розміру за груднинної залози у внутрішньоутробному періоді та дитинстві. Після досягнення найбільшої відносної маси при народженні, тимус продовжує рости, досягаючи максимуму своєї абсолютної ваги у період статевого дозрівання. Вилочкова залоза у подальшому проходить процес, званий інволюцією, котра визначається як зниження розміру й маси залози з віком. Цей процес починається у період статевого дозрівання, коли тимус знаходиться на максимумі своєї абсолютної маси. Досить детально вивчені розміри тимуса протягом онтогенезу у багатьох роботах [Francis et al., 1985; Rezzani et al., 2008; De Leon-Luis et al., 2009; Reijmers et al., 2010].

Тимус - це лімфоєпітеліальний орган, котрий у ссавців розташований у грудній порожнині. Він складається з двох часток, які поділяються на багато часточок, основа яких утворена переплетенням епітеліальних клітин [Safieddine, Keshavjee, 2011]. Загальновідомо, що тимус є центральним органом імунопоезу, який активно реагує на антигенне оточення людини динамічними змінами своїх розміру та маси і структури лімфоїдної популяції [Абрамов и др., 2002]. Тому вивчення органогенезу цього органу є інформативним показником функціонального стану імунної системи за умов адаптації організму до впливу різних агентів.

Толуол (CAS No. 108-88-3), відомий також як фенілметан, метілбензол та метацид широко використовується у якості промислового розчинника. Гранична концентрація толуолу, що допускається у повітрі робочої зони за даними АСГІН, 1971 встановлена на рівні 200 ppm (часток на мільйон). Згідно Державним санітарним правилам і нормам України ГДК толуолу у повітрі робочої зони - 50 мг/м<sup>3</sup> (еквівалент 13,3 ppm). Толуол використовується також як домішка до бензину для збільшення октанового числа, у виробництві бензолу та як розчинник фарб. Передбачуване вдихання толуолу, який міститься у клеї, лаках та розчинниках для фарб, стало достатньо поширеним явищем останнім часом серед деяких груп населення. Концентрації толуолу при цьому можуть перевищувати допустиму концентрацію близько в 50 разів [Cairney et al., 2002].

Зважаючи на поширеність у побуті та виробництві такого полютанту як толуол, та незначну кількість робіт, котрі присвячені вивченню його впливу на органогенез

нез центрального органу імунної системи, метою презентованого дослідження стало вивчення органометричних показників тимуса щурів, які зазнавали впливу цієї хімічної речовини. Презентована робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень ДЗ "Луганський державний медичний університет" та є частиною наукової теми кафедри анатомії людини "Морфогенез органів ендокринної, імунної та кісткової систем під хронічним впливом летучих компонентів епоксидних смол" (номер державної реєстрації - 0109U004615).

### Матеріали та методи

Робота виконана на 240 білих щурах-самцях, експериментальне дослідження на яких розпочалося в їх 3-тижневому віці з початковою масою тіла 40-50 г. Тварини були розділені на контрольну та 3 експериментальні серії. Контрольну серію складали інтактні щури. Першу експериментальну серію (I) склали щури, які зазнавали впливу толуолу у концентрації 10 ГДД (500 мг/м<sup>3</sup>) протягом 60 днів (5 днів на тиждень / 5 годин на добу). Такі умови створювалися за допомогою спеціальної установки, яка складається із затравочної камери, камери, у якій створювалася необхідна концентрація діючої речовини, датчика толуолу та допоміжного обладнання. Друга (I-T3) та третя (I-EX) серії склалися з тварин, які за умов інгаляційного впливу толуолу отримували коректори тіатріазолін та настоянку ехінацеї пурпурової відповідно. Розчин тіатріазоліну вводили у дозі 117 мг/кг в порожнину очеревини. Настоянку ехінацеї щури отримували per os у дозі 0,02 мл/100г.

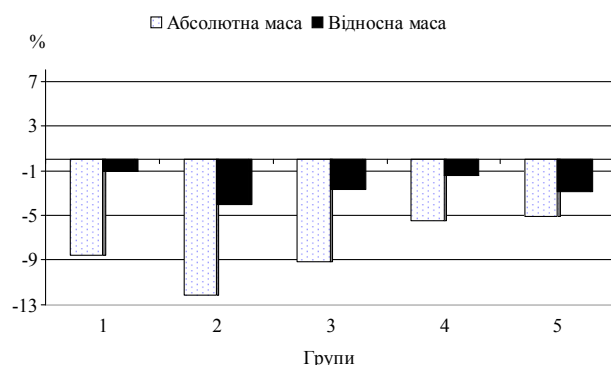
Кожна серія тварин була розділена на п'ять груп (по 6 щурів в кожній групі) у відповідності з терміном виведення тварин з експерименту (1, 7, 15, 30 та 60 днів після припинення впливу толуолу). Після закінчення зазначеного терміну тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом, дотримуючись "Методичних рекомендацій з виведення лабораторних тварин з експерименту". Вивчали масу тіла тварин, абсолютну та відносну масу тимуса. Масу органу вивчали, використовуючи ваги ВЛА-200, з точністю до 1 мг. За допомогою статистичних методів дослідження з використанням програми "Statistica 6.0" визначали середню, середнє квадратичне відхилення варіант у кожній групі, критерій Ст'юдента. При визначенні різниці між середніми показниками достовірною вважали статистичну похибку менше за 5% (p<0,05).

### Результати. Обговорення

Середній показник абсолютної маси тимуса тварин 1 групи, які зазнавали впливу толуолу, виявився нижчим за контрольні показники на 8,67% (p=0,038). Через 7 днів після припинення дії зазначеного чинника показник маси органу також статистично вірогідно відрізнявся від показників відповідної групи контрольної серії на 12,15% (p=0,008). Абсолютна маса тимуса щурів 3 та 4

**Таблиця 1.** Показники маси тимуса щурів, які зазнавали впливу толуолу та отримували коректори.

Серія	Група	Абсолютна маса (мг)					Відносна маса (мг/100г тварини)				
		$S_x \pm SE$	max	min	$t_1$ $p_1$	$t_2$ $p_2$	$S_x \pm SE$	max	min	$t_1$ $p_1$	$t_2$ $p_2$
I-T3	1	355,00±31,57	390	314	1,26 0,238	0,50 0,628	249,88±23,49	281,54	231,16	0,26 0,813	0,56 0,591
	2	323,83±24,09	360	304	2,58 0,028*	0,48 0,642	208,69±21,18	232,26	184,24	0,63 0,544	0,18 0,860
	3	313,17±14,19	336	296	1,80 0,103	1,89 0,088	183,85±16,66	204,58	165,03	0,04 0,972	0,60 0,561
	4	302,67±20,72	325	276	1,28 0,229	0,23 0,825	154,66±7,59	164,10	143,00	0,59 0,567	0,02 0,984
	5	316,00±27,63	359	287	0,65 0,531	0,39 0,704	141,09±22,70	175,12	117,14	0,57 0,584	0,14 0,889
I-EX	1	356,83±31,42	392	316	1,16 0,273	0,60 0,559	245,57±31,04	290,37	212,58	0,06 0,955	0,12 0,909
	2	330,00±26,02	362	305	2,09 0,064	0,94 0,371	205,91±24,30	235,81	171,35	0,80 0,441	0,11 0,914
	3	308,17±13,88	330	291	2,42 0,036*	1,27 0,232	176,93±15,92	198,08	158,55	0,95 0,365	0,19 0,850
	4	309,50±18,93	331	283	0,72 0,486	0,89 0,394	151,31±9,68	168,95	142,27	1,25 0,239	0,53 0,608
	5	314,33±27,26	357	286	0,76 0,467	0,29 0,780	138,75±15,15	156,74	120,17	1,05 0,319	0,44 0,673



**Рис. 1.** Показники абсолютної та відносної маси тимуса тварин, які зазнавали впливу толуолу, по відношенню до контролю.

груп серії I склала 298,17 мг та 300,17 мг відповідно, що становить 90,81% ( $p=0,004$ ) та 94,54% ( $p=0,134$ ) до показників контролю. Тварини, які були виведені з експерименту через 60 днів після припинення дії толуолу, мали середній показник абсолютної маси тимуса на рівні 309,83 мг, що на 5,11% ( $p=0,322$ ) нижче даних відповідної групи контрольної серії. Відносна маса тимуса щурів I серії, які були виведені з експерименту через 1 день після припинення дії толуолу, склала 243,99 мг/100 г, що на 1,01% нижче показників контролю. У тварин 2 та 3 груп I серії цей показник знаходився на рівні 207,05 мг/100 г та 178,59 мг/100 г, що складає 95,91% ( $p=0,293$ ) та 97,28% ( $p=0,433$ ) до середніх показників відповідних груп контрольної серії. Через 30 днів після припинення дії чинника, що вивчався, середній показник відносної маси тимуса знаходився на рівні 154,55 мг/100 г, що на 1,45% ( $p=0,662$ ) нижче за показники відповідної групи

контрольної серії. В 5 групі тварин I серії відносна маса тимуса виявилася на рівні 142,73 мг/100 г, що становить 97,08% ( $p=0,617$ ) до контрольних показників (рис. 1).

Абсолютна маса тимуса щурів 1 та 2 групи серії I-T3 була нижче контрольних значень на 6,25% ( $p=0,238$ ) та 10,54% ( $p=0,028$ ) відповідно. При цьому слід зазначити, що ці показники перевищували дані I серії на 2,60% ( $p=0,628$ ) та 1,83% ( $p=0,642$ ). Тварини 3 групи, які на тлі дії толуолу отримували у якості коректора тіотриазолін, мали абсолютну масу

тимуса на рівні 313,17 мг, що перевищує значення, отримані у щурів, які коректор не одержували, на 5,03% ( $p=0,088$ ). Через 30 та 60 днів після припинення дії толуолу середні показники абсолютної маси тимуса у щурів виявилися на рівні 302,67 мг та 316,00 мг. Це склало 95,33% ( $p=0,229$ ) та 96,74% ( $p=0,531$ ) до показників контрольної серії та перевищувало відповідні дані у тварин, які коректор не отримували, на 0,83% ( $p=0,825$ ) та 1,99% ( $p=0,704$ ). Середній показник відносної маси тимуса щурів через 1 день після припинення дії толуолу був більшим за контрольні значення та показники I серії на 1,38% ( $p=0,813$ ) та 2,41% ( $p=0,591$ ) відповідно. Щури 2 групи, які на фоні дії толуолу отримували у якості коректора тіотриазолін, мали відносну масу тимуса 208,69 мг/100 г, що нижче за контрольні значення на 3,33% ( $p=0,544$ ).

При збільшенні терміну експерименту після припинення дії толуолу до 15 днів зазначений показник, як і у 1 групі цієї серії, був більшим за показники відповідної групи контрольної та I серії на 0,14% ( $p=0,972$ ) та 2,95% ( $p=0,561$ ). Середній показник відносної маси тимуса щурів через 30 та 60 днів після припинення дії толуолу виявився на рівні 154,66 мг/100 г та 141,09 мг/100 г, що складає 98,62% ( $p=0,567$ ) та 95,96% ( $p=0,584$ ) до контрольних показників.

У порівнянні із контрольними показниками дані, отримані у щурів серії I-EX, були нижче контрольних значень у всіх групах. Так, тварини, які були виведені з експерименту через 1 та 7 днів після припинення дії толуолу, мали абсолютну масу тимуса, що склала 94,23% ( $p=0,273$ ) та 91,16% ( $p=0,064$ ) до контролю. При цьому зазначені показники перевищували дані відповідних



груп I серії на 3,13% ( $p=0,559$ ) та 3,77% ( $p=0,371$ ). Середній показник абсолютної маси тимуса тварин 3 групи, які на тлі дії толуолу отримували настоянку ехінацеї, був на 6,14% ( $p=0,036$ ) нижче за показники відповідної групи контрольної серії, проте перевищував значення, одержані у тварин, які коректор не отримували, на 3,35% ( $p=0,232$ ). Через 30 та 60 днів після припинення дії толуолу зазначений показник був нижче контролю на 2,52% ( $p=0,486$ ) та 3,73% ( $p=0,467$ ), але при цьому перевищував дані I серії на 3,11% ( $p=0,394$ ) та 1,45% ( $p=0,780$ ) відповідно. Середній показник відносної маси тимуса 1 та 2 груп тварин, які на тлі дії толуолу отримували настоянку ехінацеї, був зафіксований на рівні 245,57 мг/100 г та 205,91 мг/100 г, що по відношенню до контрольних даних склало 99,63% ( $p=0,955$ ) та 95,38% ( $p=0,441$ ) відповідно. Щури, котрі були виведені з експерименту через 15 та 30 днів після припинення дії толуолу, мали відносну масу тимуса 176,93 мг/100 г та 151,31 мг/100 г, що становило 99,07% ( $p=0,850$ ) та 97,90% ( $p=0,608$ ) до зазначених показників, одержаних у тварин, які коректор не отримували. Зазначений показник у щурів 5 групи I-EX серії був нижче даних контрольної та I серії на 5,63% ( $p=0,319$ ) та 2,79% ( $p=0,673$ ) відповідно (табл. 1).

За останні роки відбулося різке погіршення екологічної ситуації у світі. Як наслідок цього навколишнє середовище стає небезпечним для людей та тварин, так як відбувається постійний вплив на організм токсичних стрес-факторів. Одним із поширених ксенобіотиків у повітрі є толуол. Ця хімічна речовина використовується як домішка до бензину для збільшення октанового числа, у виробництві бензолу та як розчинник фарб. Передбачуване вдихання толуолу, який міститься у клеї, лаках та розчинниках для фарб, стало достатньо поширеним явищем останнім часом серед деяких груп населення.

Імунна система людини є високо спеціалізованою, її клітинні елементи знаходяться у стані постійної проліферації. Відомо, що тимус - один з центральних органів імунної системи, основна функція котрого полягає у проліферації та дозріванні Т-лімфоцитів. В основі по-

рушень морфогенезу органів імунної системи після впливу на організм токсичних агентів, у тому числі й толуолу, можуть лежати різні ефекти. Порушення можуть бути кількісними, або якісними. У першому випадку це зменшення числа клітин у результаті селективної цитотоксичності ксенобіотика, зміни органометричних показників, у другому - функціональні трансформації клітин або клітинних рецепторів [Куценко, 2002].

У презентованому дослідженні приведені дані про зниження показників абсолютної та відносної маси тимуса, що, на нашу думку, може бути проявом підвищення вмісту продуктів переокисного окислення ліпідів, які разом з продукцією великої кількості гормонів надниркових залоз є ключовою ланкою у пошкодженні тканини загруднинної залози [Ташенова и др., 2003]. Використання в якості коректорів антиоксидантів синтетичного (тіотріазолін) та рослинного (настоянка ехінацеї) походження приводять до зменшення різниці між показниками маси тимуса тварин контрольної серії та щурів, які зазнавали впливу толуолу.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Показники абсолютної та відносної маси тимуса статевонезрілих щурів, які зазнавали впливу толуолу, нижче за контрольні дані.

2. Більш вираженими є відхилення від контрольних даних показників абсолютної маси органу.

3. При застосуванні тіотріазоліну зміни з боку вагових показників тимуса статистично не відрізняються від даних, які були отримані у тварин, що коректор не одержували.

4. При застосуванні настоянки ехінацеї зміни з боку вагових показників тимуса статистично не відрізняються від даних, які були отримані у тварин, що коректор не одержували.

Подальші дослідження будуть присвячені вивченню гістологічної будови тимуса та проведенню однофакторного дисперсійного аналізу впливу толуолу та коректорів на морфометричні показники загруднинної залози.

### Література

Куценко С.А. Основы токсикологии / Куценко С.А. - СПб., 2002. - 395с.

Структурно-функциональная организация лимфоидной популяции тимуса: опыт применения математического классификационного анализа / А.В.Абрамов, А.М.Камышный, В.А.Любомирская [и др.] //Клініч. та експерим. патологія.- 2002.- Т.1., №1.- С.5-9.

Ташенова Г.К. Перекисная резистентность эритроцитов лактирующих крыс при сочетанном действии солей тяжелых металлов и антиоксидантов in vivo /Г.К.Ташенова,

З.Ж.Сейдахметова, М.К.Мурзахметова //Механизмы функционирования висцеральных систем: матер. III Всеросс. конф. с междуна. участием, посв. 175-летию со дня рождения Ф.В.Овсянникова (Санкт-Петербург, Россия, 29 сентября - 1 октября 2003 г) /РАН.- С.317-318.

De Leon-Luis J. Sonographic measurements of the thymus in male and female fetuses /J.De Leon-Luis, F.Gamez, P. Pintado, E. Antolin [et al.] //J. of ultrasound in medicine.- 2009.- Vol.28, №1.- P.43-48.

Impaired lymphoid organ development in

mice lacking the heparan sulfate modifying enzyme glucuronyl C5-Epimerase /R. M. Reijmers, M.F.R.Vondenhoff, R.Roozendaal [et al.] //The J. of Immunology.- 2010.- Vol.184, №7.- P.3656 -3664.

The neurobehavioural consequences of petrol (gasoline) sniffing /S.Cairney, P.Maruffa, C.Burnsc [et al.] // Neuroscience & Biobehavioral Reviews.- 2002.- Vol.26, №1.- P.81-89.

The thymus: reexamination of age-related changes in size and shape /I.R.Francis, G.M.Glazer, F.L.Bookstein [et al.] //

- American J. of Roentgenology.- 1985.- №145.- P.249-254.
- May M.T. Galen on the usefulness of the parts of the body /May M.T.- Ithaca.- NY: Cornell University Press.- 1968.- 30 p.
- Rezzani R. Histochemical and molecular overview of the thymus as site for T-cells development /R.Rezzani, F.Bonomini, L.F.Rodella //Progress in histochemistry and cytochemistry.- 2008.- Vol.43, №2.- P.73-120.
- Safieddine N. Anatomy of the thymus gland /N.Safieddine, S.Keshavjee //Thoracic Surgery Clinics.- 2011.- Vol.22, №2.- P.191-195.

---

**ПОКАЗАТЕЛИ МАССЫ ТИМУСА КРЫС ПОСЛЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВЛИЯНИЯ НА ОРГАНИЗМ ТОЛУОЛА И ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ВЫЯВЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ**

**Волошин В.Н.**

**Резюме.** В работе представлены данные относительно массы тимуса крыс, которые находились в условиях ингаляционного влияния толуола. Установлено, что показатели абсолютной и относительной массы тимуса при этом ниже контрольных значений. Показаны эффекты тиотриазолина и настойки эхинацеи в отношении массы органа при воздействии толуола.

**Ключевые слова:** тимус, абсолютная масса, относительная масса, тиотриазолин, эхинацея.

**DATA OF WEIGHTS OF THE THYMUS OF RATS AFTER INHALATION OF TOLUENE EFFECTS ON THE BODY AND THE POSSIBILITY OF CORRECTING THE IDENTIFIED CHANGES**

**Voloshin V.N.**

**Summary.** The paper presents data on the weight of the thymus of rats that were under the influence of inhaled toluene. It is established that the rate of absolute and relative thymus weight at the same time below the reference values. The effects of Echinacea tincture and Thiotriazolol on thymus weight when exposed to toluene are shown.

**Key words:** thymus, absolute weight, relative weight, thiotriazolol, echinacea.

---

## АНТРОПОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Воронов В.Т., Гунас И.В., Гуминский Ю.И., Черкасов С.В.

УДК: 616-06:616-079.66:122:167.7

### ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ПРИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ ТЕЛЕСНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ (ЛОГИКО-ФИЛОСОФСКИЙ СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ)

\*Воронов В.Т., Гунас И.В., Гуминский Ю.И., Черкасов С.В.

\*Вінницьке обласне бюро судово-медичної експертизи, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Судебно-медична кваліфікація телесного пошкодження на прикладі з експертної практики ґрунтована результатами аналізу залежностей між травмою, ускладненнями і фактором індивідуальної особливості організму. Досліджена ціль детермінованих ускладнень травми у великого с наслідковою патологією - гемофілією. Використована методологія логіко-філософського системного аналізу детермінацій в комплексі з предметно-спеціальним. Застосовано квазіформальний метод репродукції досліджуваних систем. Доведено цілісність, продуктивність системного підходу для цілей виявлення і диференціювання залежності між компонентами систем: причинної, обумовленості, зв'язи станів. Показано особливості структур системної функціональної одиниці (СФЕ) в процесі обумовлювання найближчих і віддалених ускладнень травми. Визначено роль індивідуальної особливості організму - гемофілії - в відношенні наслідків телесного пошкодження, а також його кваліфікації по ступеню тяжкості.

**Ключевые слова:** індивідуальна особливість організму; гемофілія; система; системний підхід; системна функціональна одиниця; необхідні і достаточні основи причинно-наслідкової зв'язі.

#### Введение

Современное мышление характеризуют толерантность и плюрализм, которые обеспечивают созидательное соперничество и способствуют прогрессивной трансформации парадигм теории и практики [Кулиниченко, 2001]. Исходя из этого, современная наука отстаивает идею принципиальной множественности описаний и объяснений, настаивая лишь на ясности и методологической прозрачности исходных принципов и посылок, на последовательности и аргументированности научного дискурса [Огурцов, 2006].

Судебная медицина отображает интеграцию различных научных знаний, в числе которых философия, логика, теория систем занимают особое место, как основополагающие, универсально применимые концепции, способствующие внедрению в экспертную теорию и практику методологии диалектического материализма [Попов, Алексина, 2003; Воронов, 2008, 2009, 2010, 2011 (а); Бурчинский, Воронов, 2009].

Верификация причинно-следственной связи (ПСС) между телесными повреждениями и их последствиями (осложнениями) - неременная задача экспертного исследования детерминированных отношений, относящихся к компетенции судебно-медичної експертизи і визначають з об'єктивної сторони юридическу оцінку подій [Козлов, 1976; Завальнюк, 2006; Закалюк, 2007] і др.

Судебно-медична кваліфікація телесного пошкодження складна при наявності в організмі таких індивідуальних особливостей, які можуть впливати на характер травми і її ускладнень. Наприклад, кровотеча (осложнение) вследствие ранения сосуда (телесное повреждение) у великого гемофілією (наслід-

ственное заболевание). Или разрыв аорты (осложнение) вследствие ушиба грудной клетки (повреждение) при аневризме стенки аорты (приобретенная, или врожденная патология) и др.

Діючі "Правила судово-медичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень" [1995] МЗ України встановлюють імперативно, що "наслідки ушкодження, що обумовлені не власне характером цього ушкодження, а ... індивідуальними особливостями організму (наприклад, гемофілією) ... не повинні враховуватися при оцінці ступеня тяжкості". Таким образом експерту пропонується абстрагуватися від особливостей, виходячи з стану досліджуваного, як заведено здорового людини. Крім вказаного допущення, "Правила" зобов'язують експерта визначати характер ПСС між телесним пошкодженням і наслідками і настаюють на оцінці ступеня тяжкості "ушкоджень хворобливо змінених тканин і органів, ... як ушкодженням здорових, якщо між цим ушкодженням і несприятливим кінцем є *прямий причинний зв'язок*" [Правила ..., 1995]. Слід зауважити, що "Правила" не містять аргументацій відносно постулюваних рекомендацій аналізу причинності. Роз'яснюючі ж обґрунтування в судебно-медичній науковій літературі [Козлов, 1976; Вермель, 1979; Солохін і др., 1986; Науменко, Панов, 1990; Гребеньков і др., 2005 і др.] при всій значущості не повністю згодні з сучасними логіко-філософськими і системними знаннями.

Ціль поточної роботи - підвести теоретичні логіко-філософські і системні основи під аналіз, пояснення і оцінку судово-медичних де-

терминаций, включающих в качестве оснований индивидуальные особенности организма.

### Материалы и методы

В качестве материала использована детерминированная цепь событий, встречающаяся в практике судебно-медицинской экспертизы: травматическая экстракция зуба, кровотечение, массивная кровопотеря у больного гемофилией, реакция организма на гиповолемию, геморрагический шок, летальный исход.

Исследование предлагаемой многозвеньевой цепи детерминаций проведено апробированными методами логико-философского и системного анализа с квазиформальным представлением данных в виде текстовых формул [Воронов, 2009; 2010; 2011 (а, б, в)].

### Результаты. Обсуждение

Системность представляет атрибут материи, способ ее существования. Вместе с этим, онтологическая категория "система" представляет инструмент фрагментарного осознания действительности, языковую конструкцию, способ репродукции взаимодействующих объектов, их приближенный идеальный образ в сознании эксперта, модель [Агошкова, Ахлибининский, 1998; Крайнюченко, Попов, 2005; Воронов, 2008]. Материальным субстратом системы являются объекты действительности во взаимодействии. Одно из определений системы выражено в базисной формуле L. Bertalanffy [1962]: *система - это комплекс взаимодействующих элементов*.

Сущность взаимодействия, как это доказано современным естествознанием, заключается в обменном процессе между взаимодействующими объектами системы потоками вещества, энергии, информации - ВЭИ-потоками [Степин, 2004; Алексеев, Панин, 2008; Дудник, 2009 и мн. др.]. Следовательно, элементам построенной экспертом системной модели детерминации в действительности соответствуют *материальные объекты и процессы*. Объекты-элементы системы в определенных взаимных отношениях представляют собой *носители детерминантов - условий и причины*, формирующих, соответственно, *условную и причинную* детерминации.

В связи с тем, что условия в исследуемой природной открытой нелинейной системе не бывают абсолютно стабильными, необходимость оснований системы причинной детерминации, степень устойчивости результатов не всегда могут быть предельными [Мельников, 1978]. Поэтому результаты системы детерминации имеют вероятностный аспект реализации. Сказанное объясняет тот факт, что необходимая достаточность детерминантов в ряде случаев представлена избыточным количеством элементов системы. Уменьшение числа элементов в таких случаях, хотя и меняет количественную составляющую заданных результатов действия системы, но не изменяет каче-

ство результатов, которое в определенной мере сохраняется неизменным [Гайдес, 2005]. Такая структура системы из минимального количества элементов-носителей оптимальных условий, которая еще может выполнять заданные результаты системы в целом, определена в теории систем как *системная функциональная единица* (СФЕ). СФЕ, как будет показано ниже, облигатно включает взаимодействующие объекты-носители непосредственных условий ведущей структуры системы, а также может быть дополнена до достаточности опосредованными необходимыми условиями.

### Конструирование систем детерминаций многозвеньевой цепи событий

Обобщенная задача экспертного исследования заключена в ретроспективном конструировании систем судебно-медицинских детерминаций, связанных в последовательной цепи событий, реальные отношения между которыми проецируют на модель зависимости телесных повреждений с близкими и удаленными во времени последствиями (осложнениями).

Образование в природе комплекса взаимосвязанных объектов, достаточных для системообразования, приводит к процессу их интегрированного взаимодействия - возникает система, объекты которой выступают уже не как набор или сумма элементов, а в качестве частей целостности. Взаимодействие объектов в системе создает источник детерминантов [Кулигин, 1986], которые определяют разные виды детерминаций. При этом в зависимости от свойств объектов-носителей детерминантов определяются в одних случаях (или отношениях) причинно-следственные связи (ПСС), в других - не причинные виды детерминаций: связь обусловленности (СО), связь состояний (СС) и другие.

Приступая к построению темпоральной цепи детерминаций, эксперт обязан отобрать и включить в круг исследования ревалентные, уместные обстоятельства из окружения объектов, процессов рассматриваемой изначально цепи событий, а также исключить из анализа все то, что не может влиять, по сути, на исследуемый ход событий [Войшвилло, Дегтярев, 2001].

Следует отметить, что цепь взаимозависимых во времени событий, моделируемая в сознании эксперта, не всегда отображает все существенные компоненты систем детерминаций и даже системы в целом, логически связывающие события с первого до последнего. Мышление, вследствие его фрагментарности, может упускать те звенья цепи событий, которые могут представляться субъекту при поверхностном рассмотрении несущественными в отношении связывания событий в единое целое. Поэтому моделируемая цепь систем детерминаций нуждается в уступлении антропоморфизма, в объективизации пу-

тем "обогащения", дополнения цепи зависимостей имманентно действующими системами и их компонентами. Сказанное объясняет, почему не каждая из исследуемых экспертом систем в цепи детерминаций индивидуализирована через собственное имя и поэтому нуждается в определении. Так, событие "сбалансирование давления крови" и соответствующая система взаимодействия СФЕ-2 [поврежденные сосуды →D← кровь под давлением] выявляются и формулируются экспертом только путем углубленного анализа.

Итак, на данном этапе селекции событий осуществляется "обогащение", оптимизация цепи детерминаций; данный этап сложен, в связи с отчасти субъективным способом отбора, зачастую интуитивным, требующим от эксперта глубоких специальных знаний качеств тех объектов и процессов, которые включены в состав детерминированной цепи событий. При конструировании многозвеньевой детерминированной связи эксперт согласованно использует структурную и эволюционную модели детерминации [Воронов, 2010]. При этом важно выявить в полном объеме такие ревалентные обстоятельства, которые образуют *начальные необходимые условия цепи детерминаций*. В рассматриваемой здесь цепи событий - это и внешние, временно взаимодействующие объекты - элементы системы - "зуб" и "сосуды лунки зуба", а также постоянно действующие факторы со стороны организма, которые пролонгировано детерминируют события в цепи систем детерминаций на значительном ее продолжении. К такому относится наследственное заболевание *гемофилия*. Данная *индивидуальная особенность организма* образована неполноценным, дефицитным комплексом факторов свертывания крови и характеризуется нарушением гемостаза, выявляемого клинически при кровотечениях.

Гемофилия в тяжелых клинических вариантах извращает обычную физиологию процесса уменьшения посттравматического кровотечения при повреждении стенок сосудов малого калибра - нарушение гемостаза придает кровотечению безостановочный характер. Нарушение свертывания крови, как внутренний фактор со стороны организма, включается в основания причинения тяжелых осложнений - массивной кровопотери, гиповолемии и геморрагического шока. Следует особо подчеркнуть, что влияние на системные компоненты оказывает не *абстрактное отсутствие* факторов свертывания, а *фактическое присутствие* сосудисто-тромбоцитарных нарушений гемостаза, то есть тех объектов и процессов коагуляционного механизма, которые влияют *материально* на процесс кровотечения. Следующая формула демонстрирует цепь систем детерминаций соответственно исследуемой в настоящей работе многозвеньевой цепи событий.

СФЕ-1		ПСС-1
[зуб←(D)→сосуды]	→	[поврежд. сосуды]- - → +[удал.зуб]

	СФЕ-2		ПСС-2
	→[поврежд. сосуды→(D)← кровь под давл.]	→	

	СС	
	→ [кровотеч.] - - →[мас.кровопотеря] - - →	
	↑наруш.гемостаза	

	СФЕ-3		ПСС-3
	→[гиповолемия→(D)←нейрогумор.,сосуд.]	→	
	↑наруш.гемостаза		

→ [геморраг.шок]...exit

В представленной формуле *компоненты систем детерминаций* связаны между собой последовательно во времени в единую цепь событий. В начальной причинной детерминации ПСС-1 объекты "зуб" и "сосуды" во взаимодействии [зуб →D← сосуды] (дизинтеграционный вариант) манифестируют совокупный причинный детерминант D, определяющий вид детерминации - ПСС. Система взаимодействующих элементов [зуб ↔ сосуды], исходя из оптимальной достаточности элементов-объектов в отношении порождения результатов - [поврежденные сосуды]+[удаленный зуб], выступает в качестве системной функциональной единицы СФЕ-1, аналогичной, по сути, специфицирующей причине, порождающей и специфицирующей в ПСС-1 качественную определенность следствия. Причинное действие СФЕ-1 не требует каких-либо дополнительных условий, в этом смысле данная системная единица самодостаточна. Генерированное полное следствие в ПСС-1 представлено суммативным образованием не связанных между собой явлений: "удаленный зуб" и "поврежденные сосуды лунки зуба". Следует отметить, что необходимые условия-детерминанты, образующие причинный детерминант D и управляющие взаимодействием объектов системы - зубом и сосудами лунки - являются *непосредственно необходимыми*, так как прямо, без посредника, обращены к обусловленным результатам детерминации - удаленному зубу и поврежденным сосудам.

После события "*экстракция зуба*" следует событие "*сбалансирование давления крови*" между поврежденными сосудами, где кровь имеет большее давление, и внешней средой, куда кровь изливается. Развитие данной системы СФЕ-2 образует ПСС-2, следствием которой является кровотечение. Взаимодействие поврежденных сосудов и крови под давлением в этом варианте носит интеграционный характер.

Причинно-следственную связь в цепи систем детерминаций продолжает связь состояний между разновременными стадиями процесса кровотечения из поврежденных сосудов лунки (альвеолы) удаленного

зуба: кровотечение - - → массивная кровопотеря - - → массивная кровопотеря (гиповолемия).

Как известно, СС представляет преемственную закономерную связь между последовательно разновременными измененными состояниями одного и того же объекта. Состояние, как философская категория, есть качественная сущность объекта в срезе некоторого момента времени [Садовский, 2001]. С общенаучных позиций теории общей патологии, согласно, например, представлению И.В.Давыдовского [1962], СС определяет саморазвитие, цепной характер процессов в организме и выражает фундаментальный принцип патогенеза. Связь состояний представляет не причинный вид детерминации. В процессе кровотечения, каждая из стадий которого представляет открытую систему, заданное направление морфогенеза поддерживают потоки ВЭИ, которые "притекают" из тканевых и органных объектов организма и обеспечивают материальную составляющую данной детерминированной связи. В процессе кровопотери СС - закономерно необходимая детерминация эволюционного типа - реализуется при достаточности оснований: начальных условий системобразования и материальной подпитки процесса изменения открытой саморазвивающейся системы через потоки ВЭИ [Степин, 2004].

В определенный момент времени процесса кровотечения из поврежденных сосудов лунки зуба начинает действовать индивидуальный фактор со стороны организма больного гемофилией - нарушение гемостаза, который из ревалентного обстоятельства трансформируется в причинный фактор - материальный носитель опосредованного необходимого условия, обуславливающего изменение скорости и продолжительности чередующихся состояний кровопотери.

Последующая генерация геморрагического шока причинно обусловлена взаимодействием между массивной кровопотерей в стадии гиповолемии и реагирующими нейрогуморальными, сосудистыми факторами: [мас. кровоп. (гиповолемия) → D ← нейрогумор., сосуд. факторы] - данное взаимодействие характеризует событие "реакция организма на гиповолемию". Показанное системное интеграционное взаимодействие процессов в организме образует *непосредственные условия* по отношению к результатам, но не является достаточным для причинения следствия и поэтому само по себе не образует СФЕ. Достаточные основания причинения образуются при включении в данную систему наряду с процессами-носителями непосредственных условий также процесса нарушения гемостаза - носителя *опосредованного* необходимого условия. Сформированная таким образом СФЕ-3 идентифицируется как специфицирующая причина, которая порождает и качественно определяет результаты действия системы - *геморрагический шок* - заключительное событие в исследуемой цепи.

Итак, детерминированный процесс взаимодействия объектов в ПСС-3 предполагает, наряду с непосред-

ственными условиями, также участие *опосредованного необходимого условия*, которое конкретно определяется системообразующей целью системы. Цель понимается здесь в смысле внутренней направленности неравновесной системы на самоорганизацию и структурогенез [Алексеев, Панин, 2008]. И непосредственные, и опосредованные необходимые условия причинного комплекса ПСС управляют причинными факторами действующей системы, определяя направление действия и силу влияния объектов-носителей детерминантов. Непосредственные условия при взаимодействии объектов ведущей части системы в ряде случаев, когда данные условия-детерминанты необходимы и достаточны, образуют *причинную связь* с результатами действия системы. Это поясняется *прямым порождающим действием* непосредственных условий в направлении следствия (см. выше формулу). Опосредованные условия направлены, напротив, в первую очередь, на ведущую часть системы, определяя способ взаимодействия, ускоряя или замедляя, усиливая или ослабляя взаимодействие объектов системы, что отражается опосредованно и на результатах действия системы (*косвенная детерминация*). Опосредованные условия не образуют самостоятельно ПСС, так как необходимы, но недостаточны. Непосредственные необходимые условия образуют ПСС либо самостоятельно при их достаточности, либо в комбинации с опосредованными условиями.

Изложенный анализ дает основания заключить о существовании *причинной связи* между СФЕ-1 и полным следствием (в ПСС-1), причем сила взаимодействия объектов ведущей части системы (зуба и сосудов) достаточна для реализации следствия (удаленного зуба и повреждения сосудов) действием только непосредственных условий-детерминантов. Также необходимой и достаточной является причинная зависимость между СФЕ-2 и кровотечением, образуя ПСС-2. Напротив, каузация между СФЕ-3 и соответствующим следствием (геморрагический шок в ПСС-3) идентифицируется как *комбинированная*, так как действием СФЕ-3 управляет комбинация как непосредственных, действующих прямо условий-детерминантов (объектные носители - массивная кровопотеря и реакция нейрогуморальных, сосудистых факторов), так и опосредованного, действующего не прямо, а косвенно, условия (носитель - нарушение гемостаза).

Скачкообразный процесс причинения следствия (геморрагического шока) в ПСС-3 сменяется далее СС прогрессирующей трансформации стадий шока и наступлением летального исхода. Разбор логико-философских оснований танатогенеза выходит за рамки задач предлагаемого сообщения.

Как известно, ПСС представляет в определенном смысле частный вид СО, так как именно комплекс необходимых достаточных условий образует причину. Вместе с этим, причинность - особый, активный вид обусловленности. Если СО предполагает лишь реаль-

**Таблица 1.** Отношения необходимости и достаточности между компонентами систем детерминаций многозвеньевой цепи событий.

////////////////////////////////	СФЕ-1	Поврежд. сосуды	СФЕ-2	Кровотечение	Массивная кровопотеря	СФЕ-3	Геморрагический шок
СФЕ-1	////////////////////////////////	++	++	++	+ -	+ -	+ -
Поврежденные сосуды лунки	ПСС	////////////////////////////////	++	++	+ -	+ -	+ -
СФЕ-2	ПСС	ПСС	////////////////////////////////	++	+ -	+ -	+ -
Кровотечение	ПСС	ПСС	ПСС	////////////////////////////////	++	+ -	+ -
мас. кровопот.	СО	СО	СО	СС	////////////////////////////////	+ -	+ -
СФЕ-3	СО	СО	СО	СО	СО	////////////////////////////////	++
Геморраг. шок	СО	СО	СО	СО	СО	ПСС	////////////////////////////////

**Примечание:** ++ необходимая и достаточная связь (ПСС или СС); + - необходимая недостаточная связь (СО).

ную *возможность* осуществления обуславливаемых результатов, то ПСС характеризуется активной генерацией, *порождением* обусловленных результатов. В некотором смысле причина - это реализованное условие, а условие - возможная причина.

Взаимодействие объектов в системах СФЕ-1, СФЕ-2 и СФЕ-3 характеризуется, так называемым, "системным эффектом" - порождением в результатах действия системы *качественно нового целого*, не сводимого к сумме качеств ее компонентов, - данное свойство *эмерджентности (сверхаддитивности)* [Моисеев, 2008] является основополагающим в определении системы детерминации. Определение системы через свойства целого предпослано известной формулой Г.Гегеля: "... не результат есть действительное целое, а результат вместе со своим становлением...".

Свойство эмерджентности системы, включая яркую форму - синергию, объясняется *целостностью* интегрированных частей-элементов в комбинации с особыми системообразующими связями. Так, в равновесном суммативном наборе объектов (зуб и сосуды лунки), существовавших до действия системы, либо в суммативных результатах действия системы (удаленный зуб и повреждение сосудов) такие связи отсутствуют.

Показанные выше звенья цепи событий от первого - экстракция зуба - до завершающего - возникновение геморрагического шока - представляют взаимосвязанные системы детерминаций разного вида: ПСС, СО и СС. Качественная верификация экспертом детерминации, как таковой, так и конкретного ее вида, предполагает, согласно закону логики, определение достаточных оснований. Последние включают не только знания на основе профессиональных теорий, но и соответствующие логические правила, которые реализуют конкретный вид обоснования [Конверский, 2004]. Вместе с тем, правила обнаружения идеальных причин в традиционной логике, например, индуктивные методы исследования Бэкона-Милля, упрощенно характеризуют реальные связи явлений, не выявляют их природы и дают в заключение лишь вероятное знание. Поэтому использование данных методов носит предварительный, вспомогательный характер, но продуктивно в комплексе с иными средствами познания - дедукцией, аналогией, гипотезой [Войшвилло, Дегтярев, 2001].

Оригинальный метод каузального объяснения и каузального анализа цепи детерминированных событий во времени ("элементарных" и "полных состояний истории мира") разработан G.H. von Wright [1971] с применением квазиформальной репродукции в понятиях условной детерминации - *необходимых и достаточных условий*. Данный подход использован в настоящем исследовании.

Разновременные компоненты систем детерминаций цепи последовательных событий [зуб ←D→ сосуды]→ ... → [геморраг. шок], их взаимосвязи и виды зависимостей исследованы в следующей таблице 1.

При оценке табличных данных следует учитывать существенное различие между вневременным характером логических связей и временной последовательностью реальных событий. Так, признаки необходимости и достаточности между системой "зуб ←D→ сосуды" и следствием "кровотечение" причинной детерминации ПСС-1 логически прослеживаются в любом направлении; однако, реальное направление природной связи СФЕ-1 → [кровотечение], а не [кровотечение] → СФЕ-1. Поэтому основания необходимости-достаточности между компонентами систем отображены в верхней половине таблицы справа - в реальном направлении времени, а в нижней части таблицы слева обозначены соответствующие обозначения детерминации, которые также отражают реальную последовательность событий. Следует также заметить, что правила, установленные формальной логикой, недостаточны для различения ПСС и СС. Данное дифференцирование требует применения специально-предметного анализа [Воронов, 2009] для утверждения либо отрицания свойства эмерджентности ПСС, скачкообразного порождения причиной следствия в новом качестве, в отличие от эволюционных изменений качества объектов, процессов в СС.

Объяснение зависимостей между компонентами систем детерминаций в многозвеньевой цепи событий

Интерпретация естественным языком квазиформальных данных, включая табличные результаты, позволяет заключить следующее.

В цепи событий "*травматическая экстракция зуба, повреждение сосудов лунки зуба, сбалансирование дав-*



ления крови, кровотечение, массивная кровопотеря при нарушении гемостаза, реакция организма на гиповолемию у больного гемофилией, геморрагический шок" в реальной последовательности времени существует условная детерминация каждого предшествующего события с каждым последующим, то есть все смежные события обусловлены друг с другом. Обусловленные отношения необходимы и создают реальную возможность причинения, но актуализируются только лишь при достаточности оснований.

В результате анализа идентифицируются необходимые и достаточные оснований между следующими компонентами последовательных систем. а) Травматическая экстракция зуба (причина) и повреждение сосудов (следствие). б) Сбалансирование давления крови (причина) и кровотечение (следствие). в) Кровотечение (детерминирующее состояние) и массивная кровопотеря при нарушении гемостаза (детерминированное состояние). г) Реакция организма на гиповолемию (причина) и геморрагический шок (следствие).

Таким образом, события "травматическая экстракция зуба" (СФЕ-1), "сбалансирование давления крови между поврежденными сосудами и внешней средой" (СФЕ-2) и "реакция организма на гиповолемию" (СФЕ-3) включены причинами, соответственно, в ПСС-1, ПСС-2 и ПСС-3 - в данных причинных детерминациях реализуются свойства эмерджентности, скачкообразного порождения причиной следствия. Другой онтологический смысл имеет процесс СС трансформирования кровотечения при гемофилии в массивную кровопотерю и далее в гиповолемию - данный процесс носит эволюционный характер саморазвития системы, стадийного изменения.

Реализация результатов действия в разных системах существенно различается по "экономичности" используемых ресурсов. В ПСС-1 и ПСС-2 - это самодостаточные СФЕ-1 и СФЕ-2, действия которых не требуют каких-либо иных условий, кроме как непосредственно манифестированных при взаимодействии объектов систем. В ПСС-3, напротив, СФЕ-3 комбинирована, как объектами-носителями непосредственных условий (массивная кровопотеря (гиповолемию), реакция гуморальных, сосудистых факторов), так и объектом-носителем опосредованного условия (нарушение гемостаза).

Таким образом, гемофилия, как индивидуальная особенность организма, способствует изменению на определенной стадии процесс обычного кровотечения из сосудов малого калибра, трансформируя данный процесс в неадекватную (для здорового человека) массивную кровопотерю.

Представленный выше логико-философский системный анализ зависимостей в цепи систем детерминаций, содержащих события причинения повреждения, развития осложнений, а также индивидуальные особенности организма (нарушение гемостаза в организме больного гемофилией) подводит определенные теоретические основания под рекомендации действующих

судебно-медицинских "Правил".

Между травматической экстракцией зуба (телесное повреждение) и массивной кровопотерей, а также между травматической экстракцией зуба и геморрагическим шоком *причинные связи отсутствуют*. Следовательно, названные последствия-осложнения травматического удаления зуба не должны, и это отражает позицию действующих нормативных "Правил", приниматься в расчет при установлении экспертом степени тяжести экстракции зуба. Судебно-медицинская степень тяжести экстракции зуба у больного гемофилией устанавливается как легкая, независимо от тяжелых последствий у больных гемофилией, что также соответствует указаниям действующих "Правил".

Вместе с тем, исходя из изложенных выше объяснений, представляется излишним предложение действующих "Правил" об исключении индивидуальной особенности организма - гемофилии - при судебно-медицинской оценке телесного повреждения по следующим резюмирующим соображениям.

Во-первых. В судебно-медицинской практике нет необходимости в создании новых дефиниций применительно к философскому или системному анализу. Понятийный аппарат систем детерминаций [Воронов, 2009] предлагает широкий выбор содержательных терминов, включая детерминанты причины, условия и др. Задача судебного медика заключается в правильном привлечении и корректном использовании существующей логико-философской и системной терминологии.

Причинно-системный анализ показывает, что термины-признаки "прямое (непосредственное)" или "косвенное (опосредованное)" применительно отношений детерминанта к результатами действия системы не могут быть использованы для дихотомической классификации причин и ПСС, так как включают разные объемы понятий. Если дефиниция "прямое (непосредственное)" применимо и к условной, и причинной детерминации, то дефиниция "косвенное (опосредованное)" может определять только связь обусловленности. Иными словами, данные понятия дают основания для различия между собой не причин, а лишь *условий*, существующих *до момента совершения системного действия*, то есть для различения еще не дифференцированных ревалентных обстоятельств (см. выше). Таким образом, логично характеризовать действие причины либо как *прямое непосредственное*, либо как *комбинированное* (непосредственно-опосредованное). *Непрямых опосредованных причин* не существует в действительности, как не существует и *непрямых опосредованных причинно-следственных связей*. Данное толкование находит свое практическое отражение в нормативных документах Российской Федерации [2008]. Например, в п. 23 "Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека" указано, что "в отношении живого лица, имеющего какое-либо предшествующее травме заболевание ..., учитывается

только вред, *причиненный* здоровью человека, вызванный травмой и *причинно* с ней связанный" (*разрядка авторов статьи*). Таким образом, понятие причины не нуждается в прилагательных ("прямая" или "непрямая" и др.) - причина, как и ПСС, в объективной действительности либо существует, либо не существует.

Во-вторых, указание в тексте экспертного заключения о непринятии во внимание факта заболевания гемофилией может оказаться некорректным и противоречащим в случае субъективного умысла, когда лицо, причиняющее телесное повреждение, использует умышленно данную индивидуальную особенность организма потерпевшего.

Следует также отметить, что игнорирование теоретических оснований логико-философского системного анализа судебно-медицинских детерминаций при оценке роли индивидуальных особенностей организма не позволяет избежать не только текстуальных алогичностей, но и принципиальных разногласий. Так, острое малокровие (в данном примере - синоним массивной кровопотери) при травматической экстракции зуба может быть предъявлено, как *следствие*, а *гемофилия* как *причина* [Солохин и др., 1986]. При разборе данного тезиса о якобы наличии причинной связи между гемофилией и кровотечением следует подчеркнуть следующее. Кровотечение из поврежденных сосудов сосудисто-нервного пучка лунки удаленного зуба, как было выше показано, не сразу же трансформируется из обычного физиологического процесса кровотечения в безостановочный процесс "массивной кровопотери" под воздействием фактора нарушения гемостаза. В основаниях патогенетической стадийности кровотечения заложен механизм саморазвития и генетического морфогенеза эволюционного типа, что соответствует современному понятию детерминации состояний. *Влияние фактора нарушения гемостаза на системы состояний процесса кровотечения, независимо от стадии, носит характер условной, а не причинной детерминации.* Иными словами, нарушение гемостаза, образующего одно из условий, обуславливающих процесс массивной кровопотери, создает реальную возможность перехода каждого предшествующего состояния процесса в каждое последующее. Вместе с тем, нарушение гемостаза не генерирует, не порождает сам процесс кровотечения. Причиной процесса кровотечения - и начала, и продолжения в сменяющихся состояниях - выступает повреждение сосудистых стенок, образующее сообщение с внешней средой элементов крови, находящихся в сосудах под давлением. Именно травматическая экстракция зуба, как причина, *порождает повреждение сосудов и далее транзитом процесс кровотечения*, специфицирует непосредственно его каче-

ственную определенность. Нарушение же гемостаза определяет изменение специфики кровотечения *на более поздних его стадиях*, но не порождает изначально данный стадийный процесс, не входит в число непосредственных начальных условий генерирования процесса кровотечения.

Следует также подчеркнуть, что нарушение гемостаза при гемофилии, не набирая статуса причины по отношению к массивной кровопотере и геморрагическому шоку, вместе с тем, представляет необходимое условие данных последствий в комплексе других необходимых условий СС и СФЕ-3. Иными словами - *гемофилия не причиняет, но и не сопутствует индифферентно, а обуславливает опосредованно как одно из условий неблагоприятные последствия травмы - массивную кровопотерю и геморрагический шок - в рассмотренной цепи систем детерминаций.*

### **Выводы и перспективы дальнейших разработок**

1. Индивидуальные особенности организма наряду с другими причинными факторами при экспертном моделировании закономерной цепи событий представляют компоненты систем судебно-медицинских детерминаций и должны исследоваться экспертом в комплексе современного логико-философского системного и предметно-специального, профессионального анализа.

2. Наследственная патология, представляющая индивидуальные особенности организма, трансформирует обычное для здорового человека течение травматического процесса, оказывает влияние на осложнения травмы. Поэтому судебно-медицинская квалификация в таких случаях нуждается в методической корректировке, исходя из принципа унифицированного подхода к оценке телесных повреждений равно, как у людей здоровых, так и у больных с индивидуальной патологией.

3. Гемофилия, как наследственная патология, включается посредством нарушения гемостаза в процесс посттравматического кровотечения, не являясь его причиной, но опосредованно обуславливая формирование осложнений кровотечения: массивную кровопотерю и геморрагический шок.

4. Причинно-системный анализ цепи осложнений травмы представляет объективные основания для верификации вида зависимости телесного повреждения с его последствиями, определения роли гемофилии в детерминации осложнений травмы.

Полученные в работе результаты дают возможность в дальнейшем использовать причинно-системный анализ для судебно-медицинской квалификации также и других форм индивидуальных особенностей организма.

### **Литература**

- Агошкова Е.Б. Эволюция понятия системы /Е.Б.Агошкова, Б.В.Ахлибинский //Вопр. философии.- 1998.- №7.- 170-179с.  
Алексеев П.В. Философия: Учебник.- 4-е изд., перераб. и доп. /П.В.Алексеев, А.В.Панин - М.: ТК Велби, Изд-во "Проспект", 2008.- 592с.  
Бурчинский В.Г. Методологические ас-

- пекты проектирования закономерных связей в судебно-медицинской практике. Сообщение первое: Логико-философские основания и концептуальная стадия проекта /В.Г.Бурчинский, В.Т.Воронов //Теория и практика судебной экспертизы. Научно-практ. журнал.- Росс. федеральный центр судебной экспертизы при Министерстве юстиции Российской Федерации.- М., 2009.- №3 (15).- С.146-151.
- Вермель И.Г. Вопросы теории судебно-медицинского заключения /Вермель И.Г.- М.: Медицина, 1979.- 128 с.
- Войшвилло Е.К. Логика: учебник [для студ. высших учебных заведений] /Е.К.Войшвилло, М.Г.Дегтярев.- М.: Изд-во ВЛАДОС-ПРЕСС, 2001.- 528с.
- Воронов В.Т. Логико-философское исследование моделей детерминаций /В.Т.Воронов //Философские исследования. Ежеквартальный независимый журнал.- М., 2008.- №3-4.- С.73-91.
- Воронов В.Т. Причинно-системный анализ судебно-медицинских детерминаций /В.Т.Воронов //Практична філософія.- К.: ПАРАПАН, 2009.- №4 (№ 34).- С.31-41.
- Воронов В.Т. Причинно-системное исследование и практическое конструирование судебно-медицинских закономерных связей. Сообщение первое: аспекты терминологии и знаково-речевое отображение структурной модели причинности /В.Т.Воронов //Судово-медична експертиза.- 2010.- №2.- С.17-25.
- Воронов В.Т. Причинно-системное исследование и практическое конструирование судебно-медицинских закономерных связей. Сообщение второе: ретроспективное конструирование системы причинной детерминации /В.Т.Воронов //Судово-медична експертиза.- 2011а.- №1.- С.10-16.
- Воронов В.Т. Системное конструирование цепи детерминаций в судебно-медицинской практике /В.Т.Воронов //Практична філософія.- К.: ПАРАПАН, 2011б.- №2 (№40).- С.63-74.
- Воронов В.Т. Оценка индивидуальных особенностей организма при судебно-медицинской квалификации телесного повреждения (логико-философский системный анализ) /Свід. про реєстрацію авторського права на твір.- № 38828.- 2011в. Об. 24.- МОН України, Державний департамент інтелектуальної власності.
- Гайдес М.А. Общая теория систем (системы и системный анализ) /Гайдес М.А.- М.: ГЛОБУС-ПРЕСС, изд. 2-е исправл., 2005.- 201с.
- Гегель Г.В.Ф. Феноменология духа /Г.В.Ф.Гегель.- Сочинения: в 14 т.- М.; Л.: Соцэкгиз, 1959.- Т.4.- 440с.
- Гребеньков А.Б. Проблемы установления причинной связи в юриспруденции и судебной медицине //Матер. 1У Всеросс. съезда судебных медиков, посв. 30-летию Всероссийского общества судебных медиков: "Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской Науки и практики" /А.Б.Гребеньков, А.А.Гребеньков, З.М.Лулева.- М.-Тюмень, 2005.- С.74-76.
- Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология) /И.В.Давыдовский.- М.: Медгиз, 1962.- 130с.
- Дудник І.М. Вступ до загальної теорії систем /Дудник І.М.- К.: Кондор, 2009.-205с.
- Завальнюк А.Х. Судово медицина: Курс лекцій.- 2 видання, пер. і доп. /Завальнюк А.Х.- Тернопіль: ТДМУ, 2006.- 672с.
- Закалюк А.П. Курс сучасної української кримінології: теорія і практика: У 3 кн. /Закалюк А.П.- К.:Видавничий Дім "Ін Юре", 2007.- Кн.1: Теоретичні засади та історія української кримінологічної науки.- 424с.
- Козлов В.В. Судебно-медицинское определение тяжести телесных повреждений /Козлов В.В.- Саратов: Изд. Саратовского ун-та, 1976.- 232с.
- Конверський А.Є. Логіка (традиційна та сучасна): підручник /Конверський А.Є.- Київ: Центр навчальної літератури, 2004.- 535с.
- Крайнюченко И.В. Системное мировоззрение. Теория и анализ. Учебник для вузов /И.В.Крайнюченко, В.П.Попов - Пятигорск: ИНЭУ, 2005.- 218 с. Режим доступа до журн.: <http://holism.narod.ru/Systems/Content.htm>
- Кулигин В.А. Причинность и взаимодействие в физике /В.А.Кулигин //Детерминизм в современной науке: Сб. статей.- Воронеж: Изд-во Воронежского ун-та, 1986.- Режим доступа до журн.: <http://www.philosophy.ru/library/sci/kuligin.html>
- Кулиниченко В.Л. Современная медицина: трансформация парадигм теории и практики: (Филос.-методол. анализ).- /В.Л.Кулиниченко.- К.: Центр практичної філософії, 2001.- 240с.
- Медицинские критерии определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека: Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24.04.2008 194н.
- Мельников Г.П. Системология и языковые аспекты кибернетики. Под ред. Ю.Г.Косарева. Раздел 1.4.: Основание, сущность, существенные и существенные свойства системы /Мельников Г.П.- М.: Сов. Радио, 1978.- 368с.
- Моисеев В.И. Философия науки. Философия биологии и медицины: учебное пособие для вузов /Моисеев В.И.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 560с.
- Науменко В.Г. Базальные субарахноидальные кровоизлияния: судебно-медицинское исследование /В.Г.Науменко, И.Е.Панов.- М.: Медицина, 1990.- 128с.
- Огурцов А.П. Философия науки: проблемы и перспективы (матер. "круглого стола") /Огурцов А.П. //Вопросы философии.- 2006.- №10.- С.3-44.
- Попов В.Л. Судебная медицина как реализованная интеграция различных научных знаний /В.Л.Попов, Л.А.Алексина //Biomedical and Biosocial Anthropology.- 2003.- №1.- С.35-45.
- Правила судово-медичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень: Додаток до наказу МОЗ України № 6 від 17.01.95.
- Садовский В.Н. Система /В кн.:Новая философская энциклопедия: В 4-х томах /Садовский В.Н.- Т.3.- М.: Мысль.- 2001.- С.552.
- Сачков Ю.В. Состояние /В кн.: Новая философская энциклопедия: В 4-х томах /Ю.В.Сачков.- Т.3.- М.: Мысль.- 2001.- 694с.
- Причинно-следственные связи в судебно-медицинской экспертизе и их логический анализ: Учебн. Пособие /[Солохин А.А., Свешников В.А., Дедюева Е.Ю., Сахно А.В.]- М.: ЦОЛИУВ, 1986.- 24с.
- Степин В.С. Синергетика и системный анализ /Степин В.С.- Синергетическая парадигма. Когнитивно-коммуникативные стратегии современного научного познания.- М.: Прогресс-Традиция, 2004.- С.58-77.
- Bertalanffi L. General System Theory - A Critical Review /L.Bertalanffi //General Systems.- 1962.- Vol.VII.- P.1-20. Перевод Н.С.Юлиной.
- Von Wright G.H. Explanation and Understanding: Philosophical papers /G.H.Von Wright -Vol.1,2,3.- Oxford: 1982.- 1983, 1984.- London, 1971.- 600р.

**ОЦІНКА ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ ПРИ СУДОВО-МЕДИЧНІЙ КВАЛІФІКАЦІЇ ТІЛЕСНОГО УШКОДЖЕННЯ (ЛОГІКО-ФІЛОСОФСЬКИЙ СИСТЕМНИЙ АНАЛІЗ)**

**Воронов В.Т., Гунас І.В., Гумінський Ю.Й., Черкасов С.В.**

**Резюме.** Судово-медична кваліфікація тілесного ушкодження на прикладі експертної практики фундирувана результатами аналізу залежностей між травмою, ускладненнями і фактором індивідуальної особливості організму. Досліджено ланцюг детермінованих ускладнень травми у хворого із спадковою патологією - гемофілією. Використана методологія логіко-філософського системного аналізу детермінацій в комплексі з предметно-спеціальним. Застосовано квазіформальний метод репродукції досліджуваних систем. Доведена доцільність, продуктивність системного підходу з метою виявлення та диференціювання залежності між компонентами систем: причинної, обумовленості, зв'язку станів. Показано особливості структур системної функціональної одиниці (СФО) у процесі обумовлення найближчих та віддалених ускладнень травми. Визначено роль індивідуальної особливості організму - гемофілії - щодо наслідків тілесного ушкодження, а також його кваліфікації за ступенем важкості.

**Ключові слова:** індивідуальна особливість організму; гемофілія; система; системний підхід; системна функціональна одиниця; необхідні і достатні підстави причинно-наслідкового зв'язку.

**EVALUATION OF ORGANISM INDIVIDUAL PECULIARITIES UNDER MEDICOLEGAL CHARACTERIZATION OF BODILY INJURY (LOGICAL-PHILOSOPHICAL SYSTEM ANALYSIS)**

**Voronov V.T., Gunas I.V., Guminskiy Yu.I., Cherkasov S.V.**

**Summary.** Medicolegal characterization of bodily injury on the example from expert practice is funded by the results of analysis correlations between trauma, complications and factor of organism individual peculiarity. Chain of determined complications of the trauma in patient with heritable disease - hemophilia is investigated. Methodology of logical-philosophical system analysis of determinations in complex with objectively-special analysis is used. Reproduction of investigated systems by quasi-formal method was faced out. Expediency and efficiency of systems approach are proved for outcrop and differentiation dependence between components of the system: causal, dependence, connexity of conditions. Peculiarities of system functional unit (SFU) structures in process of conditioning of near and distant complications of trauma are shown. The role of organism individual peculiarity - hemophilia in aftermaths of bodily injury and in characterization the severity of injury is estimated.

**Key words:** organism individual peculiarity, hemophilia, system, systems approach, system functional unit, required and enough grounds of cause-effect relation.

© Калашніков А.В., Коваленко С.В., Тяжелов О.А., Ярьсько О.В.

УДК: 616.71-001.5-089.227.84:616.717.4

**МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ НАПРУЖЕНО-ДЕФОРМОВАНОГО СТАНУ У СИСТЕМІ "КІСТКА-ФІКСАТОР" ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗІ ПЕРЕЛОМІВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ**

**Калашніков А.В., Коваленко С.В.<sup>1</sup>, Тяжелов О.А.<sup>2</sup>, Ярьсько О.В.<sup>2</sup>**

ДУ "Інститут травматології та ортопедії АМН України" (вул. Воровського, 27, м.Київ, 01054, Україна); <sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна); міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги (вул. Київська, 68, м.Вінниця, 21032, Україна); <sup>2</sup>ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України" (вул.Пушкінська, 80, м.Харків, 61024, Україна)

**Резюме.** У статті приведені результати порівняльного аналізу напружено-деформованого стану в системі "фіксатор-кістка" при остеосинтезі переломів проксимального відділу плечової кістки з використанням накісткової пластини та блокуючого інтрамедулярного стержня. Виявлені особливості напружено-деформованого стану при різних варіантах остеосинтезу, що може сприяти обґрунтуванню вибору оптимальної конструкції для лікування з врахуванням рівня пошкодження в конкретному клінічному випадку.

**Ключові слова:** математичне моделювання, метод кінцевих елементів, переломи проксимального відділу плечової кістки, блокуючий інтрамедулярний остеосинтез.

**Вступ**

Проблема покращення результатів лікування переломів проксимального відділу плечової кістки зберігає свою актуальність, зважаючи на розповсюдженість патології та відносно великий відсоток пацієнтів (до 10,5-37,9%), у котрих після завершення лікування зберігається обмеження функції як наслідок перенесеної травми [Гайко и др., 2000; Білінський, 2002]. Наявність значної кількості запропонованих способів лікування робить актуальним розробку раціонально обґрунтова-

ного диференційованого підходу до вибору методики лікування [Гайко и др., 2000].

Одним з необхідних аспектів такого обґрунтування ми вважаємо порівняльний аналіз стабільності фіксації при застосуванні різних варіантів остеосинтезу переломів у залежності від рівня локалізації, а також механічних співвідношень, які при цьому виникають у системі "фіксатор - кістка".

Проведення математичного дослідження в біоме-

**ОЦІНКА ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ ПРИ СУДОВО-МЕДИЧНІЙ КВАЛІФІКАЦІЇ ТІЛЕСНОГО УШКОДЖЕННЯ (ЛОГІКО-ФІЛОСОФСЬКИЙ СИСТЕМНИЙ АНАЛІЗ)**

**Воронов В.Т., Гунас І.В., Гумінський Ю.Й., Черкасов С.В.**

**Резюме.** Судово-медична кваліфікація тілесного ушкодження на прикладі експертної практики фундирувана результатами аналізу залежностей між травмою, ускладненнями і фактором індивідуальної особливості організму. Досліджено ланцюг детермінованих ускладнень травми у хворого із спадковою патологією - гемофілією. Використана методологія логіко-філософського системного аналізу детермінацій в комплексі з предметно-спеціальним. Застосовано квазіформальний метод репродукції досліджуваних систем. Доведена доцільність, продуктивність системного підходу з метою виявлення та диференціювання залежності між компонентами систем: причинної, обумовленості, зв'язку станів. Показано особливості структур системної функціональної одиниці (СФО) у процесі обумовлення найближчих та віддалених ускладнень травми. Визначено роль індивідуальної особливості організму - гемофілії - щодо наслідків тілесного ушкодження, а також його кваліфікації за ступенем важкості.

**Ключові слова:** індивідуальна особливість організму; гемофілія; система; системний підхід; системна функціональна одиниця; необхідні і достатні підстави причинно-наслідкового зв'язку.

**EVALUATION OF ORGANISM INDIVIDUAL PECULIARITIES UNDER MEDICOLEGAL CHARACTERIZATION OF BODILY INJURY (LOGICAL-PHILOSOPHICAL SYSTEM ANALYSIS)**

**Voronov V.T., Gunas I.V., Guminskiy Yu.I., Cherkasov S.V.**

**Summary.** Medicolegal characterization of bodily injury on the example from expert practice is funded by the results of analysis correlations between trauma, complications and factor of organism individual peculiarity. Chain of determined complications of the trauma in patient with heritable disease - hemophilia is investigated. Methodology of logical-philosophical system analysis of determinations in complex with objectively-special analysis is used. Reproduction of investigated systems by quasi-formal method was faced out. Expediency and efficiency of systems approach are proved for outcrop and differentiation dependence between components of the system: causal, dependence, connexity of conditions. Peculiarities of system functional unit (SFU) structures in process of conditioning of near and distant complications of trauma are shown. The role of organism individual peculiarity - hemophilia in aftermaths of bodily injury and in characterization the severity of injury is estimated.

**Key words:** organism individual peculiarity, hemophilia, system, systems approach, system functional unit, required and enough grounds of cause-effect relation.

© Калашніков А.В., Коваленко С.В., Тяжелов О.А., Ярьсько О.В.

УДК: 616.71-001.5-089.227.84:616.717.4

**МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ НАПРУЖЕНО-ДЕФОРМОВАНОГО СТАНУ У СИСТЕМІ "КІСТКА-ФІКСАТОР" ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗІ ПЕРЕЛОМІВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ**

**Калашніков А.В., Коваленко С.В.<sup>1</sup>, Тяжелов О.А.<sup>2</sup>, Ярьсько О.В.<sup>2</sup>**

ДУ "Інститут травматології та ортопедії АМН України" (вул. Воровського, 27, м.Київ, 01054, Україна); <sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна); міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги (вул. Київська, 68, м.Вінниця, 21032, Україна); <sup>2</sup>ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України" (вул.Пушкінська, 80, м.Харків, 61024, Україна)

**Резюме.** У статті приведені результати порівняльного аналізу напружено-деформованого стану в системі "фіксатор-кістка" при остеосинтезі переломів проксимального відділу плечової кістки з використанням накісткової пластини та блокуючого інтрамедулярного стержня. Виявлені особливості напружено-деформованого стану при різних варіантах остеосинтезу, що може сприяти обґрунтуванню вибору оптимальної конструкції для лікування з врахуванням рівня пошкодження в конкретному клінічному випадку.

**Ключові слова:** математичне моделювання, метод кінцевих елементів, переломи проксимального відділу плечової кістки, блокуючий інтрамедулярний остеосинтез.

**Вступ**

Проблема покращення результатів лікування переломів проксимального відділу плечової кістки зберігає свою актуальність, зважаючи на розповсюдженість патології та відносно великий відсоток пацієнтів (до 10,5-37,9%), у котрих після завершення лікування зберігається обмеження функції як наслідок перенесеної травми [Гайко и др., 2000; Білінський, 2002]. Наявність значної кількості запропонованих способів лікування робить актуальним розробку раціонально обґрунтова-

ного диференційованого підходу до вибору методики лікування [Гайко и др., 2000].

Одним з необхідних аспектів такого обґрунтування ми вважаємо порівняльний аналіз стабільності фіксації при застосуванні різних варіантів остеосинтезу переломів у залежності від рівня локалізації, а також механічних співвідношень, які при цьому виникають у системі "фіксатор - кістка".

Проведення математичного дослідження в біоме-

ханіці на сучасному етапі дозволяє до оперативного втручання провести комп'ютерне моделювання та оцінку напружено-деформованого стану (НДС) при різних варіантах остеосинтезу [Зенкевич, 1978]. Найбільш широке поширення отримав метод кінцевих елементів (МКЕ) [Алямовский, 2004; Мителева, Ярьсько, 2006]. Його відмінними особливостями є можливість побудови тривимірних моделей, облік різних за механічними характеристикам кісткових тканин, можливість побудови складних схем навантаження [Zeinkiewicz, 2000]. При аналізі таких моделей в медичних дослідженнях останнім часом все більшої популярності набуває програмний комплекс SolidWorks / COSMOSWorks [Алямовский, 2004]. Це пояснюється як технологічними перевагами твердотільного параметричного моделювання, що реалізується модулем SolidWorks, так і постійним вдосконаленням модуля кінцево-елементного аналізу COSMOSWorks.

Метою даної роботи було визначення зміни напружено-деформованого стану проксимального відділу плечової кістки в залежності від варіанту остеосинтезу та розташування зони перелому та проведення порівняльного аналізу механічних особливостей співвідношень у системі "фіксатор - кістка" при остеосинтезі переломів проксимального відділу плечової кістки різними методами.

### Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети нами було проведено математичне моделювання напружено-деформованого стану (НДС) кісткової тканини при застосуванні різних варіантів фіксації на базі методу кінцевих елементів (МКЕ).

Дослідження було виконано у лабораторії біомеханіки Інституту патології хребта і суглобів ім. професора М.І.Ситенка АМН України. Для вирішення поставленого завдання було розроблено модель верхньої кінцівки, яка побудована на основі томографічних зрізів, проведених через 5-10 мм. Для навантаження обрана вага 50 Н, яка утримується опущеною вниз рукою. У моделі враховано дію наступних м'язів: *m.biceps* і *m.brachialis*. У верхній частині по поверхні суглобової головки плечова кістка закріплена. Матеріал вважається однорідним та ізотропним.

### Результати. Обговорення

Аналіз НДС плечової кістки в нормі показав, що при вертикальному розтягуючому навантаженні вагою 50 Н внаслідок дії м'язів більш напруженою є передня частина плечової кістки. Місцем концентрації напружень є

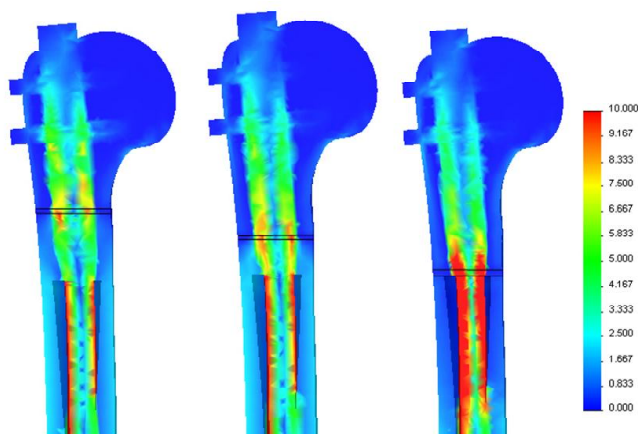


Рис. 1. Розподіл напружено-деформованого стану в моделі плечової кістки при остеосинтезі блокуючим стержнем.

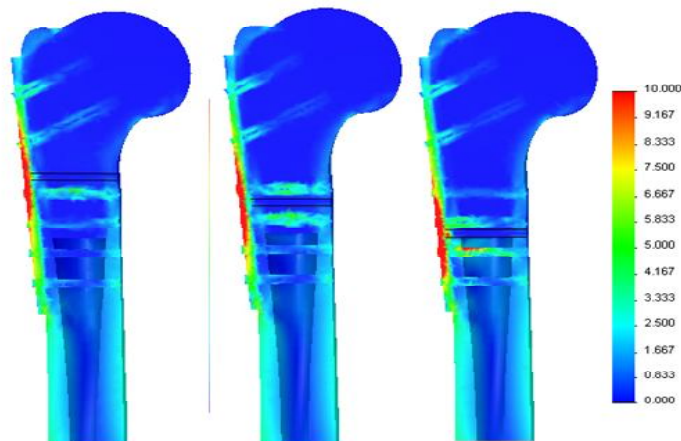


Рис. 2. Розподіл напружено-деформованого стану в моделі плечової кістки при остеосинтезі пластиною.

верхня латеральна ділянка склепіння вінцевої ямки.

Подальше дослідження проводили при остеосинтезі плечової кістки з різними рівнями площини перелому. Вивчали зміну НДС при проведенні остеосинтезу з використанням як блокуваного інтрамедулярного стержня, так і пластини. Для проксимального відділу задавалося три рівні площини перелому на відстані 5 см, 6 см і 7 см від верхнього краю головки плечової кістки.

При остеосинтезі блокуючим стержнем (рис. 1) відмічається:

1. Основне навантаження несе як кортикальний шар плечової кістки, так і інтрамедулярний стержень.
2. Рівень напруженого стану в дистальному відділі плечової кістки не перевищує 10 МПа, а в проксимальному - 8 МПа.
3. Найбільш напруженою ділянкою є межа контакту губчастої кістки і інтрамедулярного стержня.
4. У зоні перелому підвищений рівень напруженого стану спостерігається на межі контакту з інтрамедулярним стержнем. При зниженні рівня площини перелому рівень напруженого стану підвищився в 2 рази до 15,4 МПа.

При остеосинтезі пластиною (рис. 2) відмічається:

1. У дистальному відділі основне навантаження несе кортикальний шар плечової кістки. Рівень напруженого стану в цьому відділі близький до норми.

2. У проксимальному відділі навантаження передається через фіксуючу пластину.

3. У проксимальному відділі при віддаленні лінії перелому від суглобової поверхні головки на межі контакту пластина - ділянка перелому рівень напруженого стану зріс у 3 рази (від 8,7 до 27,5 МПа).

4. Близьке розташування гвинтів до лінії перелому підвищує напружений стан у цій ділянці.

Порівняльний аналіз варіантів остеосинтезу на різних рівнях проходження площині перелому показаний на діаграмі (рис. 3). Можна відзначити кілька особливостей. При використанні інтрамедулярного стержня найбільш напруженими в проксимальній ділянці плечової кістки є межа контакту інтрамедулярного стержня із зоною перелому. У міру віддалення площини перелому від верхнього краю суглобової головки плечової кістки рівень напруженого стану в цій зоні підвищується більше, ніж у 2 рази.

При використанні фіксуючої пластини найбільш напруженими в проксимальному відділі плечової кістки є межа контакту пластини з кісткою і межа контакту з кісткою прилеглих до ділянки перелому гвинтів. По мірі віддалення від верхнього краю головки плечової кістки площини перелому рівень напруженого стану в місці контакту пластини з ділянкою перелому підвищується і зростає в 3 рази.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Із наведених розрахунків можна зробити висновок, що при використанні інтрамедулярного стержня

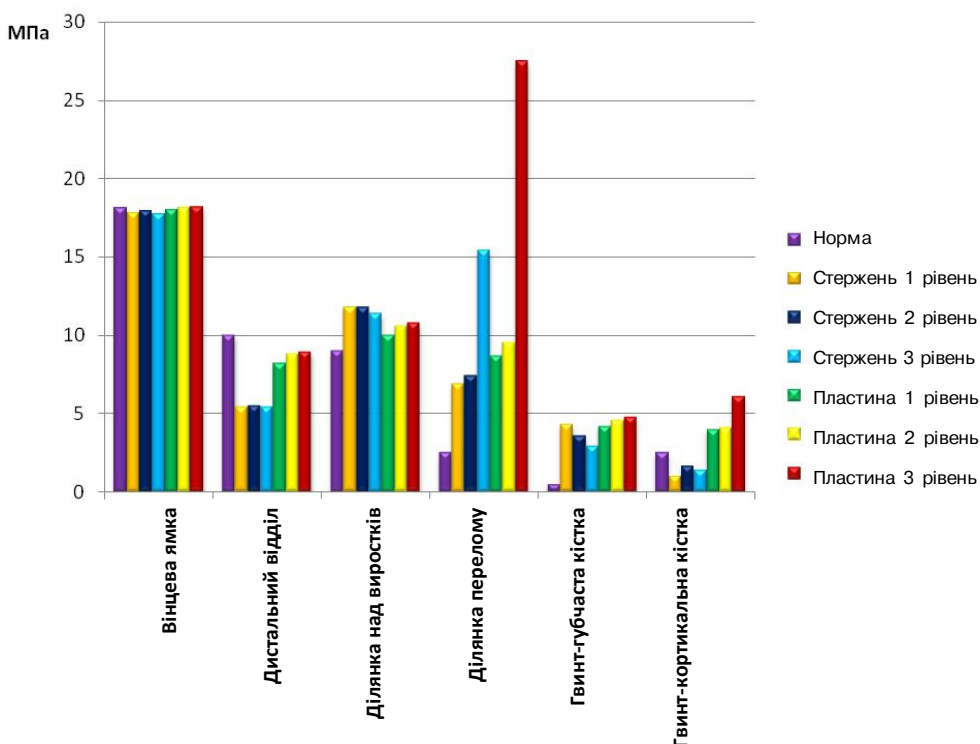


Рис. 3. Порівняння напруженого стану для різних варіантів фіксації перелому і різних рівнів розташування площини перелому.

найбільш напруженими в проксимальній ділянці плечової кістки є межа контакту інтрамедулярного стержня із зоною перелому.

2. Із віддаленням площини перелому від верхнього краю суглобової головки плечової кістки рівень напруженого стану в цій зоні підвищується у 2 рази.

3. При використанні фіксуючої пластини найбільш напруженими в проксимальному відділі плечової кістки є межа контакту пластини з кісткою і межа контакту з кісткою прилеглих до ділянки перелому гвинтів. По мірі віддалення від верхнього краю головки плечової кістки площини перелому рівень НДС в місці контакту пластини з ділянкою перелому підвищується і зростає в 3 рази.

4. Остеосинтез з використанням блокованого інтрамедулярного стержня забезпечує більш низькі значення напружень у плечовій кістці, особливо при віддаленні лінії перелому (6 см, 7 см) від головки плечової кістки.

Встановлені особливості напружено-деформованого стану при різних варіантах остеосинтезу дають можливість у подальшому обґрунтовано обрати оптимальну конструкцію для лікування з урахуванням рівня пошкодження.

### Література

Алямовский А.А. SolidWorks / COSMOSWorks Инженерный анализ методом конечных элементов.- М.: ДМК Пресс, 2004.- 432с.

Білінський П.І. Обґрунтування фіксуючих можливостей фіксаторів і пристроїв на фізичній моделі / П.І.Білінський //Вісник ортопедії, травматол. та протезування.- 2002.- №2.- С.47-49.

Зенкевич О.К. Метод конечных элементов в технике /Зенкевич О.К.- М: Мир, 1978.- 519с.

Традиционный и малоинвазивный остеосинтез в травматологии /Г.В.Гайко, Л.Н.Анкин, Ю.В.Поляченко [и др.] //Ортопедия, травматол. и протезирование.- 2000.- №2.- С.73-76.



Мителева З.М. Введение в основы математических расчетов методом конечных элементов /З.М.Мителева,

А.В.Яресько //Медицина и ... .- 2006.- №3(14).- С.5-8.  
Zeinkiewicz O.C. The Finite Element

Method /O.C.Zeinkiewicz, R.L.Taylor.- Arnold, London, 5th ed., 2000.-Vol.1: The Basis.- 689p.

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НАПРЯЖЁННО-ДЕФОРМИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ В СИСТЕМЕ "КОСТЬ - ФИКСАТОР" ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗЕ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ**

**Калашников А.В., Коваленко С.В., Тяжелов А.А., Яресько А.В.**

**Резюме.** В статье приведены результаты сравнительного анализа напряженно-деформированного состояния в системе "фиксатор - кость" при остеосинтезе переломов проксимального отдела плечевой кости с использованием накостного пластины и блокирующего интрамедуллярного стержня. Выявленные особенности напряженно-деформированного состояния при различных вариантах остеосинтеза, что может способствовать обоснованию выбора оптимальной конструкции для лечения с учетом уровня повреждения в конкретном клиническом случае.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, метод конечных элементов, переломы проксимального отдела плечевой кости, блокирующий интрамедуллярный остеосинтез.

**MATHEMATICAL MODELING OF THE STRESSED-STRAINED STATE WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE PROXIMAL HUMERUS FRACTURES OSTEOSYNTHESIS**

**Kalashnikov A.V., Kovalenko S.V., Tyazhelov O.A., Yaresko O.V.**

**Summary.** The article presented the results of a comparative analysis of the stress-strain state in the "catch-bone" in osteosynthesis of fractures of the proximal humerus using bone plates and blocking intramedullary nail. The features of the stress-strain state in different variants of osteosynthesis, can help justify the choice of optimal design for the treatment taking into account the level of damage in a particular clinical case.

**Key words:** mathematical modeling, finite element method, fracture of the proximal humerus, blocking intramedullary osteosynthesis.

© Иванов В.П., Фальштинський М.В., Бухтіярова І.О.

УДК: 616.12-008.331.1:616.12-073.97-71:616.12-007.61

**ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧНОГО СТАНУ МІОКАРДА В ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ НА ТЛІ 6-МІСЯЧНОГО ЛІКУВАННЯ РАМІПРИЛОМ І ЛОСАРТАНОМ, ПРЕДИКТОРИ АНТИРЕМОДЕЛЮЮЧОГО ЕФЕКТУ**

**Іванов В.П., Фальштинський М.В., Бухтіярова І.О.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі оцінена динаміка структурно-геометричного стану міокарда в чоловіків із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії I-II ступеня на тлі 6-місячного лікування раміприлом і лосартаном та визначені незалежні предиктори антиремоделюючого ефекту препаратів. Доведено, що застосування лосартану, у порівнянні з раміприлом, супроводжується більш переконливим антиремоделюючим ефектом, що характеризується зростанням частоти реєстрації випадків із зменшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ)  $>10\%$  від вихідної величини та зменшенням випадків із відсутністю цього ефекту на тлі лікування препаратом. У третини (28,3%) обстежених лікування раміприлом і лосартаном не викликало зменшення величини іММЛШ протягом 6 місяців спостереження. В якості незалежних предикторів регресу гіпертрофії лівого шлуночка на тлі лікування раміприлом і лосартаном слід розглядати: градацію маси міокарда  $\geq 3$  балів ( $p=0,00000$ ), величину площі тіла пацієнта  $\geq 2,14$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,0003$ ), величину сумарного вазодилатаційного резерву плечової артерії на пробі з декомпресією і нітрогліцерином  $\geq 17,2\%$  ( $p=0,022$ ), нічну варіабельність діастолічного артеріального тиску  $\leq 9,6$  мм рт. ст. ( $p=0,017$ ) і швидкість кровоплину в сонних артеріях  $\geq 0,89$  м/с ( $p=0,035$ ).

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка, маса міокарда, регрес гіпертрофії лівого шлуночка, антиремоделюючий ефект, лосартан, раміприл.

**Вступ**

Велика частота різних серцево-судинних ускладнень та інвалідизації населення, які асоційовані з артеріальною гіпертензією (АГ), обумовлюють необхідність продовження розробок, направлених на оптимізацію лікування цього захворювання та поліпшення прогнозу. Результати більшості проведених досліджень переконують, що в якості провідних заходів у лікуванні хворих із АГ слід розглядати не лише зниження артеріального тиску (АТ) до цільового рівня, а й проведення органопротекції [Чазов, Чазова, 2005; Березин, 2010].

З погляду на це зрозумілий і виправданий інтерес дослідників до вивчення проблеми гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) та фармакологічних можливостей впливу на її регрес. Саме наявність гіпертрофії ЛШ у хворих із АГ підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда в 4 рази, інсульту - в 12 разів і застійної серцевої недостатності - в 14 разів [Devereux et al., 2004; Gerdtts et al., 2002]. У той же час досягнення регресу гіпертрофії ЛШ у таких пацієнтів забезпечує зниження ризику серцево-судинної смерті майже в 3 рази. У зв'язку з цим

Мителева З.М. Введение в основы математических расчетов методом конечных элементов /З.М.Мителева,

А.В.Яресько //Медицина и ... .- 2006.- №3(14).- С.5-8.  
Zeinkiewicz O.C. The Finite Element

Method /O.C.Zeinkiewicz, R.L.Taylor.- Arnold, London, 5th ed., 2000.-Vol.1: The Basis.- 689p.

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ В СИСТЕМЕ "КОСТЬ - ФИКСАТОР" ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗЕ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ**

**Калашников А.В., Коваленко С.В., Тяжелов А.А., Яресько А.В.**

**Резюме.** В статье приведены результаты сравнительного анализа напряженно-деформированного состояния в системе "фиксатор - кость" при остеосинтезе переломов проксимального отдела плечевой кости с использованием накостного пластины и блокирующего интрамедуллярного стержня. Выявленные особенности напряженно-деформированного состояния при различных вариантах остеосинтеза, что может способствовать обоснованию выбора оптимальной конструкции для лечения с учетом уровня повреждения в конкретном клиническом случае.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, метод конечных элементов, переломы проксимального отдела плечевой кости, блокирующий интрамедуллярный остеосинтез.

**MATHEMATICAL MODELING OF THE STRESSED-STRAINED STATE WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE PROXIMAL HUMERUS FRACTURES OSTEOSYNTHESIS**

**Kalashnikov A.V., Kovalenko S.V., Tyazhelov O.A., Yaresko O.V.**

**Summary.** The article presented the results of a comparative analysis of the stress-strain state in the "catch-bone" in osteosynthesis of fractures of the proximal humerus using bone plates and blocking intramedullary nail. The features of the stress-strain state in different variants of osteosynthesis, can help justify the choice of optimal design for the treatment taking into account the level of damage in a particular clinical case.

**Key words:** mathematical modeling, finite element method, fracture of the proximal humerus, blocking intramedullary osteosynthesis.

© Иванов В.П., Фальштинський М.В., Бухтіярова І.О.

УДК: 616.12-008.331.1:616.12-073.97-71:616.12-007.61

**ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧНОГО СТАНУ МІОКАРДА В ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ НА ТЛІ 6-МІСЯЧНОГО ЛІКУВАННЯ РАМІПРИЛОМ І ЛОСАРТАНОМ, ПРЕДИКТОРИ АНТИРЕМОДЕЛЮЮЧОГО ЕФЕКТУ**

**Іванов В.П., Фальштинський М.В., Бухтіярова І.О.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі оцінена динаміка структурно-геометричного стану міокарда в чоловіків із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії I-II ступеня на тлі 6-місячного лікування раміприлом і лосартаном та визначені незалежні предиктори антиремоделюючого ефекту препаратів. Доведено, що застосування лосартану, у порівнянні з раміприлом, супроводжується більш переконливим антиремоделюючим ефектом, що характеризується зростанням частоти реєстрації випадків із зменшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ)  $>10\%$  від вихідної величини та зменшенням випадків із відсутністю цього ефекту на тлі лікування препаратом. У третини (28,3%) обстежених лікування раміприлом і лосартаном не викликало зменшення величини іММЛШ протягом 6 місяців спостереження. В якості незалежних предикторів регресу гіпертрофії лівого шлуночка на тлі лікування раміприлом і лосартаном слід розглядати: градацію маси міокарда  $\geq 3$  балів ( $p=0,00000$ ), величину площі тіла пацієнта  $\geq 2,14$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,0003$ ), величину сумарного вазодилатаційного резерву плечової артерії на пробі з декомпресією і нітрогліцерином  $\geq 17,2\%$  ( $p=0,022$ ), нічну варіабельність діастолічного артеріального тиску  $\leq 9,6$  мм рт. ст. ( $p=0,017$ ) і швидкість кровоплину в сонних артеріях  $\geq 0,89$  м/с ( $p=0,035$ ).

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка, маса міокарда, регрес гіпертрофії лівого шлуночка, антиремоделюючий ефект, лосартан, раміприл.

**Вступ**

Велика частота різних серцево-судинних ускладнень та інвалідизації населення, які асоційовані з артеріальною гіпертензією (АГ), обумовлюють необхідність продовження розробок, направлених на оптимізацію лікування цього захворювання та поліпшення прогнозу. Результати більшості проведених досліджень переконують, що в якості провідних заходів у лікуванні хворих із АГ слід розглядати не лише зниження артеріального тиску (АТ) до цільового рівня, а й проведення органопротекції [Чазов, Чазова, 2005; Березин, 2010].

З погляду на це зрозумілий і виправданий інтерес дослідників до вивчення проблеми гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) та фармакологічних можливостей впливу на її регрес. Саме наявність гіпертрофії ЛШ у хворих із АГ підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда в 4 рази, інсульту - в 12 разів і застійної серцевої недостатності - в 14 разів [Devereux et al., 2004; Gerdtts et al., 2002]. У той же час досягнення регресу гіпертрофії ЛШ у таких пацієнтів забезпечує зниження ризику серцево-судинної смерті майже в 3 рази. У зв'язку з цим

можливість ефективного впливу на гіпертрофію ЛШ розглядається сьогодні як провідний критерій ефективності антигіпертензивного лікування та поліпшення прогнозу у всіх категорій пацієнтів із АГ.

В якості одних із найбільш ефективних і дієвих заходів регресу гіпертрофії ЛШ у хворих із АГ розглядають блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка відіграє провідну роль як в патогенезі АГ, так і розвитку різних серцево-судинних ускладнень [Березин, 2010; Sleight, Yusuf, 2003]. На сьогоднішній день переконливо доведено, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і антагоністи рецепторів до ангіотензину II (АРА) спроможні викликати позитивний органопротективний ефект незалежно від їх антигіпертензивного потенціалу та характеру зниження АТ [Stojiljkovic, Behnia, 2007; Weir, 2007]. За думкою більшості експертів, хронічна блокада РААС, безсумнівно, сприяє додатковому поліпшенню найближчого і віддаленого прогнозу у всіх когортах хворих із АГ [Dahlof et al., 2002; Julius et al., 2006]. Натомість у більшості досліджень клінічна та антиремоделююча ефективність ІАПФ і АРА вивчена лише в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Крім того, в літературі майже відсутні дані стосовно порівняльної антиремоделюючої ефективності цих груп препаратів у пацієнтів із неускладненою АГ і невисоким серцево-судинним ризиком, котрі складають більшість серед пацієнтів із АГ у загальній популяції.

Метою дослідження була оцінка динаміки структурно-геометричного стану міокарда в чоловіків із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії на тлі 6-місячного лікування раміприлом і лосартаном та визначення клініко-інструментальних предикторів антиремоделюючого ефекту препаратів.

### **Матеріали та методи**

До дослідження включили 120 чоловіків із ГХ II стадії віком від 35 до 69 (у середньому  $53,5 \pm 0,8$ ) років. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: 1) ГХ II стадії I-II ступеня (рівень систолічного АТ < 180 і діастолічного - < 110 мм рт. ст.) за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2007); 2) чоловіча стать; 3) відсутність попереднього ефективного антигіпертензивного лікування і 4) відсутність протипоказань до прийому ІАПФ і АРА. У якості критеріїв виключення хворих із дослідження розглядали: 1) ГХ I або III стадій; 2) ГХ III ступеня; 3) жіночу стать; 4) наявність ІХС (перенесений інфаркт міокарда в анамнезі, стабільна і нестабільна стенокардія) за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2006); 5) хронічну серцеву недостатність (ХСН) IIA стадії і вище за М.Д. Стражеска та В.Х. Василенка і рекомендаціями Робочої групи Української асоціації кардіологів (2006); 6) порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійного антиаритмічного лікування, або імплантації електрокардіостимулятора; 7) тяжкі захворювання дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, захворювання щитоподібної залози, цукровий

діабет та злоякісні утворення; 8) зловживання алкоголем і тяжкі невропсихічні розлади; 9) наявність протипоказів до застосування ІАПФ і АРА і 10) небажання хворого приймати участь у дослідженні.

Тривалість гіпертензивного анамнезу в обстежених хворих коливалась від 2 до 30 і в середньому склала  $11,0 \pm 0,6$  років. У 40,0% цих пацієнтів тривалість ГХ складала до 10 років, у 46,7% - від 10 до 20 років і лише в 13,3% - більше 20 років. Практично в половині (48,3%) обстежених хворих визначали ознаки ХСН I стадії.

Усім хворим в якості стартового антигіпертензивного препарату сліпим методом був призначений ІАПФ раміприл або АРА лосартан. Стартова доза раміприлу складала 2,5 мг і лосартану - 25 мг на добу, темп титрування препарату до цільової дози (раміприл - 10 мг і лосартан - 100 мг на добу) підбирали індивідуально і в середньому склав  $14,3 \pm 1,7$  днів. При цьому цільова доза раміприлу була досягнута в 69 із 78 (88,4%) і лосартану в 70 із 76 (92,1%) хворих.

При наявності позитивного антигіпертензивного ефекту препаратів (цільовий рівень АТ < 140/90 мм рт. ст.), який оцінювали на цільовій дозі протягом 10-12 днів, спостереження за хворими продовжували упродовж 6 місяців. У разі недостатнього антигіпертензивного ефекту раміприлу та лосартану додатково призначали гідрохлортиазид в дозі 12,5-25 мг на добу. При відсутності антигіпертензивної ефективності комбінації протягом 2 тижнів та виникненні побічних реакцій раміприлу, або лосартану проводили перехресну заміну препарату (раміприл замінювали на лосартан та лосартан на раміприл) з оцінкою антигіпертензивної ефективності протягом 2-3 тижнів. При наявності позитивного антигіпертензивного ефекту продовжували спостереження за хворим упродовж 6 місяців. При відсутності антигіпертензивної ефективності та розвитку побічних реакцій хворого виключали з дослідження, оскільки це передбачало призначення інших антигіпертензивних препаратів, не передбачених дизайном.

Крім антигіпертензивних засобів всім пацієнтам був призначений аторвастатин. Стартова доза аторвастатину складала 10 мг на добу, корекцію дози проводили кожні 2 місяці під контролем величини холестерину низької щільності і тригліцеридів. При необхідності (холестерин низької щільності > 2,5 ммоль/л і/чи тригліцериди > 1,7 ммоль/л) дозу препарату збільшували до 20 мг на добу. Середня доза аторвастатину в обстеженій виборці складала  $12,4 \pm 0,3$  мг на добу.

Динаміку структурно-геометричного стану ЛШ здійснювали за допомогою ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження на апараті "Logic 500 Sono Series" (General Electric, Корея) згідно рекомендацій по ультразвуковому дослідженню серця [Бобров і др., 1998]. Характер регресу гіпертрофії ЛШ оцінювали за динамікою індексу маси міокарда ЛШ (іММЛШ) в % за формулою  $динаміка\ іММЛШ = \frac{[іММЛШ\ після\ лікування - іММЛШ\ вихідна\ величина]}{іММЛШ\ вихідна\ величина} \cdot 100\%$  через 6

місяців лікування. іММЛШ розраховували в г/м<sup>2</sup> за формулою Pen Convention [Бобров и др., 1998].

Враховуючи неоднозначність змін величини іММЛШ на тлі 6-місячної терапії (динаміка іММЛШ на тлі лікування склала, в середньому, -8,24±1,01%, медіана змін показника - -8,15%, інтерквартильний розмах -16,60% і +0,10%, мінімальне значення - -42,91%, максимальне - +21,74%), нами були виділені різні градації змін величини іММЛШ. Для цього були взяті значення медіани і інтерквартильного розмаху - значення медіани (-8,15%) округлено до -10%, 25 персантіль (-16,60%) округлений до -20% і 75 (0,10%) - до 0%. Виходячи з цього були виділені 4 наступні градації динаміки іММЛШ: 1 - зменшення величини іММЛШ >20% від вихідної величини (виражений антиремоделюючий ефект); 2 - від 20% до 10% (помірний антиремоделюючий ефект); 3 - < 10% (слабкий антиремоделюючий ефект) і 4 - відсутність зменшення або збільшення величини іММЛШ (відсутність антиремоделюючого ефекта).

Визначення типу структурно-геометричного ремоделювання ЛШ проводили за принципом Ganao [Купчинська та ін., 2002]. Виділяли чотири основні типи: нормальна геометрія - іММЛШ < 125 г/м<sup>2</sup> і ВТМ ≤ 0,45; концентричне ремоделювання - іММЛШ < 125 г/м<sup>2</sup> і ВТМ > 0,45; ексцентрична гіпертрофія - іММЛШ > 125 г/м<sup>2</sup> і ВТМ ≤ 0,45 і концентрична гіпертрофія - іММЛШ > 125 г/м<sup>2</sup> і ВТМ > 0,45.

З метою визначення чинників, які впливають на регрес гіпертрофії ЛШ і антиремоделюючий ефект раміприлу і лосартану, нами проведений багатфакторний аналіз з використанням множинної покрокової регресії (модуль "Multiple Regression" пакета StatSoft "Statistica" v. 6.0) [Реброва, 2006]. Аналіз проводили за наступним сценарієм:

1. Для визначення незалежних предикторів регресу гіпертрофії ЛШ був використаний вихідний параметр РГЛШ, який оцінювали в балах, де 3 бали - зниження величини іММЛШ >20%, 2 бали - від 20% до 10%, 1 бал < 10% від вихідної величини і 0 балів - відсутність динаміки або збільшення величини іММЛШ протягом 6 місяців лікування;

2. Для відсіву малоінформативних чинників був проведений попередній непараметричний ранговий кореляційний аналіз Кендалла між різними клініко-інструментальними параметрами (були використані показники добового моніторування АТ, ехокардіографії, сонографії, судинорухливості плечової артерії, ліпідного і вуглеводного обмінів) і показником РГЛШ. Ті показники, які виявили статистично значимі (p < 0,05) кореляційні зв'язки були використані для подальшого аналізу;

3. За допомогою множинної покрокової лінійної регресії (використана процедура "Forward stervise" - пряма покрокова регресія) були визначені незалежні предиктори для РГЛШ. У якості незалежних предикторів розглядали клініко-інструментальні показники, які виявляли значимий (p < 0,05) лінійний регресійний зв'язок із вихідним параметром;

ідним параметром;

4. Інформативність регресійного аналізу оцінювали за допомогою розрахунку коефіцієнту множинної регресії (коефіцієнту детермінації - R<sup>2</sup>), адекватність - за допомогою аналізу залишків (Residual Analysis) із розрахунком фактичного та критичного (df) значення критерію Фішера (F-критерію) і рівня значущості (p);

5. Для статистичної характеристики окремих незалежних предикторів використовували бета-коефіцієнт (BETA), який показував силу впливу чинника на вихідний параметр та характер цього впливу (позитивний BETA свідчив за прямий і негативний - за зворотній зв'язок);

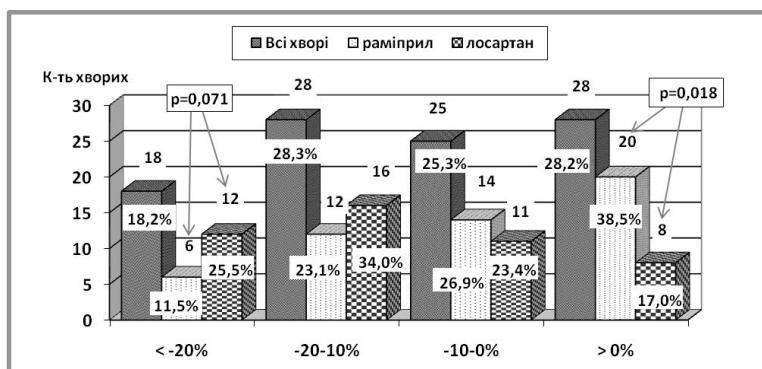
6. Для незалежних предикторів були визначені критичні величини, які розраховували за допомогою рівнянь простої регресії: РГЛШ = A + k-незалежний предиктор, де РГЛШ - показник, який характеризував регрес гіпертрофії ЛШ протягом 6 місяців лікування в балах, A - вільний коефіцієнт регресійного рівняння, k - коефіцієнт незалежного предиктора. При цьому критичну величину для незалежного предиктора розраховували з урахуванням субмаксимального значення РГЛШ (2 бали). Останнє надавало можливість розраховувати критичні величини для переконливого антиремоделюючого ефекту раміприлу і лосартану;

7. Для оцінки інформативності прогнозування за допомогою різних комбінацій незалежних предикторів були розраховані чутливість (справжньо-позитивна / справжньо-позитивна + хибно-негативна) та специфічність (справжньо-негативна / справжньо-негативна + хибно-позитивна) предикторів та їх комбінацій [Реброва, 2006].

### **Результати. Обговорення**

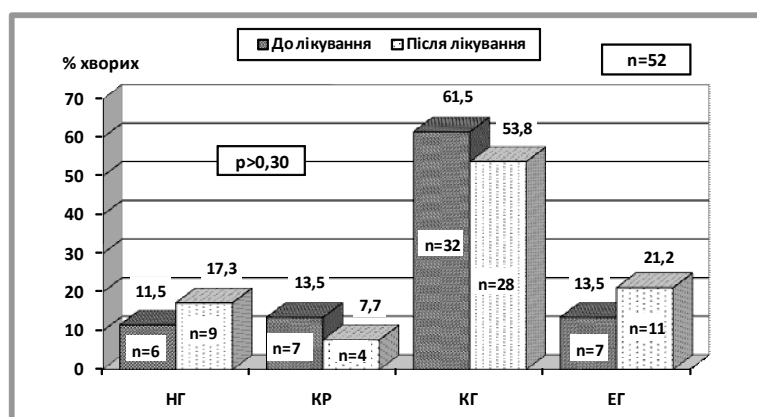
Аналіз результатів проведеного лікування свідчив, що в цілому антигіпертензивна ефективність (досягнення цільового рівня АТ < 140/90 мм рт. ст.) запропонованої терапії склала 82,5% (була ефективною у 99 із 120 пацієнтів). Саме в цих 99 пацієнтів аналізували динаміку структурно-геометричного стану ЛШ протягом 6 місяців лікування, а 21 (17,5%) пацієнт був виключений із дослідження внаслідок відсутності антигіпертензивного ефекту запропонованого лікування і необхідності призначення їм потрійної антигіпертензивної терапії. Привертало увагу, що антигіпертензивна ефективність раміприлу і лосартану була практично однаковою (p=0,53) та склала 66,7% (ефективний у 52 із 78 пацієнтів) і 61,8% (у 47 із 76 хворих) відповідно.

Аналіз динаміки величини іММЛШ (рис. 1) свідчив, що на тлі 6-місячного лікування раміприлом і лосартаном у 71,7% (у 71 із 99) хворих спостерігалось зменшення величини іММЛШ у динаміці. При цьому у 18 (18,2%) хворих зменшення величини іММЛШ носило виражений характер (спостерігалось зменшення величини іММЛШ >20%), у 28 (28,8%) - воно мало помірний характер (зменшення величини іММЛШ від 20% до 10%)



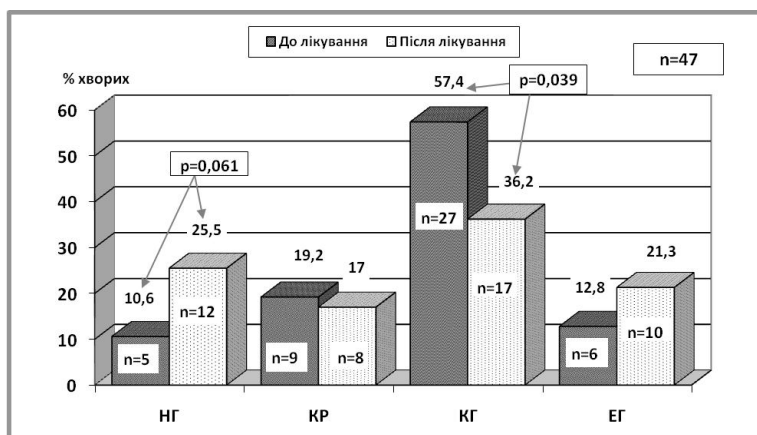
**Рис. 1.** Характер динаміки величини іММЛШ на тлі 6-місячного лікування раміприлом і лосартаном.

**Примітка:** Достовірність різниці кількості пацієнтів розрахована за критерієм  $\chi^2$ .



**Рис. 2.** Характер динаміки структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка на тлі 6-місячного лікування раміприлом.

**Примітки:** 1. Тут і на рисунку 3: НГ - нормальна геометрія, КР - концентричне ремоделювання, КГ - концентрична гіпертрофія, ЕГ - ексцентрична гіпертрофія; 2. Достовірність різниці відсотків до та після лікування при кожній структурно-геометричній моделі розрахована за критерієм  $\chi^2$ .



**Рис. 3.** Характер динаміки структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка на тлі 6-місячного лікування лосартаном.

**Примітка:** достовірність різниці відсотків до та після лікування при кожній структурно-геометричній моделі розрахована за критерієм  $\chi^2$ .

і у 25 (25,3%) - було мінімальним і складало <10% від вихідної величини. У свою чергу майже в третини (28,3%) хворих на тлі позитивного антигіпертензивно-

го ефекту раміприлу і лосартану протягом 6 місяців лікування спостерігали зростання величини іММЛШ у динаміці і відсутність антиремоделюючого ефекту антигіпертензивної терапії.

Отримані нами дані наводили на думку про відсутність тісного зв'язку між позитивним антигіпертензивним і антиремоделюючим ефектом раміприлу і лосартану та наявності у них власних кардіопротекторних властивостей [Schmieder, 2005; Chrysant, 2008]. З іншого боку, неможливо було виключити факт відносно малого терміну спостереження за хворими, що, на наш погляд, не дозволяло проявитись впливу антигіпертензивного лікування на структурно-геометричний стан міокарда ЛШ.

Аналіз змін величини іММЛШ у групі раміприлу свідчив, що більш, ніж у третини пацієнтів (38,5%) протягом 6 місяців лікування спостерігали збільшення величини іММЛШ і відсутність антиремоделюючого ефекту препарату. Натомість виражений антиремоделюючий ефект раміприлу протягом 6 місяців лікування визначали лише в 11,5%, помірний - у 23,1% і легкий - у 26,9% хворих.

Привертає увагу той факт, що динаміка величини іММЛШ на тлі лікування лосартаном носила дещо інший характер. Так, на відміну від раміприлу, лікування лосартаном супроводжувалося збільшенням частоти реєстрації випадків із вираженим (25,5% проти 11,5%, набувало чітку тенденцію до достовірності -  $p=0,071$ ) і помірним антиремоделюючим ефектом (34,0% проти 23,1%,  $p=0,23$ ) та суттєвим зменшенням випадків із відсутнім антиремоделюючим ефектом препарату (17,0% проти 38,8%,  $p=0,018$ ).

Таким чином, результати проведеного дослідження продемонстрували, що в пацієнтів із неускладненою ГХ при наявності позитивного антигіпертензивного ефекту раміприлу і лосартану упродовж 6 місяців лікування практично в третині випадків відсутній регрес гіпертрофії ЛШ і динаміки величини іММЛШ. Абсолютно неочікуваним для нас виявився факт більш переконливої антиремоделюючої дії лосартану в даній категорії хворих. Не дивлячись на те, що переконливий регрес гіпертрофії ЛШ на тлі застосування лосартану показаний і в інших дослідженнях [Dahlof et al., 2002], сьогодні не доведені переваги АРА перед іАПФ за впливом на регрес гіпертрофії ЛШ і різні серцево-судинні події. Однак, завдяки особливостям фармакологічної дії і априорно більш потужній блокаді РААС, не виключається думка

про можливість більш переконливих органопротективних ефектів АРА у порівнянні з іАПФ [Matchar et al., 2008; Полосьянц, 2009; Березин, 2010].

Не менш цікавими виявились результати аналізу динаміки структурно-геометричного ремоделювання ЛШ на тлі різних варіантів терапії (рис. 2-3). Встановлено, що 6-місячна антигіпертензивна терапія раміприлом супроводжувалась зростанням частоти реєстрації нормальної геометрії (з 11,5% до 17,3%) і ексцентричної гіпертрофії (з 13,5% до 21,2%). Це відбувалось за рахунок зменшення частки пацієнтів із концентричним ремоделюванням (з 13,5% до 7,7%) і концентричною гіпертрофією ЛШ (з 61,5% до 53,8%). При цьому різниця відсотків при всіх геометричних моделях ЛШ до та після лікування не виявила статистичної достовірності ( $p > 0,30$ ).

Слід зауважити, що динаміка структурно-геометричного ремоделювання ЛШ на тлі 6-місячного лікування лосартаном носила однаковий з раміприлом характер змін. Натомість у цих пацієнтів визначалась тенденція до достовірності при зростанні частоти реєстрації випадків із нормальною геометрією ЛШ (з 10,6% до 25,5%,  $p = 0,061$ ) і достовірне зменшення частоти реєстрації випадків із концентричною гіпертрофією ЛШ (від 57,4% до 36,2%,  $p = 0,039$ ).

Таким чином, антиремоделюючий ефект раміприлу і лосартану при 6-місячному лікуванні характеризується зменшенням частоти реєстрації концентричних моделей і збільшенням нормальної геометрії та ексцентричної гіпертрофії ЛШ. Більш переконливий антиремоделюючий ефект лосартану, у порівнянні з раміприлом, пов'язаний, насамперед, із суттєвим зменшенням частоти реєстрації концентричної гіпертрофії ЛШ. Остання в залежності від характеру динаміки товщини стінок ЛШ може трансформуватись як в концентричне ремоделювання, так і нормальну геометрію ЛШ.

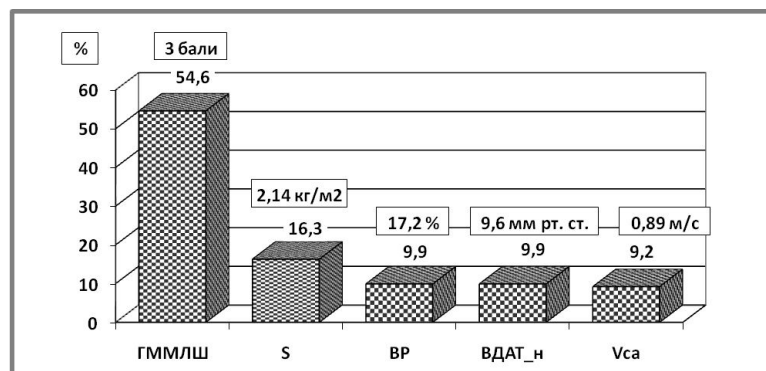
Результати багатфакторного аналізу антиремоделюючого ефекту раміприлу і лосартану свідчили, що в якості незалежних предикторів регресу гіпертрофії ЛШ слід було розглядати (табл. 1): градацію маси міокарда ЛШ у балах (показник ГММЛШ,  $p = 0,00000$ ), величину площі тіла пацієнта в  $\text{кг}/\text{м}^2$  (показник S,  $p = 0,0003$ ), величину сумарного вазодилатаційного резерву плечової артерії на пробі з декомпресією і нітрогліцерином у % (показник СВР<sub>па</sub>,  $p = 0,022$ ), нічну варіабельність діастолічного АТ у мм рт. ст. (показник ВДАТ<sub>н</sub>,  $p = 0,017$ ) і швидкість кровоплину в сонних артеріях у м/с (показник V<sub>са</sub>,  $p = 0,035$ ).

Згідно наведених у таблиці 1 даних, вплив різних

**Таблиця 1.** Характеристика незалежних предикторів антиремоделюючого ефекту раміприлу і лосартану (результати множинної покрокової лінійної регресії).

Незалежні предиктори	BETA	St. error of BETA	B	St. error of B	t (99)	p-level
Intercept			-3,02	0,689	-4,39	0,00003
ГММЛШ (у балах)	0,707	0,062	0,668	0,058	11,43	0,00000
S тіла ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )	0,229	0,061	1,074	0,285	3,763	0,0003
СВР <sub>па</sub> (%)	0,142	0,061	0,011	0,005	2,332	0,022
ВДАТ <sub>н</sub> (мм рт. ст.)	-0,146	0,060	-0,040	0,017	-2,419	0,017
V <sub>са</sub> (м/с)	0,132	0,062	0,904	0,424	2,133	0,035

**Примітки:** Ефективність проведеного аналізу -  $RI = 0,65$ ;  $F(5,98) = 35,76$ ;  $p < 0,0000$ ; std. error of estimate = 0,652; 2. ГММЛШ - градація маси міокарда ЛШ в балах (1 бал - іММЛШ  $< 100 \text{ г}/\text{м}^2$ , 2 -  $100-130 \text{ г}/\text{м}^2$ , 3 -  $131-170 \text{ г}/\text{м}^2$  і 4 бали -  $> 170 \text{ г}/\text{м}^2$ ); S - площа тіла пацієнта в  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; СВР<sub>па</sub> - сумарний вазодилатаційний резерв плечової артерії в % (сума відсотків приросту діаметра плечової артерії на пробі з декомпресією і нітрогліцерином); ВДАТ<sub>н</sub> - нічна варіабельність діастолічного АТ в мм рт. ст., розрахована при добовому моніторингу АТ; V<sub>са</sub> - швидкість кровоплину в сонних артеріях в м/с, розрахована за доплерографією сонних артерій.



**Рис. 4.** Сила впливу незалежних предикторів на вихідний параметр та їх критичні величини.

чинників на регрес гіпертрофії ЛШ можливо було відобразити рівнянням множинної регресії:  $РГЛШ = -3,02 + 0,668 \cdot ГММЛШ + 1,074 \cdot S + 0,011 \cdot СВР_{па} - 0,040 \cdot ВДАТ_н + 0,904 \cdot V_{са}$ . Оцінка ефективності отриманої моделі свідчила, що модель була високо ефективною для прогнозування характеру антиремоделюючих ефектів раміприлу і лосартану -  $RI = 0,65$ ;  $F = 35,76$  при  $df = 5,98$ ;  $p < 0,00001$ ; Std. error of estimate = 0,652. При цьому суттєвий регрес гіпертрофії ЛШ (переконливий антиремоделюючий ефект) на тлі застосування раміприлу і лосартану слід було очікувати в разі значного збільшення величини іММЛШ і площі тіла пацієнта (позитивні знаки коефіцієнтів), високого вазодилатаційного резерву плечової артерії та швидкості кровоплину в сонній артерії (позитивні знаки коефіцієнтів), зниженні нічної варіабельності діастолічного АТ (негативний знак коефіцієнту).

На наступному етапі аналізу (рис. 4) нами були розраховані сила впливу окремих незалежних предикторів на вихідний параметр у % (розраховували як відношення величини BETA чинника до суми всіх BETA) і критичні величини для кількісних незалежних предикторів.

Встановлено, що максимальний (54,6%) вплив на регрес гіпертрофії ЛШ чинив показник ГММЛШ (критична величина - 3 бали), який характеризував величину іММЛШ при вихідному ЕхоКГ-дослідженні. Так, наявність величини іММЛШ  $>130$  г/м<sup>2</sup> при вихідному дослідженні супроводжувалась високою ймовірністю суттєвого регресу гіпертрофії ЛШ (зменшення іММЛШ більше, ніж на 10% від вихідної величини) протягом 6 місяців лікування. Значно менший вплив на регрес гіпертрофії ЛШ виявила величина площі тіла пацієнта (критична величина - 2,14 кг/м<sup>2</sup>). Остання на пряму залежала як від величини маси тіла, так і зросту пацієнта. Отже, пацієнти з  $S > 2,14$  кг/м<sup>2</sup> мають значно вищі шанси для суттєвого регресу гіпертрофії ЛШ на тлі 6-місячного лікування раміприлом і лосартаном, ніж пацієнти з  $S < 2,14$  кг/м<sup>2</sup>. Інші чинники мали низький вплив (не перевищував 10%) на вихідний параметр.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчили, що характер антиремоделюючого ефекту раміприлу і лосартану залежала, насамперед, від 2 незалежних чинників - вихідної величини іММЛШ і антропологічних параметрів пацієнта. У разі іММЛШ  $>130$  г/м<sup>2</sup> і  $S > 2,14$  кг/м<sup>2</sup> мала місце висока ймовірність суттєвого регресу гіпертрофії ЛШ (зменшення іММЛШ більше, ніж на 10% від вихідної величини) протягом 6 місяців лікування.

Аналіз інформативності прогнозування регресу гіпертрофії ЛШ за різними комбінаціями чинників свідчив, що врахування одного незалежного предиктора ГММЛШ  $\geq 3$  бали (це відповідало іММЛШ  $\geq 130$  г/м<sup>2</sup>) з чутливістю 51% і специфічністю 29% дозволяє передбачити суттєвий регрес гіпертрофії ЛШ на тлі лікування раміприлом і лосартаном. Інші незалежні предиктори в силу низької чутливості прогнозування (11-17%) не підходили для інформативного прогнозування регресу гіпертрофії ЛШ. Їх використання повинно було здійснюватись лише в поєднанні з іншими чинниками.

Із двох чинників висока інформативність прогнозування (чутливість 60-70% і специфічність 36-52%) була визначена при поєднанні ГММЛШ  $\geq 3$  бали зі всіма іншими чинниками. При цьому найбільша інформативність визначалась при використанні комбінації ГММЛШ  $\geq 3$  бали +  $V_{ca} \geq 0,89$  м/с (чутливість 70% і специфічність 52%). Привертало увагу, що виключення чинника ГММЛШ  $\geq 3$  бали із комбінацій призводило до суттєвого зменшення чутливості прогнозування (до 39-15%). Натомість додаткове урахування 3-го чинника  $S \geq 2,14$  кг/

м<sup>2</sup> збільшувало чутливість прогнозування до 74%, а  $СВР_{па} \geq 17,2\%$  або  $ВДАТ_{н} \leq 9,6$  мм рт. ст. до 72%. У свою чергу одночасне врахування чотирьох чинників, таких як ГММЛШ  $\geq 3$  бали +  $СВР_{па} \geq 17,2\%$  +  $ВДАТ_{н} \leq 9,6$  мм рт. ст. +  $V_{ca} \geq 0,89$  м/с збільшувало чутливість прогнозування лише до 76%, а п'ятьох - ГММЛШ  $\geq 3$  бали +  $S \geq 2,14$  кг/м<sup>2</sup> +  $СВР_{па} \geq 17,2\%$  +  $ВДАТ_{н} \leq 9,6$  мм рт. ст. +  $V_{ca} \geq 0,89$  м/с - до 81%. Значно вища чутливість прогнозування, в порівнянні зі специфічністю, говорила про можливе відхилення прогнозу в бік гіпердіагностики саме випадків із суттєвим регресом гіпертрофії ЛШ (істинно позитивних результатів лікування).

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. У чоловіків із ГХ II стадії I-II ступеня зареєстрований більш переконливий антиремоделюючий ефект лосартану, в порівнянні з раміприлом, протягом 6 місяців лікування, що характеризувалось зростанням частоти реєстрації випадків із зменшенням іММЛШ  $>10\%$  від вихідної величини та суттєвим ( $p=0,018$ ) зменшенням випадків із відсутністю цього ефекту на тлі лікування препаратом.

2. Антиремоделюючий ефект раміприлу і лосартану при 6-місячному лікуванні характеризується зменшенням частоти реєстрації концентричних моделей і збільшенням - нормальної геометрії та ексцентричної гіпертрофії ЛШ. Достовірне ( $p=0,039$ ) зменшення частоти реєстрації концентричної гіпертрофії ЛШ після проведеного лікування зареєстроване лише при застосуванні лосартану.

3. У третини (28,3%) чоловіків із ГХ II стадії I-II ступеня лікування раміприлом і лосартаном не призводить до зменшення величини іММЛШ протягом 6 місяців спостереження.

4. В якості незалежних предикторів регресу гіпертрофії ЛШ на тлі лікування раміприлом і лосартаном слід розглядати: градацію маси міокарда ЛШ  $\geq 3$  балів ( $p=0,00000$ ), величину площі тіла пацієнта  $\geq 2,14$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,0003$ ), величину сумарного вазодилатаційного резерву плечової артерії на пробі з декомпресією і нітроглицерином  $\geq 17,2\%$  ( $p=0,022$ ), нічну варіабельність діастолічного АТ  $\leq 9,6$  мм рт. ст. ( $p=0,017$ ) і швидкість кровоплину в сонних артеріях  $\geq 0,89$  м/с ( $p=0,035$ ).

Проведена робота надає можливість подальшої розробки об'єктивних критеріїв прогнозування судинних та кардіальних антиремоделюючих ефектів раміприлу та лосартану.

### **Література**

- Березин А.Е. Кардиопротекторная эффективность как компонент хронической блокады ренин-ангиотензиновой системы у пациентов высокого кардиоваскулярного риска /А.Е. Березин //Новости медицины и фармации.- 2010.- №314.- С.33-39.
- Полосьянц О.Б. Сартаны в кардиологической практике /О.Б.Полосьянц // Новости медицины и фармации.- 2009.- №274.- С. 28-32.
- Трансторакальна эхокардиография: методика исследования и клиническая интерпретация /[Бобров В.А., Чубучный В.Н., Иванов Ю.А., Павлюк В.И.]-. К., 1998.- 80с.
- Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.). Руководство по артериальной гипертензии / М.: Медиа Медика, 2005.
- Chrysant S.G. Angiotensin II receptor blockers in the treatment of the cardiovascular disease continuum //Clin. Therapeutics.- 2008.- Vol.30.- P.2181-2190.
- Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker / S.Julius, S.D.Nesbitt, B.M.Egan [et al.] //N. Engl. J. Med.- 2006.-



Vol. 354. - P. 1685-1697.  
Prognostic Significance of Left Ventricular  
Mass Change During Treatment of  
Hypertension /R.B. Devereux,

K. Wachtell, E. Gerdtts [et al.] // JAMA. -  
2004. - Vol. 292. - P. 2350-2356.  
Stojiljkovic L. Role of rennin angiotensin  
system inhibitors in cardiovascular and

renal protection: a lesson from clinical  
trials /L. Stojiljkovic, R. Behnia // Curr.  
Pharm. Des. - 2007. - Vol. 13. - P. 1335-  
1445.

**ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ НА ФОНЕ 6-ТИ МЕСЯЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАМИПРИЛОМ И ЛОСАРТАНОМ, ПРЕДИКТОРЫ АНТИРЕМОДЕЛИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОВ**

**Иванов В.П., Фальштинский М.В., Бухтиярова И.А.**

**Резюме.** В работе оценена динамика структурно-геометрического состояния миокарда у мужчин с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии I-II степени на фоне 6-месячного лечения рамиприлом и лосартаном и определены независимые предикторы антиремоделлирующего эффекта препаратов. Доказано, что применение лосартана, по сравнению с рамиприлом, сопровождается более убедительным антиремоделлирующим эффектом, который характеризуется ростом частоты регистрации случаев с уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) >10% от исходной величины и уменьшением случаев с отсутствием этого эффекта на фоне лечения препаратом. У трети (28,3%) обследованных лечение рамиприлом и лосартаном не приводило к уменьшению величины иММЛЖ течение 6 месяцев наблюдения. В качестве независимых предикторов регресса гипертрофии левого желудочка на фоне лечения рамиприлом и лосартаном следует рассматривать: градацию массы миокарда  $\geq 3$  баллов ( $p=0,00000$ ), величину площади тела пациента  $\geq 2,14$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,0003$ ), величину суммарного вазодилатационного резерва плечевой артерии на пробе с декомпрессией и нитроглицерином  $\geq 17,2\%$  ( $p=0,022$ ), ночную вариабельность диастолического АД  $\leq 9,6$  мм.рт.ст. ( $P=0,017$ ) и скорость кровотока в сонных артериях  $\geq 0,89$  м /с ( $p=0,035$ ).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка, масса миокарда, регресс гипертрофии левого желудочка, антиремоделлирующий эффект, лосартан, рамиприл.

**DYNAMICS OF THE STRUCTURE STATE OF MYOCARDIUM FOR MEN WITH HYPERTENSIVE DISEASE OF THE II STAGE ON BACKGROUND OF 6-MONTHLY TREATMENT WITH RAMPIL AND LOSARTAN, PREDICTORS OF ANTIREMODELING EFFECT**

**Ivanov V.P., Falshtinsky M.V., Buhtiyarova I.O.**

**Summary.** In the work the dynamic of the structure geometrical state of myocardium for men with hypertensive disease (HD) of the stage II of I-II of degree on a background 6-monthly treatment with rampil and losartan is appraised and independent predictors of antiremodelling effect of preparations is certain. It is well-proven that application of losartan, as compared to rampil, is accompanied by more convincing antiremodelling effect that is characterized by the increase of frequency of registration of cases with diminishing to the index of mass of myocardium of the left ventricle (iMMLV) >10% from an initial size and diminishing of cases with absence of this effect on a background treatment preparation. In third (28,3%) of inspected treatment with rampil and losartan did not result in diminishing of size of iMMLV during 6 months of supervision. In quality of independent predictors regress of hypertrophy of the left ventricle on a background treatment with rampil and losartan it follows to examine: gradation of mass of myocardium  $\geq 3$  points ( $p=0,00000$ ), size of area of body of patient  $\geq 2,14$  kg/of m<sup>2</sup> ( $p=0,0003$ ), size of total vasodilation reserve of humeral artery on a test with decompression and nitroglycerine  $\geq 17,2\%$  ( $p=0,022$ ), night variability diastolic of arteriotony  $\leq 9,6$  mm of pt. century ( $p=0,017$ ) and speed of haemorrhage in carotids  $\geq 0,89$  m/of c ( $p=0,035$ ).

**Key words:** hypertensive illness, hypertrophy of the left ventricle, mass of myocardium, regress of hypertrophy of the left ventricle, antiremodelling effect, losartan, ramipril.

© Черепаша О.Л., Сергета І.В., Жуковський В.Т.

УДК: 617.584-053.2:675.1

**МОДЕЛЮВАННЯ НОРМАТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕОВАЗОГРАМИ ГОМІЛКИ У ПІДЛІТКІВ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ БУДОВИ ТІЛА НА ПІДСТАВІ ВИКОРИСТАННЯ СТАТИСТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ**

**Черепаша О.Л., Сергета І.В., Жуковський В.Т.**

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі проведено аналіз побудованих нормативних регресійних моделей показників реовазограми гомілки в залежності від особливостей будови тіла у здорових підлітків, що належать до різних соматотипів, та мешкають у Подільському регіоні України. Визначені статеві та соматотипологічні відмінності побудованих моделей, та наведені основні моделі, що мають практичне значення для медицини.

**Ключові слова:** здорові підлітки, реовазограми, соматотип, регресійна модель.

**Вступ**

У структурі сучасних методів функціональної діагностики особливе місце займають методи досліджень фун-

кціонального стану серцево-судинної системи, що пов'язано зі значним ростом подібних захворювань [Рон-

Vol. 354. - P. 1685-1697.  
Prognostic Significance of Left Ventricular  
Mass Change During Treatment of  
Hypertension /R.B.Devereux,

K.Wachtell, E.Gerdt [et al.] //JAMA.-  
2004. - Vol.292. - P.2350-2356.  
Stojiljkovic L. Role of rennin angiotensin  
system inhibitors in cardiovascular and

renal protection: a lesson from clinical  
trials /L.Stojiljkovic, R.Behnia //Curr.  
Pharm. Des.- 2007.- Vol.13.- P.1335-  
1445.

**ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ НА ФОНЕ 6-ТИ МЕСЯЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАМИПРИЛОМ И ЛОСАРТАНОМ, ПРЕДИКТОРЫ АНТИРЕМОДЕЛИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОВ**

**Иванов В.П., Фальштинский М.В., Бухтиярова И.А.**

**Резюме.** В работе оценена динамика структурно-геометрического состояния миокарда у мужчин с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии I-II степени на фоне 6-месячного лечения рамиприлом и лосартаном и определены независимые предикторы антиремоделлирующего эффектов препаратов. Доказано, что применение лосартана, по сравнению с рамиприлом, сопровождается более убедительным антиремоделлирующим эффектом, который характеризуется ростом частоты регистрации случаев с уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) >10% от исходной величины и уменьшением случаев с отсутствием этого эффекта на фоне лечения препаратом. У трети (28,3%) обследованных лечение рамиприлом и лосартаном не приводило к уменьшению величины иММЛЖ течение 6 месяцев наблюдения. В качестве независимых предикторов регресса гипертрофии левого желудочка на фоне лечения рамиприлом и лосартаном следует рассматривать: градиацию массы миокарда  $\geq 3$  баллов ( $p=0,00000$ ), величину площади тела пациента  $\geq 2,14$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,0003$ ), величину суммарного вазодилатационного резерва плечевой артерии на пробе с декомпрессией и нитроглицерином  $\geq 17,2\%$  ( $p=0,022$ ), ночную вариабельность диастолического АД  $\leq 9,6$  мм.рт.ст. ( $P=0,017$ ) и скорость кровотока в сонных артериях  $\geq 0,89$  м /с ( $p=0,035$ ).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка, масса миокарда, регресс гипертрофии левого желудочка, антиремоделлирующий эффект, лосартан, рамиприл.

**DYNAMICS OF THE STRUCTURE STATE OF MYOCARDIUM FOR MEN WITH HYPERTENSIVE DISEASE OF THE II STAGE ON BACKGROUND OF 6-MONTHLY TREATMENT WITH RAMPIL AND LOSARTAN, PREDICTORS OF ANTIREMODELING EFFECT**

**Ivanov V.P., Falshtinsky M.V., Buhtiyarova I.O.**

**Summary.** In the work the dynamic of the structure geometrical state of myocardium for men with hypertensive disease (HD) of the stage II of I-II of degree on a background 6-monthly treatment with rampil and losartan is appraised and independent predictors of antiremodelling effect of preparations is certain. It is well-proven that application of losartan, as compared to rampil, is accompanied by more convincing antiremodelling effect that is characterized by the increase of frequency of registration of cases with diminishing to the index of mass of myocardium of the left ventricle (iMMLV) >10% from an initial size and diminishing of cases with absence of this effect on a background treatment preparation. In third (28,3%) of inspected treatment with rampil and losartan did not result in diminishing of size of iMMLV during 6 months of supervision. In quality of independent predictors regress of hypertrophy of the left ventricle on a background treatment with rampil and losartan it follows to examine: gradation of mass of myocardium  $\geq 3$  points ( $p=0,00000$ ), size of area of body of patient  $\geq 2,14$  kg/of m<sup>2</sup> ( $p=0,0003$ ), size of total vasodilation reserve of humeral artery on a test with decompression and nitroglycerine  $\geq 17,2\%$  ( $p=0,022$ ), night variability diastolic of arteriotony  $\leq 9,6$  mm of pt. century ( $p=0,017$ ) and speed of haemorrhage in carotids  $\geq 0,89$  m/ of c ( $p=0,035$ ).

**Key words:** hypertensive illness, hypertrophy of the left ventricle, mass of myocardium, regress of hypertrophy of the left ventricle, antiremodelling effect, losartan, ramipril.

© Черепаша О.Л., Сергета І.В., Жуковський В.Т.

УДК: 617.584-053.2:675.1

**МОДЕЛЮВАННЯ НОРМАТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕОВАЗОГРАМИ ГОМІЛКИ У ПІДЛІТКІВ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ БУДОВИ ТІЛА НА ПІДСТАВІ ВИКОРИСТАННЯ СТАТИСТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ**

**Черепаша О.Л., Сергета І.В., Жуковський В.Т.**

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі проведено аналіз побудованих нормативних регресійних моделей показників реовазограми гомілки в залежності від особливостей будови тіла у здорових підлітків, що належать до різних соматотипів, та мешкають у Подільському регіоні України. Визначені статеві та соматотипологічні відмінності побудованих моделей, та наведені основні моделі, що мають практичне значення для медицини.

**Ключові слова:** здорові підлітки, реовазограми, соматотип, регресійна модель.

**Вступ**

У структурі сучасних методів функціональної діагностики особливе місце займають методи досліджень фун-

кціонального стану серцево-судинної системи, що пов'язано зі значним ростом подібних захворювань [Рон-

кин, Иванов, 1997]. Одним з найінформативніших неінвазивних методів дослідження системи кровообігу слід вважати реографію. Цей метод є найбільш технологічним, простим та безпечним у використанні, а дешева апаратура створює можливості для його широкого застосування [Лебединский и др., 2001].

Соматотип як морфологічний вираз конституції є однією з інтегральних характеристик людського організму [Панасюк и др., 1998]. Скоріше за все, різні соматотипи будуть характеризуватися різними гемодинамічними показниками [Хмель, 2007]. Тому моделювання належних нормальних показників реовазограми гомілки у підлітків різних соматотипів в залежності від особливостей будови тіла слід вважати надзвичайно актуальним, таким, що може широко використовуватись у діагностичних цілях.

Регресійний аналіз давно застосовується як один з найбільш оптимальних та доцільних методів оцінки множинних зв'язків. Загальне призначення множинної регресії полягає у здійсненні аналізу зв'язків між декількома незалежними змінними (які називають також регресорами або предикторами) та залежною змінною [Боровиков, Боровиков, 1998].

Метою дослідження була розробка та наступний аналіз регресійних моделей нормативних показників реовазограми гомілки у практично здорових хлопчиків і дівчаток. Поділля різних соматотипів в залежності від особливостей будови тіла.

### Матеріали та методи

Згідно з метою та задачами наукової роботи було відібрано дані первинного антропометричного дослідження за В.В.Бунаком, [1941], визначення компонентів маси тіла за J. Matiegka [1921]; соматотипологічного (компоненти соматотипу за J. Carter, V. Heath [1990]; Американським інститутом харчування Neumysfield [1982] і за Siri, [1961] та реографічного досліджень 211 практично здорових міських підлітків Подільського регіону України з банку даних матеріалів НДЦ Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Серед них було 108 дівчаток, у віці від 12 до 15 років та 103 хлопчика у віці від 13 до 16 років.

Регресійні моделі нормативних показників реовазограми гомілки у підлітків різних соматотипів в залежності від особливостей будови тіла побудовані в статистичному пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, ліцензійний №АХХR910A74605FA).

### Результати. Обговорення

В ході проведення прямого покрокового регресійного аналізу для досягнення максимального співставлення результатів реовазограми гомілки та антропометричних показників були визначені наступні умови: 1) кінцевий варіант моделі повинен мати коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ) не менше 0,50, тобто точність опису оз-

наки, що моделюється повинна бути не меншою, ніж 50%; 2) значення F-критерію повинно бути не менше 2,5; 3) кількість вільних членів, що входять до моделі повинна бути мінімальною.

Отримані нами моделі, що мають практичне значення для медицини і відповідають встановленим вимогам, були представлені у вигляді наступних лінійних рівнянь, у залежності від статі і соматотипу досліджуваних осіб.

Моделі тривалості висхідної частини реовазограми гомілки (GA):

*GA (хлопчики мезоморфного соматотипу) = 0,104 + 0,008 x сагітальний розмір грудної клітки - 0,005 x ширину плечей - 0,005 x товщину ШЖС на животі + 0,004 x поперечний середньогрудинний розмір - 0,003 x міжостовий розмір тазу + 0,004 x обхват стопи;*

*де (тут і надалі) поперечні розміри тіла - в см; ШЖС - товщина шкірно-жирової складки - в мм; обхватні розміри тіла - в см.*

*GA (хлопчики екоморфного соматотипу) = 0,101 + 0,027 x обхват плеча в спокійному стані - 0,012 x сагітальний розмір грудної клітки + 0,023 x товщину ШЖС на передній поверхні плеча - 0,020 x обхват плеча в напруженому стані + 0,003 x обхват талії - 0,002 x масу тіла;*

*де (тут і в подальшому), маса тіла - в кг.*

*GA (дівчатка мезоморфного соматотипу) = -0,171 + 0,004 x довжину тіла - 0,004 x висоту лобкової точки - 0,001 x обхват талії + 0,002 x міжвертлюговий розмір тазу;*

*де (тут і в подальшому), висота антропометричних точок - в см.*

*GA (дівчатка екоморфного соматотипу) = 0,160 - 0,005 x товщину ШЖС на стегні + 0,002 x обхват стегна + 0,009 x товщину ШЖС на грудях - 0,001 x висоту плечової точки + 0,011 x кісткову масу тіла за Матейко;*

*де (тут і в подальшому), компонентний склад маси тіла - в кг*

*GA (дівчатка екто-мезоморфного соматотипу) = 0,414 - 0,006 x товщину ШЖС на передній поверхні плеча + 0,005 x ширину плечей - 0,025 x обхват плеча в спокійному стані + 0,008 x м'язову масу тіла за АІХ - 0,010 x екоморфний компонент соматотипу.*

*де (тут і в подальшому), компоненти соматотипу за Хіт-Картер - в балах.*

Моделі амплітуди систолічної хвилі реовазограми гомілки (GH1):

*GH1 (хлопчики екоморфного соматотипу) = 0,024 + 0,006 x товщину ШЖС на передпліччі - 0,004 x обхват передпліччя у верхній третині + 0,002 x обхват гомілки у верхній третині + 0,004 x обхват передпліччя у нижній третині + 0,004 x товщину ШЖС на боці - 0,002 x товщину ШЖС на гомілці*

*GH1 (хлопчики екто-мезоморфного соматотипу) = 0,067 + 0,007 x товщину ШЖС під лопаткою - 0,004 x товщину ШЖС на передпліччі + 0,003 x поперечний нижньогрудинний розмір - 0,002 x висоту лобкової точки + 0,001 x обхват талії - 0,006 x товщину ШЖС на передній поверхні плеча*

$GH1$  (дівчатка мезоморфного соматотипу) = 0,098 - 0,009 x обхват передпліччя у нижній третині + 0,003 x сагітальний розмір грудної клітки + 0,017 x ШДЕ плеча - 0,006 x обхват передпліччя у верхній третині + 0,002 x обхват гомілки у верхній третині;

де (тут і в подальшому), ШДЕ - ширина дистального епіфіза довгих трубчастих кісток кінцівок - в см.

$GH1$  (дівчатка екто-мезоморфного соматотипу) = -0,083 - 0,001 x обхват грудної клітки на вдиху + 0,006 x висоту лобкової точки - 0,004 x висоту вертлюгової точки + 0,002 x товщину ШЖС на гомілці + 0,003 x міжребневий розмір таза.

Моделі дикротичного індексу реовазограми гомілки (GH2H1):

$GH2H1$  (хлопчики мезоморфного соматотипу) = -12,22 - 4,181 x товщину ШЖС на передпліччі + 3,978 x висоту вертлюгової точки - 1,851 x висоту плечової точки - 2,270 x ширину плечей + 2,789 x міжостовий розмір таза;

$GH2H1$  (хлопчики екоморфного соматотипу) = -16,62 + 0,582 x ширину плечей + 8,507 x екоморфний компонент соматотипу + 5,869 x товщину ШЖС на стегні - 18,25 x товщину ШЖС на передпліччі + 5,147 x міжребневий розмір таза - 3,893 x обхват шиї;

$GH2H1$  (хлопчики екто-мезоморфного соматотипу) = -21,30 - 9,853 x товщину ШЖС на задній поверхні плеча + 5,456 x поперечний середньогрудинний розмір - 6,431 x міжостовий розмір таза + 9,882 x обхват кисті - 36,93 x ШДЕ передпліччя + 3,994 x міжребневий розмір таза;

$GH2H1$  (дівчатка мезоморфного соматотипу) = -28,93 - 11,12 x обхват шиї + 4,182 x висоту пальцевої точки + 6,086 x ширину плечей - 2,275 x товщину ШЖС на боці + 14,75 x мезоморфний компонент соматотипу - 4,499 x обхват гомілки в нижній третині;

$GH2H1$  (дівчатка екто-мезоморфного соматотипу) = -70,68 + 8,003 x зовнішню кон'югату - 14,39 x обхват плеча в спокійному стані + 211,5 x площу поверхні тіла - 8,970 x міжребневий розмір таза + 39,64 x ШДЕ плеча.

Моделі діастолічного індексу реовазограми гомілки (GH3H1):

$GH3H1$  (хлопчики мезоморфного соматотипу) = 44,54 - 2,199 x поперечний нижньогрудинний розмір + 8,985 x ШДЕ гомілки + 1,357 x міжвертлюговий розмір таза - 1,628 x товщину ШЖС на животі - 2,571 x обхват стопи + 3,939 x товщину ШЖС на передній поверхні плеча;

$GH3H1$  (хлопчики екоморфного соматотипу) = 56,03 - 2,169 x сагітальний розмір грудної клітки + 14,44 x ШДЕ передпліччя - 2,629 x поперечний нижньогрудинний розмір + 2,000 x поперечний середньогрудинний розмір - 7,458 x ШДЕ плеча;

$GH3H1$  (дівчатка мезоморфного соматотипу) = 91,96 + 1,483 x висоту пальцевої точки - 4,380 x обхват шиї - 5,472 x зовнішню кон'югату + 1,331 x м'язову масу тіла за Матейко - 9,317 x товщину ШЖС на передпліччі + 11,92 x ШДЕ плеча;

$GH3H1$  (дівчатка екоморфного соматотипу) = -162,3 + 5,395 x мезоморфний компонент соматотипу + 1,771 x

висоту пальцевої точки + 2,191 x міжостовий розмір таза - 2,112 x масу тіла + 12,87 x ШДЕ передпліччя + 1,913 x сагітальний розмір грудної клітки + 1,264 x обхват шиї;

$GH3H1$  (дівчатка екто-мезоморфного соматотипу) = -44,18 + 13,67 x обхват гомілки в нижній третині - 8,864 x обхват гомілки в верхній третині - 11,31 x ШДЕ плеча + 3,274 x товщину ШЖС на боці + 3,611 x ширину плечей - 7,774 x екоморфний компонент соматотипу.

Побудовані моделі амплітуди систолічної хвилі реовазограми гомілки у хлопчиків мезоморфного соматотипу та дівчаток екоморфного соматотипу, тривалості висхідної частини реовазограми й діастолічного індексу у хлопчиків екто-мезоморфного соматотипу, а також дикротичного індексу реовазограми гомілки у дівчаток екоморфного соматотипу мають точність опису ознаки, що моделюється лише від 10,8% до 46,2% і тому не мають практичного значення для медицини.

Таким чином, в результаті проведеного прямого покрокового регресійного аналізу нами встановлено, що у підлітків різних соматотипів побудовано наступна кількість моделей, що має практичне значення для медицини: у хлопчиків мезоморфного соматотипу побудовано 3 моделі показників РВГ гомілки, а саме час висхідної частини РВГ, дикротичний індекс та діастолічний індекс з точністю опису ознаки відповідно 78,8%, 61,4% та 70,8%; у дівчаток мезоморфного соматотипу побудовано 4 моделі показників РВГ гомілки, а саме час висхідної частини РВГ, амплітуда систолічної хвилі, дикротичний індекс та діастолічний індекс з точністю опису ознаки відповідно 74,2%, 62,5%, 71,0% та 61,2%; у хлопчиків екоморфного соматотипу побудовано 4 моделі показників РВГ гомілки, а саме час висхідної частини РВГ, амплітуда систолічної хвилі, дикротичний індекс та діастолічний індекс з точністю опису ознаки відповідно 78,3%, 66,5%, 63,8% та 51,6%; у дівчаток екоморфного соматотипу побудовано 2 моделі показників РВГ гомілки, а саме час висхідної частини РВГ та діастолічний індекс з точністю опису ознаки відповідно 57,1% та 52,1%; у хлопчиків екто-мезоморфного соматотипу побудовано 2 моделі показників РВГ гомілки, а саме амплітуда систолічної хвилі та дикротичний індекс з точністю опису ознаки відповідно 81,5% та 67,9%; у дівчаток екто-мезоморфного соматотипу побудовано 4 моделі показників РВГ гомілки, а саме час висхідної частини РВГ, амплітуда систолічної хвилі, дикротичний індекс та діастолічний індекс з точністю опису ознаки відповідно 87,6%, 77,1%, 80% та 90,6%.

В ході аналізу антропометричних, соматотипологічних показників і показників компонентного складу маси тіла, що увійшли до моделей, привертають увагу наступні факти.

До моделей тривалості висхідної частини реовазограми гомілки у хлопчиків найбільш часто входили поперечні розміри тулуба й таза та обхватні розміри тіла, а у дівчаток - обхватні розміри тіла та товщина ШЖС. При-

вертає увагу входження до моделей у дівчаток (на відміну від хлопчиків) поздовжніх розмірів тіла та показників компонентного складу маси тіла.

До моделей *амплітуди систолічної хвилі реовазограми гомілки* у хлопчиків найбільш часто входили товщина ШЖС і обхватні розміри тіла, а у дівчаток - обхватні розміри тіла, поперечні розміри тулуба й тазу та поздовжні розміри тіла.

До моделей *дикротичного індексу за даними реовазограми гомілки* у хлопчиків найбільш часто входили поперечні розміри тулуба й тазу та товщина ШЖС, а у дівчаток - обхватні розміри тіла та поперечні розміри тулуба й тазу.

До моделей *діастолічного індексу за даними реовазограми гомілки* у хлопчиків найбільш часто входили поперечні розміри тулуба й тазу та показники ШДЕ, а у дівчаток - обхватні розміри тіла, поперечні розміри тулуба й тазу та показники ШДЕ. Привертає увагу входження до моделей у дівчаток (на відміну від хлопчиків) показників компонентного складу маси тіла.

Не можна не відзначити і той факт, що, найбільш часто до складу моделей входили: у хлопчиків - *поперечні розміри тулуба й тазу* (в 34,6%), *товщина ШЖС* (в 26,9%) та *обхватні розміри тіла* (в 21,2%); у дівчаток - *обхватні розміри тіла* (в 25,9%), *поперечні розміри тулуба й тазу* (в 20,4%), *поздовжні розміри тіла та товщина ШЖС* (по 13,0%).

Серед показників будови тіла, які не увійшли до складу жодної, з наведених вище, моделей реовазограми гомілки як у хлопчиків, так і у дівчаток необхідно виділити висоту надгрудинної точки, обхват стегон, обхват грудної клітки в спокійному стані, ендоморфний компонент соматотипу, жирову масу тіла за Матейко, м'язову масу тіла за АІХ. Привертає на себе увагу, що у

хлопчиків показники компонентів маси тіла жодного разу не входили до складу моделей, а показники компонентів соматотипу за Хіт і Картер та габаритні розміри тіла - всього один раз (з 9 побудованих моделей). У дівчаток більшість антропо-соматотипологічних показників рівномірно входили до складу моделей.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Найменша кількість регресійних моделей показників РВГ гомілки, що мають практичне значення для медицини, побудована у хлопчиків екто-мезоморфного соматотипу та у дівчаток екоморфного соматотипу (у хлопчиків 2 моделі, де  $R^2$  від 67,9 до 81,5, у дівчаток 2 моделі, але значно менше  $R^2$  = від 52,1 до 57,1), а також у хлопчиків мезоморфів 3, де  $R^2$  від 61,4 до 78,8. У хлопчиків екоморфного соматотипу, дівчаток мезоморфного соматотипу та дівчаток екто-мезоморфного соматотипу побудована однакова кількість моделей, по 4 на кожний соматотип, однак точність опису ознак, що моделюються, була найвища у дівчаток екто-мезоморфного соматотипу, ( $R^2$  переважно від 77,1 до 90,6), найнижчою у хлопчиків екоморфного соматотипу, ( $R^2$  переважно від 51,6 до 78,3).

2. У дівчаток найбільш часто до моделей входять обхватні розміри тіла (в 25,9%), поперечні розміри тулуба й тазу (в 20,4%), поздовжні розміри тіла та товщина ШЖС (по 13,0%), у хлопчиків - поперечні розміри тулуба й тазу (в 34,6%), товщина ШЖС (в 26,9%) та обхватні розміри тіла (в 21,2%)

Отримані результати надають можливість проводити успішний аналіз стану гемодинаміки у підлітків і засвідчують доцільність подальшого впровадження отриманих даних у клінічну практику.

### Література

- Боровиков В.П. STATISTICA - Статистический анализ и обработка данных в среде Windows /В.П.Боровиков, И.П.Боровиков.- М.: Информационно-издательский дом "Филин", 1998.- 608с.
- Бунак В.В. Антропометрия. Практический курс /В.В.Бунак.- М.: Учпедгиз, 1941.- 368с.
- Панасюк Т.Е. Становление соматотипа человека в первом и втором детстве /Т.Е.Панасюк, В.Н.Изаак, Р.В.Тамбовцева //Биомедицинские и биосоциальные проблемы интегративной антропологии.- 1998.- №2.- С.160-163.
- Ронкин М.А. Реография в клинической практике /М.А.Ронкин, Л.Б.Иванов.- Москва: Научно-мед. фирма МБН, 1997.- 250с.
- Термодилуция и реография: совпадение и воспроизводимость результатов /К.М.Лебединский, К.Ю.Красносельский, Н.Ю.Волков [и др.] //Вестник хирургии.- 2001.- №3.- С.68-72.
- Хмель Л.Л. Зміни показників реограми гомілки в залежності від віку й статі у міських підлітків Поділля /Л.Л.Хмель //Вісник морфології.- 2007.- Т.13, №2.- С.379-382.
- Carter J.L. Somatotyping - development and applications /J.L.Carter, B.H.Heath.- Cambridge University Press, 1990.- 504p.
- Heymssfield S.B. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area /S.B.Heymssfield //Am. J. Clin. Nutr.- 1982.- Vol.36, № 4.- P.680-690.
- Matiegka J. The testing of physical efficiency /J.Matiegka //Amer. J. Phys. Antropol.- 1921.- Vol.2, №3.- P.25-38.
- Siri W.E. Body composition from fluid space and density /W.E.Siri //J. Brozek & A.- 1961.- P.223-244.

### МОДЕЛИРОВАНИЕ НОРМАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕОВАЗОГРАММЫ ГОЛЕНИ У ПОДРОСТКОВ РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ ТЕЛА НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАТИСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

Черепаша Е.Л., Сергета И.В., Жуковский В.Т.

**Резюме.** В работе проведен анализ нормативных регрессионных моделей показателей реовазограммы голени в зависимости от особенностей строения тела у здоровых подростков Подольского региона, относящихся к разным соматотипам.

Определены половые и соматотипологические отличия построенных моделей и приведены основные модели, имеющие практическое значение для медицины.

**Ключевые слова:** здоровые подростки, реовазограмма, соматотип, регрессионная модель.

**MODELING OF NORMATIVE INDICES OF RHEOVASOGRAM OF SHIN DEPENDING OF PECULIARITIES OF BODY COMPOSITION IN TEENAGERS WITH DIFFERENT SOMATOTYPE ON THE BASIS OF USING STATISTICAL MODELS**  
**Cherepacha O.L., Serheta I.V., Zhukovskiy V.T.**

**Summary.** In this work was shown the analysis of normative regressive models of rheovasogram indices which being built depending on peculiarities of body composition in healthy teenagers of Podillia region with different somatotype. It has been revealed sexual and somatotypological differences of building models and shown main models, which have practical meaning for medicine.

**Key words:** healthy teenagers, rheovasogram, somatotype, regressive model.

© Бабочкина А.Р.

УДК: 616.126.42-007.43

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПО МАТЕРИАЛАМ НАЦИОНАЛЬНОГО ИНСТИТУТА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ Н.М.АМОСОВА**

**Бабочкина А.Р.**

Государственное учреждение "Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова" АМН Украины (сп.Протасов Яр, 11, г.Киев, 03110, Украина)

**Резюме.** В результате проведенных исследований автором 84 историй болезни пациентов, которым было проведено оперативное лечение по поводу пролапса митрального клапана с его недостаточностью, выявлено, что в 26,2% случаев пролапс митрального клапана обнаруживается в детском возрасте, в 27,4% случаев ПМК протекает бессимптомно и выявляется с помощью аускультации и ЭхоКГ. В обоих случаях клиническая картина проявляется на четвертом десятилетии жизни в виде острой или хронической митральной недостаточности. В 48,8% случаев симптомы митральной недостаточности не вызывают у пациента потребности обращаться к врачу.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, митральная регургитация, клиническая картина.

**Введение**

Пролапс митрального клапана (ПМК) является довольно часто встречающейся патологией. По данным разных авторов у лиц до 19 лет ПМК отмечают в 0,3% - 0,8% случаев среди общей популяции населения, в возрасте от 20 до 39 лет - в 2,0% наблюдений, среди обследованных лиц старшей возрастной группы (от 40 до 59 лет) этот показатель достигает 2,7%. При этом, в 10-46% наблюдений [Осовская, Серкова, 2007; Avierinos et al., 2002]. ПМК сопровождается различными осложнениями: выраженной митральной регургитацией, сердечной недостаточностью (острой и хронической), инфекционным эндокардитом, аритмиями и даже внезапной смертью. Несмотря на это, в литературе до сих пор не сформировано общепринятое представление относительно природы данного заболевания. Под термином ПМК разные авторы подразумевают заболевания митрального клапана различной этиологии и патогенеза [Фомин, 2002]. Не определены точные дифференциально-диагностические признаки ПМК. Это часто приводит к ошибкам в сторону как гипо- так и гипердиагностики, что влечет за собой неправильный выбор тактики лечения больных. Из всех приобретенных пороков митрального клапана ПМК является патологией наиболее подходящей для реконструктивной методики хирургического лечения. При этом хороший исход опе-

рации зависит от своевременного ее проведения (до появления выраженной клинической картины с дисфункцией левого желудочка). В 14% наблюдений ПМК с выраженной митральной регургитацией протекает бессимптомно и выявляется только по данным аускультативной картины и эхокардиографии [Mohty et al., 2001].

**Цель работы:** изучить особенности клинических проявлений пролапса митрального клапана (по материалам Национального института сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М.Амосова).

**Материалы и методы**

Данная работа построена на анализе историй болезни 84 пациентов, прооперированных в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М.Амосова по поводу изолированной недостаточности митрального клапана, у которых, согласно данным морфологических исследований, эта патология не была связана с первичным воспалительным процессом ревматического или инфекционного генеза. В состав группы не были включены пациенты с дилатационной кардиомиопатией и пролапсом створки митрального клапана вызванной инфарктом папиллярной мышцы.

По данным историй болезни тщательно проанализирован анамнез заболевания с уточнением начала

Определены половые и соматотипологические отличия построенных моделей и приведены основные модели, имеющие практическое значение для медицины.

**Ключевые слова:** здоровые подростки, реовазограмма, соматотип, регрессионная модель.

**MODELING OF NORMATIVE INDICES OF RHEOVASOGRAM OF SHIN DEPENDING OF PECULIARITIES OF BODY COMPOSITION IN TEENAGERS WITH DIFFERENT SOMATOTYPE ON THE BASIS OF USING STATISTICAL MODELS**  
**Cherepacha O.L., Serheta I.V., Zhukovskiy V.T.**

**Summary.** In this work was shown the analysis of normative regressive models of rheovasogram indices which being built depending on peculiarities of body composition in healthy teenagers of Podillia region with different somatotype. It has been revealed sexual and somatotypological differences of building models and shown main models, which have practical meaning for medicine.

**Key words:** healthy teenagers, rheovasogram, somatotype, regressive model.

© Бабочкина А.Р.

УДК: 616.126.42-007.43

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПО МАТЕРИАЛАМ НАЦИОНАЛЬНОГО ИНСТИТУТА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ Н.М.АМОСОВА**

**Бабочкина А.Р.**

Государственное учреждение "Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова" АМН Украины (сп.Протасов Яр, 11, г.Киев, 03110, Украина)

**Резюме.** В результате проведенных исследований автором 84 историй болезни пациентов, которым было проведено оперативное лечение по поводу пролапса митрального клапана с его недостаточностью, выявлено, что в 26,2% случаев пролапс митрального клапана обнаруживается в детском возрасте, в 27,4% случаев ПМК протекает бессимптомно и выявляется с помощью аускультации и ЭхоКГ. В обоих случаях клиническая картина проявляется на четвертом десятилетии жизни в виде острой или хронической митральной недостаточности. В 48,8% случаев симптомы митральной недостаточности не вызывают у пациента потребности обращаться к врачу.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, митральная регургитация, клиническая картина.

**Введение**

Пролапс митрального клапана (ПМК) является довольно часто встречающейся патологией. По данным разных авторов у лиц до 19 лет ПМК отмечают в 0,3% - 0,8% случаев среди общей популяции населения, в возрасте от 20 до 39 лет - в 2,0% наблюдений, среди обследованных лиц старшей возрастной группы (от 40 до 59 лет) этот показатель достигает 2,7%. При этом, в 10-46% наблюдений [Осовская, Серкова, 2007; Avierinos et al., 2002]. ПМК сопровождается различными осложнениями: выраженной митральной регургитацией, сердечной недостаточностью (острой и хронической), инфекционным эндокардитом, аритмиями и даже внезапной смертью. Несмотря на это, в литературе до сих пор не сформировано общепринятое представление относительно природы данного заболевания. Под термином ПМК разные авторы подразумевают заболевания митрального клапана различной этиологии и патогенеза [Фомин, 2002]. Не определены точные дифференциально-диагностические признаки ПМК. Это часто приводит к ошибкам в сторону как гипо- так и гипердиагностики, что влечет за собой неправильный выбор тактики лечения больных. Из всех приобретенных пороков митрального клапана ПМК является патологией наиболее подходящей для реконструктивной методики хирургического лечения. При этом хороший исход опе-

рации зависит от своевременного ее проведения (до появления выраженной клинической картины с дисфункцией левого желудочка). В 14% наблюдений ПМК с выраженной митральной регургитацией протекает бессимптомно и выявляется только по данным аускультативной картины и эхокардиографии [Mohty et al., 2001].

**Цель работы:** изучить особенности клинических проявлений пролапса митрального клапана (по материалам Национального института сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М.Амосова).

**Материалы и методы**

Данная работа построена на анализе историй болезни 84 пациентов, прооперированных в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М.Амосова по поводу изолированной недостаточности митрального клапана, у которых, согласно данным морфологических исследований, эта патология не была связана с первичным воспалительным процессом ревматического или инфекционного генеза. В состав группы не были включены пациенты с дилатационной кардиомиопатией и пролапсом створки митрального клапана вызванной инфарктом папиллярной мышцы.

По данным историй болезни тщательно проанализирован анамнез заболевания с уточнением начала



манифестации и определением ведущих клинических проявлений. На основании общеклинических, инструментальных и лабораторных исследований определяли степень выраженности порока митрального клапана и тяжесть состояния. Всем пациентам проводили патоморфологическое исследование операционного материала митрального клапана. Среди 84 пациентов лиц мужского пола было 59 (70%), средний возраст их составлял  $49,5 \pm 19,5$  лет. Женщин было 25 (30%), возраст их существенно не отличался от возраста мужчин ( $47,9 \pm 12,1$  лет).

### Результаты. Обсуждение

В зависимости от особенностей клинической картины пациенты были разделены на 3 группы. Наиболее многочисленную из них - 41 человек (48,8%) - составляли пациенты, у которых проявления митральной недостаточности отмечались на протяжении нескольких лет (от 2 до 20), с постепенным нарастанием клинической картины. Пациенты этой группы находились под наблюдением кардиологов по месту жительства. Нами выявлено, что самыми частыми жалобами в этой группе больных были одышка и ограничение физической нагрузки (39 пациентов), боли в области сердца (24 случая), отеки на ногах (у 16 больных) и кашель (24 наблюдения). Установлено, что 36,6% пациентов имели IV степень митральной недостаточности и 41,5% сердечную недостаточность IIБ ст. Средний возраст обращения в стационар больных этой группы составляет  $47,5 \pm 18,5$  лет.

Во 2 группу вошло 23 пациента (27,4%), которые долгое время не знали о наличии у них заболевания митрального клапана и не наблюдались у кардиологов из-за бессимптомного характера течения болезни. В стационар эти больные обращались обычно с острыми проявлениями митральной регургитации. В 8 наблюдениях этой группы клинические проявления ПМК появились в связи с травмой грудной клетки или выраженной физической нагрузкой. Наиболее частым проявлением клинической манифестации ПМК в данной группе больных являлась выраженная одышка (21 случай), связанная с фибрилляцией предсердий. Кроме того большинство пациентов (11 наблюдений) связывали начало заболевания митрального клапана с эпизодами повышения температуры тела. Установлено, что 30,4% пациентов имели четвертую степень порока и 52,2% сердечную недостаточность IIБ ст. Средний возраст обращения в стационар больных этой группы составлял  $53,35 \pm 19,65$  лет.

Третью группу составляли 22 (26,2%) наблюдения. Это были пациенты, у которых систолический шум на верхушке сердца определялся с детства. У 9 из них был диагностирован пролапс митрального клапана с-, или без регургитации. В остальных случаях этиологию шума интерпретировали по-разному, чаще - как проявления ревматического, хотя только у троих пациентов в анамнезе отмечалась острая ревматическая лихорадка. В этой группе больных преобладали жалобы

на перебои в области сердца (17 случаев), боли ангинозного характера (17 наблюдений). Одышка наблюдалась у всех больных. Установлено, что 77,3% пациентов имели IV степень митральной недостаточности и 50% сердечную недостаточность IIБ ст. Средний возраст обращения в стационар этой группы больных составляет  $42,4 \text{ лет} \pm 20,6 \text{ лет}$ .

Таким образом, жалобами, которые приводили больных к врачу во всех группах, были: одышка и ограничение физической нагрузки 98,8%, боли в области сердца 64,3%, кашель 61,9%, нарушение ритма сердца 45,2%, отеки на ногах 39,3% и повышение температуры тела 29,8%. В большинстве случаев эти симптомы сочетались между собой.

Обращает на себя внимание тот факт, что ограничение физической нагрузки и одышка не во всех случаях являлись поводом для обращения больного к врачу. Лишь в 35,7% случаев, когда одышка беспокоила пациента в покое и сочеталась с другими жалобами. Так, например сочетание одышки и болей в области сердца встречались в 64,3% (54) случаев. Возрастной спектр этой группы достаточно широк - от 26 до 68 лет. При этом 16 больных отмечали наличие ангинозных болей и описывали типичные приступы стенокардии. При более детальном обследовании с помощью электрокардиографии у этих пациентов отмечали гипоксию верхушечно-боковой области левого желудочка. При коронароангиографии видимые локальные поражения коронарных артерий не регистрировались.

В 45,2% (38) случаев пациенты обратились за медицинской помощью по поводу одышки в сочетании с нарушениями ритма сердца. Причем, в 55,2% (21 наблюдении) нарушение ритма сердца проявлялось фибрилляцией предсердий, существовавшей меньше одного года. У остальных пациентов персистирующая мерцательная аритмия существовала от 2 до 20 лет.

Из 84 пациентов о наличии порока сердца узнали только с повышением температуры тела 25 (29,7%) человек, из них 7 пациентов знали о шуме в сердце с детства, но не наблюдались у врача. Хотелось бы отметить, что гипертермия, в том числе и фебрильные цифры, не всегда была связана с инфекционным эндокардитом митрального клапана. Чаще всего (21 из 28 больных) повышение температуры тела было связано с обострениями бронхо-легочных заболеваний, склонность к которым у данного контингента больных обусловлена застоем в малом круге кровообращения при недостаточности митрального клапана.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. В 27,4% случаев ПМК протекает бессимптомно и проявляется на четвертом десятилетии жизни признаками острой митральной недостаточности. Появление клинической картины может быть связано с травмой грудной клетки, сильным физическим или эмоциональ-

ним напряженням, перенесеним острым респираторним вирусним или бактерияльным заболеванием.

2. В 48,8% случаев симптомы митральной недостаточности не вызывают у пациента потребности обратиться к врачу.

3. В 26,2% случаев наличие клинически не выраженной патологии МК обнаруживается в детстве с помощью аускультации и ЭхоКГ.

4. В 61,9% ПМК сопровождается легочной патологией, которая маскирует заболевание митрального клапана.

В перспективе данные исследования необходимы при установлении дифференциально-диагностических критериев для своевременной установки диагноза пролапса митрального клапана с митральной регургитацией и определения тактики лечения.

### Литература

- Осовская Н.Ю. Стратификация факторов риска и тактика лечения пациентов с пролапсом митрального клапана / Н.Ю.Осовская, В.К.Серкова //Укр. мед. часопис.- 2007.- №2 (58).- С.45-49.
- Фомин В.В. Пролапс митрального клапана: диагностика, тактика ведения и лечения /В.В.Фомин //Клин. фармакология и терапия.- 2002.- №11.- С.52-57.
- Natural History of Asymptomatic Mitral Valve Prolapse in the Community / J.F.Avierinos, B.J.Gersh, L.J.Melton [et al.] //Circulation.- 2002.- Vol.106.- P.1355-1361.
- Mohty D. Very Long-Term Survival and Durability of Mitral Valve Repair for Mitral Valve Prolapse /D.Mohty, T.Orszulak, H.Schaff //Circulation.- 2001.-Vol.104.- P.11-17.

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ПРОЛАПСА МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ЗА МАТЕРІАЛАМИ НАЦІОНАЛЬНОГО ІНСТИТУТУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ ІМЕНІ М.М.АМОСОВА

**Бабочкіна А.Р.**

**Резюме.** В результаті проведених досліджень автором 84 історій хвороб пацієнтів, яким було проведено оперативне лікування з приводу пролапса митрального клапана з його недостатністю, виявлено, що в 26,2% випадків пролапс митрального клапана виявляється у дитячому віці, в 27,4% спостереженнях перебіг ПМК відбувається безсимптомно та виявляється за допомогою аускультатії та ЕхоКГ. В обох випадках клінічна картина проявляється на четвертому десятилітті у вигляді гострої, або хронічної митральної недостатності. В 48,8% випадків симптоми митральної недостатності не викликають у пацієнта необхідності звертатись до лікаря.

**Ключові слова:** пролапс митрального клапана, митральна регургітація, клінічна картина.

### PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF MITRAL VALVE PROLAPSE BASED ON MATERIALS OF NATIONAL INSTITUTE OF CARDIO-VASCULAR SURGERY OF M.M.AMOSOV

**Babochkina A.R.**

**Summary.** The studying of 84 patients' histories of disease, those were surgically operated because of mitral valve prolapse (MVP) with its insufficiency determined that in 26,2% of cases the mitral valve prolapse is detected in children, in 27,4% of cases the MVP has no symptoms and is detected using auscultation and EchoCG. The clinical picture is manifested in 40 years of old in form of acute and chronic mitral insufficiency in both cases. In 48,8% of cases the symptoms of the mitral insufficiency do not send for patient's necessity to take medical advice.

**Key words:** mitral valve prolapse, mitral regurgitation, clinical picture.

© Бородій О.М., Бовкун Ю.А., Костюченко А.В., Андрушко Л.В.

УДК: 616.832-004.2

### ОЦІНКА ЗНАЧУЩОСТІ ВПЛИВУ ДЕЯКИХ ЕКЗОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА РИЗИК РОЗВИТКУ МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ В ПОПУЛЯЦІЇ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

**Бородій О.М., Бовкун Ю.А., Костюченко А.В., Андрушко Л.В.**

Кафедра нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Метою даного дослідження було вивчення асоціацій між рядом екзогенних факторів та ризиком розвитку множинного склерозу (МС) у популяції Вінницької області в 2011 р. Методом випадок - контроль (проаналізовані результати анкетування 102 пар) були встановлені достовірні зв'язки МС з віком матері старше 30 років, тривалим контактом з хімічними добривами, проживанням поблизу від високовольтних ліній передач, хімічних підприємств (5 км), наявністю в анамнезі вірусного гепатиту, черепно-мозкової травми, палінням до 18 років. Також проаналізований взаємозв'язок між МС і коморбідними станами.

**Ключові слова:** множинний склероз, епідеміологія, коморбідність, Вінницька область.

### Вступ

Множинний склероз (МС) характеризується значною варіативністю поширеності в різних регіонах, полімор-

фізмом клінічних форм, різноманітністю перебігу та реакції на лікування.

ним напруженням, перенесеним острым респираторним вирусним или бактерияльным заболеванием.

2. В 48,8% случаев симптомы митральной недостаточности не вызывают у пациента потребности обратиться к врачу.

3. В 26,2% случаев наличие клинически не выраженной патологии МК обнаруживается в детстве с помощью аускультации и ЭхоКГ.

4. В 61,9% ПМК сопровождается легочной патологией, которая маскирует заболевание митрального клапана.

В перспективе данные исследования необходимы при установлении дифференциально-диагностических критериев для своевременной установки диагноза пролапса митрального клапана с митральной регургитацией и определения тактики лечения.

### Литература

- Осовская Н.Ю. Стратификация факторов риска и тактика лечения пациентов с пролапсом митрального клапана / Н.Ю.Осовская, В.К.Серкова //Укр. мед. часопис.- 2007.- №2 (58).- С.45-49.
- Фомин В.В. Пролапс митрального клапана: диагностика, тактика ведения и лечения /В.В.Фомин //Клин. фармакология и терапия.- 2002.- №11.- С.52-57.
- Natural History of Asymptomatic Mitral Valve Prolapse in the Community / J.F.Avierinos, B.J.Gersh, L.J.Melton [et al.] //Circulation.- 2002.- Vol.106.- P.1355-1361.
- Mohty D. Very Long-Term Survival and Durability of Mitral Valve Repair for Mitral Valve Prolapse /D.Mohty, T.Orszulak, H.Schaff //Circulation.- 2001.-Vol.104.- P.11-17.

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ПРОЛАПСА МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ЗА МАТЕРІАЛАМИ НАЦІОНАЛЬНОГО ІНСТИТУТУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ ІМЕНІ М.М.АМОСОВА

**Бабочкіна А.Р.**

**Резюме.** В результаті проведених досліджень автором 84 історій хвороб пацієнтів, яким було проведено оперативне лікування з приводу пролапса митрального клапана з його недостатністю, виявлено, що в 26,2% випадків пролапс митрального клапана виявляється у дитячому віці, в 27,4% спостереженнях перебіг ПМК відбувається безсимптомно та виявляється за допомогою аускультатії та ЕхоКГ. В обох випадках клінічна картина проявляється на четвертому десятилітті у вигляді гострої, або хронічної митральної недостатності. В 48,8% випадків симптоми митральної недостатності не викликають у пацієнта необхідності звертатись до лікаря.

**Ключові слова:** пролапс митрального клапана, митральна регургітація, клінічна картина.

### PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF MITRAL VALVE PROLAPSE BASED ON MATERIALS OF NATIONAL INSTITUTE OF CARDIO-VASCULAR SURGERY OF M.M.AMOSOV

**Babochkina A.R.**

**Summary.** The studying of 84 patients' histories of disease, those were surgically operated because of mitral valve prolapse (MVP) with its insufficiency determined that in 26,2% of cases the mitral valve prolapse is detected in children, in 27,4% of cases the MVP has no symptoms and is detected using auscultation and EchoCG. The clinical picture is manifested in 40 years of old in form of acute and chronic mitral insufficiency in both cases. In 48,8% of cases the symptoms of the mitral insufficiency do not send for patient's necessity to take medical advice.

**Key words:** mitral valve prolapse, mitral regurgitation, clinical picture.

© Бородій О.М., Бовкун Ю.А., Костюченко А.В., Андрушко Л.В.

УДК: 616.832-004.2

### ОЦІНКА ЗНАЧУЩОСТІ ВПЛИВУ ДЕЯКИХ ЕКЗОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА РИЗИК РОЗВИТКУ МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ В ПОПУЛЯЦІЇ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

**Бородій О.М., Бовкун Ю.А., Костюченко А.В., Андрушко Л.В.**

Кафедра нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Метою даного дослідження було вивчення асоціацій між рядом екзогенних факторів та ризиком розвитку множинного склерозу (МС) у популяції Вінницької області в 2011 р. Методом випадок - контроль (проаналізовані результати анкетування 102 пар) були встановлені достовірні зв'язки МС з віком матері старше 30 років, тривалим контактом з хімічними добривами, проживанням поблизу від високовольтних ліній передач, хімічних підприємств (5 км), наявністю в анамнезі вірусного гепатиту, черепно-мозкової травми, палінням до 18 років. Також проаналізуваний взаємозв'язок між МС і коморбідними станами.

**Ключові слова:** множинний склероз, епідеміологія, коморбідність, Вінницька область.

### Вступ

Множинний склероз (МС) характеризується значною варіативністю поширеності в різних регіонах, полімор-

фізмом клінічних форм, різноманітністю перебігу та реакції на лікування.

МС сьогодні розглядають як мультифакторіальне захворювання, поряд із можливою взаємодією факторів зовнішнього середовища (вірусу та/або іншого патогену та географії), роль чинника, або фактору ризику захворювання відіграє генетичний внесок (сімейні форми становлять до 2-5% випадків), що реалізується полігенною системою, яка включає особливості імунної відповіді та певного типу метаболізму [Wray et al., 2008; Бойко, Сиверцева, 2010; Sawcer et al., 2010]. Враховуючи багатфакторність розвитку МС, важливим питанням епідеміології МС залишається проблема відношення зовнішніх факторів ризику та спектру коморбідної патології до перебігу МС в досліджуваних популяціях.

У Вінницькій області (Подільський регіон України) раніше проводились окремі описові епідеміологічні дослідження [Корбут, Корнійчук, 2001], які не були позбавлені певних методологічних недоліків. Аналітичне епідеміологічне дослідження з дотриманням всіх правил підбору хворих та групи контролю згідно методики "випадок-контроль", що дозволяє оцінити значущість екзогенних факторів та коморбідних станів у розвитку МС у нашому регіоні проводиться вперше.

*Мета роботи:* проаналізувати результати аналітичного епідеміологічного дослідження множинного склерозу у Вінницькій області та дати оцінку значущості впливу деяких екзогенних факторів на ризик розвитку захворювання в популяції регіону.

### **Матеріали та методи**

Для з'ясування регіональних екзогенних факторів ризику розвитку МС, їх ізольованого та поєднаного впливу на перебіг захворювання у Вінницькій області в 2011-му році проведено аналітичне епідеміологічне дослідження за методом "випадок - контроль" на базі кафедри нервових хвороб ВНМУ ім. М.І.Пирогова та Вінницького обласного науково-практичного центру МС і споріднених демієлінізуючих захворювань. Із загального числа хворих методом випадкового відбору була виділена група із 102 хворих із достовірним діагнозом МС (згідно критеріям McDonald, 2005: 73 (71,6%) жінки та 29 (28,4%) чоловіків віком від 21 до 64 років (середній вік обстежених склав -  $36,63 \pm 8,51$  років;  $M \pm StD$ ). Для кожного хворого були підбрані 102 "парних" контролей, відповідних за статтю, віком ( $\pm 5$  років), національністю та місцем народження. Використовували результати анкетування здорових донорів, студентів, співробітників клініки та кафедри нервових хвороб. Для контрольної групи критеріями невключення до аналітичного дослідження були: наявність демієлінізуючих захворювань, ретробульбарного невриту, аутоімунних захворювань, деменції різного ґенезу, неповне заповнення анкети, відсутність відповідної пари за критеріями рандомізації.

Для збору інформації використовували опитувальник, розроблений на кафедрі нервових хвороб ВНМУ ім.М.І.Пирогова на основі спеціальної анкети (Oslo International Think-tank on MS Epidemiology). Наша анке-

та включала наступні розділи: демографічні дані, інформація про місце проживання та професійну діяльність, сімейний і медичний анамнез, в т. ч. наявність гострих та хронічних інфекційних захворювань, інтоксикацій, вакцинацій, алергічних реакцій, оперативних втручань, травм, а також особливості повсякденного життя та дані, що характеризують стиль життя, зокрема, особливості харчування, освіта, наявність стресових ситуацій, контактів з тваринами, шкідливих звичок і т. ін. Ця анкета була доповнена нами питаннями стосовно супутньої патології та її впливу на самопочуття та працездатність респондентів. Всі питання були сформульовані як закриті, т. т. респондент повинен був обрати найбільш вірну відповідь із декількох можливих варіантів. Для посилення рандомізації у питаннях замість діагнозу МС використовували термін "захворювання" (за виключенням сімейного медичного анамнезу).

Статистичний аналіз виконувався з використанням пакетів програм "STATISTICA 6.0", Epi Info 6. Для знаходження відмінностей частот визначали СШ - співвідношення шансів (Odds Ratio), використовували метод визначення  $\chi^2$  з корекцією Йетса на безперервність. Для показників співвідношення шансів розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Показник вважали достовірним, якщо в ДІ не входило значення співвідношення шансів, яке дорівнює 1. Статистично значущими вважалися відмінності при  $p < 0,05$  (95%-й рівень значущості).

### **Результати. Обговорення**

При проведенні аналітичного дослідження парним методом "випадок - контроль" встановлено, що підвищений ризик розвитку МС у популяції Вінницької області є достовірно асоційованим із низкою аналізованих екзогенних факторів (табл. 1).

Так, зокрема, був проведений детальний аналіз сімейного анамнезу. З'ясовано, що частка матерів старше 30 років на момент народження респондентів у групі хворих з МС була достовірно вищою (24 із 102 жінок, 23,5%), ніж в контрольній групі (12,8%). Співвідношення шансів (СШ): 2,11; 95% довірчий інтервал (ДІ): [1,06-4,42], ( $p=0,023$ ) (див. табл. 1). Звертає на себе увагу те, що нижня межа довірчого інтервалу співвідношення шансів для цього показника прямує до одиниці. Отже, говорити про чітку тенденцію вищої схильності щодо нього можна з обмеженнями. Водночас, достовірний зв'язок віку батьків при народженні дитини з ризиком розвитку МС був встановлений також й іншими дослідниками [Докучаева, Бойко, 2006; Подлужская, 2006]. Крім цього, в роботі П.В.Волошина зі співавторами [2007] під час аналітичного узагальнення даних, отриманих у пілотних регіонах України (Харківському та Львівському), встановлена асоціація віку батьків старше 30 років при народженні пацієнта з несприятливим перебігом захворювання поряд з такими відомими предикторами, як пізній вік початку захворювання, чоловіча стать, полісимптом-

**Таблиця 1.** Асоціації ризику розвитку множинного склерозу з екзогенними факторами за даними аналітичного епідеміологічного дослідження за методом "випадок - контроль" у популяції Вінницької області.

Фактори ризику	Група контролю (n=102)	Хворі з МС (n=102)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)	$\chi^2$
	абс. (%)	абс. (%)		
Вік матері на момент народження респондента понад 30 років	13 (12,8%)	24*(23,5%)	2,11 [1,06-4,42]	4,0
Наявність в сімейному анамнезі множинного склерозу (по лінії матері)	1 (1,0%)	5 (4,9%)	5,21 [0,6-45,37]	2,75
Проживання у віці до 15 років поблизу (в межах 5 км) від високовольтних ліній передач	1 (1,0%)	13 <sup>e</sup> (12,8%)	14,75 [1,89-11,5]	11,04
Проживання у віці до 15 років поблизу (в межах 5 км) від хімічних підприємств	4 (3,9%)	13*(12,7%)	3,58 [1,13-11,38]	5,2
Тривалий професійний та/або побутовий контакт з хімічними добривами, отрутохімікатами	1 (1,0%)	9***(8,8%)	9,97 [1,22-78,63]	6,73
Вірусний гепатит в анамнезі	2 (2,0%)	16 e(15,7%)	1,92 [1,54-2,41]	11,94
ЧМТ в анамнезі	9 (8,8%)	22***(21,6%)	2,84 [1,24-6,52]	6,43
Паління до 18 років	15 (14,7%)	28*(27,5%)	2,2 [1,1-4,14]	4,98
Больові синдроми вертеброгенного генезу	9 (8,8%)	38 e(37,3%)	6,14 [2,78-13,56]	23,25
Мігрень	7 (6,9%)	18***(17,6%)	2,91 [1,16-7,31]	5,52

**Примітки:** \* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою контролю  $p < 0,05$ ; \*\* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою контролю  $p < 0,01$ ; <sup>e</sup> - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою контролю  $p < 0,001$ .

ний дебют з руховими порушеннями і т.п. [Волошин і др., 2007].

Важливою є інформація про наявність сімейної захворюваності, оскільки більшість демієлінізуючих захворювань тією, чи іншою мірою детерміновані генетично. Із родинного анамнезу з'ясовано відомості щодо захворюваності на МС, ретробульбарний неврит і т.п. серед найближчих родичів (по лінії матері). Встановлено, що у 5 (4,9%) родичів хворих МС також був встановлений діагноз МС (в контрольній групі був зареєстрований лише 1 (0,98%) випадок;  $p = 0,05$ ). Достовірних відмінностей в частоті інших захворювань батьків, а також достовірного впливу на розвиток МС особливостей харчування, споживання різних видів питної води, стресових ситуацій (в родині, або на роботі), контактів з тваринами, або їх укусами, не встановлено.

Ряд дослідників пов'язують зростання поширеності МС із впливом несприятливих екологічних факторів [Матвеева і др., 2002; Гончарова, Балязин, 2009]. За нашими даними, істотний вплив мали характеристики зони проживання респондентів в дитинстві - наявність у безпосередній близькості (5 км) хімічних підприємств та високовольтних ліній передач істотно підвищує ризик розвитку МС, відповідно СШ: 3,58; ДІ: [1,13-11,38], ( $p = 0,011$ ) та СШ: 14,75; ДІ: [1,89-11,5], ( $p < 0,001$ ). Частота тривалих контактів із шкідливими речовинами та матеріалами (бензином та продуктами його переробки, органічними розчинниками, фарбами, металами і т.п.)

у хворих з МС і представників контрольної групи помітно не відрізнялась, за виключенням контакту з хімічними добривами та отрутохімікатами - 8,8% і 1,0% відповідно ( $p = 0,005$ ). Ця інформація є важливою, оскільки аграрний потенціал нашої області досить високий, тоді як питома вага підприємств з небезпечними в екологічному відношенні виробництвами є незначною. До 15% території Вінницької області відноситься, згідно державного Реєстру, до зон, що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (3-4 рівень забрудненості радіонуклідами). В роботі В.Я.-Латышевої зі співавторами [2007] наводяться дані про збільшення захворюваності МС після аварії на ЧАЕС. Проведений нами аналіз не виявив достовірного впливу цього фактору на ризик розвитку МС.

В процесі анкетування з'ясовано, що до початку МС 41 (40,2%) із 102 учасників дослідження курили, 13 (12,7%) вживали алкоголь регулярно, 3 (2,9%) приймали неін'єкційні наркотичні речовини. Безумовно, ці

дані лише певною мірою характеризували поведінкові особливості групи, але вони обов'язково повинні враховуватися під час подальшого аналізу. З'ясувалось, що хворі з МС достовірно частіше повідомляли про паління у віці до 15 років, ніж респонденти контрольної групи (СШ: 2,2; ДІ: [1,1-4,14], ( $p < 0,05$ ), тоді як поширеність інших шкідливих звичок (залежність від алкоголю, наркотичних речовин) у групах не відрізнялася ( $p > 0,05$ ). Метааналіз 6 аналітичних досліджень [Hawkes, 2007] продемонстрував достовірно більш високий рівень захворюваності серед осіб, які курили до початку МС (співвідношення шансів від 1,22 до 1,51 в залежності від застосованих в дослідженні методів аналізу).

З метою встановлення можливих факторів ризику розвитку МС та коморбідних станів при ньому вивчалися всі захворювання, які були перенесені респондентами до і під час перебігу МС, оскільки за даними літератури перенесені захворювання (дитячі інфекції, часто рецидивуюча ЛОР-патологія, ЧМТ, оперативні втручання і т.п.) з більшою ймовірністю підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єру, а також порушують центральну імунорегуляцію і створюють реальні передумови для формування аутоімунного демієлінізуючого процесу [Волошина і др., 2010]. Під час порівняння частоти інфекційних захворювань, включаючи дитячі інфекції, значущих відмінностей між групами знайдено не було ( $p > 0,05$ ), що корелює з результатами, отриманими іншими дослідниками [Bager et al., 2004]. В ряді популяцій

встановлена асоціація розвитку МС з герпетичною інфекцією та хронічними інфекціями носоглотки (тонзиліти), [Демина и др., 1999; Хорошилова, 2005; Подлужская, 2006]. В нашому дослідженні значущої різниці в частоті запальних і хронічних інфекційних захворювань не було з'ясовано ( $p > 0,05$ ), за виключенням більш частішої поширеності вірусного гепатиту серед хворих з МС до початку захворювання (15,7%) порівняно з особами контрольної групи - 2,0% (СШ: 1,92; ДІ: [1,54-2,41], ( $p < 0,001$ )).

Під час порівняння даних травматичного анамнезу отримані результати, що свідчать про зв'язок МС з черепно-мозковими травмами (із втратою свідомості), особливо в дитячому віці: 21,6% випадків - в групі хворих на МС проти 8,8% - в групі контролю (СШ: 2,84; ДІ: [1,24-6,52], ( $p = 0,006$ )). Аналогічні тенденції були виявлені й в інших вже цитованих вище дослідження російських авторів [Матвеева и др., 2002; Гончарова, Балязин, 2009], що дозволяє розглядати травматичне ураження голови як тригер нейроімунного процесу (фактор ризику маніфестації клінічної картини МС). Інших відмінностей у схильності до алергічних реакцій, частоті ускладнень вакцинації та оперативних втручань при порівнянні груп не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Під час аналізу наявного соматичного статусу в нашій популяції були підтверджені результати окремих досліджень, що вказують на більшу схильність хворих з МС до мігрені [Vacca et al., 2007; Kister et al., 2010], а також больових синдромів вертеброгенного генезу. Виходячи з інформації, наданої учасниками нашого дослідження, існують значущі відмінності в частоті цих захворювань, відповідно СШ: 2,91; ДІ: [1,16-7,31], ( $p = 0,009$ ) та СШ: 6,14; ДІ: [2,78-13,56], ( $p < 0,001$ ) (див. табл. 1), у зв'язку з чим їх можна вважати асоційованими з МС (коморбідною патологією МС). Достовірних відмінностей в частоті інших захворювань (серцево-судинної, дихальної, нервової систем, шлунково-кишкового тракту, хвороб обміну, алергічних реакцій) між групами не виявлено.

Дані про коморбідність при МС та її вплив на перебіг захворювання в доступній нам вітчизняній літературі відсутні. В той же час наявність коморбідних станів, безсумнівно, вимагає розширення меж медикоментозного і психологічного впливу в процесі лікування хворих на МС, а, отже, потребує максимальної точної оцінки впливу кожного з можливих факторів ризику МС та їх сукупності.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналітичне дослідження методом "випадок - контроль" показало, що ризик розвитку МС у популяції Вінницької області асоційований з рядом екзогенних факторів, найбільш значущими з яких являються: вік матері старше 30 років, тривалий контакт з отрутохімікатами, хімічними добривами, проживання поблизу від високовольтних ліній передач, хімічних підприємств, наявність в анамнезі вірусного гепатиту, черепно-мозкової травми, паління до початку захворювання, що в цілому корелює з даними інших епідеміологічних досліджень.

2. При порівнянні наявних захворювань у респондентів порівнюваних груп доведено значущі відмінності за такими станами: мігрень (СШ: 2,91; ДІ: [1,16-7,31], ( $p = 0,009$ )) і больові синдроми вертеброгенного генезу (СШ: 6,14; ДІ: [2,78-13,56], ( $p < 0,001$ )), частота яких є вищою у хворих з МС, що дає підставу розглядати ці дві патології як асоційовані з МС (коморбідні стани).

Встановлені шляхом скринінгового аналізу анкет "випадок - контроль" асоціації з рядом екзогенних факторів підтверджують мультифакторіальну природу МС, їх вплив на ризик розвитку захворювання, ймовірно, обумовлений постійною антигенною стимуляцією імунної системи у генетично схильних до МС осіб, що потребує подальшого вивчення. Ці дані орієнтують практичного лікаря стосовно пріоритетів диспансеризації і профілактичних заходів в умовах нашого регіону, спрямованих на зменшення захворюваності МС та ймовірності його розвитку в групах ризику. У відповідності з отриманими результатами необхідною є розробка системи заходів по зменшенню хронічного впливу виявлених факторів ризику в дитячому віці, а також попередженню загострень захворювання на ранніх етапах його розвитку.

Вперше в українській популяції досліджено спектр коморбідних станів при МС, які безумовно впливають на перебіг захворювання, загальний стан хворих і погіршують якість їх життя. Ці аспекти коморбідності при МС також потребують подальшого дослідження, оскільки наявність коморбідної патології повинна чітко відбиватись на плануванні терапії і враховуватися нарівні із суто індивідуальним симптомокомплексом основного захворювання.

## Література

- Бойко А.Н. Анализ ассоциаций междунаследственными факторами риска развития рассеянного склероза и изменениями показателей МРТ головного мозга /А.Н.Бойко, С.А.Сиверцева //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2010.- Т.110, №1.- С.84-88.
- Гендерные различия преморбидного анамнеза при рецидивирующем течении рассеянного склероза / Н.П.Волошина, Л.П.Терещенко, Т.В.Негреба [и др.] //Укр. вісник психоневрології.- 2010.- Т.18, Вип. 3 (64).- С.74-75.
- Гончарова З.А. Факторы риска развития рассеянного склероза в популяции Ростовской области /З.А.Гончарова, В.А.Балязин //Журнал неврологии и психиатрии.- 2009.- №7, Вып.2.- С.10-15.
- Докучаева Н.Н. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Волгограде /Н.Н.Докучаева, А.Н.Бойко //Журнал неврологии и психиатрии. Спец. вып. "Рассеянный склероз".- 2006.- №4.- С.4-9.
- Корбут А.Л. Множинний склероз в популяції м. Вінниці /А.Л.Корбут, А.Г.-Корнійчук //В кн. Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології у світлі концепції розвитку охорони

- здоров'я населення України: Матер. Пленуму.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.- С.327-330.
- Латышева В.Я. Эпидемиология рассеянного склероза в Республике Беларусь /В.Я.Латышева, Б.В.Смычек, О.А.Светляк //Журнал неврологии и психиатрии.- 2007.- №4.- С.23-26.
- Матвеева Т.В. Некоторые факторы, влияющие на заболевание рассеянным склерозом /Т.В.Матвеева, М.Ф.Исмагилов, С.А.Ишманова //Неврол. вестник.- 2002.- Т.34, Вып.3-4.- С.16-20.
- Подлужская И.Д. Клиническая характеристика рассеянного склероза в городе Тюмени и южных районах Тюменской области /И.Д.Подлужская.- Пермь, 2006.- 24с.
- Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика /П.В.Волошин, Н.П.Волошина, В.И.Тайцлин [и др.] //Укр. вісник психоневрології.- 2007.- Т.15, Вып.1 (50).- С.6-19.
- Факторы риска развития рассеянного склероза в Московской популяции /Т.Л.Демина, А.Н.Бойко, Е.И.Гусев [и др.] //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 1999.- №5.- С.84-88.
- Хорошилова Н.Л. Распространенность и факторы риска развития рассеянного склероза в г. Орле /Хорошилова Н.Л.- Курск, 2005.- 20с.
- Childhood infections and risk of multiple sclerosis /P.Bager, N.M.Nielsen, K.Bihmann [et al.] //Brain.- 2004.- Vol.127, №11.- P.2491-2497.
- Hawkes C.H. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis : a metanalysis /C.H.Hawkes //Mult. Scler.- 2007.- Vol.13, №5.- P.610-615.
- Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic course /I.Kister, A.B.Caminero, T.S.Monteith [et al.] //J. Headache Pain.- 2010.- Vol.11, №5.- P.417-425.
- Multiple sclerosis and headache comorbidity. A case-control study /G.Vacca, E.Marano, V.Brescia Morra [et al.] //Neurol. Sci.- 2007.- Vol. 28, №3.- P.133-135.
- What role for genetics in the prediction of multiple sclerosis? /S.Sawcer, M.Ban, J.Wason [et al.] //Ann. of Neurology.- 2010.- Vol.67, №1.- P.3-10.
- Wray N.R. Prediction of individual genetic risk of complex disease /N.R.Wray, M.E.Goddard, P.M.Visscher //Curr. Opin. Genet. Dev.- 2008.- Vol.18, №3.- P.257-263.

**ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ПОПУЛЯЦИИ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ**

**Бородий А.Н., Бовкун Ю.А., Костюченко А.В., Андрушко Л.В.**

**Резюме.** Целью данного исследования было изучение ассоциаций между рядом экзогенных факторов и риском развития рассеянного склероза (РС) в популяции Винницкой области в 2011 г. Методом "случай - контроль" (проанализированы результаты анкетирования 102 пар) были установлены достоверные связи РС с возрастом матери старше 30 лет, длительным контактом с химическими удобрениями, наличием высоковольтных линий передач, химических предприятий в районе проживания (5 км), наличием в анамнезе вирусного гепатита, черепно-мозговой травмы, курением до 18 лет. Также анализировали взаимосвязь между РС и коморбидными состояниями.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, эпидемиология, коморбидность, Винницкая область.

**EVALUATION OF SIGNIFICANCE OF SOME ENVIRONMENTAL RISK FACTORS FOR MULTIPLE SCLEROSIS DEVELOPMENT IN VINNITSA REGION POPULATION**

**Borodiy O.M., Bovcun Y.A., Kostuchenko A.V., Andrushko L.V.**

**Summary.** The objective of this study was to investigate the associations between different environmental factors and risk of multiple sclerosis (MS) development in population of Vinnitsa region in 2011. The analytical, epidemiological, case-control study of 102 couples has revealed significant correlations between MS and child-bearing age over 30, long-term contact with chemical fertilizers, widespread presence of high-tension transmission lines, chemical factories near a place of residence (5 km), presence of viral hepatitis, craniocerebral trauma in anamnesis, age at smoking, onset under 18. The relationship between MS and comorbidity was also analyzed.

**Key words:** multiple sclerosis, epidemiology, comorbidity, Vinnitsa region.

© Даценко Г.В.

УДК: 612.13:613.956:612.6.06:616-071.2

**МОДЕЛЮВАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕОЕНЦЕФАЛОГРАМИ В ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ДІВЧАТ ПОДІЛЛЯ ЕНДО-МЕЗОМОРФНОГО СОМАТОТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ БУДОВИ Й РОЗМІРІВ ТІЛА**

**Даценко Г.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі представлені дані щодо регресійних моделей індивідуальних показників реоенцефалограми в здорових дівчат Подільського регіону України ендомезоморфного соматотипу в залежності від особливостей будови й розмірів тіла. Із 17 можливих моделей побудовано 15 з коефіцієнтом детермінації більше 0,5 ( $R^2$  від 0,506 до 0,857). До моделей найбільш часто входили обхватні розміри тіла, товщина шкірно-жирових складок, поперечні розміри тулуба та ширина дистальних епіфізів довгих трубчастих кісток кінцівок.

**Ключові слова:** реоенцефалографія, антропометрія, покрокова регресія, здорові дівчата, ендомезоморфний соматотип.

- здоров'я населення України: Матер. Пленуму.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.- С.327-330.
- Латышева В.Я. Эпидемиология рассеянного склероза в Республике Беларусь /В.Я.Латышева, Б.В.Смычек, О.А.Светляк //Журнал неврологии и психиатрии.- 2007.- №4.- С.23-26.
- Матвеева Т.В. Некоторые факторы, влияющие на заболевание рассеянным склерозом /Т.В.Матвеева, М.Ф.Исмагилов, С.А.Ишманова //Неврол. вестник.- 2002.- Т.34, Вып.3-4.- С.16-20.
- Подлужская И.Д. Клиническая характеристика рассеянного склероза в городе Тюмени и южных районах Тюменской области /И.Д.Подлужская.- Пермь, 2006.- 24с.
- Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика /П.В.Волошин, Н.П.Волошина, В.И.Тайцлин [и др.] //Укр. вісник психоневрології.- 2007.- Т.15, Вып.1 (50).- С.6-19.
- Факторы риска развития рассеянного склероза в Московской популяции /Т.Л.Демина, А.Н.Бойко, Е.И.Гусев [и др.] //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 1999.- №5.- С.84-88.
- Хорошилова Н.Л. Распространенность и факторы риска развития рассеянного склероза в г. Орле /Хорошилова Н.Л.- Курск, 2005.- 20с.
- Childhood infections and risk of multiple sclerosis /P.Bager, N.M.Nielsen, K.Bihmann [et al.] //Brain.- 2004.- Vol.127, №11.- P.2491-2497.
- Hawkes C.H. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis : a metanalysis /C.H.Hawkes //Mult. Scler.- 2007.- Vol.13, №5.- P.610-615.
- Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic course /I.Kister, A.B.Caminero, T.S.Monteith [et al.] //J. Headache Pain.- 2010.- Vol.11, №5.- P.417-425.
- Multiple sclerosis and headache comorbidity. A case-control study /G.Vacca, E.Marano, V.Brescia Morra [et al.] //Neurol. Sci.- 2007.- Vol. 28, №3.- P.133-135.
- What role for genetics in the prediction of multiple sclerosis? /S.Sawcer, M.Ban, J.Wason [et al.] //Ann. of Neurology.- 2010.- Vol.67, №1.- P.3-10.
- Wray N.R. Prediction of individual genetic risk of complex disease /N.R.Wray, M.E.Goddard, P.M.Visscher //Curr. Opin. Genet. Dev.- 2008.- Vol.18, №3.- P.257-263.

**ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ПОПУЛЯЦИИ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ**

**Бородий А.Н., Бовкун Ю.А., Костюченко А.В., Андрушко Л.В.**

**Резюме.** Целью данного исследования было изучение ассоциаций между рядом экзогенных факторов и риском развития рассеянного склероза (РС) в популяции Винницкой области в 2011 г. Методом "случай - контроль" (проанализированы результаты анкетирования 102 пар) были установлены достоверные связи РС с возрастом матери старше 30 лет, длительным контактом с химическими удобрениями, наличием высоковольтных линий передач, химических предприятий в районе проживания (5 км), наличием в анамнезе вирусного гепатита, черепно-мозговой травмы, курением до 18 лет. Также анализировали взаимосвязь между РС и коморбидными состояниями.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, эпидемиология, коморбидность, Винницкая область.

**EVALUATION OF SIGNIFICANCE OF SOME ENVIRONMENTAL RISK FACTORS FOR MULTIPLE SCLEROSIS DEVELOPMENT IN VINNITSA REGION POPULATION**

**Borodiy O.M., Bovcun Y.A., Kostuchenko A.V., Andrushko L.V.**

**Summary.** The objective of this study was to investigate the associations between different environmental factors and risk of multiple sclerosis (MS) development in population of Vinnitsa region in 2011. The analytical, epidemiological, case-control study of 102 couples has revealed significant correlations between MS and child-bearing age over 30, long-term contact with chemical fertilizers, widespread presence of high-tension transmission lines, chemical factories near a place of residence (5 km), presence of viral hepatitis, craniocerebral trauma in anamnesis, age at smoking, onset under 18. The relationship between MS and comorbidity was also analyzed.

**Key words:** multiple sclerosis, epidemiology, comorbidity, Vinnitsa region.

© Даценко Г.В.

УДК: 612.13:613.956:612.6.06:616-071.2

**МОДЕЛЮВАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕОЕНЦЕФАЛОГРАМИ В ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ДІВЧАТ ПОДІЛЛЯ ЕНДО-МЕЗОМОРФНОГО СОМАТОТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ БУДОВИ Й РОЗМІРІВ ТІЛА**

**Даценко Г.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі представлені дані щодо регресійних моделей індивідуальних показників реоенцефалограми в здорових дівчат Подільського регіону України ендомезоморфного соматотипу в залежності від особливостей будови й розмірів тіла. Із 17 можливих моделей побудовано 15 з коефіцієнтом детермінації більше 0,5 ( $R^2$  від 0,506 до 0,857). До моделей найбільш часто входили обхватні розміри тіла, товщина шкірно-жирових складок, поперечні розміри тулуба та ширина дистальних епіфізів довгих трубчастих кісток кінцівок.

**Ключові слова:** реоенцефалографія, антропометрія, покрокова регресія, здорові дівчата, ендомезоморфний соматотип.



### Вступ

Кращий засіб боротьби з хворобами - їхнє попередження. Для цього потрібно знати закономірності розвитку не тільки хвороби, але і здоров'я. Щоб мати можливість оцінити стан здоров'я окремої людини, необхідно мати уявлення про ті показники, які можуть вважатись нормальними саме для неї, як представника конкретної етно-соціальної популяції пристосованої до певних кліматичних умов існування [Balgir, 2003; Farenc et al., 2003].

Оскільки людина відрізняється великою мінливістю фізіологічних і морфологічних ознак, визначення нормативних параметрів різних органів і систем (у тому числі і стану периферичної гемодинаміки), зумовлених лише віковими та статевими особливостями є недостатнім. Для виділення нормативних показників гемодинаміки потрібно враховувати індивідуальні конституціональні особливості людини [Вадзюк, Волкова, 2003; Галстян и др., 2003].

Відомо, що різні соматотипи характеризуються різними гемодинамічними показниками [Хмель, 2007; Сарафинюк, 2008]. Гармонія форм і структур тіла людини та внутрішніх органів генетично обумовлена [Гумінський, 2001; Шапаренко та ін., 2000]. Тому, моделювання належних реоенцефалографічних показників в залежності від особливостей будови тіла є надзвичайно актуальним і може широко використовуватись у діагностичних цілях.

Метою роботи було побудувати регресійні моделі індивідуальних показників реоенцефалограми у здорових міських дівчат Поділля ендо-мезоморфного соматотипу в залежності від антропо-соматотипологічних параметрів тіла.

### Матеріали та методи

На базі НДЦ ВНМУ ім.М.І.Пирогова проведено комплексне клініко-лабораторне, психогігієнічне, психофізіологічне і антропо-генетичне обстеження міського населення Поділля юнацького віку, у результаті якого було відібрано 168 здорових юнаків у віці від 17 до 21 року і 167 здорових дівчат у віці від 16 до 20 років.

Реоенцефалографічні параметри визначали за допомогою комп'ютеризованого діагностичного комплексу у стані фізіологічного спокою обстежуваного, в положенні сидячи, після 10-15-хвилинного відпочинку, натще, в приміщенні з комфортною температурою повітря (в межах 20-22°C). Використовували фронто-мастоїдальну схему розміщення електродів. Перед реєстрацією ділянки шкіри в місцях накладання електродів обробляли етиловим спиртом, а потім фізіологічним розчином з метою зниження опору ділянки контакту електрод-шкіра. Електроди перед кожним їх накладанням дезинфікували також спиртом. Перед кожним вимірюванням здійснювали автокалібровку з контролем якості накладання електродів.

В результаті обробки реограми автоматично визна-

чали значення базового імпедансу, тривалості висхідної частини хвилі, тривалості низхідної частини хвилі, тривалості фази швидкого кровонаповнення, тривалості фази повільного кровонаповнення, амплітуди систолічної хвилі, амплітуди інцізури, амплітуди діастолічної хвилі, амплітуди швидкого кровонаповнення, дикротичного індексу, діастолічного індексу, середньої швидкості фази швидкого кровонаповнення, середньої швидкості фази повільного кровонаповнення, показника загального тону артерій, показника тону артерій розподілу (великого калібру), показника тону артерій опору (середнього та малого калібру), показника співвідношення тону артерій різного калібру.

Антропометричне обстеження тестованих було проведено згідно зі схемою В.В.Бунака [1941]. Для визначення жирового, кісткового і м'язового компонентів маси тіла використовували спеціальні формули J.Matiegka [1921]. Крім того, м'язовий компонент визначали за методом Американського інституту харчування [Shephard, 1991]. Для оцінки соматотипу нами використовувалась математична схема J.Carter і V.Heath [1990]. Серед 167 дівчат було визначено 24 з ендо-мезоморфним соматотипом.

В статистичному пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім.М.І.Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA), для розробки індивідуальних показників реоенцефалограми в залежності від особливостей будови тіла дівчат ендо-мезоморфного соматотипу застосовували метод покрокового регресійного аналізу. При проведенні регресійного аналізу були визначені наступні умови: кінцевий варіант моделі повинен мати коефіцієнт детермінації (R<sup>2</sup>) не менше 0,50, тобто точність опису ознаки, що моделюється не менше 50%; значення F-критерію не менше 2,5; кількість вільних членів, що включаються до моделі повинна бути по можливості мінімальною.

### Результати. Обговорення

Встановлено, що коефіцієнти моделі базового імпедансу мають достатньо високу достовірність, за винятком вільного члену (Intercept) та обхвату плеча в розслабленому стані. Коефіцієнт детермінації R<sup>2</sup> (у даній програмі позначається - R1), як міра якості підгонки, на 84,5% апроксимує допустимо залежну змінну. Фактично R<sup>2</sup> - це кореляція між фактичними та змодельованими показниками базового імпедансу в даному прикладі. На основі того, що F=15,39, що є значно більшим критичного (розрахункового) значення (F критичне дорівнює 6,17), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значимий (p<0,001), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Моделі має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EZ$  (дівчата ендо-мезоморфного соматотипу) = 41,43 + 3,32 x обхват передпліччя у нижній частині - 4,61 x товщину шкірно-жирової складки (ТШЖС) на задній по-

верхні плеча + 2,86 x обхват грудної клітки при глибокому видиху - 4,36 x обхват шиї + 2,40 x ТШЖС на передній поверхні плеча - 1,77 x обхват плеча в розслабленому стані,

де (тут і в подальшому), *обхватні розміри* - в см; ТШЖС - в мм.

Усі коефіцієнти моделі *тривалості висхідної частини хвилі у дівчат ендомезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на 85,7% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=17,01$ , що є значно більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює 6,17), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EA$  (дівчата ендомезоморфного соматотипу) = 0,42 - 0,011 x ТШЖС на гомілці + 0,006 x обхват талії - 0,004 x ТШЖС під нижнім кутом лопатки - 0,017 x обхват стопи - 0,005 x обхват грудної клітки при паузі + 0,009 x ширину плечей,

де (тут і в подальшому), *поперечні розміри тулуба* - в см.

Більшість коефіцієнтів моделі *тривалості фази швидкого кровонаповнення у дівчат ендомезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність, за винятком обхвату стопи та висоти лобкової точки. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на 70,1% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=6,64$ , що є більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює 6,17), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EA1$  (дівчата ендомезоморфного соматотипу) = 0,094 - 0,001 x ТШЖС під нижнім кутом лопатки + 0,003 x кісткову масу тіла за Матейко - 0,001 x обхват стопи - 0,001 x міжкостковий розмір тазу + 0,001 x жирову масу тіла за Матейко + 0,0003 x висоту лобкової точки.

де (тут і в подальшому), *компоненти маси тіла* - в кг; *розміри тазу* - в см, *поздовжні розміри тіла* - в см.

Більшість коефіцієнтів моделі *тривалості фази повільного кровонаповнення у дівчат ендомезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність, за винятком обхвату талії. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на 82,6% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=13,41$ , що є значно більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює 6,17), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EA2$  (дівчата ендомезоморфного соматотипу) = 0,245 - 0,007 x ТШЖС на стегні - 0,023 x ширину дистального епіфізу (ЩДЕ) гомілки + 0,002 x обхват талії - 0,015 x міжребневий розмір тазу + 0,003 x ТШЖС на боку +

0,010 x міжвертлюговий розмір тазу,

де (тут і в подальшому), *ЩДЕ довгих трубчастих кісток кінцівок* - в см.

Більшість коефіцієнтів моделі *показника амплітуди систолічної хвилі у дівчат ендомезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність, за винятком вільного члену (Intercept) та зовнішньої кон'югати. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на 83,2% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=11,30$ , що є значно більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює 7,16), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EH1$  (дівчата ендомезоморфного соматотипу) = -0,001 + 0,038 x ЩДЕ плеча - 0,009 x ширину плечей + 0,007 x обхват передпліччя у нижній частині - 0,004 x зовнішню кон'югату + 0,006 x поперечний середньогрудинний діаметр грудної клітки + 0,006 x ТШЖС на передній поверхні плеча - 0,004 x ТШЖС на задній поверхні плеча.

Більшість коефіцієнтів моделі *показника амплітуди інцизури у дівчат ендомезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність, за винятком поперечного нижньогрудинного діаметру грудної клітки. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на 77,9% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=10,01$ , що є більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює 6,17), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EH2$  (дівчата ендомезоморфного соматотипу) = 0,210 + 0,012 x ТШЖС на передній поверхні плеча - 0,015 x ширину плечей + 0,004 x обхват грудної клітки при глибокому вдиху - 0,005 x ТШЖС на гомілці - 0,007 x ТШЖС на задній поверхні плеча + 0,005 x поперечний нижньогрудинний діаметр грудної клітки.

Більшість коефіцієнтів моделі *показника амплітуди діастолічної хвилі у дівчат ендомезоморфного соматотипу* є недостовірними, за винятком ЩДЕ плеча та ширини плечей. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на 50,6% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=4,86$ , що є більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює 4,19), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном значимий ( $p<0,01$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EH3$  (дівчата ендомезоморфного соматотипу) = 0,076 + 0,049 x ЩДЕ плеча - 0,007 x ширину плечей + 0,006 x обхват передпліччя у нижній частині - 0,005 x зовнішню кон'югату.

Більшість коефіцієнтів моделі *показника амплітуди швидкого кровонаповнення у дівчат ендомезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність, за винятком обхвату передпліччя у нижній частині. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на 80,2% апроксимує допустимо залеж-

ну змінну. Оскільки  $F=11,45$ , що є значно більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює  $6,17$ ), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EH2$  (дівчата ендо-мезоморфного соматотипу) =  $0,151 - 0,005$  x ширину плечей +  $0,002$  x обхват передпліччя у нижній частині -  $0,009$  x ШДЕ гомілки +  $0,001$  x висоту вертельної точки +  $0,001$  x ТШЖС на животі -  $0,003$  x ТШЖС на гомілці.

Усі коефіцієнти моделі *діастолічного індексу у дівчат ендо-мезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на  $82,4\%$  апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=8,20$ , що є більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює  $8,14$ ), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EH3H1$  (дівчата ендо-мезоморфного соматотипу) =  $209,4 - 6,71$  x обхват передпліччя у верхній частині +  $1,85$  x обхват грудної клітки при глибокому видиху -  $2,95$  x обхват плеча в розслабленому стані -  $1,40$  x обхват гомілки у нижній частині +  $16,72$  x ШДЕ плеча -  $1,31$  x ТШЖС на задній поверхні плеча -  $1,71$  x висоту акроміальної точки +  $80,07$  x площу поверхні тіла,

де (тут і в подальшому), *площа поверхні тіла* - в  $m^2$ .

Усі коефіцієнти моделі *показника середньої швидкості фази швидкого кровонаповнення у дівчат ендо-мезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на  $81,3\%$  апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=9,94$ , що є більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює  $7,16$ ), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EH4A1$  (дівчата ендо-мезоморфного соматотипу) =  $-2,79 + 0,743$  x ШДЕ плеча -  $0,084$  x ширину плечей +  $0,080$  x обхват передпліччя у нижній частині +  $0,102$  x ТШЖС на передній поверхні плеча -  $0,102$  x ТШЖС на передпліччі +  $0,046$  x висоту пальцевої точки -  $0,225$  x кісткову масу тіла за Матейко.

Більшість коефіцієнтів моделі *показника середньої швидкості фази повільного кровонаповнення у дівчат ендо-мезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність, за винятком ШДЕ стегна та ТШЖС на боку. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на  $66,0\%$  апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=6,97$ , що є більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює  $5,18$ ), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EH1H42$  (дівчата ендо-мезоморфного соматотипу) =  $2,17$

+  $0,034$  x висоту вертельної точки -  $0,077$  x ширину плечей +  $0,038$  x ТШЖС на животі -  $0,200$  x ШДЕ стегна -  $0,021$  x ТШЖС на боку.

Усі коефіцієнти моделі *показника загального тону артерій у дівчат ендо-мезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на  $59,2\%$  апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=9,67$ , що є значно більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює  $3,20$ ), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EAC$  (дівчата ендо-мезоморфного соматотипу) =  $28,02 - 0,811$  x ТШЖС на гомілці -  $3,90$  x ШДЕ гомілки +  $0,965$  x поперечний нижньогрудинний діаметр грудної клітки.

Більшість коефіцієнтів моделі *показника тону артерій великого калібру у дівчат ендо-мезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність, за винятком вільного члену (Intercept) та ТШЖС на передній поверхні плеча. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на  $74,0\%$  апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=10,24$ , що є значно більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює  $5,18$ ), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EA1C$  (дівчата ендо-мезоморфного соматотипу) =  $1,25 - 0,122$  x обхват талії +  $0,172$  x поперечний середньогрудинний діаметр грудної клітки +  $0,103$  x ТШЖС на стегні +  $1,19$  x ШДЕ плеча -  $0,086$  x ТШЖС на передній поверхні плеча.

Більшість коефіцієнтів моделі *показника тону артерій середнього та малого калібру у дівчат ендо-мезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність, за винятком ширини плечей. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на  $77,8\%$  апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=12,64$ , що є значно більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює  $5,18$ ), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значимий ( $p<0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EA2C$  (дівчата ендо-мезоморфного соматотипу) =  $49,11 - 1,49$  x ТШЖС на гомілці +  $0,490$  x обхват талії -  $1,95$  x обхват стопи -  $0,439$  x обхват грудної клітки при глибокому видиху +  $0,680$  x ширину плечей.

Більшість коефіцієнтів моделі *показника співвідношення тону артерій різного калібру у дівчат ендо-мезоморфного соматотипу* мають достатньо високу достовірність, за винятком вільного члену (Intercept) та обхвату стегон. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  на  $76,2\%$  апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки  $F=11,51$ , що є значно більшим розрахункового значення ( $F$  критичне дорівнює  $5,18$ ), ми можемо стверджувати, що регресійний

лінійний поліном високо значимий ( $p < 0,001$ ), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

$EA1A2(\text{дівчата ендо-мезоморфного соматотипу}) = 45,23 + 4,35 \times \text{ТШЖС на стегні} - 2,54 \times \text{обхват талії} + 2,88 \times \text{обхват плеча в розслабленому стані} - 2,29 \times \text{ТШЖС під нижнім кутом лопатки} + 0,961 \times \text{обхват стегон}$ .

Таким чином, у дівчат ендо-мезоморфного соматотипу із 17 можливих, побудовано 15 моделей показників реоенцефалографії, що мають практичне значення для медицини ( $R^2 = \text{від } 0,506 \text{ до } 0,857$ ), з яких лише моделі амплітуди діастолічної хвилі та показника загального тонуусу артерій мали  $R^2 < 0,6$ . Серед моделей, що взагалі не мають практичного значення для медицини ( $R^2 < 0,5$ ) лише показник тривалості низхідної частини хвилі та дикротичний індекс.

При аналізі входження до моделей, що мають практичне значення для медицини, антропо-соматотипологічних показників встановлено, що у дівчат ендо-мезоморфного соматотипу найбільш часто входили обхватні розміри тіла та ТШЖС (по 29,4%), поперечні розміри тулуба (14,1%) та ШДЕ довгих трубчастих кісток кінцівок (10,6%). Взагалі до моделей не входили компоненти

соматотипу та практично входили тотальні розміри тіла. Серед окремих антропометричних показників, у дівчат ендо-мезоморфного соматотипу до моделей, що мають практичне значення для медицини найбільш часто входили: ширина плечей (9,4%), ШДЕ плеча, обхват передпліччя у нижній частині, обхват талії, ТШЖС н передній поверхні плеча та ТШЖС на гомілці (по 5,9%).

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. У практично здорових дівчат Поділля ендо-мезоморфного соматотипу із 17 можливих моделей показників реоенцефалограми в залежності від особливостей будови тіла, побудовано 15 моделей, що мають практичне значення для медицини ( $R^2 \text{ від } 0,506 \text{ до } 0,857$ ).

2. До моделей найбільш часто входили обхватні розміри тіла та ТШЖС (по 29,4%), поперечні розміри тулуба (14,1%) та ШДЕ довгих трубчастих кісток кінцівок (10,6%).

Отримані результати, в подальшому, допоможуть на ранніх етапах серед дівчат ендо-мезоморфного соматотипу виявляти групи ризику з розладами церебральної гемодинаміки.

### **Література**

- Бунак В.В. Антропометрия /В.В.Бунак. - М.: Наркомпрос РСФСР, 1941.-384с.
- Вадзюк С.Н. Метеотропні зміни інтракраніальної гемодинаміки у практично здорових осіб /С.Н.Вадзюк, Н.М.Волкова //Вісник морфології.- 2003.- Т.9, №2.- С.377-378.
- Галстян А.Г. Физическое развитие и гемодинамика подростков Нагорного Карабаха за последние 15 лет /А.Г.- Галстян, А.Б.Агасян, С.М.Минасян //Физиология человека.- 2003.- Т.29, №3.- С.60-65.
- Гумінський Ю.Й. Пропорційність у сомато-вісцеральних співвідношеннях організму людини у нормі /Ю.Й.Гумінський //Вісник Вінницького нац. мед. університету.- 2001.- Т.5, №2.- С.319-323.
- Сарафинюк Л.А. Соматотипологічні особливості показників центральної гемодинаміки, отриманих методом тетраполярної реокардіографії, у дівчат і хлопців юнацького віку /Л.А.Сарафинюк //Наукові записки Тернопільського нац. пед. унів. ім.Володимира Гнатюка.- Тернополь, 2008.- №4 (38).- С.72-79.
- Хмель Л.Л. Зміни показників реограми гомілки в залежності від віку й статі у міських підлітків Поділля /Л.Л.Хмель //Вісник морфології.- 2007.- Т.13, №2.- С.379-382.
- Шапаренко П.П. Тіло людини, серце, гіпертонічна хвороба /П.П.Шапаренко, В.І.Денисюк, Г.П.Шапаренко.- Вінниця, 2000.- 133 с.
- Balgir R.S. Morphological and regional variations in body dimensions of the Gujjars of different localities in north-western India /R.S.Balgir //Anthropol. Anz.- 2003.- Vol.61, №3.- P.275-285.
- Carter J.L. Somatotyping - development and applications /J.L.Carter, B.H.Heath.- Cambridge University Press, 1990.- 504p.
- Farenc I. The influence of gender and body characteristics on upright stance /I.Farenc, P.Rougier, L.Berger //Ann. Hum. Biol.- 2003.- Vol.30, №3.- P.279-294.
- Matiegka J. The testing of physical efficiency /J.Matiegka //Amer. J. Phys. Anthropol.- 1921.- Vol.2, №3.- P.25-38.
- Shephard R. Body composition in biological anthropology /R.Shephard.- Cambridge University Press, 1991.- 348p.

### **МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕОЭНЦЕФАЛОГРАМЫ У ЗДОРОВЫХ ГОРОДСКИХ ДЕВУШЕК ПОДОЛЬЯ ЭНДО-МЕЗОМОРФНОГО СОМАТОТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ И РАЗМЕРОВ ТЕЛА**

**Даценко Г.В.**

**Резюме.** В работе предоставлены данные относительно регрессионных моделей индивидуальных показателей реоэнцефалограммы у здоровых девушек Подольского региона Украины эндо-мезоморфного соматотипа в зависимости от особенностей строения и размеров тела. Из 17 возможных моделей построено 15 с коэффициентом детерминации больше 0,5 ( $R^2 \text{ от } 0,506 \text{ до } 0,857$ ). В модели наиболее часто входили обхватные размеры тела, толщинажно-жировых складок, поперечные размеры туловища и ширина дистальных эпифизов длинных трубчатых костей конечностей.

**Ключевые слова:** реоэнцефалография, антропометрия, пошаговая регрессия, здоровые девушки, эндо-мезоморфный соматотип.

### **MODELING OF INDIVIDUAL RHOENCEPHALOGRAM INDICES IN HEALTHY URBAN ENDO-MESOMORPHIC SOMATOTYPE FEMALE JUVENILES INHABITANTS OF PODILLYA ACCORDING TO PECULIARITIES OF BODY STRUCTURE AND SIZES**

**Datsenko G.V.**

**Summary.** Data of regression models individual rheoencephalogram indices in healthy urban endo-mesomorphic somatotype female juveniles inhabitants of Podillyan region of Ukraine according to peculiarities of body structure and sizes are given. Fifteen models with determination coefficient above 0,5 ( $R^2$  from 0,506 to 0,857) were launched from 17 possible models. Circumference sizes of the body, thickness of dermatofatty folds, transverse sizes of the trunk and width of distal epiphyses long bones of limbs most often comprised to the models.

**Key words:** rheoencephalography, anthropometry, step-by-step regression, healthy juvenile girls, endo-mesomorphic somatotype.

© Грїжимальська К.Ю.

УДК: 617.711-002.3-053.31

## ЕТИОЛОГІЧНА СТРУКТУРА БАКТЕРІАЛЬНИХ КОН'ЮНКТИВІТІВ НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ЧУТЛИВІСТЬ ЗБУДНИКІВ ДО ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ

Грїжимальська К.Ю.

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова кафедра очних хвороб (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі представленні клінічні та мікробіологічні данні обстеження 81 новонародженого з ознаками кон'юнктивіту. Діагноз кон'юнктивіт ставили з урахуванням наступних клінічних ознак: кон'юнктивальна ін'єкція, наявність виділень (слизові, слизово-гнійні, гнійні), наявність фолікул та сосочків, плівок. За клінічним перебігом інфільтративна форма зустрічалась у 62,5%, плівчаста у 9,2%, папілярна в 16,6%, набрякова в 6,2% та інфільтративно-набрякова - 5,5%. У 96% обстежених з кон'юнктивального вмісту було виділено бактеріальну мікрофлору. Хламідії виявлені у 23,8% обстежених. Мікробіологічну чутливість визначали до двох препаратів: ципрофлоксацину (ципрофарм) та тетрацикліну (тетрациклінова мазь). В результаті обстеження встановлено, що жоден із виділених штамів золотистих стафілококів не виявив стійкості до ципрофлоксацину. До тетрацикліну 36% виділених штамів цього виду мікроорганізмів були цілком резистентними. Лікувальна ефективність ципрофарму підтверджується результатами клінічних спостережень.

**Ключові слова:** гнійні кон'юнктивіти новонароджених, збудники кон'юнктивітів, протимікробні засоби.

### Вступ

Гнійні кон'юнктивіти обіймають одне з провідних місць в структурі інфекційної патології періоду новонародженості і складають близько 30% усіх гнійно-запальних захворювань дітей цієї вікової категорії. Останні дослідження етіологічної структури кон'юнктивітів новонароджених проводились у нашій країні наприкінці минулого сторіччя [Бала, 1999; Байбарина та ін., 2007].

Сьогодні в Україні для лікування кон'юнктивітів новонароджених дозволено використання декількох антибіотиків різних класів: 1% тетрациклінова мазь (наказ №152 МОЗ України від 04.04.2005 р.), тобрекс (наказ №289 МОЗ України від 01.04.2010 р.), флоксал (наказ №289 МОЗ України від 01.04.2010 р.), ципрофарм (наказ №447 МОЗ України від 25.06.2009 р.).

При призначенні цих препаратів враховували зростання питомої ваги хламідій, чутливих до макролідних і тетрациклінових антибіотиків, в етіології уражень органа зору. Однак, з урахуванням поширення явища антибіотикорезистентності серед бактеріальної флори, напевно чи можна вважати такий вибір цілком виправданим. Основною діючою речовиною очних крапель тобрекс є антибіотик аміноглікозидного ряду тобраміцин, до якого стрептококи і ентерококи виявляють малу чутливість. Флоксал (офлоксацин) - препарат фторхінолонового ряду з широким спектром протимікробної дії. Вартість готової лікарської форми у флаконі ємністю 5 мл, виробництва Vausch & Lomb, у роздрібній аптечній мережі сягає 35 грн. Внесення препарату у Протокол

медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною вбачає закупку препарату лікувальними установами за бюджетні кошти.

Вітчизняним виробником ВАТ "Фармак" освоєно промисловий випуск очних крапель ципрофарм, основною діючою речовиною яких є фторхінолонова сполука ципрофлоксацин, що введений у медичний обіг у середині 80-х років минулого сторіччя. Позитивний досвід практичного застосування препарату дозволив медичній спільноті вважати ципрофлоксацин "золотим стандартом" фторхінолонів. При цьому вартість вітчизняних очних крапель у флаконі ємністю 10 мл близько 15 грн.

Враховуючи відсутність у науковій літературі останніх років даних про етіологічну структуру кон'юнктивітів новонароджених та все вище викладене, дослідження мікрофлори слизової ока новонароджених з ознаками запалення і її чутливості до протимікробних засобів представляє значний інтерес.

Метою роботи було вивчити видовий склад збудників кон'юнктивітів новонароджених та їх чутливість до протимікробних засобів.

### Матеріали та методи

Спостерігали 81 новонародженого з ознаками кон'юнктивіту, що знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії Вінницької обласної клінічної дитячої лікарні. Кон'юнктивіт у спостережених був супутньою патологією недоношеності 1-2 ступеню (39%), пнев-

**Summary.** Data of regression models individual rheoencephalogram indices in healthy urban endo-mesomorphic somatotype female juveniles inhabitants of Podillyan region of Ukraine according to peculiarities of body structure and sizes are given. Fifteen models with determination coefficient above 0,5 ( $R^2$  from 0,506 to 0,857) were launched from 17 possible models. Circumference sizes of the body, thickness of dermatofatty folds, transverse sizes of the trunk and width of distal epiphyses long bones of limbs most often comprised to the models.

**Key words:** rheoencephalography, anthropometry, step-by-step regression, healthy juvenile girls, endo-mesomorphic somatotype.

© Грїжимальська К.Ю.

УДК: 617.711-002.3-053.31

## ЕТИОЛОГІЧНА СТРУКТУРА БАКТЕРІАЛЬНИХ КОН'ЮНКТИВІТІВ НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ЧУТЛИВІСТЬ ЗБУДНИКІВ ДО ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ

Грїжимальська К.Ю.

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова кафедра очних хвороб (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В роботі представленні клінічні та мікробіологічні данні обстеження 81 новонародженого з ознаками кон'юнктивіту. Діагноз кон'юнктивіт ставили з урахуванням наступних клінічних ознак: кон'юнктивальна ін'єкція, наявність виділень (слизові, слизово-гнійні, гнійні), наявність фолікул та сосочків, плівок. За клінічним перебігом інфільтративна форма зустрічалась у 62,5%, плівчаста у 9,2%, папілярна в 16,6%, набрякова в 6,2% та інфільтративно-набрякова - 5,5%. У 96% обстежених з кон'юнктивального вмісту було виділено бактеріальну мікрофлору. Хламідії виявлені у 23,8% обстежених. Мікробіологічну чутливість визначали до двох препаратів: ципрофлоксацину (ципрофарм) та тетрацикліну (тетрациклінова мазь). В результаті обстеження встановлено, що жоден із виділених штамів золотистих стафілококів не виявив стійкості до ципрофлоксацину. До тетрацикліну 36% виділених штамів цього виду мікроорганізмів були цілком резистентними. Лікувальна ефективність ципрофарму підтверджується результатами клінічних спостережень.

**Ключові слова:** гнійні кон'юнктивіти новонароджених, збудники кон'юнктивітів, протимікробні засоби.

### Вступ

Гнійні кон'юнктивіти обіймають одне з провідних місць в структурі інфекційної патології періоду новонародженості і складають близько 30% усіх гнійно-запальних захворювань дітей цієї вікової категорії. Останні дослідження етіологічної структури кон'юнктивітів новонароджених проводились у нашій країні наприкінці минулого сторіччя [Бала, 1999; Байбарина та ін., 2007].

Сьогодні в Україні для лікування кон'юнктивітів новонароджених дозволено використання декількох антибіотиків різних класів: 1% тетрациклінова мазь (наказ №152 МОЗ України від 04.04.2005 р.), тобрекс (наказ №289 МОЗ України від 01.04.2010 р.), флоксал (наказ №289 МОЗ України від 01.04.2010 р.), ципрофарм (наказ №447 МОЗ України від 25.06.2009 р.).

При призначенні цих препаратів враховували зростання питомої ваги хламідій, чутливих до макролідних і тетрациклінових антибіотиків, в етіології уражень органа зору. Однак, з урахуванням поширення явища антибіотикорезистентності серед бактеріальної флори, напевно чи можна вважати такий вибір цілком виправданим. Основною діючою речовиною очних крапель тобрекс є антибіотик аміноглікозидного ряду тобраміцин, до якого стрептококи і ентерококи виявляють малу чутливість. Флоксал (офлоксацин) - препарат фторхінолонового ряду з широким спектром протимікробної дії. Вартість готової лікарської форми у флаконі ємністю 5 мл, виробництва Vausch & Lomb, у роздрібній аптечній мережі сягає 35 грн. Внесення препарату у Протокол

медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною вбачає закупку препарату лікувальними установами за бюджетні кошти.

Вітчизняним виробником ВАТ "Фармак" освоєно промисловий випуск очних крапель ципрофарм, основною діючою речовиною яких є фторхінолонова сполука ципрофлоксацин, що введений у медичний обіг у середині 80-х років минулого сторіччя. Позитивний досвід практичного застосування препарату дозволив медичній спільноті вважати ципрофлоксацин "золотим стандартом" фторхінолонів. При цьому вартість вітчизняних очних крапель у флаконі ємністю 10 мл близько 15 грн.

Враховуючи відсутність у науковій літературі останніх років даних про етіологічну структуру кон'юнктивітів новонароджених та все вище викладене, дослідження мікрофлори слизової ока новонароджених з ознаками запалення і її чутливості до протимікробних засобів представляє значний інтерес.

Метою роботи було вивчити видовий склад збудників кон'юнктивітів новонароджених та їх чутливість до протимікробних засобів.

### Матеріали та методи

Спостерігали 81 новонародженого з ознаками кон'юнктивіту, що знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії Вінницької обласної клінічної дитячої лікарні. Кон'юнктивіт у спостережених був супутньою патологією недоношеності 1-2 ступеню (39%), пнев-

монії (34%), вроджених вад (15%), внутрішньоутробних інфекцій (16%). Близько 15% пацієнтів знаходились у стаціонарі з приводу комплексу декількох означених вище причин.

Діагноз кон'юнктивіт ставили з урахуванням наступних клінічних ознак: кон'юнктивальна ін'єкція, наявність виділень (слизові, слизово-гнійні, гнійні), наявність фолікул та сосочків, плівок.

Забір матеріалу для бактеріологічних досліджень проводили стерильним ватним тампоном окремо з правого та лівого ока з подальшим висівом на кров'яний м'ясо-пептонний агар. Ідентифікацію культур здійснювали з урахуванням морфологічних, культуральних та ферментативних властивостей з використанням стандартних тест-систем. Участь хламідій у розвитку запального процесу доводили імуно-флюоресцентним методом. На наявність хламідій обстежено 21 пацієнта з числа тих, що знаходились під спостереженням.

Чутливість виділеної бактеріальної флори до тетрацикліну і ципрофлоксацину визначали диско-дифузійним методом.

### Результати. Обговорення

Найчастіше кон'юнктивіт зустрічався в перші 14 днів життя новонародженого. Вивчення особливостей клінічної картини кон'юнктивітів показало, що інфільтративна та набрякова форма частіше викликаються різними видами стафілококів, рідше ентерококами та синьогнійною паличкою. За клінічним перебігом інфільтративна форма зустрічалась в 62,5% випадків, плівчаста в 9,2%, папілярна в 16,6%, набрякова в 6,2% та інфільтративно-набрякова в 5,5% [Ковалевский и др., 1988].

У 96% обстежених з кон'юнктивального вмісту було виділено бактеріальну мікрофлору. Хламідії виявлені у 23,8% обстежених. З їх числа у 9,5% випадків хламідії були виявлені в асоціації з епідермальними стафілококами.

У видовому складі бактеріальних збудників переважали стафілококи. У 18,5% випадків захворювання було викликано золотистими стафілококами, при цьому у 13,65% випадків *S.aureus* виділено у монокультурі. Стафілококи, що не коагулюють плазму, виділені у 51,9%, з них - у 13,5% у асоціації з іншими бактеріями.

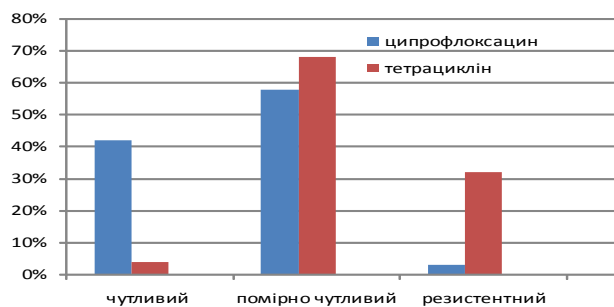


Рис. 1. Рівень чутливості стафілококів до ципрофлоксацину та тетрацикліну.

Найбільш поширеною асоціацією виявилось сполучення стафілококів з ентерококами.

Привертає увагу висока питома вага в етіологічній структурі захворюваності ентерококів (21%). Будучи умовно патогенними представниками нормофлори кишечника людини, ентерококи реалізують патогенний потенціал у випадку зміни епітопу існування й зниження імунного статусу організму людини. Боротьба з цим видом збудників ускладнена їх природною резистентністю до чисельних протимікробних засобів, у т.ч. аміноглікозидних антибіотиків і деяких фторхінолонів.

Грамм-негативні бактерії виділені з кон'юнктивального мішка у 13,5% обстежених. У більшості випадків грам-негативні мікроорганізми викликали кон'юнктивіт у немовлят зі сполученою складною основною патологією: пневмонія на тлі недоношеності, чи внутрішньоутробні інфекції разом із високим ступенем недоношеності. У 7,4% випадків виділено паличку синє-зеленого гною. З меншою частотою були виділені кишкові палички і клебсієли.

Жоден із виділених штамів золотистих стафілококів не виявив стійкості до ципрофлоксацину. До тетрацикліну 36% виділених штамів цього виду мікроорганізмів були цілком резистентними. Серед стафілококів, що не коагулюють плазму, також не виявлено стійких до ципрофлоксацину варіантів: 42% штамів характеризовано як високо чутливі, 58% - як чутливі. До тетрацикліну помірний рівень чутливості виявило 68% штамів некоагулюючих плазми стафілококів, а 32% - характеризувались як резистентні.

Із числа виділених штамів ентерококів лише 7% виявили помірний рівень чутливості до тетрацикліну, решті штамів цих збудників була притаманна стійкість до препарату. Стійких до ципрофлоксацину варіантів ентерококів у обстежених не виявлено, 79% штамів мали високий рівень чутливості до препарату, а 21% - були помірно чутливими.

Виділені штами паличок синє-зеленого гною характеризуються повною стійкістю до тетрацикліну і високим рівнем чутливості до ципрофлоксацину. Лише виділені кишечні палички та клебсієли виявляли помірну чутливість до тетрацикліну та у 2 випадках були резистентними до ципрофлоксацину.

Враховуючи викладені вище результати вивчення етіологічної структури кон'юнктивітів новонароджених та чутливості їх збудників до очних протимікробних препаратів слід вважати недоцільним використання тетрациклінової мазі для лікування. Тим більше, що на рахунок використання цього антибіотика у педіатричній практиці існують істотні застереження й обмеження. Виправдовувати використання тетрацикліну його протихламідійною активністю недоцільно, адже хламідії також входять у спектр протимікробної дії ципрофлоксацину. Очні антисептичні лікарські форми на основі фторхінолонів мають значні переваги у порівнянні з

тетрацикліном і пов'язані з меншою поширеністю резистентних до них варіантів збудників.

Сучасний фармацевтичний ринок України пропонує 5 очних лікарських форм на основі фторхінолонів, рівноцінних за протимікробною ефективністю. З їх числа тільки ципрофарм виготовляється вітчизняним виробником і дозволений МОЗ України до застосування у періоді новонародженості. З урахуванням вартості препаратів та економічного становища лікувальних закладів вітчизняний засіб має безумовні переваги.

Лікувальна ефективність ципрофарму підтверджується результатами клінічних спостережень. Інстиляції ципрофарму хворим інфільтративною та папілярною формами кон'юнктивіту проводили по 1-2 кр. 3 рази на день протягом 5-8 діб. На другу добу лікування відмічалось значне зменшення набряку та гіперемії повік, на третю

добу у 78% випадків виділення були відсутні, в 28% виділення відмічалися лише вранці та мали слизовий характер. Повне одужання (92%) відмічено, в середньому, на 5 добу, в решті випадків на 7-8 добу.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В етіологічній структурі кон'юнктивітів новонароджених переважає кокова мікрофлора.

2. Збудники кон'юнктивітів новонароджених виявляють високий рівень чутливості до ципрофлоксацину, що обґрунтовує високу ефективність очних крапель ципрофарму у лікуванні цієї патології.

Перспективою подальших досліджень є розробка оптимальних схем антибіотикотерапії у лікуванні кон'юнктивітів новонароджених різної етіології.

### Література

- Бала Н.В. Новый метод профилактики та лікування кон'юнктивітів у недоношених новонароджених дітей /Н.В. Бала //Вісник наукових досліджень.- 1999.- №1.- С.73-74.
- Гнойные конъюнктивиты у новорожденных /Е.И.Ковалевский, Н.Б.Мордвинова, Т.Б.Сычева [и др.] //Офтальмологический журнал.- 1988.- №5- С.270-272.
- Опыт применения глазных капель фуциталмик в лечении бактериальных конъюнктивитов у новорожденных /Е.Н.Байбарина, А.Г.Антонов, А.С.Анكيرская [и др.] //Росс. вестник перинатол. и педиатрии.- 2007.- №3.- С.20-21.

### ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОНЬЮНКТИВИТОВ НОВОРОЖДЕННЫХ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Грижимальская К.Ю.

**Резюме.** В работе представлены клинические и микробиологические данные обследования 81 новорожденного с признаками конъюнктивита. Диагноз конъюнктивит ставили с учетом следующих клинических признаков: конъюнктивальная инъекция, наличие выделений (слизистые, слизисто-гнойные, гнойные), наличие фолликул и сосочков, пленок. По клиническому течению инфильтративная форма встречалась в 62,5%, пленочная у 9,2%, папиллярная у 16,6%, отечная у 6,2% и инфильтративно-отечная у 5,5%. У 96% обследованных с конъюнктивального содержимого было выделено бактериальную микрофлору. Хламидии выявлены у 23,8% обследованных. Микробиологическую чувствительность определяли к двум препаратам: ципрофлоксацина (ципрофарм) и тетрациклина (тетрациклиновая мазь). В результате обследования: ни один из выделенных штаммов золотистых стафилококков не обнаружил устойчивости к ципрофлоксацину, и тетрациклину 36% выделенных штаммов этого вида микроорганизмов были вполне резистентными. Лечебная эффективность ципрофарму подтверждается результатами клинических наблюдений.

**Ключевые слова:** гнойные конъюнктивиты новорожденных, возбудители конъюнктивитов, противомикробные средства.

### ETIOLOGICAL STRUCTURE OF BACTERIAL CONJUNCTIVITIS OF NEW BORN BABIES AND SENSITIVITY OF AGENTS TO ANTIMICROBIAL MEANS

Grizhimalska K.Y.

**Summary.** The paper presents the clinical and microbiological survey data in 1981 newborn with signs of conjunctivitis. The diagnosis of conjunctivitis was performed with the following clinical signs: conjunctival injection, the presence of secretions (mucus, mucopurulent, purulent), the presence of follicles and papillae of the films. The clinical course infiltrative form encountered in 62.5%, film in 9.2%, papillary in 16.6%, 6.2% in the edematous and infiltrative-edematous at 5.5%. In 96% of the patients with conjunctival content was allocated to the bacterial flora. Chlamydia detected in 23.8% of the patients. Microbiological sensitivity was determined to two drugs: ciprofloxacin (tsiprofarm) and tetracycline (tetracycline ointment). The survey: none of the *S. aureus* isolates found no resistance to ciprofloxacin, tetracycline 36% of the isolates of this type of micro-organisms were completely resistant. Therapeutic efficacy tsiprofarmu confirmed by clinical observations.

**Key words:** purulent conjunctivitis neonatal, conjunctivitis pathogens, antimicrobial drugs.

© Гур'єв С.О., Допіряк О.В.

УДК: 566-09,75;07,32

## КЛІНІКО-АНАТОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАНЕНЬ СЕРЦЯ ПРИ ВІДКРИТІЙ ТРАВМІ

Гур'єв С.О., Допіряк О.В.

Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф (вул. Братиславська, 3, м.Київ, 01000, Україна)



тетрацикліном і пов'язані з меншою поширеністю резистентних до них варіантів збудників.

Сучасний фармацевтичний ринок України пропонує 5 очних лікарських форм на основі фторхінолонів, рівноцінних за протимікробною ефективністю. З їх числа тільки ципрофарм виготовляється вітчизняним виробником і дозволений МОЗ України до застосування у періоді новонародженості. З урахуванням вартості препаратів та економічного становища лікувальних закладів вітчизняний засіб має безумовні переваги.

Лікувальна ефективність ципрофарму підтверджується результатами клінічних спостережень. Інстиляції ципрофарму хворим інфільтративною та папілярною формами кон'юнктивіту проводили по 1-2 кр. 3 рази на день протягом 5-8 діб. На другу добу лікування відмічалось значне зменшення набряку та гіперемії повік, на третю

добу у 78% випадків виділення були відсутні, в 28% виділення відмічалися лише вранці та мали слизовий характер. Повне одужання (92%) відмічено, в середньому, на 5 добу, в решті випадків на 7-8 добу.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В етіологічній структурі кон'юнктивітів новонароджених переважає кокова мікрофлора.

2. Збудники кон'юнктивітів новонароджених виявляють високий рівень чутливості до ципрофлоксацину, що обґрунтовує високу ефективність очних крапель ципрофарму у лікуванні цієї патології.

Перспективою подальших досліджень є розробка оптимальних схем антибіотикотерапії у лікуванні кон'юнктивітів новонароджених різної етіології.

### Література

- Бала Н.В. Новый метод профилактики та лікування кон'юнктивітів у недоношених новонароджених дітей /Н.В. Бала //Вісник наукових досліджень.- 1999.- №1.- С.73-74.
- Гнойные конъюнктивиты у новорожденных /Е.И.Ковалевский, Н.Б.Мордвинова, Т.Б.Сычева [и др.] //Офтальмологический журнал.- 1988.- №5- С.270-272.
- Опыт применения глазных капель фуциталмик в лечении бактериальных конъюнктивитов у новорожденных /Е.Н.Байбарина, А.Г.Антонов, А.С.Анكيرская [и др.] //Росс. вестник перинатол. и педиатрии.- 2007.- №3.- С.20-21.

### ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОНЬЮНКТИВИТОВ НОВОРОЖДЕННЫХ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Грижимальская К.Ю.

**Резюме.** В работе представлены клинические и микробиологические данные обследования 81 новорожденного с признаками конъюнктивита. Диагноз конъюнктивит ставили с учетом следующих клинических признаков: конъюнктивальная инъекция, наличие выделений (слизистые, слизисто-гнойные, гнойные), наличие фолликул и сосочков, пленок. По клиническому течению инфильтративная форма встречалась в 62,5%, пленочная у 9,2%, папиллярная у 16,6%, отечная у 6,2% и инфильтративно-отечная у 5,5%. У 96% обследованных с конъюнктивального содержимого было выделено бактериальную микрофлору. Хламидии выявлены у 23,8% обследованных. Микробиологическую чувствительность определяли к двум препаратам: ципрофлоксацина (ципрофарм) и тетрациклина (тетрациклиновая мазь). В результате обследования: ни один из выделенных штаммов золотистых стафилококков не обнаружил устойчивости к ципрофлоксацину, и тетрациклину 36% выделенных штаммов этого вида микроорганизмов были вполне резистентными. Лечебная эффективность ципрофарму подтверждается результатами клинических наблюдений.

**Ключевые слова:** гнойные конъюнктивиты новорожденных, возбудители конъюнктивитов, противомикробные средства.

### ETIOLOGICAL STRUCTURE OF BACTERIAL CONJUNCTIVITIS OF NEW BORN BABIES AND SENSITIVITY OF AGENTS TO ANTIMICROBIAL MEANS

Grizhimalska K.Y.

**Summary.** The paper presents the clinical and microbiological survey data in 1981 newborn with signs of conjunctivitis. The diagnosis of conjunctivitis was performed with the following clinical signs: conjunctival injection, the presence of secretions (mucus, mucopurulent, purulent), the presence of follicles and papillae of the films. The clinical course infiltrative form encountered in 62.5%, film in 9.2%, papillary in 16.6%, 6.2% in the edematous and infiltrative-edematous at 5.5%. In 96% of the patients with conjunctival content was allocated to the bacterial flora. Chlamydia detected in 23.8% of the patients. Microbiological sensitivity was determined to two drugs: ciprofloxacin (tsiprofarm) and tetracycline (tetracycline ointment). The survey: none of the *S. aureus* isolates found no resistance to ciprofloxacin, tetracycline 36% of the isolates of this type of micro-organisms were completely resistant. Therapeutic efficacy tsiprofarmu confirmed by clinical observations.

**Key words:** purulent conjunctivitis neonatal, conjunctivitis pathogens, antimicrobial drugs.

© Гур'єв С.О., Допіряк О.В.

УДК: 566-09,75;07,32

## КЛІНІКО-АНАТОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАНЕНЬ СЕРЦЯ ПРИ ВІДКРИТІЙ ТРАВМІ

Гур'єв С.О., Допіряк О.В.

Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф (вул. Братиславська, 3, м.Київ, 01000, Україна)

**Резюме.** У статті висвітлено питання клініко-анатомічних характеристик поранень серця та вплив клініко-анатомічної ознаки поранення серця на виникнення летального результату. Доведено, що клініко-анатомічні ознаки безпосередньо впливають на характер та результат перебігу травматичного процесу при пораненні серця. Встановлено, що при відкритій травмі у клініко-анатомічній структурі поранень серця переважають за питомою вагою поранення шлуночків - 60,56%, а показник летальності визначається внаслідок поранень лівого шлуночку - 36,74% та правого шлуночку - 22,45%. Підвищеної уваги вимагають пошкодження анатомічних структур порожнини перикарда та власне перикарда, що за питомою вагою всіх пошкоджень серця мають досить високий показник - 21,13%.

**Ключові слова:** серце, поранення, клінічна анатомія.

### Вступ

Пошкодження порожнистих органів небезпечно, насамперед, потраплянням їх вмісту в будь-яку анатомічну порожнину організму людини та, власне, порушенням функції пошкодженого органу. Все вище вказане повністю характерне й для пошкоджень серця. Однак, різні відділи серця анатомічно та функціонально відрізняються між собою. Також серце обмежене розмірами порожнини перикарда. Тому ізольоване пошкодження різних анатомічних відділів серця по різному може впливати на результат перебігу травматичного процесу [Воробей, 2008; Колкін, 2008; Gunay, 2007]. Більш складно проаналізувати даний вплив у випадку множинних або поєднаних поранень серця [Гур'єв, 2005; Stahl, 2003]. На жаль, у відкритих та доступних джерелах наукової інформації ми не знайшли даних щодо клініко-анатомічної характеристики множинних та поєднаних поранень серця, що обумовлює доцільність, актуальність та необхідність даного повідомлення.

**Мета** дослідження: провести аналіз клініко-анатомічних характеристик поранень серця при відкритій травмі та визначити їх вплив на результат перебігу травматичного процесу.

### Матеріали та методи

Нами були ретельно проаналізовані 186 випадків відкритих поранень серця. Для забезпечення об'єктивності та вірогідності аналізу масив дослідження було розподілено на 3 групи: множинні (МПС) поранення серця (до яких з дидактичною метою було віднесено ізольовані множинні та поєднані множинні поранення серця), поєднані поранення серця (ППС) та ізольовані поранення серця (ІПС). Аналіз проводили як всередині груп, так і у порівняльному аспекті. Нами було вивчено характеристику поранень серця за анатомічними ознаками, а саме: ліве передсердя, лівий шлуночок, праве передсердя, правий шлуночок, перикард. Поранення вушка лівого передсердя у нашому дослідженні не зустрічались. Аналіз проводили відповідно до критеріїв та вимог доказової медицини за допомогою комп'ютерних технологій, всі положення та висновки знаходяться в межах поля вірогідності.

### Результати. Обговорення

Аналіз даних, що наведені у таблиці 1, дозволяє встановити наступні закономірності розподілу. На першому ранговому місці знаходяться пошкодження лівого шлуночка, котрі займають 37,56% масиву вивчення. На дру-

гому місці поранення правого шлуночка - 23%. У цілому поранення шлуночків займають більше 60% масиву поранень серця. На третьому ранговому місці знаходяться поранення перикарда - 21,13%. Поранення правого передсердя - 10,8%, лівого передсердя - 7,51%. Таким чином, поранення власне серця займають переважну більшість - 78,87% випадків, притому найбільш часто пошкоджуються шлуночки. Дані розподілу наведені на рисунку 1.

Звертає на себе увагу значний розрив між I та II-ранговим місцем, який складає 14,56% абсолютному значенні інтенсивного показника або 38,76% показника базового рівня. Тобто, значно частіше пошкоджується найбільш навантажений відділ серця - лівий шлуночок, що безумовно впливає на результат перебігу травматичного процесу в цілому. З клініко-анатомічної точки зору це обумовлено тим, що лівий шлуночок має найбільшу площу прилягання до стінки грудної клітки.

Також має місце різний розподіл за клініко-анатомічною ознакою у результативних групах. В структурі множинних поранень серця найбільшу питому вагу мають поранення лівого шлуночка - 41,7%, на другому ранговому місці - поранення правого передсердя та правого шлуночка - 18,75%, на третьому поранення перикарда та його структур - 12,5%, на четвертому - лівого передсердя - 8,33%. Інший характер розподілу має місце серед поєднаних поранень серця. Тут на першому ранговому місці знаходяться перикард та його структури - 42,5%, на другому - лівий шлуночок (25%), на третьому - правий шлуночок (18,75%), на четвертому - праве передсердя (8,75%), на п'ятому - ліве передсердя (5%). При ізольованих пораненнях серця найбільшу питому вагу також складають поранення лівого шлуночка - 47,06%, на другому - правий шлуночок (29,41%), на третьому - ліве передсердя (9,41%), на четвертому - праве передсердя (8,24%), на п'ятому - перикард і його структури (5,88%). Такий характер розподілу, з урахуванням клініко-анатомічної характеристики поранень серця, вказує на те, що при множинних й ізольованих пораненнях серця причиною є навмисні дії, спрямовані саме на виникнення поранення серця. При поєднаних пораненнях серця виникнення поранення серця є більш випадковим, тобто дії на поранення самого серця є менш спрямованими.

З іншого боку, поранення лівого передсердя та лівого шлуночка зустрічаються у 25% у складі множинних, у 25% при поєднаних, у 50% при ізольованих поранен-

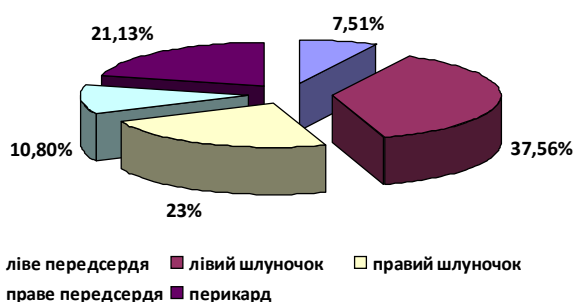


Рис. 1. Аналіз розподілу масиву вивчення за клініко-анатомічною ознакою.

нях серця. Пошкодження правого передсердя зустрічаються більш рівномірно по клініко-нозологічних групах: 39,14% при множинних, 30,43% при поєднаних, 30,43% при ізольованих пораненнях. Поранення правого шлуночка зустрічаються в 18,37% при множинних, 30,61% при поєднаних, 51,02% при ізольованих пораненнях. Пошкодження анатомічних структур порожнини перикарда та власне перикарда зустрічаються при множинних пораненнях у 13,33%, при поєднаних у 75,56%, при ізольованих у 11,11%.

Варто зауважити, що коефіцієнт поєднання при множинних пораненнях складає майже 2,29. Максимальна кількість ран серця при множинних пораненнях - три. Коефіцієнт поєднання при поєднаних пораненнях серця складає 1,45.

Зважаючи на те, що у порожнині перикарда знаходяться й інші анатомічні структури, ми вважали за доцільне розглянути пошкодження перикарда окремо. Дані щодо аналізу пошкоджень анатомічних структур у порожнині перикарда та власне перикарда наведено у таблиці 2. При аналізі даних, що наведені у таблиці 2, встановлено, що поранення перикарда без пошкодження інших анатомічних структур складає 75,57%. Притому, пошкодження легеневого стовбура зустрічається в 11,11% випадків. Пошкодження аорти та нижньої порожнистої вени зустрічаються по 4,44% випадків. Також рівнозначні показники пошкоджень верхньої порожнистої вени та легеневих вен - по 2,22%. Вище викладене вказує на те, що ізольовані пошкодження перикарда є досить небезпечними пораненнями, до яких слід відноситись уважно та потребують ретельної ревізії.

Найбільш негативним результатом перебігу травматичного процесу є смерть постраждалого. Тому ми

Таблиця 1. Аналіз розподілу масиву вивчення за ознакою локалізації рани серця в результативних групах.

Об'єкт поранення	МПС						ППС						ІПС						Σ	%	****
	n=21	*	**	***	R	****	n=80	*	**	***	R	****	n=85	*	***	R	****				
ЛП	4	8,33	3,13	1,88	4	25	4	5	3,13	1,88	5	25	8	9,41	3,76	3	50	16	7,51	100	
ПП	9	18,75	7,03	4,22	2	39,14	7	8,75	5,47	3,29	4	30,43	7	8,24	3,29	4	30,43	23	10,8	100	
ЛШ	20	41,67	15,63	9,39	1	25	20	25	15,63	9,39	2	25	40	47,06	18,78	1	50	80	37,56	100	
ПШ	9	18,75	7,03	4,22	2	18,37	15	18,75	11,72	7,04	3	30,61	25	29,41	11,74	2	51,02	49	23,0	100	
АСПП	6	12,5	4,69	2,82	3	13,33	34	42,5	26,56	15,96	1	75,56	5	5,88	2,35	5	11,11	45	21,13	100	
Σ	48	100				22,53	80	100				37,56	85	100			39,91	213	100	100	

Примітки: \* - % у даній групі; \*\* - % у досліджуваній групі; \*\*\* - % у загальному масиві; \*\*\*\* - % у клініко-нозологічній групі; ЛП - ліве передсердя; ПП - праве передсердя; ЛШ - лівий шлуночок; ПШ - правий шлуночок; n - кількість спостережень; АСПП - анатомічні структури порожнини перикарду. R - ранговий показник.

Таблиця 2. Аналіз розподілу масиву поранень перикарда.

Локалізація	ЛП	ПП	ЛШ	ПШ	перикард	Σ	%
Аорта	-	-	-	-	2(1наскр)	2	4,44
Лег. стовбур	-	-	-	-	5(1наскр)	5	11,11
ВПВ	-	-	-	-	1	1	2,22
НПВ	-	1	-	-	1	2	4,44
Лег. Вени	-	-	-	1	-	1	2,22
перикард	-	-	-	-	34	34	75,57
Σ	-	1	-	1	43	45	100

Таблиця 4. Аналіз летальності при пораненнях перикарда.

Локалізація	ЛП	ПП	ЛШ	ПШ	перикард	Σ	%
Аорта	-	-	-	-	2(1наскр)	2	40
Лег. стовбур	-	-	-	-	-	-	-
ВПВ	-	-	-	-	-	-	-
НПВ	-	-	-	-	-	-	-
Лег. Вени	-	-	-	-	-	-	-
перикард	-	-	-	-	-	3	60
Σ	-	-	-	-	2	5	100

Таблиця 3. Аналіз летальності за ознакою локалізації рани серця в результативних групах.

Об'єкт поранення	МПС						ППС						ІПС						Σ	%	****
	n=22	*	**	***	R	****	n=20	*	**	***	R	****	n=7	*	***	R	****				
ЛП	3	13,64	7,14	6,12	3	37,5	2	10	4,76	4,08	3	25	3	42,86	6,12	1	37,5	8	16,33	100	
ПП	5	22,73	11,9	10,2	2	83,33	1	5	2,38	2,04	4	16,67	-	-	-	3	-	6	12,24	100	
ЛШ	6	27,27	14,29	12,2-4	1	33,33	11	55	26,19	22,45	1	61,11	1	14,28	2,04	2	5,56	18	36,74	100	
ПШ	5	22,73	11,9	10,2	2	45,46	3	15	7,14	6,12	2	27,27	3	42,86	6,12	1	27,27	11	22,45	100	
АСПП	3	13,63	7,14	6,12	3	50	3	15	7,14	6,12	2	50	-	-	-	3	-	6	12,24	100	
Σ	22	100	52,38			44,9	20	100	47,62			40,81	7	100			14,29	49	100		

вирішили провести аналіз летальності у різних клініко-нозологічних групах за ознакою субстрату (об'єкту) поранення. Аналіз даних про летальність, що виникає у постраждалих внаслідок поранень серця за ознакою локалізації рани міокарда у клініко-нозологічних групах, наведених у таблиці 3, дозволив встановити наступне. В цілому серед групи померлих перше рангове місце посідає поранення лівого шлуночка - 36,74% випадків, на другому - правий шлуночок (22,45%), на третьому - ліве передсердя (16,33%) та на четвертому - праве передсердя та анатомічні структури порожнини перикарда - по 12,24% відповідно. Летальність внаслідок поранення лівого шлуночка при множинних пораненнях складає 27,27% постраждалих даної групи або 33,33% всіх пошкоджень даної локалізації. Поєднані поранення серця з даною локалізацією зустрічалися у 55% померлих даної клініко-нозологічної групи або у 61,11% всіх поранень лівого шлуночка. Ізольовані поранення серця з даною локалізацією зустрічалися у 14,28% померлих даної клініко-нозологічної групи або у 5,56% всіх поранень лівого шлуночка.

У групі з пораненнями правого шлуночка найчастіше летальні випадки спостерігалися у клініко-нозологічній групі множинних поранень - 45,46% випадків, у групах поєднаних та ізольованих поранень - по 27,27% відповідно. У групі з пораненнями лівого передсердя найчастіше летальні випадки спостерігалися у клініко-нозологічних групах множинних та ізольованих поранень серця - по 37,5% випадків, у групі поєднаних поранень - 25%. У групі з пораненнями правого передсердя найчастіше летальні випадки спостерігалися у клініко-нозологічній групі множинних поранень - 83,33% випадків, у групі поєднаних поранень серця - 16,67%. У групі з пораненнями анатомічних структур порожнини перикарда летальні випадки спостерігалися у клініко-нозологічних групах множинних та поєднаних поранень серця - по 50% випадків. Отже, найвищі показники летальності в залежності від локалізації рани серця спостерігаються у клініко-нозологічній групі множинних поранень серця.

В результаті аналізу також встановлено, що летальність при множинних пораненнях серця виникає внаслідок поранень лівого шлуночка в 27,27% випадків, правого передсердя та правого шлуночка - по 22,73% відповідно, лівого передсердя та анатомічних структур порожнини перикарда - по 13,63% відповідно. Ле-

тальність при поєднаних пораненнях серця виникає внаслідок поранень лівого шлуночка в 55% випадків, правого шлуночка та анатомічних структур порожнини перикарда - у 15% відповідно, лівого передсердя - у 10% та правого передсердя - у 5% випадків. Летальність при ізольованих пораненнях серця виникає внаслідок поранень лівого шлуночка в 14,28% випадків, тоді як при пораненнях лівого передсердя і правого шлуночка - у 42,86% випадків відповідно.

Зважаючи на те, що у порожнині перикарда знаходяться й інші анатомічні структури, ми вважали за доцільне розглянути випадки з летальними наслідками при пошкодженні перикарда окремо. Дані аналізу наведені у таблиці 4. При аналізі даних таблиці 4 встановлено, що при пошкодженні анатомічних структур у порожнині перикарда та самого перикарда у масиві померлих у 40% випадків мало місце поранення висхідної аорти та в 60% - самого перикарда. Отже, такий вид пошкоджень є дуже небезпечним і потребує значної уваги у процесі надання медичної допомоги.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. У клініко-анатомічній структурі поранень серця при відкритій травмі переважають за питомою вагою поранення лівого шлуночка - 37,56% випадків та правого шлуночка - 23%, що зумовлено топографічними особливостями серця, а питома вага пошкоджень анатомічних структур у порожнині перикарду та власне перикарду порівняно висока - 21,13% та вимагає до себе підвищеної уваги;

2. Клініко-анатомічна ознака безпосередньо впливає на характер та результат перебігу травматичного процесу в постраждалих з пораненнями серця;

3. Показник летальності при відкритих пораненнях серця залежить від клініко-анатомічної ознаки поранення та визначається, в основному, показником летальності внаслідок поранень лівого шлуночка - 36,74% та правого шлуночка - 22,45% випадків.

Зважаючи на соціально-економічні та соціально-політичні обставини, що призводять до травмування населення у всьому світі, необхідно та доцільно продовжити дослідження щодо поранень серця як у клініко-епідеміологічному так й у клінічному аспекті.

### **Література**

Воробей О.В. Узагальнення досвіду лікування пошкоджень серця при відкритій торакальній травмі /О.В. Воробей, Ф.М.Новіков, О.В.Мазуренко [та ін.] //Вісник Укр. мед. стоматол. академії.- Полтава, 2008.- Т.7, Вип.1-2(21-22).- С.168-171.

Гурьев С.Е., Рошин Г.Г., Воробей А.В. и др. Множественные ранения серд-

ца. Сообщение 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика, патогенез травматического процесса /С.Е.Гурьев, Г.Г.Рошин, А.В.Воробей [и др.] //Неотложная медицинская помощь. Сб. статей.- Харьков, 2005.- №8.- С.54-59.

Колкин Я.Г. Наш опыт лечения ранений сердца /Я.Г.Колкин., В.В.Хацко, Д.О.Ступаченко [и др.] //Вісник

Укр. мед. стоматол. академії.- Полтава, 2008.- Т.7, Вип.1-2 (21-22).- С.178-181.

Хирургия поврежденный сердца при раневой политравме и шоке.- Харьков: Консум, 2003.- 156с.

Stahl J.P. Penetrating knife injury of the heart. Emergency management and definitive treatment: case report and review of the literature /J.P.Stahl //

Unfallchirurg.- 2003.- Vol.106(2).- Gunay C. Surgical challenges for urgent approach in penetrating heart injuries P.176-181.

//Heart Surg Forum.- 2007.- Vol.10(6).- P.473-477.

**КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ОТКРЫТОЙ ТРАВМЕ**

**Гурьев С.О., Долиряк А.В.**

**Резюме.** В статье освещены вопросы клинико-анатомических характеристик ранений сердца и влияние клинико-анатомического признака на возникновение летального результата. Доказано, что клинико-анатомические признаки непосредственно влияют на характер и результат течения травматического процесса при ранениях сердца. Установлено, что при открытой травме в клинико-анатомической структуре ранений сердца преобладают ранения желудочков - 60,56%, а показатель летальности определяется вследствие ранений левого желудочка - 36,74% и правого желудочка - 22,45%. Повышенного внимания требуют ранения анатомических структур в полости перикарда и собственно перикарда, которые составляют 21,13% случаев всех ранений сердца.

**Ключевые слова:** сердце, ранения, клиническая анатомия.

**CLINICAL-ANATOMIC CHARACTERISTICS OF WOUNDS OF THE HEART AT THE OPENED INJURIES**

**Guryev S.O., Doliriak A.V.**

**Summary.** The article is devoted into clinical-anatomic characteristics of wounds of heart and influence clinical-anatomic signs of wound of heart on the origin of lethal result. It is well-proven that clinical-anatomic signs directly influence on character and result of wound of traumatic process at the wound of heart. It is set that at the opened trauma in to clinical-anatomic it is prevailed the structure of wounds of heart after specific gravity of wound of ventricles - 60,56%, and the index of lethality is determined as a result of wounds of the left ventricle - 36,74% and right ventricle - 22,45%. Enhanceable attention is required by the damages of anatomic structures of cavity of pericardium and pericardium self, that after specific gravity of all damages of heart have a high enough index - 21,13%.

**Key words:** heart, wounds, clinical anatomy.

© Калашников О.В., Майко В.М.

**УДК:** 616.728.2-039.36:616-007.17-018

**КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОЗНАКИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА КОКСАРТРОЗ**

**Калашников О.В., Майко В.М.**

ДУ "Інститут травматології та ортопедії АМН України" (вул.Воровського, 27, м.Київ, 01054, Україна)

**Резюме.** В роботі приведені дані обстеження 75 хворих на остеоартроз кульшового суглоба різної етіології, які були проліковані в клініці ДУ "ІТО АМН України". Доведена пряма залежність між швидкістю перебігу ідеопатичного коксартрозу та наявністю захворювань суглобів у найближчих родичів і великою кількістю поєднань супутніх хронічних захворювань. Оцінка гіпермобільності суглобів за критеріями Бейтон показала її низьку ефективність у дорослих із наявністю коксартрозу. Проведене дослідження дозволить в подальшому проводити більш ретельне та диференційоване обстеження хворих на коксартроз з метою виявлення ознак дисплазії сполучної тканини, подальшою профілактики та лікування.

**Ключові слова:** коксартроз, прогресування, клініко-анамнестичні ознаки, дисплазія сполучної тканини.

**Вступ**

Однією з найпоширеніших форм патології людини є дегенеративно-деструктивне ураження суглобів - остеоартроз (ОА). ОА в структурі суглобової патології сягає до 55% [Гайко и др., 2010] та вражає до 12-16% населення [Беневоленская, Бржезовский, 1988]. Деформуючий остеоартроз кульшового суглоба - коксартроз (КС) складає більше 40% усіх форм остеоартрозу. Це захворювання звичайно закінчується прогресуючим порушенням функції суглоба, викликаючи інвалідизацію хворих. Частота захворювання КС різко збільшується після 45-50 років [Насонова, Фоломеева, 1994]. Усе це свідчить про високу медичну та соціальну значимість КС, який не тільки значно погіршує якість життя хворого, але й призводить до великих соціально-економічних витрат суспільства [Мионов и др., 2001].

КС належить до багатofакторних захворювань суглобів. Серед факторів ризику значне місце займають травми [Мионов и др., 2001], запальні процеси [На-

сонова, Бунчук, 1997], дисплазія кісткової та хрящової тканин [Рой, 2006]. В 26% випадках причини виникнення дегенеративно-дистрофічного процесу є незвичайними [Насонова, Бунчук, 1997].

Великий обсяг численних експериментальних та клінічних спостережень щодо ролі тих чи інших факторів у виникненні КС сьогодні ще не привів вчених до єдиної думки відносно його розвитку, що безумовно впливає на розробку ефективних методів профілактики та лікування. Вважається, що КС характеризується довгим хронічним перебігом захворювання, з поступовим розвитком клінічної картини. За рахунок повільного розвитку клінічної картини довго зберігається працездатність хворих [Spector, Hart, 1992]. Поряд з цим, виділяють його форми і зі швидкою кістково-суглобовою деструкцією. В той же час, критерії, або маркери швидкого прогресування на теперішній час не визначені [Bock et al., 1993].

Unfallchirurg.- 2003.- Vol.106(2).- Gunay C. Surgical challenges for urgent approach in penetrating heart injuries P.176-181.

//Heart Surg Forum.- 2007.- Vol.10(6).- P.473-477.

#### КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ОТКРЫТОЙ ТРАВМЕ

Гурьев С.О., Допиряк А.В.

**Резюме.** В статье освещены вопросы клинико-анатомических характеристик ранений сердца и влияние клинико-анатомического признака на возникновение летального результата. Доказано, что клинико-анатомические признаки непосредственно влияют на характер и результат течения травматического процесса при ранениях сердца. Установлено, что при открытой травме в клинико-анатомической структуре ранений сердца преобладают ранения желудочков - 60,56%, а показатель летальности определяется вследствие ранений левого желудочка - 36,74% и правого желудочка - 22,45%. Повышенного внимания требуют ранения анатомических структур в полости перикарда и собственно перикарда, которые составляют 21,13% случаев всех ранений сердца.

**Ключевые слова:** сердце, ранения, клиническая анатомия.

#### CLINICAL-ANATOMIC CHARACTERISTICS OF WOUNDS OF THE HEART AT THE OPENED INJURIES

Guryev S.O., Dopirak A.V.

**Summary.** The article is devoted into clinical-anatomic characteristics of wounds of heart and influence clinical-anatomic signs of wound of heart on the origin of lethal result. It is well-proven that clinical-anatomic signs directly influence on character and result of wound of traumatic process at the wound of heart. It is set that at the opened trauma in to clinical-anatomic it is prevailed the structure of wounds of heart after specific gravity of wound of ventricles - 60,56%, and the index of lethality is determined as a result of wounds of the left ventricle - 36,74% and right ventricle - 22,45%. Enhanceable attention is required by the damages of anatomic structures of cavity of pericardium and pericardium self, that after specific gravity of all damages of heart have a high enough index - 21,13%.

**Key words:** heart, wounds, clinical anatomy.

© Калашников О.В., Майко В.М.

УДК: 616.728.2-039.36:616-007.17-018

### КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОЗНАКИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА КОКСАРТРОЗ

Калашников О.В., Майко В.М.

ДУ "Інститут травматології та ортопедії АМН України" (вул.Воровського, 27, м.Київ, 01054, Україна)

**Резюме.** В роботі приведені дані обстеження 75 хворих на остеоартроз кульшового суглоба різної етіології, які були проліковані в клініці ДУ "ІТО АМН України". Доведена пряма залежність між швидкістю перебігу ідеопатичного коксартрозу та наявністю захворювань суглобів у найближчих родичів і великою кількістю поєднань супутніх хронічних захворювань. Оцінка гіпермобільності суглобів за критеріями Бейтон показала її низьку ефективність у дорослих із наявністю коксартрозу. Проведене дослідження дозволить в подальшому проводити більш ретельне та диференційоване обстеження хворих на коксартроз з метою виявлення ознак дисплазії сполучної тканини, подальшою профілактики та лікування.

**Ключові слова:** коксартроз, прогресування, клініко-анамнестичні ознаки, дисплазія сполучної тканини.

#### Вступ

Однією з найпоширеніших форм патології людини є дегенеративно-деструктивне ураження суглобів - остеоартроз (ОА). ОА в структурі суглобової патології сягає до 55% [Гайко і др., 2010] та вражає до 12-16% населення [Беневоленская, Бржезовский, 1988]. Деформуючий остеоартроз кульшового суглоба - коксартроз (КС) складає більше 40% усіх форм остеоартрозу. Це захворювання звичайно закінчується прогресуючим порушенням функції суглоба, викликаючи інвалідизацію хворих. Частота захворювання КС різко збільшується після 45-50 років [Насонова, Фоломеева, 1994]. Усе це свідчить про високу медичну та соціальну значимість КС, який не тільки значно погіршує якість життя хворого, але й призводить до великих соціально-економічних витрат суспільства [Мионов і др., 2001].

КС належить до багатofакторних захворювань суглобів. Серед факторів ризику значне місце займають травми [Мионов і др., 2001], запальні процеси [На-

сонова, Бунчук, 1997], дисплазія кісткової та хрящової тканин [Рой, 2006]. В 26% випадках причини виникнення дегенеративно-дистрофічного процесу є незвичайними [Насонова, Бунчук, 1997].

Великий обсяг численних експериментальних та клінічних спостережень щодо ролі тих чи інших факторів у виникненні КС сьогодні ще не привів вчених до єдиної думки відносно його розвитку, що безумовно впливає на розробку ефективних методів профілактики та лікування. Вважається, що КС характеризується довгим хронічним перебігом захворювання, з поступовим розвитком клінічної картини. За рахунок повільного розвитку клінічної картини довго зберігається працездатність хворих [Spector, Hart, 1992]. Поряд з цим, виділяють його форми і зі швидкою кістково-суглобовою деструкцією. В той же час, критерії, або маркери швидкого прогресування на теперішній час не визначені [Bock et al., 1993].

За останні роки в літературі чимале місце в розвитку патології опорно-рухової системи відводиться сполучній тканині (СТ). Особливу цікавість викликають стерті, недиференційовані форми дисплазії сполучної тканини (ДСТ) [Яковлев и др., 1990], які в популяції складають до 8% [Земцовский, 2000] і в останні десятиліття вважаються провідними чинниками розвитку ортопедичної патології.

Недиференційовані ДСТ діагностуються тоді, коли у пацієнта набір фенотипічних ознак не вкладається ні в одну з диференційованих хвороб СТ [Кадуріна, 1999]. Дані літератури [Бочков, 2001] підтверджують, що більше половини осіб, яких направляють на консультацію з метою уточнення діагнозу, не мають чітких клініко-генеалогічних критеріїв, характерних для відповідної диференційованої патології обміну сполучної тканини. Недиференційовані ДТС - це не єдина нозологічна одиниця, а генетично гетерогенна група, яка є основою формування різних хронічних захворювань.

Недиференційовані ДСТ можуть мати спадкову природу, частіше всього аутосомно-домінантного типу спадкування. Спостерігаються, однак, недиференційовані ДСТ набутого ґенезу, які виникають внаслідок різноманітних хибних факторів на плід в період його внутрішньоутробного розвитку, що призводить, при відповідній генетичній схильності, до порушення нормального ембріогенезу.

Одним із синдромів, що характеризують дисплазію СТ, є збільшення рухливості суглобів [Everman, Robin, 1998]. Але за даними літератури дана ознака більш характерна для дитячого віку, та в дорослому віці спостерігається рідко [Семенякина, 1995].

При клінічному обстеженні родичів пацієнтів з недиференційованою ДТС набутого ґенезу у них не спостерігається типові ознаки ураження сполучної тканини, тоді як данні родословних свідчать о "накопиченні" в сім'ях хворих такої патології, як остеохондроз, остеоартроз, ревматизм, варикозне розширення вен, геморої та ін. [Кадуріна, 1999].

Клінічні спостереження дозволяють вести мову о сімейних неспадкових формах недиференційованих ДТС, причиною розвитку яких є вплив факторів зовнішнього середовища: незбалансований характер харчування, шкідлива екологічна обстановка в окремих ендемічних зонах.

**Мета** роботи - визначити клініко-анамнестичні ознаки дисплазії сполучної тканини у хворих на коксартроз.

### Матеріали та методи

Нами були обстежені 75 хворих на остеоартроз кульшового суглоба різної етіології, які були проліковані в клініці ДУ "ІГО АМН України".

Визначали клінічний діагноз (на момент обстеження) та супутні захворювання, з обов'язковим проведенням лабораторно-інструментальних досліджень та

консультацією терапевтом, а також анамнестичні дані: спадковий анамнез (наявність захворювань великих суглобів у найближчих родичів), початок захворювання суглобів та особливості клінічного перебігу. Визначали ступень гіпермобільності суглобів за Бейтоном [13] за наступними критеріями:

Пасивне розгинання мізинця кисті більше 90 градусів

однобічне (1 бал) двобічне (2 бали)

Пасивне притискання великого пальця до внутрішньої поверхні передпліччя

однобічне (1 бал) двобічне (2 бали)

Перерозгинання в ліктьовому суглобі більше 10 градусів

однобічне (1 бал) двобічне (2 бали)

Перерозгинання в колінному суглобі більше 10 градусів

однобічне (1 бал) двобічне (2 бали)

5. Передній нахил тулуба з дотиком долонь до підлоги при прямих ногах

є (1 бал) немає (0 балів)

Показники 4 або більше балів характерні для генералізованої гіпермобільності суглобів.

Хворі були розділені на 3 групи в залежності від етіологічного фактора. Виділяли диспластичний, ідеопатичний та післятравматичний коксартрози. У групу спостереження були включені 18 хворих на диспластичний (24% від загальної кількості), 52 пацієнта з ідеопатичним (69,3%) та 5 хворих на після травматичний коксартроз (6,7%).

Зважаючи на дані літератури [Spector, Hart, 1992; Vosk et al., 1993] нами були виділені такі форми прогресування ідеопатичного коксартрозу: швидко прогресуюча (строк від початку до кінцевої стадії захворювання складав 5 років та менше), помірно прогресуюча (від 5 до 10 років) та повільно прогресуюча (понад 10 років відповідно).

### Результати. Обговорення

Оцінка гіпермобільності суглобів за критеріями Бейтона показала її низьку ефективність у дорослих із наявністю коксартрозу. Було визначено лише 4 випадки гіпермобільності суглобів, що склало лише 5% від за-



**Рис. 1.** Наявність гіпермобільності суглобів у хворих на коксартроз за критеріями Бейтон.

**Таблиця 1.** Наявність супутньої патології та її питома вага у хворих на коксартроз.

Супутні хронічні захворювання у хворих на коксартроз	Кількість випадків	% від загальної кількості
Ішемічна хвороба серця	55	73,3
Гіпертонічна хвороба	37	49,3
Варикозне розширення вен	23	30,7
Хронічний бронхіт, холецистит, панкреатит	20	26,7
Хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунку чи 12-палої кишки	18	24,0
Інші	21	28,0

**Таблиця 2.** Залежність поєднання супутньої хронічної патології від етіологічних чинників коксартрозу.

Коксартрози за етіологічним чинником	Поєднання супутніх хронічних захворювань						Всього	
	два, п	%	три, п	%	чотири і більше, п	%	п	%
Диспластичний	3	60,0	2	40,0	-	-	5	10,9
Ідеопатичний	11	28,9	15	39,5	12	31,6	38	82,6
Післятравматичний	2	66,7	-	-	1	33,3	3	6,5
Всього	16	34,8	17	37,0	13	28,2	46	100

**Таблиця 3.** Залежність поєднання супутньої хронічної патології від форми прогресування ідеопатичного коксартрозу.

Форма прогресування коксартрозу	Поєднання супутніх хронічних захворювань						Всього	
	два, п	%	три, п	%	чотири і більше, п	%	п	%
Швидка	2	10,0	8	40,0	10	50,0	20	52,6
Помірна	5	41,7	5	41,7	2	16,6	12	31,6
Повільна	4	66,7	2	33,3	-	-	6	15,8
Всього	11	28,9	15	39,5	12	31,6	38	100

**Таблиця 4.** Розподіл наявності захворювань суглобів у найближчих родичів від етіологічних чинників коксартрозу.

Коксартрози за етіологічним чинником	Наявність захворювань суглобів у найближчих родичів				Всього	
	Є, п	%	Ні, п	%	п	%
Диспластичний	6	33,3	12	66,7	18	24
Ідеопатичний	18	34,6	34	65,4	52	69,3
Післятравматичний	-	-	5	100,0	5	6,7
Всього	24	32,0	51	68,0	75	100

**Таблиця 5.** Розподіл наявності захворювань суглобів у найближчих родичів від форми прогресування ідеопатичного коксартрозу.

Форма прогресування коксартрозу	Наявність захворювань суглобів у найближчих родичів				Всього	
	Є, п	%	Ні, п	%	п	%
Швидка	12	46,2	14	53,8	26	50,0
Помірна	3	18,7	13	81,3	16	30,8
Повільна	2	20,0	8	80,0	10	19,2
Всього	18	34,6	34	65,4	52	100

гальної кількості випадків. Результати проведеного дослідження представлено на рис. 1. Усі хворі були клінічно та лабораторно обстежені, оглянуті терапевтом. Роз-

поділ супутньої патології у хворих на коксартроз представлений в таблиці 1.

Як видно із таблиці 1 супутня патологія зустрічалась достатньо часто. Виділяли хронічні захворювання, які найбільш часто зустрічаються: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, варикозне розширення вен, хронічні бронхіти, холециститу, панкреатити, гастрити, виразкову хворобу шлунку та 12-палої кишки та інші.

В більшості випадків спостерігали поєднання тієї чи іншої супутньої хронічної патології. Залежність поєднання супутньої хронічної патології від етіологічних чинників коксартрозу представлено в таблиці 2.

Як видно із таблиці 2 найбільша кількість поєднання хронічних супутніх захворювань зустрічалась у хворих на ідеопатичний коксартроз - 38 випадків, що склало 82,6% від загальної кількості поєднання хронічних супутніх захворювань. У хворих цієї групи частіше зустрічається поєднання 4 та більше хронічних супутніх захворювань - 12 випадків. Поєднання 4 хронічних захворювань у хворих на диспластичний коксартроз не спостерігали, у хворих на післятравматичний коксартроз зустрічалось у 1 випадку.

Залежність поєднання супутньої хронічної патології від форми прогресування ідеопатичного коксартрозу представлено в таблиці 3.

Як видно із таблиці 3, для швидко прогресуючої форми характерно поєднання 3, або 4 хронічних супутніх захворювань (40% та 50% від загальної кількості хворих на швидко прогресуючу форму ідеопатичного коксартрозу). При помірному прогресуванні переважали хворі в поєднаннях 2-ох або 3 супутніх захворювань (41,7%), при повільному прогресуванні частіше зустрічалися поєднання 2 супутніх хронічних захворювань (66,7%). Збільшення кількості супутньої патології у хворих на ідеопатичний коксартроз - є неспецифічним показником дисплазії сполучної тканини, її недиференційованої форми, що збігається із даними літературних джерел [Кадурина, Горбунова, 2009].

Із анамнезу визначали наявність захворювань суглобів у найближчих родичів (батьки, рідні брати та сестри). Розподіл наявності захворювань суглобів у найближчих родичів від етіологічних чинників коксартрозу представлено в таблиці 4.

Як видно із таблиці 4 наявність захворювань суглобів у найближчих родичів спостерігається в 24 випадках (32% від загальної кількості хворих на коксартроз). Найбільша кількість - 18 (34,6%), спостерігалась у хворих на ідеопатичний коксартроз. У хворих на диспластичний коксартроз спостерігали 6 випадків (33,3%) захворювань суглобів у найближчих родичів. У хворих на післятравматичний коксартроз найближчі родичі захворюваннями суглобів не хворіли.

Розподіл наявності захворювань суглобів у найближчих родичів від форми прогресування ідеопатичного коксартрозу представлено в таблиці 5. Виявлено



значну кількість випадків захворювання суглобів у родичів у хворих із швидко прогресуючою формою ідеопатичного коксартрозу - 12 випадків (46,2% від загальної кількості хворих на швидко прогресуючу форму ідеопатичного коксартрозу). Показники достовірно відмінні від показників при помірно та повільно прогресуючій формі ідеопатичного коксартрозу - 3 (18,7%) та 2 (20%) відповідно. Дані закономірності є ще однією неспецифічною ознакою наявності недиференційованої форми дисплазії сполучної тканини у хворих на коксартроз [Кадурина, Горбунова, 2009].

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. До неспецифічних ознак дисплазії сполучної тка-

нини у хворих на коксартроз відноситься наявність захворювань у найближчих родичів та велика кількість поєднань супутніх хронічних захворювань.

2. Доведена пряма залежність між швидкістю перебігу ідеопатичного коксартрозу та наявністю захворювань у найближчих родичів і великою кількістю поєднань супутніх хронічних захворювань.

3. Оцінка гіпермобільності суглобів за критеріями Бейтон показала її низьку ефективність у дорослих із наявністю коксартрозу.

Проведене дослідження дозволить у подальшому проводити більш ретельне та диференційоване обстеження хворих на коксартроз з метою виявлення ознак дисплазії сполучної тканини, подальшою профілактики та лікування.

### **Література**

- Беневоленская Л.И. Эпидемиология ревматических болезней /Л.И.Беневоленская, М.М.Бржезовский.- М.: Медицина, 1988.- 237с.
- Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П.Бочков.- РЭОТАР-МЕД: Медицина, 2001.- 448с.
- Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца /Э.В.Земцовский.- СПб: ТОО "Политекс-Норд-Вест", 2000.- 155с.
- Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Рук-во для врачей /Т.И.-Кадурина, В.Н. Горбунова.- "Элбис-СПб", 2009.- 704с.
- Кадурина Т.И. Принципы клинической диагностики наследственных коллагенопатий: учебное пособие для врачей-слушателей /Т.И.Кадурина.- СПб.- СПбМАПО, 1999.- С.24.
- Насонова В.А. Ревматические болезни: Рук-во для врачей /В.А.Насонова, Н.В.Бунчук.- М.: Медицина, 1997.- 520с.
- Насонова В.А. Ревматические заболевания в России в свете статистики 1992 года /В.А.Насонова, О.М.Фолломеева //Клин. ревматол.- 1994.- №2.- С.2-4.
- Остеоартроз - актуальна междисциплинарна медико-соціальна проблема. Основні підходи до її вирішення / Г.В.Гайко, А.Т.Бруско, І.В.Рой [та ін.] //Укр. мед. альманах.- 2010.- Т.13, №3.- С.45-49.
- Остеоартроз: Современное состояние проблемы (аналитический обзор) / С.П.Миронов, Н.П.Омельяненко., А.К.Орлецкий [и др.] //Вестник травматол. и ортопед. им.Н.Н.Приорова.- 2001.- №2.- С.96-99.
- Рой І.В. Дисплазія сполучної тканини в прогнозуванні розвитку та клінічного перебігу остеохондрозу хребта: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.21 "Травматологія та ортопедія" / І.В.Рой.- Київ, 2006.- 31с.
- Семенякина А.Н. Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей /А.Н.Семенякина: автореф. дис. докт. мед. наук /А.Н.Семенякина.- М, 1995.- 36с.
- Терминология, определенная с позиции клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани /В.М.Яковлев, Е.И.Нечаева, И.А.Викторова [и др.] //Врожденные дисплазии соединительной ткани: симпозиум.- 1990: тезисы докл.- Омск, 1990.- С.3-5.
- Spector T.D. How serious is knee osteoarthritis? /T.D.Spector, D.J.Hart /Ann. Rheum. Dis.- 1992.- №51.- P.1105-1106.
- Bock G.W. Rapidly destructive hip disease: clinical and imaging abnormalities // G.W.Bock, A.Garcia, M.H.Weisman // Radiology.- 1993.- №186.- P.461-466.
- Everman D.B. Hypermobility syndrome / D.B.Everman, N.H.Rubin //Pediatrics in Review.- 1998.- Vol.19.- №4.- P.111-117.

### **КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ КОКСАРТРОЗОМ**

**Калашников А.В., Майко В.М.**

**Резюме.** В работе приведены данные обследования 75 больных остеоартрозом тазобедренного сустава разной этиологии, которые проходили лечение в клинике ГУ "ИТО АМН Украины". Доказана прямая зависимость между скоростью течения идеопатического коксартроза и наличием заболеваний суставов у ближайших родственников, большим количеством сопутствующих хронических заболеваний. Оценка гипермобильности суставов по критериям Бейтон показала его низкую эффективность у взрослых с наличием коксартроза. Проведенное исследование позволит в дальнейшем проводить более детальное и дифференцированное обследование больных коксартрозом с целью выявления признаков дисплазии соединительной ткани, дальнейшей профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** коксартроз, прогрессирование, клинико-анамнестические признаки, дисплазия соединительной ткани.

### **CLINICAL-ANEMNESTETIC ATTRIBUTES OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN COXARTHROSIS PATIENTS**

**Kalashnikov O.V., Mayko V.M.**

**Summary.** The work presents survey data on 75 patients with different etiology hip arthrosis who were treated at the clinic of ITO AMS of Ukraine. Proven a direct relationship between flow speed of ideopathic coxarthrosis and presence of joint diseases of the closest relatives and a large number of combinations of related chronic diseases. Evaluation of joint hypermobility by Beyton criteria showed its poor performance in adults with coxarthrosis presence. Conducted research allows to conduct more thorough and

*differentiated survey of coxarthrosis patients for any signs of connective tissue dysplasia, followed by prevention and treatment.*  
**Key words:** *coxarthrosis, progressing, clinic anamnestic signs, dysplasia of connecting tissue.*

© Коваленко В.М., Андрушко І.І., Талаєва Т.В.

УДК: 616.12-008.331.1-671-08

## ВМІСТ ГОМОЦИСТЕЇНУ, ЦИСТЕЇНУ, АРГІНІНУ ТА АКТИВНІСТЬ ПАРАОКСОНАЗИ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ЗДОРОВИХ ОСІБ З ОБТЯЖЕНОЮ ПО СЕРЦЕВО-СУДИННИМ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПАДКОВІСТЮ

**Коваленко В.М., Андрушко І.І., Талаєва Т.В.**

ННЦ "Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска" НАМН України (вул. Народного Ополчення, 5, м.Київ, 03151, Україна); Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1 (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** *Обстежено 94 нащадки з обтяженою спадковістю (ОС) та 99 практично здорових осіб без ОС. У дітей з ОС рівні гомоцистеїну (ГЦ) та цистеїну були на 14% вищими за такі у здорових дітей без позитивного сімейного анамнезу, при нижчому рівні у них на 20% попередника оксиду азоту аргініну та на 14% активності параоксонази (ПОН). У 21% осіб з ОС виявляли гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ), у 18% - високий вміст цистеїну в крові, а 15% осіб мали низький рівень аргініну. В осіб з ОС реєстрували вищі значення маси міокарда, погіршення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД), тенденцію до зростання товщини інтима-медіа (ТІМ), систолічного та діастолічного АТ, які в значній мірі асоціювались із вмістом ГЦ у крові.*

**Ключові слова:** *обтяжена спадковість, гомоцистеїн, цистеїн, аргінін.*

### Вступ

Атеросклероз - захворювання дорослих людей, проте початок його формування може вже відбуватись у дитячому віці від ліпідних полосок до формування атеросклеротичної бляшки. Встановлено, що ГГЦ присутня вже на ранніх стадіях атерогенезу і задовго передреує виникненню гострих кардіоваскулярних подій [Ueland et al., 2000]. Про патогенетичне значення порушень обміну ГЦ свідчить і більша частота виявлення ГГЦ у дітей з артеріальною гіпертонією [Glowinska et al., 2001, 2002] та у дітей, батьки яких хворіли на ІХС [Ueland et al., 2000; Szymczak et al., 2001]. Обтяжена спадковість (ОС) є важливим чинником детермінації метаболізму ГЦ та цистеїну, суттєво змінюючи вміст цих амінокислот в крові, створюючи передумови для судинної дисфункції з можливим наступним розвитком серцево-судинної патології. Проте, характер порушень обміну ГЦ та асоційованих з ним чинників у нащадків залежно від метаболічного профілю у їх батьків, на сьогодні, вивчено недостатньо.

Метою дослідження стало вивчення обміну ГЦ та асоційованих з ним метаболічних факторів у здорових осіб, обтяжених по серцево-судинним захворюванням.

### Матеріали та методи

Відповідно до мети дослідження було обстежено 94 нащадка з ОС щодо серцево-судинних захворювань у їх батьків. Середній вік цієї групи обстежених склав  $24,6 \pm 0,61$  років. Контрольною групою до осіб з ОС стали 99 практично здорових дітей без ОС у віці від 14 до 39 років (середній вік  $24,3 \pm 0,63$ ).

Рівні загальних ГЦ та цистеїну визначався через 12 годин після останнього прийому їжі ("голодний" рівень) методом вискоелективної рідинної хроматографії на

апараті Hewlett Packard (США) після відновлення дисульфідів трибутилфосфіном та наступною їх дериватизацією з парахлормеркурібензоатом [Ільченко та ін., 2002]. Вміст аргініну визначався за реакцією Сакагучі в умовах, які забезпечують відокремлення аргініну від інших однозаміщених гуанідинів [Асатиани, 1965]. Вміст ПОН в сироватці крові визначали визначали за швидкістю гідролізу фенілацетату [Connolly, 2004].

Кардіогемодинаміку досліджували на апараті SIM 7000 "Challenge" датчиком 3,0 мГц за стандартною методикою. З метою дослідження стану функції ендотелію судин усім хворим проводили доплерографію плечової артерії (ПА) для визначення її вазодилатуючої функції ендотелію, яка визначалась за методикою D. Celestajer et al. 1992 в спокої, при виконанні оклюзійної проби (ЕЗВД) та на фоні сублінгвального прийому нітрогліцерину (ендотелійнезалежна вазодилатація - ЕНЗВД) за допомогою апарата "SonoAce-6000 C" фірми "Medison" (Корея) з лінійним датчиком 6-7,5 мГц. Критерієм адекватної ендотеліальної відповіді на ішемію вважали постоклюзійне збільшення діаметра ПА більш ніж на 10% від базових значень, дилатація менше 10% свідчила про порушення ЕЗВД [Celestajer, 1992]. ЕНЗВД розраховували як відношення величини зміни діаметра артерії після прийому нітрогліцерину до вихідних значень і нормальною вважали реакцію ПА з приростом діаметра більше 15% [Feldman, 1981]. Товщину комплексу "інтима-медіа" загальної сонної артерії (ЗСА) визначали на відстані 2 см від біфуркації в фазу діастолі при максимальному збільшенні. В роботі використовували середня ТІМ як середньоарифметичне значення між ТІМ правої та лівої ЗСА і збільшеною вона вважалась при значенні більше 1 мм. Статистичну об-

*differentiated survey of coxarthrosis patients for any signs of connective tissue dysplasia, followed by prevention and treatment.*  
**Key words:** *coxarthrosis, progressing, clinic anamnestic signs, dysplasia of connecting tissue.*

© Коваленко В.М., Андрушко І.І., Талаєва Т.В.

УДК: 616.12-008.331.1-671-08

## ВМІСТ ГОМОЦИСТЕЇНУ, ЦИСТЕЇНУ, АРГІНІНУ ТА АКТИВНІСТЬ ПАРАОКСОНАЗИ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ЗДОРОВИХ ОСІБ З ОБТЯЖЕНОЮ ПО СЕРЦЕВО-СУДИННИМ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПАДКОВІСТЮ

**Коваленко В.М., Андрушко І.І., Талаєва Т.В.**

ННЦ "Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска" НАМН України (вул. Народного Ополчення, 5, м.Київ, 03151, Україна); Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1 (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** *Обстежено 94 нащадки з обтяженою спадковістю (ОС) та 99 практично здорових осіб без ОС. У дітей з ОС рівні гомоцистеїну (ГЦ) та цистеїну були на 14% вищими за такі у здорових дітей без позитивного сімейного анамнезу, при нижчому рівні у них на 20% попередника оксиду азоту аргініну та на 14% активності параоксонази (ПОН). У 21% осіб з ОС виявляли гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ), у 18% - високий вміст цистеїну в крові, а 15% осіб мали низький рівень аргініну. В осіб з ОС реєстрували вищі значення маси міокарда, погіршення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД), тенденцію до зростання товщини інтима-медіа (ТІМ), систолічного та діастолічного АТ, які в значній мірі асоціювались із вмістом ГЦ у крові.*

**Ключові слова:** *обтяжена спадковість, гомоцистеїн, цистеїн, аргінін.*

### Вступ

Атеросклероз - захворювання дорослих людей, проте початок його формування може вже відбуватись у дитячому віці від ліпідних полосок до формування атеросклеротичної бляшки. Встановлено, що ГГЦ присутня вже на ранніх стадіях атерогенезу і задовго передуює виникненню гострих кардіоваскулярних подій [Ueland et al., 2000]. Про патогенетичне значення порушень обміну ГЦ свідчить і більша частота виявлення ГГЦ у дітей з артеріальною гіпертонією [Glowinska et al., 2001, 2002] та у дітей, батьки яких хворіли на ІХС [Ueland et al., 2000; Szymczak et al., 2001]. Обтяжена спадковість (ОС) є важливим чинником детермінації метаболізму ГЦ та цистеїну, суттєво змінюючи вміст цих амінокислот в крові, створюючи передумови для судинної дисфункції з можливим наступним розвитком серцево-судинної патології. Проте, характер порушень обміну ГЦ та асоційованих з ним чинників у нащадків залежно від метаболічного профілю у їх батьків, на сьогодні, вивчено недостатньо.

Метою дослідження стало вивчення обміну ГЦ та асоційованих з ним метаболічних факторів у здорових осіб, обтяжених по серцево-судинним захворюванням.

### Матеріали та методи

Відповідно до мети дослідження було обстежено 94 нащадка з ОС щодо серцево-судинних захворювань у їх батьків. Середній вік цієї групи обстежених склав  $24,6 \pm 0,61$  років. Контрольною групою до осіб з ОС стали 99 практично здорових дітей без ОС у віці від 14 до 39 років (середній вік  $24,3 \pm 0,63$ ).

Рівні загальних ГЦ та цистеїну визначався через 12 годин після останнього прийому їжі ("голодний" рівень) методом вискоелективної рідинної хроматографії на

апараті Hewlett Packard (США) після відновлення дисульфідів трибутилфосфіном та наступною їх дериватизацією з парахлормеркурібензоатом [Ільченко та ін., 2002]. Вміст аргініну визначався за реакцією Сакагучі в умовах, які забезпечують відокремлення аргініну від інших однозаміщених гуанідинів [Асатиани, 1965]. Вміст ПОН в сироватці крові визначали визначали за швидкістю гідролізу фенілацетату [Connolly, 2004].

Кардіогемодинаміку досліджували на апараті SIM 7000 "Challenge" датчиком 3,0 мГц за стандартною методикою. З метою дослідження стану функції ендотелію судин усім хворим проводили доплерографію плечової артерії (ПА) для визначення її вазодилатуючої функції ендотелію, яка визначалась за методикою D. Celestajer et al. 1992 в спокої, при виконанні оклюзійної проби (ЕЗВД) та на фоні сублінгвального прийому нітрогліцерину (ендотелійнезалежна вазодилатація - ЕНЗВД) за допомогою апарата "SonoAce-6000 C" фірми "Medison" (Корея) з лінійним датчиком 6-7,5 мГц. Критерієм адекватної ендотеліальної відповіді на ішемію вважали постоклюзійне збільшення діаметра ПА більш ніж на 10% від базових значень, дилатація менше 10% свідчила про порушення ЕЗВД [Celestajer, 1992]. ЕНЗВД розраховували як відношення величини зміни діаметра артерії після прийому нітрогліцерину до вихідних значень і нормальною вважали реакцію ПА з приростом діаметра більше 15% [Feldman, 1981]. Товщину комплексу "інтима-медіа" загальної сонної артерії (ЗСА) визначали на відстані 2 см від біфуркації в фазу діастолі при максимальному збільшенні. В роботі використовували середня ТІМ як середньоарифметичне значення між ТІМ правої та лівої ЗСА і збільшеною вона вважалась при значенні більше 1 мм. Статистичну об-

робку результатів дослідження проводили в "MS Excel XP" та SPSS-17 for Window. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при порівнянні частоти змін - критерій Фішера. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ . Результати наведено як  $M \pm m$ .

### Результати. Обговорення

У дітей з ОС щодо ССЗ зареєстровано достовірно вищі рівні як ГЦ, так і цистеїну в крові (табл. 1). Зокрема, в середньому по групі вміст ГЦ був в 1,5 рази ( $11,7 \pm 0,53$  мкмоль/л проти  $8,04 \pm 0,33$  мкмоль/л), а цистеїну на 14% ( $p < 0,05$ ) вищим ніж у осіб контрольної групи. Що стосується аргініну, як прекурсора оксиду азоту, то реєструвалось його зниження (на 20%,  $p < 0,001$ ) у осіб з ОС. Нижчою виявилась і активність ферменту ПОН на 14% ( $p < 0,05$ ), ніж в контролі.

Нами виділено 3 основних метаболічних профілі у батьків, хворих на ІХС: ГГЦ, ДЛП та ГГЦ з ДЛП. В залежності від цього проаналізовано метаболічні порушення у їх нащадків. В групі дітей, батьки яких мали серцево-судинну патологію та нормальний рівень ГЦ, реєстрували середнє значення ГЦ в межах норми ( $9,38 \pm 0,50$  мкмоль/л), що було на 17% вищим за такий у здорових нащадків без ОС. Натомість, у дітей, батьки яких на тлі ССЗ мали високий рівень ГЦ, реєстрували вже високий нормальний рівень ГЦ, середнє значення якого по групі склало  $12,7 \pm 0,89$  мкмоль/л, що було вищим на 58% не лише за такий вміст у здорових осіб без ОС, але й на 35% за дітей від батьків з ССЗ та нормальним рівнем ГЦ ( $p < 0,05$ ). Наявність у батьків ССЗ та нормального рівня ГЦ асоціювалось із достовірно нижчими зна-

**Таблиця 1.** Вміст ГЦ, цистеїну, аргініну та ПОН у осіб з обтяженою спадковістю по серцево-судинній патології в залежності від порушень обміну ліпідів та ГЦ у їх батьків ( $M \pm m$ ).

Групи обстежених	ГЦ, мкмоль/л	Цистеїн, мкмоль/л	Аргінін, мкмоль/л	ПОН, ммоль/хв/л
Нащадки без ОС, n=99	$8,04 \pm 0,33$	$267 \pm 5,12$	$69,1 \pm 1,61$	$168 \pm 2,64$
Нащадки з ОС, n=94	$11,7 \pm 0,53$ $p_1 < 0,001$	$305 \pm 5,75$ $p_1 < 0,001$	$55,0 \pm 0,98$ $p_1 < 0,001$	$144 \pm 2,74$ $p_1 < 0,001$
нащадки батьків з ССЗ та нормальним рівнем ГЦ				
нащадки, n=31	$9,38 \pm 0,50$ $p_1 < 0,05$	$278 \pm 6,61$ $p_1 > 0,05$	$57,7 \pm 1,47$ $p_1 < 0,001$	$155 \pm 3,60$ $p_1 < 0,01$
нащадки батьків з ССЗ та ГГЦ				
нащадки, n=26	$12,7 \pm 0,89$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$318 \pm 10,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$53,0 \pm 1,70$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$140 \pm 4,57$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
нащадки батьків з ССЗ та ДЛП				
нащадки, n=24	$10,2 \pm 0,64$ $p_1 < 0,05$	$279 \pm 7,89$ $p_1 > 0,05$	$59,0 \pm 1,84$ $p_1 < 0,001$	$138 \pm 4,39$ $p_1 < 0,001$
нащадки батьків з ССЗ та поєднанням ГГЦ і ДЛП				
нащадки, n=24	$15,6 \pm 1,29$ $p_1 < 0,001$	$343 \pm 12,6$ $p_1 < 0,001$	$50,5 \pm 1,77$ $p_1 < 0,001$	$127 \pm 4,12$ $p_1 < 0,001$

**Примітки:** 1.  $p_1$  - відмінність щодо дітей без обтяженої спадковості по ССЗ; 2.  $p_2$  - щодо дітей від батьків з нормальним рівнем ГЦ.

**Таблиця 2.** Ранжирування рівнів ГЦ, цистеїну, аргініну та активності ПОН у сироватці крові практично здорових осіб та осіб з обтяженою спадковістю по серцево-судинній патології.

Ранжирування	Нащадки без ОС, n=99	Нащадки батьків з метаболічними порушеннями			
		нащадки з ОС, n=94	ГГЦ, n=26	ДЛП, n=24	ГГЦ+ДЛП, n=24
ГЦ, мкмоль/л					
< 10	63 81%	56 60%*	10 38%*	19 79%#	6 25%^^
10-15	9 12%	18 19%	6 23%	3 13%	8 33%*
>15	6 8%	20 21%*	10 38%*	2 8%	10 42%^^
Цистеїн, мкмоль/л					
< 300	66 85%	64 68%*	11 42%*	20 84%#	10 42%^^
300-350	9 11%	13 14%	6 27%	2 8%	7 29%
>350	3 4%	17 18%*	8 31%*	2 8%#	7 29%*
Аргінін, мкмоль/л					
>50	69 88%	66 70%*	15 58%*	21 88%#	14 58%^^
50-46	6 8%	14 15%	6 23%	2 8%	5 21%
<46	3 4%	14 15%*	5 19%*	1 4%	5 21%*
ПОН, ммоль/хв/л					
>125	83 94%	67 71%*	15 58%*	17 71%*	14 58%*
125-116	3 4%	8 9%	8 31%*	4 17%	4 17%
<116	2 2%	19 20%*	3 12,0%	4 12%	6 25%*

**Примітка:** 1. "\*" вірогідні відмінності щодо осіб без ОС; 2. "#" щодо групи нащадків батьків з ГГЦ; 3. "^^" щодо групи нащадків з ДЛП.

ченнями аргініну (на 16%) та нижчою активністю ПОН (на 8%) у їх дітей в порівнянні зі здоровими особами без ОС. Тоді як наявність у батьків ССЗ та ГГЦ асоціювалась із вищим рівнем цистеїну (на 19%,  $p < 0,05$ ) та нижчими значеннями аргініну та ПОН (відповідно, на 23% та 17%,  $p < 0,05$ ) не лише до осіб без ОС, але й відносно дітей, батьки яких мали ССЗ без підвищення рівня ГЦ в крові.

Рівень ГЦ у осіб з ОС залежав не тільки від наявності ССЗ у батьків, але й від характеру у них метаболічних порушень. Так, зміни вмісту ГЦ були мінімальними у дітей від батьків з ССЗ і вираженою ДЛП ( $10,2 \pm 0,64$  мкмоль/л). В той же час, поєднання у батьків ДЛП та ГГЦ асоціювалось із суттєво більшим зростанням вмісту ГЦ в крові дітей (до  $15,6 \pm 1,29$  мкмоль/л), що було в 1,9 рази вище за такий у осіб без ОС і в 1,5 рази вище стосовно осіб з ОС від батьків з ОС по ССЗ без наявності ГГЦ.

Динаміка змін вмісту цистеїну в крові у нащадків з ОС була аналогічною. Мінімальне його зростання реєструвалось у осіб з ОС від батьків з ССЗ без ГГЦ, але з

**Таблиця 3.** Клінічні та структурно-функціональні показники стану ССЗ у обстежених здорових осіб з обтяженою чи без обтяженої спадковості по ССЗ (M±m).

Показники	нащадки без ОС	нащадки з ОС	p
САТ, мм рт. ст.	110±0,94	122±1,03	p<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	69,2±0,97	78,6±1,05	p<0,001
ФВ, %	69,9±1,00	62,9±0,60	p<0,001
ММЛШ, г	88,5±3,20	142±4,32	p<0,001
ІММЛШ	51,1±1,79	78,6±2,14	p<0,001
ЕЗВДПА, %	13,5±0,30	10,7±0,42	p<0,001
ТІМ ЗСА, мм	0,57±0,01	0,66±0,01	p<0,001

**Таблиця 4.** Зв'язок метаболічних факторів з показниками структурно-функціонального стану міокарда та судин у обстежених осіб з обтяженою спадковістю по ССЗ.

Показники	САТ	ДАТ	ФВ	ММЛШ	ЕЗВД	ТІМ
ГЦ	0,24*	0,19	-0,13	0,22*	-0,35*	0,38*
Цистеїн	0,30*	0,22	-0,12	0,31*	-0,31*	0,40*
Аргінін	-0,30*	-0,15	0,11	-0,20	0,25*	-0,30*
ПОН	-0,29*	-0,13	0,15	-0,35*	0,34*	-0,29*

ДЛП (279±7,89 мкмоль/л), максимальний рівень цистеїну (343±12,6 мкмоль/л) реєструвався у дітей від батьків з поєднанням ГГЦ та ДЛП. Це було вірогідно вище не лише відносно групи обстежених без ОС (на 28%, p<0,001), але й щодо групи дітей, у батьків яких діагностували ізольовану ДЛП (на 23%, p<0,001).

Зміни рівня аргініну в крові у нащадків з ОС також в значно більшій мірі визначались поєднанням у батьків ДЛП та ГГЦ. В цих випадках вміст аргініну був зменшений на 27% (p<0,001) відносно осіб без ОС та на 14% (p<0,01) щодо дітей від батьків з ізольованою ДЛП. Активність ПОН була зниженою практично у всіх осіб з ОС, проте не залежала від метаболічного статусу у батьків.

Проведене ранжирування рівнів ГЦ, цистеїну, аргініну та активності ПОН у осіб з ОС показало (табл. 2), що нормальний рівень ГЦ у них зустрічається в 1,4 рази рідше (p<0,05), а високий в 2,6 рази (p<0,05) частіше, ніж такі у осіб без ОС. Причому, частота змінювалась у залежності від того, який метаболічний паттерн мав місце у батьків. Наявність у батьків ССЗ та ГГЦ асоціювалось у їх дітей із зниженням частки осіб з нормальним вмістом ГЦ в двічі в порівнянні з дітьми без ОС та зростанням в 5 разів частки осіб з високим його вмістом (p<0,01). Натомість, наявність у батьків ізольованої ДЛП в меншій мірі позначалась на частоті аберантних значень ГЦ і частка як з нормальним його вмістом, так і з ГГЦ практично не відрізнялась від такої у здорових осіб без ОС. Поєднання ГГЦ з ДЛП у батьків з ССЗ асоціювалось у їх дітей із зростанням частки осіб з ГГЦ (в 5 разів, p<0,01) щодо дітей без ОС та дітей від батьків з ізольованою ДЛП та зменшенням відсотка осіб з нормальним вмістом ГЦ відповідно в 3 рази (p<0,01).

Ранжирування рівнів цистеїну засвідчило подібну картину - в цілому по групі обстежених з ОС нормальні

рівні цистеїну зустрічались в 1,3 рази рідше (68% проти 85%) ніж у контролі при паралельному збільшенні частоти виявлення високого його рівнів (в 5 разів, p<0,01). Наявність у батьків метаболічних ФР модифікувало дані ранжирування. Ізольована ДЛП мала мінімальний модифікуючий вплив на характер ранжирування і у цих осіб частота високих та низьких рівнів цистеїну практично не відрізнялась від такої в групі "без обтяженої спадковості". В той же час ГГЦ у батьків асоціювалась з дворазовим (в порівнянні з контролем) зменшенням частоти нормальних рівнів і збільшенням частоти помірно високого рівня та з збільшенням частоти високого рівня цистеїну в крові (в 8 разів).

У дітей з ОС в 1,3 рази менше зустрічались особи з нормальним вмістом аргініну та активністю ПОН в порівнянні зі здоровими без ОС при паралельному зростанні частки осіб з низьким вмістом аргініну (в 3,8 рази, p<0,05) та низькою активністю ферменту ПОН (в 10 разів, p<0,001).

В наступній частині роботи ми проаналізували структурно-функціональний стан ССЗ та рівня АТ у здорових дітей залежно від наявності чи відсутності обтяженого по ССЗ анамнезу (табл. 3). Так, середній рівень САТ у дітей без ОС щодо ССЗ спадковості склав 110±0,94 мм рт. ст., а ДАТ - 69,2±0,97 мм рт. ст. Наявність у батьків ССЗ асоціювалась з більш високими цифрами САТ (на 11%) та ДАТ (на 14%) у їх дітей в порівнянні з такими без ОС (p<0,001). У дітей з ОС виявилась на 10% нижчою ФВ в порівнянні з такими без позитивного сімейного анамнезу (p<0,001), хоча середні її значення у здорових осіб в обох групах не відхилялись від нормальних значень. У групі осіб, обтяжених по ССЗ, реєстрували вищі значення ММЛШ та ІММЛШ (в 1,6 та 1,5 рази, відповідно), ніж у осіб без ОС (p<0,001). У осіб з ОС реєстрували нижчі на 21% значення ЕЗВД ПА (p<0,001). Нами виявлено і достовірно вищі на 16% значення ТІМ ЗСА у здорових осіб з ОС.

У здорових осіб з ОС між вмістом амінокислот (ГЦ та цистеїн), аргініну та активністю ПОН, з одного боку, та рівнем АТ, величиною ЕЗВД та ТІМ, з іншого, встановлено кореляційний зв'язок різної направленості та практично однаковою силою (табл. 4).

Таким чином, нами було встановлено, що ОС є важливим чинником детермінації обміну ГЦ, асоційованих з ним метаболічних чинників. Так, у дітей з ОС щодо ССЗ зареєстровано достовірно вищі в 1,5 рази рівні як ГЦ, так і цистеїну в крові (на 14%) в порівнянні з нащадками без ОС. Ці зміни асоціювались із зниженням рівня аргініну на 20%, (p<0,001), активності ПОН на 14%. У здорових осіб з ОС по ССЗ реєструвались не лише підвищений середній рівень ГЦ та поєднаних з ним метаболічних факторів, але й реєструвалась більша частка осіб з їх аберантними значеннями. Так, серед молодих осіб з ОС у 21% реєстрували ГГЦ (вище 15 мкмоль/л), у 18% - високий вміст цистеїну в крові, а 15% осіб мали низький рівень аргініну. Отримані нами

дані підтверджуються даними інших авторів зокрема, у дітей, батьки яких страждали на коронарну хворобу серця, значно частіше реєструвалась ГГЦ та ДЛП [Szymczak et al., 2001; Karikas et al, 2006]. В ряді епідеміологічних досліджень показано, що сімейний анамнез по ССЗ в значній кількості випадків є предиктором підвищеного рівня ГЦ у нащадків і асоціюється з раннім розвитком коронарної хвороби [Mager, 2005, Carey, 2009].

В осіб з ОС окрім помірних метаболічних змін, реєстрували вищі значення маси міокарда, погіршення ЕЗВД, тенденцію до зростання ТІМ, САТ, ДАТ, які в значній мірі асоціювались із вмістом ГЦ. Аналогічні дані раніше були отримані в ряді досліджень [Cuomo, 2002; de Giorgis, 2009; Gaeta, 2000].

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. У дітей з ОС рівні ГЦ та цистеїну були на 14% вищими за такі у здорових дітей без позитивного сімейного анамнезу, а вміст попередника оксиду азоту аргініну та активність ПОН - нижчими на 20% та 14%, відповідно. Серед молодих осіб з ОС у 21% виявляли ГЦ, у 18% - високий вміст цистеїну в крові, а 15% осіб мали низький рівень аргініну.

2. У нащадків, батьки яких мали ССЗ у поєднанні із

ГГЦ, відмічається підвищений, проте в межах нормальних значено, рівень ГЦ, цистеїну, знижений рівень аргініну та активності ПОН. Серед них реєструється також більша частка осіб з аберантними рівнями ГЦ, цистеїну та аргініну.

3. ОС по ССЗ без наявності ГГЦ мала мінімальний модифікуючий вплив на характер ранжирування ГЦ, цистеїну та аргініну. У нащадків батьків з ГГЦ, накопичується більша частка осіб з аберантними рівнями ГЦ, цистеїну та аргініну. Ізольована ДЛП мала мінімальний модифікуючий вплив на характер ранжирування цих показників. Поєднання ГГЦ з ДЛП у батьків асоціювалось у їх дітей із суттєвим (в 5 разів) зростанням частки осіб з ГГЦ та ДЛП.

4. В осіб з ОС по ССЗ з наявністю ГГЦ реєстрували вищі значення маси міокарда, погіршення ЕЗВД, тенденцію до зростання ТІМ, САТ, ДАТ. Ці зміни в значній мірі асоціювались із вмістом ГЦ в крові, коефіцієнти кореляції між ними склали відповідно 0,22, 0,35, 0,38, 0,24, 0,19.

Подальше вивчення дозволить своєчасно виявляти здорових молодих осіб з групи високого ризику для медикаментозної корекції несприятливої дії надлишку ГЦ на серцево-судинну систему з метою первинної профілактики розвитку атеросклерозу та ІХС.

### **Література**

- Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометри /В.С.Асатиани.- М.: Наука, 1965.- С.195-196.
- Патент на винахід України №47645 А. 7.А61В5/145. Спосіб визначення концентрації тіолів в біологічній рідині /Ільченко О.В., Пентюк О.О., Розгонюк В.Л., Шевчук С.В., Андрушко І.І., Данченко О.П.; опубл. 2002 р, Бюл. ПВ. №7.
- Carey A. Homocysteine, the MTHFR 677 C>T polymorphism and family history of premature cardiovascular disease / A.Carey //J. of Human Nutrition and Dietetics.- 2009.- №22.- P.263-264.
- Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S.Celermajer //Lancet.- 1992.- Vol.340, №8828.- P.1111-1115.
- Connelly P.W. Separation and quantitative recovery of mouse serum arylesterase and carboxylesterase activity / P.W.Connelly, G.F.Maguire, D.I.Draganov //J. Lipid Res.- 2004.- Vol.45, №3.- P.561-566.
- Cuomo S. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction / S.Cuomo //Eur. Heart J.- 2002.- Vol.23, №17.- P.1317-1319.
- de Giorgis T. Family history of premature cardiovascular disease as a sole and independent risk factor for increased carotid intima-media thickness /T. de Giorgis //J. Hypertens.- 2009.-Vol.27, №4.- P.822-828.
- Feldman R.L. Magnitude of dilatation of large and small coronary arteries by nitroglycerin /R.L. Feldman, C.J.Pepine, C.R.Conti //Circulation.- 1981.- Vol.64.- P.324-333.
- Gaeta G. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction /G.Gaeta //N. Engl. J. Med.- 2000.-Vol.343, №12.- P.840-846.
- Glowinska B. Correlation between body mass index, lipoprotein (a) level and positive family history of cardiovascular diseases in children and adolescents with obesity, hypertension and diabetes /B.Glowinska, M.Urban, A.Kopot // Pol. Merkuriusz. Lek.- 2002.-Vol.12, №68.- P.108-114.
- Glowinska B. Elevated concentrations of homocysteine in children and adolescents with arterial hypertension accompanying Type 1 diabetes / B.Glowinska //Med. Sci. Monit.- 2001.- Vol.7, №6.- P.1242-1249.
- Karikas G.A. Serum homocysteine levels and paraoxonase 1 activity in preschool aged children in Greece /G.A.Karikas /Clin Chem Lab Med.- 2006.- Vol.44, №5.- P.623-627.
- Mager A. Family history, plasma homocysteine, and age at onset of symptoms of myocardial ischemia in patients with different methylenetetrahydrofolate reductase genotypes /A.Mager //Amer. J. Cardiology.- 2005.- Vol.95, №12.- P.1420-1424.
- Homocysteine and some lipid parameters in hypercholesterolemic children / E.Szymczak, M. Chelchowska, B. Radomyska [et al.] //Med. Wieku Rozwoj.- 2001.- Vol.2.- P.158-164.
- The controversy over homocysteine and cardiovascular risk /P.M.Ueland, H.Refsum, S.A.Beresford [et al.] //Am. J. Clin. Nutr.- 2000.- Vol.72, №2.- P.324-332.

**СОДЕРЖАНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА, ЦИСТЕИНА, АРГИНИНА И АКТИВНОСТЬ ПАРАОКСОНАЗЫ В СИРОВАТКЕ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ С ОТЯГОЩЕННЫМ ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ АНАМНЕЗОМ**

**Коваленко В.Н., Андрушко И.И., Талаева Т.В.**

**Резюме.** Обследовано 94 молодих человека с положительным семейным анамнезом и 99 практически здоровых человек без отягощенной наследственности (ОН). У детей с ОН уровни ГЦ и цистеина были на 14% выше чем у детей без ОН по ССЗ, а содержание предшественника оксида азота аргинина и активность параоксоназы были ниже на 20 и 14%, соответственно. У 21% человека с ОН выявляли ГГЦ, у 18% - высокое содержание цистеина в крови, а 15% - имели низкий уровень аргинина. У молодых людей с ОН регистрировали более высокие значения массы миокарда, ухудшение ЭЗВД, тенденцию к увеличению ТИМ, систолического и диастолического АД, которые в значительной мере ассоциировались с содержанием ГЦ в крови.

**Ключевые слова:** отягощенная наследственность, гомоцистеин, цистеин, аргинин.

**SERUM HOMOCYSTEINE, CYSTEINE, ARGININE LEVELS AND PARAOXONASE ACTIVITY IN HEALTHY SUBJECTS WITH FAMILY HISTORY OF CORONARY HEART DISEASE**

**Kovalenko V.N., Andrushko I.I., Talaieva T.V.**

**Summary.** It was investigated 94 healthy subjects with family history of coronary heart disease (FH CHD) and 99 healthy subjects without FH CHD (control group). In subjects with FH CHD Homocysteine and Cysteine levels were increased by 14% and decreased level of nitric oxide precursor Arginine, and were registered decreased activity of paraoxonase by 14%. In 21% of subjects with FH CHD it was revealed Hyperhomocysteinemia, in 18% - high level of Cysteine, and 15% subjects had low level of Arginine. FH CHD associated with higher myocardial mass, endothelial dysfunction, and tendency to increase of intima-media thickness, systolic and diastolic blood pressure, which was associated with homocysteine blood level as well.

**Key words:** Family history of CHD, Homocysteine, Cysteine, Arginine.

© Кулигіна В.М., Поліщук О.В.

УДК: 612.126:616.34(045)

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ МІНЕРАЛЬНИХ КОМПОНЕНТІВ У КРОВІ У ХВОРИХ НА ДИСБАКТЕРІОЗ КИШЕЧНИКА**

**Кулигіна В.М., Поліщук О.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра терапевтичної стоматології (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** З метою визначення характеру змін в крові при дисбіотичних порушеннях кишечника проведено обстеження 127 хворих і 40 здорових осіб контрольної групи. Встановлено порушення кальцієвого обміну, що, можливо, призводить до зменшення його вмісту в кістковій тканині і, як наслідок, розвиток захворювань пародонта. Виявлені порушення електролітного обміну в крові хворих на дисбіоз кишечника, які свідчать про їх вплив на стан тканин пародонта.

**Ключові слова:** дисбактеріоз кишечника, кров, мінеральний обмін, електролітний обмін, вітамін Д, паратиреоїдний гормон, пародонтит.

**Вступ**

Дані наукових досліджень свідчать про наявність усе-сторонніх взаємозв'язків між органами і тканинами ротової порожнини і шлунково-кишкового тракту [Бондаренко, Мацулевич, 2006; Лобзин и др., 2006]. При розвитку дисбактеріозу кишечника внаслідок порушень низки регуляторних механізмів (імунного і гормонального дисбалансу, бар'єрних функцій травної системи, дефіцит всмоктування важливих субстратів, збільшення в крові медіаторів запалення) відбувається ослаблення резистентності організму і, в сукупності із зовнішніми причинами (мікробна колонізація зубного нальоту), призводить до розвитку запальних і дистрофічно-запальних уражень тканин пародонта [Цепов и др., 2000]. Імунологічний дисбаланс супроводжується порушеннями концентрації макро- і мікроелементів та їх регуляторів, що проявляється зниженням кальцію (в тому числі іонізованого), неорганічних фосфатів, калію, натрію, лужної фосфатази [Галиулина и др., 1995].

Як відомо, важливим фактором у виникненні і розвитку захворювань пародонта являється порушення мінерального обміну в крові. Особливого значення набуває дана проблема у хворих з дисбіотичними по-

рушеннями кишечника у зв'язку з вираженими розладами механізмів всмоктування основних компонентів мінерального гомеостазу (кальцію, фосфору, магнію, натрію, калію).

В зв'язку з цим представляє науковий і практичний інтерес вивчення основних компонентів мінерального обміну та їх регуляторів в крові хворих на дисбактеріоз кишечника, які відіграють важливу роль в розвитку захворювань пародонта у даної категорії обстежених.

**Мета дослідження:** вивчити показники вмісту основних компонентів мінерального обміну в крові хворих на дисбіотичні порушення шлунково-кишкового тракту.

**Матеріали та методи**

Для досягнення мети дослідження проведено обстеження 127 хворих на дисбактеріоз кишечника (80 хворих з I ступенем захворювання, 37 - з II і 10 - з III ступенем) віком від 18 до 60 років і 40 осіб контрольної групи аналогічного віку. У 71 хворого діагностовано хронічний катаральний гінгівіт, у 56 - генералізований пародонтит.

**Резюме.** *Обследовано 94 молодих человека с положительным семейным анамнезом и 99 практически здоровых человек без отягощенной наследственности (ОН). У детей с ОН уровни ГЦ и цистеина были на 14% выше чем у детей без ОН по ССЗ, а содержание предшественника оксида азота аргинина и активность параоксоназы были ниже на 20 и 14%, соответственно. У 21% человека с ОН выявляли ГГЦ, у 18% - высокое содержание цистеина в крови, а 15% - имели низкий уровень аргинина. У молодых людей с ОН регистрировали более высокие значения массы миокарда, ухудшение ЭЗВД, тенденцию к увеличению ТИМ, систолического и диастолического АД, которые в значительной мере ассоциировались с содержанием ГЦ в крови.*

**Ключевые слова:** *отягощенная наследственность, гомоцистеин, цистеин, аргинин.*

**SERUM HOMOCYSTEINE, CYSTEINE, ARGININE LEVELS AND PARAOXONASE ACTIVITY IN HEALTHY SUBJECTS WITH FAMILY HISTORY OF CORONARY HEART DISEASE**

**Kovalenko V.N., Andrushko I.I., Talaieva T.V.**

**Summary.** *It was investigated 94 healthy subjects with family history of coronary heart disease (FH CHD) and 99 healthy subjects without FH CHD (control group). In subjects with FH CHD Homocysteine and Cysteine levels were increased by 14% and decreased level of nitric oxide precursor Arginine, and were registered decreased activity of paraoxonase by 14%. In 21% of subjects with FH CHD it was revealed Hyperhomocysteinemia, in 18% - high level of Cysteine, and 15% subjects had low level of Arginine. FH CHD associated with higher myocardial mass, endothelial dysfunction, and tendency to increase of intima-media thickness, systolic and diastolic blood pressure, which was associated with homocysteine blood level as well.*

**Key words:** *Family history of CHD, Homocysteine, Cysteine, Arginine.*

© Кулигіна В.М., Поліщук О.В.

**УДК:** 612.126:616.34(045)

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ МІНЕРАЛЬНИХ КОМПОНЕНТІВ У КРОВІ У ХВОРИХ НА ДИСБАКТЕРІОЗ КИШЕЧНИКА**

**Кулигіна В.М., Поліщук О.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра терапевтичної стоматології (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** *З метою визначення характеру змін в крові при дисбіотичних порушеннях кишечника проведено обстеження 127 хворих і 40 здорових осіб контрольної групи. Встановлено порушення кальцієвого обміну, що, можливо, призводить до зменшення його вмісту в кістковій тканині і, як наслідок, розвиток захворювань пародонта. Виявлені порушення електролітного обміну в крові хворих на дисбіоз кишечника, які свідчать про їх вплив на стан тканин пародонта.*

**Ключові слова:** *дисбактеріоз кишечника, кров, мінеральний обмін, електролітний обмін, вітамін Д, паратиреоїдний гормон, пародонтит.*

**Вступ**

Дані наукових досліджень свідчать про наявність усе-сторонніх взаємозв'язків між органами і тканинами ротової порожнини і шлунково-кишкового тракту [Бондаренко, Мацулевич, 2006; Лобзин и др., 2006]. При розвитку дисбактеріозу кишечника внаслідок порушень низки регуляторних механізмів (імунного і гормонального дисбалансу, бар'єрних функцій травної системи, дефіцит всмоктування важливих субстратів, збільшення в крові медіаторів запалення) відбувається ослаблення резистентності організму і, в сукупності із зовнішніми причинами (мікробна колонізація зубного нальоту), призводить до розвитку запальних і дистрофічно-запальних уражень тканин пародонта [Цепов и др., 2000]. Імунологічний дисбаланс супроводжується порушеннями концентрації макро- і мікроелементів та їх регуляторів, що проявляється зниженням кальцію (в тому числі іонізованого), неорганічних фосфатів, калію, натрію, лужної фосфатази [Галиулина и др., 1995].

Як відомо, важливим фактором у виникненні і розвитку захворювань пародонта являється порушення мінерального обміну в крові. Особливого значення набуває дана проблема у хворих з дисбіотичними по-

рушеннями кишечника у зв'язку з вираженими розладами механізмів всмоктування основних компонентів мінерального гомеостазу (кальцію, фосфору, магнію, натрію, калію).

В зв'язку з цим представляє науковий і практичний інтерес вивчення основних компонентів мінерального обміну та їх регуляторів в крові хворих на дисбактеріоз кишечника, які відіграють важливу роль в розвитку захворювань пародонта у даної категорії обстежених.

**Мета дослідження:** вивчити показники вмісту основних компонентів мінерального обміну в крові хворих на дисбіотичні порушення шлунково-кишкового тракту.

**Матеріали та методи**

Для досягнення мети дослідження проведено обстеження 127 хворих на дисбактеріоз кишечника (80 хворих з I ступенем захворювання, 37 - з II і 10 - з III ступенем) віком від 18 до 60 років і 40 осіб контрольної групи аналогічного віку. У 71 хворого діагностовано хронічний катаральний гінгівіт, у 56 - генералізований пародонтит.



Для визначення мікроелементів в крові в лабораторних умовах у обстежених вранці проводили забір крові (5 мл) з ліктьової вени. Концентрацію загального кальцію у плазмі крові визначали крезолфталеїновим методом, фосфор і магній - фотометричним методом. Рівень іонізованого кальцію розраховували за формулою для визначення вмісту іонізованого кальцію [Романенко, 1975]. Електроліти визначали на біохімічному аналізаторі "Humalite".

Згідно даних літератури всмоктування основної частини неорганічного фосфату здійснюється за допомогою системи натрій залежного активного транспорту, а кальцію -  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмінного механізму [Базарнова, Морозова, 1990; Лобзин и др., 2006]. Враховуючи порушення водно-електролітного балансу, що супроводжує дисбактеріоз кишечника [Григорьев, Яковенко, 2004], проведено вивчення концентрації катіонів натрію та калію у даних груп хворих.

З метою оцінки стану мінерального обміну проводили визначення вітаміну D3, паратиреоїдного гормону (ПТГ) у сироватці крові. Дослідження даних компонентів проведено на імуноферментному аналізаторі "Human" (Німеччина). Концентрацію вітаміну D3 (кальцитріолу або 1,25-дигідроксихолекальциферолу) досліджували імуноферментним методом за допомогою набору реактивів "1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D3" комерційної фірми "Immundiag". Концентрацію паратиреоїдного гормону в плазмі визначали методом "Eclia" за допомогою тест-систем фірми "Roch".

Статистичну обробку даних проводили за критерієм Стьюдента з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики з пакету статистичних програм "Statistic 6.0" і "Microsoft Excel 2002".

### Результати. Обговорення

Відомо важливе значення макро- та мікроелементів (кальцій, фосфор, магній та ін.) для життєдіяльності організму. Порушення мікроекологічної системи травного тракту сприяє змінам процесів їх всмоктування, що призводить до порушення гомеостазу кальцію, фосфору і багаточисельних функцій, які вони виконують в організмі людини [Несвижский, 2003; Лобзин и др., 2006]. Значення порушень електролітного балансу в патогенезі захворювань пародонта доведено в багаточисельних дослідженнях авторів [Лемецкая и др., 19989; Цепов и др., 2000; Хейту, Горн, 2009]. Тому нами вивчена концентрація основних компонентів мінерального обміну в крові хворих на дисбактеріоз кишечника. Результати дослідження даних показників наведені в таблиці 1.

Як видно із таблиці, співставлення результатів вмісту загального кальцію у хворих та осіб групи контролю виявило зменшення показника з високим ступенем ймовірності різниці (99,9%). У хворих, які формували основну групу обстежених, показник загального кальцію при I ступені захворювання склав  $2,28 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), при II ступені -  $2,27 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ),

**Таблиця 1.** Показники дослідження мінерального обміну в крові хворих на дисбактеріоз кишечника.

Показники дослідження хворих	Контрольна група (n=40)	Основна група обстежених хворих на дисбактеріоз кишечника		
		I ступінь (n=80)	II ступінь (n=37)	III ступінь (n=10)
Са, ммоль/л	$1,2 \pm 0,03$	$1,15 \pm 0,01$	$1,06 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,01$
		$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,01$
Са, ммоль/л	$2,47 \pm 0,02$	$2,28 \pm 0,01$	$2,27 \pm 0,02$	$2,24 \pm 0,02$
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
P, ммоль/л	$1,4 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,02$	$1,2 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,02$
		$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Mg, ммоль/л	$0,81 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,04$	$0,79 \pm 0,06$
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
K, ммоль/л	$4,83 \pm 0,06$	$4,35 \pm 0,17$	$4,32 \pm 0,08$	$3,41 \pm 0,12$
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
Na, ммоль/л	$142,2 \pm 0,79$	$138,1 \pm 0,60$	$135,4 \pm 0,73$	$124,4 \pm 1,60$
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
Лужна фосфатаза, Од/л	$185,0 \pm 1,23$	$179,5 \pm 1,14$	$174,4 \pm 1,11$	$168,0 \pm 2,13$
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
D, пг/мл	$59,8 \pm 0,86$	$55,1 \pm 0,57$	$48,9 \pm 0,65$	$47,1 \pm 1,7$
		$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Паратиреоїдний гормон, ПТГ, пг/мл	$50,1 \pm 0,86$	$41,5 \pm 0,48$	$35,7 \pm 0,56$	$32,2 \pm 0,68$
		$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$

**Примітка:** p - достовірність різниці показників основної і контрольної груп обстежених.

III -  $2,24 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Проте, найбільш фізіологічно активною і гомеостатично регульованою є фракція іонізованого кальцію [Денисюк, 1992]. Під час проведення дослідження рівень іонізованого кальцію у сироватці хворих з I ступенем дисбіотичних порушень кишечника дорівнював  $1,15 \pm 0,01$  ммоль/л та достовірно не відрізнявся від такої групи контролю ( $1,2 \pm 0,03$  ммоль/л, при  $p > 0,05$ ). При II і III ступенях основного захворювання концентрація вільного кальцію поступово зменшувалась (відповідно  $1,06 \pm 0,01$  і  $1,01 \pm 0,01$  ммоль/л). Розбіжність їх значень відносно контрольної групи була статистично достовірною ( $p < 0,001$  і  $p < 0,01$ ). Отже, отримані результати одного з найбільш значимих в клініці і достатньо стабільних показників мінерального обміну - концентрації кальцію в крові, вказують на порушення кальцієвого обміну у хворих на дисбактеріоз кишечника, що, можливо, призводить до зменшення його вмісту в кісткових тканинах і, як наслідок, розвиток захворювань пародонта.

На рівень кишкового всмоктування кальцію впливає забезпеченість організму фосфатами, тому що цей механізм є практично повністю фосфат-залежним. Як надлишок, так і нестача неорганічних фосфатів негативно впливають на процеси всмоктування кальцію [Любина и др., 1984; Базарнова, Морозова, 1990]. При визначенні вмісту неорганічних фосфатів в крові встанов-

лено, що досліджуваний показник у сироватці крові контрольної та основної груп з I ступенем захворювання перебував у межах норми і не мав достовірної різниці ( $p > 0,05$ ). Найбільш виражені розбіжності вмісту цього мінерального компонента крові виявлено при II і III ступені основного захворювання. При цьому у хворих з II і III ступнем дисбактеріозу концентрація неорганічного фосфату була вірогідно зменшена і склала, відповідно,  $1,2 \pm 0,02$  і  $1,1 \pm 0,02$  ммоль/л (проти  $1,4 \pm 0,02$  ммоль/л в осіб контрольної групи, при  $p < 0,001$ ).

Згідно з повідомленнями літератури [Базарнова, Морозова, 1990; Денисюк, 1992], процес всмоктування неорганічного фосфату відрізняється високою швидкістю. На регуляцію потоку фосфату із порожнини кишечника в кров'яне русло впливають різноманітні фактори (вітамін Д, лужна фосфатаза, іони кальцію, натрію, транспортні білки, характер харчування, ниркова реадсорбція та ін.). Можна припустити, що низький рівень неорганічного фосфату в сироватці крові обумовлений порушеннями його гомеостазу внаслідок дисбіотичних змін в шлунково-кишковому тракті. В свою чергу, зміни електролітного складу сироватки крові сприяють вираженим змінам у кістковій системі, в тому числі в тканинах пародонта, ведучи до розвитку дистрофічних процесів.

Значну фізіологічну і специфічну дію на процеси всмоктування кальцію і фосфору справляє вітамін Д<sub>3</sub> [Козинец, Макаров, 1997; Комаров і др., 1999; Хейту, Горн, 2009]. Методом статистичного аналізу встановлена стійка тенденція до зменшення концентрації кальцитріолу в сироватці крові основної групи порівняно з контрольною, що особливо виражено у хворих з II і III ступнями дисбіозу кишечника. Результати цих досліджень є доказом недостатності вітаміну Д<sub>3</sub> в організмі хворих на дисбактеріоз кишечника і пов'язаного з ним порушення мінерального обміну та можливим негативним впливом на стан кісткової тканини пародонта.

Відомо, що паратгормон є одним з найбільш активних гормонів, що впливає на процеси відновлення кісткової тканини, а при його нестачі в крові - активуються процеси резорбції [Козинец, Макаров, 1997]. Визначення концентрації даного кальцій-регулюючого гормону в сироватці крові основної та контрольної груп обстежених виявило, що середньостатистичні значення цього показника знаходились у межах фізіологічної норми. Однак, при цьому спостерігали чітку тенденцію до його зменшення при збільшенні важкості основного захворювання. Так, при I ступені дисбіозу кишечника показник вмісту ПТГ в крові хворих склав  $41,5 \pm 0,48$  пг/мл ( $p > 0,05$ ), при II -  $35,7 \pm 0,56$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), при III -  $32,2 \pm 0,68$  пг/мл ( $p < 0,001$ ).

Маркером мінерального обміну речовин у кістковій тканині служить лужна фосфатаза [Боровский, Леонтьев, 1991; Дмитриева, 2001]. Крім того, лужна фосфатаза приймає участь в процесах всмоктування кальцію і фосфатів, а також реабсорбції фосфатів в ниркових

канальцях, які впливають на рівень їх концентрації в крові [Денисюк, 1992]. При оцінці активності цього ферменту виявлено, що результати дослідження знаходились у межах допустимої норми. При порівняльному аналізі результатів дослідження активності лужної фосфатази в крові основної групи хворих з I і II ступнями дисбіозу кишечника і осіб контрольної групи істотних розбіжностей між показниками виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Однак, при III ступені захворювання значення досліджуваного показника мало тенденцію до зменшення та високу ступінь достовірності розбіжностей відносно контрольної групи ( $p < 0,001$ ), що підтверджувало роль лужної фосфатази у процесах всмоктування кальцію і фосфору та активну участь в їх обміні у кістковій тканині і пародонті.

Відомо, що посередником метаболізму кальцію є іони магнію [Завгородний, 2004; Гарбузова, 2007]. Виявлено даного показника плазми крові продемонструвало його незначні коливання (від  $0,79 \pm 0,06$  до  $0,84 \pm 0,04$  ммоль/л) і недостовірні розходження між середньостатистичними значеннями ( $p > 0,05$ ). Отже, у дослідній групі хворих на дисбіотичні порушення шлунково-кишкового тракту показник концентрації магнію в крові немає прогностичного значення.

При порівняльній оцінці вмісту калію в сироватці крові хворих на дисбіоз кишечника і осіб групи контролю достовірних змін цього катіону при I і II ступнях захворювання не виявлено. Так, при I ступені основного захворювання концентрація калію в крові склала  $4,35 \pm 0,17$  ммоль/л, при II -  $4,32 \pm 0,08$  ммоль/л (проти  $4,83 \pm 0,06$  ммоль/л в групі контролю,  $p > 0,05$ ). Лише у хворих на дисбіоз кишечника III ступня спостерігали зниження досліджуваного показника до  $3,41 \pm 0,12$  ммоль/л з високим ступенем ймовірності різниці відносно осіб контрольної групи (99,9%).

Визначення вмісту іншого маркера водно-електролітного балансу крові - іону натрію, виявило зміни, аналогічні дослідженням концентрації калію. При цьому розбіжність значень рівня натрію в сироватці крові обстежених хворих з I і II ступнями дисбіозу кишечника була статистично недостовірною ( $p > 0,05$ ), в той час як з III ступнем - достовірною ( $124,4 \pm 1,60$  ммоль/л проти  $142,2 \pm 0,79$  ммоль/л, при  $p < 0,001$ ).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Визначення основних гормональних регуляторів мінерального обміну в сироватці крові хворих на дисбактеріоз кишечника виявило істотні зміни рівня цих показників, які особливо виражені при II і III ступені захворювання. Можна припустити їх взаємозв'язок з деструктивними змінами в тканинах пародонта в обстежених хворих.

2. Проведені нами дослідження виявили порушення електролітного обміну в крові хворих на дисбіоз кишечника, які свідчать про їх вплив на стан тканин

пародонту та узгоджується з даними літературних джерел.

3. Враховуючи участь мінеральних речовин в метаболічних процесах, обумовлюючих гомеостаз організму, Ca, P, Mg та інші макро- і мікроелементи повинні постійно надходити для відтворення фізіологічних потреб. При цьому природнім шляхом їх поступлення являється всмоктування в шлунково-кишковому тракті. В зв'язку з цим порожнину кишечника можна розглядати як депо мінеральних солей. У кишечнику відбуваються складні фізіологічні процеси, які регулюють обмін не-

органічних електролітів між кишковим вмістом і кров'ю. Порушення складу мікрофлори, зміна її представниками екологічних ніш призводить до змін метаболічного складу кишкового вмісту з послідуочим формуванням дисбактеріозу, що сприяє порушенню процесів всмоктування мінеральних компонентів.

Перспективним є вивчення вмісту мінеральних компонентів у крові хворих на дисбактеріоз кишечника для вчасного діагностування можливого порушення обміну кальцію та подальшої лікувальної тактики захворювань пародонту.

### **Література**

- Базарнова М.А. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч.3. Клиническая биохимия /М.А.-Базарнова, В.Т.Морозова.- Киев: "Вища школа", 1990.- 300с.
- Бондаренко В.М. Дисбактериозы кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы /В.М.Бондаренко, Т.В.Мацулевич.- М.: ГЭОТАР - Медиа, 2006.- 304с.
- Боровский Е.В. Биология полости рта /Е.В.Боровский, В.К.Леонтьев.- М.: Медицина, 1991.- 304с.
- Галиулина М.В. Влияние электролитов на структурные свойства смешанной слюны человека /М.В.Галиулина, И.В.Ганзина, М.В.Анисимова //Кариес зубов и его осложнения: материалы юбилейной конф., посв. 75-летию ОГМА.- Омск, 1995.- С.41-43.
- Гарбузова В.Ю. Фізіологія крові: Навч. Посібник /Гарбузова В.Ю.- Суми: Вид-во СумДУ, 2007.- 145с.
- Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология /П.Я.Григорьев, А.В.Яковенко.- М.: 2004.- 120с.
- Денисюк В.Г. Посібник з клінічної лабораторної діагностики /В.Г.Денисюк.- Київ: "Здоров'я", 1992.- 280с.
- Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Рук-во для врачей /Ю.В.Лобзин, В.Г.Макарова, Е.Р.Корвякова и др.]- СПб: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2006.- 56с.
- Дмитриева А.А. Современные аспекты клинической пародонтологии /А.А.Дмитриева.- Москва, 2001.- 125с.
- Завгородний С.Н. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у больных с хронической почечной недостаточностью и методы их коррекции /С.Н.Завгородний //Запорожский мед. журнал.- 2004.- Т.1, №1 (22).- С.61-65.
- Козинец Г.И. Исследование системы крови в клинической практике /Г.И.-Козинец, В.А.Макаров.- М., 1997.- 150с.
- Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике /Ф.И.Комаров, Б.Ф.Коровкин, В.В.Меньшиков.- Элиста: АПП "Дженгар", 1999.- 250с.
- Лемецкая Т.И. Заболевания пародонта /Терапевтическая стоматология: Учебник /Т.И.Лемецкая, Е.В.Юоровский, Ю.Д.Барышева и др.]; под ред. проф. Е.В. Боровского.- М.: Медицина, 1989.- С.294-360.
- Любина А.Я. Клинические лабораторные исследования /А.Я.Любина, Л.П.Ильичева, Т.В.Катасонова.- Москва: "Медицина", 1984.- 390с.
- Несвижский Ю.В. Изучение изменчивости кишечного микробиоценоза человека в норме и при патологии /Ю.В.Несвижский //Вестник РАМН.- 2003.- №1.- С.49-53.
- Романенко В.Д. Физиология кальциевого обмена /В.Д.Романенко.- Изд-во "Наукова думка".- Киев, 1975.- 172с.
- Хейту У. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс /У.Хейту, М.Горн.- М., 2009.- 60с.
- Цепов Л.М. К вопросу об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) /Л.М.Цепов, А.И.Николаев, Е.Н.Жаков //Пародонтология.- 2000.- №2 (16).- С.9-13.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА**

**Кулыгина В.Н., Полищук О.В.**

**Резюме.** С целью определения характера изменений в крови при дисбиотических изменениях кишечника проведено обследование 127 больных и 40 здоровых лиц группы контроля. Установлено нарушение кальциевого обмена, что, возможно, приводит к уменьшению его содержания в костной ткани, и как следствие, развитие заболеваний пародонта. Обнаружены нарушения электролитного обмена в крови больных на дисбиоз кишечника, которые свидетельствуют об их влиянии на состояние тканей пародонта.

**Ключевые слова:** дисбактериоз кишечника, кровь, минеральный обмен, электролитный обмен, витамин Д, паратиреоидный гормон, пародонтит.

### **THE RESEARCH RESULTS OF THE MINERAL COMPONENTS AVAILABILITY IN BLOOD OF PATIENTS WITH BOWLS DISBACTERIOSIS**

**Kulygina V.M., Polishchuk O.V.**

**Summary.** In order to determine the character of changes of physicochemical behavior of mouth fluid by the disbacteriosis disturbance of bowl the examination have been performed on 127 patients (80 of them of the I stage of disease, 37 - second stage and 10 - third one) and they were compared with 40 healthy individuals of the test group. The calcium metabolism has been ascertained, that might cause the reduction of calcium in bone tissues and therefore, development of parodontosis disease. The disturbances of electrolyte metabolism in blood by patients of bowls disbacteriosis have been revealed that indicate their influence on the state of parodontosis tissues.

**Key words:** bowl disbacteriosis, blood, mineral metabolism, electrolyte metabolism, vitamin D, parathyroid hormone, periodontosis.

© Маєвський О.Є.

УДК: 611.9:575.191:612.017.1:612:656

## ОСОБЛИВОСТІ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ РОЗМІРІВ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ЛІВОГО ПЕРЕДСЕРДЯ І АОРТИ У ЮНАКІВ І ДІВЧАТ ПОДІЛЛЯ РІЗНОГО ВІКУ

Маєвський О.Є.

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** У 151 практично здорового юнака віком від 17 до 21 року і 138 дівчат віком від 16 до 20 років, мешканців Поділля, встановлені вікові та статеві особливості діаметра лівого шлуночка в діастолу і в систолу, ступеня вкорочення передньо-заднього розміру лівого шлуночка в систолу, діаметра аорти, кінцевого діастолічного розміру лівого передсердя та співвідношення кінцевого діастолічного розміру лівого передсердя до діаметра аорти при ультразвуковому дослідженні серця. Показано, що лише діаметр лівого шлуночка під час діастолу і систолу у юнаків та під час діастолу у дівчат був більшим у представників старших вікових груп. При порівнянні ультразвукових відмінностей розмірів лівого шлуночка, лівого передсердя і аорти між юнаками і дівчатами відповідного віку, усі статистично значущі відмінності встановлені на користь юнаків.

**Ключові слова:** ехокардіографія, юнацький вік, статевий диморфізм.

### Вступ

Здоров'я є нормальним атрибутом людського організму, його початковою біологічною властивістю, що складалася в процесі довготривалої біологічної еволюції, природного відбору та наступної соціальної еволюції людини та суспільства. Дуже важливо, що здоров'я через внутрішні механізми розвитку та адаптації в навколишньому середовищі змінювалось і вдосконалювалось паралельно з людиною [Воронцов, 2004; Bolonchuk et al., 2000].

На сучасному етапі однією з основних цілей діяльності лікаря є профілактика захворювань, збереження й зміцнення здоров'я людини, продовження активного періоду її життя. Важливого значення набуває індивідуальний підхід до кожної конкретної людини, у тому числі й у плані встановлення певних нормативних параметрів як організму в цілому, так і його окремих органів та систем [Койносов и др., 2003].

Медицина антропологія, мета якої полягає в розробці комплексних уявлень про межі мінливості особистісних та організменних особливостей людини для створення моделі здорової людини, диференційованої відповідно до віку, статі, етно-територіальної належності, особливостей конституції, професії та інших факторів, дозволяє ефективно вирішувати питання щодо розробки нормативних індивідуальних морфофункціональних показників здоров'я [Никитюк, Корнетов, 1997].

З віком відбувається природна втрата здоров'я, тому нормативи показників, безумовно, необхідні, щоб оцінити у конкретного пацієнта ступінь відставання, відповідності або випередження формування патологічних змін у серцево-судинній системі від його "середньостатистичного" однолітка. Розвиток сучасних неінвазивних методів дослідження серця надає інформацію про його морфофункціональні особливості. Одним з таких методів є ехокардіографія [Соколов, 2003].

Метою дослідження було встановлення особливостей ехокардіографічних розмірів лівого шлуночка, передсердя і аорти у практично здорових юнаків і дівчат Поділля різного віку.

### Матеріали та методи

На базі НДЦ Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова після первинного анкетування, проведення скринінг-оцінки стану здоров'я та детального клініко-лабораторного дослідження (ультразвукова діагностика серця, магістральних судин, щитоподібної залози, паренхіматозних органів черевної порожнини, нирок, сечового міхура, матки та яєчників; комп'ютерна томографія голови, грудної клітки і хребта; спірографія; кардіографія; реовазографія; стоматологічне обстеження; визначення основних біохімічних показників крові та рівня гормонів щитоподібної залози і яєчників) для подальшого сонографічного дослідження серця було відібрано 151 практично здорових міських юнаків віком від 17 до 21 року і 138 дівчат віком від 16 до 20 років, у третьому поколінні мешканців Подільського регіону України.

Ехокардіографічне дослідження проводили за загальноприйнятною методикою [Бобров и др., 1997] в трьох стандартних позиціях в М- і D-режимах з трансторакального доступу на апараті "Ultramark-9". Проводили визначення: діаметра лівого шлуночка (ЛШ) у діастолу і в систолу, ступеня вкорочення передньо-заднього розміру (ПЗР) ЛШ у систолу, діаметра аорти, кінцевого діастолічного розміру лівого передсердя (КДР ЛП), співвідношення КДР ЛП до діаметра аорти.

Статистична обробка отриманих результатів проведена в статистичному пакеті "STATISTICA 6.1" (належить НДЦ ВНМУ ім.М.І.Пирогова, ліцензійний №ВХХR901E246022FA) з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

### Результати. Обговорення

Нами встановлені нормативні значення ехокардіографічних параметрів лівого шлуночка, передсердя й аорти для юнаків і дівчат різного віку (табл. 1), а також вивчені вікові і статеві особливості цих показників.

Встановлено, що діаметр ЛШ під час діастолі статистично значуще менший у юнаків 18-ти років, ніж у старших осіб чоловічої статі: 19-ти ( $p < 0,05$ ), 20-ти ( $p < 0,05$ ) і 21-річних ( $p < 0,01$ ). Крім цього, прослідкована тенденція до меншого діаметра ЛШ під час діастолі у 17-річних юнаків порівняно з 21-річними особами чоловічої статі ( $p = 0,07$ ).

Діаметр ЛШ під час діастолі виявився достовірно меншим у дівчат 16-ти років, ніж у 20-річних осіб жіночої статі ( $p < 0,01$ ). Визначені також тенденції до менших значень вищевказаного ехокардіографічного показника у 16-річних дівчат порівняно з дівчатами 18-ти років ( $p = 0,07$ ) та більшого діаметра ЛШ під час діастолі у 20-річних дівчат порівняно з дівчатами 17-ти і 19-ти років (відповідно  $p = 0,06$  і  $p = 0,08$ ).

При вивченні статевих відмінностей діаметра ЛШ під час діастолі встановлено, що даний показник достовірно більший у юнаків, ніж у дівчат як відповідного біологічного ( $p < 0,001$  в усіх випадках), так і однакового календарного віку ( $p < 0,001-0,01$ ) в усіх групах порівняння. Також діаметр ЛШ під час діастолі статистично значуще більший у юнаків, ніж у дівчат в загальних групах порівняння ( $4,971 \pm 0,525$  см і  $4,284 \pm 0,497$  см,  $p < 0,001$ ).

У юнаків 18-ти років діаметр ЛШ під час систоли виявився статистично значуще меншим, ніж у 19-річних осіб чоловічої статі ( $p < 0,05$ ), аналогічна тенденція спостерігається при проведенні порівняння між юнаками 18-ти і 21-го років ( $p = 0,08$ ).

Статистично значущих вікових відмінностей та/або тенденцій до відмінностей діаметра ЛШ під час систоли у дівчат не визначено.

При вивченні статевих відмінностей діаметра ЛШ під час систоли встановлено, що даний показник достовірно більший у юнаків, ніж у дівчат як відповідного біологічного ( $p < 0,001-0,01$ ), так і однакового календарного віку ( $p < 0,001-0,01$ ) в усіх групах порівняння. Також діаметр ЛШ під час систоли статистично значуще більший у юнаків, ніж у дівчат в загальних групах порівняння ( $3,118 \pm 0,449$  см і  $2,649 \pm 0,465$  см,  $p < 0,001$ ).

Ступінь вкорочення ПЗР ЛШ під час систоли достовірно не відрізняється як серед юнаків, так і серед дівчат різного календарного віку ( $p > 0,05$  в усіх групах порівняння). Прослідковані лише незначні тенденції до більших значень вищевказаного показника у юнаків 20-ти років порівняно з 17-ти і 19-річними особами чоловічої статі ( $p = 0,09$  в обох випадках) та меншого даного показника у дівчат 19-ти років, ніж у 18-річних дівчат ( $p = 0,07$ ).

При вивченні статевих відмінностей ступеня вкорочення ПЗР ЛШ під час систоли встановлено, що вищевказаний показник статистично значуще більший лише у дівчат 18-ти років порівняно з 19-річними юнаками ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні ступеня вкорочення ПЗР ЛШ під час систоли в загальних групах осіб обох статей прослідкована незначна тенденція наявності більшого вищевка-

**Таблиця 1.** Квартильний розмах ехокардіографічних параметрів ехокардіографічних параметрів лівого шлуночка, передсердя й аорти у юнаків і дівчат різного віку.

Показники	Вік	Юнаки		Дівчата	
		25-та процентиль	75-та процентиль	25-та процентиль	75-та процентиль
Діаметр ЛШ в діастолі (см)	17ю (16д)	4,690	5,170	3,840	4,380
	18ю (17д)	4,360	5,080	3,770	4,540
	19ю (18д)	4,770	5,540	4,000	4,690
	20ю (19д)	4,840	5,350	4,040	4,575
	21ю (20д)	4,900	5,385	4,150	4,660
Діаметр ЛШ в систолі (см)	17ю (16д)	2,800	3,460	2,270	2,800
	18ю (17д)	2,620	3,230	2,330	2,840
	19ю (18д)	2,900	3,650	2,270	2,880
	20ю (19д)	2,740	3,340	2,405	2,905
	21ю (20д)	2,920	3,480	2,420	3,000
Ступінь вкорочення ПЗР ЛШ в систолі (%)	17ю (16д)	31,54	40,63	33,90	41,91
	18ю (17д)	33,83	42,06	34,39	41,29
	19ю (18д)	32,70	40,25	34,62	43,89
	20ю (19д)	35,65	43,43	31,43	42,80
	21ю (20д)	33,57	39,58	34,87	42,37
Діаметр аорти (см)	17ю (16д)	2,700	3,120	2,350	2,700
	18ю (17д)	2,770	3,150	2,400	2,540
	19ю (18д)	2,675	3,000	2,350	2,650
	20ю (19д)	2,610	2,970	2,390	2,690
	21ю (20д)	2,620	3,150	2,310	2,730
КДР ЛП (см)	17ю (16д)	2,420	2,960	2,470	2,810
	18ю (17д)	2,380	2,960	2,135	2,710
	19ю (18д)	2,420	2,920	2,360	2,805
	20ю (19д)	2,500	2,880	2,155	2,650
	21ю (20д)	2,310	2,880	2,200	2,810
Співвідношення КДР ЛП до діаметра аорти	17ю (16д)	0,810	1,030	0,930	1,200
	18ю (17д)	0,780	1,040	0,825	1,140
	19ю (18д)	0,840	1,100	0,930	1,075
	20ю (19д)	0,880	1,030	0,850	1,140
	21ю (20д)	0,850	1,010	0,880	1,080

заного показника і дівчат, ніж у юнаків ( $36,39 \pm 5,827$  % і  $38,21 \pm 6,558$  %,  $p = 0,09$ ).

Достовірних вікових відмінностей діаметра аорти у юнаків не встановлено, проте прослідкована виражена тенденція наявності меншого діаметра аорти у юнаків 20-ти років, ніж у 18-річних осіб чоловічої статі ( $p = 0,06$ ).

Статистично значущих вікових відмінностей та/або тенденцій до відмінностей діаметра аорти у дівчат не визначено.

При вивченні статевих відмінностей діаметра аорти встановлено, що даний показник достовірно більший у юнаків, ніж у дівчат як відповідного біологічного, так і однакового календарного віку ( $p < 0,001$  в усіх групах порівняння). Також діаметр аорти статистично значуще більший у юнаків, ніж у дівчат в загальних групах порівняння ( $2,860 \pm 0,329$  см і  $2,504 \pm 0,287$  см,  $p < 0,001$ ).

Статистично значущих вікових відмінностей та/або тенденцій до відмінностей КДР ЛП у юнаків не визначено.

КДР ЛП виявився статистично значуще меншим у

дівчат 19-ти років, ніж у 16-річних дівчат ( $p < 0,05$ ), аналогічна тенденція спостерігається при порівнянні вищевказаного показника у дівчат 19-ти й 18-ти років ( $p = 0,08$ ).

КДР ЛП достовірно менший у 19-річних дівчат порівняно з юнаками як 20-ти, так і 19-ти років ( $p < 0,01$  в обох випадках). Аналогічна тенденція спостерігається при проведенні порівняння між 20-річними дівчатами і юнаками відповідного біологічного ( $p = 0,07$ ) й такого ж календарного віку ( $p = 0,06$ ).

При порівнянні КДР ЛП у загальних групах осіб обох статей встановлено, що даний показник статистично значуще більший у юнаків, ніж у дівчат ( $2,685 \pm 0,377$  см і  $2,530 \pm 0,426$  см,  $p < 0,01$ ).

Співвідношення КДР ЛП до діаметра аорти статистично значуще не відрізняється у юнаків різного календарного віку.

Достовірних вікових відмінностей співвідношення КДР ЛП до діаметра аорти у дівчат також не визначено. Спостерігається лише тенденція до меншого вищевказаного показника у 19-річних дівчат порівняно з дівчатами 16-ти років ( $p = 0,08$ ).

При вивченні статевих відмінностей КДР ЛП до діаметра аорти визначено, що вищевказане співвідношення статистично значуще більше у 16-річних дівчат, ніж у 17-річних юнаків та у дівчат 18-ти років порівняно з юнаками такого ж календарного віку ( $p < 0,05$  в обох випадках).

При порівнянні КДР ЛП до діаметра аорти в загальних групах осіб обох статей встановлено, що даний показник статистично значуще більший у дівчат, ніж у юнаків ( $0,944 \pm 0,163$  і  $1,006 \pm 0,170$ ,  $p < 0,01$ ).

Таким чином, діаметр ЛШ під час систоли (у дівчат), ступінь вкорочення ПЗР ЛШ під час систоли (у юнаків і дівчат), КДР ЛП (у юнаків), діаметр аорти (у юнаків і

дівчат) та співвідношення КДР ЛП до діаметра аорти (у юнаків і дівчат) статистично значуще не відрізняються у осіб різного календарного віку. Діаметр ЛШ (під час діастолі і систоли у юнаків, під час діастолі у дівчат) виявився достовірно більшим та/або мав тенденцію до більших значень у старших осіб обох статей порівняно з молодшими.

При співставленні діаметрів ЛШ (під час систоли і діастолі), КДР ЛП та діаметра аорти у юнаків і дівчат в загальних групах, а також у юнаків і дівчат відповідного біологічного й однакового календарного віку визначені статеві відмінності даних показників у осіб юнацького віку: всі вказані показники статистично значуще більші у осіб чоловічої статі, що співпадає з результатами більшості встановленим більшістю інших дослідників [Кирьякулов и др., 1990; Петрова, 2001; Ito et al., 2001].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Більшість ехокардіографічних розмірів ЛШ, передсердя і аорти не мають статистично значущих вікових відмінностей. Лише діаметр ЛШ під час діастолі і систоли у юнаків та під час діастолі у дівчат був достовірно більшим та/або мав тенденцію до більших значень у представників старших вікових груп.

2. В усіх випадках ехокардіографічні розміри ЛШ, ЛП і аорти статистично значуще більші у юнаків, ніж у дівчат як взагалі, так і відповідних вікових груп.

У подальшому нами планується продовжити вивчення відмінностей інших ехокардіографічних параметрів у юнаків і дівчат різного віку, що дозволить скласти більш ємну картину залежності морфо-функціональних показників серця від віку.

### Література

- Бобров В.О. Ехокардіографія /В.О.Бобров, Л.А.Стаднюк, В.О.Крижанівський.- К.: Здоров'я, 1997.- 152с.
- Воронцов И.М. Проблемы охраны и коррекции развития как фундаментальная основа становления онтогенетической медицины и профилактики /И.М.Воронцов //Biomedical and Biosocial Anthropology.- 2004.- №2.- С. 14-15.
- Никитюк Б.А. Медицинская антропология и восстановительная медицина /Б.А.Никитюк, Н.А.Корнетов // Росс. морфол. ведомости.- 1997.- №2-3.- С. 141-145.
- Морфометрия сердца в норме /[Кирьякулов Г.С., Яблчанский Н.И., Шляховер В.Е., Рязцева Т.В.].- Киев: Выща школа, 1990.- 151с.
- Койносов П.Г. Конституциональный подход в комплексной оценке состояния здоровья обследуемых / П.Г.Койносов, В.Ф.Бабина, А.П.-Койносов //Научный вестник Тюменской мед. академии.- 2003.- Т.24, №2.- С.43.
- Петрова М.М. Телосложение и коронарная болезнь сердца (обзор литературы) /М.М.Петрова //Мат. конф.: "Актуальные вопросы интегративной антропологии".- Красноярск, 2001.- Т.1.- С.152-157.
- Соколов В.В. Сравнительная морфология клапанов сердца /В.В.Соколов.- Ростов-на-Дону, 2003.- 250с.
- Association of dominant somatotype of men with body structure, function during exercise, and nutritional assessment / W.W.Bolonchuk, W.A.Siders, G.I.Lykken [et al.] //Am. J. Human. Biol.- 2000.- Vol.12, №2.- P.167-180.
- Ito T. In situ morphometric analysis of left and right ventricles in fetal rats: changes in ventricular volume, mass, wall thickness, and valvular size / T.Ito, K.Harada, G.Takada //Tohoku J. Exp. Med.- 2001.- Vol.193, №1.- P.37-44.

### ОСОБЕННОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ РАЗМЕРОВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И АОРТЫ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК ПОДОЛЬЯ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Маевский А.Е.

**Резюме.** У 151 практически здоровых юношей в возрасте от 17 до 21 лет и 138 девушек в возрасте от 16 до 20 лет, жителей Подолья, установлены возрастные и половые особенности диаметра левого желудочка в диастолу и в систолу, степени укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу, диаметра аорты, конечного диастолического

размера левого предсердия и соотношения конечного диастолического размера левого предсердия к диаметру аорты при ультразвуковом исследовании сердца. Показано, что лишь диаметр левого желудочка во время диастолы и систолы у юношей и во время диастолы у девушек был большим у представителей старших возрастных групп. При сравнении ультразвуковых размеров левого желудочка, левого предсердия и аорты между юношами и девушками соответствующего возраста, все статистически значимые отличия установлены в пользу юношей.

**Ключевые слова:** эхокардиография, юношеский возраст, половой диморфизм.

**PECULIARITIES OF ECHOCARDIOGRAPHIC SIZES OF LEFT VENTRICLE, LEFT ATRIUM AND AORTA IN DIFFERENT AGE BOTH SEX ADOLESCENTS OF PODILLYA**

**Maevskiy O. E.**

**Summary.** In 151 practically healthy male adolescents aged from 17 to 21 years and in 138 females adolescents aged from 16 to 20 years, inhabitants of Podillya region, it has been determined age-specific and sex peculiarities of the left ventricle's diameter in systole and diastole, degree of decrease of the left ventricle's front-posterior size in systole, the aortal diameter, final diastolic size of the left atrium and correlation of the final left atrium diastolic size with aortal diameter at case of the ultrasound research of a heart. It is shown that only left ventricle's diameter in systole and diastole in male adolescents and in diastole in female adolescents was superior in persons of oldest age groups. Under comparison of ultrasound sizes of left ventricle, left atrium and aorta between male adolescents and female adolescents of adequate age in all cases of statistically significant differences these indices were superior in male adolescents.

**Key words:** echocardiography, adolescent age, sexual dimorphism.

© Поліщук Д.С.

УДК: 612.123:616-008.8+616,5-002(045)

**ВИВЧЕННЯ ЗМІН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ НА ФОНІ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ**

**Поліщук Д.С.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Вивчені зміни ліпідного обміну в крові у хворих на atopічний дерматит до та після проведеної комплексної медикаментозної корекції препаратами епадол та лактофільтрум, за допомогою яких досягнуто достовірної нормалізації показників ліпідного обміну.

**Ключові слова:** atopічний дерматит, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, пребіотики, сорбенти.

**Вступ**

Атопічний дерматит (АД) одне з самих поширених шкірних захворювань, етіопатогенетичні ланки якого вивчаються й до сьогодні. Захворюваність в Україні цим дерматозом щороку збільшується [Андрашко та ін., 2010].

Відомо, що в результаті активації процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих на АД має місце порушення ліпідного обміну в сироватці крові [Хайтов, 2002]. Для встановлення ролі порушень ліпідного обміну в патогенезі atopічного дерматиту необхідні комплексні дослідження, одним з яких є вивчення фракцій ліпідів в сироватці крові.

За даними деяких авторів, дисліпідемічні порушення хворих на АД характеризуються підвищенням рівня загальних ліпідів, холестерину, тригліцеридів [Малахова, 2009; Меснянкина и др., 2010]. Тому в останні роки все більший інтерес викликає можливість застосування омега-3 ПНЖК для корекції ліпідного обміну у хворих на АД.

Основний гіполіпідемічний ефект Омега-3 ПНЖК пов'язують із пригніченням синтезу ліпопротеїдів наднизької (ЛПННЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), збільшення їх кліренса та екскреції з жовчю,

змінами властивостей мембран клітин та підвищенням функціональної активності рецепторів мембран, що сприяє покращанню взаємодії ліпопротеїдів з ферментами. Крім того, омега - 3 ПНЖК знижують синтез в печінці тригліцеридів (ТГ) та аполіпопротеїну В [Малахова, 2009].

Омега-3 ПНЖК сприяють поліпшенню ендотеліальної функції, знижують утворення вільних радикалів та рівень процесів перекисного окислення ліпідів, мають протизапальні, антикоагулянтні та антигіпертензивні ефекти [Аронов, 2006; Яковлева и др., 2008; Taneva, 2006].

Таким чином, розробка методів комплексної терапії з призначенням омега-3 ПНЖК може оптимізувати терапію хворих на АД, що потребує подальшого вивчення.

Необхідно відмітити, що більш, ніж у 80% випадків алергічна патологія пов'язана з ураженням органів травлення [Шмелькова, 2001], і перше місце серед цієї патології посідає дисбактеріоз кишечника.

Проведеними в останні роки дослідженнями виявлено, що використання пребіотиків не тільки стимулює нормофлору кишечника, але й має ряд "небіфідогенних" ефектів таких, як збільшення продукції коротколанцюгових жирних кислот, зниження рівня холестерин-

размера левого предсердия и соотношения конечного диастолического размера левого предсердия к диаметру аорты при ультразвуковом исследовании сердца. Показано, что лишь диаметр левого желудочка во время диастолы и систолы у юношей и во время диастолы у девушек был большим у представителей старших возрастных групп. При сравнении ультразвуковых размеров левого желудочка, левого предсердия и аорты между юношами и девушками соответствующего возраста, все статистически значимые отличия установлены в пользу юношей.

**Ключевые слова:** эхокардиография, юношеский возраст, половой диморфизм.

**PECULIARITIES OF ECHOCARDIOGRAPHIC SIZES OF LEFT VENTRICLE, LEFT ATRIUM AND AORTA IN DIFFERENT AGE BOTH SEX ADOLESCENTS OF PODILLYA**

**Maevskiy O.E.**

**Summary.** In 151 practically healthy male adolescents aged from 17 to 21 years and in 138 females adolescents aged from 16 to 20 years, inhabitants of Podillya region, it has been determined age-specific and sex peculiarities of the left ventricle's diameter in systole and diastole, degree of decrease of the left ventricle's front-posterior size in systole, the aortal diameter, final diastolic size of the left atrium and correlation of the final left atrium diastolic size with aortal diameter at case of the ultrasound research of a heart. It is shown that only left ventricle's diameter in systole and diastole in male adolescents and in diastole in female adolescents was superior in persons of oldest age groups. Under comparison of ultrasound sizes of left ventricle, left atrium and aorta between male adolescents and female adolescents of adequate age in all cases of statistically significant differences these indices were superior in male adolescents.

**Key words:** echocardiography, adolescent age, sexual dimorphism.

© Поліщук Д.С.

УДК: 612.123:616-008.8+616,5-002(045)

**ВИВЧЕННЯ ЗМІН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ НА ФОНІ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ**

**Поліщук Д.С.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Вивчені зміни ліпідного обміну в крові у хворих на atopічний дерматит до та після проведеної комплексної медикаментозної корекції препаратами епадол та лактофільтрум, за допомогою яких досягнуто достовірної нормалізації показників ліпідного обміну.

**Ключові слова:** atopічний дерматит, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, пребіотики, сорбенти.

**Вступ**

Атопічний дерматит (АД) одне з самих поширених шкірних захворювань, етіопатогенетичні ланки якого вивчаються й до сьогодні. Захворюваність в Україні цим дерматозом щороку збільшується [Андрашко та ін., 2010].

Відомо, що в результаті активації процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих на АД має місце порушення ліпідного обміну в сироватці крові [Хаитов, 2002]. Для встановлення ролі порушень ліпідного обміну в патогенезі atopічного дерматиту необхідні комплексні дослідження, одним з яких є вивчення фракцій ліпідів в сироватці крові.

За даними деяких авторів, дисліпідемічні порушення хворих на АД характеризуються підвищенням рівня загальних ліпідів, холестерину, тригліцеридів [Малахова, 2009; Меснянкина и др., 2010]. Тому в останні роки все більший інтерес викликає можливість застосування омега-3 ПНЖК для корекції ліпідного обміну у хворих на АД.

Основний гіполіпідемічний ефект Омега-3 ПНЖК пов'язують із пригніченням синтезу ліпопротеїдів наднизької (ЛПННЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), збільшення їх кліренса та екскреції з жовчю,

змінами властивостей мембран клітин та підвищенням функціональної активності рецепторів мембран, що сприяє покращанню взаємодії ліпопротеїдів з ферментами. Крім того, омега - 3 ПНЖК знижують синтез в печінці тригліцеридів (ТГ) та аполіпопротеїну В [Малахова, 2009].

Омега-3 ПНЖК сприяють поліпшенню ендотеліальної функції, знижують утворення вільних радикалів та рівень процесів перекисного окислення ліпідів, мають протизапальні, антикоагулянтні та антигіпертензивні ефекти [Аронов, 2006; Яковлева и др., 2008; Taneva, 2006].

Таким чином, розробка методів комплексної терапії з призначенням омега-3 ПНЖК може оптимізувати терапію хворих на АД, що потребує подальшого вивчення.

Необхідно відмітити, що більш, ніж у 80% випадків алергічна патологія пов'язана з ураженням органів травлення [Шмелькова, 2001], і перше місце серед цієї патології посідає дисбактеріоз кишечника.

Проведеними в останні роки дослідженнями виявлено, що використання пребіотиків не тільки стимулює нормофлору кишечника, але й має ряд "небіфідогенних" ефектів таких, як збільшення продукції коротколанцюгових жирних кислот, зниження рівня холестерину



ну, зміну активності печінкових ферментів, анти-токсичну дію, відновлення профілю жовчних кислот у хімусі, антиканцерогенну дію тощо [Захаренко, 2010]. Тому застосування пребіотиків є виправданим у комплексному лікуванні хворих на АД.

Також у хворих на АД у гострому періоді захворювання виявляють ендотоксикаційний синдром, тому необхідним є проведення ентеросорбції [Смирнова, 2008].

Виходячи з вищенаведеного при комплексному лікуванні хворих на АД нами була надана перевага препаратам: лактофільтрум (пребіотик та одночасно сорбент, до складу якого входять 75% гідролізованого лігніну та 25% лактулози) та епадол, що містить не менше 45% омега-3 ПНЖК.

**Мета** дослідження: вивчити особливості ліпідного обміну крові у хворих на АД до та після медикаментозної комплексної корекції пацієнтів з приєднанням препаратів епадол та лактофільтрум.

### Матеріали та методи

Проведено динамічне клініко-лабораторне дослідження та комплексне лікування 49 пацієнтів (16 чоловіків, 33 жінки у віці від 14 до 60 років, середній вік  $24,0 \pm 1,5$  роки) хворих на АД з легким та середнім ступенем важкості. У всіх пацієнтів процес мав дифузний характер, знаходився у фазі загострення. Контрольну групу склали 30 здорових людей.

Усім залученим у дослідження пацієнтам визначали вміст в сироватці крові загального холестерину (ЗХС), ТГ, ЛПНЩ, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ферментативним методом [Малахова, 2009] на автоаналізаторі BioSystems (Австрія) з використанням наборів реагентів фірми BioSystems (Австрія).

Статистичну обробку даних проводили за критерієм Ст'юдента з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики з пакету статистичних програм "Statistic 6.0" і "Microsoft Excel 2002".

### Результати. Обговорення

У більшості хворих на АД до лікування було виявлено порушення ліпідного спектру сироватки крові (табл. 1), що характеризувалось збільшенням вмісту загального холестерину до  $5,35 \pm 0,10$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тригліцеридів до  $2,35 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), значним збільшенням вмісту ліпопротеїдів низької щільності до  $3,21 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) та зменшенням вмісту ліпопротеїдів високої щільності до  $0,98 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Всім хворим на АД було призначено препарат епадол в дозі 2 капс. 2 рази на добу протягом трьох місяців. Препарат лактофільтрум призначався в дозі 2 табл. 3 рази на добу за 1-1,5 години до їжі протягом двох тижнів на початку лікування. Для базисного догляду за шкірою хворих застосовувались емолієнти (зволожувально-пом'якшувальні ліпід-відновні засоби).

**Таблиця 1.** Динаміка змін ліпідного профілю у процесі комплексного лікування хворих на АД.

Показники	Основна група хворих на АД (n=49)			група контролю (n=30)
	до лікування	після 4-5 тижнів лікування	після 11-12 тижнів лікування	
ЗХС, ммоль/л	$5,35 \pm 0,10^*$	$4,94 \pm 0,11^{**}$	$4,22 \pm 0,09^\#$	$3,89 \pm 0,14$
ТГ, ммоль/л	$2,35 \pm 0,07^*$	$2,02 \pm 0,08^*$	$1,61 \pm 0,06^{\#\#}$	$0,94 \pm 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,21 \pm 0,14^{**}$	$2,9 \pm 0,13^*$	$2,03 \pm 0,07^{\#\#\#}$	$1,8 \pm 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$0,98 \pm 0,03^{**}$	$1,16 \pm 0,02^{**}$	$1,53 \pm 0,02^{\#\#\#}$	$1,51 \pm 0,04$

**Примітка:** достовірність різниці показників дослідження хворих основної групи до групи контролю \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ; достовірність різниці показників дослідження хворих основної групи до та після лікування # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,01$ ; ### -  $p < 0,001$ .

Контроль лабораторного дослідження ліпідного спектру крові пацієнтів проводиться на 4-5 тиждень та по закінченню лікування (11-12 тиждень).

Після 4-5 тижнів лікування було відмічено зниження показників ліпідного обміну: загального холестерину - до  $4,94 \pm 0,12$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тригліцеридів - до  $2,02 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ліпопротеїдів низької щільності - до  $2,9 \pm 0,13$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) та збільшення вмісту ліпопротеїдів високої щільності до  $1,16 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Наприкінці лікування - після 11-12 тижнів застосування препарату епадол за схемою, було констатовано статистично достовірне зниження величини загального холестерину до  $4,22 \pm 0,09$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тригліцеридів - до  $1,61 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), ліпопротеїдів низької щільності - до  $2,03 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) та збільшенням вмісту ліпопротеїдів високої щільності до  $1,53 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, після проведеного лікування препаратом епадол протягом 10-12 тижнів у хворих на АД відмічалось зниження рівня загального холестерину в 1,26 рази, тригліцеридів - в 1,45 рази, ліпопротеїдів низької щільності - в 1,58 рази та збільшенням вмісту ліпопротеїдів високої щільності у 1,5 рази, що наближало дані показники до рівня показників контрольної групи.

Нами було відмічено гарну переносимість даного методу лікування. При проведенні клінічної оцінки ефективності лікування виявлено клінічне одужання у 43 пацієнтів (87,8%), покращання у 6 (12,2%) - після двотижневого курсу лікування.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Комбінація препарату епадол в дозі 2 г на добу у поєднанні з препаратом лактофільтрум 6 табл. на добу є ефективною для клінічного одужання та корекції дисліпідемій у комплексному лікуванні хворих на АД.

Відсутність побічних ефектів при застосуванні препаратів епадол та лактофільтрум у лікуванні АД дає можливість у подальшому проводити курси комплексної терапії з приєднанням цих лікарських засобів як в стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

**Література**

- Андрашко Ю.В. Клінічний досвід використання препарату "Протопик" у лікуванні хворих на atopічний дерматит /Ю.В.Андрашко, І.Г.Цідило, Т.І.Чечерська//Укр. журн. дерматол. венерол. косметол.- 2010.- №4(39).- С.21-26.
- Аронов Д.М. Что важно знать практикующему врачу об убихиноне (коэнзиме Q10) /Аронов Д.М. //РМЖ.- 2006.- №4.- С.9-18.
- Захаренко С.М. Современные подходы к профилактике антибиотикассоциированной супрессии микрофлоры желудочно-кишечного тракта /Захаренко С.М. //Леч. врач.- 2010.- №11.- С.68-73.
- Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике /Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В.- Элиста: Джангарж, 1999.- 250с.
- Малахова С.М. Показники ліпідного спектра крові, азоту оксиду, маркерів запалення, антиоксидантів та їх корекція: можливості комбінованої гіполіпідемічної терапії / С.М.Малахова //Укр. терапевт. журн.- 2009.- №3.- С.43-46.
- Меснянкина О.А. Фармакологическая коррекция патологических изменений печени при хронически протекающих дерматозах инфекционного и аутоиммунного генеза / О.А.Меснянкина, О.В.Дегтярёв, В.З.Наумов //Клин. дерматол. и венерол.- 2010.- №5.- С.126-129.
- Смирнова Г.Н. Современные подходы к диагностике и лечению осложнённых форм atopического дерматита у детей /Г.Н.Смирнова//Клин. дерматол. и венерол.- 2008.- №5.- С.101-108.
- Шмелькова К.С. Комплексне лікування хворих на atopічний дерматит з урахуванням порушень перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи і ліпідного обміну: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.20 /К.С.Шмелькова.- Харків, 2001.- 23с.
- Хаитов Р.М. Атопический дерматит / Р.М.Хаитов.- М., 2002.- 99с.
- Яковлева О.А. Омега-3 жирные кислоты: от физиологического значения к доказательной медицине / О.А.Яковлева, К.Г.Марченко, А.И.Косова//Рациональная фармакотерапия.- 2008.- №2.- С.42-46.
- Taneva L. Early effects on endothelial function of torvastatin 40 mg twice daily and its with drawal /L.Taneva // Am. J. Cardiol.- 2006.- Vol.97.- P.1002-1006.

**ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

**Полищук Д.С.**

**Резюме.** Изучены изменения липидного обмена в крови у больных atopическим дерматитом до и после проведенной комплексной медикаментозной коррекции препаратами епадол и лактофилтрум, с помощью которых достигнута достоверная нормализация показателей липидного обмена.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, пребиотики, сорбенты.

**STUDY OF CHANGES OF LIPID METABOLISM OF BLOOD OF SISK WITH ATOPIC DERMATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF THE TREATMENT MADE**

**Polishchuk D.S.**

**Summary.** Changes of lipid metabolism blood of sisk with atopic dermatitis before and after correction with medicin epadol and lactofiltrum have been studied in the article. These dings assist to achieve true normalization of lipid metabolism.

**Key words:** atopic dermatitis, omega-3-polinonsaturatedfat acids, prebiotics, sorbents.

© Борис О.М., Суменко В.В., Камінський А.В., Гак І.О., Малишева І.В.

УДК: 618.15-009.611:618.146

**ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ ТА МІКСТ-ІНФЕКЦІЙ У ЖІНОК ІЗ ФОНОВИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕПІТЕЛІУ ШИЙКИ МАТКИ**

**Борис О.М.<sup>1, 2, 3</sup>, Суменко В.В.<sup>1, 2</sup>, Камінський А.В.<sup>1, 2, 3</sup>, Гак І.О.<sup>1, 2, 3</sup>, Малишева І.В.<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика (пр. Героїв Сталінграду, 16, м.Київ, 04210, Україна); <sup>2</sup>Український державний інститут репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112, Україна); <sup>3</sup>Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини (пр. Героїв Сталінграду, 16, м.Київ, 04210, Україна)

**Резюме.** Вивчено використання та ефективність препарату "Вагіклін" (капсули вагінальні, що містять 100 мг кліндаміцину фосфату, 100 мг клотримазолу виробництва "Еріка Фарма Пвт. Лтд на заводі Желнова Лабораторіз Пвт. Лтд.") в якості протимікробної терапії бактеріального вагінозу та мікст-інфекцій у жінок з фоновими процесами шийки матки. Отримана позитивна динаміка суб'єктивного та об'єктивного стану обстежуваних, зазначена добра переносимість та безпечність даного препарату.

**Ключові слова:** "Вагіклін", бактеріальний вагіноз, мікст-інфекція, фонові процеси шийки матки.

**Вступ**

У структурі всіх інфекційно-запальних захворювань жіночої репродуктивної сфери (за даними епідеміологічних досліджень) вагомий відсоток займають запальні процеси, етіологічним фактором яких виступають умов-

но патогенні бактерії та гриби, що є складовою частиною нормальної мікрофлори. Відсутність специфічної картини запалення, або безсимптомний перебіг ускладнюють діагностику таких захворювань, що сприяє хро-

Література

- Андрашко Ю.В. Клінічний досвід використання препарату "Протопик" у лікуванні хворих на atopічний дерматит /Ю.В.Андрашко, І.Г.Цідило, Т.І.Чечерська//Укр. журн. дерматол. венерол. косметол.- 2010.- №4(39).- С.21-26.
- Аронов Д.М. Что важно знать практикующему врачу об убихиноне (коэнзиме Q10) /Аронов Д.М. //РМЖ.- 2006.- №4.- С.9-18.
- Захаренко С.М. Современные подходы к профилактике антибиотикассоциированной супрессии микрофлоры желудочно-кишечного тракта /Захаренко С.М. //Леч. врач.- 2010.- №11.- С.68-73.
- Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике /Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В.- Элиста: Джангарж, 1999.- 250с.
- Малахова С.М. Показники ліпідного спектра крові, азоту оксиду, маркерів запалення, антиоксидантів та їх корекція: можливості комбінованої гіполіпідемічної терапії / С.М.Малахова //Укр. терапевт. журн.- 2009.- №3.- С.43-46.
- Меснянкина О.А. Фармакологическая коррекция патологических изменений печени при хронически протекающих дерматозах инфекционного и аутоиммунного генеза / О.А.Меснянкина, О.В.Дегтярёв, В.З.Наумов //Клин. дерматол. и венерол.- 2010.- №5.- С.126-129.
- Смирнова Г.Н. Современные подходы к диагностике и лечению осложнённых форм atopического дерматита у детей /Г.Н.Смирнова//Клин. дерматол. и венерол.- 2008.- №5.- С.101-108.
- Шмелькова К.С. Комплексне лікування хворих на atopічний дерматит з урахуванням порушень перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи і ліпідного обміну: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.20 /К.С.Шмелькова.- Харків, 2001.- 23с.
- Хаитов Р.М. Атопический дерматит / Р.М.Хаитов.- М., 2002.- 99с.
- Яковлева О.А. Омега-3 жирные кислоты: от физиологического значения к доказательной медицине / О.А.Яковлева, К.Г.Марченко, А.И.Косова//Рациональная фармакотерапия.- 2008.- №2.- С.42-46.
- Taneva L. Early effects on endothelial function of torvastatin 40 mg twice daily and its with drawal /L.Taneva // Am. J. Cardiol.- 2006.- Vol.97.- P.1002-1006.

ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Полищук Д.С.

**Резюме.** Изучены изменения липидного обмена в крови у больных atopическим дерматитом до и после проведенной комплексной медикаментозной коррекции препаратами епадол и лактофилтрум, с помощью которых достигнута достоверная нормализация показателей липидного обмена.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, пребиотики, сорбенты.

STUDY OF CHANGES OF LIPID METABOLISM OF BLOOD OF SISK WITH ATOPIC DERMATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF THE TREATMENT MADE

Polishchuk D.S.

**Summary.** Changes of lipid metabolism blood of sisk with atopic dermatitis before and after correction with medicin epadol and lactofiltrum have been studied in the article. These dings assist to achieve true normalization of lipid metabolism.

**Key words:** atopic dermatitis, omega-3-polinonsaturatedfat acids, prebiotics, sorbents.

© Борис О.М., Суменко В.В., Камінський А.В., Гак І.О., Малишева І.В.

УДК: 618.15-009.611:618.146

ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ ТА МІКСТ-ІНФЕКЦІЙ У ЖІНОК ІЗ ФОНОВИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕПІТЕЛІУ ШИЙКИ МАТКИ

Борис О.М.<sup>1, 2, 3</sup>, Суменко В.В.<sup>1, 2</sup>, Камінський А.В.<sup>1, 2, 3</sup>, Гак І.О.<sup>1, 2, 3</sup>, Малишева І.В.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика (пр. Героїв Сталінграду, 16, м.Київ, 04210, Україна); <sup>2</sup>Український державний інститут репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112, Україна); <sup>3</sup>Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини (пр. Героїв Сталінграду, 16, м.Київ, 04210, Україна)

**Резюме.** Вивчено використання та ефективність препарату "Вагіклін" (капсули вагінальні, що містять 100 мг кліндаміцину фосфату, 100 мг клотримазолу виробництва "Еріка Фарма Пвт. Лтд на заводі Желнова Лабораторіз Пвт. Лтд.") в якості протимікробної терапії бактеріального вагінозу та мікст-інфекцій у жінок з фоновими процесами шийки матки. Отримана позитивна динаміка суб'єктивного та об'єктивного стану обстежуваних, зазначена добра переносимість та безпечність даного препарату.

**Ключові слова:** "Вагіклін", бактеріальний вагіноз, мікст-інфекція, фонові процеси шийки матки.

Вступ

У структурі всіх інфекційно-запальних захворювань жіночої репродуктивної сфери (за даними епідеміологічних досліджень) вагомий відсоток займають запальні процеси, етіологічним фактором яких виступають умов-

но патогенні бактерії та гриби, що є складовою частиною нормальної мікрофлори. Відсутність специфічної картини запалення, або безсимптомний перебіг ускладнюють діагностику таких захворювань, що сприяє хро-

нізації процесу та негативно впливає на репродуктивну функцію [Адаскевич, 2001; Прилепская, 2003; Амбулаторно-поликлиническая помощь ..., 2007].

Нормальну мікрофлору сьогодні розглядають як сукупність мікробіоцинозів, котрі займають багаточисельні екологічні локуси на шкірі та слизових оболонках. Зміна кількості того, чи іншого мікроорганізму у відповідному біотопі, або появою невластивих даному місцю існування бактерій є сигналом до адаптивних, або незворотних змін у відповідному ланцюжку мікроекологічної системи [Ершов, Бочкарев, 2004; Лыкова, Петренко, 2003].

У 52% випадків хворих із запальними захворюваннями геніталій виявлені мікст-форми, а у більш, як третини (34,3%) випадків мали поєднання трьох та більше збудників. Особливостями мікст-інфекцій уrogenітального тракту є їх тривалий рецидивуючий перебіг [Ан-кирская, 2000; Никонов, Асцатурова, 2003].

Індикатором стану здоров'я жінки є вагінальна мікрофлора, яка представляє собою динамічну систему, що реагує на всі зміни гормонального та імунологічного статусів. Порушення мікроекології піхви - бактеріальний вагіноз (БВ) - найбільш широко розповсюджений стан у жінок репродуктивного віку. Це інфекційне захворювання піхви, котре характеризується дисбіотичним станом піхвового біотопу зі збільшенням кількості умовно патогенних мікроорганізмів, зміною якісного та кількісного вмісту лактобацил і виникненням характерного клінічного симптомокомплексу. При БВ відбувається елімінація лактобацил, що супроводжується колонізацією піхви переважно анаеробами та гарднерелю. Наслідком зменшення, чи відсутності фізіологічних лактобацил є недостатня кількість молочної кислоти та підвищення рН середовища піхви [Венцовский и др., 2004; Голота и др., 2005; Бадретдинова и др., 2007; Eschenback, Hiller, 2002]. До факторів розвитку БВ відносять: порушення гормонального фону; використання гормональних контрацептивів, безконтрольний прийом антибіотиків; порушення в системі місцевого імунітету; захворювання шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються дисбактеріозом кишківника; часті нераціональні спринцювання; недотримання правил особистої гігієни і гігієни статевого життя; часта зміна статевих партнерів [Кудрявцева, Ильина, 2001; Голота и др., 2005; Monif, 2001].

Бактеріальний вагіноз - це полімікробна хвороба, котра обумовлена зміною нормальної вагінальної екології з вираженою проліферацією анаеробів як у видовому, так і в кількісному відношенні. Піхвова мікрофлора у пацієнток з бактеріальним вагінозом складається з комбінації аеробних, факультативно анаеробних, оксиген-толерантних анаеробних і анаеробних мікроорганізмів, що існують у симбіозі. При бактеріальному вагінозі можуть зникати одні різновиди мікроорганізмів і з'являться інші, таким чином етіологічним фактором виступає не окремо взятий мікроб, а їх асоціація з притаманними їй специфічними біологічними особливос-

тями. Характер порушень мікрофлори піхви при БВ обумовлений спектром мікроорганізмів, що приймають участь в розвитку даного захворювання, які й обумовлюють комплекс якісних і кількісних змін в вагінальній мікрофлорі. Це відбувається за рахунок зниження кількості, чи повній відсутності лактобактерій, що продукують  $H_2O_2$ , збільшення кількості *G.vaginalis*, грамнегативних анаеробних бактерій - *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. [Амбулаторно-поликлин. помощь..., 2007].

Виділяють 2 варіанти клінічного перебігу БВ: безсимптомний та з клінічними проявами. При безсимптомному перебігу відсутні клінічні ознаки захворювання, поряд із позитивними лабораторними тестами. Другий варіант перебігу БВ (субкомпенсований та декомпенсований) характеризується тривалими (в середньому 2-3 роки), значними, рідкими, молочного чи сірого кольору виділеннями, переважно із неприємним запахом гнилої риби, що обумовлено утворенням летючих амінів (пугресцина, кадаверина, триетиламіна), частим поєднанням з патологічними процесами шийки матки, рецидивуючим перебігом. Встановлено, що при наявності тривало існуючих та значних виділень з піхви у пацієнток можливий розвиток психосоматичних порушень, у 1/3 з них - знижується працездатність, порушуються статева та дітородна функції. Особливістю БВ є його здатність до рецидивування після проведеного лікування, що спостерігається у 50% випадків [Амбулаторно-поликлиническая помощь ..., 2007; Плахова, 2007].

При I ступені БВ відмічається деяке підвищення вмісту анаеробної флори, *G.vaginalis*, зниження кількості лактобактерій при відсутності клінічної симптоматики. БВ II ступеню (субкомпенсованому) властива наявність помірно виражених клінічних проявів, значне кількісне зниження лактобактерій, ріст супутньої грамваріабельної поліморфної бактеріальної флори та виникнення в полі зору від 1 до 5 "ключових" клітин при відносно помірному лейкоцитозі (15-20 в полі зору). БВ III ступеня (декомпенсований) супроводжується вираженим симптомокомплексом і мікроскопічно характеризується повною відсутністю лактобактерій, значною кількістю "ключових" клітин. Бактеріальна флора різноманітна і в монокультурі, і в різних морфо- та видових асоціаціях [Кудрявцева, 2001].

Лікування БВ направлено на відновлення нормальної екосистеми піхви. Для цього необхідно насамперед ліквідувати облігатно анаеробний компонент мікрофлори піхви, відновити лактофлору та не допустити росту інших потенціальних збудників із групи умовно патогенних мікроорганізмів. На I етапі лікування проводиться антибактеріальна терапія, на II - використовують біопрепарати (лактобактерин, ацилакт, біфідум-бактерин, або біфідин місцево) [Тихомиров, Олейник, 2005; Бадретдинова и др., 2007; Amsel et al., 2000].

Протягом тривалого часу препаратами вибору для

етіотропної терапії БВ є метронідазол та кліндаміцин, котрі мають антианаеробний спектр дії. Проникаючи всередину мікробної клітини, метронідазол перетворюється в активну форму, зв'язується з ДНК і блокує синтез нуклеїнових кислот. При тривалому застосуванні може розвинути нейропатичний синдром. Є повідомлення про можливу мутагенну дію метронідазолу. Для лікування інфекційних захворювань геніталій широко використовують кліндаміцин. Це хлороване похідне лінкоміцину, котрий має антибактеріальну активність та легше абсорбується з кишківника. Препарат активний по відношенню до облигатно анаеробних мікроорганізмів шляхом зв'язування з рибосомами та інгибування синтезу білка. Велика частка його екскретується через кишківник.

Препарат Клотримазол - це синтетичний антимікотичний і антитрихомонадний засіб групи похідних імідазолу. Механізм дії полягає в гальмуванні синтезу ергостеролу, необхідного для побудови клітинної мембрани грибів, що призводить до порушення її проникності і наступного лізису клітини. Препарат спричиняє також підвищення проникності фосфоліпідної оболонки ліпосом, вакуолізацію цитоплазми, зниження кількості рибосом. Крім того, клотримазол пригнічує активність пероксидаз, що сприяє накопиченню в грибковій клітині перекису водню, який бере участь в її руйнуванні. Спектр дії клотримазолу достатньо широкий, котрий включає дерматофіти, дріжджові гриби, грампозитивні (стафілококи, стрептококи) і грамнегативні бактерії (*Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*), а також *Trichomonas vaginalis*, *Malassezia furfur*, *Corynebacterium minutissimum* [Ковалева, 2003; Прилепская, 2005].

Існує два шляхи введення лікарських препаратів - системний і локальний, з яких для терапії інфекційної патології піхви має перевагу локальний, що дозволяє знизити фармакологічну навантаження на організм жінки і уникнути виникнення явищ непереносимості. В теперішній час рекомендується створення оптимальних фізіологічних умов піхвового середовища та відновлення мікробіоценозу [Тихомиров, Олейник, 2005]. Серед всіх сучасних препаратів є достатня кількість для місцевої терапії бактеріального вагінозу. Відмічено, що після антибактеріальної терапії, яка ліквідує умовно патогенні мікроорганізми, не створюються умови для достатнього швидкого відновлення нормальної мікрофлори піхви. В зв'язку з цим нормалізація біоценозу піхви є одним з необхідних компонентів комплексної терапії бактеріального вагінозу [Edwards, 2004; De Vos et al., 2005].

Велику увагу сьогодні фахівці приділяють вагінальному антисептику "Вагікліну", котрий має широкий спектр дії та за малий проміжок часу дає хороший терапевтичний ефект. Слід відмітити, що необхідно віддавати перевагу вагінальним препаратам з широким спектром антибактеріальної активності, відсутністю резистентності та коротким курсом терапії. Одним із таких ефективних та безпечних препаратів для терапії бактеріального вагінозу є "Вагіклін" (капсули вагінальні, що

містять 100 мг кліндаміцину фосфату, 100 мг клотримазолу). Препарат "Вагіклін" має антибактеріальну активність відносно всіх найпоширеніших збудників вагінальних інфекцій: аеробів, грам-позитивних та грамнегативних облигатних анаеробів, анаеробних коків, бактероїдів, протозойних інфекцій, а короткий курс лікування зменшує можливість для мікроорганізмів виробити резистентність до нього та практично до нуля зводить можливість передозування. Ефект дії Вагікліну настає протягом перших 24 годин терапії, курс терапії становить 7 днів. Наявність у складі препарату кліндаміцину (що є антибіотиком групи лінкозамідів) і протигрибкового засобу широкого спектра дії з групи імідазолу - клотримазолу виключає можливість росту дріжджових грибів, нечутливих до кліндаміцину.

Кліндаміцин фосфат є складним ефіром кліндаміцину або 7-(S)-хлоролінкоміцину, напівсинтетичним антибіотиком. Кліндаміцин пригнічує синтез білків бактерій шляхом впливу на рибосоми бактерій. Цей антибіотик зв'язується переважно з рибосомальною субодиницею 50S і впливає на процес ініціації білкового ланцюга. Хоча кліндаміцину фосфат неактивний *in vitro*, *in vivo* він швидко зазнає гідролізу з утворенням кліндаміцину, який характеризується антибактеріальною активністю. Кліндаміцин активний щодо багатьох грам-позитивних аеробів, а також грам-позитивних і грамнегативних анаеробів. Він активний *in vitro* відносно мікроорганізмів, пов'язаних з бактеріальним вагінозом, включаючи *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*, *Mycoplasma hominis* та анаероби (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp.) [Анкирская, 2000; Vermeulen, 2001; Lamont et al., 2003].

Клотримазол - синтетичний антимікотичний і антитрихомонадний засіб групи похідних імідазолу. Механізм дії полягає в гальмуванні синтезу ергостеролу, необхідного для побудови клітинної мембрани грибів, що призводить до порушення її проникності і наступного лізису клітини. Препарат підвищує проникність фосфоліпідної оболонки ліпосом, вакуолізацію цитоплазми та знижує кількість рибосом. Крім того, клотримазол пригнічує активність пероксидаз, що сприяє накопиченню в грибковій клітині перекису водню, який бере участь в її руйнуванні. Спектр дії клотримазолу включає дерматофіти, дріжджові гриби, грампозитивні (стафілококи, стрептококи) і грамнегативні бактерії (*Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*), а також *Trichomonas vaginalis*, *Malassezia furfur*, *Corynebacterium minutissimum* [Прилепская, 2005; Плахова, 2007].

Мета нашого дослідження - вивчити ефективність та безпечність препарату "Вагіклін" (капсули вагінальні, що містять 100 мг кліндаміцину фосфату, 100 мг клотримазолу) як протимікробної терапії бактеріального вагінозу та мікст-інфекції у жінок з фоновими процесами шийки матки у порівнянні з вагінальними таблетками, до складу котрих входять 100 мг метронідазолу та 100 мг міконазолу нітрату.

**Таблиця 1.** Ступінь вираженості симптомів БВ та ВК.

Симптоми	Вираженість симптомів							
	Відсутня		Слабка		Помірна		Виражена	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Значні виділення з статевих шляхів білого чи сірого кольору, часто з неприємним "рибним" запахом, особливо після статевого акту чи під час менструації	9±0.9	9±2.86	32±3.2	32±4.66	47±4.7	47±4.99	12±1.2	12±3.25
Свербіж	12±1.2	12±3.25	29±2.9	29±4.54	45±4.5	45±4.97	14±1.4	14±3.47
Дизуричні розлади	74±7.4	74±4.39	15±1.5	15±3.57	8±0.8	8±2.71	3±0.3	3±1.7
Гіперемія, набряк слизової піхви	51±5.1	51±5	23±2.3	23±4.2	11±1.1	11±3.1	15±1.5	15±3.57
Печія статевих органів	30±3	30±4.51	27±2.7	27±4.44	32±3.2	32±4.66	11±1.1	11±3.1
Болючість в ділянці піхви чи промежини	77±7.7	77±4.2	11±1.1	11±3.1	7±0.7	7±2.55	5±0.5	5±2.18

**Таблиця 2.** Кількісні показники біоценозу різних біотопів організму жінок основної групи фертильного віку із БВ та ВК до та після лікування Вагікліном.

Види мікроорганізмів	Значення показників по біотопах до лікування (n=50)				Значення показників по біотопах після лікування (n=50)			
	Піхва		Цервікальний канал		Піхва		Цервікальний канал	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	41±5.8	82±5.43	41±5.8	82±5.43	2±0.28	4±2.77	-	-
<i>Mobiluncus spp.</i>	7±0.99	14±4.9	3±0.42	6±3.35	-	-	-	-
<i>Prevotella spp.</i>	3±0.42	6±3.35	3±0.42	6±3.35	-	-	-	-
<i>Mycoplasma hominis</i>	14±1.98	28±6.34	14±1.98	28±6.34	1±0.14	2±1.98	1±0.14	2±1.98
<i>U. urealyticum</i>	12±1.69	24±6.03	12±1.69	24±6.03	-	-	-	-
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	9±1.27	18±5.43	9±1.27	18±5.43	-	-	-	-
<i>Bacteroides spp.</i>	7±0.99	14±4.9	7±0.99	14±4.9	2±0.28	4±2.77	2±0.28	4±2.77
Гриби роду Кандіда	7±0.99	14±4.9	-	-	-	-	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	38±5.37	74±6.2	14±1.98	28±6.34	1±0.14	2±1.98	-	-
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	11±1.55	22±5.85	11±1.55	22±5.85	2±0.28	4±2.77	2±0.28	4±2.77
<i>Fusobacterium spp.</i>	15±2.12	30±6.48	15±2.12	30±6.48	1±0.14	2±1.98	1±0.14	2±1.98
Стафілокок епідермальний	37±5.23	74±6.2	37±5.23	74±6.2	11±1.55	22±5.85	11±1.55	22±5.85
Стрептокок фекальний	28±3.96	56±7.01	28±3.96	56±7.01	2±0.28	4±2.77	-	-
Кишкова паличка	35±4.94	70±6.48	35±4.94	70±6.48	3±0.42	6±3.35	-	-

**Примітка:**  $p < 0,05$ .

### Матеріали та методи

Для досягнення мети нашого дослідження на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика було обстежено 100 жінок із бактеріальним вагінозом та мікст-інфекцією з фоновими процесами шийки матки: ектопією циліндричного епітелію, незакінченою та закінченою доброякісною зоною трансформації, субепітеліальним ендометріозом, екзоцервіцитом, ендочервіцитом. Пацієнтки були рандомізовані на 2 групи - основну та групу порівняння. Середній вік обстежених складав від 18 до 60 років.

Всім включеним до дослідження було проведено комплексне обстеження, яке передбачало оцінку їх клінічного стану, збір анамнезу, скарг, зовнішнього і огляду в дзеркалах; кольпоскопії, бактеріологічного та бактеріоскопічного дослідження виділень. Для цитоло-

гічного, бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження за загальноприйнятою методикою забирали виділення із поверхні шийки матки, цервікального каналу та піхви. Всім пацієнткам проводили просту та розширену кольпоскопію.

Для місцевого лікування бактеріального вагінозу та мікст-інфекцій у жінок з фоновими процесами шийки матки рекомендували застосовувати препарат 7 днів. Капсулу вводили глибоко у піхву у положенні лежачи на спині, згинаючи ноги в колінах і притиснувши їх до грудей. Вводили по 1 капсулі 1 раз на добу перед сном.

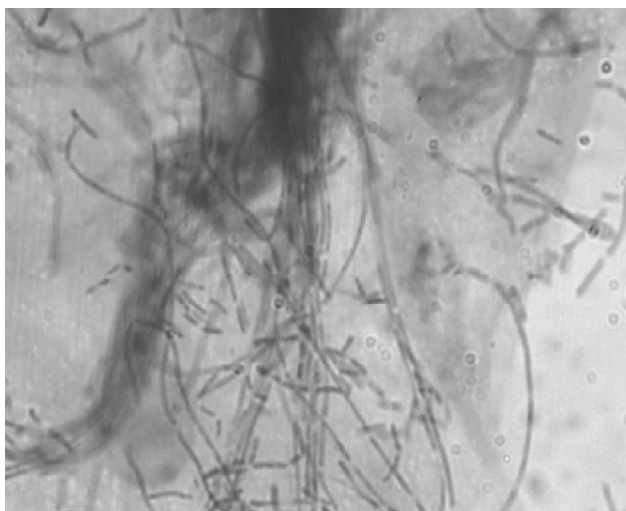
Лікування не проводили під час менструації і закінчували до її початку. Після лікування оцінювали ефективність препаратів, рівень їх безпечності та аналізували побічні ефекти. Критерієм видужання були відсутність "ключових" клітин, псевдоміцелію та хламідоспор, а також відновлення біоценозу піхви і наявність лактобактерій. По закінченню лікування проводили цитологічний, бактеріоскопічний, бактеріологічний та кольпоскопічний контроль.

Для статистичного оброблення отриманих даних використовували програму Microsoft Excel. Достовірність динаміки показників під впливом лікування оцінювали по t-критерію Ст'юдента. Достовірними вважали їх відмінності при значеннях  $p < 0,05$ .

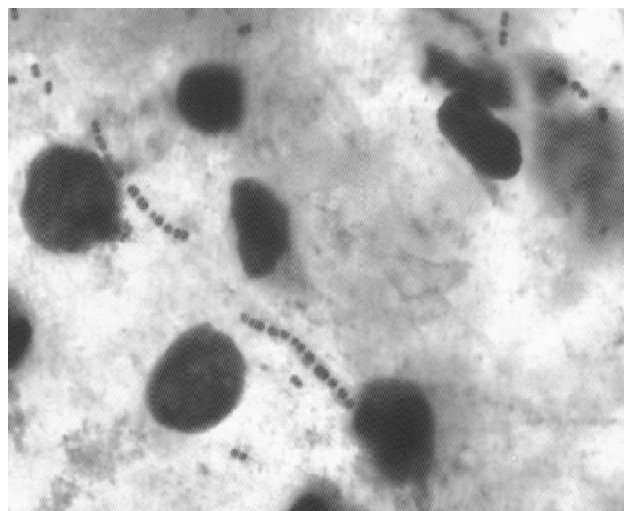
### Результати. Обговорення

Клінічні показники хворих в обох групах були однорідними. Частота різноманітних ознак і симптомів як бактеріального вагінозу, так і мікст-інфекцій (наприклад, обільні білі, виділення з статевих шляхів білого, чи сірого кольору, часто з неприємним "рибним" запахом, набряк, свербіж статевих органів, болючість, печія, гіперемія, набряк слизової піхви, дизуричні розлади) була подібною в усіх жінок (табл. 1).

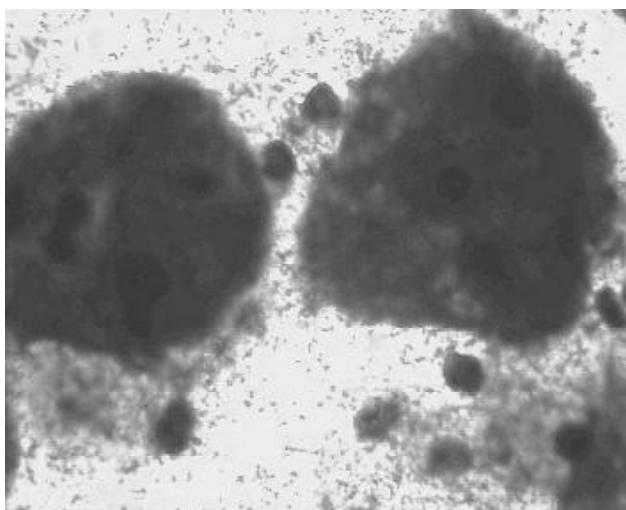
Результати проведених нами досліджень представлені в таблиці 2. В мікробному спектрі мікробіоценозу



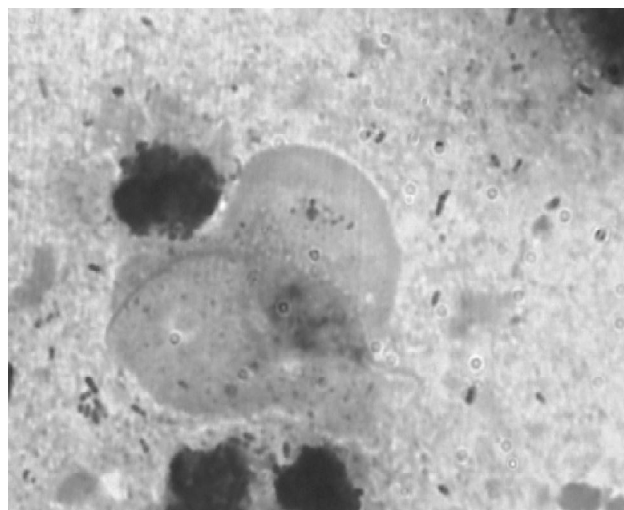
**Рис. 1.** Цитограма. Зміни, характерні для запального процесу при вагінозі, викликаним анаеробами (фузобактеріями). Фарбування за Папенгеймом. x1000.



**Рис. 3.** Цитограма. Зміни, характерні для запального процесу при стрептококовій інфекції. Фарбування за Папенгеймом. x1000.



**Рис 2.** Цитограма. Зміни, характерні для бактеріального вагінозу. Наявність "ключових" клітин, покритих кокобактеріями. Фарбування за Папенгеймом. x600.



**Рис. 4.** Цитограма. Зміни, характерні для трихомоніази, візуалізується серцеподібна трихомонада. Фарбування за Папенгеймом. x1000.

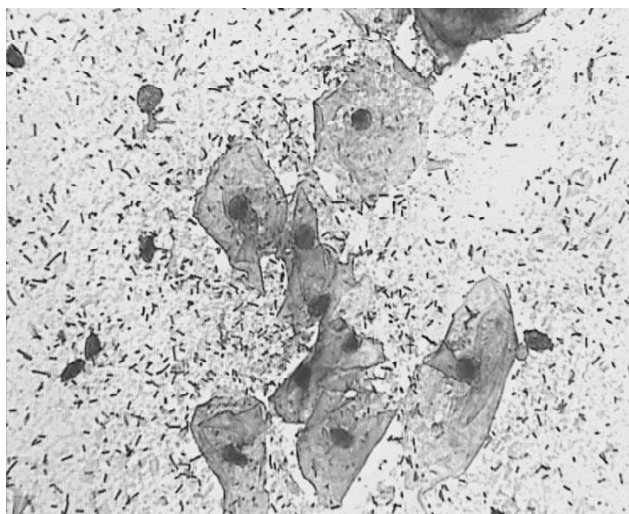
урогенітальних органів хворих із бактеріальним вагінозом і мікст-інфекцією присутня різноманітна кокко-бактеріальна мікрофлора, серед якої є представники патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, а також деякі інфекції, що передаються статевим шляхом, таких як *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*, *Mycoplasma hominis* та анаероби (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., а також *Trichomonas vaginalis*, *Malassezia furfur*, *Corynebacterium minutissimum*).

При бактеріальному вагінозі та мікст-інфекції встановлено характерне розширення судин запального характеру ("гра" судин) при гострих процесах та шиповидна гіперплазія строми ("манка") при хронічних запальних процесах.

Бактеріоскопічно визначали комоподібні зігнуті палички із загостренням однієї сторони - мобілюнкус-

формні бактерії; тонкі зігнуті палички із загостреними кінцями з обох сторін - бактероїдноформні бактерії, довгі нитчасті палички - фузобактеріоформні мікроорганізми (рис. 1).

При класичному гартнерельозі цитологічно встановлено наявність характерних "ключових" клітин, малу кількість, або повну відсутність лейкоцитів, малу кількість, або відсутність кокобактерій у міжклітинних просторах. "Ключова" клітина - це клітина поверхневого шару, на якій адгезивно прикріплена велика кількість кокобактерій. Інколи їх було так багато, що не було видно ядра клітини. Забарвлення великої кількості бактерій мікроскопічно створює феномен "чорної" клітини (рис. 2). При уреоплазмозі бактеріоскопічно на тлі запалення виявлені дуже дрібні бактерії та диплобактерії. При стрептококовій інфекції спостерігаються коки, дипло-



**Рис. 5.** Цитограма. Відновлення біоценозу. Наявність епітелію з базофільною цитоплазмою, "голих" ядер, великої кількості лактобактерій та відсутність лейкоцитів після лікування та застосування Вагікліну. Фарбування за Папаніколау. х600.

**Таблиця 3.** Кількісні показники біоценозу різних біотопів організму жінок групи порівняння фертильного віку із БВ та ВК до та після лікування (100 мг метронідазола + 100 мг міконазола нітрата).

Види мікроорганізмів	Значення показників по біотопах до лікування (n=50)				Значення показників по біотопах після лікування (n=50)			
	Піхва		Цервікальний канал		Піхва		Цервікальний канал	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	38±5.37	76±6.04	38±5.37	76±6.04	5±0.7	10±4.24	3±0.42	6±3.35
<i>Mobiluncus spp.</i>	5±0.7	10±4.24	5±0.7	10±4.24	1±0.14	2±1.98	-	-
<i>Prevotella spp.</i>	3±0.42	6±3.35	3±0.42	6±3.35	-	-	-	-
<i>Mycoplasma hominis</i>	16±2.26	32±6.6	16±2.26	32±6.6	2±0.28	4±2.77	2±0.28	4±2.77
<i>U. urealyticum</i>	11±1.55	22±5.85	11±1.55	22±5.85	2±0.28	4±2.77	2±0.28	4±2.77
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	7±0.99	14±4.9	6±0.84	12±4.6	-	-	-	-
<i>Bacteroides spp.</i>	5±0.7	10±4.24	3±0.42	6±3.35	3±0.42	6±3.35	-	-
Гриби рода Кандіда	9±1.27	18±5.43	-	-	2±0.28	4±2.77	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	37±5.23	76±6.04	12±1.69	24±6.03	2±0.28	4±2.77	2±0.28	4±2.77
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	11±1.55	22±5.85	11±1.55	22±5.85	4±0.56	8±3.84	2±0.28	4±2.77
<i>Fusobacterium spp.</i>	13±1.83	26±6.2	10±1.41	20±	1±0.14	2±1.98	1±0.14	2±1.98
Стафілокок епідермальний	35±4.94	70±6.48	35±4.94	70±6.48	14±1.98	28±6.34	14±1.98	28±6.34
Стрептокок фекальний	24±3.4	48±7.06	24±3.4	48±7.06	3±0.42	6±3.35	3±0.42	6±3.35
Кишкова паличка	37±5.23	74±6.2	37±5.23	74±6.2	7±0.99	14±4.9	5±0.7	10±4.24

**Примітка:** p<0,05.

коки, розташовані ланцюжками на тлі елементів запального процесу (рис. 3). При трихомоніазі в мазках серед лейкоцитів та дистрофічно зміненого епітелію виявляється грушо- та серцеподібні трихомонади блакитного кольору з вакуолізованою цитоплазмою (рис. 4).

Визначення видів збудників в основній групі показало, що до лікування у жінок із бактеріальним вагінозом та мікст-інфекцією найбільш високими були показники *Gardnerella vaginalis* (41±5,8 в піхві та в церві-

кальному зразку), *Mobiluncus spp.* (7±0,99 в піхві та 3±0,42 у цервікальному зразку), *Prevotella spp.* (3±0,42 в обох точках), *Mycoplasma hominis* (14±1,98 в обох точках), *U.Urealyticum* (12±1,69 в піхві та в цервікальному зразку), *Peptostreptococcus spp.* (9±1,27 в обох точках), *Bacteroides spp.* (7±0,99 в обох точках), грибів рода Кандіда (7±0,99 у піхві), *Trichomonas vaginalis* (38±5,37 у піхві та 14±1,98 у цервікальному зразку), *Corynebacterium minutissimum* (11±1,55 в обох зразках), *Fusobacterium spp.* (15±2,12 в обох зразках), стафілокок епідермальний (37±5,23 в обох зразках), стрептокок фекальний (28±3,96 у піхві та цервікальному зразку), кишкова паличка (35±4,94 в обох точках).

У групі порівняння - відповідно показники *Gardnerella vaginalis* (38±5,37 у піхві та цервікальному зразку), *Mobiluncus spp.* (5±0,7 в обох точках), *Prevotella spp.* (3±0,42 в обох точках), *Mycoplasma hominis* (16±2,26 в обох зразках), *U.Urealyticum* (12±1,69 у піхві та цервікальному зразку), *Peptostreptococcus spp.* (7±0,99 у піхві та 6±0,84 цервікальному зразку), *Bacteroides spp.* (5±0,7 та 3±0,42 відповідно), грибів рода *Candida* (9±1,27 у

піхві), *Trichomonas vaginalis* (37±5,23 в піхві та 12±1,69 у цервікальному зразку), *Corynebacterium minutissimum* (11±1,55 в обох зразках), *Fusobacterium spp.* (13±1,83 у піхві та 10±1,41 у цервікальному зразку), стафілокок епідермальний (35±4,94 в обох зразках), стрептокок фекальний (24±3,4 в обох точках), кишкова паличка (37±5,23 у піхві та цервікальному зразку).

Отримані дані показали, що видовий склад мікроорганізмів повністю попадає в спектр дії препаратів, які використовували в ході дослідження для лікування жінок із бактеріальним вагінозом і мікст-інфекцією. Результати ефективності "Вагікліна" порівняно зі стандартною схемою використання вагінальних таблеток, до складу яких входять 100 мг метронідазола

та 100 мг міконазола нітрата, відображені в таблицях 2 і 3. Обидві схеми лікування ("Вагіклін" та препарат порівняння) забезпечували бактеріологічну ефективність: 95,2% для Вагікліна та 72,4% для вагінальних таблеток, до складу яких входять 100 мг метронідазола та 100 мг міконазола нітрата з очевидною перевагою першої схеми.

Встановлено, що "Вагіклін" та комбіноване застосування "метронідазол + міконазол нітрат" мають порівню-



вану клінічну ефективність згідно показників бактеріологічного та бактеріоскопічного дослідження виділень. Показники клінічного одужання становили 96% для Вагікліна і 75,9% для метронідазола з міконазолом, що також свідчить про переваги першої схеми. На цитограмі (рис. 5) після лікування та застосування Вагікліну встановлено відновлення біоценозу, "голі" ядра, велика кількість лактобактерій та відсутність лейкоцитів.

Слід зазначити, що лікування "Вагікліном" не тільки пригнічувало патогенні мікроорганізми, але й сприяло відновленню нормального біоценозу у більшості випадків без додаткових лактобактеріопрепаратів. При цьому цитограма характеризувалася наявністю великої кількості лактобактеріоформних паличок, відсутністю іншої мікрофлори та лейкоцитів. Крім цього, при застосуванні Вагікліну встановлений більш швидкий репаративний процес при фонових захворюваннях шийки матки порівняно із застосуванням препарату порівняння.

Результати даних досліджень доводять достовірність застосування препарату "Вагіклін" (капсули вагінальні, що містять 100 мг кліндаміцину фосфату, 100 мг клотримазолу виробництва "Еріка Фарма Пвт. Лтд на заводі Желнова Лабораторіз Пвт. Лтд.") в якості протимікроб-

ної терапії бактеріального вагінозу і мікст-інфекції у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, оскільки  $p < 0,05$ , при  $n = 100$  (табл. 2, 3).

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Отримані результати показали найбільш високу ефективність застосування препарату "Вагіклін" у порівнянні з лікуванням традиційною схемою в комбінації 100 мг метронідазола та 100 мг міконазола нітрата.

2. Зручність використання, безпечність та добра переносимість препарату забезпечує високу комплаєнтність хворими рекомендованим режимом терапії.

3. Результати даних клінічних досліджень дозволяють рекомендувати схему лікування Вагікліном, як препарат вибору в лікуванні бактеріального вагінозу та мікст-інфекції у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки.

Вивчити ефективність та безпечність препарату "Вагіклін" дасть можливість у перспективі провести вивчення інших препаратів протимікробної терапії бактеріального вагінозу та мікст-інфекції для коректного вибору лікувальної тактики для жінок з фоновими процесами шийки матки.

### **Література**

- Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. - Нижний Новгород: Изд-во НГМА, Москва: Медицинская книга, 2001. - С.189-201.
- Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии /Под ред. В.А.Бенюка.- К.: Изд. дом "Здоровье Украины".- 2007.- С.512.
- Анкирская А.С. Использование интравагинальных средств менструальной гигиены и микрофлора влагалища //Информац. журнал по акушерству и гинекологии.- АГ-Инфо.- 2000, №1.- С.44-46.
- Бадретдинова Ф.Ф. Реабилитационные мероприятия при бактериальном вагинозе /Ф.Ф.Бадретдинова, М.А.Ахматгалиева, С.А.Минибаева // Вестник восстанов. медицины.- 2007.- №2.- С.62-64.
- Эффективность применения вакцины "Солкотриховак" у женщин с трихомониазом, бактериальным вагинозом и вагинальным кандидозом / Венцовский Б.М., Цыпкун А.Г., Бакшеев С.Н. [и др.] //Здоровье женщины.- 2004.- №2.- С.1-5.
- Голота В.Я., Никонюк Т.Р., Бенюк В.А. Проблема бактериального вагиноза //Укр. журнал дерматології, венерології, косметології.- 2005.- №4 (19).- С.77-80.
- Ершов Г.В. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин /Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н. //Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.- 2004.- Т.6(2):С.201-203.
- Ковалева Л.Н. Урогенитальный кандидоз //Репрод. здоровье женщины.- 2003.- №4.- С.49-52.
- Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н. Бактериальный вагиноз. Пособие для врачей.- М., 2001. - С.56.
- Лыкова С.Г., Петренко О.С. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему //Сибирский журнал дерматологии и венерологии.- 2003.- Т.4.- С.35-40.
- Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии.- М., 2003.- С.33-39.
- Плахова К.И. Бактериальный вагиноз: протокол ведения больных /Плахова К.И. //Венеролог.- 2007.- №4.- С.10-16.
- Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз. Поликлиническая гинекология. /Прилепская В.Н.- М: МЕДпресс-информ.- 2005.- С.632.
- Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы /Под ред. Прилепской В.Н.- М.: МЕДпресс, 2003.- С.265.
- Рекомендации по лечению заболеваний, передающихся половым путем.- К.: Фармацевт Практик, 2004.- С.194.
- Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.- М.- 2005.- №1.- С.30-35.
- Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., Chen K.S. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations //Am. J. Med.- 2000.- 74.- P.14-22.
- De Vos MM, Cuenca-Estrella M, Boekhout T. Vulvovaginal candidiasis in a Flemish patient population //Clin Microbiol Infect.- 2005.- Vol.11.- P.1005-1011.
- Edwards L. The diagnosis and treatment of infectious vaginitis //Dermatol Ther.- 2004.- Vol.17.- P.102-110.
- Eschenback D.A., Hiller S.L. Diagnosis and clinical manifestation of bacterial vaginosis //Am. J. Obstet. Gynecol.- 2002.- 158.- P.819-828.
- Lamont RF, Duncan SLB, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora //Obstet. Gynecol. 2003.- 101.- P.516-522.
- Vermeulen GM. Changes in vaginal flora after 2% clindamycin vaginal cream in women at high risk of preterm birth //Br. J. Obstet. Gynaecol.- 2001.- Vol.108.- P.697-700.

**ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН С ФОНОВЫМИ ПРОЦЕССАМИ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ**

**Борис О.М., Суменко В.В., Каминский А.В., Гак И.О., Малишева И.В.**

**Резюме.** Изучено применение и эффективность препарата "Вагиклин" (капсулы вагинальные, которые содержат 100 мг клиндамицина фосфата, 100 мг клотримазола производства "Эрика Фарма Пвт. Лтд на заводе Желнова Лабораториз Пвт. Лтд.") в качестве противомикробной терапии бактериального вагиноза и микст-инфекций у женщин с фоновыми процессами шейки матки. Получена положительная динамика субъективного и объективного состояния обследуемых, отмечена хорошая переносимость и безопасность данного препарата.

**Ключевые слова:** "Вагиклин", бактериальный вагиноз (БВ), микст-инфекция, фоновые процессы шейки матки.

**TREATMENT FOR BACTERIAL VAGINOSIS AND MIXED INFECTIONS OF WOMEN WITH BACKGROUND PROCESSES OF UTERINE NECK**

**Boris O.M., Sumenko V.V., Kaminskiy A.V., Gak I.O., Malysheva I.V.**

**Summary.** The usage and efficiency of "Vagiclin" (vaginal tablets with 100 mg of clindamycin phosphate and 100 mg clotrimasolum production of "Erika Pharma) as antibacterial and antifungal therapy for bacterial vaginosis and mixed infections of women with the background processes of uterine neck. We have showed a positive dynamics of women's subjective and objective status, get good reactions and saw safety of this preparations.

**Key words:** "Vagiclin", bacterial vaginosis (BV), mixed infection, background processes of uterine neck.

© Григоренко А.М.

УДК: 616.14-007.64:618.13

**ОСОБЛИВОСТІ ГОМЕОСТАЗУ ФАКТОРІВ РОСТУ У ЖІНОК З  
ВАРИКОЗНИМ РОЗШИРЕННЯМ ВЕН МАЛОГО ТАЗУ**

**Григоренко А.М.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Метою роботи стало вивчення гомеостазу основних факторів росту в різні фази оваріо-менструального циклу у жінок з варикозним розширенням вен малого тазу. Проведене дослідження демонструє активність проліферативних процесів, які можуть стимулювати патологічний ріст тканин та призводити до формування патологічних процесів в різних ланках репродуктивної системи у жінок з тазовим венозним повнокр'ям.

**Ключові слова:** варикозне розширення вен малого тазу, фактори росту, проліферативні процеси.

**Вступ**

Варикозне розширення вен малого тазу, а саме органів репродуктивної системи, на сьогоднішній день залишається однією з найменш вивчених патологій в сучасній гінекології, частота якого ще недостатньо вивчена в сучасній медицині і за даними поодиноких досліджень коливається від 5,4 до 80% [Мозес, 2005; Гаврілов та ін., 2006; Giannoukas, Dacie, 2000]. Актуальність і важливість даної проблеми підкреслює той факт, що варикозне розширення вен тазу - це патологія, що зустрічається, переважно у жінок репродуктивного віку. Але на сьогоднішній день відсутні дані відносно впливу тазового венозного стазу на виникнення та перебіг гінекологічної патології [Соколов, Цветкова, 1994; Langeron, 2002].

Поглиблені дослідження реакції клітин на гормональний вплив дозволили виявити складну систему місцевих специфічних факторів, які здійснюють контроль росту та диференціації різних видів клітин шляхом зміни їх протеолітичної активності. Серед факторів міжклітинної взаємодії важливу роль відіграють фактори росту, які стимулюють, або гальмують розподіл та диференціювання клітин, є основними переносниками їх мітогенного сигналу. На відміну від гормонів, фактори рос-

ту як правило продукуються неспецифічними клітинами, які знаходяться в різних тканинах, стимулюючи проліферативні процеси та ангиогенез, та при підвищенні їх концентрації можуть викликати деякі патологічні процеси.

Враховуючи вищесказане, метою роботи стало вивчення гомеостазу основних факторів росту в різні фази оваріо-менструального циклу у жінок з варикозним розширенням вен малого тазу в концепції дослідження патогенетичних механізмів виникнення у них вторинної гінекологічної патології.

**Матеріали та методи**

Для досягнення поставленої мети нами проведено комплексне лабораторне обстеження 350 жінок репродуктивного (18 - 45 років) віку з варикозним розширенням вен малого тазу, які були розподілені на підгрупи: I підгрупа - 127 жінок з ізольованим варикозним розширенням вен малого тазу без супутньої гінекологічної патології. II підгрупа - 223 жінки з варикозним розширенням вен малого тазу та дисгормональними порушеннями у вигляді дисфункційних маткових кровотеч, олігоменореї, пройоменореї, первинної дисме-

**ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН С ФОНОВЫМИ ПРОЦЕССАМИ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ**

**Борис О.М., Суменко В.В., Каминский А.В., Гак И.О., Малишева И.В.**

**Резюме.** Изучено применение и эффективность препарата "Вагиклин" (капсулы вагинальные, которые содержат 100 мг клиндамицина фосфата, 100 мг клотримазола производства "Эрика Фарма Пвт. Лтд на заводе Желнова Лабораториз Пвт. Лтд.") в качестве противомикробной терапии бактериального вагиноза и микст-инфекций у женщин с фоновыми процессами шейки матки. Получена положительная динамика субъективного и объективного состояния обследуемых, отмечена хорошая переносимость и безопасность данного препарата.

**Ключевые слова:** "Вагиклин", бактериальный вагиноз (БВ), микст-инфекция, фоновые процессы шейки матки.

**TREATMENT FOR BACTERIAL VAGINOSIS AND MIXED INFECTIONS OF WOMEN WITH BACKGROUND PROCESSES OF UTERINE NECK**

**Boris O.M., Sumenko V.V., Kaminskiy A.V., Gak I.O., Malysheva I.V.**

**Summary.** The usage and efficiency of "Vagiclin" (vaginal tablets with 100 mg of clindamycin phosphate and 100 mg clotrimasolum production of "Erika Pharma) as antibacterial and antifungal therapy for bacterial vaginosis and mixed infections of women with the background processes of uterine neck. We have showed a positive dynamics of women's subjective and objective status, get good reactions and saw safety of this preparations.

**Key words:** "Vagiclin", bacterial vaginosis (BV), mixed infection, background processes of uterine neck.

© Григоренко А.М.

УДК: 616.14-007.64:618.13

**ОСОБЛИВОСТІ ГОМЕОСТАЗУ ФАКТОРІВ РОСТУ У ЖІНОК З  
ВАРИКОЗНИМ РОЗШИРЕННЯМ ВЕН МАЛОГО ТАЗУ**

**Григоренко А.М.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Метою роботи стало вивчення гомеостазу основних факторів росту в різні фази оваріо-менструального циклу у жінок з варикозним розширенням вен малого тазу. Проведене дослідження демонструє активність проліферативних процесів, які можуть стимулювати патологічний ріст тканин та призводити до формування патологічних процесів в різних ланках репродуктивної системи у жінок з тазовим венозним повнокр'ям.

**Ключові слова:** варикозне розширення вен малого тазу, фактори росту, проліферативні процеси.

**Вступ**

Варикозне розширення вен малого тазу, а саме органів репродуктивної системи, на сьогоднішній день залишається однією з найменш вивчених патологій в сучасній гінекології, частота якого ще недостатньо вивчена в сучасній медицині і за даними поодиноких досліджень коливається від 5,4 до 80% [Мозес, 2005; Гаврілов та ін., 2006; Giannoukas, Dacie, 2000]. Актуальність і важливість даної проблеми підкреслює той факт, що варикозне розширення вен тазу - це патологія, що зустрічається, переважно у жінок репродуктивного віку. Але на сьогоднішній день відсутні дані відносно впливу тазового венозного стазу на виникнення та перебіг гінекологічної патології [Соколов, Цветкова, 1994; Langeron, 2002].

Поглиблені дослідження реакції клітин на гормональний вплив дозволили виявити складну систему місцевих специфічних факторів, які здійснюють контроль росту та диференціації різних видів клітин шляхом зміни їх протеолітичної активності. Серед факторів міжклітинної взаємодії важливу роль відіграють фактори росту, які стимулюють, або гальмують розподіл та диференціювання клітин, є основними переносниками їх мітогенного сигналу. На відміну від гормонів, фактори рос-

ту як правило продукуються неспецифічними клітинами, які знаходяться в різних тканинах, стимулюючи проліферативні процеси та ангиогенез, та при підвищенні їх концентрації можуть викликати деякі патологічні процеси.

Враховуючи вищесказане, метою роботи стало вивчення гомеостазу основних факторів росту в різні фази оваріо-менструального циклу у жінок з варикозним розширенням вен малого тазу в концепції дослідження патогенетичних механізмів виникнення у них вторинної гінекологічної патології.

**Матеріали та методи**

Для досягнення поставленої мети нами проведено комплексне лабораторне обстеження 350 жінок репродуктивного (18 - 45 років) віку з варикозним розширенням вен малого тазу, які були розподілені на підгрупи: I підгрупа - 127 жінок з ізольованим варикозним розширенням вен малого тазу без супутньої гінекологічної патології. II підгрупа - 223 жінки з варикозним розширенням вен малого тазу та дисгормональними порушеннями у вигляді дисфункційних маткових кровотеч, олігоменореї, пройоменореї, первинної дисме-

нореї, передменструального синдрому, функціональних кіст яєчників, мультифолікулярних яєчників, міомою матки, безпліддям. Контрольна група 100 здорових жінок репродуктивного віку.

Всім жінкам досліджуваних груп в різні фази менструального циклу було проведено визначення концентрації в сироватці крові основних факторів росту, стимулюючих проліферативні процеси та ангиогенез, а саме інсуліноподібного фактора (ІФР), епідермального фактора (ЕФР), фактора росту фіброblastів (ФРФ) та трансформуючого фактора (ТФР). Дослідження факторів росту в сироватці крові проводилось за допомогою імуноферментного аналізу з використанням імуноферментного аналізатора Multiscan.

### Результати. Обговорення

Отже, при дослідженні концентрації основних факторів роста в фолікулінову фазу циклу встановлено, що у жінок з варикозним розширенням вен та гінекологічною патологією має місце статистично вірогідне зниження показників відносно пацієнток з ізольованим варикозом тазових вен та жінок контрольної групи. Так, у жінок II підгрупи основної групи рівень ІФР становив  $61,4 \pm 1,3$  нг/мл, ЕФР -  $30,8 \pm 6,2$  пкг/мл, ФРФ -  $58,5 \pm 6,4$  пкг/мл та ТФР -  $226,2 \pm 12,1$  пкг/мл, тоді як у жінок I підгрупи основної групи концентрація факторів росту була дещо нижча проти показників контрольної групи, але ця різниця не мала статистично вірогідного значення (табл. 1).

В періовуляторну фазу менструального циклу жінки з поєднанням варикозного розширення вен малого тазу та гінекологічною патологією демонстрували збільшення концентрації основних факторів росту. Так, у жінок II підгрупи основної групи рівень ІФР становив  $214,6 \pm 3,1$  нг/мл, що було статистично вірогідно більшим ніж у пацієнток I підгрупи основної групи -  $175,1 \pm 0,9$  пкг/мл та в контрольній групі -  $169,2 \pm 5,7$  пкг/мл. Щодо показників ЕФР, то в II підгрупі основної групи концентрація останнього дорівнювала  $132,8 \pm 2,7$  пкг/мл, в I підгрупі основної групи -  $121,6 \pm 1,1$  пкг/мл та в контрольній групі -  $119,5 \pm 0,1$  пкг/мл. Рівень ФРФ та ТФР у пацієнток з варикозним розширенням вен малого тазу та гінекологічною патологією становив  $250,3 \pm 9,8$  пкг/мл та  $471,6 \pm 1,2$  пкг/мл відповідно, у жінок з ізольованим варикозом тазових вен  $221,3 \pm 1,2$  пкг/мл та  $439,2 \pm 3,6$  пкг/мл відповідно, в контрольній групі -  $212,2 \pm 1,3$  пкг/мл та  $416,3 \pm 5,9$  пкг/мл відповідно (табл. 2).

В лютеїнові фазу менструального циклу у жінок з варикозним тазових вен та гінекологічною патологією продукція факторів росту характеризувалася різким наростанням їх рівня: ІФР -  $306,7 \pm 2,8$  нг/мл, ЕФР -  $194,3 \pm 3,1$  пкг/мл, ФРФ -  $297,8 \pm 3,2$  пкг/мл та ТФР -  $419,3 \pm 2,1$  пкг/мл, проти показників жінок контрольної групи: ІФР -  $127,3 \pm 2,1$  нг/мл, ЕФР -  $89,4 \pm 1,9$  пкг/мл, ФРФ -  $171,3 \pm 2,1$  пкг/мл та ТФР -  $354,2 \pm 4,3$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ). Що стосується показників в групі пацієнток з

**Таблиця 1.** Рівень факторів росту у жінок досліджуваних груп в фолікулінову фазу менструального циклу.

Показники	Групи жінок		
	Основна група (n=350)		Контрольна група (n=100)
	I підгрупа (n=127)	II підгрупа (n=223)	
ІФР, нг/мл	$82,1 \pm 1,4^a$	$61,4 \pm 1,3^*$	$98,4 \pm 2,3$
ЕФР, пкг/мл	$64,7 \pm 2,1^a$	$30,8 \pm 6,2^*$	$70,2 \pm 0,2$
ФРФ, пкг/мл	$126,3 \pm 2,8^a$	$58,5 \pm 6,4^*$	$156,7 \pm 1,3$
ТФР, пкг/мл	$254,8 \pm 13,1^a$	$226,2 \pm 12,1^*$	$283,2 \pm 8,7$

**Примітки:** \* II підгрупа основної групи/ I підгрупа основної групи/ контрольна група ( $p < 0,05$ ). а I підгрупа основної групи /контрольна група ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Рівень факторів росту у жінок досліджуваних груп в періовуляторну фазу менструального циклу.

Показники	Групи жінок		
	Основна група (n=350)		Контрольна група (n=100)
	I підгрупа (n=127)	II підгрупа (n=223)	
ІФР, нг/мл	$175,1 \pm 0,9^a$	$214,6 \pm 3,1^*$	$169,2 \pm 5,7$
ЕФР, пкг/мл	$121,6 \pm 1,1^a$	$132,8 \pm 2,7^*$	$119,5 \pm 0,1$
ФРФ, пкг/мл	$221,3 \pm 1,2^a$	$250,3 \pm 9,8^*$	$212,2 \pm 1,3$
ТФР, пкг/мл	$439,2 \pm 3,6^a$	$471,6 \pm 1,2^*$	$416,3 \pm 5,9$

**Примітки:** \* II підгрупа основної групи/ I підгрупа основної групи/ контрольна група ( $p < 0,05$ ), а I підгрупа основної групи /контрольна група ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 3.** Рівень факторів росту у жінок досліджуваних груп в лютеїнову фазу менструального циклу.

Показники	Групи жінок		
	Основна група (n=350)		Контрольна група (n=100)
	I підгрупа (n=127)	II підгрупа (n=223)	
ІФР, нг/мл	$193,3 \pm 8,4^a$	$306,7 \pm 2,8^*$	$127,3 \pm 2,1$
ЕФР, пкг/мл	$127,9 \pm 6,7^a$	$194,3 \pm 3,1^*$	$89,4 \pm 1,9$
ФРФ, пкг/мл	$236,4 \pm 3,1^a$	$297,8 \pm 3,2^*$	$171,3 \pm 2,1$
ТФР, пкг/мл	$398,3 \pm 1,5^a$	$419,3 \pm 2,1^*$	$354,2 \pm 4,3$

**Примітка:** \* II підгрупа основної групи/ I підгрупа основної групи/ контрольна група ( $p < 0,05$ ), а I підгрупа основної групи /контрольна група ( $p > 0,05$ ).

ізольованим варикозом вен малого тазу, то вони були дещо більшими ніж в групі здорових жінок, але ця різниця не мала статистично вірогідного значення (табл. 3).

Аналізуючи динаміку концентрації основних факторів росту протягом менструального циклу встановлено, що рівень інсуліноподібного фактора росту у жінок з варикозним розширенням тазових вен та гінекологічною патологією на 2-4 день циклу був нижчим за показники пацієнток з ізольованим варикозним розширенням вен малого тазу та здорових жінок, а саме дорівнював  $61,4 \pm 1,3$  нг/мл. На 14 - 16 день рівень ІФР в II підгрупі основної групи становив  $214,6 \pm 3,1$  нг/мл та був статистично вірогідно вищим проти жінок I підгрупи основної групи та контрольної групи. На 21 - 22 день ІФР у жінок

з варикозним розширенням вен малого тазу та дисгормональними порушеннями значно перевищував показники пацієнок інших груп та становив - 306,7±2,8 нг/мл.

Концентрація ЕФР у жінок II підгрупи основної групи в ранню фолікулінову фазу менструального циклу дорівнювала 30,8±6,2 пкг/мл, що було статистично вірогідно нижче ніж у жінок I підгрупи основної групи та контрольної групи. В періовуляторну та лютеїнову фази вміст ЕФР в II підгрупі основної групи був статистично вірогідно більшим ніж в інших групах жінок та складав 132,8±2,7 пкг/мл та 194,3±3,1 пкг/мл відповідно.

За рівнем фактору росту фібробластів на 2-4 день та 14-16 день менструального циклу жінки з варикозом тазових вен та дисгормональними розладами мали статистично вірогідну відмінність проти жінок з ізольованим варикозним розширенням вен малого тазу та здоровими жінками. Так, концентрація ФРФ у цих пацієнок в I фазу циклу була нижче ніж в інших групах та дорівнювала 58,5±6,4 пкг/мл, в періовуляторну фазу - 250,3±9,8 пкг/мл. На 21-22 день циклу показник становив 297,8±3,2 пкг/мл.

Вміст ТФР протягом I фази менструального циклу у жінок II підгрупи основної групи був статистично вірогідно меншим ніж у пацієнок з I підгрупи основної групи та жінок групи контролю та становив 226,2±12,2 пкг/мл, в періовуляторну та II фазу менструального циклу перевищував аналогічні показники в інших гру-

пах - 471,6±1,2 пкг/мл та 419,3±2,1 пкг/мл.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, в результаті проведеного дослідження рівня основних факторів росту в сироватці крові протягом менструального циклу, встановлено, що у жінок з варикозним розширенням вен малого тазу та дисгормональною гінекологічною патологією спостерігається поступове збільшення їх концентрації в періовуляторну та лютеїнові фази циклу, що свідчить про активацію процесів ангиогенезу та проліферації.

2. У пацієнок з ізольованим варикозом тазових вен продукція факторів росту також характеризувалась поступовим зростанням їх концентрації протягом менструального циклу в порівнянні з жінками контрольної групи.

3. Встановлена різниця не мала статистично вірогідного значення, однак цей факт демонструє підвищену активність проліферативних процесів, які можуть стимулювати патологічний ріст тканин та призводити до формування патологічних процесів в різних ланках репродуктивної системи.

Отримані результати наштовхують до подальших досліджень етіопатогенетичних механізмів виникнення вторинної гінекологічної патології у жінок з варикозним розширенням вен малого тазу.

### Література

- Диференційна діагностика хронічного тазового болю у жінок у світлі синдрому тазового венозного повнокрів'я /С.Г.Гаврилов, А.И.Кириєнко, Ю.Е.Доброхотова [та ін.] //Рос. вісник акушера-гінеколога. - 2006, № 4. - С.22-26.
- Мозес В.Г. Варикозне розширення вен малого тазу у жінок /В.Г.Мозес // Новини медицини й фармації. - 2005. - №18 (178). - С.17.
- Соколов А.А. Варикозне розширення овариальних вен: діагностика й лікування /А.А.Соколов, Н.В.Цветкова / /Sono Ace-international. - 1999, № 4. - С.30-37.
- Langeron P. Тазовий венозний стаз, тазове розширення вен (варикоцеле): гемодинамічні, патогенетичні й клінічні проблеми, перек. із франц./P.Langeron //Rheologie, Annales Vasculaires, Avril-juin. -2002.-№2. - P.155-159.
- Giannoukas A. D. Recurrent Varicose Veins of Both Lower Limbs due to Bilateral Ovarian Vein Incompetence Surg / A. D. Giannoukas J. E. Dacie. - 2000. - № 14. - P. 397-400.

### ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАЗА ФАКТОРОВ РОСТА У ЖЕНЩИН С ВАРИКОЗНЫМ РАСШИРЕНИЕМ ВЕН МАЛОГО ТАЗА

Григоренко А.Н.

**Резюме.** Целью работы стало изучение гомеостаза основных факторов роста в разные фазы оварио-менструального цикла у женщин с варикозным расширением вен малого таза. Проведенное исследование демонстрирует активность пролиферативных процессов, которые могут стимулировать патологический рост тканей и приводит к формированию патологических процессов в разных звеньях репродуктивной системы у женщин с тазовым венозным полнокровием.

**Ключевые слова:** варикозное расширение вен малого таза, факторы роста, пролиферативные процессы.

### PECULIARITIES OF HOMEOSTASIS OF FACTORS OF GROWTH OF WOMEN WITH VARICOSE VEINS DILATATION OF SMALL PELVIS

Grigorenko A. N.

**Summary.** The aim of the work is to study the homeostasis of main factors of growth in different phases ovario-menstrual cycle of women with varicose veins dilatation of small pelvis. The conducted search shows the activity of proliferative processes which can stimulate the pathologic growth of tissues and lead to the formation of pathologic processes of different links of reproductive system of women with pelvis venous plethora.

**Key words:** varicose veins dilatation of small pelvis, factors of growth, proliferative processes.

© Коваленко Д.А.

УДК: 616-073.4-8:616.61:616-055.1:616-055.2

## ОСОБЛИВОСТІ СОНОГРАФІЧНИХ ЛІНІЙНИХ РОЗМІРІВ, ТОВЩИНИ ПАРЕНХІМИ, ОБ'ЄМУ ТА ІНДЕКСУ ФОРМИ НИРОК У ЗАГАЛЬНИХ ГРУПАХ ЧОЛОВІКІВ І ЖІНОК ПЕРШОГО ЗРІЛОГО ВІКУ ТА ПРЕДСТАВНИКІВ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ

Коваленко Д.А.

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** У роботі встановлені і проаналізовані особливості сонографічних лінійних розмірів, товщини паренхіми, об'єму та індексу форми нирок у загальних групах практично здорових чоловіків і жінок Поділля першого зрілого віку та представників різних соматотипів. Як у чоловіків, так і у жінок, у більшості випадків (за винятком індексу форми нирки), більші значення сонографічних параметрів нирок встановлені у представників мезоморфного соматотипу. Достовірно більші значення, або тенденція до більших значень більшості сонографічних параметрів нирок встановлені в чоловіків загалом та, переважно, у чоловіків мезоморфного й ендо-мезоморфного соматотипів, ніж у відповідних групах жінок. За винятком товщини нирок та товщини паренхіми в ділянці середини заднього сегмента нирки, встановлені як у чоловіків, так і у жінок взагалі та різних соматотипів достовірні прояви, або тенденції проявів асиметрії сонографічних параметрів нирок на користь лівої нирки.

**Ключові слова:** сонографічні лінійні розміри нирок, чоловіки й жінки, соматотип, асиметрія.

### Вступ

На сучасному етапі важливого значення набуває індивідуальний підхід до кожної конкретної людини у плані встановлення певних нормативних параметрів як організму в цілому, так і його окремих органів та систем. У зв'язку з цим, особливої актуальності набуває розвиток ідей інтегративної біомедичної антропології, задача якої полягає в тому, щоб "з урахуванням цілісності, багатоієрархічності та індивідуальності кожної людини з'ясувати рівні його здоров'я та їх мінливість, персоніфікувати діагностичні та лікувальні заходи, враховувати роль конституціональних й екологічних факторів ризику та благополуччя в етіології, патогенезі та патокинезі захворювань" [Никитюк, Мороз, Никитюк, 1998].

Діагностична цінність нормативних об'ємних і лінійних параметрів нирок при патологічних станах підкреслюється в багатьох роботах [Balster et al., 2001; Neuer et al., 2003; Chen et al., 2005; Wang et al., 2005], в яких за нормативи приймають показники від середньостатистичних до відносних, що є свідченням відсутності оптимального варіанту норми. Застосування середньостатистичних метричних параметрів нирок, в яких враховують вік та стать, призводить до гіпердіагностики ниркової патології [Zerin, Meyer, 2000]. Інтерес до нормативних показників, отриманих за допомогою неінвазивних методів обстеження, значно зріс, а пошуки нормативів для етнічних груп стають національними програмами [Nomasa, 2001; Lobo Sotomayor et al., 2004].

**Мета** дослідження - встановити особливості сонографічних лінійних розмірів, товщини паренхіми, об'єму та індексу форми нирок у загальних групах чоловіків і жінок Поділля першого зрілого віку та представників різних соматотипів.

### Матеріали та методи

На базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

для відбору контингенту здорового населення після анкетування 1878 добровольців було відібрано 657 міських чоловіків і 686 жінок української етнічної групи, які у третьому поколінні проживають на території Подільського регіону України. Їм, за допомогою спеціального опитувальника, було проведено повторне анкетування щодо наявності в анамнезі будь-яких захворювань в результаті чого було відібрано для подальшого обстеження 236 чоловіків і 217 жінок. Далі їм було проведено клініко-лабораторне дослідження, яке включало в себе: кардіографію; реовазографію; спірографію; сонографічну діагностику серця, магістральних судин, щитоподібної залози, паренхіматозних органів черевної порожнини, нирок, сечового міхура, матки та яєчників; стоматологічне обстеження; визначення основних біохімічних показників крові. У результаті клініко-лабораторного дослідження було відібрано 98 здорових міських чоловіків та 121 жінка Поділля.

Сонографічне дослідження обох нирок проведено за допомогою ультразвукової діагностичної системи "CAPASEE" SSA-220A (Toshiba, Японія) конвексним датчиком з робочою частотою 3.75 МГц та діагностичної ультразвукової системи Voluson 730 Pro (Австрія), конвексний датчик 4-10 МГц. Визначали: довжину і ширину (поперечний розмір) правої (ПН) і лівої нирки (ЛН), товщину (передньо-задній розмір) ПН і ЛН; товщину паренхіми верхнього й нижнього сегмента нирок та по середині латерального краю на поздовжньому перерізі; товщину паренхіми на межі між переднім верхнім сегментом і переднім нижнім сегментом (ПВС/ПНС) та в ділянці середини заднього сегмента на поперечному перерізі. Об'єм (V) кожної нирки вираховували за загальноприйнятою формулою:  $V = 0,524 \times \text{довжина нирки} \times \text{ширину нирки} \times \text{товщину нирки}$ . Індекс форми (ІФ) для кожної нирки вираховували за наступною формулою:  $\text{ІФ} = \text{довжина нирки} / (\text{ширина нирки} + \text{товщина нирки})$ .

Усім чоловікам і жінкам провели антропометричне обстеження за В.В. Бунаком [1941], визначення абсолютної кількості жирового, кісткового і м'язового компонентів маси тіла розраховували за формули J. Matiegka [1921]; крім того, м'язовий компонент - за формулами Американського інституту харчування (AIX) [Heymfield, 1982]. Оцінку соматотипу проводили за математичною схемою J. Carter і V. Heath [1990].

Після встановлення соматотипу *чоловіки* були поділені на 6 груп - ендоморфи (n=1), мезоморфи (n=44), ектоморфи (n=11), екто-мезоморфи (n=17), енто-мезоморфи (n=19) та чоловіки із середнім проміжним соматотипом (n=6); а *жінки* були поділені на 7 груп - ендоморфи (n=7), мезоморфи (n=45), ектоморфи (n=18), екто-мезоморфи (n=4), енто-мезоморфи (n=24), жінки із середнім проміжним соматотипом (n=17) та жінки із невизначеним соматотипом (n=6). Для

подальшого аналізу сонографічних розмірів нирок у чоловіків не враховували представників ендоморфного соматотипу, а у жінок - ендоморфного, екто-мезоморфного та невизначеного соматотипів.

Статистична обробка результатів дисертаційного дослідження проведена у пакеті "STATISTICA 6.1" (належить НДЦ ВНМУ ім. М.І.Пирогова, ліцензійний № ВХХР901Е246022ФА) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася, стандартні помилки та відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за допомогою t-критерія Стьюдента для незалежних вибірок, а у інших випадках - за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

**Таблиця 1.** Нормативні ехографічні значення довжини, товщини, ширини, об'єму та індексу форми правої (ПН) й лівої (ЛН) нирки у чоловіків і жінок першого зрілого віку взагалі (5 - 95 процентилі) та різних соматотипів (25 - 75 процентилі).

Показники	Соматотип	Чоловіки		Жінки	
		ПН	ЛН	ПН	ЛН
Довжина (мм)	Мезоморфний	107-118,5	108-118,5	101-114	104-116
	Ектоморфний	105-118	104-113	99,2-110	103-111
	Екто-мезомор.	108 - 121	106 - 116		
	Енто-мезом.	106 - 115	110 - 121	103,5-111,5	106,5-113,5
	Проміжний			105 - 114	101 - 115
	Взагалі	111,3-114	111,9-114,8	106,1-108,7	107,7-110,6
Ширина (мм)	Мезоморфний	46,0-52,5	49,0 - 53,75	44,0 - 51,0	47,0 - 55,0
	Ектоморфний	44,0-49,0	47,4 - 52,0	39,0 - 46,2	44,0 - 51,0
	Екто-мезомор.	45,1-50,1	48,0 - 52,0		
	Енто-мезом.	41,0-49,0	46,0 - 53,0	40,0 - 49,2	45,0 - 50,9
	Проміжний			44,0 - 48,0	45,3 - 52,0
	Взагалі	46,12-48,36	49,24-51,19	44,76-46,66	48,15-49,82
Товщина (мм)	Мезоморфний	52,0 - 58,5	48,8 - 54,25	48,0 - 55,5	48,0 - 54,0
	Ектоморфний	46,6 - 55,0	45,0 - 50,0	40,0 - 50,5	46,0 - 49,0
	Екто-мезомор.	49,8 - 56,0	47,0 - 53,0		
	Енто-мезом.	50,5 - 55,2	51,5 - 54,0	43,0 - 49,9	46,5 - 50,5
	Проміжний			44,7 - 53,0	46,5 - 51,0
	Взагалі	52,30 - 54,38	50,37-52,15	47,65-49,65	48,48-50,05
Об'єм (см <sup>3</sup> )	Мезоморфний	145,1 - 175,0	141,8-169,8	113,4-152,7	128,2-173,4
	Ектоморфний	126,8 - 155,4	119,8-153,9	88,19-123,5	107,2-138,9
	Екто-мезомор.	137,6 - 169,5	125,7-157,5		
	Енто-мезом.	116,5 - 156,0	135,0-176,3	99,78-136,4	115,9-144,0
	Проміжний			115,6-145,4	126,4-151,8
	Взагалі	143,9 - 155,8	148,1-158,8	121,2-132,4	134,0-143,8
Індекс форми (відн. од.)	Мезоморфний	1,017 - 1,153	1,028-1,165	1,047-1,156	1,027-1,132
	Ектоморфний	1,072 - 1,249	1,057-1,137	1,053-1,330	1,030-1,220
	Екто-мезомор.	1,077 - 1,196	1,024-1,242		
	Енто-мезом.	1,035 - 1,222	1,012-1,206	1,090-1,275	1,092-1,221
	Проміжний			1,071-1,222	1,097-1,220
	Взагалі	1,104 - 1,152	1,101-1,144	1,126-1,170	1,099-1,134

Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (протокол № 1 від 23 вересня 2003 року) встановлено, що матеріали дослідження не заперечують основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВОЗ та законам України.

### Результати. Обговорення

Нами встановлені *нормативні значення ехометричних параметрів нирок для чоловіків і жінок першого зрілого віку як в загальних групах, так і для осіб різних соматотипів* (табл. 1, 2), а також вивчені соматотипологічні особливості цих показників.

Зокрема, при порівнянні *довжини ПН* у чоловіків і жінок першого зрілого віку з різними типами будови тіла визначено, що вищевказаний розмір ПН статистично значуще не відрізняється як серед чоловіків, так і серед жінок різних соматотипів. Прослідкована лише незначна тенденція більшої довжини ПН у жінок із середнім проміжним соматотипом у порівнянні з жінками ектоморфного соматотипу (p=0,089). При порівнянні довжини ПН у осіб різної статі загалом та у чоловіків і жінок із відповідним (однаковим) соматотипом встановлено, що ПН статистично значуще довша у чоловіків, ніж у жінок у більшості груп порівняння: в загальній групі (p<0,001); у чоловіків-мезоморфів та енто-мезоморфів порівняно (відповідно p<0,01 і p<0,05). Простежена також незначна тенденція наявності більшої довжини ПН у чоловіків-ектоморфів, ніж у жінок із відповідним соматотипом (p=0,096). *Довжина ЛН* виявилася достовірно меншою у чоловіків-екто-

**Таблиця 2.** Нормативні ехографічні значення товщини паренхіми на повздовжньому й поперечному перерізах правої (ПН) й лівої (ЛН) нирки у чоловіків і жінок першого зрілого віку взагалі (5 - 95 процентилі) та різних соматотипів (25 - 75 процентилі).

Показники	Соматотип	Чоловіки		Жінки	
		ПН	ЛН	ПН	ЛН
Товщина паренхіми верхнього сегмента нирки (мм)	Мезоморфний	13,65 - 15,05	13,7 - 15,9	13,0 - 15,1	13,0 - 15,5
	Ектоморфний	13,1 - 14,7	13,0 - 15,1	12,5 - 14,1	12,6 - 14,8
	Екто-мезомор.	13,7 - 15,15	13,0 - 14,8		
	Ендо-мезом.	13,3 - 15,0	13,0 - 14,7	11,95 - 14,4	13,0 - 14,4
	Проміжний			13,0 - 14,1	14,0 - 14,4
	Взагалі	13,99 - 14,49	14,02-14,60	13,42-13,92	13,63-14,17
Товщина паренхіми на межі між ПНС /ПНС (мм)	Мезоморфний	13,45 - 15,9	13,7 - 15,5	13,0 - 15,1	13,5 - 15,5
	Ектоморфний	12,6 - 14,8	14,1 - 15,5	12,0 - 14,1	13,0 - 14,4
	Екто-мезомор.	13,3 - 15,2	14,1 - 15,5		
	Ендо-мезом.	12,7 - 14,8	14,0 - 15,9	12,7 - 14,4	13,7 - 15,5
	Проміжний			13,0 - 14,1	13,5 - 14,4
	Взагалі	14,04 - 14,56	14,47-15,03	13,32-13,84	13,95-14,45
Товщина паренхіми по середині латерального краю (мм)	Мезоморфний	18,2 - 22,0	19,6 - 22,0	17,3 - 20,6	17,7 - 20,9
	Ектоморфний	17,2 - 20,4	18,4 - 20,8	15,1 - 20,6	17,7 - 21,0
	Екто-мезомор.	17,0 - 20,4	18,0 - 20,2		
	Ендо-мезом.	17,5 - 20,4	18,0 - 23,0	17,3 - 18,8	18,1 - 20,1
	Проміжний			16,9 - 19,1	17,7 - 20,6
	Взагалі	18,90 - 19,90	19,74-20,64	18,22-19,03	18,84-19,59
Товщина паренхіми нижнього сегмента нирки (мм)	Мезоморфний	13,4 - 15,1	14,1 - 15,9	13,6 - 14,8	13,3 - 15,1
	Ектоморфний	12,6 - 15,5	13,3 - 15,1	12,6 - 14,4	13,0 - 14,6
	Екто-мезомор.	13,7 - 15,1	13,3 - 15,9		
	Ендо-мезом.	13,7 - 15,0	13,5 - 15,1	12,8 - 14,8	13,5 - 14,8
	Проміжний			13,7 - 14,8	13,0 - 14,8
	Взагалі	14,10 - 14,62	14,33-14,84	13,65-14,10	13,94-14,39
Товщина паренхіми в ділянці середини заднього сегмента (мм)	Мезоморфний	14,3 - 16,5	13,3 - 15,5	13,3 - 15,1	13,0 - 15,5
	Ектоморфний	13,0 - 14,8	13,7 - 15,1	12,3 - 16,0	13,0 - 14,4
	Екто-мезомор.	14,3 - 15,5	13,7 - 14,8		
	Ендо-мезом.	13,9 - 16,0	13,7 - 15,5	13,0 - 15,0	13,7 - 15,5
	Проміжний			13,5 - 14,8	12,3 - 14,8
	Взагалі	14,60 - 15,13	14,33-14,84	13,94-14,43	13,81-14,33

морфів, ніж у осіб чоловічої статі з мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p < 0,05$  в обох випадках). Вищевказаний ехометричний показник статистично значуще не відрізняється у жінок різних соматотипів, проте спостерігається тенденція меншої довжини ЛН у жінок-ектоморфів, ніж у осіб жіночої статі з мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами (відповідно  $p = 0,076$  і  $p = 0,091$ ). При вивченні статевих відмінностей вищевказаного ехометричного показника визначено, що ЛН статистично значуще довша у чоловіків в загальній групі порівняння ( $p < 0,001$ ), а також у чоловіків-мезоморфів та ендо-мезоморфів ( $p < 0,05$  в обох випадках). При визначенні **ознак асиметрії** даного розміру нирок встановлено, що ЛН виявилася достовірно довшою, ніж ПН у чоловіків із ендо-мезоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ) та у жінок в загальній групі й у осіб із мезоморфним соматотипом ( $p < 0,05$  в обох випадках). Аналогічна тенденція про-

слідкована при порівнянні довжини обох нирок у жінок із ендо-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,070$ ).

Встановлено, що **ширина (поперечний розмір) ПН** статистично значуще більша у чоловіків-мезоморфів, ніж у осіб чоловічої статі з ендо-мезоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція простежена при порівнянні вищевказаного розміру нирки у чоловіків із мезоморфним і ектоморфним соматотипами ( $p = 0,063$ ). Ширина ПН достовірно більша у жінок-мезоморфів порівняно з жінками-ектоморфами ( $p < 0,05$ ). Аналогічна виражена тенденція визначена при порівнянні вищевказаного розміру ПН у жінок з мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,052$ ). При вивченні статевих відмінностей вищевказаного ехометричного показника визначено, що ПН статистично значуще ширша у чоловіків лише в загальній групі порівняння ( $p < 0,05$ ); також прослідкована тенденція наявності ширшої правої нирки у чоловіків-мезоморфів, ніж у жінок із відповідним соматотипом ( $p = 0,086$ ). У чоловіків різних соматотипів не визначено статистично значущих відмінностей та/або тенденцій до відмінностей **ширини ЛН**. Ширина ЛН виявилася достовірно більшою у жінок-мезоморфів, ніж у жінок із ектоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ). При порівнянні ширини ЛН у осіб різної статі загалом, а також у чоловіків і жінок із відповідним (однаковим) соматотипом простежена лише виражена тенденція наявності більшої ширини ЛН у чоловіків, ніж у жінок в загальних групах порівняння ( $p = 0,058$ ). При вивченні **ознак асиметрії** нирок встановлено, що у чоловіків, ЛН достовірно ширша, ніж ПН, як загалом ( $p < 0,001$ ), так і у більшості груп порівняння: у осіб із мезоморфним, ектоморфним ( $p < 0,01$  в обох випадках) та ендо-мезоморфним ( $p < 0,001$ ) соматотипами. Аналогічна виражена тенденція визначена при порівнянні ширини ЛН і ПН у чоловіків із екто-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,056$ ). У жінок ширина ЛН статистично значуще більша, у порівнянні з ПН, як загалом ( $p < 0,001$ ), так і в усіх інших групах порівняння: у осіб із мезоморфним, ектоморфним ( $p < 0,001$  в обох випадках), ендо-мезоморфним ( $p < 0,01$ ) та середнім проміжним ( $p < 0,05$ ) соматотипами.

Визначено, що **товщина (передньо-задній розмір) ПН** статистично значуще більша у чоловіків-мезоморфів, ніж у осіб чоловічої статі з ектоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція простежена при порівнянні вищевказаного розміру нирки у чоловіків з мезоморфним і ендо-мезоморфним ( $p = 0,077$ ). Товщина ПН достовірно більша у жінок-мезоморфів, ніж у



жінок-ектоморфів й ендо-мезоморфів ( $p < 0,01$  в обох випадках). Прослідкована також тенденція наявності більшої товщини ПН у жінок із середнім проміжним соматотипом порівняно з особами жіночої статі з ендо-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,085$ ). При вивченні статевих відмінностей вищевказаного ехометричного показника визначено, що ПН статистично значуще товща у чоловіків в усіх групах порівняння: загальній групі ( $p < 0,001$ ), у чоловіків-мезоморфів ( $p < 0,001$ ), ектоморфів ( $p < 0,05$ ) та ендо-мезоморфів ( $p < 0,001$ ). **Товщина ЛН** достовірно більша у чоловіків із ендо-мезоморфним соматотипом, ніж у осіб чоловічої статі з ектоморфним ( $p < 0,01$ ) й екто-мезоморфним ( $p < 0,05$ ) соматотипами, а також у чоловіків-мезоморфів порівняно з чоловіками-ектоморфами ( $p < 0,05$ ). Прослідкована також тенденція наявності більшої товщини ЛН у чоловіків-мезоморфів у порівнянні з особами чоловічої статі з екто-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,068$ ). У жінок-мезоморфів товщина ЛН статистично значуще більша, ніж у осіб жіночої статі з іншими соматотипами: ектоморфним, ендо-мезоморфним ( $p < 0,01$  в обох випадках) і середнім проміжним ( $p < 0,05$ ). При вивченні статевих відмінностей вищевказаного ехометричного показника визначено, що ЛН достовірно товща у чоловіків, ніж у жінок в загальній групі порівняння ( $p < 0,01$ ), а також у чоловіків із ендо-мезоморфним соматотипом порівняно з жінками з відповідним соматотипом ( $p < 0,001$ ). При вивченні **ознак асиметрії** нирок встановлено, що у чоловіків передньо-задній розмір ПН достовірно більший, ніж ЛН, як в загальній групі порівняння, так і у осіб-мезоморфів ( $p < 0,001$  в обох випадках); аналогічна тенденція спостерігається й у чоловіків із екто-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,083$ ). У жінок ПН й ЛН за значеннями передньо-заднього розміру статистично значуще не відрізняються.

**Об'єм ПН** статистично значуще більший у чоловіків-мезоморфів, ніж у осіб чоловічої статі з ектоморфним й ендо-мезоморфним соматотипами ( $p < 0,05$  в обох випадках). У жінок із мезоморфним соматотипом об'єм ПН достовірно більший, ніж у осіб жіночої статі із ектоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p < 0,01$  і  $p < 0,05$  відповідно). Також об'єм ПН виявився статистично значуще більшим у жінок із середнім проміжним соматотипом, ніж у жінок-ектоморфів ( $p < 0,05$ ); аналогічна тенденція прослідковується й при порівнянні вищевказаного показника у жінок із середнім проміжним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,085$ ). При вивченні статевих відмінностей вищевказаного параметра визначено, що об'єм ПН статистично значуще більший у чоловіків, ніж у жінок в усіх групах порівняння: загальній групі ( $p < 0,001$ ), у чоловіків-мезоморфів ( $p < 0,001$ ), ектоморфів та ендо-мезоморфів ( $p < 0,05$  в обох випадках). **Об'єм ЛН** достовірно менший у чоловіків із ектоморфним соматотипом, ніж у осіб чоловічої статі з мезоморфним й ендо-мезоморфним соматотипами ( $p < 0,01$  і  $p < 0,05$  відповідно). Також про-

слідковується тенденція наявності меншого об'єму ЛН у чоловіків із екто-мезоморфним соматотипом порівняно з чоловіками із мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,056$  і  $p = 0,092$  відповідно). У жінок-мезоморфів об'єм ЛН виявився статистично значуще більшим, ніж у осіб жіночої статі з ектоморфним соматотипом ( $p < 0,01$ ). Аналогічна виражена тенденція визначена при порівнянні об'єму ЛН у жінок з мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,059$ ). Встановлено, що об'єм ЛН достовірно більший у чоловіків, ніж у жінок в загальній групі порівняння ( $p < 0,001$ ), а також у чоловіків із ендо-мезоморфним соматотипом порівняно з жінками із відповідним соматотипом ( $p < 0,01$ ). Аналогічна тенденція спостерігається при порівнянні вищевказаного показника у чоловіків і жінок із мезоморфним соматотипом ( $p = 0,092$ ). При вивченні **ознак асиметрії** об'єм ЛН виявився достовірно більшим, ніж об'єм ПН у чоловіків із ендо-мезоморфним соматотипом ( $p < 0,01$ ), а також у жінок в загальній групі ( $p < 0,001$ ) та у осіб із мезоморфним, ектоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p < 0,01-0,05$ ).

Достовірних відмінностей та/або тенденцій відмінностей **товщини паренхіми верхнього сегмента ПН** у чоловіків із різним соматотипом немає. У жінок-мезоморфів товщина паренхіми верхнього сегмента ПН достовірно більша, ніж у жінок із ектоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ). При вивченні статевих відмінностей вищевказаного ехометричного показника визначено, що товщина паренхіми верхнього сегмента ПН статистично значуще більша у чоловіків, ніж у жінок лише в загальній групі порівняння ( $p < 0,01$ ); проте прослідкована тенденція наявності більшої товщини паренхіми верхнього сегмента ПН у чоловіків-ектоморфів, ніж у жінок із відповідним соматотипом ( $p = 0,084$ ). Статистично значущих відмінностей та/або тенденцій відмінностей **товщини паренхіми верхнього сегмента ЛН** і у чоловіків і у жінок різних соматотипів не визначено. При порівнянні товщини паренхіми верхнього сегмента ЛН у чоловіків і жінок визначено, що вищевказаний показник достовірно більший у чоловіків, ніж у жінок в загальній групі порівняння ( $p < 0,05$ ). При вивченні **асиметрії** ниркових параметрів встановлено, що достовірних відмінностей та/або тенденцій відмінностей товщини паренхіми верхнього сегмента обох нирок немає як у чоловіків, так і у жінок в усіх групах порівняння.

У чоловіків-мезоморфів **товщина паренхіми на межі між ПВС/ПНС ПН** статистично значуще більша, ніж у осіб чоловічої статі з ендо-мезоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ). У жінок із мезоморфним соматотипом товщина паренхіми на межі між ПВС/ПНС ПН достовірно більша порівняно з жінками-ектоморфами ( $p < 0,05$ ). При вивченні статевих відмінностей вищевказаного ехометричного показника визначено, що товщина паренхіми на межі між ПВС/ПНС ПН статистично значуще більша у чоловіків, ніж у жінок лише в загальній групі порівнян-

ня ( $p < 0,001$ ); проте прослідкована тенденція наявності більшої **товщини паренхіми на межі між ПВС/ПНС ПН** у чоловіків-мезоморфів, ніж у жінок із відповідним соматотипом ( $p = 0,066$ ). Статистично значущих відмінностей товщини паренхіми на межі між ПВС/ПНС ЛН і у чоловіків і у жінок різних соматотипів не визначено. Проте прослідковані тенденції наявності меншої товщини паренхіми на межі між ПВС/ПНС ЛН у жінок-ектоморфів, ніж у жінок із мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,053$  і  $p = 0,090$  відповідно). При вивченні статевих відмінностей вищевказаного ехометричного показника визначено, що товщина паренхіми на межі між ПВС/ПНС ЛН статистично значуще більша у чоловіків, ніж у жінок лише в загальній групі порівняння ( $p < 0,01$ ); проте прослідкована тенденція наявності більшої товщини паренхіми на межі між ПВС/ПНС ЛН у чоловіків-ектоморфів, ніж у жінок із відповідним соматотипом ( $p = 0,062$ ). При вивченні **асиметрії** ниркових параметрів встановлено, що у чоловіків товщина паренхіми на межі між ПВС/ПНС ЛН достовірно більша, ніж ПН, як загалом, так і у осіб із ендо-мезоморфним соматотипом ( $p < 0,01$  в обох випадках). У жінок товщина паренхіми на межі між ПВС/ПНС ЛН статистично значуще більша, у порівнянні з ПН, як загалом ( $p < 0,001$ ), так і у осіб із мезоморфним та ендо-мезоморфним соматотипами ( $p < 0,05$  в обох випадках).

**Товщина паренхіми по середині латерального краю ПН на поздовжньому перерізі нирки** статистично значуще не відрізняється у чоловіків різних соматотипів, проте визначена тенденція наявності більшого вищевказаного показника у чоловіків-мезоморфів, ніж у осіб чоловічої статі із екто-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,058$ ). У жінок із мезоморфним соматотипом товщина паренхіми по середині латерального краю ПН достовірно більша порівняно з жінками-ектоморфами ( $p < 0,05$ ). Визначено, що товщина паренхіми по середині латерального краю ПН статистично значуще більша у чоловіків, ніж у жінок лише в загальній групі порівняння ( $p < 0,05$ ); проте прослідкована незначна тенденція наявності більшої товщини паренхіми по середині латерального краю ПН у чоловіків-мезоморфів, ніж у жінок із відповідним соматотипом ( $p = 0,094$ ). **Товщина паренхіми по середині латерального краю ЛН на поздовжньому перерізі нирки** у чоловіків-мезоморфів статистично значуще більша, ніж у осіб чоловічої статі з екто-мезоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ). Аналогічна незначна тенденція визначена при порівнянні вищевказаного показника у чоловіків з мезоморфним і екто-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,094$ ). Статистично значущих відмінностей та/або тенденцій відмінностей товщини паренхіми по середині латерального краю ЛН у жінок різних соматотипів не визначено. Встановлено, що товщина паренхіми по середині латерального краю ЛН статистично значуще більша у чоловіків, ніж у жінок в загальній групі порівняння ( $p < 0,01$ ) та у чоловіків-мезоморфів порівняно з жінками із відповідним сомато-

типом ( $p < 0,001$ ). При вивченні **асиметрії** ниркових параметрів встановлено, що у чоловіків товщина паренхіми по середині латерального краю ЛН достовірно більша, ніж ПН, лише в загальній групі порівняння ( $p < 0,01$ ). У жінок товщина паренхіми по середині латерального краю ЛН статистично значуще більша, у порівнянні з ПН, в загальній групі, у осіб із ектоморфним та середнім проміжним соматотипами ( $p < 0,05$  в усіх випадках); аналогічна виражена тенденція спостерігається при порівнянні вищевказаного показника ЛН і ПН у жінок із ендо-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,056$ ).

Статистично значущих відмінностей та/або тенденцій відмінностей **товщини паренхіми нижнього сегмента ПН** у чоловіків різних соматотипів не встановлено. Вищевказаний показник у жінок-мезоморфів виявився достовірно більшим, ніж у осіб жіночої статі з ектоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція визначена при порівнянні даного параметра у жінок із мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,064$ ). При вивченні статевих відмінностей товщини паренхіми нижнього сегмента ПН встановлено, що вищевказаний показник статистично значуще більший у чоловіків, ніж у жінок лише в загальній групі порівняння ( $p < 0,01$ ); проте прослідкована тенденція наявності більшої товщини паренхіми нижнього сегмента ПН у чоловіків із ендо-мезоморфним соматотипом, ніж у жінок із відповідним соматотипом ( $p = 0,084$ ). Достовірних відмінностей та/або тенденцій відмінностей **товщини паренхіми нижнього сегмента ЛН** як у чоловіків, так і у жінок різних соматотипів немає. При порівнянні товщини паренхіми нижнього сегмента ЛН у чоловіків і жінок визначено, що вищевказаний показник достовірно більший у чоловіків, ніж у жінок в загальній групі порівняння ( $p < 0,05$ ). При вивченні **асиметрії** ниркових параметрів встановлено, що у чоловіків в усіх групах порівняння немає достовірних відмінностей та/або тенденцій відмінностей товщини паренхіми нижнього сегмента обох нирок. У жінок товщина паренхіми нижнього сегмента ЛН статистично значуще більша, порівняно з правою ниркою, лише в загальній групі осіб ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що **товщина паренхіми в ділянці середини заднього сегмента ПН** статистично значуще менша у чоловіків із ектоморфним соматотипом, ніж у осіб чоловічої статі з мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p < 0,01$  і  $p < 0,05$ ). Аналогічна виражена тенденція спостерігається при порівнянні вищевказаного показника у чоловіків із ектоморфним і екто-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,051$ ). Статистично значущих відмінностей та/або тенденцій відмінностей товщини паренхіми в ділянці середини заднього сегмента ПН у жінок різних соматотипів не встановлено. При вивченні статевих відмінностей вищевказаного ехометричного показника визначено, що товщина паренхіми в ділянці середини заднього сегмента ПН достовірно більша у чоловіків, ніж у жінок в загальній групі порівняння ( $p < 0,001$ ), а також у чоловіків із мезомор-

фним і ендо-мезоморфним соматотипами порівняно з жінками із відповідними соматотипами ( $p < 0,001$  і  $p < 0,05$  відповідно). Достовірних відмінностей та/або тенденцій відмінностей товщини паренхіми в ділянці середини заднього сегмента ЛН у чоловіків різних соматотипів не встановлено. У жінок визначено, що товщина паренхіми в ділянці середини заднього сегмента ЛН статистично значуще більша у осіб із ендо-мезоморфним соматотипом, ніж у осіб із ектоморфним і середнім проміжним соматотипами ( $p < 0,05$  в обох випадках). При вивченні статевих відмінностей вищевказаного показника встановлено, що товщина паренхіми в ділянці середини заднього сегмента ЛН достовірно більша у чоловіків, ніж у жінок в загальній групі порівняння ( $p < 0,01$ ), а також у чоловіків із ектоморфним соматотипом порівняно з жінками-ектоморфами ( $p < 0,05$ ). При вивченні ознак асиметрії у чоловіків-мезоморфів товщина паренхіми в ділянці середини заднього сегмента ПН достовірно більша, ніж ЛН ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція прослідковується при порівнянні вищевказаного показника обох нирок у жінок із середнім проміжним соматотипом ( $p = 0,069$ ).

**Індекс форми ПН** виявився статистично значуще меншим у чоловіків-мезоморфів, ніж у осіб чоловічої статі із екто-мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p < 0,05$  в обох випадках). У жінок із мезоморфним соматотипом індекс форми ПН статистично значуще менший, ніж у осіб жіночої статі із ендо-мезоморфним соматотипом ( $p < 0,01$ ). Аналогічна тенденція визначена при порівнянні індексу форми ПН у жінок із мезоморфним та ектоморфним, а також мезоморфним і середнім проміжним соматотипами ( $p = 0,084$  і  $p = 0,081$  відповідно). Достовірних статевих відмінностей та/або тенденцій відмінностей індексу форми ПН не встановлено. Достовірних відмінностей та/або тенденцій відмінностей індексу форми ЛН у чоловіків різних соматотипів не встановлено. Визначено, що індекс форми ЛН статистично значуще менший у жінок-мезоморфів, ніж у осіб жіночої статі із ендо-мезоморфним соматотипом ( $p < 0,01$ ). Аналогічна виражена тенденція спостерігається при порівнянні індексу форми

ЛН у жінок-мезоморфів і жінок із середнім проміжним соматотипом ( $p = 0,056$ ). Статистично значущих статевих відмінностей та/або тенденцій відмінностей індексу форми ЛН немає. При вивченні асиметрії ниркових параметрів встановлено, що у чоловіків в усіх групах порівняння немає достовірних відмінностей та/або тенденцій відмінностей індексу форми обох нирок. У жінок індекс форми ПН виявився статистично значуще більшим, порівняно з індексом форми ЛН, лише в загальній групі осіб жіночої статі ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, у здорових міських чоловіків і жінок Поділля першого зрілого віку встановлені величини та визначена різниця сонографічних лінійних розмірів нирок та їх паренхіми, об'ємів нирок та індексу форми нирок як у загальних групах, так і у представників різних соматотипів. Виявлені прояви статевого диморфізму (в усіх випадках на користь чоловіків) та асиметрії для частини вказаних сонографічних параметрів нирок.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У більшості випадків як у чоловіків, так і у жінок, більші значення сонографічних параметрів нирок (за винятком індексу форми) встановлені у представників мезоморфного соматотипу, а менші - у представників ектоморфного соматотипу.

2. Встановлені виражені прояви статевого диморфізму сонографічних параметрів нирок, що проявляються достовірно більшими, або тенденцією до більших значень більшості параметрів нирок у чоловіків взагалі та, переважно, чоловіків із мезоморфним й ендо-мезоморфним соматотипом, ніж у відповідних групах жінок.

3. Як у чоловіків, так і у жінок взагалі та різних соматотипів встановлені достовірні прояви, або тенденції проявів асиметрії частини сонографічних параметрів нирок (у більшості випадків на користь лівої нирки).

Встановлені особливості лінійних сонографічних показників нирок у практично здорових міських чоловіків і жінок Поділля взагалі та у представників різних соматотипів дозволять у подальшому більш коректно оцінити стан здоров'я населення України.

### Література

- Бунак В.В. Антропометрия /В.В.Бунак.- М.: Учмедгиз Наркомпроса РСФСР, 1941.- 368с.
- Никитюк Б.А. Теория и практика интегративной антропологии. Очерки / Б.А.Никитюк, В.М.Мороз, Д.Б.Никитюк.- Киев-Винница: Здоров'я, 1998.- 301с.
- A multivariable assessment of renal size and growth of scarred kidneys in children / J.J.Chen, W.Mao, C.Rongviriyapanich [et al.] //J. Urol.- 2005.- Vol.174, №6.- P.2358-2362.
- Carter J.L. Somatotyping -development and applications /J.L.Carter, B.H.Heath.- Cambridge University Press.- 1990.- 504p.
- Correlation of renal ultrasonographic findings with inflammatory volume from dimercaptosuccinic acid renal scans in children with acute pyelonephritis /Y.T.Wang, N.T.Chiu, M.J.Chen [et al.] //J. Urol.- 2005.- Vol.173, №1.- P.190-194.
- Heuer R. Evaluation of renal growth by magnetic resonance imaging and computerized tomography volumes /R.Heuer, G.Sommer, L.D.Shortliffe //J. Urol.- 2003.- Vol.170, №4 (pt. 2).- P.1659-1663.
- Heymsfield S.B. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area /S.B.Heymsfield //Am.J.Clin. Nutr.- 1982.- Vol.36, №4.- P.680-690.
- Matiegka J. The testing of physical efficiency /J.Matiegka //Amer. J. Phys. Antropol.- 1921. Vol.2, №3.- P.25-38.
- Nomasa T. The standard renal volume of japanese boys and girls determined by three-dimensional ultrasonography / T.Nomasa //Kurume. Med. J.- 2001.- Vol.48, №2.- P.105-110.
- Renal size in children with normal renal 99mtc-dmsa scan: building a nomo-

gram with scintigraphic length /G.Lobo Sotomayor, D.Ladron de Guevara Hernandez, F.Arnello Viveros [et al.] // Rev. Esp. Med. Nucl. - 2004. - Vol.23, №2. - P.102-105.

Segmental expression of somatostatin receptor subtypes sst(1) and sst(2) in tubules and glomeruli of human kidney /D.A.Balster, M.S.O'doriso, M.A.Summers [et al.] //Am. J. Physiol. Renal. Physiol. -

2001. - Vol.280, №3. - P.457-465.  
Zerin J.M. Sonographic assessment of renal length in the first year /J.M.Zerin, R.D.Meyer //Pediatr. Radiol. - 2000. - Vol.30, №1. - P.52-57.

**ОСОБЕННОСТИ СОНОГРАФИЧЕСКИХ ЛИНЕЙНЫХ РАЗМЕРОВ, ТОЛЩИНЫ ПАРЕНХИМЫ, ОБЪЕМА И ИНДЕКСА ФОРМЫ ПОЧЕК В ОБЩИХ ГРУППАХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПЕРВОГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА И ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ**

**Коваленко Д.А.**

**Резюме.** В работе установлены и проанализированы особенности сонографических линейных размеров, толщины паренхимы, объема и индекса формы почек в общих группах практически здоровых мужчин и женщин Подолья первого зрелого возраста и представителей разных соматотипов. Как у мужчин, так и у женщин, в большинстве случаев (за исключением индекса формы почки), большие значения сонографических параметров почек установлены у представителей мезоморфного соматотипа. Достоверно большие значения, или тенденция больших значений большинства сонографических параметров почек установлены у мужчин вообще и, преимущественно, мужчин мезоморфного и эндо-мезоморфного соматотипов, нежели в соответствующих группах женщин. За исключением толщины почек и толщины паренхимы в участке середины заднего сегмента почки, установлены как у мужчин, так и у женщин вообще и разных соматотипов достоверные проявления, или тенденции проявлений асимметрии сонографических параметров почек в пользу левой почки.

**Ключевые слова:** сонографические линейные размеры почек, мужчины и женщины, соматотип, асимметрия.

**PECULIARITIES OF KIDNEYS SONOGRAPHIC LINEAR SIZES, PARENCHYMA THICKNESS, VOLUME AND INDEX OF KIDNEYS FORM IN GENERAL GROUPS OF MALES AND FEMALES OF THE FIRST MATURE AGE AND IN SUBSTITUTES OF DIFFERENT SOMATOTYPES**

**Kovalenko D.A.**

**Summary.** Peculiarities of kidneys sonographic linear sizes, parenchyma thickness, volume and index of kidneys form are traced and analyzed in general groups of practically healthy males and females inhabitants of Podillya of the first mature age and in substitutes of different somatotypes. Generally both in males and females (except index of kidney form) sonographic parameters of kidneys in substitutes of mesomorphic somatotype were superior. Valid superior values or trends to superior values majority sonographic parameters of kidneys marked in males of general group and, principally, in males of mesomorphic and endo-mesomorphic somatotypes than in equivalent females groups. Valid manifestations or trends to manifestations of sonographic parameters of kidneys asymmetry (except thickness of kidneys, index of parenchyma thickness in area of kidney posterior segment centre) to the advantage of the left kidney marked both in males and females of general groups and of different somatotypes.

**Key words:** sonographic linear sizes of kidneys, males and females, somatotype, asymmetry.

© Кузьміна Н.В., Серкова В.К.

УДК: 616.1: 616.127: 577.169: 616.45-001.1/3

**ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ  
ЧАСТИНА 1. КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ**

**Кузьміна Н.В., Серкова В.К.**

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Узагальнені результати обстеження 381 хворого на гіпертонічну хворобу (ГХ), 212 чоловіків і 169 жінки, середній вік 53,3±0,4 роки. ГХ II стадії діагностовано у 231 (60,6%) пацієнтів, III стадії - у 150 (39,4%). Серед хворих, що були у дослідженні резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) встановлена у 34 (8,92%) осіб, 17 чоловіків і 17 жінок. Встановлено, що найбільш значимими предикторами розвитку РАГ за даними багатофакторного аналізу з клінічних чинників є ступінь артеріальної гіпертензії (АГ) та індекс маси тіла (сила впливу за β-коефіцієнтом 71,4 і 28,6%, відповідно); з інструментальних показників - ступінь гіпертрофії лівого шлуночку (ЛШ), що визначається за товщиною задньої стінки ЛШ, знижена реакція плечової артерії на прийом нітрогліцерину, збільшення товщини інтима-медіа лівої сонної артерії та наявність рестриктивного типу трансмітрального кровотоку (сила впливу за β-коефіцієнтом складає 30,0, 31,1, 18,9 та 20,0%, відповідно).

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, резистентна артеріальна гіпертензія, предиктори, ступінь артеріальної гіпертензії, індекс маси тіла, товщина задньої стінки лівого шлуночку.

**Вступ**

Артеріальна гіпертензія (АГ), при якій застосування трьох або більше антигіпертензивних препаратів (АГП) в адекватних дозах (один з яких обов'язково повинен бути діуретик) не вдається знизити артеріальний тиск (АТ) до цільових цифр, вважається резистентною до лікування або рефрактерною АГ, за умови виключення вто-

ринного характеру АГ [Рекомендації УАК, 2008]. На сьогодні точна поширеність рефрактерної АГ невідома. За різними літературними джерелами її частота коливається в широких межах від 5% до 18% [Арутюнов, 2008; Рекомендації УАК, 2008; Guidelines Committee, 2007]. Резистентна АГ (РАГ) залишається маловивченою. Ме-

gram with scintigraphic length /G.Lobo Sotomayor, D.Ladron de Guevara Hernandez, F.Arnello Viveros [et al.] // Rev. Esp. Med. Nucl.- 2004.- Vol.23, №2.- P.102-105.

Segmental expression of somatostatin receptor subtypes sst(1) and sst(2) in tubules and glomeruli of human kidney /D.A.Balster, M.S.O'doriso, M.A.Summers [et al.] //Am. J. Physiol. Renal. Physiol.-

2001.- Vol.280, №3.- P.457-465.  
Zerin J.M. Sonographic assessment of renal length in the first year /J.M.Zerin, R.D.Meyer //Pediatr. Radiol.- 2000.- Vol.30, №1.- P.52-57.

**ОСОБЕННОСТИ СОНОГРАФИЧЕСКИХ ЛИНЕЙНЫХ РАЗМЕРОВ, ТОЛЩИНЫ ПАРЕНХИМЫ, ОБЪЕМА И ИНДЕКСА ФОРМЫ ПОЧЕК В ОБЩИХ ГРУППАХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПЕРВОГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА И ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ**

**Коваленко Д.А.**

**Резюме.** В работе установлены и проанализированы особенности сонографических линейных размеров, толщины паренхимы, объема и индекса формы почек в общих группах практически здоровых мужчин и женщин Подолья первого зрелого возраста и представителей разных соматотипов. Как у мужчин, так и у женщин, в большинстве случаев (за исключением индекса формы почки), большие значения сонографических параметров почек установлены у представителей мезоморфного соматотипа. Достоверно большие значения, или тенденция больших значений большинства сонографических параметров почек установлены у мужчин вообще и, преимущественно, мужчин мезоморфного и эндо-мезоморфного соматотипов, нежели в соответствующих группах женщин. За исключением толщины почек и толщины паренхимы в участке середины заднего сегмента почки, установлены как у мужчин, так и у женщин вообще и разных соматотипов достоверные проявления, или тенденции проявлений асимметрии сонографических параметров почек в пользу левой почки.

**Ключевые слова:** сонографические линейные размеры почек, мужчины и женщины, соматотип, асимметрия.

**PECULIARITIES OF KIDNEYS SONOGRAPHIC LINEAR SIZES, PARENCHYMA THICKNESS, VOLUME AND INDEX OF KIDNEYS FORM IN GENERAL GROUPS OF MALES AND FEMALES OF THE FIRST MATURE AGE AND IN SUBSTITUTES OF DIFFERENT SOMATOTYPES**

**Kovalenko D.A.**

**Summary.** Peculiarities of kidneys sonographic linear sizes, parenchyma thickness, volume and index of kidneys form are traced and analyzed in general groups of practically healthy males and females inhabitants of Podillya of the first mature age and in substitutes of different somatotypes. Generally both in males and females (except index of kidney form) sonographic parameters of kidneys in substitutes of mesomorphic somatotype were superior. Valid superior values or trends to superior values majority sonographic parameters of kidneys marked in males of general group and, principally, in males of mesomorphic and endo-mesomorphic somatotypes than in equivalent females groups. Valid manifestations or trends to manifestations of sonographic parameters of kidneys asymmetry (except thickness of kidneys, index of parenchyma thickness in area of kidney posterior segment centre) to the advantage of the left kidney marked both in males and females of general groups and of different somatotypes.

**Key words:** sonographic linear sizes of kidneys, males and females, somatotype, asymmetry.

© Кузьміна Н.В., Серкова В.К.

УДК: 616.1: 616.127: 577.169: 616.45-001.1/3

**ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ  
ЧАСТИНА 1. КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ**

**Кузьміна Н.В., Серкова В.К.**

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Узагальнені результати обстеження 381 хворого на гіпертонічну хворобу (ГХ), 212 чоловіків і 169 жінки, середній вік 53,3±0,4 роки. ГХ II стадії діагностовано у 231 (60,6%) пацієнтів, III стадії - у 150 (39,4%). Серед хворих, що були у дослідженні резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) встановлена у 34 (8,92%) осіб, 17 чоловіків і 17 жінок. Встановлено, що найбільш значимими предикторами розвитку РАГ за даними багатофакторного аналізу з клінічних чинників є ступінь артеріальної гіпертензії (АГ) та індекс маси тіла (сила впливу за β-коефіцієнтом 71,4 і 28,6%, відповідно); з інструментальних показників - ступінь гіпертрофії лівого шлуночку (ЛШ), що визначається за товщиною задньої стінки ЛШ, знижена реакція плечової артерії на прийом нітрогліцерину, збільшення товщини інтима-медіа лівої сонної артерії та наявність рестриктивного типу трансмітрального кровотоку (сила впливу за β-коефіцієнтом складає 30,0, 31,1, 18,9 та 20,0%, відповідно).

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, резистентна артеріальна гіпертензія, предиктори, ступінь артеріальної гіпертензії, індекс маси тіла, товщина задньої стінки лівого шлуночку.

**Вступ**

Артеріальна гіпертензія (АГ), при якій застосування трьох або більше антигіпертензивних препаратів (АГП) в адекватних дозах (один з яких обов'язково повинен бути діуретик) не вдається знизити артеріальний тиск (АТ) до цільових цифр, вважається резистентною до лікування або рефрактерною АГ, за умови виключення вто-

ринного характеру АГ [Рекомендації УАК, 2008]. На сьогодні точна поширеність рефрактерної АГ невідома. За різними літературними джерелами її частота коливається в широких межах від 5% до 18% [Арутюнов, 2008; Рекомендації УАК, 2008; Guidelines Committee, 2007]. Резистентна АГ (РАГ) залишається маловивченою. Ме-

ханізми розвитку резистентності АГ невідомі, до теперішнього часу немає чітких рекомендацій по лікуванню цієї категорії хворих. Існують окремі повідомлення, проте вони не можуть бути підставою для визначення остаточної тактики лікування хворих з РАГ [Calhoun, 2006; Hermida et al., 2005; Augustyniak et al., 2005; Calhoun et al., 2008; Pimenta et al., 2008]. Тому, вивчення питань патогенезу рефрактерної АГ і розробка схем ефективного лікування є необхідними на сьогоднішній день.

Дане дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова "Оптимізація лікування серцево-судинних захворювань на підставі вивчення ендотеліальної дисфункції, активності імунного запалення, ремоделювання серця та вегетативного гомеостазу", номер державної реєстрації 0108U001233.

*Мета* дослідження - на підставі зіставлення результатів клінічних, функціональних і біохімічних досліджень показників, що відображують стан серцево-судинного ремоделювання, функції ендотелію та нейрогуморальної регуляції при різних стадіях гіпертонічної хвороби та ступенях АГ за допомогою багатофакторного аналізу виявити основні предиктори, що асоційовані з розвитком резистентної артеріальної гіпертензії, та розробити математичні моделі, що об'єднують і відображають значення кожного з них.

### **Матеріали та методи**

В дослідження були включені 381 хворий на гіпертонічну хворобу (ГХ), 212 чоловіків і 169 жінок, в віці від 35 до 70 років, середній вік  $53,3 \pm 0,4$  роки. ГХ II стадії діагностовано у 231 (60,6%) пацієнта, III стадії - у 150 (39,4%). Поєднання ГХ з ішемічною хворобою серця (ІХС) мали 259 (68,0%) пацієнтів: стабільну стенокардію напруги II функціонального класу (ФК) - 56 (14,7%) осіб, стабільну стенокардію напруги III ФК - 196 (51,4%), перенесений інфаркт міокарду (ІМ) в анамнезі - 88 (23,1%), 45 (11,8%) хворих перенесли в минулому гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), поєднання ІМ та мозкового інсульту (МІ) - 17 (4,5%). Переважна більшість хворих (292 (76,6%)) мали 2-й ступінь АГ, 1-й і 3-й ступені АГ - 16 (4,2%) та 73 (19,2%) пацієнтів, відповідно. Хронічна серцева недостатність (ХСН) I стадії (за класифікацією М.Д.Стражеска і В.Х.Василенка (1935 р.) I-II ФК (за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA)) була виставлена 175 (45,9%) пацієнтам, II-A стадії II-III ФК - 163 (42,8%). Тривалість АГ становила в середньому  $10,1 \pm 0,32$  роки. Діагноз ГХ та ІХС встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ в умовах стаціонару з застосуванням додаткових методів обстеження, що дозволяли виключити вторинний характер гіпертензії згідно рекомендаціям Української асоціації кардіологів (2008) і клінічним рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2007 р.) [Рекомендації, 2008;

Guidelines Committee, 2007]. У дослідження не включали хворих на ГХ, які перенесли ІМ або гостре порушення мозкового кровообігу менше 6 місяців тому, у яких на момент обстеження були виявлені захворювання печінки або нирок з порушенням функції, цукровий діабет, вади серця, ХСН II-Б - III стадії, хронічні обструктивні захворювання легень, дихальна недостатність. Після проведення обстеження, виключались пацієнти з встановленим симптоматичним характером АГ.

На початку дослідження після проведення скринінгу, хворі на ГХ, що підписували інформовану згоду та включались у дослідження, в залежності від варіанту комбінованої антигіпертензивної терапії (АНГТ), що індивідуально підбиралась, розподілялись на 3 групи. В першу групу входили хворі на ГХ, які отримували комбіновану терапію інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) + блокаторами повільних кальцієвих каналів (БПКК); в другу групу - хворі на ГХ, яким комбіновану терапію застосовували у вигляді ІАПФ + бета-адреноблокатори (БАБ); до третьої групи відносили хворих, котрим з самого початку для адекватного контролю АГ необхідно було застосування потрібної комбінації антигіпертензивних препаратів (АГП). Комбінації з трьох АГП приймалися у вигляді: ІАПФ+БАБ+БПКК, ІАПФ+БАБ+діуретик, ІАПФ+БПКК+діуретик. До ці є ж групи потім переводили пацієнтів, яким після призначення та поступового збільшення доз двох АГП, через 6 або 12 тижнів лікування необхідно було додавання 3-го АГП препарату. Ті пацієнти, яким призначення потрібної комбінованої терапії через 6 тижнів лікування (один з препаратів був діуретичний засіб) не викликало адекватного зниження АТ, нами були розцінені, як хворі з резистентною АГ. Їм був добавлений 4-й препарат з іншого класу АГП (в залежності від складу попередньої терапії), індивідуально підібрані дози та розподілений прийом ліків протягом доби. Таких пацієнтів було 34 (8,92% від загальної кількості осіб), 17 чоловіків і 17 жінок, які в подальшому нами аналізувались як група хворих з резистентною АГ. Середній вік їх склав  $53,2 \pm 4,3$  роки. Тривалість АГ коливалась від 7 до 18 років (в середньому  $12,5 \pm 5,3$  роки).

Контрольна група включала 30 практично здорових донорів аналогічного віку і статі. Всі обстеження хворим проводили через 48 годин після відміни попередньої антигіпертензивної терапії.

Амбулаторне добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили із застосуванням АВРМ-04 ("Mediteh", Угорщина). Аналіз показників ДМАТ проводили згідно рекомендацій Європейської спілки кардіологів [O'Brien et al., 2005]. Ехокардіографічне дослідження проводили в одномірному та двомірному режимі з кольоровою, імпульсною та постійно-хвильовою доплерографією в М- та В-режимах по короткій та довгій вісі за допомогою ехокардіографу My Lab 25 (Італія). Розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за рекомендаціями ASE (Американської спілки

ехокардіографістів) (1989), відносну товщину стінок (ВТС). Паралельно визначали індексовані показники: індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), серцевий індекс (СІ). Типи геометрії ЛШ визначали за класифікацією A.Ganau et al. (1992). Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за даними доплерехокардіографії в імпульсному режимі. Типи діастолічної дисфункції ЛШ визначали за рекомендаціями Робочої групи Європейського товариства кардіологів [Струтынський, 2001; Kindermann, 2007]. Визначення структурно-функціонального стану судин проводили методом дуплексного сканування та кольорового доплерівського картування току крові на апараті "Logiq" - 500 МО (фірма GE, США) з використанням лінійного датчика 6,5-13 МГц за методикою, що є загальноприйнятною [Лелюк, Лелюк, 1997]. Досліджували загальні, внутрішні та зовнішні сонні артерії (СА). Вивчення функціонального стану судинного ендотелію проводили за допомогою доплерографії плечових артерій (вимірювання діаметру артерій, лінійної швидкості кровотоку (ЛШК)). Визначали судиннорухливу і вазодилатуючу функції ендотелію при проведенні проб з оклюзією ("манжеткова" проба) та з периферійним вазодилататором нітрогліцином (апарат "Logiq" - 500 МО, лінійний датчик 6,5-13,0 МГц, США) [Celermajer et al., 1992]. Стан автономної нервової системи (АНС) вивчали на підставі аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) [Ибатов, 2004]. Реєстрацію ВСР проводили за допомогою комп'ютерного електрокардіографа Cardiolab 2000. Нейрогуморальну регуляцію оцінювали методом тимчасового і спектрального аналізу ВСР, згідно рекомендаціям Комітету експертів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства стимуляції і електрофізіології [Task Force, 1996].

Крім біохімічних методів обстеження, які традиційно виконуються пацієнтам з захворюваннями серцево-судинної (СС) системи, нами були проведені додаткові біохімічні дослідження, що дозволяють більш повно оцінити стан ліпідного обміну, активність процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, виразність запального процесу та визначити стан функції ендотелію. Більш детально методи біохімічного обстеження представлені в частині II статті.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft "Statistica" v. 5.5 (ліцензійний № SN AXXR910A374605FA) згідно рекомендацій [Реброва, 2006]. Для визначення незалежних предикторів розвитку резистентності АГ до лікування був проведений багатофакторний аналіз з використанням множинної покрокової регресії (модуль "Multiple Regression" пакета StatSoft "Statistica" v. 6.0) [Реброва, 2006].

### Результати. Обговорення

Для формування базової статистичної матриці було використано 381 клінічний випадок ГХ II-III стадій і 132

Таблиця 1. Клінічні моделі резистентності АГ.

<b>Step 1</b> РАГ = $-0,34 + 0,20 \text{ АГ}_{\text{ступ}}$ R=0,32, p<0,0001; St. error of estimate = 0,27
<b>Step 2</b> РАГ = $-0,44 + 0,19 \text{ АГ}_{\text{ступ}} + 0,007 \text{ ІМТ}$ R=0,35, p<0,0001; St. error of estimate = 0,24

**Примітки:** 1. РАГ - резистентна АГ, бінарний показник; 2. АГ<sub>ступ</sub> - показник, закодований в балах, який характеризує ступінь АГ (1 бал - 1 ступінь, 2 бали - 2 ступінь АГ і 3 бали - 3 ступінь АГ); 3. ІМТ - індекс маси тіла в кг/м<sup>2</sup>.

Таблиця 2. Аналіз клінічних предикторів резистентності АГ.

Чинник	β-коефіцієнт	P	Сила впливу чинника в %
АГ <sub>ступ</sub>	0,30	0,000001	71,4
ІМТ	0,12	0,002	28,6

Таблиця 3. Інструментальні моделі резистентності АГ.

<b>Step 1</b> РАГ = $-0,65 + 0,065 \text{ ТЗСЛШ}_d$ R=0,36, p=0,022; St. error of estimate = 0,31
<b>Step 2</b> РАГ = $-0,76 + 0,064 \text{ ТЗСЛШ}_d + 0,21 \text{ ЗР}_{\text{нитр}}$ R=0,47, p=0,008; St. error of estimate = 0,30
<b>Step 3</b> РАГ = $-0,89 + 0,061 \text{ ТЗСЛШ}_d + 0,18 \text{ ЗР}_{\text{нитр}} + 0,18 \text{ ТІМ}_{\text{лса}}$ R=0,49, p=0,007; St. error of estimate = 0,28
<b>Step 4</b> РАГ = $-0,77 + 0,048 \text{ ТЗСЛШ}_d + 0,19 \text{ ЗР}_{\text{нитр}} + 0,20 \text{ ТІМ}_{\text{лса}} + 0,27 \text{ РестрДТМК}$ R=0,52, p=0,002; St. error of estimate = 0,26

**Примітки:** 1. ТЗСЛШ<sub>d</sub> - товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу в мм; 2. ЗР<sub>нитр</sub> - знижена реакція плечової артерії на прийом нітрогліцину; 3. ТІМ<sub>лса</sub> - товщина інтима-медіа лівої сонної артерії в мм; 4. РестрДТМК - рестриктивний тип ДТМК.

Таблиця 4. Аналіз інструментальних предикторів резистентності АГ.

Чинник	β-коефіцієнт	P	Сила впливу чинника в %
ТЗСЛШ <sub>d</sub>	0,27	0,010	30,0
ЗР <sub>нитр</sub>	0,28	0,006	31,1
ТІМ <sub>лса</sub>	0,17	0,026	18,9
РестрДТМК	0,18	0,027	20,0

різних клініко-інструментальних та біохімічних показники. З метою визначення незалежних предикторів розвитку резистентної АГ нами проаналізовані випадки резистентності АГ до антигіпертензивної терапії трьома АГП, один з яких обов'язково був діуретиком. Характеристика групи хворих з резистентною АГ представлена в розділі матеріали та методи. Враховуючи велику кількість показників, що були взяті до аналізу, нами були розроблені три типи моделей - клінічна, інструментальна та біохімічна моделі, що впливають на розвиток резистентності до АНГТ. В частині I даної статті представлені клінічна та інструментальна моделі, в частині II - біохімічна модель.

В якості незалежних предикторів розглядали клініко-інструментальні та біохімічні параметри, які виявляли значущий (p<0,05) зв'язок із вихідним параметром. Інформативність впливу комплексу чинників на вихідний параметр оцінювалась за допомогою розрахунку коефіцієнту множинної регресії (коефіцієнту детермінації - R), адекватність - за допомогою аналізу залишків

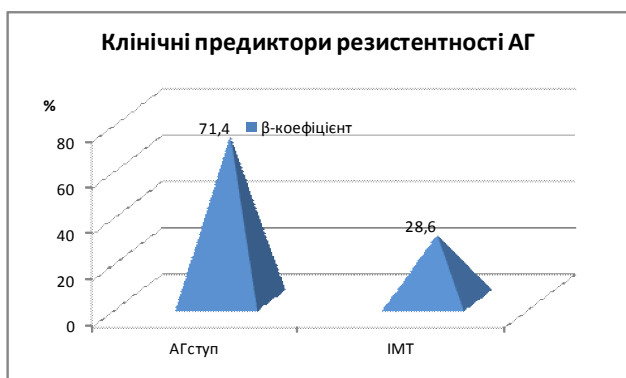


Рис. 1. Сила впливу (%) чинників на розвиток резистентності АГ.

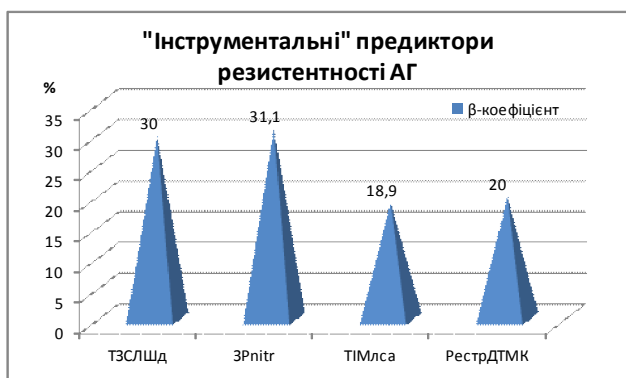


Рис. 2. Сила впливу (%) чинників на розвиток резистентності АГ.

(Residual Analysis) із розрахунком фактичного та критичного (df) значення критерію Фішера (F-критерію) і рівня значущості (p), специфічність - за допомогою розрахунку похибки впливу чинників (St. error of estimate).

Для статистичної характеристики окремих незалежних предикторів використовували бета-коефіцієнт ( $\beta$ -коефіцієнт), який показував силу впливу чинника на вихідний параметр та характер цього впливу (позитивний  $\beta$ -коефіцієнт свідчив за прямий зв'язок і негативний  $\beta$ -коефіцієнт - за зворотній зв'язок). Крім  $\beta$ -коефіцієнту визначали силу впливу окремих показників. Для більшої наочності сили впливу окремих чинників на вихідний параметр, її представляли в відсотках (розраховували як відношення  $\beta$ -коефіцієнту чинника до суми всіх  $\beta$ -коефіцієнтів).

Для виявлення незалежних предикторів розвитку резистентної АГ ми провели непараметричний кореляційний аналіз між різними клініко-інструментальними показниками та розвитком резистентності до АНТГ терапії за Кендаллом та binary logistic регресійний аналізи, що дало змогу більш комплексної оцінки цих порушень.

Резистентна АГ (РАГ) розглядалась в якості бінарного показника (1 бал - наявність резистентної АГ і 0 балів - не резистентна АГ). Етапи багатофакторного аналізу представлені у вигляді моделей лінійної регресії. У наступних таблицях наведені всі отримані моделі з

мінімальною та максимальною інформативністю.

З клінічних ознак, що мали найбільший вплив на розвиток резистентної АГ, виявились ступінь АГ та індекс маси тіла (ІМТ) (табл. 1).

Отже, високі цифри АТ, окрім негативного впливу на розвиток уражень органів-мішеней, зокрема на ремоделювання міокарда і судин, також сприяють розвитку резистентності АГ до лікування ( $\beta$ -коефіцієнт 0,30, при  $p < 0,001$ , сила впливу 71,4%) (табл. 2; рис.1).

Величина ІМТ, збільшення якої сприяє виникненню СС ускладнень, за отриманими нами даними також асоціюється зі зниженою відповіддю на дію АГП ( $\beta$ -коефіцієнт 0,12, при  $p = 0,002$ , сила впливу 28,6%) (табл. 2; рис.1). Можна припустити, що це відбувається або внаслідок зменшення кількості рецепторів, або зниження їх чутливості до препаратів, а також, можливо, за рахунок депонування частки діючих речовин в жировій тканині, тим самим призводячи до зниження ефективності ліків, що потребує збільшення їх дози і кількості препаратів, що застосовують для терапії АГ.

Покрокова регресія з використанням інструментальних показників дозволила виявити найбільш значущі з тих, що впливають на розвиток резистентної АГ (табл. 3).

За отриманими нами даними, збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) сприяє розвитку РАГ ( $\beta$ -коефіцієнт 0,27, при  $p = 0,01$ , сила впливу 30,0%) (табл. 4; рис. 2). Гіпертрофія задньої стінки ЛШ асоціюється зі зростанням ІММЛШ про що свідчить наявність високого прямого кореляційного зв'язку між величинами ТЗСЛШд та ІММЛШ ( $r = 0,75$ , при  $p < 0,001$ ), що в свою чергу може сприяти збільшенню серцевого викиду, підтримці більш високих цифр АТ та, таким чином, більш резистентному перебігу АГ. Крім того, зростання ІММЛШ асоціюється з ремоделюванням ЛШ: розвитком концентричної гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) та ексцентричної ГЛШ ( $r = 0,72$ , при  $p < 0,001$  та  $r = 0,54$ , при  $p < 0,001$ , відповідно), що погіршує прогноз перебігу захворювання.

Розвитку РАГ може сприяти зниження чутливості судинного ендотелію до введення нітрогліцерину при проведенні проби з визначенням ендотелій незалежної вазодилатації (ЕНЗВД) ( $\beta$ -коефіцієнт 0,28, при  $p = 0,006$ , сила впливу 31,1%) (табл. 4; рис. 2). Знижена відповідь судин на введення фізіологічного вазодилатора (нітрогліцерину), може свідчити або про зниження чутливості рецепторного апарату ендотелію на природні вазодилатори, або про спотворену реакцію рецепторного апарату ендотелію, можливо за рахунок зменшення кількості рецепторів до NO, внаслідок апоптозу ендотеліальних клітин та розвитку склеротичних процесів, або внаслідок генетично обумовлених особливостей. Крім того, на нашу думку, можливий подібний або аналогічний механізм розвитку толерантності до нітратів та резистентності до АНТГ терапії.

Потовщення комплексу інтима-медіа лівої СА, за отриманими нами даними, також сприяє розвитку ре-



зистентності до АНТГ терапії ( $\beta$ -коефіцієнт 0,17, при  $p=0,026$ , сила впливу 18,9%) (табл. 4; рис. 2). Можливо припустити, що при зростанні товщини інтима-медіа (ТІМ) лівої СА приєднуються барорефлекторні механізми регуляції АТ, за рахунок участі рецепторів, які розташовані в каротидній зоні саме лівої СА, що відходить безпосередньо від дуги аорти. Збільшення ТІМ лівої СА призводить до активації цих рецепторів і, відповідно, сприяє підтримці АТ на високому рівні і зниженню реакції у відповідь на призначення АНТГ терапії. Можливо, зростання ТЗСЛШ та ТІМ лівої СА є проявами одного процесу, що відбувається паралельно в міокарді і судинах та призводить до їх ремоделювання.

Ще одним чинником, що сприяє розвитку РАГ є поява найбільш несприятливого рестриктивного типу діастолічного трансмітрального кровотоку (ДТМК) ( $\beta$ -коефіцієнт 0,18, при  $p=0,027$ , сила впливу 20,0%) (табл. 4; рис. 2). Рестриктивізація ДТМК більшою мірою асоціюється зі збільшенням ІММЛШ ( $r=0,31$ , при  $p<0,001$ ) та розвитком концентричної ГЛШ ( $r=0,32$ , при  $p<0,001$ ) та є ще одним з чинників, що погіршує стан хворих та сприяє сповільненню процесів відновлення нормальної маси та геометрії ЛШ, і в свою чергу, може призводити до зниженої відповіді або резистентності до АНТГ терапії.

Отже, виявлені нами незалежні предиктори резистентності АГ поглиблюють вже існуючі порушення при АГ і сприяють зниженню чутливості до проведення АНТГ терапії та підтримці високих цифр АТ. Все це потребує відповідної, більш агресивної, терапії, яка направлена на нормалізацію виявлених порушень і належної протидії.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Незалежними клінічними предикторами розвитку

резистентності АГ до лікування визначені ступінь артеріального тиску та індекс маси тіла, що потребує вчасного призначення адекватної антигіпертензивної терапії та контролю за надлишковою вагою.

2. Із показників, що можна отримати при проведенні інструментальних методів обстеження хворих, після проведення багатofакторного аналізу незалежними предикторами розвитку резистентної АГ визначені товщина задньої стінки лівого шлуночка, порушення ендотелію-незалежної вазодилатації (тобто зниження чутливості рецепторів судинної стінки до природних вазодилаторів), зростання ТІМ лівої сонної артерії та поява найбільш несприятливого рестриктивного типу трансмітрального кровотоку.

3. Найбільшу силу впливу (71,4% за  $\beta$ -коефіцієнтом) має ступінь АГ: чим вище цифри артеріального тиску, тим більш ймовірним може бути розвиток резистентної АГ.

4. Збільшення індексу маси тіла і товщини задньої стінки лівого шлуночка та спотворена реакція ендотелію на природні вазодилатори мають приблизно однакову доволі високу силу впливу (біля 30% за  $\beta$ -коефіцієнтом) на розвиток резистентності АГ до лікування.

Таким чином, проведене дослідження виявило деякі незалежні клініко-інструментальні предиктори розвитку резистентної АГ, що поглиблює існуючі знання про патогенез розвитку стійкої, погано контрольованої гіпертонії. Вчасне призначення адекватної антигіпертензивної терапії, яка буде спрямована на попередження виникнення та розвитку вищезазначених чинників, дозволить більш якісно контролювати гіпертонію і поліпшити прогноз захворювання, проте це потребує проведення подальших досліджень. Визначені в процесі даної роботи незалежні біохімічні предиктори розвитку РАГ представлені в частині II статті.

### **Література**

- Арутюнов Г.П. Терапевтичний підхід до лікування гіпертензії у пацієнтів окремих груп. Частина II /Г.П.Арутюнов //Мистецтво лікування.- 2008.- №2(48).- С.29-36.
- Ибатов А.Д. Вариабельность ритма сердца при ортопробе и показатели центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией /А.Д.Ибатов //Росс. кардиол. журнал.- 2004.- Т.1, №45.- С.13-18.
- Лелюк В.Г. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. Клин. Рук-во по ультразвуковой диагностике / В.Г.Лелюк, С.Э.Лелюк; под ред. В.В.Митькова.- Москва : Видарю, 1997.- С.185-220.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA /Реброва О.Ю.-Москва: Медиа Сфера, 2006.- 312с.
- Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене.- Київ: ППВМБ, 2008.- 80 с.
- Стругинский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация /Стругинский А.В.- Москва: "МЕДпресс-информ", 2001.- 206с.
- American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography //J. Amer. Soc. Echo.- 1989.- Vol.2.- P.358-367.
- Calhoun D.A. Resistant or difficult-to-treat hypertension /D.A.Calhoun //J. Clin. Hypertens.- 2006.- Vol.8.- P.181-186.
- Effect of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension / R.C.Hermida, D.E.Ayala, C.Calvo [et al.] //Hypertension.- 2005.- Vol.46.- P.1053-1059.
- European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement /E.O'Brien, R.Asmar, L.Beilin [et al.] //J. Hypertension.- 2005.- №23.- P.697-701.
- Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension //J. Hypertens.- 2007.- Vol.25.- P.1101-1187.

- Kindermann M. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / M.Kindermann //Eur. Heart. J.- 2007.- №28(21).- P.2686.
- Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis /D.S.Celermajer, K.E.Sorensen, V.M.Gooch [et al.] // Lancet.- 1992.- Vol.340 (8828).- P.1111-1115.
- Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension /A.Ganau, R.B.Devereux, M.J.Roman [et al.] //J. Amer. Coll. Cardiology.- 1992.- Vol.19.- P.1550-1558.
- Pimenta E. Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension /E.Pimenta, K.K.Gaddam, S.Oparil //J. Clin. Hypertens.- 2008.- Vol.10, №3.- P.239-244.
- Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment a Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research /D.A.Calhoun, D.Jones, S.Textor [et al.] //Circulation.- 2008.- Vol.117.- P.510-526.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation.- 1996.- Vol.93.- P.1043-1065.

## ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

### ЧАСТЬ 1. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ

Кузьмина Н.В., Серкова В.К.

**Резюме.** Обобщены результаты обследования 381 больного гипертонической болезнью (ГБ), 212 мужчин и 169 женщин, средний возраст 53,3±0,4 года. ГБ II стадии диагностирована у 231 (60,6%) пациента, III стадии - у 150 (39,4%). Среди больных, включенных в исследование резистентная артериальная гипертензия (РАГ) установлена у 34 лиц, 17 мужчин и 17 женщин. Установлено, что наиболее значимыми предикторами развития РАГ по данным многофакторного анализа из клинических параметров является степень артериальной гипертензии (АГ) и индекс массы тела (сила влияния по  $\beta$ -коэффициенту 71,4 и 28,6%, соответственно); из инструментальных показателей - степень гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которая определяется по толщине задней стенки ЛЖ, сниженная реакция плечевой артерии на прием нитроглицерина, увеличение толщины интима-медиа левой сонной артерии и наличие рестриктивного типа трансмитрального кровотока (сила влияния по  $\beta$ -коэффициенту составляет 30,0, 31,1, 18,9 та 20,0%, соответственно).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, резистентная артериальная гипертензия, предикторы, степень артериальной гипертензии, индекс массы тела, толщина задней стенки левого желудочка.

## PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF RESISTANT HYPERTENSION

### PART 1. CLINICAL AND INSTRUMENTAL PREDICTORS

Kuzminova N.V., Serkova V.K.

**Summary.** The results of inspection of a 381 patient with hypertensive disease (HD), 212 men and 169 women, mean age 53,3 ± 0,4 years, are generalized. To the HD II stage diagnosed at a 231 (60,6%) patient, III stages - at 150 (39,4%). Among the patients enrolled in the study of resistant hypertension (RH) was established in 34 individuals, 17 men and 17 women. Found that the most significant predictors of RH on multivariate analysis of clinical parameters is the degree of arterial hypertension (AH) and body mass index (the power of influence on the  $\beta$ -coefficient of 71,4 and 28,6%, respectively), of instrumental performance - the degree of hypertrophy of the left ventricle (LV), which is determined by the thickness of the back of the left ventricle, decreased brachial artery response to nitroglycerin reception, increased intima-media thickness of the left carotid artery and the presence of a restrictive type of transmitral blood flow (the power of influence on the  $\beta$ -coefficient is 30,0, 31,1, 18,9 is the 20,0%, respectively).

**Key words:** hypertension, resistant hypertension, predictors, the degree of arterial hypertension, body mass index, the thickness of the back wall of the left ventricle.

© Потапов В.О., Степанова Д.Ю., Еллумі Мутана

УДК: 616-097:618.17-08:616-006.363.03

## ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

Потапов В.О., Степанова Д.Ю., Еллумі Мутана

Дніпропетровська державна медична академія (вул.Дзержинського, 9, м.Дніпропетровськ, 49044, Україна)

**Резюме.** В статті наведені результати власного дослідження рівня прозапальних цитокінів у 30 жінок з лейоміомою матки на різних етапах її лікування та у 15 практично здорових жінок. Встановлено, що пацієнтки з лейоміомою характеризуються більш високим рівнем IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  в крові в порівнянні зі здоровими жінками. Після хірургічного видалення пухлини рівні вказаних цитокінів виявились зниженими в порівнянні з аналогічними показниками до операції. Курс протизапальної терапії ферментним препаратом дистриптаза в післяопераційному періоді приводить до додаткового зниження рівня IL-1, IL-6 в порівнянні з відповідними показниками у жінок до прийому даного препарату, при цьому спостерігається підвищення рівня TNF- $\alpha$ , що може свідчити про успішну активацію репаративних процесів на фоні лікування дистриптазою.

**Ключові слова:** лейоміома матки, репродуктивна функція, реабілітація, прозапальні цитокіни.

- Kindermann M. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / M.Kindermann //Eur. Heart. J.- 2007.- №28(21).- P.2686.
- Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis /D.S.Celermajer, K.E.Sorensen, V.M.Gooch [et al.] // Lancet.- 1992.- Vol.340 (8828).- P.1111-1115.
- Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension /A.Ganau, R.B.Devereux, M.J.Roman [et al.] //J. Amer. Coll. Cardiology.- 1992.- Vol.19.- P.1550-1558.
- Pimenta E. Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension /E.Pimenta, K.K.Gaddam, S.Oparil //J. Clin. Hypertens.- 2008.- Vol.10, №3.- P.239-244.
- Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment a Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research /D.A.Calhoun, D.Jones, S.Textor [et al.] //Circulation.- 2008.- Vol.117.- P.510-526.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation.- 1996.- Vol.93.- P.1043-1065.

## ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

### ЧАСТЬ 1. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ

Кузьмина Н.В., Серкова В.К.

**Резюме.** Обобщены результаты обследования 381 больного гипертонической болезнью (ГБ), 212 мужчин и 169 женщин, средний возраст 53,3±0,4 года. ГБ II стадии диагностирована у 231 (60,6%) пациента, III стадии - у 150 (39,4%). Среди больных, включенных в исследование резистентная артериальная гипертензия (РАГ) установлена у 34 лиц, 17 мужчин и 17 женщин. Установлено, что наиболее значимыми предикторами развития РАГ по данным многофакторного анализа из клинических параметров является степень артериальной гипертензии (АГ) и индекс массы тела (сила влияния по  $\beta$ -коэффициенту 71,4 и 28,6%, соответственно); из инструментальных показателей - степень гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которая определяется по толщине задней стенки ЛЖ, сниженная реакция плечевой артерии на прием нитроглицерина, увеличение толщины интима-медиа левой сонной артерии и наличие рестриктивного типа трансмитрального кровотока (сила влияния по  $\beta$ -коэффициенту составляет 30,0, 31,1, 18,9 та 20,0%, соответственно).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, резистентная артериальная гипертензия, предикторы, степень артериальной гипертензии, индекс массы тела, толщина задней стенки левого желудочка.

## PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF RESISTANT HYPERTENSION

### PART 1. CLINICAL AND INSTRUMENTAL PREDICTORS

Kuzminova N.V., Serkova V.K.

**Summary.** The results of inspection of a 381 patient with hypertensive disease (HD), 212 men and 169 women, mean age 53,3 ± 0,4 years, are generalized. To the HD II stage diagnosed at a 231 (60,6%) patient, III stages - at 150 (39,4%). Among the patients enrolled in the study of resistant hypertension (RH) was established in 34 individuals, 17 men and 17 women. Found that the most significant predictors of RH on multivariate analysis of clinical parameters is the degree of arterial hypertension (AH) and body mass index (the power of influence on the  $\beta$ -coefficient of 71,4 and 28,6%, respectively), of instrumental performance - the degree of hypertrophy of the left ventricle (LV), which is determined by the thickness of the back of the left ventricle, decreased brachial artery response to nitroglycerin reception, increased intima-media thickness of the left carotid artery and the presence of a restrictive type of transmitral blood flow (the power of influence on the  $\beta$ -coefficient is 30,0, 31,1, 18,9 is the 20,0%, respectively).

**Key words:** hypertension, resistant hypertension, predictors, the degree of arterial hypertension, body mass index, the thickness of the back wall of the left ventricle.

© Потапов В.О., Степанова Д.Ю., Еллумі Мутана

УДК: 616-097:618.17-08:616-006.363.03

## ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

Потапов В.О., Степанова Д.Ю., Еллумі Мутана

Дніпропетровська державна медична академія (вул.Дзержинського, 9, м.Дніпропетровськ, 49044, Україна)

**Резюме.** В статті наведені результати власного дослідження рівня прозапальних цитокінів у 30 жінок з лейоміомою матки на різних етапах її лікування та у 15 практично здорових жінок. Встановлено, що пацієнтки з лейоміомою характеризуються більш високим рівнем IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  в крові в порівнянні зі здоровими жінками. Після хірургічного видалення пухлини рівні вказаних цитокінів виявились зниженими в порівнянні з аналогічними показниками до операції. Курс протизапальної терапії ферментним препаратом дистриптаза в післяопераційному періоді приводить до додаткового зниження рівня IL-1, IL-6 в порівнянні з відповідними показниками у жінок до прийому даного препарату, при цьому спостерігається підвищення рівня TNF- $\alpha$ , що може свідчити про успішну активацію репаративних процесів на фоні лікування дистриптазою.

**Ключові слова:** лейоміома матки, репродуктивна функція, реабілітація, прозапальні цитокіни.

### Вступ

Лейоміома (ЛМ) матки на сьогодні залишається одним з найбільш поширених доброякісних захворювань статеві системи жінки. На сьогодні існує негативна тенденція до зростання захворюваності лейоміомою матки серед жінок більш молодого віку, які не народжували, але бажають мати власних дітей [Забелукова, 2004; Тихомиров, Лубнин 2006; Бизова та ін., 2008; Ленок, 2011; Arslan et al., 2005].

Методом вибору лікувальної тактики у таких пацієнток залишається консервативна міомектомія (КМ), яка дозволяє зберегти та відновити репродуктивну функцію, уникнути психологічної травми та виникнення постгістеректомічного синдрому [Долецкая и др., 2006; Бизова, 2008].

Актуальність цієї проблеми зумовлена тим, що патогенетично під час формування ЛМ в організмі жінки спостерігаються дуже серйозні зміни гомеостазу всього організму, насамперед гормональні та імунологічні розлади. І в цьому плані ЛМ потребує комплексного підходу до її хірургічного лікування. ЛМ можна розглядати як невід'ємний крок на шляху до одужання. Але навіть вдало проведена операція з приводу ЛМ не завжди позбавляє організм жінки тих імунологічних та нейрогормональних змін, що відбулися у зв'язку із ростом пухлини. Тому успіх лікування залежить, насамперед, від якості проведених реабілітаційних заходів, які включають в себе не тільки видалення ЛМ, але й профілактику рецидивів, предгравідарну підготовку та медикаментозну підтримку вагітності в подальшому. Разом з тим в сучасній літературі практично відсутні рекомендації по веденню хворих, що перенесли консервативну міомектомію, хоча їх необхідність не викликає сумнівів [Майоров, 2002; Сідорова, 2002; Долецкая и др., 2006].

Розглядаючи проблему репродукції у жінок із ЛМ, необхідно окремо підкреслити роль цитокінів, які мають стимулюючий вплив на метаболізм сполучної тканини, потенціюють багатобічні ефекти гормонів, зокрема безпосередньо викликають синтез факторів росту та проліферації тканин у тому числі це стосується і м'язового шару матки.

Саме цитокіни та їх рецептори забезпечують взаємодію трофобласту децидуальними тканинами, що в свою чергу реалізує толерантність між організмом матері та плодом [Петренко, 2011; Долецкая и др., 2006; Atkinson et al., 2006].

Згідно із сучасними уявленнями, успішність виникнення та пролонгування вагітності залежить від балансу прозапальних цитокінів (типу Th1) та протизапальних (типу Th2). Встановлено, що при нормальному перебігу вагітності цитокіновий баланс зміщується в напрямку імуносупресорних цитокінів, які в свою чергу інгібують реакції клітинного імунітету та стимулюють виробку блокуючих антитіл [Долецкая и др., 2006; Петренко, 2011].

Виказується думка, що початковий період після запліднення характеризується тимчасовою запальною реакцією ендометрію з підвищенням експресії прозапальних цитокінів інтерлейкіну-1 (IL-1), інтерлейкіну-6 (IL-6) та туморнекротичного фактору альфа (TNF- $\alpha$ ) [Петренко, 2011; Raymond et al., 2009].

Вищевказана реакція із одного боку є необхідною для вдалого прикріплення та імплантації бластоцисти в ендометрії матері. З іншого боку - через мірне підвищення рівня прозапальних цитокінів може призводити до тромбозу та ішемічного некрозу в плаценті. Існує висока чутливість зародишу до цих медіаторів. В результаті їх взаємодії в ендометрії формується патологічний тип Th1 реакцій, які в свою чергу призводять до невиношування вагітності [Бизова и др., 2008; Петренко, 2011].

Вищевказане диктує необхідність подальшого дослідження цитокінового балансу у жінок з ЛМ на етапах лікування, що є значущим для оцінки репродуктивного потенціалу та створення оптимальної тактики предгравідарної підготовки.

**Мета дослідження:** оцінити рівень прозапальних інтерлейкінів (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові жінок, хворих на лейоміому матки до, після КМ та на фоні призначення протизапальної терапії ферментним препаратом дистрептаза.

### Матеріали та методи

До дослідження було залучено 45 жінок, середнім віком  $26,7 \pm 1,5$  років, які були розподілені на дві групи. Основну групу ( $n=30$ ) склали пацієнтки із верифікованою ЛМ, яким було проведено хірургічне видалення пухлини шляхом КМ. В післяопераційному періоді пацієнтки отримували стандартну схему проти рецидивної гормональної терапії аналогами гонадотропін-релізінг гормону (Гн-Рг) протягом трьох місяців. В подальшому після контрольного ультразвукового дослідження органів малого тазу всім жінкам було призначено інтравагінально 24-денний курс протизапального ферментного препарату дистрептаза. Контрольну групу ( $n=15$ ) склали практично здорові жінки.

В основній групі цитокіни визначались у сироватці крові методом імуноферментного аналізу на різних етапах лікування ЛМ: безпосередньо до оперативного втручання; через три місяці після перенесеної операції КМ і після 24-денного курсу протизапальної терапії ферментним препаратом дистрептаза.

Дистрептаза поєднує в собі два активні компоненти - стрептокіназу та стрептодорназу, що забезпечує її протизапальний, антитромботичний, антиспайковий та анальгетичний ефекти. Препарат призначали інтравагінально у супозиторіях по 15000 МО один раз на добу. Аналогічні дослідження цитокінів були проведені в контрольній групі.

Усіх пацієнток спостерігали на кафедрі акушерства

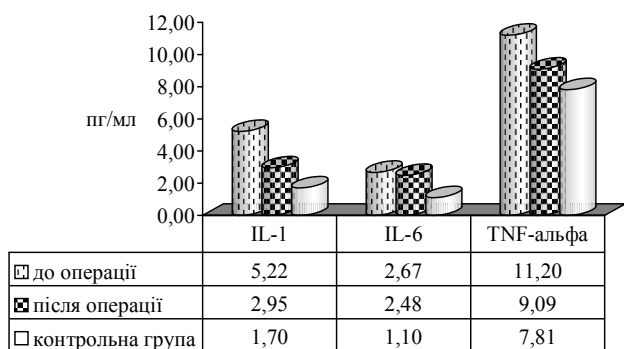


Рис. 1. Рівень прозапальних цитокінів (середні показники) у жінок до та після КМ.

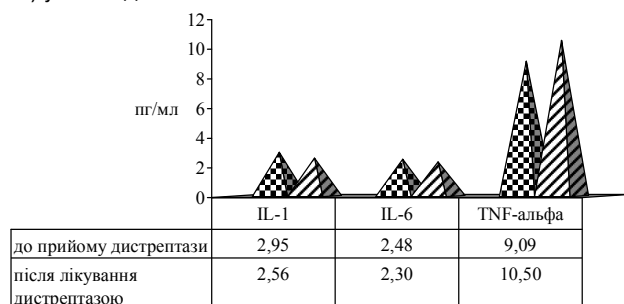


Рис. 2. Рівень прозапальних цитокінів (середні показники) у жінок основної групи після курсу лікування ферментним препаратом дистрептаза.

Таблиця 1. Рівень прозапальних цитокінів у жінок до КМ.

Показник	Група						Рівень достовірності різниці між групами (p)
	до хірургічного лікування			контрольна			
	медіана (Me)	нижній квартиль (25%)	верхній квартиль (75%)	медіана (Me)	нижній квартиль (25%)	верхній квартиль (75%)	
IL-1	5,18	3,91	6,43	1,65	1,50	1,95	0,0004
IL-6	2,44	1,95	2,94	1,15	0,85	1,30	0,012
TNF-α	10,30	8,50	12,60	7,85	7,50	8,15	0,037

Таблиця 2. Рівень прозапальних цитокінів у жінок після КМ.

Показник	Група						Рівень достовірності різниці між групами (p)
	до хірургічного лікування			контрольна			
	медіана (Me)	нижній квартиль (25%)	верхній квартиль (75%)	медіана (Me)	нижній квартиль (25%)	верхній квартиль (75%)	
IL-1	2,95	2,70	3,20	1,65	1,50	1,95	0,041
IL-6	2,10	1,28	2,80	1,15	0,85	1,30	0,023
TNF-α	8,60	7,60	10,80	7,85	7,50	8,15	0,042

та гінекології Дніпропетровської державної медичної академії на базі міської клінічної лікарні №9 м.Дніпропетровська.

Для статистичного опрацювання результатів застосований пакет комп'ютерних програм Stat Soft та Microsoft Excel 2000.

Для опису первинного масиву даних використовували результати дескриптивної статистики. Перевірку гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової

величини проводили за критеріями Колмогорова-Смирнова з поправкою Лілієфорса і Шапіро-Уїлка. Застосовували такі статистичні характеристики: середньо арифметичну (M), стандартну похибку середньої (m), значення медіани (Me), нижній квартиль 25%, верхній квартиль 75%.

Порівняння статистичних характеристик в основній, контрольній групах та в динаміці спостереження проводилось з використанням непараметричних критеріїв: оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок - за критерієм Манна-Уїтні, для зв'язаних - за критерієм Вілкоксона.

### Результати. Обговорення

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що в основній групі у жінок з ЛМ до хірургічного лікування встановлено достовірне підвищення в 3 рази рівня IL-1 ( $5,22 \pm 0,19$  пг/мл) порівняно з пацієнтками контрольної групи ( $1,70 \pm 0,08$  пг/мл ( $p < 0,05$ )) (рис. 1). У жінок, які перенесли КМ, цей показник достовірно зменшується до середніх значень  $2,95 \pm 0,12$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), які однак у 1,7 рази перевищують відповідні показники в контрольній групі практично здорових жінок ( $p < 0,05$ ).

З позицій непараметричної статистики також виявляється достовірне зниження медіани IL-1 в результаті КМ: до хірургічного лікування Me (25%; 75%) складала 5,18 (3,91; 6,43), після КМ - 2,95 (2,70; 3,20) проти 1,65 (1,50; 1,95) - в контрольній групі ( $p < 0,001$  та  $p = 0,041$  відповідно) (табл. 1, 2).

Що стосується інтерлейкіну-6, то його значення у жінок до КМ - ( $2,67 \pm 0,15$ ) пг/мл - виходило за межі референтних та суттєво (у 2,6 рази) перевищувало відповідний показник контрольної групи ( $1,10 \pm 0,08$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). Після проведення КМ спостерігалось зменшення рівня IL-6 до  $2,48 \pm 0,47$  пг/мл, однак значення його залишалося достовірно вищим, ніж у здорових жінок ( $p < 0,05$ ). При цьому Me (25%; 75%) до та після КМ також в 2,1 рази та 1,8 рази перевищувала цей показник у контролі - 1,15 (0,85; 1,30) ( $p = 0,012$  та  $p = 0,023$  відповідно).

Рівень TNF-α до та після хірургічного лікування також виходив за межі норми -  $11,2 \pm 0,02$  та  $9,09 \pm 0,03$  відповідно, перевищуючи цей показник в контрольній групі -  $7,81 \pm 0,14$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Проте після КМ спостерігалось достовірне його зменшення порівняно з показником до операції ( $p < 0,05$ ). І, хоча медіана TNF-α відрізнялася незначно, проте верхній квартиль в основній групі до та після КМ в 1,5 та 1,3 рази перевищував цей показник у контрольній групі ( $p = 0,037$  та  $p = 0,042$  відповідно).

**Таблиця 3.** Динаміка рівня прозапальних цитокінів у жінок основної групи в результаті прийому ферментного препарату дистрептаза.

Показ-ник	До прийому дистрептази			Після лікування дистрептазою			Рівень достовірності різниці (p)
	медіана (Me)	нижній квартиль (25%)	верхній квартиль (75%)	медіана (Me)	нижній квартиль (25%)	верхній квартиль (75%)	
IL-1	2,95	2,70	3,20	2,58	2,38	2,94	0,037
IL-6	2,10	1,28	2,80	1,93	1,58	2,52	0,067
TNF- $\alpha$	8,60	7,60	10,80	10,72	8,89	12,60	0,005

При аналізі рівня прозапальних цитокінів після курсу лікування дистрептазою відзначалися позитивні зміни. А саме, встановлено достовірне зменшення середнього показника IL-1 до значень (2,56 $\pm$ 0,11) пг/мл (p<0,05) та відзначено тенденцію до зменшення IL-6 - до (2,30 0,42) пг/мл (p>0,05) (рис. 2).

Поряд із цим медіана IL-1 знизилася на 12,5% і склала 2,58 (2,38; 2,94) (p=0,037), а медіана IL-6 - зменшилася на 8,1% і становила 1,93 (1,58; 2,52) (p=0,067) (табл. 2).

Навпаки, показник TNF- $\alpha$  збільшився на 13,4% від 9,09 $\pm$ 0,55 до рівня 10,50 $\pm$ 0,61 пг/мл (p<0,05). Аналогічну картину спостерігали і при застосуванні непараметричної статистики: відзначено достовірне підвищення медіани на 20,1%, складаючи 10,72 (8,89; 12,60) (p=0,005).

Таким чином, після хірургічного видалення пухлини спостерігається достовірне зниження рівня IL-1, IL-6 та TNF- $\alpha$  у порівнянні із аналогічними показниками до операції.

### Литература

Бизова Т.Е. Сучасні уявлення про патогенез лейоміоми матки /Т.Е.Бизова, О.Ю.Севастьянова //Вісник Укр. мед. науки.- 2008.- №2.- С.34.  
Бизова Т.Е. Клініко-анамнестичні особливості у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки //Т.Е.Бизова, О.Ю.Севастьянова, Е.Г.Сударікова //Укр. мед. журнал.- 2009.- №10.- С.78-81.  
Бизова Т.Е. Особливості клініко-імунологічного статусу жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки //Т.Е.Бизова, О.Ю.Севастьянова, М.Н.Тарасова //Укр. мед. журнал.- 2008.- №12.- С.109-113.  
Забелукова С. Пухлини та передпухлинні процеси ендометрію у хворих з простою та проліферуючою лейоміомою матки /С.Забелукова //Лікар.- 2004.- №11.- С.32-33.  
Ленок Н. Лейоміома матки /Н.Ленок //З турботою про жінку.- 2011.- №4

(25).- С.39-41.  
Майоров М.В. Миома матки: хирургический экстремизм или медикаментозный консерватизм? /М.В.Майоров //Провизор.- 2002.- №7.- С.36-38.  
Оценка качества жизни у больных с миомой матки после различных видов хирургического лечения /Д.В.Долецкая, М.А.Ботвин, Н.М.Побединский [и др.] //Акушерство и гинекология.- 2006.- №1.- С.10-13.  
Петренко Е. Міома матки та вагітність /Е.Петренко //З турботою про жінку.- 2011.- №4.- С.14-17.  
Ройт А. Імунологія /А.Ройт, Д.Бростофф, Д.Мейл.- М.: Мир, 2000.- 592с.  
Сідорова І.С. Міома матки (сучасні проблеми етіології, патогенезу, діагностики та лікування) /Сідорова І.С.- М.: Мед.агентство, 2002.- 256с.  
Тихомиров А.Л. Новый принцип лече-

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Перебіг ЛМ характеризується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів IL-1, IL-6 та TNF- $\alpha$  у порівнянні із відповідними значеннями в контрольній групі практично здорових жінок.

2. У результаті хірургічного втручання відбувається достовірне зниження рівня IL-1, IL-6 та TNF- $\alpha$ , однак отримані після хірургічного втручання значення

такі перевищують відповідні показники в контрольній групі.

3. Після курсу протизапальної терапії ферментним препаратом дистрептаза спостерігається додаткове зниження рівня IL-1 та IL-6 у сироватці крові у порівнянні із відповідними показниками прооперованих жінок до призначення дистрептази. Навпаки відбувається підвищення при цьому рівня TNF- $\alpha$ , що в свою чергу говорить про активацію репаративних процесів після КМ на фоні призначення даного препарату.

Перспективи подальших розробок дозволяють покращити реабілітацію жінок з лейоміомою матки, які перенесли хірургічне втручання, зокрема, відновлення репродуктивної функції. Це стане можливим при оптимізації предгравідарної підготовки цих пацієнток, яка містить комплекс лабораторних досліджень цитокінового профілю та на цій підставі вибір адекватної медикаментозної терапії.

ния миомы матки. Методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов /А.Л.Тихомиров, Д.М.Лубнин.- Москва, 2006.- 48с.

Differential Endothelin Receptor Expression and Function in Rat Myometrial Cells and Leiomyoma ELT3 Cells /M.-N.Raymond, P.Robin, F.De Zen [et al.] //Endocrinology.- 2009.- Vol.150, №10.- P.4766-4776.

Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review /A.A.Arslan, L.I.Gold, K.Mittal [et al.] //Hum. Reprod.- 2005.- Vol.20 (4).- P.852-863.

Lignan and isoflavone excretion in relation to uterine fibroids: a case-control study of young to middle-aged woman in the United States /C.Atkinson, J.W.Lampe, D.Scholes [et al.] //Am. J. Clinical Nutrition.- 2006.-Vol.84, №3.- P.587-593.

### ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

**Потапов В. А., Степанова Д. Ю., Эллуми Мутана**

**Резюме.** В статье приведены результаты собственного исследования уровня провоспалительных цитокинов у 30 женщин

с лейомиомой матки на различных этапах ее лечения и у 15 практически здоровых женщин. Установлено, что пациентки с лейомиомой характеризуются более высоким уровнем IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  в крови по сравнению со здоровыми женщинами. После хирургического удаления опухоли уровни указанных цитокинов оказались сниженными в сравнении с аналогичными показателями до операции. Курс противовоспалительной терапии ферментным препаратом дистрептаза в послеоперационном периоде приводит к дополнительному снижению уровня IL-1, IL-6 в сравнении с соответствующими показателями у женщин до приема данного препарата, при этом наблюдается повышение уровня TNF- $\alpha$ , что может свидетельствовать об успешной активации репаративных процессов на фоне лечения дистрептазой.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, репродуктивная функция, реабилитация, провоспалительные цитокины.

#### PECULIARITIES OF CYTOKINE PROFILE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE ON THE STAGES OF TREATMENT OF LEIOMYOMA UTERINE

Potapov V.O., Stepanova D.Y., Ellumi Mutana

**Summary.** The article presents the results of own studying the level of proinflammatory cytokines in 30 women with leiomyoma uterine on the different stages of its treatment and in 15 healthy persons. There was established that after surgical extirpation of tumor levels of these cytokines were decreased comparing with analogue parameters before the operation. The course of anti-inflammatory therapy by enzyme medicament distreptasa in after-operation period led to the additional decrease of IL-1, IL-6 levels comparing with such parameters in women before the treatment of this medicament, moreover the increase of TNF- $\alpha$  was observed that showed the activation of reparative process on the background of distreptasa treatment.

**Key words:** leiomyoma uterine, reproductive function, rehabilitation, proinflammatory cytokines.

© Сарафинюк П.В.

УДК: 611.9:575.191:612.017.1:612:656

## ВІКОВІ ЗМІНИ РОЗМІРІВ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ В ПІДЛІТКОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ

Сарафинюк П.В.

Вінницький державний педагогічний університет ім.М.Коцюбинського (вул. Осторозького, 32, м.Вінниця, 21001, Україна)

**Резюме.** Представлені вікові особливості морфометричних розмірів серця, які визначені ехокардіографічним методом, у здорових підлітків м.Вінниці.

**Ключові слова:** підлітки, лівий шлуночок, правий шлуночок, міжшлуночкова перегородка.

### Вступ

Вивчення закономірностей вікового розвитку серцево-судинної системи організму, який росте, є найважливішою задачею вікової морфології. Підлітковий вік - це той період, коли відбувається інтенсивний анатомічний ріст серця (прогресивне збільшення порожнин серця, товщини і маси міокарда, діаметра цибулини аорти) і наростання амплітудних характеристик руху міокардіальних і клапанних структур. Дослідження закономірностей формування й становлення серцево-судинної системи, особливо у осіб підліткового віку, є важливою задачею морфології, адже серцево-судинна система займає важливе місце в адаптаційних процесах організму, який динамічно розвивається у відповідальний період онтогенезу [Капушак, 2000; Баранов, 2006]. Зміни, які виникають у нормальному серці під впливом різноманітних зовнішніх та внутрішніх факторів, встановлені чисельними дослідженнями [Katzmarzyk et al., 1998; Hashimoto et al., 1999]. Анатомічний ріст міокарда створює умови для значної зміни скорочувальної і насосної функцій, тобто для зростання серцевого викиду, адекватного потребам зростаючого організму [Snyders, 1999]. У підлітків соматична та статева зрілість найбільш яскраво проявляється у збільшенні поздовжніх розмірів тіла та маси. Виникає надзвичайно суттєве питання, про те, чи зберігається в підлітковому віці гармонійність або,

навпаки, підсилюється дезінтеграція розвитку, яка супроводжується тим, що дозрівання різних органів та систем і навіть окремих елементів одного і того ж органу, якщо він складається з різних тканинних структур, відбувається нерівномірно [Щеплягина и др., 1999]. Виявлення вікових особливостей розвитку серця в підлітковому періоді дасть змогу прослідкувати процес перетворення серця дитини у досконалу, дефінітивну конструкцію, що виконує функцію перекачування крові. Тому метою нашого дослідження було вивчення вікових відмінностей ехокардіографічних розмірів шлуночків серця дівчаток і хлопчиків підліткового віку.

### Матеріали та методи

Було проведено комплексне обстеження 108 міських дівчаток у віці від 12 до 15 років та 103 хлопчиків у віці від 13 до 16 років, які належали до підліткового періоду онтогенезу [Никитюк, Чтецова, 1990] і були представниками української етнічної групи, що у третьому поколінні проживали на території Подільського регіону. Ехокардіографічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою [Бобров та ін., 1997] в трьох стандартних позиціях в В- і М-режимах з трансторакального доступу на апараті "Ultramark-9". В першій стандартній позиції, коли ультразвуковий промінь прохо-

с лейомиомой матки на различных этапах ее лечения и у 15 практически здоровых женщин. Установлено, что пациентки с лейомиомой характеризуются более высоким уровнем IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  в крови по сравнению со здоровыми женщинами. После хирургического удаления опухоли уровни указанных цитокинов оказались сниженными в сравнении с аналогичными показателями до операции. Курс противовоспалительной терапии ферментным препаратом дистрептаза в послеоперационном периоде приводит к дополнительному снижению уровня IL-1, IL-6 в сравнении с соответствующими показателями у женщин до приема данного препарата, при этом наблюдается повышение уровня TNF- $\alpha$ , что может свидетельствовать об успешной активации репаративных процессов на фоне лечения дистрептазой.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, репродуктивная функция, реабилитация, провоспалительные цитокины.

#### PECULIARITIES OF CYTOKINE PROFILE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE ON THE STAGES OF TREATMENT OF LEIOMYOMA UTERINE

Potapov V.O., Stepanova D.Y., Ellumi Mutana

**Summary.** The article presents the results of own studying the level of proinflammatory cytokines in 30 women with leiomyoma uterine on the different stages of its treatment and in 15 healthy persons. There was established that after surgical extirpation of tumor levels of these cytokines were decreased comparing with analogue parameters before the operation. The course of anti-inflammatory therapy by enzyme medicament distreptasa in after-operation period led to the additional decrease of IL-1, IL-6 levels comparing with such parameters in women before the treatment of this medicament, moreover the increase of TNF- $\alpha$  was observed that showed the activation of reparative process on the background of distreptasa treatment.

**Key words:** leiomyoma uterine, reproductive function, rehabilitation, proinflammatory cytokines.

© Сарафинюк П.В.

УДК: 611.9:575.191:612.017.1:612:656

## ВІКОВІ ЗМІНИ РОЗМІРІВ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ В ПІДЛІТКОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ

Сарафинюк П.В.

Вінницький державний педагогічний університет ім.М.Коцюбинського (вул. Осторозького, 32, м.Вінниця, 21001, Україна)

**Резюме.** Представлені вікові особливості морфометричних розмірів серця, які визначені ехокардіографічним методом, у здорових підлітків м.Вінниці.

**Ключові слова:** підлітки, лівий шлуночок, правий шлуночок, міжшлуночкова перегородка.

### Вступ

Вивчення закономірностей вікового розвитку серцево-судинної системи організму, який росте, є найважливішою задачею вікової морфології. Підлітковий вік - це той період, коли відбувається інтенсивний анатомічний ріст серця (прогресивне збільшення порожнин серця, товщини і маси міокарда, діаметра цибулини аорти) і наростання амплітудних характеристик руху міокардіальних і клапанних структур. Дослідження закономірностей формування й становлення серцево-судинної системи, особливо у осіб підліткового віку, є важливою задачею морфології, адже серцево-судинна система займає важливе місце в адаптаційних процесах організму, який динамічно розвивається у відповідальний період онтогенезу [Капушак, 2000; Баранов, 2006]. Зміни, які виникають у нормальному серці під впливом різноманітних зовнішніх та внутрішніх факторів, встановлені чисельними дослідженнями [Katzmarzyk et al., 1998; Hashimoto et al., 1999]. Анатомічний ріст міокарда створює умови для значної зміни скорочувальної і насосної функцій, тобто для зростання серцевого викиду, адекватного потребам зростаючого організму [Snyders, 1999]. У підлітків соматична та статева зрілість найбільш яскраво проявляється у збільшенні поздовжніх розмірів тіла та маси. Виникає надзвичайно суттєве питання, про те, чи зберігається в підлітковому віці гармонійність або,

навпаки, підсилюється дезінтеграція розвитку, яка супроводжується тим, що дозрівання різних органів та систем і навіть окремих елементів одного і того ж органу, якщо він складається з різних тканинних структур, відбувається нерівномірно [Щеплягина и др., 1999]. Виявлення вікових особливостей розвитку серця в підлітковому періоді дасть змогу прослідкувати процес перетворення серця дитини у досконалу, дефінітивну конструкцію, що виконує функцію перекачування крові. Тому метою нашого дослідження було вивчення вікових відмінностей ехокардіографічних розмірів шлуночків серця дівчаток і хлопчиків підліткового віку.

### Матеріали та методи

Було проведено комплексне обстеження 108 міських дівчаток у віці від 12 до 15 років та 103 хлопчиків у віці від 13 до 16 років, які належали до підліткового періоду онтогенезу [Никитюк, Чтецова, 1990] і були представниками української етнічної групи, що у третьому поколінні проживали на території Подільського регіону. Ехокардіографічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою [Бобров та ін., 1997] в трьох стандартних позиціях в В- і М-режимах з трансторакального доступу на апараті "Ultramark-9". В першій стандартній позиції, коли ультразвуковий промінь прохо-



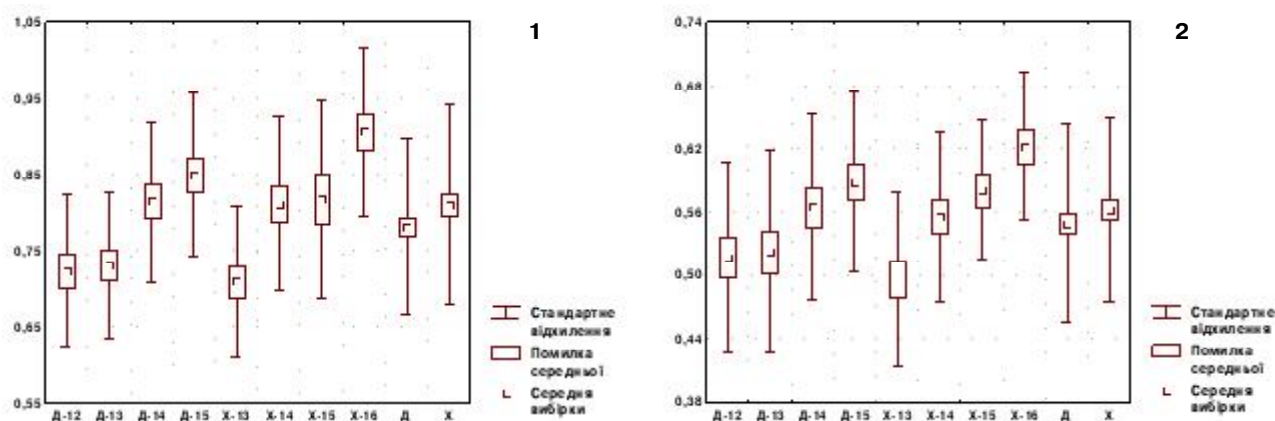


Рис. 1. Товщина передньої стінки правого шлуночка в діастолу (1) та систолу (2) у підлітків (см).

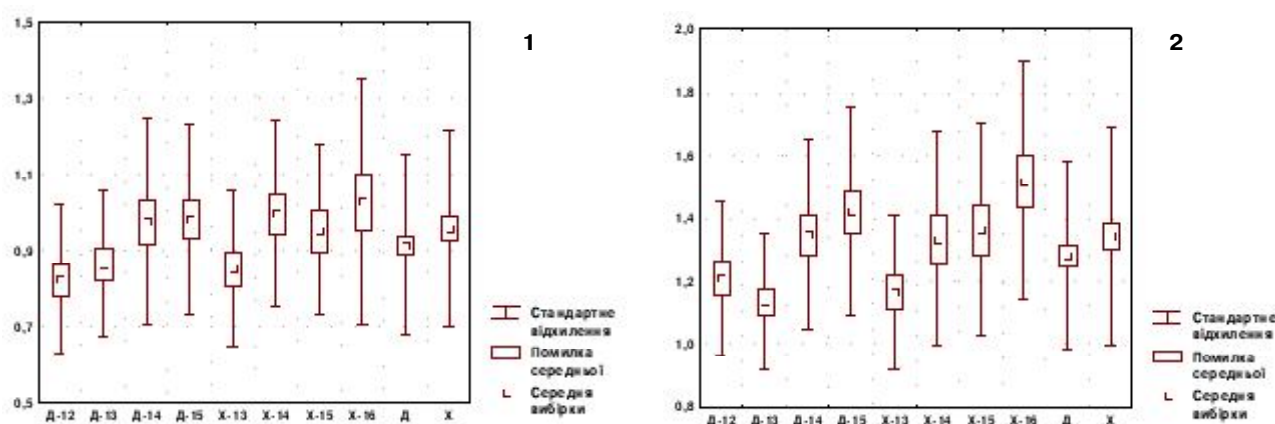


Рис. 2. Діаметр правого шлуночка в діастолу (1) та систолу (2) у підлітків (см).

дять на рівні сухожилкових струн мітрального клапана, було проведено визначення: товщини передньої стінки правого шлуночка (см) (в діастолу та в систолу); діаметра правого шлуночка (см) (в діастолу/систолу); товщини задньої стінки лівого шлуночка (см) (в діастолу/систолу); діаметра лівого шлуночка в діастолу (см), визначали на рівні зубців Q чи R синхронно записаної ЕКГ; діаметра лівого шлуночка в систолу (см), визначали у місці найближчого зближення задньої стінки та міжшлуночкової перегородки, товщини міжшлуночкової перегородки (см) (в діастолу/систолу).

Аналіз отриманих результатів проведено за допомогою програми STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І.Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки показників.

### Результати. Обговорення

Результати наших досліджень, що до вікових змін серця не суперечать загальноприйнятим уявленням. Але хотілося б звернути увагу на те, що не всі ультразвукові розміри шлуночків та лівого передсердя мають поступальний ріст в межах підліткового періоду. Так, товщина передньої стінки правого шлуночка в діастолу і в систолу у дівчаток 12-13 років практично однакова,

починає збільшуватися в 14-15 років ( $p < 0,05-0,001$ ) і є максимальною у 15-річних дівчаток, а у хлопчиків даний ультразвуковий показник серця має мінімальне значення в 13 років (достовірно менший ( $p < 0,05-0,001$ ), ніж у 14-ти, 15-ти і 16-річних хлопчиків). Збільшення товщини передньої стінки правого шлуночка в осіб чоловічої статі підліткового віку відбувається у два етапи: 14-15 років і в 16 років (рис. 1).

Динаміка змін діаметра правого шлуночка в діастолу і в систолу у дівчаток і хлопчиків практично однотипна зі зміною товщини передньої стінки правого шлуночка в діастолу і в систолу за винятком вираженого переважання величини даного показника у дівчаток старшої вікової групи (рис. 2). Встановлено, що діаметр правого шлуночка в діастолу у 12-річних дівчаток достовірно ( $p < 0,05$ ) менший, ніж у 15-річних, а у 13-річних хлопчиків достовірно ( $p < 0,05$ ) менший, ніж у 14-річних. Між іншими віковими групами підлітків нами не виявлено статистично значимої різниці у величині даного показника.

Діаметр лівого шлуночка в діастолу (рис. 3) у дівчаток знаходиться майже на одному рівні у проміжку з 12 до 14 років і потім зростає лише у 15 років (у них він достовірно ( $p < 0,05$ ) більший, ніж у 12-ти і 14-річних та має тенденцію ( $p = 0,063$ ) до збільшення у порівнянні з

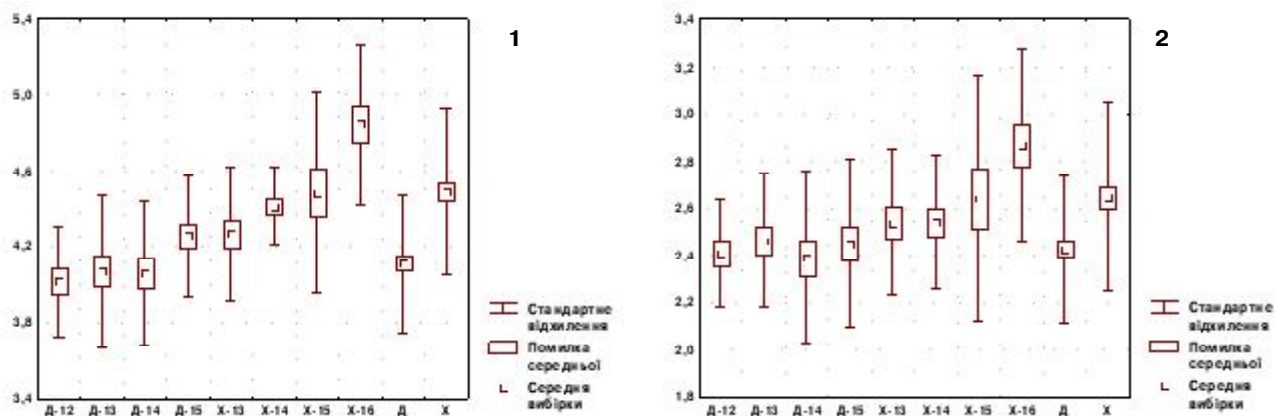


Рис. 3. Діаметр лівого шлуночка в діастолу (1) та систолу (2) у підлітків (см).

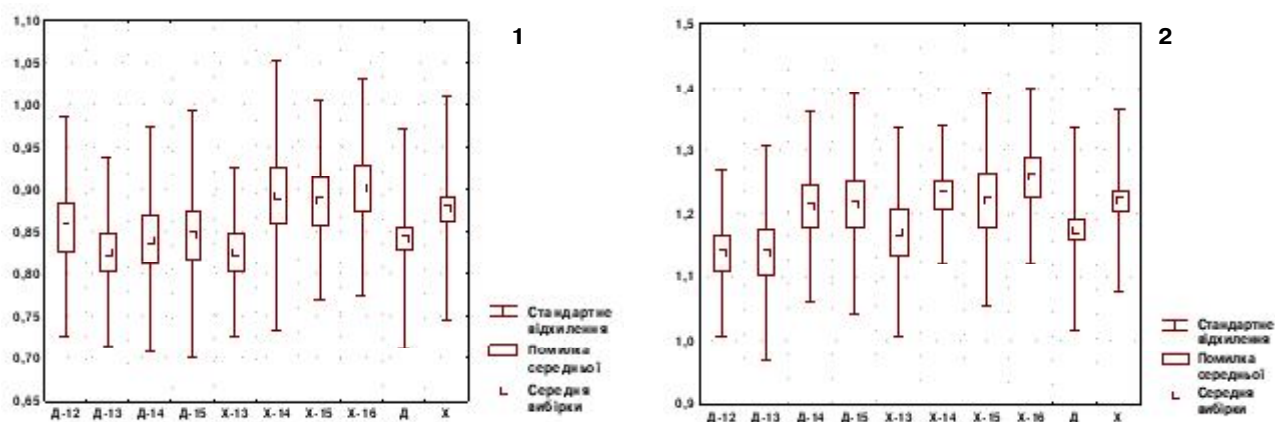


Рис. 4. Товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (1) та систолу (2) у підлітків (см).

13-річними дівчатками). У хлопчиків величина даного показника найменша у 13 років, а далі збільшується поступово збільшується, досягаючи максимальних значень у 16 років (у них він статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) більший, ніж у 13-ти, 14-ти і 15-річних підлітків). Діаметр лівого шлуночка в систолу в дівчаток практично не змінюється з 12 до 15 років, а у хлопчиків - починає збільшуватися лише в 16 років (у 16-річних хлопчиків він достовірно ( $p < 0,01$ ) більший, ніж у 13-ти і 14-річних підлітків) (див. рис. 3).

Товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу та в систолу у хлопчиків і дівчаток не має істотних вікових відмінностей (рис. 4).

Товщина міжшлуночкової перегородки в систолу (рис. 5) у дівчаток 12-14 років знаходиться на одному рівні і збільшується лише з 15-ти років (у них вона більша ( $p < 0,01$ ), ніж у 12-річних). У хлопчиків - вона мінімальна в 13 років, а потім збільшується, залишаючись на одному рівні з 14 до 16 років (лише у 16-річних хлопчиків даний показник достовірно ( $p < 0,05$ ) більший, ніж 13-річних). Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу у підлітків не має виражених вікових відмінностей (див. рис. 5).

Отже, на вивченому відрізку онтогенезу виявлена гетерохронна прогресивна динаміка розвитку міокарда

та діаметру камер серця. Збільшення серця йде звичайно синхронно з розвитком організму дитини в цілому. Е.А.Кудаєв [2000] довів, що синхронний розвиток усіх лінійних розмірів серця в осіб, що не займаються спортом, відбувається в період між 11-12 і 18-19 роками. Після кожного періоду інтенсивного формування кожної з ознак спостерігається зниження темпів її розвитку. Так, після різкого збільшення довжини серця в 11-12 років спостерігається зменшення приросту в 12-13 років і 13-14 років. На нашу думку це пояснює те, що на початку підліткового віку нами не встановлено значних вікових відмінностей ехокардіографічних параметрів.

Наше дослідження показало, що найбільш інтенсивний анатомічний розвиток міокарду правого шлуночка на вивченому відрізку онтогенезу у хлопчиків і дівчаток відбувається з 14 років. У цьому ж віці спостерігається значне збільшення товщини міжшлуночкової перегородки в систолу у хлопчиків. Саме у цей період, на думку науковців, відбувається найактивніші процеси росту, розвитку та диференціюванням тканин в організмі підлітків, які співпадають з другим різким збільшенням маси серця [Бабин, 1982]. Отримані ними дані підтверджують думку про циклічність росту серця та вінцевих судин, про залежність збільшення маси та об'єму серця від віку.

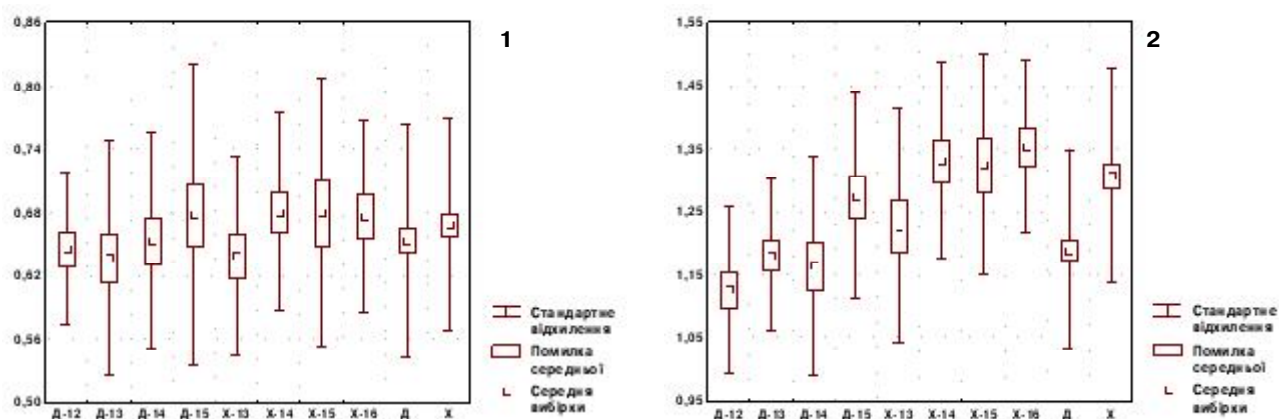


Рис. 5. Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (1) та систолу (2) у підлітків (см).

### Висновки та перспективи подальших розробок

У міських підлітків різної статі виявлена гетерохронність у прогресивній динаміці розвитку міокарда серця, яка проявляється статистично значимими віковими відмінностями в межах даного періоду онтогенезу товщини стінок правого шлуночка та лівого передсердя, діаметрів шлуночків серця та товщини міжшлу-

ночкової перегородки.

Застосування в роботі комплексного віко-статевого підходу при вивченні ехокардіографічних параметрів дозволить удосконалити критерії більш точного розмежування норми та патології, що в свою чергу, в подальшому дасть можливість конкретно підійти до питання раннього виявлення груп ризику та прогнозувати захворювання органів серцево-судинної системи.

### Література

- Бабин А.М. Возрастные особенности эхокардиографических показателей здорового человека // Космич. биол. и авиакосм. мед. - 1982. - Т.16, №12. - С.82-84.
- Баранов А. А., Щеплягина Л. А. Физиология роста и развития детей и подростков. - М.: "Гитар-Медиа". - 2006. - Т.1. - 414с.
- Бобров В.О. Эхокардиография / В.О.Бобров, Л.А.Стаднюк, В.О.Крижанівський. - К.: Здоров'я, 1997. - 152с.
- Капушак О.В. Возрастная динамика спектральных показателей вариабельности ритма сердца у здоровых детей 7-16 лет / О.В.Капушак, Л.М.Макаров, М.А.Школьников // Детская кардиология: матер. конф. - Москва, 2000. - С.113-120.
- Кудаев Э.А. Динамика линейных размеров сердца мальчиков и юношей в онтогенезе при различном уровне двигательной активности // Сб. матер. междуна. научно-практ. конф.: "Современные проблемы и перспективы развития региональной системы комплексной помощи ребёнку" / Под общей ред. А.В.Грибанова, Л.С.Медниковой. - Архангельск: Поморский госуниверситет, 2000. - С.85-91.
- Никитюк Б.А. Морфология человека / Б.А.Никитюк, В.П.Чтецова. - Москва, 1990. - 320 с.
- Щеплягина Л.Я. Морфофункциональные особенности подросткового возраста / Л.Я.Щеплягина, А.Г.Ильин, И.В.Звездина // Росс. педиатр. журнал. - 1999. - №2. - С.31-36.
- A novel method for indexing echocardiographic left ventricular mass in infants, children and adolescents: evaluation of obesity-induced left ventricular hypertrophy / I. Hashimoto, F. Ichida, S. Tsubata [et al.] // *Pediatr. Int.* - 1999. - Vol.41, №2. - P.126-131.
- Physique and echocardiographic dimensions in children, adolescents and young adults / P.T. Katzmarzyk, R. Malina, T. Song [et al.] // *Ann. Hum. Biol.* - 1998. - Vol.25, №2. - P.145-157.
- Snyders D.J. Structure and function of cardiac potassium channels // *Cardiovasc. Res.* - 1999. - Vol.42. - P.377-390.

### ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАЗМЕРОВ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА В ПОДРОСТКОВОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

**Сарафинюк П.В.**

**Резюме.** Представлены возрастные особенности морфометрических размеров сердца, определённые эхокардиографическим методом у здоровых подростков г. Винницы.

**Ключевые слова:** подростки, левый желудочек, правый желудочек, межжелудочковая перегородка.

### AGE RESIZINGS VENTRICLES OF HEART IN ADOLESCENCE PERIOD ONTOGENESIS

**Sarafinyuk P.V.**

**Summary.** Age peculiarities of echocardiography morphometric parameters of heart in healthy Vinnytsia adolescents are given.

**Key words:** adolescents, left ventricle, right ventricle, interventricular septum.

© Майко В.М.

УДК: 616.14.-005.6:616.728.2-089.843-073

## РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ, ПРОФІЛАКТИЦІ І ЛІКУВАННІ ТРОМБОЗУ ГЛИБОКИХ ВЕН ПІСЛЯ ТОТАЛЬНОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА

Майко В.М.

Вінницька обласна клінічна лікарня ім.М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 54, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** У статті розглядається роль УЗД глибоких вен нижніх кінцівок перед тотальним ендопротезуванням кульшового суглоба та в процесі післяопераційного лікування і реабілітації. У 8% обстежених перед ТЕП КС були виявлені симптоми патології вен, проведені консультації судинного хірурга, а у половини з них - лікування. Виділено групу підвищеного ризику розвитку тромбозу глибоких вен, куди включені пацієнти з патологією згущуючої системи, тромбофлебітом та іншими захворюваннями вен. На підставі поглибленого дослідження, вдосконалення діагностики і профілактики тромбозу глибоких вен вдалося знизити частоту цього ускладнення з 12 до 7%.

**Ключові слова:** тромбоз глибоких вен, ультразвукове дослідження, група підвищеного ризику, тотальне ендопротезування кульшового суглоба.

### Вступ

Ультразвукове дослідження (УЗД) широко застосовується в медицині завдяки неінвазивності, порівняльній простоті, відносно невеликій витраті часу і, що важливо для України, доброму забезпеченістю лікувальних установ апаратурою і кадрами [Балуда, Гольдберг, 1999; Зубарев и др., 1999; Коваленко, Боркевич, 2003; Гуч, Чернуха, 2004].

Взагалі використовуються різні методики УЗД: дослідження у В-режимі; спектральна доплерографія; кольорове доплерівське сканування; енергетичний доплер, частіше - координація цих методик [Зубарев и др., 1999; Гуч, Чернуха, 2004; Райно и др., 2005; Torholm et al., 1991; Warwick, 1997].

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок зустрічається у 50-70% хворих після тотального ендопротезування кульшового суглоба (ТЕП КС) [Яблоков и др., 1999; Москалев и др., 2001; Гайко, 2003; Павлов и др., 2005; Колов, 2007]. Після впровадження профілактичного прийому антикоагулянтів частота ускладнення знизилася до 5-15% [Райно и др., 2005; Torholm et al., 1991; Warwick, 1997].

За даними літератури [Москалев и др., 2001; Гуч, Чернуха, 2004; Павлов и др., 2005; Torholm et al., 1991; Warwick, 1997] однією з основних причин летальності після ТЕП КС є тромбоемболія легеневої артерії, яка розвивається після та внаслідок ТГВ [Зубарев и др., 1999; Коваленко, Боркевич, 2003; Павлов и др., 2005]. Частота ТГВ після ТЕП КС обумовлена тим [Москалев и др., 2001; Коваленко, Боркевич, 2003; Павлов и др., 2005; Райно и др., 2005], що загально відомі фактори ризику (ФР) цього ускладнення (захворювання вен в анамнезі, підвищена згортувальність крові, вік старше 40, надмірна вага, захворювання серцево-судинної системи, прийом оральних контрацептивів, порушення фізичної активності тощо) зустрічаються в тих, чи інших станах у кожного пацієнта, котрим проводять ТЕП КС, особливо у хворих остеоартрозом кульшового суглоба (ОАКС).

Метою роботи є визначення значення УЗД для діагностики патології та післяопераційного моніторингу вен нижньої кінцівки (НК).

### Матеріали та методи

У травматологічному відділенні (ТВ) Вінницької обласної клінічної лікарні ім.М.І.Пирогова (ВОКЛ) щорічно виконують близько 180 ТЕП КС, у тому числі половина - з приводу коксартроза, який є одним з ФР розвитку такого ускладнення, як ТГВ. У даній роботі ми вивчили частоту ТГВНК у 200 хворих ОА КС, яким ТЕКС виконувалося в 2000-2008 рр., у тому числі 100 пацієнтів контрольної групи були оперовані до 2003 р., коли ми ще не проводили моніторинг стану вен нижніх кінцівок за допомогою УЗД, і 100 основної групи, які були оперовані в 2004-2008 рр., коли такий моніторинг проводився в усіх оперованих ТЕКС хворих. Ці групи хворих були ідентичні за віком, статтю та стадію захворювання.

В середньому у кожного прооперованого пацієнта з коксартрозом були зареєстровані 2-3,0 ФР, у тому числі у кожного третього за даними анамнезу та/або на підставі клінічного і УЗД-дослідження - патологія вен нижньої кінцівки. До 2003 р., коли не у всіх пацієнтів перед ТЕП КС і в найближчому післяопераційному періоді проводилася профілактика ТГВ медикаментозними і фізичними факторами ТГВ був діагностований у 12%, в основному за наявності 3-х та більше ФР.

Після 2003 р. проводили УЗД вен НК і профілактику тромбоемболічних ускладнень усім пацієнтам. У результаті відсоток ТГВ знизився до 7%. Дуплексне сканування вен проводили на апараті Shimadzu 2000, конвексним датчиком 3,5 МГц для нижньої порожнистої і клубових вен і лінійним датчиком 7,5 МГц для глибоких і поверхневих вен стегна та гомілки. Дослідження виконував фахівець, котрий працює у відділенні хірургії судин (ВХС) ВОКЛ. Пацієнтам, по можливості, незалежно від анамнезу, проводили скринінгове УЗД вен у В-режимі перед та на 6-8-й день після операції. Обов'яз-



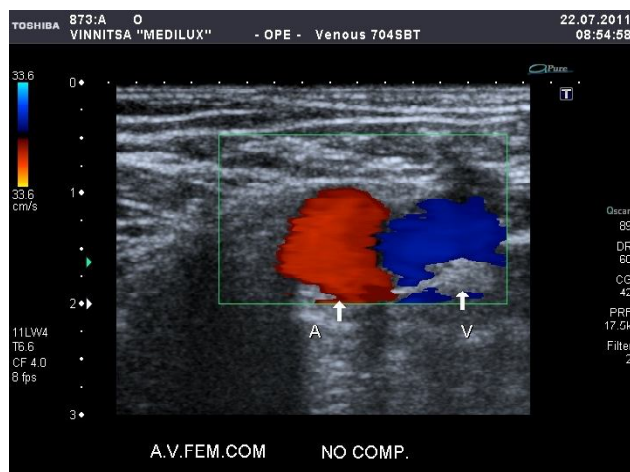


Рис. 1. Загальна стегнова вена в поперечній проекції без компресії. УЗД картина в нормі.

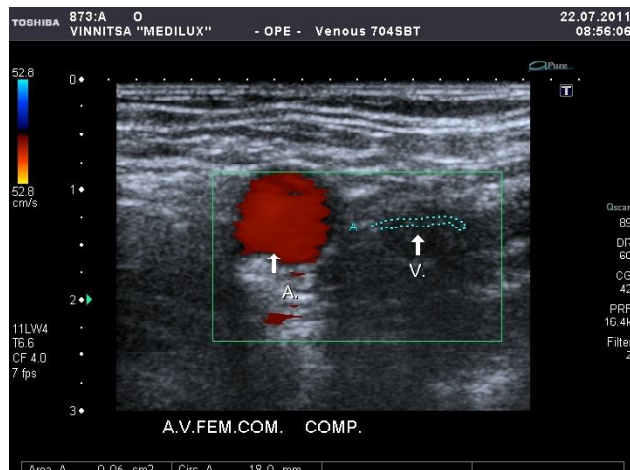


Рис. 2. Загальна стегнова вена в поперечній проекції з компресією. УЗД картина в нормі.

ковим було посегментне дослідження судин з оцінкою стану нижньої порожнистої, клубових, загальної, глибокої й поверхневої стегнових, підколінної, передніх і задніх великогомілкових вен, м'язово-венозних синусів гомілки, суральних, великої і малої підшкірної та комунікантних вен. Дослідження проводили у положенні хворого на спині і животі, а також стоячи - для оцінки функції венозних клапанів. Судини візуалізували за їх анатомічними проекціями.

### Результати. Обговорення

Зі 100 пацієнтів основної групи, яким у всіх випадках при визначенні показань до ТЕП КС і взятті на облік для госпіталізації проводилося УЗД вен нижніх кінцівок, аналіз згортальної системи, 16 пацієнтів були направлені на консультацію до судинного хірурга. У 8 діагностований за допомогою УЗД безсимптомний ТГВ, 3 - пройшли курс лікування з УЗД контролем. Всі вони були з успіхом прооперовані, ні в одного з них після операції не було відзначено ТГВ.

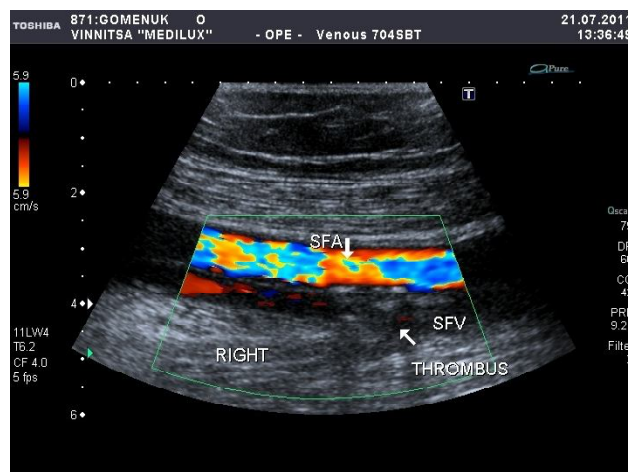


Рис. 3. Оклюзуючий тромбоз дистальної ? поверхневої стегнової вени. (УЗД картина тромбозу).

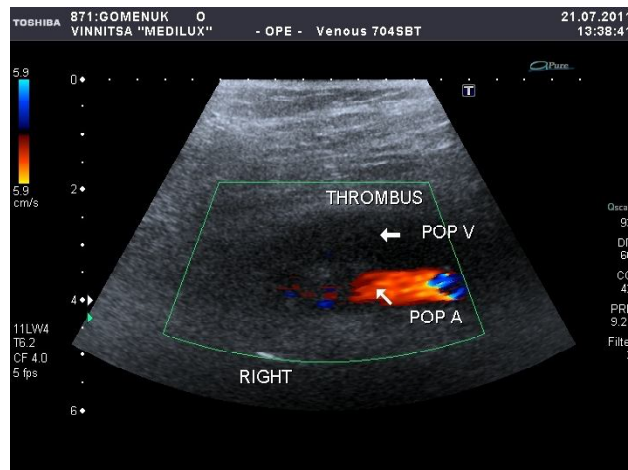


Рис. 4. Оклюзуючий тромбоз підколінної вени у поздовжній проекції. (УЗД картина тромбозу).

За наявності клінічних симптомів ТГВ: локальної болючості, підвищення температури по ходу вени, набухання поверхневих вен, наростаючого набряку і зміни забарвлення шкіри (гіперемія, синюшність) на протяжній ділянці, УЗД проводилося за екстремними показаннями. Аналізували наступні показники: діаметр вени; стан її стінки; локалізацію та ехоструктуру тромбу; характер кровотоку в ураженій ділянці; реакцію судини на компресійну пробу. У випадках діагностики ТГВ негайно призначалася антикоагулянтна терапія, і УЗД повторювалося через 5 і 10 днів після встановленого діагнозу.

Всім пацієнтам з ТГВ після виписування рекомендували спостереження хірурга (при нагоді судинного) протягом півтора року після ТЕП КС для виявлення та лікування пізніх ускладнень або посттромботичного синдрому, що розвивається у віддалені терміни. Зазвичай, хірурги також використовували УЗД відповідно до Протоколу обстеження хворих з ТГВ.

Із 19 випадків ТГВ на оперованих кінцівках у 8 пацієнтів відзначений дистальний тип, а у 11 - прокси-

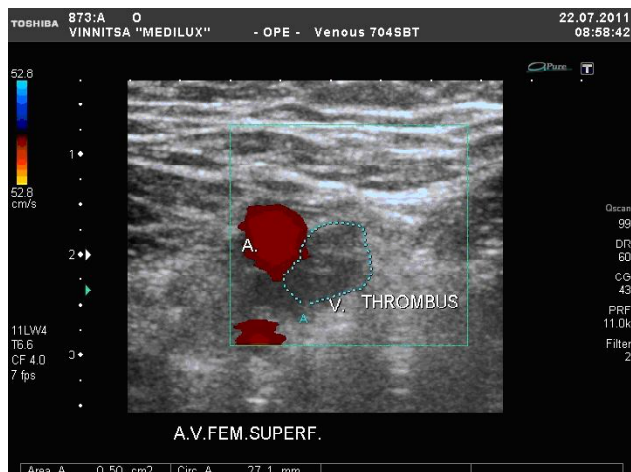
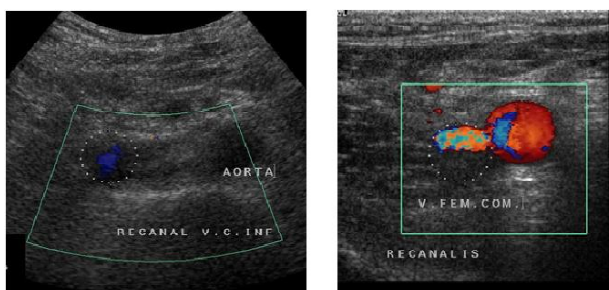
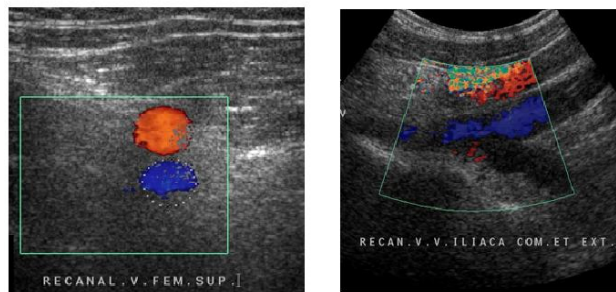


Рис. 5. Оклюзуючий тромбоз поверхневої стегнової вени в поперечній проекції. (УЗД картина тромбозу).



слабка реканалізація

середня реканалізація



добра реканалізація

повна реканалізація

Рис. 6. Приклади УЗД картини в процесі лікування: а - слабка реканалізація; б - середня реканалізація; в - добра реканалізація; г - повна реканалізація.

мальний. Ні в одному випадку не спостерігали ТГВ на контрлатеральній кінцівці.

Наші спостереження свідчать, що практично у всіх пацієнтів ОА КС, яким виконувалося ТЕП, були встановлені ФР цього ускладнення. Тобто всім таким пацієнтам, з нашої точки зору, показано доопераційне УЗД і післяопераційний УЗД-моніторинг. В той же час, не заперечуючи значення всіх описаних в літературі ФР, з них найбільш важливими є два - патологія вен і порушення згортувальних систем (гіперкоагуляція), які спостерігалися ізольовано (8) або в поєднанні (11) у всіх пацієнтів, у яких в подальшому після ТЕП КС був діаг-

ностований ТГВ. Тому, всім пацієнтам з цим ФР перед операцією повинно проводитися УЗД у В-режимі, а у разі виявлення тромбозу у стадії реканалізації - призначитися відповідне лікування. Всіх пацієнтів, котрих ми вважаємо групою підвищеного ризику розвитку ТГВ, повинен оглянути судинний хірург і при наявності показань - призначити відповідне лікування. З 2004 р. у групі підвищеного ризику УЗД-контроль виконують не тільки на 6-8-й день після операції, але й на 2-3-й день, а також перед випискою із стаціонару.

Порівняння частоти ТГВ після ТЕП КС у пацієнтів, яким застосовували, чи не застосовували профілактику тромбозу медикаментозними і фізичними факторами, підтвердило позитивний вплив профілактики: 7% ТГВ проти 12% - до 2004 р., в той же час ми встановили, що при профілактиці більшість ФР, за винятком патології вен і згущуючих систем, не впливає суттєво на частоту ТГВ.

Ми вважаємо обов'язковим вже при встановленні показань до ТЕП КС, ще до госпіталізації проводити дослідження згущуючої системи і УЗД вен нижніх кінцівок. У разі виявлення патології (наявності флебітів, тромбофлебіту, в анамнезі), направляти пацієнтів на консультацію до судинного хірурга, за його висновком проводити відповідне лікування, і лише після цього госпіталізувати для ТЕП КС. Після виписки та у віддалені терміни необхідно проводити диспансерне спостереження, реабілітацію, і при показаннях лікування таких пацієнтів, як і у випадках ТГВ після операції.

Випадків емболії легеневих артерій в наших спостереженнях не було. Проте, хронічна венозна недостатність спостерігалася у 7 з 12 пацієнтів з ТГВ. У всіх випадках відмічалася патологія вен перед ТЕП КС.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. ТГВНК - часте ускладнення, що спостерігається після ТЕП КС, ускладнюючи післяопераційну реабілітацію і в половині випадків призводячи до хронічної венозної недостатності.

2. Планове УЗД повинне входити до Протоколу передопераційного дослідження, а краще ще до госпіталізації, для виявлення хронічних захворювань вен та їх наслідків і прихованих (безсимптомних випадків тромбозу), а також і в Протокол післяопераційного ведення пацієнтів з ТЕП КС.

3. Доцільне виділення групи підвищеного ризику ТГВ, куди включаються пацієнти з порушенням згущуючої системи, тромбофлебітом та іншими захворюваннями вен. Такі пацієнти повинні бути проконсультовані після визначення показань до ТЕКС судинним хірургом, а в разі необхідності - пройти курс реабілітації.

Значення УЗД для діагностики патології та післяопераційного моніторингу вен нижньої кінцівки дасть можливість у перспективі виділити групи підвищеного ризику ТГВ, а також виявити хронічні захворювання вен для подальшого коректного планового лікування.

**Література**

- Балуда В.П. Претромботическое состояние. Тромбоз, его профилактика / В.П.Балуда, А.П.Гольдберг.- М.: Зеркало-М.- 1999.- 297с.
- Гайко Г.В. Остеоартроз - медико-соціальна проблема та способи її вирішення /Г.В.Гайко //Вісник Укр. ортопед.-травмат. та протез.- 2003.- №4.- С.5-8.
- Гуч А.А. Варикозная болезнь. Классификация, ультразвуковая диагностика /А.А.Гуч, Л.М.Чернуха //Клін. Хірургія.- 2004.- №3.-С.46-51.
- Зубарев А.Р. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей /А.Р.Зубарев, В.Ю.Богачев, В.В.Митьков.- Москва: Видар, 1999.- 904с.
- Коваленко В.Н. Остеоартроз: практ. керівництво /В.Н.Коваленко, О.П.Боркевич.- К.: Марион, 2003.- 448с.
- Колов Г.Б. Діагностика та лікування гнійних ускладнень після ендопротезування кульшового та колінного суглобів /Г.Б.Колов //Автореф. дис. канд. мед. наук. 14.01.21.- Київ, ІТО.- 2007.- 21с.
- Медицинские и социальные проблемы эндопротезирования суставов конечностей /В.П.Москалев, Н.В.Корнилов, К.И.Шапиро [и др.]- Морсар, С.-Пб., 2001.- 159с.
- Анализ тромбоземболических осложнений после эндопротезирования крупных суставов у больных ревматическими заболеваниями /В.М.Павлов, А.Л.Логунов, С.В.Челноков [и др.]. //Эндопротезирование в России.- Казань - Санкт-Петербург.- 2005.- С. 109-114.
- Райно Е.В. Выбор схемы предупреждения тромбоземболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов /Е.В.Райно, А.И.Рейтов, М.Н.Полляк //Эндопротезирование в России.- Казань - Санкт-Петербург.- 2005.- С.212-225.
- Яблоков Е.Г. Хроническая венозная недостаточность /Е.Г.Яблоков, А.И.Кириченко, В.Ю.Богачев.- М., 1999.- 207с.
- Thromboprophylaxis by low-molecular-weight heparin in selective hip surgery / C.Torholm, L.Broeng, P.Seest Jorgensen [et al.] //J. Bone Jt. Surgery.- 1991.- Vol.73-B, №3.- P.434-438.
- Warwick D.J., Whitehouse S. Symptomatic venous thromboembolism after total knee replacement //J. Bone Jt. Surgery.- 1997.- Vol.79-B, №5.- P.780-786.

**РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**  
**Майко В.М.**

**Резюме.** В статье рассматривается роль УЗИ глубоких вен нижних конечностей перед тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава и в дальнейшем в процессе послеоперационного лечения и реабилитации. У 8% обследованных перед ТЭПТС были выявлены симптомы патологии вен, проведены консультации сосудистого хирурга, а у половины - лечение. Выделена группа повышенного риска развития тромбоза глубоких вен, куда включены пациенты с патологией свертывающей системы, тромбозом и другими заболеваниями вен. На основании углубленного исследования, усовершенствования диагностики и профилактики тромбоза глубоких вен, удалось снизить частоту осложнений с 12 до 7%.  
**Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен, ультразвуковое исследование, группа повышенного риска, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

**VALUE OF ULTRASONIC IN DIAGNOSTIC, PROPHYLACTICS AND TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT**  
**Mayko V.M.**

**Summary.** The role of ultrasonic of deep veins before total hip replacement and during perioperative period and rehabilitation is considered at this article. The aim of the investigation: to estimate the value of ultrasound diagnostics of deep veins at preoperative preparation and after total hip replacement. Symptoms of vein's pathology were detected at 8% of the patients before total hip replacement, It was proposed to select the group of high risk of the deep vein thrombosis development, including the patient with the pathology of veins or coagulation system. Using deep examination, advanced diagnostics and prophylaxis of deep veins thrombosis the rate of this complication was decreased from 12 to 7%.  
**Key words:** thrombosis of deep vein, ultrasonic investigation, the group of highten risk, total endoprosthesis of coxal joint.

© Семенина Г.Б.

УДК: 618.39-092:616.154:577.175.62]-008.61-07

**КЛІНІЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ 17-ГІДРОКСИПРОГЕСТЕРОНУ І ДЕГІДРОЕПІАНДРОСТЕРОНУ СУЛЬФАТУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З НЕКЛАСИЧНОЮ ФОРМОЮ ВРОДЖЕНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ**

**Семенина Г.Б.**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, м.Львів, 79010, Україна)

**Резюме.** На перебіг вагітності суттєвий негативний вплив виявляє гіперандрогенія. Визначення рівня 17-гідроксипрогестерону і дегідроепіандростерону сульфату як маркерів адренолової гіперандрогенії у вагітних жінок без урахування особливостей метаболізму гормонів у період гестації сприяє гіпердіагностиці неklasичних форм вродженої дисфункції кори надниркових залоз і приводить до неадекватної терапевтичної тактики. Ізольоване підвищення дегідроепіандростерону сульфату не супроводжується збільшенням частоти андроген-залежних ускладнень вагітності.

**Література**

- Балуда В.П. Претромботическое состояние. Тромбоз, его профилактика / В.П.Балуда, А.П.Гольдберг.- М.: Зеркало-М.- 1999.- 297с.
- Гайко Г.В. Остеоартроз - медико-соціальна проблема та способи її вирішення /Г.В.Гайко //Вісник Укр. ортопед.-травмат. та протез.- 2003.- №4.- С.5-8.
- Гуч А.А. Варикозная болезнь. Классификация, ультразвуковая диагностика /А.А.Гуч, Л.М.Чернуха //Клін. Хірургія.- 2004.- №3.-С.46-51.
- Зубарев А.Р. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей /А.Р.Зубарев, В.Ю.Богачев, В.В.Митьков.- Москва: Видар, 1999.- 904с.
- Коваленко В.Н. Остеоартроз: практ. керівництво /В.Н.Коваленко, О.П.Боркевич.- К.: Марион, 2003.- 448с.
- Колов Г.Б. Діагностика та лікування гнійних ускладнень після ендопротезування кульшового та колінного суглобів /Г.Б.Колов //Автореф. дис. канд. мед. наук. 14.01.21.- Київ, ІТО.- 2007.- 21с.
- Медицинские и социальные проблемы эндопротезирования суставов конечностей /В.П.Москалев, Н.В.Корнилов, К.И.Шапиро [и др.]- Морсар, С.-Пб., 2001.- 159с.
- Анализ тромбоземболических осложнений после эндопротезирования крупных суставов у больных ревматическими заболеваниями /В.М.Павлов, А.Л.Логунов, С.В.Челноков [и др.]. //Эндопротезирование в России.- Казань - Санкт-Петербург.- 2005.- С. 109-114.
- Райно Е.В. Выбор схемы предупреждения тромбоземболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов /Е.В.Райно, А.И.Рейтов, М.Н.Полляк //Эндопротезирование в России.- Казань - Санкт-Петербург.- 2005.- С.212-225.
- Яблоков Е.Г. Хроническая венозная недостаточность /Е.Г.Яблоков, А.И.Кириченко, В.Ю.Богачев.- М., 1999.- 207с.
- Thromboprophylaxis by low-molecular-weight heparin in selective hip surgery / C.Torholm, L.Broeng, P.Seest Jorgensen [et al.] //J. Bone Jt. Surgery.- 1991.- Vol.73-B, №3.- P.434-438.
- Warwick D.J., Whitehouse S. Symptomatic venous thromboembolism after total knee replacement //J. Bone Jt. Surgery.- 1997.- Vol.79-B, №5.- P.780-786.

**РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**  
**Майко В.М.**

**Резюме.** В статье рассматривается роль УЗИ глубоких вен нижних конечностей перед тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава и в дальнейшем в процессе послеоперационного лечения и реабилитации. У 8% обследованных перед ТЭПТС были выявлены симптомы патологии вен, проведены консультации сосудистого хирурга, а у половины - лечение. Выделена группа повышенного риска развития тромбоза глубоких вен, куда включены пациенты с патологией свертывающей системы, тромбозом и другими заболеваниями вен. На основании углубленного исследования, усовершенствования диагностики и профилактики тромбоза глубоких вен, удалось снизить частоту осложнений с 12 до 7%.  
**Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен, ультразвуковое исследование, группа повышенного риска, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

**VALUE OF ULTRASONIC IN DIAGNOSTIC, PROPHYLACTICS AND TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT**  
**Mayko V.M.**

**Summary.** The role of ultrasonic of deep veins before total hip replacement and during perioperative period and rehabilitation is considered at this article. The aim of the investigation: to estimate the value of ultrasound diagnostics of deep veins at preoperative preparation and after total hip replacement. Symptoms of vein's pathology were detected at 8% of the patients before total hip replacement, It was proposed to select the group of high risk of the deep vein thrombosis development, including the patient with the pathology of veins or coagulation system. Using deep examination, advanced diagnostics and prophylaxis of deep veins thrombosis the rate of this complication was decreased from 12 to 7%.  
**Key words:** thrombosis of deep vein, ultrasonic investigation, the group of highten risk, total endoprosthesis of coxal joint.

© Семенина Г.Б.

УДК: 618.39-092:616.154:577.175.62]-008.61-07

**КЛІНІЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ 17-ГІДРОКСИПРОГЕСТЕРОНУ І ДЕГІДРОЕПІАНДРОСТЕРОНУ СУЛЬФАТУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З НЕКЛАСИЧНОЮ ФОРМОЮ ВРОДЖЕНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ**

**Семенина Г.Б.**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, м.Львів, 79010, Україна)

**Резюме.** На перебіг вагітності суттєвий негативний вплив виявляє гіперандрогенія. Визначення рівня 17-гідроксипрогестерону і дегідроепіандростерону сульфату як маркерів адренолової гіперандрогенії у вагітних жінок без урахування особливостей метаболізму гормонів у період гестації сприяє гіпердіагностиці неklasичних форм вродженої дисфункції кори надниркових залоз і приводить до неадекватної терапевтичної тактики. Ізольоване підвищення дегідроепіандростерону сульфату не супроводжується збільшенням частоти андроген-залежних ускладнень вагітності.



**Ключові слова:** вагітність, гіперандрогенія, дегідроепіандростерону сульфат, 17-гідроксипрогестерон.

### Вступ

За останні роки в Україні відмічається стійка тенденція зниження народжуваності і висока частота невиношування вагітності (від 10-12% до 20-35%) [Невиношування вагітності ... , 2003 ], що поглиблює демографічну ситуацію, яка характеризується негативним коефіцієнтом природного приросту. Таким чином, проблема репродуктивних втрат набуває не лише медичне, а й соціально-демографічне значення. У зв'язку з тим актуальними залишаються питання діагностики і корекції станів, які перешкоджають зачаттю та виношуванню вагітності.

У спектрі гормональних порушень, які приводять до невиношування вагітності, чільне місце посідає гіперандрогенія, зокрема, вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (ВГКН), поширеність неklasичної форми захворювання сягає 4% у загальній популяції [Чайка, Богослав, 2008]. Недостатність 21-гідроксилази (P450c21) серед ферментних порушень кори надниркових залоз зустрічається найчастіше (90-95% випадків) [Гончаров, Колесникова, 2007]. ВГКН є гетерогенним синдромом з чітким аутосомно-рецесивним успадкуванням. Ген P450c21 локалізується на короткому плечі 6-ої хромосоми (6p21.3) і представлений у вигляді функціонально активного гена (CYP21A2 чи CYP21) або у вигляді неактивного псевдогена (CYP21A1P чи CYP21P), поблизу локусу HLA, який містить гени C4A і C4B, які кодують дві ізоформи 4-го компоненту сироваткового комплементу. Обидва гени (CYP21 і CYP21P) містять по 10 екзонів і мають 96% ідентичності в інтронах. У більшості випадків недостатності 21-гідроксилази виявлені мутації CYP21, які виникають в зв'язку з його взаємодією з CYP21P, що приводить до різних делецій гена, на долю яких приходиться до 95% усіх мутацій CYP21 [Балаболкин и др., 2002; Merke, Culter, 2007].

При неklasичних формах дефіциту 21-гідроксилази клінічні симптоми мінімальні, а вагітність стає сильним провокуючим фактором, який вперше виявляє скриту дисфункцію стероїдогенезу [Dewailly, 2007]. У цьому випадку обстеження жінки і верифікація діагнозу проводяться не на етапі планування вагітності, а вже у I триместрі. Сучасна діагностика захворювання і патогенетична терапія дозволяють скоротити репродуктивні втрати на ранніх термінах гестації [Moran et al., 2008; Speiser, White, 2008].

Гормональними маркерами адреналової гіперандрогенії є підвищені рівні 17-гідроксипрогестерону (17-ОНП) і дегідроепіандростерону-сульфату (ДЕАС) [Moran et al., 2008]. У довідковій літературі представлені нормативи концентрації ДЕАС відповідно до віку і 17-ОНП залежно від фази менструального циклу [Bode, Cowley, 2008]. Складність адекватної оцінки рівнів ДЕАС і 17-ОНП під час вагітності виникає із-за особливостей гормональної секреції плаценти і високої активності адре-

нального стероїдогенезу матері та плода. Так, продукція ДЕАС наднирковими залозами плода на порядок перевищує материнську секрецію гормону (200 і 30 мг/добу відповідно) [Гончаров и др., 2004]. Суттєвий вплив на концентрацію ДЕАС у вагітних виявляє активність фетоплацентарного комплексу, який використовує гормон як субстрат для синтезу естріолу. Зростаюча концентрація 17-ОНП у період гестації відображає фізіологічну активність стероїдогенезу у другій половині вагітності. Проте, виробники лабораторних тест-систем пропонують єдині референтні інтервали (PI) маркерів гіперандрогенії для всього періоду гестації, не враховуючи також вікові особливості гормональної секреції. Неправильна інтерпретація біохімічних маркерів адреналової гіперандрогенії у період гестації приводить до гіпердіагностики неklasичної форми ВГКН і зумовлює необгрунтовано широке застосування глюкокортикоїдної терапії у вагітних.

У зв'язку з тим, метою дослідження було розроблення та обгрунтування PI рівнів 17-ОНП і ДЕАС у вагітних та оцінити предикторне значення високого рівня гормонів у діагностиці андроген-залежних ускладнень вагітності.

### Матеріали та методи

Відповідно до Наказу МОЗ України № 582 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги" від 15.12.2003 року обсяг обстеження при невиношуванні вагітності включає визначення рівнів ДЕАС та 17-ОНП для виключення гіперандрогенії надниркового генезу. За період з 2001 по 2008 роки концентрації ДЕАС та 17-ОНП визначені у 424 вагітних жінок. У 72% обстежених вагітних концентрація ДЕАС перевищувала рекомендовану лабораторну норму.

Можливість діагностики неklasичної форми ВГКН у період гестації з урахуванням існуючих і розроблених в дослідженні референтних рівнів метаболітів стероїдного синтезу розглядалась при ретроспективному аналізі перебігу вагітності у 460 жінок. Критерій виключення - настання вагітності внаслідок допоміжних репродуктивних технологій. Середній вік обстежуваних жінок становив  $26,8 \pm 4,7$  року. При клінічному обстеженні всі вагітні мали жіночий фенотип без ознак маскулізації. Найчастішими андроген-залежними ускладненнями гестації були плацентарна недостатність (ПН; 91,7%), загроза переривання вагітності (80,7%) та істміко-цервікальна недостатність (ІЦН - 15,7%).

З метою визначення PI ДЕАС і 17-ОНП для періоду гестації обстежено 234 жінки в різні терміни вагітності - від 5 до 36 тижнів. Дослідження проводили методом випадкової вибірки. Критерії виключення: обтяжений репродуктивний анамнез, наявність загрози переривання вагітності, клінічні ознаки гіперандрогенії при об'єктив-

ному огляді, прийом гормональних препаратів, хронічна соматична патологія.

Гормональне обстеження проводили імунохемилюмінісцентним методом з використанням тест-систем фірми "Roche" (Німеччина). РІ рівня ДЕАС, запропонований фірмою-виробником для вагітних склав 0,2-1,2 мкг/мл, РІ рівня 17-ОНР для вагітних 2,0-12,0 нг/мл.

Для статистичної обробки матеріалу використовували пакет програм Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Порівняння незалежних груп проводили з використанням критеріїв Манна-Уїтні, Краскела-Уолліса,  $\chi^2$  з поправкою Пірсона [Гланц, 1998]. Для вивчення залежностей застосовували кореляційний аналіз з використанням коефіцієнта Спірмена ( $r$ ). Прогностичні фактори (предиктори) ускладнень виявляли за допомогою логістичного регресійного аналізу з розрахунком регресійних коефіцієнтів, критерію  $\chi^2$  [4]. Критичний рівень значимості при перевірці гіпотез для даного дослідження приймали рівним 0,05.

**Результати. Обговорення**

Розглядаючи вагітність як провокуючий фактор, котрий вперше виявляє латентну дисфункцію стероїдогенезу, а гіперандрогенію як фактор ризику репродуктивних втрат, у дослідженні зроблена спроба оцінити значимість змін рівнів ДЕАС і 17-ОНР у формуванні андроген-залежних ускладнень періоду гестації.

У 86,5% із 460 обстежених жінок рівень ДЕАС перевищив запропоновані нормативні значення (0,2-1,2 мкг/мл), що відображає загальну тенденцію високої концентрації аналізу серед вагітних. Виявлена зворотня пропорційна залежність між рівнем гормону і терміном вагітності, що не враховується в інструкціях до лабораторних тест-систем. Відмінність рівня ДЕАС у I-III триместрах вагітності виявилась статистично значимою: 2,3-1,7 і 1,5 мкг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ). У дослідженні також встановлена залежність концентрації ДЕАС від віку жінки, що не вказано в інструкції.

Маркером недостатності ферменту 21-гідроксилази, яка становить до 95% у структурі ферментативних дефектів при ВГКН, є 17-ОНР. Довідкова література не містить інформації про РІ 17-ОНР у I і III триместрах вагітності, тому інтерпретація отриманих результатів дослідження проводиться з урахуванням рекомендованого інтервалу (2,0-12,0 нг/мл). Слід зауважити, концентрація 17-ОНР у вагітних визначалась рідше, ніж концентрація ДЕАС. У 10,5% обстежуваних жінок рівень 17-ОНР у I триместрі перевищував існуючий лабораторний норматив.

Отримані дані не дозволяють визначити істинну поширеність вродженої ферментопатії серед вагітних. Для здорових вагітних розроблені РІ маркерів адреналової гіперандрогенії з урахуванням віку жінки і терміну гестації (табл. 1).

За результатами дослідження, проведеного в групі

**Таблиця 1.** Рівень ДЕАС у здорових жінок в залежності від віку і терміну гестації (мкг/мл).

Триместр	До 30 років		Старші 30 років	
	n	ДЕАС	n	ДЕАС
I	50	1,48 [0,43-3,21]	28	1,2 [0,35-2,5]
II	47	1,04 [0,46-2,8]	31	0,84 [0,3-2,26]
III	51	0,89 [0,34-2,33]	27	0,72 [0,27-1,88]

**Таблиця 2.** Особливості перебігу вагітності у жінок до 30 років.

Ускладнення перебігу вагітності	ДЕАС до 1,2 мкг/мл (n=21)	ДЕАС від 1,21 до 3,2 мкг/мл (n=196)	ДЕАС більше 3,21 мкг/мл (n=94)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Загроза невиношування:					
I триместр	11 (52,4%)	99 (50,5%)	45 (47,5%)	0,888	0,487
II триместр	11 (52,4%)	122 (62,2%)	58 (61,7%)	0,626	0,917
III триместр	5 (23,8%)	47 (24,0%)	25 (26,6%)	0,947	0,923
ІЦН	4 (19,0%)	29 (14,8%)	10 (10,6%)	0,606	0,487

**Примітка:** p<sub>1</sub> - порівняння I і II груп; p<sub>2</sub> - порівняння I, II і III груп.

**Таблиця 3.** Порівняння перебігу вагітності у жінок віком старших 30 років.

Ускладнення перебігу вагітності	ДЕАС до 1,2 мкг/мл (n=24)	ДЕАС від 1,21 до 2,50 мкг/мл (n=40)	ДЕАС більше 2,51 мкг/мл (n=24)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Загроза невиношування:					
I триместр	7 (29,2%)	17 (42,5)	10 (21,7%)	0,286	0,534
II триместр	12 (50,0%)	19 (47,5%)	16 (66,6%)	0,846	0,306
III триместр	4 (16,7%)	7 (17,5%)	7 (29,2%)	0,932	0,461
ІЦН	2 (8,3%)	7 (17,5%)	8 (33,3%)	0,303	0,083

**Примітка:** p<sub>1</sub> - порівняння I і II груп; p<sub>2</sub> - порівняння I, II та III груп.

**Таблиця 4.** Особливості перебігу періоду гестації при різних рівнях 17-ОНР.

Ускладнення перебігу вагітності	17-ОНР до 5,90 нг/мл (n=65)	17-ОНР більше 5,91 нг/мл (n=50)	P
Загроза невиношування:			
I триместр	16 (24,6%)	25 (50,0)	0,005*
II триместр	27 (41,5%)	33 (66,0%)	0,009*
III триместр	13 (20,0%)	16 (32,0%)	0,142
ІЦН	3 (4,6%)	9 (18,0%)	0,019*
ПН	61 (93,8%)	48 (96,0%)	0,607

**Примітка:** p\* < 0,05, достовірність різниці між групами.

здорових жінок, встановлено, що секреція 17-ОНР складає в I триместрі 2,44 [1,2-5,9] нг/мл, у II - 2,64 [1,2-6,8] нг/мл та зростає значно у III триместрі - 4,61 [1,25-11,0] нг/мл ( $p < 0,05$ ), при цьому не виявлено вікових особливостей ( $p > 0,05$ ). Референтний рівень 17-ОНР у III триместрі відповідає лабораторній нормі. Верхні границі РІ ДЕАС і 17-ОНР використовували для лабораторної норми.

Для підтвердження обґрунтованості запропонованих змін референтних значень ДЕАС для вагітних, проведений порівняльний аналіз частоти ускладнень в період гестації у трьох групах жінок у віці до 30 років: I (n=21) - вагітні з ДЕАС у I триместрі від 0,2 до 1,2 мкг/мл; II (n=196) - вагітні з ДЕАС у I триместрі від 1,2 до 3,2 мкг/мл; III (n=94) - вагітні з ДЕАС у сироватці крові в I триместрі більше 3,21 мкг/мл.

У дослідженні не встановлені достовірні відмінності в клінічних особливостях перебігу вагітності у жінок I і II груп (p>0,05). Це свідчить про можливість збільшення референтного рівня ДЕАС до 3,2 мкг/мл та використання його в якості лабораторної норми у жінок до 30 років (табл. 2).

Зміщення верхньої границі норми до 3,2 мкг/мл дозволяє виключити адреналову гіперандрогенію у найбільш чисельної II групи обстежуваних жінок і уникнути таким чином необґрунтованого призначення глюкокортикоїдної терапії.

Аналогічні результати отримані при порівняльному аналізі перебігу вагітності та пологів у жінок віком старших 30 років (табл. 3). Підвищення верхньої границі норми ДЕАС до референтного рівня, визначеного для даного віку (2,5 мкг/мл), теж не супроводжувалось зростанням частоти андроген-залежних ускладнень вагітності та пологів.

Отримані результати підтверджуються шляхом побудови математичної моделі по оцінці ймовірності розвитку ускладнень гестаційного періоду в залежності від рівня ДЕАС у I триместрі вагітності. Ізольоване підвищення рівня ДЕАС до 3,2 мкг/мл і більше не збільшує шанси розвитку андроген-залежних ускладнень у вагітних у віці до 30 років. У жінок старших 30 років рівень ДЕАС більше 2,5 мкг/мл лише незначно підвищує шанси розвитку ІЦН ( $\chi^2=5,71$ ; p=0,017; ОШ=3,94).

Знижуючи різницю PI рівня 17-ОНР для I триместру

вагітності, прогнозували збільшення частоти ускладнень у жінок з рівнем аналізу в діапазоні 5,91-12,00 нг/мл. Направду, підвищення рівня 17-ОНР у I триместрі до 5,91 нг/мл і більше супроводжується достовірним збільшенням частоти ІЦН і загрози невиношування у I і II триместрах вагітності (табл. 4). Методом логістичного аналізу було показано, що чим вищий рівень 17-ОНР, тим вищий шанс виникнення ускладнень перебігу вагітності (n=115; R=0,243; z=0,009).

Високий рівень маркерів адреналової гіперандрогенії з урахуванням розроблених PI визначений у 5,5% вагітних.

Отже, зміну концентрації адреналових андрогенів впродовж гестації слід розглядати не як підтвердження вродженої ферментопатії, а як відображення особливостей стероїдогенезу в цей період.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Особливості секреції кортикостероїдів у період гестації потребують подальшого вивчення.

2. Розроблені PI 17-ОНР (1,2-5,9 нг/мл) і ДЕАС (до 30 років - 0,4-3,2 мкг/мл, більше 30 років - 0,3-2,5 мкг/мл) можуть використовуватися як лабораторні норми гормонів для I триместру вагітності.

3. Рівень 17-ОНР більше 5,9 нг/мл у I триместрі є предиктором андроген-залежних ускладнень перебігу вагітності (p < 0,05).

4. Ізольоване підвищення ДЕАС не супроводжується збільшенням частоти андроген-залежних ускладнень гестації - загрози переривання вагітності, ІЦН (p>0,05).

У вагітних жінок з неklasичною формою ВГКН особливості секреції кортикостероїдів потребують подальшого вивчення. Планується для верифікації діагнозу ВГКН вищезгадані дослідження доповнити молекулярно-генетичними обстеженнями.

### **Література**

- Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство / М.И.Балаболкин, Е.М.Клебанова, В.М.Кремниная.- М.: Медицина, 2002.- С.635-640.
- Гланц С.А. Медико-биологическая статистика /С.А.Гланц.- М., Практика, 1998.- 459с.
- Гончаров Н.П. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение /Н.П.Гончаров, Г.В.Кацил, А.Н.Нижник.- М: Адамант, 2004.- 137с.
- Гончаров Н.П. Биохимические маркеры врожденной дисфункции коры надпочечников и нарушенной стероидогенеза /Н.П.Гончаров, Г.С.Колесникова //Проблемы эн- докринол.- 2007.- Т.53, №1.- С.30-33.
- Невиношування вагітності. Наказ МОЗ України №582.- 15.12.2003 р.- С.39-50.
- Чайка В.К. До питання про підвищення ефективності діагностики пізніх (не- класичних) форм адреногенітально- го синдрому в жінок з ожирінням / В.К.Чайка, Ю.П.Богослав //Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2008.- №6.- С.96-98.
- Bode H.H. Home monitoring of 17-OHP levels in congenital adrenal hyperplasia /H.H.Bode, D.M.Cowley //J. Pediatr.- 2009.- Vol.134.- P.185-189.
- Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency /D.Dewailly //Semin. Reprod. Med.- 2007.- Vol.20, №3.- P.243-248.
- Merke D.P. Congenital adrenal hyperplasia /D.P.Merke, S.R.Bornstein //Lancet.- 2009.- Vol.365.- P.2125-2136.
- Merke D.P. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia / D.P.Merke, J.R.Cutler //Endocrinol. Metab. Clin. North Am.- 2007.- Vol.30.- P.121-135.
- Moran C. Reproductive outcome of women with 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia / C.Moran, R.Azziz, N.Weintrol //J. of Clin. Endocrinology and Metab.- 2008.- Vol.91, №9.- P.3451-3456.
- Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia /P.W.Speiser, P.C.White //New Engl. J. Med.- 2008.- Vol.349.- P.320-334.

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ 17-ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА СУЛЬФАТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

**Семенова Г.Б.**

**Резюме.** На течение беременности существенное негативное влияние оказывает гиперандрогения. Определение уровня 17-гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерона-сульфата в качестве маркеров адrenaловой гиперандрогении у беременных женщин без учета особенностей метаболизма гормонов в период гестации способствует гипердиагностике неклассических форм врожденной дисфункции коры надпочечников и влечёт за собой неадекватную терапевтическую тактику. Изолированное повышение дегидроэпиандростерона-сульфата не сопровождается увеличением частоты андрогензависимых осложнений беременности.

**Ключевые слова:** беременность, гиперандрогения, дегидроэпиандростерона-сульфат, 17-гидроксипрогестерон.

**CLINICAL VALUE OF DEFINITION 17-HYDROXYPROGESTERONE AND DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE AT PREGNANT WOMEN WITH THE NONCLASSICAL FORM CONGENITAL HYPERPLASIA ADRENAL GLANDS**

**Semenina G.B.**

**Summary.** Hyperandrogenism has a considerable negative impact on the course of pregnancy. The measurement of the levels of 17-hydroxyprogesterone and dehydroepiandrosterone sulfate as markers of adrenal hyperandrogenism, without taking into account the gestational metabolism of the hormones, promotes the hyperdiagnosis of nonclassical forms of congenital adrenal cortex dysfunction and involves inadequate treatment policy. The isolated elevation of dehydroepiandrosterone sulfate is not attended by an increase in the incidence of androgen-dependent complications of pregnancy.

**Key words:** pregnancy, hyperandrogenism, dehydroepiandrosterone sulfate, 17-hydroxyprogesterone.

© Сарафинюк Л.А., Лежньова О.В.

**УДК:** 613.96:796.071.2:612.13:675.1

**РЕОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У СПОРТСМЕНІВ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ РІЗНИХ ВИДІВ СПОРТУ**

**Сарафинюк Л.А., Лежньова О.В.**

Кафедра фізичного виховання та лікувальної фізичної культури, Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Встановлено, що окремі реографічні показники центральної гемодинаміки у спортсменів мають достовірно більші значення або виражену тенденцію до збільшення порівняно з особами, які не займаються спортом. Нами виявлено, що серед спортсменів різної спеціалізації у легкоатлетів і футболістів більшість параметрів центральної гемодинаміки є найвищими, а у борців - найнижчими.

**Ключові слова:** реографія, параметри центральної гемодинаміки, спортсмени, юнацький вік.

**Вступ**

У наш час накопичений достатньо великий фактичний матеріал щодо фізіологічних процесів, пов'язаних з виконанням фізичних навантажень і, в першу чергу, навантажень динамічного характеру [Белоцерковский, Любина, 2002; Коваленко, Калениченко, 2006; Огурцова, Демин, 2007; Olivier et al., 2006]. Але цілий ряд питань адаптації до м'язової роботи залишається недостатньо з'ясованим. Це стосується особливостей змін у діяльності серцево-судинної системи як при динамічних, так і, особливо, при статичних навантаженнях у спортсменів. Морфофункціональні особливості серцево-судинної системи визначають рівень можливих спортивних досягнень у будь-якому виді спорту, тому вивчення даних параметрів актуально і не втрачає практичної значимості і в наш час.

Метою нашого дослідження було встановлення особливостей реографічних показників центральної гемодинаміки у спортсменів високого рівня спортивної майстерності юнацького віку.

**Матеріали та методи**

У дослідженні взяли участь 230 осіб віком від 17 до

21 року: 157 спортсменів високого рівня спортивної кваліфікації (від першого дорослого розряду до майстрів спорту), з них: волейболістів - 35 осіб, борців - 40 осіб, футболістів - 22 особи та легкоатлетів - 48 осіб. Також були обстежені 73 особи, які не займаються спортом.

Реографічні параметри визначали за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу, що забезпечує одночасну реєстрацію електрокардіограми, тетраполярної реограми та вимірювання артеріального тиску. Враховуючи показники реокардіограми, відстань між електродами, зріст і масу та площу поверхні тіла, систолічний, діастолічний та середній артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень за допомогою формул ми обчислювали показники центральної гемодинаміки [Ронкин, Іванов, 1997].

**Результати. Обговорення**

При порівнянні показників систолічного артеріального тиску, виявлено, що практично здорові міські особи чоловічої статі юнацького віку, які не займаються

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ 17-ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА СУЛЬФАТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

**Семенова Г.Б.**

**Резюме.** На течение беременности существенное негативное влияние оказывает гиперандрогения. Определение уровня 17-гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерона-сульфата в качестве маркеров адrenaловой гиперандрогении у беременных женщин без учета особенностей метаболизма гормонов в период гестации способствует гипердиагностике неклассических форм врожденной дисфункции коры надпочечников и влечёт за собой неадекватную терапевтическую тактику. Изолированное повышение дегидроэпиандростерона-сульфата не сопровождается увеличением частоты андрогензависимых осложнений беременности.

**Ключевые слова:** беременность, гиперандрогения, дегидроэпиандростерона-сульфат, 17-гидроксипрогестерон.

**CLINICAL VALUE OF DEFINITION 17-HYDROXYPROGESTERONE AND DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE AT PREGNANT WOMEN WITH THE NONCLASSICAL FORM CONGENITAL HYPERPLASIA ADRENAL GLANDS**

**Semenina G.B.**

**Summary.** Hyperandrogenism has a considerable negative impact on the course of pregnancy. The measurement of the levels of 17-hydroxyprogesterone and dehydroepiandrosterone sulfate as markers of adrenal hyperandrogenism, without taking into account the gestational metabolism of the hormones, promotes the hyperdiagnosis of nonclassical forms of congenital adrenal cortex dysfunction and involves inadequate treatment policy. The isolated elevation of dehydroepiandrosterone sulfate is not attended by an increase in the incidence of androgen-dependent complications of pregnancy.

**Key words:** pregnancy, hyperandrogenism, dehydroepiandrosterone sulfate, 17-hydroxyprogesterone.

© Сарафинюк Л.А., Лежньова О.В.

**УДК:** 613.96:796.071.2:612.13:675.1

**РЕОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У СПОРТСМЕНІВ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ РІЗНИХ ВИДІВ СПОРТУ**

**Сарафинюк Л.А., Лежньова О.В.**

Кафедра фізичного виховання та лікувальної фізичної культури, Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** Встановлено, що окремі реографічні показники центральної гемодинаміки у спортсменів мають достовірно більші значення або виражену тенденцію до збільшення порівняно з особами, які не займаються спортом. Нами виявлено, що серед спортсменів різної спеціалізації у легкоатлетів і футболістів більшість параметрів центральної гемодинаміки є найвищими, а у борців - найнижчими.

**Ключові слова:** реографія, параметри центральної гемодинаміки, спортсмени, юнацький вік.

**Вступ**

У наш час накопичений достатньо великий фактичний матеріал щодо фізіологічних процесів, пов'язаних з виконанням фізичних навантажень і, в першу чергу, навантажень динамічного характеру [Белоцерковский, Любина, 2002; Коваленко, Калениченко, 2006; Огурцова, Демин, 2007; Olivier et al., 2006]. Але цілий ряд питань адаптації до м'язової роботи залишається недостатньо з'ясованим. Це стосується особливостей змін у діяльності серцево-судинної системи як при динамічних, так і, особливо, при статичних навантаженнях у спортсменів. Морфофункціональні особливості серцево-судинної системи визначають рівень можливих спортивних досягнень у будь-якому виді спорту, тому вивчення даних параметрів актуально і не втрачає практичної значимості і в наш час.

Метою нашого дослідження було встановлення особливостей реографічних показників центральної гемодинаміки у спортсменів високого рівня спортивної майстерності юнацького віку.

**Матеріали та методи**

У дослідженні взяли участь 230 осіб віком від 17 до

21 року: 157 спортсменів високого рівня спортивної кваліфікації (від першого дорослого розряду до майстрів спорту), з них: волейболістів - 35 осіб, борців - 40 осіб, футболістів - 22 особи та легкоатлетів - 48 осіб. Також були обстежені 73 особи, які не займаються спортом.

Реографічні параметри визначали за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу, що забезпечує одночасну реєстрацію електрокардіограми, тетраполярної реограми та вимірювання артеріального тиску. Враховуючи показники реокардіограми, відстань між електродами, зріст і масу та площу поверхні тіла, систолічний, діастолічний та середній артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень за допомогою формул ми обчислювали показники центральної гемодинаміки [Ронкин, Іванов, 1997].

**Результати. Обговорення**

При порівнянні показників систолічного артеріального тиску, виявлено, що практично здорові міські особи чоловічої статі юнацького віку, які не займаються

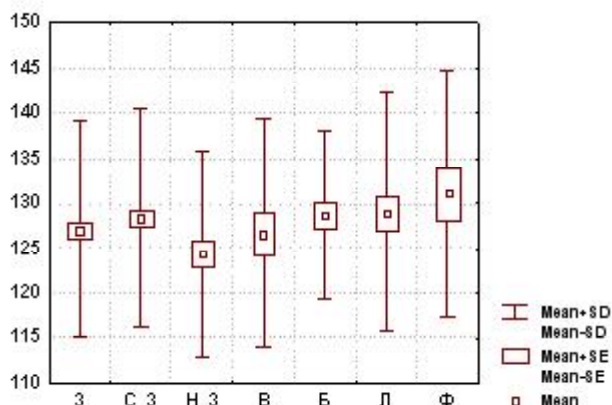


Рис. 1. Відмінності показників систолічного артеріального тиску в юнаків у залежності від спортивної діяльності (мм. рт. ст.).

Примітка: тут і в подальшому: Mean Mean - середня вибірки; Mean±SE - ± похибка середньої; Mean±SD - ± середнє квадратичне відхилення; З - загальна група; С\_3 - загальна група спортсменів; Н\_3 - не спортсмени; В - волейболісти; Б - борці; Л - легкоатлети; Ф - футболісти.

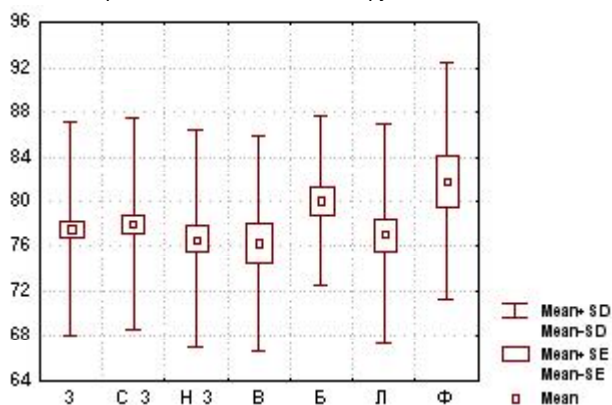


Рис. 2. Відмінності показників діастолічного артеріального тиску в юнаків у залежності від спортивної діяльності (мм. рт. ст.).

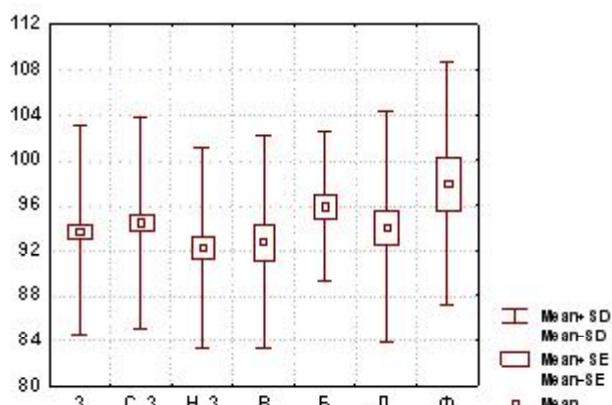


Рис. 3. Відмінності показників середнього артеріального тиску в юнаків у залежності від спортивної діяльності (мм. рт. ст.).

спортом, мають найнижчі середні значення даного показника (124,4 мм. рт. ст.), а футболісти найвищі - 131,1

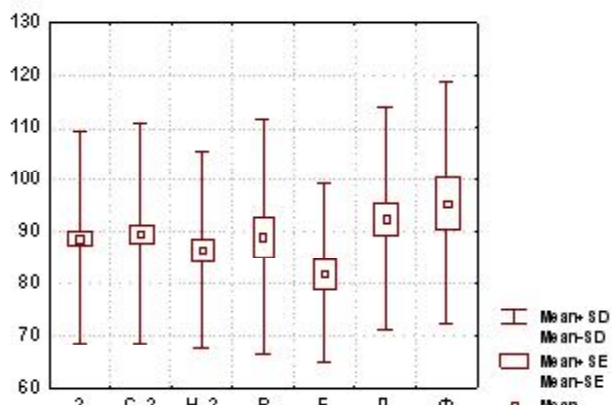


Рис. 4. Відмінності показників ударного об'єму в юнаків у залежності від спортивної діяльності (мл).

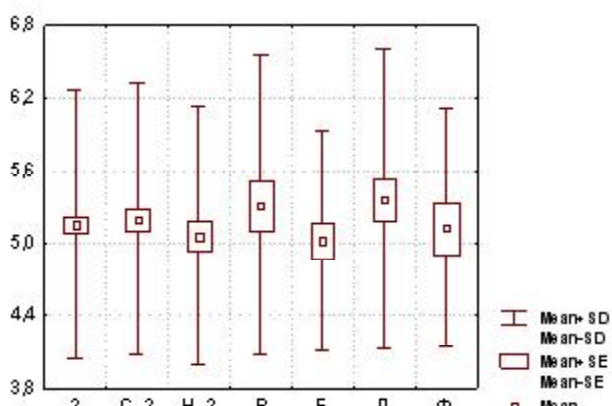


Рис. 5. Відмінності показників хвилинного об'єму крові в юнаків у залежності від спортивної діяльності (л).

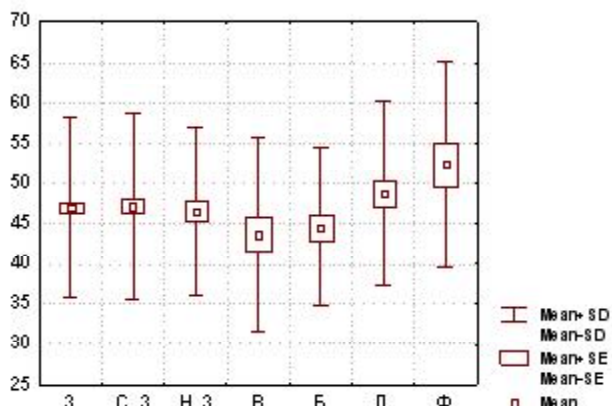


Рис. 6. Відмінності показників ударного індексу в юнаків у залежності від спортивної діяльності (мл/м²).

мм. рт. ст. Необхідно зазначити, що величина систолічного тиску в загальній групі спортсменів й атлетів окремих видів спорту більша, ніж у неспортсменів. Статистично значущі відмінності нами встановлено між групами не спортсменів і футболістів ( $p < 0,05$ ), а у борців ( $p < 0,053$ ) та легкоатлетів ( $p < 0,06$ ) дана закономірність спостерігається у вигляді тенденції (рис. 1).

Нами встановлено, що юнаки, які займаються футболом (81,86 мм. рт. ст.) та боротьбою (80,1 мм. рт. ст.),



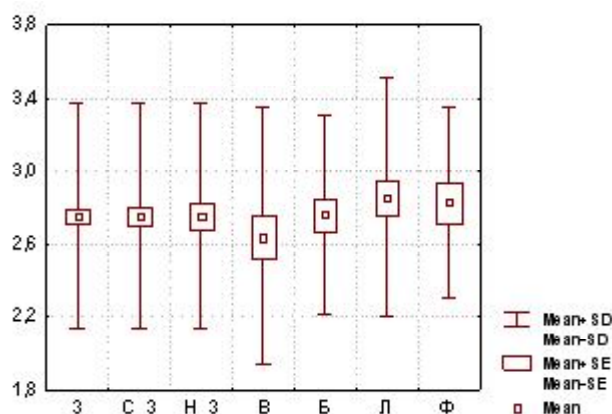


Рис. 7. Відмінності показників серцевого індексу в юнаків у залежності від спортивної діяльності (л/м<sup>2</sup>).

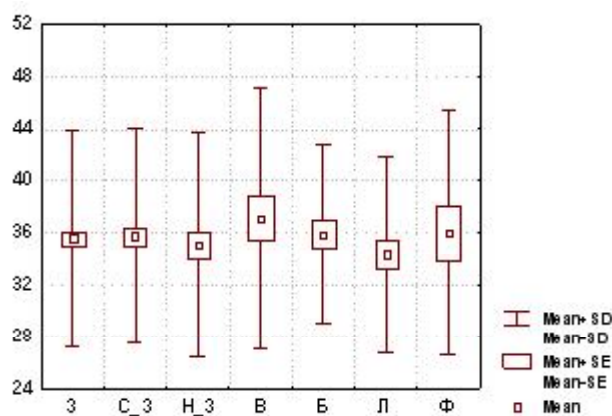


Рис. 8. Відмінності показників питомого периферичного опору в юнаків у залежності від спортивної діяльності (Дин/с/см<sup>5</sup>).

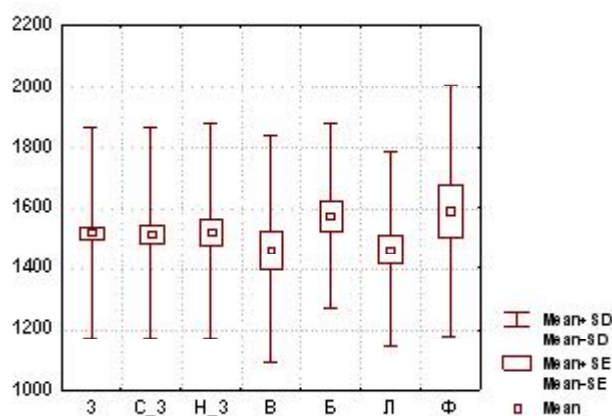


Рис. 9. Відмінності показників загального периферичного опору в юнаків у залежності від спортивної діяльності (Дин/с/см<sup>5</sup>).

мають найвищі показники артеріального тиску, у не спортсменів даний параметр центральної гемодинаміки є найнижчим (76,7 мм. рт. ст.), між особами даних груп виявлені достовірні відмінності (в обох випадках  $p < 0,05$ .) Необхідно зазначити, що волейболісти та легкоатлети мають тенденцію до зниження ( $p < 0,06$ ) діасто-

лічного тиску порівняно з футболістами (рис. 2).

Виявлено, що юнаки, які не займалися спортом, та волейболісти мають найменшу величину середнього артеріального тиску (рис. 3), а футболісти - найбільшу, при значній варіабельності даного показника в межах групи. Нами встановлено достовірне збільшення даного гемодинамічного параметра у борців і футболістів порівняно з не спортсменами (в обох випадках  $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Нами встановлено, що специфіка спортивної діяльності значно впливає на величину ударного об'єму крові, зокрема, у футболістів даний показник центральної гемодинаміки має найбільші середні значення (95,6 мл), а у борців - найменші (82 мл), за величиною даного показника між цими групами спортсменів встановлені достовірні відмінності ( $p < 0,02$ ), а також у футболістів даний гемодинамічний параметр достовірно більший, ніж у не спортсменів (рис. 4). Крім того, юнаки, які займаються боротьбою, мають статистично значуще менший ударний об'єм, ніж легкоатлети ( $p < 0,02$ ) та спортсмени взагалі ( $p < 0,05$ ). У легкоатлетів теж виявлені досить великі середні значення ударного об'єму (92,5 мл) та встановлені достовірні відмінності між ними та волейболістами і юнаками, які взагалі не займаються спортом ( $p < 0,05$ ) (див. рис. 4).

Нами не виявлено достовірних відмінностей між різними групами спортсменів і не спортсменів за величиною хвилинного об'єму крові у стані спокою (рис. 5).

В результаті проведеного дослідження доведено, що у юнаків, які займаються футболом і легкою атлетикою, величина ударного індексу є найбільшою, у волейболістів і борців - найменшою. За величиною даного показника нами встановлена статистично значуща різниця між волейболістами та легкоатлетами ( $p < 0,05$ ) і футболістами ( $p < 0,01$ ); між борцями і футболістами ( $p < 0,02$ ). Крім того нами встановлена тенденція до збільшення ударного індексу в легкоатлетів порівняно з борцями ( $p < 0,055$ ) та у футболістів порівняно із юнаками, які не займаються спортом, та загальною групою спортсменів (рис. 6).

Нами не встановлено значних коливань величини серцевого індексу в атлетів різних видів спорту та не спортсменів, тому між усіма групами, які ми досліджували ми не виявили достовірних відмінностей, лише у легкоатлетів даний показник центральної гемодинаміки має більші значення, ніж волейболістів, але дана закономірність простежується у вигляді тенденції ( $p < 0,06$ ) (рис. 7).

Величина питомого периферичного опору в загальній групі спортсменів, у атлетів окремих видів спорту та у юнаків, які не займаються спортом, має приблизно однакові значення, і нами не виявлено достовірних відмінностей за величиною даного показника між групами, які досліджувалися (рис. 8).

Загальний периферичний опір має найбільші значення у групі футболістів, але дана група спортсменів найбільш неоднорідна за величиною даного показника

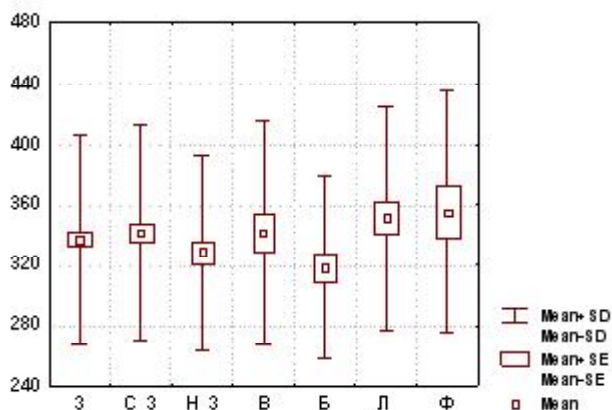


Рис. 10. Відмінності показників об'ємної швидкості руху крові в юнаків у залежності від спортивної діяльності (Дин/с/см<sup>5</sup>).

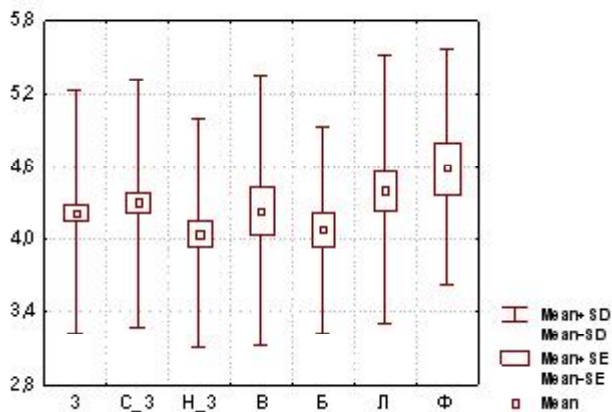


Рис. 11. Відмінності показників потужності лівого шлуночка в юнаків у залежності від спортивної діяльності (Вт).

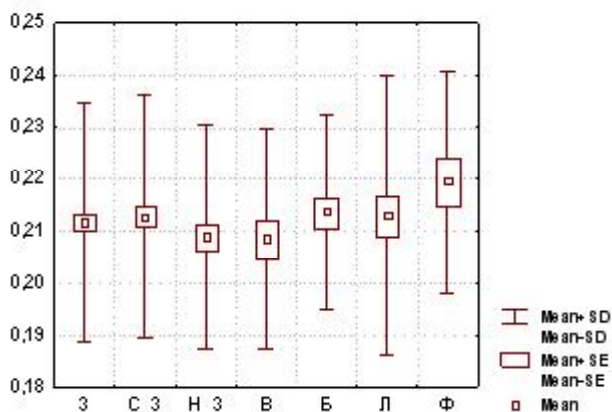


Рис. 12. Відмінності показників витрати енергії в юнаків у залежності від спортивної діяльності (Вт/л).

(рис. 9). Нами встановлено, що борці мають тенденцію до більших значень загального периферичного опору,

### Література

Белоцерковский З.Б. Структурно-функциональные особенности левых отделов сердца и гемодинамическая реакция в ответ на физические на-

грузки у юных спортсменов /З.Б.Белоцерковский, Б.Г.Любина//Физиология человека. - 2002. - Т.28, №6. - С.104-108.

Коваленко С.О. Центральна гемодинаміка та варіабельність серцевого ритму в осіб з різним рівнем фізичної працездатності /С.О.Коваленко,

ніж волейболісти та легкоатлети. Між іншими групами, які ми досліджували, відсутні достовірні відмінності та тенденції до них за величиною даного гемодинамічного показника.

Встановлено, що об'ємна швидкість руху крові має найбільші середні значення у футболістів, але у спортсменів даного виду спорту в межах групи спостерігається значна варіабельність даного показника, тому достовірних відмінностей при порівнянні даної групи з іншими ми не виявили. Проте необхідно відзначити, що у легкоатлетів величина об'ємної швидкості руху крові статистично значуще більша ( $p < 0,05$ ), ніж у борців (рис. 10). Між іншими групами достовірні відмінності відсутні.

Спортсмени окремих видів спорту та загальної групи мають більшу потужність лівого шлуночка, ніж юнаки, які не займаються спортом (рис. 11). Ми виявили достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) за величиною даного показника між не спортсменами та футболістами, у яких даний показник має найбільші середні значення. Крім того, відзначається тенденція до збільшення значень даного параметра центральної гемодинаміки у легкоатлетів ( $p < 0,07$ ) і футболістів ( $p < 0,08$ ) порівняно з групою не спортсменів. Порівняно з спортсменами інших видів спорту в юнаків, які займаються боротьбою, потужність лівого шлуночка найменша, між ними та футболістами встановлена достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у величині даного показника (див. рис. 11).

Показник витрат енергії є найбільшим у групі осіб, які займаються футболом, а найменшим у волейболісти і юнаків, які не займаються спортом. Нами встановлені достовірні відмінності між даними групами (в обох випадках  $p < 0,05$ ). Витрати енергії не мають статистично значущої різниці при порівнянні інших груп (рис. 12).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що окремі гемодинамічні показники спортсменів мають достовірно більші значення або виражену тенденцію до збільшення порівняно з особами, які не займаються спортом. Це передусім стосується показників артеріального систолічного та середнього тиску, ударного об'єму, ударного індексу, об'ємної швидкості руху крові та потужності лівого шлуночка.

2. Нами виявлено, що серед спортсменів різної спеціалізації у легкоатлетів і футболістів більшість параметрів центральної гемодинаміки є найвищими, а у борців - найнижчими.

Отримані результати дають можливість у подальшому розробити нормативні індивідуальні реографічні параметри центральної гемодинаміки у волейболістів, борців, легкоатлетів і футболістів юнацького віку.



- О.В.Каленіченко //Фізіол. журн.- 2006.- Т.52, №2.- С.92-93.  
Огурцова М.Б. Особенности центральной и регионарной гемодинамики спортсменов-пловцов в различных положениях тела и при физической нагрузке /М.Б.Огурцова, А.Н.Демин //Зб. наук. пр.: Слобожанський наук.-спорт. вісник.- 2007.- №11.- С.154-158.  
Ронкин М.А. Реография в клинической практике /М.А.Ронкин, Л.Б.Иванов.- М., МБН, 1997.- 403с.  
Preliminary study of cardiorespiratory deconditioning in athletes after anterior cruciate ligament reconstruction / N.Olivier, R.Legrand, J.Rogez [et al.] /Ann. Readapt. Med. Phys.- 2006.- Vol.49, №8.- P.589-594.

**РЕОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У СПОРТСМЕНОВ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА РАЗНЫХ ВИДОВ СПОРТА**

**Сарафинук Л.А., Лежнёва Е.В.**

**Резюме.** Установлено, что отдельные реографические показатели центральной гемодинамики у спортсменов имеют достоверно большие значения или выраженную тенденцию к увеличению в сравнении с лицами, не занимающимися спортом. Нами установлено, что среди спортсменов разной специализации у легкоатлетов и футболистов большинство параметров центральной гемодинамики являются самыми высокими, а у борцов - самыми низкими.

**Ключевые слова:** реография, параметры центральной гемодинамики, спортсмены, юношеский возраст.

**REGEOGRAPHICAL INDICES OF CENTRAL HAEMODYNAMICS OF SPORTSMEN OF DIFFERENT KINDS OF SPORT AT THE YOUTH AGE**

**Sarafinuk L.A., Lezhnyova Y.V.**

**Summary.** It was established some separate regeographical indices of central haemodynamics of sportsmen have rather more meanings or expressed tendency to the growth in comparison with people don't go in for sport. We came to the conclusion the athletes of different specialization and footballers have the highest indices of the central haemodynamics and the fighters have the lowest ones.

**Key words:** regeography, the indices of the central haemodynamics, sportsmen, youth age.

© Сергета І.В., Мостова О.П.

УДК: 613.16:371-004.3

**ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ШКОЛЯРІВ 15-17 РОКІВ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ПРОВІДНИМИ КОРЕЛЯТАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ ДІВЧАТ І ЮНАКІВ**

**Сергета І.В., Мостова О.П.**

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В ході проведених досліджень визначені особливості фізичного розвитку школярів 15-17 років, встановлений їх зв'язок з показниками розвитку функцій організму дівчат і юнаків, виявлені провідні кластерні угруповання: зорово-сенсорний, зорово-моторний, інтегративно-координативний кластери з їх відповідним змістовним наповненням.

**Ключові слова:** фізичний розвиток, функціональний стан організму, учні шкільного віку.

**Вступ**

Для успішного виконання завдань, що поставлені перед школою на сучасному етапі розвитку освіти, надзвичайно важливо здійснити адекватний пошук та виявити засоби, які підвищують функціональні можливості організму, збільшують рівень розумової і фізичної працездатності школярів, покращують перебіг процесів психофізіологічної та психічної адаптації. Саме тому під час організації навчально-виховного процесу у школі необхідно визначити і чітко встановити закономірності фізичного та нервово-психічного розвитку дітей і підлітків, оцінити їх індивідуальні особливості морфофункціонального стану організму тощо [Кучма і др., 1996; Нечитайло та ін., 1996; Ильин, 2000].

Необхідно відзначити, що показники фізичного розвитку дітей і підлітків чітко та адекватно характеризують процеси змін морфологічних та функціональних властивостей організму, а також їх стан впродовж різних вікових періодів, визначають запас фізичних сил, рівень витривалості та ступінь навчальної і соціальної

дієздатності організму [Ямпольская, 2003, 2005; Осадчук, Сергета, 2008].

Можливості учнів щодо адекватного виконання програм навчання у загальноосвітній школі тісно пов'язані із фізичними та нервово-психічними показниками морфофункціонального стану дитячого організму, відображаючи таку характерну особливість та надзвичайно важливу характеристику становлення організму дітей і підлітків, як інтенсивність їх зростання та фізичний розвиток. Саме тому для оцінювання стану здоров'я школярів, лікар обов'язково повинен визначити рівень досягнутого фізичного та нервово-психічного розвитку їх організму та ступінь його гармонійності [Сергета, Бардов, 1997; Щеплягина, 1998; Щепкин, Тишук, 2004; Пархоменко, 2004].

Метою дослідження було визначення особливостей фізичного розвитку школярів 15-17 років та встановлення їх зв'язку з провідними корелятами функціонального стану організму дівчат і юнаків.

- О.В.Каленіченко //Фізіол. журн.- 2006.- Т.52, №2.- С.92-93.  
Огурцова М.Б. Особенности центральной и регионарной гемодинамики спортсменов-пловцов в различных положениях тела и при физической нагрузке /М.Б.Огурцова, А.Н.Демин //Зб. наук. пр.: Слобожанський наук.-спорт. вісник.- 2007.- №11.- С.154-158.  
Ронкин М.А. Реография в клинической практике /М.А.Ронкин, Л.Б.Иванов.- М., МБН, 1997.- 403с.  
Preliminary study of cardiorespiratory deconditioning in athletes after anterior cruciate ligament reconstruction / N.Olivier, R.Legrand, J.Rogez [et al.] /Ann. Readapt. Med. Phys.- 2006.- Vol.49, №8.- P.589-594.

**РЕОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У СПОРТСМЕНОВ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА РАЗНЫХ ВИДОВ СПОРТА**

**Сарафинук Л.А., Лежнёва Е.В.**

**Резюме.** Установлено, что отдельные реографические показатели центральной гемодинамики у спортсменов имеют достоверно большие значения или выраженную тенденцию к увеличению в сравнении с лицами, не занимающимися спортом. Нами установлено, что среди спортсменов разной специализации у легкоатлетов и футболистов большинство параметров центральной гемодинамики являются самыми высокими, а у борцов - самыми низкими.

**Ключевые слова:** реография, параметры центральной гемодинамики, спортсмены, юношеский возраст.

**REGEOGRAPHICAL INDICES OF CENTRAL HAEMODYNAMICS OF SPORTSMEN OF DIFFERENT KINDS OF SPORT AT THE YOUTH AGE**

**Sarafinuk L.A., Lezhnyova Y.V.**

**Summary.** It was established some separate regeographical indices of central haemodynamics of sportsmen have rather more meanings or expressed tendency to the growth in comparison with people don't go in for sport. We came to the conclusion the athletes of different specialization and footballers have the highest indices of the central haemodynamics and the fighters have the lowest ones.

**Key words:** regeography, the indices of the central haemodynamics, sportsmen, youth age.

© Сергета І.В., Мостова О.П.

УДК: 613.16:371-004.3

**ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ШКОЛЯРІВ 15-17 РОКІВ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ПРОВІДНИМИ КОРЕЛЯТАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ ДІВЧАТ І ЮНАКІВ**

**Сергета І.В., Мостова О.П.**

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** В ході проведених досліджень визначені особливості фізичного розвитку школярів 15-17 років, встановлений їх зв'язок з показниками розвитку функцій організму дівчат і юнаків, виявлені провідні кластерні угруповання: зорово-сенсорний, зорово-моторний, інтегративно-координативний кластери з їх відповідним змістовним наповненням.

**Ключові слова:** фізичний розвиток, функціональний стан організму, учні шкільного віку.

**Вступ**

Для успішного виконання завдань, що поставлені перед школою на сучасному етапі розвитку освіти, надзвичайно важливо здійснити адекватний пошук та виявити засоби, які підвищують функціональні можливості організму, збільшують рівень розумової і фізичної працездатності школярів, покращують перебіг процесів психофізіологічної та психічної адаптації. Саме тому під час організації навчально-виховного процесу у школі необхідно визначити і чітко встановити закономірності фізичного та нервово-психічного розвитку дітей і підлітків, оцінити їх індивідуальні особливості морфофункціонального стану організму тощо [Кучма і др., 1996; Нечитайло та ін., 1996; Ильин, 2000].

Необхідно відзначити, що показники фізичного розвитку дітей і підлітків чітко та адекватно характеризують процеси змін морфологічних та функціональних властивостей організму, а також їх стан впродовж різних вікових періодів, визначають запас фізичних сил, рівень витривалості та ступінь навчальної і соціальної

дієздатності організму [Ямпольская, 2003, 2005; Осадчук, Сергета, 2008].

Можливості учнів щодо адекватного виконання програм навчання у загальноосвітній школі тісно пов'язані із фізичними та нервово-психічними показниками морфофункціонального стану дитячого організму, відображаючи таку характерну особливість та надзвичайно важливу характеристику становлення організму дітей і підлітків, як інтенсивність їх зростання та фізичний розвиток. Саме тому для оцінювання стану здоров'я школярів, лікар обов'язково повинен визначити рівень досягнутого фізичного та нервово-психічного розвитку їх організму та ступінь його гармонійності [Сергета, Бардов, 1997; Щеплягіна, 1998; Щепкин, Тишук, 2004; Пархоменко, 2004].

Метою дослідження було визначення особливостей фізичного розвитку школярів 15-17 років та встановлення їх зв'язку з провідними корелятами функціонального стану організму дівчат і юнаків.

### Матеріали та методи

Дослідження проводились на базі середніх загальноосвітніх шкіл м. Вінниці, під час яких поглибленому вивченню підлягав цілий ряд показників фізичного розвитку та психофізіологічних функцій 105 дівчат і 110 юнаків у віці 15-17 років.

Як провідні показники фізичного розвитку під час виконання наукової роботи визначались показники довжини і маси тіла та обводу грудної клітки. Так, для оцінки показників довжини тіла використовували дерев'яний ростомір. Під час проведення вимірювання учні ставали спиною до його вертикальної стійки, торкаючись її п'ятами, сідницями та міжлопатковою ділянкою. Рухому планку ростоміра опускали до зіткнення з головою обстежуваних осіб без натискування. Для визначення показників маси тіла застосовували медичні ваги. Показники обводу грудної клітки вимірювали сантиметровою стрічкою у стані максимального спокою, максимального вдиху та максимального видиху школярів (стрічка спереду у хлопчиків проходила по нижньому краю соскового кільця, у дівчаток - уздовж четвертого ребра, стрічка ззаду розміщувалась по нижньому краю лопаток при опущених руках).

До числа психофізіологічних функцій, що підлягали вивченню, відносились функціональні характеристики вищої нервової діяльності (латентний період простої і диференційованої зорово-моторної реакції, рухомість і врівноваженість нервових процесів), уваги і розумової працездатності (ефективність праці, що здійснюється, ступінь втягання у діяльність, що виконується, психічна стійкість), зорової сенсорної системи (критична частота злиття світлових миготінь) та соматосенсорного аналізатора (координатія рухів).

Статистичний аналіз отриманих результатів, що передбачав здійснення описової статистики, кореляційного, кластерного і факторного аналізу, проводився на підставі застосування стандартного пакету прикладних програм багатовимірної статистичного аналізу "Statistica 6.0 for Windows" (належить Центру нових інформаційних технологій Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова, ліцензійний №АХХ910А374605FA).

### Результати. Обговорення

Здоров'я дитячого організму розглядається як інтегральний показник, що формується внаслідок впливу складного комплексу внутрішніх причин і зовнішніх чинників у їх індивідуальному і неповторному поєднанні та характеризується не тільки наявністю або відсутністю захворювань та схильністю до їх формування, але й гармонійним розвитком і нормальним рівнем функцій, що відповідає вікові, адекватним фізичним розвитком [Сергета, Бардов, 1997; Ямпольская, 2003, 2005]. Більше того, саме дані щодо фізичного розвитку індивідууму є унікальними показниками здоров'я населення, які дозволяють простежити як довгот-

ривалі зміни біологічної природи людини, так і дослідити вплив короточасних факторів природного і соціального середовища, є одним із найінформативніших маркерів як морфофункціонального стану та адаптаційних можливостей організму людини, так рівня її здоров'я загалом тощо.

В ході проведених досліджень було виявлено, що показники довжини тіла серед досліджуваних дівчат у віці 15 років становили  $163,91 \pm 0,65$  см, серед дівчат у віці 16 років -  $166,94 \pm 0,56$  см, серед дівчат у віці 17 років -  $168,45 \pm 0,86$  см, водночас показники довжини тіла серед юнаків у віці 15 років склали  $170,88 \pm 0,97$  см, серед юнаків у віці 16 років -  $175,24 \pm 1,13$  см, серед юнаків у віці 17 років -  $178,12 \pm 1,01$  см. Отже, впродовж періоду досліджень показники зросту як серед дівчат, так і серед юнаків невинно зростали, хоч і зрушення позитивного змісту, котрі реєструвались, мали достовірний зміст лише серед юнаків.

Разом з тим показники маси тіла у 15-річних дівчат і юнаків становили відповідно  $48,12 \pm 0,76$  кг і  $55,45 \pm 0,95$  кг, у 16-річних дівчат і юнаків - відповідно  $53,82 \pm 0,37$  кг і  $63,47 \pm 0,69$  кг, у 17-річних дівчат і юнаків - відповідно  $54,32 \pm 0,63$  кг і  $67,22 \pm 1,03$  кг. Таким чином, і в цьому випадку реєструвались чітко виражені віковозумовлені тенденції щодо поступового зростання величин маси тіла.

Зрештою, показники обводу грудної клітки серед дівчат у віці 15 років становили  $78,44 \pm 1,79$  см, серед дівчат у віці 16 років -  $80,53 \pm 1,63$  см, серед дівчат у віці 17 років -  $87,33 \pm 0,87$  см, водночас досліджувані показники серед юнаків у віці 15 років склали  $84,18 \pm 1,87$  см, серед юнаків у віці 16 років -  $88,19 \pm 1,45$  см, серед юнаків у віці 17 років -  $89,09 \pm 2,06$  см. Розглядаючи отримані результати, також слід було відзначити поступове серед юнаків та значно більш виражене серед дівчат збільшення обхватних розмірів грудної клітки, що визначались.

Надзвичайно цікаві результати реєструвались під час визначення особливостей зв'язків між показниками стану здоров'я та цілою низкою анамнестичних показників, які визначались, а також об'єктивних характеристик морфофункціонального стану учнів на підставі використання процедур кореляційного і кластерного аналізу.

Проте найбільш важливими як з теоретичної, так і з практичної точки зору слід визнати взаємовідносини провідних корелят фізичного розвитку та характеристик ступеня розвитку психофізіологічних функцій організму учнів шкільного віку.

В ході проведених досліджень встановлено, що незалежно від вікових та статевих особливостей досліджуваних осіб мали виділені 3 основних кластерних угруповань і, таким чином, прогностичних критеріїв і точок прикладання різноманітних засобів впливу, спрямованих на оптимізацію процесів перебігу психофізіологічної адаптації та покращання провідних показників

фізичного розвитку школярів.

До їх числа слід було віднести: зорово-сенсорний кластер, що визначає ступінь узагальненого впливу на процеси формування показників фізичного розвитку характеристик лабільності зорового аналізатору, критичної частоти злиття світлових миготінь, швидкості зорового сприйняття та ефективності роботи під час виконання регламентованих завдань; зорово-моторний кластер, який поєднує у собі психофізіологічні кореляти простої та диференційованої зорово-моторної реакції, а також інтегративно-координаційний кластер, який є найбільш інтегративним за своїм змістом та об'єднує у своїй структурі дані щодо просторових і часових характеристик координації рухів, рухомості нервових процесів, показники ступеня втягнення у діяльність, яка виконується, та психічної стійкості тощо.

### **Література**

- Изучение влияния образа жизни на физическое развитие и состояние здоровья школьников /В.Р.Кучма, И.Н.Суханова, Н.А.Катечкина [и др.] //Гигиена и санитария.- 1996.- №1.- С.27-28.
- Ильин А.Г. Функциональные возможности организма и их значение в оценке состояния здоровья подростков / А.Г.Ильин, А.А.Агапова //Гигиена и санитария.- 2000.- №5.- С.43-46.
- Індивідуальна та групова оцінка фізичного розвитку школярів: Метод, рекомендації /Ю.М.Нечитайло, В.П.Неділько, Р.І.Каланча [та ін.].- Чернівці, 1996.- 16с.
- Осадчук Н.І. Фізичний розвиток хлопчиків м.Вінниці: особливості динамічних зрушень протягом 2004-2007 років, тенденції та закономірності /Н.І.Осадчук, І.В.Сергета / Вісник морфології.- 2008.- №14(1).- С.174-180.
- Осадчук Н.І. Фізичний розвиток дівчаток м. Вінниці: особливості динамічних зрушень протягом 2004-2007 років, тенденції та закономірності / Н.І.Осадчук, І.В.Сергета //Вісник морфології.- 2008.- №14(2).- С.382-388.
- Сергета І.В. Організація вільного часу та здоров'я школярів /І.В.Сергета, В.Г.Бардов.- Вінниця: РВВ ВАТ "Віноблдрукарня", 1997.- 292с.
- Щепкин О.П. Здоровье и физическое развитие детей в России в 1985-2000 гг. /О.П.Щепкин, Е.А.Тишук /Росс. педиатр. журнал.- 2004.- №1.- С.47-49.
- Щеплягина Л.А. Методология оценки риска экологически зависимой патологии у детей //Росс. педиатр. журнал.- 1998.- №2.- С.41-45.
- Ювенология. Практикум з підліткової медицини /За ред. проф. Л.К. Пархоменко.- Харків: ФАК, 2004.- 534с.
- Ямпольская Ю.А. Оценка физического развития школьников Москвы в последние десятилетия /Ю.А.Ямпольская //Вестник РАМН.- 2003.- №8.- С.10-13.
- Ямпольская Ю.А. Региональное разнообразие и стандартизованная оценка физического развития детей и подростков /Ю.А.Ямпольская //Педиатрия.- 2005.- №6.- С.73-76.

### **ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ 15-17 ЛЕТ И ИХ СВЯЗЬ З ВЕДУЩИМИ КОРРЕЛЯТАМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ДЕВУШЕК И ЮНОШЕЙ** **Сергета И.В., Мостова О.П.**

**Резюме.** В ходе проведенных исследований определены особенности физического развития школьников 15-17 лет, установлена их взаимосвязь с показателями развития психофизиологических функций организма девушек и юношей, выявлены ведущие кластерные группировки: зрительно-сенсорный, зрительно-моторный и интегративно-координационный кластеры с их соответствующим наполнением.

**Ключевые слова:** физическое развитие, функциональное состояние организма, учащиеся школьного возраста.

### **FEATURES PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOLCHILDREN OF 15-17 YEARS OLD AND THEIR RELATIONSHIP WITH LEADING CORRELATES FUNCTIONAL STATE OF THE GIRLS AND BOYS**

**Serheta I.V., Mostova O.P.**

**Summary.** In the studies identified features of physical development of schoolchildren of 15-17 years old established their relationship with the psychophysiological functions of girls and boys, identified major cluster grouping: visual-sensory, visual-motor and integrative-coordinate clusters to their substantive content.

**Key words:** physical development, functional state, pupils of school age.

© Серкова В.К., Альзуби Амер Махмуд, Романова В.А.  
УДК: 616.12-008.331.1-037:616.633.962.3

## МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ КАК МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Серкова В.К., Альзуби Амер Махмуд, Романова В.А.

Кафедра внутренней медицины № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И.Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21018, Украина)

**Резюме.** Изучена взаимосвязь уровня растворимых молекул сосудистой адгезии 1 типа (sVCAM-1) со степенью микроальбуминурии (МАУ) и с клиническими особенностями течения гипертонической болезни (ГБ). Установлено увеличение частоты и степени повышения уровня sVCAM-1 у больных ГБ по мере нарастания тяжести заболевания и в связи с наличием перенесенных осложнений. Выявлена взаимосвязь степени МАУ и изменения уровня sVCAM-1. У больных ГБ с повышенным содержанием sVCAM-1 в сыворотке крови отмечены более высокие цифры пульсового АД, уменьшение степени снижения ночного АД, увеличение утреннего подъема как систолического, так и диастолического АД. Выявлена обратная зависимость между снижением скорости клубочковой фильтрации и степенью увеличения уровня sVCAM-1. Определение исходного уровня sVCAM-1, помимо оценки традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, позволяет улучшить прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, растворимые молекулы сосудистой адгезии 1 типа (sVCAM-1), микроальбуминурия, прогнозирование осложнений.

### Введение

Несмотря на большое число работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза артериальной гипертензии (АГ), они до настоящего времени полностью не отвечают на вопросы патогенеза гипертонической болезни (ГБ). Особое внимание при обсуждении современных воззрений на патогенез АГ обращается на признание роли неспецифического воспаления в прогрессировании гипертонической васкулопатии, возникновении эндотелиальной дисфункции и развитие в последующем атеросклероза [Li et al., 2004].

Для системного воспаления характерны провоспалительные изменения, которые проявляются накоплением в крови хемокинов и цитокинов - медиаторов воспаления, растворенных форм их рецепторов, активацией клеточных элементов - моноцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов [Братусь, Талаева, 2007]. Под влиянием цитокинов (ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови активируется система комплемента, происходит экспрессия молекул адгезии и адгезия нейтрофильных гранулоцитов к эндотелию с последующим его повреждением и нарушением функции [Гладка, 2008; Koffler et al., 2005]. Дисфункцию эндотелия считают одной из причин, приводящих к возникновению и прогрессированию гипертонической болезни. Поначалу возникают функциональные, а затем структурно-функциональные изменения резистивных отделов артериального русла, которые становятся причиной формирования системной гиперреактивности сосудистых бассейнов, патогенетическим механизмом хронизации артериальной гипертензии.

Методы исследования функции эндотелия периферических артерий основываются на проведении биохимических, молекулярно-генетических тестов, а также использовании инвазивных и неинвазивных методик. Сегодня основными биохимическими маркерами дисфункции эндотелия являются молекулы межклеточ-

ной адгезии 1 и 2 типа (intercellular adhesion molecule-1, 2, ICAM-1,2), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1), E- и P-селектин и sCD40L (soluble CD40 ligand), а также эндотелин-1 (ET-1), фактор Виллебранда, ангиотензин I-превращающий фермент, эндотелин I-превращающий фермент, В-рецепторы эндотелина, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), фактор транскрипции NF-kB [Glowinska et al., 2005].

В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии. По данным отдельных авторов, концентрация sVCAM-1 увеличивается под влиянием факторов, активирующих эндотелий [Libby et al., 2002; Galkina, Ley, 2007], к которым относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8).

По данным Р.М. Ridker с соавторами [1998] повышение уровня sVCAM у здоровых связано с риском возникновения инфаркта миокарда. Данные об изменении содержания растворимых молекул сосудистой клеточной адгезии 1 типа (sVCAM-1) у пациентов с эссенциальной АГ единичны и противоречивы [Palomo et al., 2003].

**Цель исследования:** путем сопоставления с общепринятым критерием эндотелиальной дисфункции - уровнем микроальбуминурии - определить значение растворимых молекул сосудистой адгезии в возникновении и прогрессировании дисфункции сосудистого эндотелия и их прогностическую значимость.

### Материалы и методы

Обследовано 92 больных ГБ (51 мужчин и 41 женщина) в возрасте 36-65 лет, средний возраст - 51,0 $\pm$ 1,5 года. Диагноз ГБ был установлен после детального клинико-инструментального обследования в условиях ста-

ционара с применением дополнительных методов исследования, которые позволяли исключить симптоматические гипертензии [Рекомендації ..., 2008; Guidelines Committee, 2007]. У 55 пациентов диагностирована ГБ II стадии и у 37 - ГБ III стадии. Длительность АГ составила от 2-х до 12 лет, в среднем  $7,62 \pm 2,65$  года.

В исследование не включали больных с выраженными нарушениями сердечного ритма, с сердечной недостаточностью более II ФК NYHA; с уровнем креатинина более 150 мкмоль/л; некомпенсированным сахарным диабетом, бронхиальной астмой; некоронарогенными заболеваниями миокарда (кардиомиопатии, миокардиты), пороками сердца; нарушением функции щитовидной железы; с острыми воспалительными заболеваниями или с обострением хронических воспалительных процессов в течение 2-х недель до включения в исследование. Контрольная группа была представлена 22 практически здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту и полу с группой пациентов с АГ.

Программа обследования предусматривала общеклинические (гемограмма, липидограмма, электрокардиография, суточное мониторирование АД, эходоплерокардиография) и дополнительные методы (определение микроальбуминурии (тест с полосками) и уровня растворимых молекул сосудистой клеточной адгезии 1 типа (sVCAM-1). Уровень sVCAM-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства компании Bender Medsystems (Австрия). Нормальным содержанием считали величину менее 700 нг/мл при референтных величинах ( $590,3-670,2$  нг/мл).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2002, Statistika 6,0 [Рёброва, 2002]. Рёезультаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  - средняя величина и  $m$  - математическая ошибка средней. Относительные величины сравнивали с помощью критерия 2. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона.

### Результаты. Обсуждение

В качестве одного из критериев эндотелиальной дисфункции в последнее время рассматривается микроальбуминурия (МАУ). В контрольной группе (30 человек) показатели экскреции альбуминов с мочой не превышали 10 мг в сутки и равнялись в среднем  $7,88 \pm 0,54$  мкг/мл. У больных ГБ уровень экскреции альбуминов с мочой был выше. У 13 больных ГБ III ст. была выявлена протеинурия (более 300 мг/сут). МАУ при использовании теста с полосками была выявлена у 40 пациентов (43,5%), в том числе у 19 больных ГБ III ст. и у 21.больного ГБ II ст. В зависимости от степени МАУ мы выделили 3 группы: с минимальной МАУ (от 30 мкг/мл до 100 мкг/мл), которая наблюдалась у 14 больных, преимущественно с ГБ II ст., умеренной - от 101 до 200 мкг/мл (у 11 пациентов) и максимальной - от

201 до 300 мкг/мл (у 15 больных). Обращает внимание, что у больных ГБ III ст. при сравнении с ГБ II ст. была большей не только частота МАУ, как таковой, но и частота максимальной МАУ (201-300 мкг/мл). Частота максимальной МАУ у больных ГБ III ст. была большей, чем у больных ГБ II ст. почти в 10 раз (34,1% против 3,5%).

У 39 пациентов с ГБ экскреция альбуминов с мочой не превышала 30 мг/сут, то есть была нормоальбуминурия (НАУ). С целью выявления наиболее ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при ГБ мы выделили три уровня НАУ: низкая (от 0 до 10 мкг/мл), которая имела место у 18 пациентов, средней степени выраженности (от 11 до 20 мкг/мл) - у 9 больных и высокая (от 21 до 30 мкг/л) у 12 пациентов. У больных ГБ III стадии достоверно чаще (почти в 6 раз) по сравнению с ГБ II стадии встречалась высокая степень НАУ (24,4% против 4,8%). Это дает основание полагать, что высокий уровень НАУ уже свидетельствует о выраженности гипертонической вазопатии, связанной с умеренным нарушением функции сосудистого эндотелия.

При корреляционном анализе выявлена прямая связь между степенью МАУ и величиной пульсового АД (ПАД), повышение которого расценивается как неблагоприятный предиктор прогрессирования ГБ и развития сердечно-сосудистых осложнений [Verdecchia, 2000] ( $r=0,54$ ,  $p<0,01$ ), а также обратная связь между степенью снижения ночного АД, в значительной мере определяющей прогноз заболевания, и величиной МАУ ( $r=-0,51$ ,  $p<0,01$ ). Кроме того, корреляционный анализ выявил прямую связь ( $r=0,49$  при  $p=0,01$ ) между уровнем "нормоальбуминурии" в диапазоне от 21 до 30 мкг/мл и уровнем ПАД. О неблагоприятном прогностическом значении высокой степени "нормоальбуминурии" свидетельствовали также прямые корреляционные связи с перенесенным в прошлом ИМ или инсультом ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ) и стадией ГБ ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ).

Выраженность корреляционных связей "нормоальбуминурии" средней степени с изучаемыми клинико-биохимическими показателями была менее убедительной и достигала достоверности лишь для перенесенного в прошлом ИМ или инсульта ( $r=0,22$ ,  $p=0,05$ ) и уровня СРП, как критерия неспецифического воспаления ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ). Не отмечено достоверных ассоциативных связей низкого уровня "нормоальбуминурии" с клинико-биохимическими и инструментальными показателями. Это дает основание считать, что у больных ГБ оптимальный уровень экскреции альбуминов у больных ГБ составляет от 0 до 10 мкг/мл.

При определении содержания sVCAM-1 у больных АГ отмечено существенное повышение их уровня по сравнению с контрольной группой ( $1219,6 \pm 120$ , против  $626,0 \pm 34,0$  нг/мл). Степень этого повышения в значительной мере определялась стадией заболевания. Так, у больных с III стадией средний уровень sVCAM-1 ( $1497,6 \pm 94,3$  нг/мл) почти в полтора раза превышал таковой у больных ГБ II стадии ( $1019,4 \pm 87,9$  нг/мл).

Результаты оценки средних величин ассоциировались с оценкой частоты увеличения экспрессии sVCAM-1. Так, у больных ГБ II стадии увеличение уровня sVCAM-1 по сравнению с референтными величинами контрольной группы было отмечено у 32 из 55 пациентов (52%), в то время как при ГБ III стадии оно имело место у всех обследованных. При анализе частоты изменений уровня sVCAM-1 у больных ГБ II стадии в зависимости от возраста и наличия проявлений атеросклероза отмечена несколько большая частота в старшей возрастной подгруппе, однако эти различия не имели достоверности.

Обращает внимание тот факт, что наиболее высокие показатели экспрессии sVCAM-1 были отмечены у больных, имеющих в прошлом такие осложнения как инфаркт миокарда и инсульт ( $1315,7 \pm 118,4$  нг/мл), и несколько меньшие показатели у больных без перенесенного в прошлом ИМ или инсульта, но с начальными стадиями ХСН ( $1117,4 \pm 95,1$  нг/мл). У больных ГБ с неосложненным течением заболевания величина этого показателя была достоверно меньше ( $932,4 \pm 45,8$  нг/мл), хотя и превышала нормативы контрольной группы ( $626,0 \pm 34,0$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Выявлена прямая взаимосвязь уровня sVCAM-1 и выраженностью МАУ ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,01$ ) обратная зависимость между снижением скорости клубочковой фильтрации и степенью увеличения уровня sVCAM-1 ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ).

Следовательно, сохранение высоких показателей, характеризующих содержание sVCAM-1 в сыворотке крови, после перенесенных атеротромботических осложнений может свидетельствовать о длительном сохранении персистирующего воспаления, вызывающего повреждение эндотелиоцитов и нарушение функции сосудистого эндотелия.

При сопоставлении содержания sVCAM-1 с суточным профилем АД отмечено, что у больных с уменьшением степени ночного снижения САД (тип non-dipper или night-peaker) уровень sVCAM-1 был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с типом dipper, что характе-

ризует большую степень выраженности воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции в этой группе обследованных. В этой же группе наблюдался более высокий подъем утреннего АД как систолического, так и диастолического, и достоверно большее увеличение пульсового давления за сутки и в активный период. Повышение ПАД в ночное время у больных ГБ с увеличением содержания sVCAM-1 в сыворотке крови, хотя и имело место, но не было достоверным ( $0,1 > p > 0,05$ ).

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. У больных ГБ происходит экспрессия молекул адгезии и, соответственно, адгезия нейтрофильных гранулоцитов к эндотелию с последующим его повреждением, что проявляется, в частности, увеличением содержания в крови sVCAM-1, ассоциирующим с изменениями суточного профиля АД, степенью тяжести заболевания и наличием осложнений.

2. Наличие взаимосвязи уровня sVCAM-1 с выраженностью микроальбуминурии, являющейся общепризнанным критерием эндотелиальной дисфункции, дает основание использовать содержание sVCAM-1 в сыворотке крови для оценки нарушения функции сосудистого эндотелия.

3. Нарастание показателей, характеризующих изменения функции эндотелия и его структурные изменения, сочетающееся с увеличением содержания в сыворотке крови индикаторов воспаления, по мере увеличения степени тяжести заболевания и выраженности сердечнососудистого риска, может быть использовано в качестве критерия тяжести и прогноза заболевания.

В связи с выявленной ассоциацией высокой степени нормоальбуминурии с показателями, характеризующими уровень растворимых молекул сосудистой адгезии, необходимы дальнейшие исследования по определению диагностической и прогностической значимости нормоальбуминурии высокой степени у больных гипертонической болезнью.

### Литература

- Братусь В.В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза / В.В.Братусь, Т.В.Талаева //Укр. кард. журнал.- 2007.- №1.- С.90-96.
- Гладка Л.Ю. Вплив окремих чинників на стан комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії та взаємозв'язок з рівнем С-реактивного білка /Л.Ю.Гладка //Укр. мед. часопис.- 2008.- №2.- С.115-117.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA /О.Ю.Реброва.- М.: Медиа Сфера, 2002.- С.11-27.
- Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене.- К.: ППВМБ; 2008.- 80с.
- Galkina E., Vascular Adhesion Molecules in Atherosclerosis /E. Galkina, K.Ley /Arterioscler.Thromb. Vasc. Bio.- 2007.- Vol.27.- P.2292-2301.
- Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension //J. Hypertens.- 2007.- Vol.25.- P.1101-1187.
- Koffler S. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation /S.Koffler, T.Nickel, M.Wets //Clin. Sci. (Lond.).- 2005.- Vol.108 (3).- P.205-213.
- Li H. Essential hypertension is associated with subclinical inflammation /H.Li, Y.C.Gong, D.L.Zhu //Am. J. Hypertens.- 2004.- Vol.22 (2).- P.323-326.
- Libby P. Inflammation and atherosclerosis /P.Libby, P.M.Ridker, A.Maseri //Circulation.- 2002.- Vol.105.- P.1135-1143.
- Patients with essential hypertension present higher levels of sE-selectin and sVCAM-1 than normotensive volunteers /I.Palomo, P.Marin P.M.Alarcon [et al.]

- //Clin. Exp. Hypertens.-2003.-Vol.25 (8).- P.517-523.  
Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men /P.M.Ridker, C.H.Hennekens, B.Roitman-Johnson [et al.] //
- Lancet.- 1998.- Vol.351.- P.88-92.  
Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes/Glowinska B., Urban M., Peczynska J., Florys B.
- //Metabolism.- 2005.- Vol.54 (8).- P.1020-1026.  
Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications / P.Verdecchia//Hypertension.- 2000.- Vol.35.- P.844-851.

**МОЛЕКУЛИ АДГЕЗІЇ ЯК МАРКЕР ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**  
**Серкова В.К., Альзубі Амер Махмуд, Романова В.О.**

**Резюме.** Вивчено взаємозв'язок рівня розчинних молекул судинної адгезії 1 типу (sVCAM-1) зі ступенем мікроальбумінурії (МАУ) і з клінічними особливостями перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ). Встановлено збільшення частоти і ступеня підвищення рівня sVCAM-1 у хворих на гіпертонічну хворобу у міру наростання тяжкості захворювання та у зв'язку з наявністю перенесених ускладнень. Виявлено взаємозв'язок ступеня МАУ і зміни рівня sVCAM-1. У хворих на ГХ з підвищеним вмістом sVCAM-1 у сироватці крові спостерігаються більш високі цифри пульсового АТ, зменшення ступеня зниження нічного АТ, збільшення ранкового підйому як систолічного, так і діастолічного АТ. Виявлено зворотну залежність між зниженням швидкості клубочкової фільтрації і ступенем збільшення рівня sVCAM-1. Визначення вихідного рівня sVCAM-1, крім оцінки традиційних факторів серцево-судинного ризику, дозволяє покращити прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ендотеліальна дисфункція, розчинні молекули судинної адгезії 1 типу (sVCAM-1), мікроальбумінурія, прогнозування ускладнень.

**ADHESION MOLECULES AS A MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION**

**Serkova V.K., Alzuobi Amer Mahmoud, Romanova V.A.**

**Summary.** The correlation of soluble vascular adhesion molecule type 1 (sVCAM-1) with the degree of microalbuminuria with clinical features of essential hypertension is studied. The increase in frequency and degree increase level of sVCAM-1 in patients with essential hypertension with the growth of disease severity and in connection with the presence of the transferred complications. The correlation between the degree of microalbuminuria and changes in the level of sVCAM-1 is discovered. Hypertensive patients with a high content of sVCAM-1 in serum have higher pulse pressure, reducing the degree of reduction of nocturnal blood pressure, increased morning rise both systolic and diastolic blood pressure. Found an inverse relationship between the reduction in glomerular filtration rate and the degree of increase in the level of sVCAM-1. Definition of baseline sVCAM-1, in addition to assessing traditional factors of cardiovascular risk, can improve prediction of heart complications in hypertensive patients.

**Key words:** hypertension, endothelial dysfunction, soluble vascular adhesion molecule type 1 (sVCAM-1), microalbuminuria, predicting complications.

© Вовчук І.М., Годлевська Н.А., Бондар В.В., Вознюк О.В.

УДК: 616.37-002:616.353.34

**ПОРУШЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ  
ДЕСТРУКТИВНИЙ ПАНКРЕАТИТ УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ ПЕЧІНКОВОЮ  
НЕДОСТАТНІСТЮ**

**Вовчук І.М., Годлевська Н.А., Бондар В.В., Вознюк О.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра хірургії № 2 (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** У роботі представлено аналіз імунного статусу хворих на гострий деструктивний панкреатит, ускладнений гострою печінковою недостатністю. Приведені дані імунограм 31 хворого на гострий деструктивний панкреатит (ГДП), ускладнений гострою печінковою недостатністю та 20 хворих на гострий деструктивний панкреатит (ГДП).

**Ключові слова:** гострий деструктивний панкреатит, печінкова недостатність, імунний статус, сироваткові імуноглобуліни класів А, М, G.

**Вступ**

Кількість хворих з гострим панкреатитом з року в рік неухильно росте і за різними статистичними даними варіює від 200 до 800 пацієнтів на 1 млн. населення [Boost et al., 2007]. Це обумовлено збільшенням захворюваності жовчно-кам'яною хворобою і хронічним алкоголізмом, як основних етіологічних чинників гострого панкреатиту, а також істотним поліпшенням якості діагностики в останнє десятиліття. Загальна летальність

при цьому захворюванні коливається від 4,5% до 15%, при деструктивних формах вона складає 24-60%, а післяопераційна - досягає більше 70% і не має тенденції до зниження [Ничитайло та ін., 2006; Eibl et al., 2002]. Серед хворих, що вижили, - у 73% виникає стійка втрата працездатності, що надає цій проблемі медико-соціальну значущість, оскільки пік захворюваності доводиться на осіб активного працездатного віку 30-50



років. Досі існує неясність в сенсі оцінки міри тяжкості захворювання, що призводить до труднощів у визначенні точного моменту початку адекватних консервативних і оперативних заходів, відсутні ранні критерії розвитку грізних ускладнень, оскільки летальність у цей період є особливо високою [Афанасьєв, 2004]. Шок, інфікування і розвиток септичних ускладнень є критичними для перебігу панкреонекрозу. Проте, L.Schuster зі співавторами у 2006 році дали визначення так званій "тріаді смерті" при гострому панкреатиті, котра включає гостру печінкову, дихальну і ниркову недостатності. Gloor B. зі співавторами у 2000 році відмітили, що виникнення й розвиток печінкової недостатності часто зумовлює тяжкість перебігу і прогноз гострого панкреатиту, оскільки печінка є першим і головним бар'єром для токсинів, що поступають за системою ворітної вени від підшлункової залози і з черевної порожнини. В 18,0-83,9% випадків функціональна недостатність печінки при деструктивних формах гострого панкреатиту значно посилює тяжкість перебігу захворювання і в 40-90% спостережень закінчується загибеллю хворих [Павловський та ін., 2005].

Незважаючи на наявні роботи, що відбивають функціональні і морфологічні зміни печінки при гострому панкреатиті, багато питань патогенезу вказаних змін вивчено і висвітлено в літературі недостатньо. Загальноприйняті методи виявляють грубі порушення функції печінки, що мають часом незворотний характер. У зв'язку з цим діагностика печінкової недостатності, прогноз її розвитку у хворих гострим деструктивним панкреатитом повинні ґрунтуватися, не стільки на клінічних, скільки на лабораторно-інструментальних даних, що дозволяють у перспективі оцінити резервні можливості печінки. Останніми роками відзначається підвищений інтерес до ролі імунної системи і чинників неспецифічної резистентності в патогенезі гострого панкреатиту. Ця література свідчить про те, що виникнення печінкової недостатності при гострому деструктивному панкреатиті пов'язане з порушенням імунної реактивності організму. Враховуючи поширеність деструкції підшлункової залози, можна припустити про наявність зв'язків між вираженістю імунodefіциту і мірою тяжкості печінкової недостатності.

**Мета дослідження:** провести порівняльний аналіз імунного статусу хворих на гострий деструктивний панкреатит, ускладнений гострою печінковою недостатністю, та хворих на гострий деструктивний панкреатит без її проявів.

### **Матеріали та методи**

За період 2006 - 2010 роки на базі хірургічної клініки кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова та Вінницького центру хірургії печінки, позапечінкових жовчних шляхів та підшлункової залози був пролікований 51 хворий на гострий деструктивний панкреатит. До дослідної групи

**Таблиця 1.** Розподіл хворих контрольної та дослідної групи за супутньою патологією.

Супутня патологія	КГ (n=20)	ДГ (n=31)
Патологія серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ІХС)	18	27
Порушення зовнішнього дихання (пневмосклероз, бронхіальна астма, хронічний бронхіт)	3	5
Цукровий діабет	7	17
Патологія шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунку і ДПК, хронічний гастрит, хронічний коліт)	9	6
Ожиріння	5	11

**Таблиця 2.** Розподіл хворих контрольної та дослідної групи за показниками імунного статусу.

Показники	Дослідна група (n=31)	Контрольна група (n=20)
Лейкоцити (абс. ч.)	16,35±1,49*	9,43±2,18
Лімфоцити (%)	11,07±0,78*	26,03±3,55
Лімфоцити (абс. ч.)	1,53±0,15	1,63±0,21
CD3+(%)	57,18±0,55	64,08±3,51
CD3+ (абс. ч.)	0,65±0,03*	1,07±0,19
CD4+ (%)	44,28±0,56	38,8±3,12
CD4+ (абс. ч.)	0,29±0,03*	0,55±0,07
CD8+ (%)	20,8±0,67	23,3±0,77
CD8+ (абс. ч.)	0,13±0,03	0,33±0,02
CD19+(%)	18,8±0,68	16,9±0,48
CD19+(абс. ч.)	0,23±0,02	0,29±0,04
Ig A (г/л)	2,48±0,23	1,94±0,48
Ig M (г/л)	0,88±0,07*	1,23±0,05
Ig G (г/л)	7,27±0,44*	10,15±0,38

**Примітки:** \* - достовірні відмінності між показниками основної та контрольної груп (p<0,05).

увішли 31 пацієнт з гострим деструктивним панкреатитом (ГДП), ускладненим печінковою недостатністю. Отримані дані порівнювали з даними контрольної групи. Контрольну групу склали 20 пацієнтів, у котрих перебіг ГДП не супроводжувався печінковою недостатністю (табл. 1). У всіх досліджуваних хворих під час обстеження враховували супутню патологію.

Імунологічні дослідження виконували в лабораторії клінічної імунології та діагностики у Вінницькому обласному центрі профілактики та боротьби із СНІДом. Кількісне визначення сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G проводили методом радіальної імунодифузії в гелі. В основу цього методу покладено метод Манчіні, який заснований на вимірі кільця преципітації, що утворюється при внесенні досліджуваної сироватки в лунки, вирізані в шарі агару, в якому попередньо дисперговані моноспецифічні сироватки. В стандартних умовах діаметр кільця преципітації прямо пропорційний концентрації досліджуваного імуноглобуліну. Вміст імуноглобулінів визначають щодо контрольної сироватки людини з відомою концентрацією імуноглобулінів. Дослідження CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD 19 + проводили

методом імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл. Нормальні показники імунограми були наступними: лімфоцити (%) - 29,4±1,11; лімфоцити (абс.ч.) -1,65±0,11; CD3 +(%)- 67,3±1,21; CD3 + (абс.ч.) -1,11±0,01; CD4 + (%) -31 -49; CD4 + (абс.ч.) - 0,6 - 1,6; CD8 + (%) -19-37; CD8 + (абс.ч.) -0,3-0,8; CD 19 + (%) -8,2±0,88; CD19 + (абс.ч.) - 0,14 +0,01; Ig A (г/л) - 186; Ig M (Г/л) -100; IgG (г/л) -985.

Статистичний аналіз матеріалу проводився за використанням параметричних і непараметричних критеріїв (Ст'юдента, Пірсона - Хі-квадрат) на персональному комп'ютері з використанням програм "Microsoft Excel 2000" і "SPSS 10.0 for Windows".

Дослідження проведено у 51 хворого з ГДП: 20 хворих контрольної групи, 31 пацієнт дослідної групи, ускладненим печінковою недостатністю. Отримані дані представлені у таблиці 2.

### **Результати. Обговорення**

Імунний статус пацієнтів дослідної групи при надходженні характеризувався лейкоцитозом (16,35±1,49) x10<sup>9</sup>/л, відносно лімфопенією (11,07±0,78%), на тлі помірного зниження абсолютної кількості лімфоцитів (1,53±0,15). У КГ лейкоцитозу і лімфопенії не було. У хворих основної групи відносно і абсолютне число CD3+клітин істотно знижувалось (57,18±0,55%) і (0,65±0,03)x10<sup>9</sup>/л, у ДГ цей показник був близький до нормальних значень (64,08±3,51%) і (1,07±0,19)x10<sup>9</sup>/л. Виявлені зміни свідчили про порушення процесів диференціювання Т-лімфоцитів вже на ранніх етапах розвитку гострого панкреатиту в основній групі.

У наших дослідженнях відзначалося підвищення вмісту CD4 + в основній групі (44,28±0,56%) і (0,29±0,03)-10<sup>9</sup>/л. Відносна і абсолютна кількість CD4 + клітин у КГ визначалась близько до нижніх показників норми (38,8±3,12% і 0,55±0,07x10<sup>9</sup>/л). За весь період спостереження вміст CD8 + у відносній кількості змінилось

незначно: в основній групі склало 20,8±0,67%, а в контрольній групі - 23,3±0,77%. Абсолютна кількість CD8 + клітин знижувалась: в основній групі 0,13±0,03x10<sup>9</sup>/л. Відмінності достовірні при p<0,05.

Вивчення рівня імуноглобулінів дозволило виявити незначне підвищення Ig M і Ig G у КГ. Аналіз представлених матеріалів досліджень вказує на наявність змін на рівні клітинного та гуморального ланок імунітету в обох групах, а найбільш значні зміни спостерігалися в основній групі і характеризувалися лімфопенією за рахунок зниження лімфоїдних субпопуляцій CD3+, CD4+ і CD8+, відносним зниженням CD19+ клітин.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. При гострому деструктивному панкреатиті, ускладненому гострою печінковою недостатністю, виникають порушення білковосинтезуючої функції печінки та послаблення імунної реактивності організму, особливо факторів гуморального імунітету.

2. При гострому деструктивному панкреатиті, ускладненому гострою печінковою недостатністю, виникають значні зміни якісного вмісту Ig G, Ig A, Ig M. Отримані нами дані є важливими критеріями прогнозування виникнення гострої печінкової недостатності та оцінки ефективності її лікування.

3. Гострий деструктивний панкреатит часто призводить до виникнення гострої печінкової недостатності, ступінь важкості якої залежить від інтенсивності і тривалості холемії, білірубінемії, ендотоксикозу, порушення печінкового кровотоку, змін спектру фракцій сироваткового білка, факторів гуморального і клітинного імунітету.

У перспективі є доцільним провести дослідження печінкового і портального кровотоку при гострому деструктивному панкреатиті, ускладненому гострою печінковою дисфункцією.

### **Література**

- Афанасьев С.В. Цитокини та їх баланс у хворих на хронічний післяопераційний панкреатит /С.В.Афанасьев /Харківська хірургічна школа.- 2004.- №4 (13).- С.40-43.
- Ничитайло М.Ю. Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та медикаментозну профілактику інфікованого панкреонекрозу /М.Ю.Ничитайло, В.В.Петрушенко, Ю.В.Снопко //Вісник Вінницького нац. мед. унів.- 2006.- Т.11, №1/2.- С.446-452.
- Прогноз виникнення гнійно-септичних ускладнень при поліорганній недостатності у післяопераційному періоді /Павловський М.П., Шахова Т.І., Коломійцев В.І. та ін. //Львівський мед. часопис.- 2005.- Vol.11, №4.- С.130-134.
- Targeting caspase-1 by inhalation-therapy: effects of Ac-YVAD-CHO on IL-1beta, IL-18 and downstream proinflammatory parameters as detected in rate endotoxaemia /[Boost K.A., Hoagl S., Hofstetter C. et al.]. // Intensive Care Med.- 2007.- Vol.33, №5.- P.863-871.
- Eibl G. Therapy of microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: What mediators should we block? /Eibl G., Buhr H.J., Foitzik T. //Intens. Care Med.- 2002.- Vol.28 (2).- P.139-149.

### **НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**Вовчук И.Н., Годлевская Н.А., Бондар В.В., Вознюк О.В.**

**Резюме.** В этой статье представлен анализ иммунного статуса больных с острым деструктивным панкреатитом, осложненным острой печеночной недостаточностью. Данные иммунограмм 31 больного с острым деструктивным панкреатитом (ОДП), осложненным острой печеночной недостаточностью и 20 больных с острым деструктивным панкреатитом (ОДП).  
**Ключевые слова:** острый деструктивный панкреатит, печеночная недостаточность, иммунный статус, сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G.

**CHANGES OF IMMUNE STATUS FOR PATIENTS WITH A ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS COMPLICATED BY ACUTE HEPATIC INSUFFICIENCY**

**Vovchuk I.N., Hodlevs'ka N.A., Bondar V.V., Vosnuk O.V.**

**Summary.** *The analysis of the immune status of patients with acute destructive pancreatitis complicated by acute hepatic failure is presented in this article. The data immunogram 31 patients with acute destructive pancreatitis (ADP) of complications of acute liver failure and 20 patients with acute destructive pancreatitis (ADP) are given.*

**Key words:** *acute destructive pancreatitis, liver failure, immune status, serum immunoglobulin classes A, F, G.*

---

## ОГЛЯДОВІ

© Мнихович М.В., Тернов М.М.

УДК: 612.014.1/2

### РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕХАНИЗМОВ "ПРОЛИФЕРАЦІЯ-АПОПТОЗ" ПРИ РАЗВИТИИ ФИБРОКИСТОЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Мнихович М.В., Тернов М.М.**

Учреждение Российской академии медицинских наук, НИИ морфологии человека РАМН (ул. Цюрупы, 3 г. Москва, 117418, Российская Федерация)

**Резюме.** В статье на основе анализа литературных данных показана значительная роль апоптоза в процессе онтогенеза молочной железы, неопластической трансформации её тканей и вероятном значении этих процессов в механизме гиперпластических процессов и фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Однако остается нерешенным вопрос о том, какие биологические маркеры могут выступать в качестве количественных показателей пролиферативной активности ткани молочной железы, а также объективно отражать выраженность апоптоза и активность генов-супрессоров. Изучение экспрессии молекул-продуктов генов-регуляторов пролиферации и апоптоза представляет научный интерес, поскольку, вероятно, может позволить проводить детализованную оценку степени риска развития рака молочной железы, с последующим составлением прогноза течения заболевания.

**Ключевые слова:** апоптоз, пролиферация, фиброзно-кистозная болезнь, неопластическая трансформация.

Молочные железы являются одним из немногих органов, которые завершают своё морфофункциональное развитие постнатально, прежде всего, в течение пубертатного периода и беременности. В течение данных периодов происходят значимые изменения не только в процессах пролиферации и дифференцировки клеток, но и изменяется активность их апоптоза.

*Цель работы:*

Популяционная частота фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) среди женщин различных возрастных групп составляет 45-65% [Нейштадт, Воробьева, 2003; Божок и др., 2005] и у женщин позднего репродуктивного возраста достигает 75% [Коршунов, Сычева, 1996]. Наряду с отсутствием четких доказательств отношения фиброзно-кистозной мастопатии к облигатному предраку установлено, что риск развития рака молочной железы (РМЖ) напрямую зависит от интенсивности пролиферации эпителия долек и/или протоков МЖ (молочной железы) [Божок и др., 2005; Костючек и др., 2006]. Относительный риск развития рака молочной железы при непролиферативной форме ФКМ превышает популяционный в 1,27 раза, при умеренной пролиферации - в 1,88 раза. При атипической пролиферации эпителия долек и/или протоков молочной железы, относимой большинством авторов к предраковому состоянию [Семиглазов и др., 2005], риск развития рака молочной железы превосходит популяционный в 4,24 раза.

Проблема диагностики пролиферативных форм ФКМ и минимального РМЖ остается нерешенной, поскольку в настоящее время показания для инвазивных методов диагностики пролиферативных процессов в ткани молочной железы ориентированы исключительно на очаговые образования, выявляемые при комплексной клинической и рентгено-эхографической оценке состояния молочной железы. Этиология и патогенез мастопатии до настоящего времени остаются пред-

метом дискуссии. Общепризнанной является точка зрения о решающей роли в развитии мастопатии прогестерондефицитных состояний, обусловленных нарушением функции яичников с абсолютной или относительной гиперэстрогемией [Нейштадт, Воробьева, 2003; Костючек и др., 2006; Hasebe et al., 2009]. Данная точка зрения основана на выявлении при ФКМ таких нарушений, как ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы. Однако в ряде исследований было продемонстрировано отсутствие зависимости между морфологическими перестройками ткани молочной железы и изменением в крови концентрации гормонов гипофиза и периферических эндокринных органов. Данные литературы, посвященные роли апоптоза в патогенезе гиперпластических процессов в молочной железе крайне ограничены и противоречивы.

Регуляция пролиферации и апоптоза в физиологических условиях осуществляется за счет строгого генетического контроля клеточного цикла [Хансон, 1997; Шацева, Мухина, 2004; Ohmichi et al., 2005; Going, 2008]. Клетки эпителия долек и протоков МЖ относятся к делящимся клеткам. Клеточный цикл делящихся клеток включает четыре периода: G1, S, G2 и митоз. Считается, что покоящиеся клетки находятся в периоде G0. Процесс деления клеток, необходимый для восполнения их естественной убыли, требует координированной экспрессии ряда генов, в частности генов CDC (гены митотического цикла) в разные периоды клеточного цикла. Для завершения деления клетка должна пройти две контрольные точки: первую на границе периодов G1 и S, вторую - на границе периода G2 и митоза [Хансон, 1997; Аничков и др., 2004]. Прохождение 1-й контрольной точки означает готовность клетки к репликации ДНК, прохождение 2-й завершение репарации ДНК. Важную роль в регуляции клеточного цикла играют циклин-зависимые киназы и циклины. Они образуют друг

с другом комплексы, фосфорилирующие белки. При снижении активности циклинзависимых киназ, например при наличии неисправленных повреждений ДНК, клеточный цикл приостанавливается [Midulla et al., 2002]. Другим геном, отвечающим за блокирование клеточного цикла до завершения репарации ДНК, является ген TP53. Такое временное блокирование клеточного цикла необходимо для репарации ДНК. При мутациях гена TP53 остановки клеточного цикла в периоде S не происходит и возникают мутации генов в структуре ДНК, приводящие к опухолевому росту. Для поддержания целостности любой ткани организма необходимо, чтобы осуществлялось равновесие между процессами пролиферации (восполнения численности клеток ткани) и апоптоза (программированной гибели клеток) [Хансон, 1997]. Усиление пролиферации приводит к гиперплазии, а усиление апоптоза - к атрофии ткани [Anderson, 1999].

При протоковой гиперплазии и неинвазивном раке, по сравнению с неизмененными тканями, содержание этих факторов не меняется. При развитии неопластического процесса наблюдается их диссоциация, заключающаяся в преимущественном снижении содержания протеина Bcl-2, что рассматривается в качестве потенциального индикатора нарушения процесса апоптоза опухолевых клеток [Dimitrakakis et al., 2005]. При доброкачественной патологии молочных желез, в том числе при атипичной гиперплазии эпителия, в большом проценте случаев выявляются мутации генов, ответственных за синтез протеинов, регулирующих апоптоз.

Все факторы, регулирующие пролиферацию и апоптоз в зависимости от их функции, могут быть разделены на 4 группы: 1 - факторы, стимулирующие пролиферацию - протоонкогены (стероидные гормоны и их рецепторы, факторы роста и их рецепторы, цитокины); 2 - факторы-супрессоры, угнетающие пролиферацию (продукты генов-супрессоров (TP53), мелатонин); 3 - факторы, стимулирующие апоптоз (Bax, Bad, Bak, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim, Hrk, Mtd, Fas-рецепторы); 4 - факторы, угнетающие апоптоз (семейство Bcl-2 (Al, Bcl-2, Bcl-W, Bcl-XL, Bcl-1, Mcl-1 и NR13), MDM-2, некоторые цитокины, экзогенные вирусные протеины E1 B, E6). Среди генов, участвующих в регуляции пролиферации и жизнедеятельности клеток, особенно важную роль играют протоонкогены и гены-супрессоры опухолевого роста [Аничков и др., 2004; Берштейн, 2004; Feuerhake et al., 2003; Dimitrakakis et al., 2005]. Экспрессия протоонкогенов стимулирует пролиферацию клеток, а экспрессия генов-супрессоров опухолевого роста подавляет ее [Cardillo et al., 1995]. Протоонкогены кодируют стероидные гормоны, факторы роста, трансмембранные рецепторы, регуляторные белки, сопряженные с внутриклеточными доменами мембранных рецепторов, внутриклеточные посредники и факторы транскрипции. В настоящее время определены более 50 продуктов протоонкогенов. Наиболее изученными из них являются FGF3-5 (факторы роста фибробластов), EGFR (трансмем-

бранный рецептор эпидермального фактора роста), ERBB2 (рецептор, схожий с рецептором эпидермального фактора роста), BCL2 (регуляторный белок, сопряженный с внутриклеточным рецептором), MAPK8 (внутриклеточный посредник), JUN, MYC, FOS (факторы транскрипции). Белками, участвующими в процессах клеточного деления, являются PCNA и Ki-67 [Selim et al., 1984]. Ki-67 определяется в клетках во всех фазах клеточного цикла, за исключением G<sub>0</sub>. PCNA определяется в клетках в поздней G<sub>1</sub> и ранней S-фазе; он необходим для репарации ДНК, вступления клетки в митоз. Этим объясняется наличие более высоких значений показателей экспрессии PCNA по сравнению с Ki-67. Снижение экспрессии PCNA ведет к активации апоптоза. В случае возникновения точечных мутаций происходит амплификация генов или нарушается регуляция экспрессии данных факторов, протоонкогены активируются в онкогены. Среди генов-супрессоров опухолевого роста наибольший интерес представляет TP53. Мутация этого гена обнаруживается в 50% случаев всех солидных опухолей МЖ [Аничков и др., 2004; Берштейн, 2004; Feuerhake et al., 2003; Dimitrakakis et al., 2005]. Стероидные гормоны играют главенствующую роль в регуляции механизмов пролиферации в любых органах-мишенях репродуктивной системы. Рецепторы эстрогенов присутствуют во всех эстрогенозависимых тканях, причем наибольшая их экспрессия отмечается в эндометрии, миометрии и эпителии молочной железы. Стероидные гормоны проникают внутрь клетки, связываются с цитозольным рецептором (ЭР), вызывают его димеризацию и связывание с эстроген-респонсивным элементом (ERE) промотера регулируемого гена [Conner et al., 2007]. При этом эстрогены активируют два участка рецептора (AF1 и AF2). Немаловажно, что AF1 содержит участки фосфорилирования, которые взаимодействуют с каскадами факторов роста. Образовавшийся комплекс гормон-рецептор транслоцируется в ядро клетки. Конформационные изменения рецептора при связывании с лигандом обеспечивают присоединение коактиваторных и корепрессорных белков. Последние, в свою очередь, связывают гистоновые ацетилтрансферазы и деацетилазы, соответственно активируя, либо угнетая транскрипцию. Кроме того, сообщается, что существует два подтипа эстрогеновых рецепторов (aER и PER), профиль экспрессии которых индивидуален. Сообщается, что снижение экспрессии подтипа PER относительно aER связано с интенсификацией эстрогенозависимой пролиферации [Hofseth et al., 2009]. Открытие второго подтипа эстрогенового рецептора ER3 значительно изменило представления о механизмах эстрогенозависимой пролиферации. И aER и pER сходным образом связываются с эстроген-респонсивным элементом (ERE) ДНК, активируя транскрипцию ERE-регулируемых генов. Однако в зависимости от подтипа рецептора различные промотеры реагируют на эстрогеновую стимуляцию по-разному: aER активирует, а PER

угнетает транскрипцию при связывании с комплексами AP-1, SP-1 или белками цАМФ-респонсивного элемента (CRB) [Selim et al., 2002; Hofseth et al., 2009]. Показано также, что при патологической пролиферации соотношение aER/pER в ткани молочной железы изменяется: доля aER возрастает, а доля PER уменьшается [Selim et al., 2002; Hofseth et al., 2009].

Факторы роста - это полипептиды, секретируемые клетками во внеклеточное пространство и влияющие на их пролиферацию и дифференцировку. Быстрая инактивация полипептидов приводит к тому, что факторы роста действуют только ауто- и паракринно. При аутокринной регуляции фактор роста, выделенный клеткой, действует на эту же клетку, при паракринной - на окружающие клетки. Факторы роста изменяют экспрессию генов, регулируя клеточный цикл в 1-й контрольной точке (процесс репликации ДНК). В настоящее время описано более 40 факторов роста, среди которых в регуляции процессов пролиферации в ткани молочной железы наибольшее значение имеют эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF) [Zagouri et al., 2007]. Связываясь с мембранными рецепторами, факторы роста запускают систему внутриклеточной передачи сигнала. Рецепторы факторов роста в большинстве случаев обладают тирозинкиназной активностью. Взаимодействие между фактором роста и рецептором приводит к димеризации рецептора, фосфорилированию и активации тирозинкиназы, которая, в свою очередь, фосфорилирует ряд субстратов, содержащихся в цитоплазме. Каскад реакций приводит, в конечном итоге, к изменению экспрессии генов. Очевидно, что в результате мутаций генов, ответственных за синтез факторов роста, а также рецепторов к ним происходит нарушение равновесия между процессами пролиферации и апоптоза с последующим появлением гиперплазии ткани. Цитокины - растворимые вещества, секретируемые клетками иммунной системы, - участвуют не только в регуляции иммунного ответа, но и пролиферации и дифференцировки клеток.

Равновесие между процессами пролиферации и апоптоза поддерживает постоянство тканевого состава [Хансон, 1997; Райхлин Н., Райхлин А., 2002]. При фиброкистозных изменениях нарушаются соотношения как между стромой и, так и между различными видами клеток внутри каждого из типов тканей, связанные с дисрегуляцией пролиферативных и апоптотических механизмов. Важнейшую роль в индукции программируемой клеточной гибели при повреждении ДНК игра-

ет тумор-супрессорный ген p53 [McLaughlin, 2001; Selim et al., 2002; Dimitrakakis et al., 2005].

Механизм p53-индуцированного апоптоза еще не вполне понятен. Однако, в последнее время стало известно, что для p53 характерна определенная избыточность путей воздействия на клетку. Предполагается, что p53 вызывает запрограммированную клеточную гибель вследствие активации и репрессии ряда генов-мишеней. Так, например, существуют сведения о том, что этот фактор осуществляет на транскрипционном уровне одновременную активацию гена *Bax*, репрессию гена *Bcl-2*, повышает экспрессию ряда генов *PIG*, продукты которых вызывают оксидативный стресс и, как следствие, нарушение проницаемости митохондриальной и ядерной мембран. В активации некоторых киллерных рецепторов, в частности, *Fas* и *Killer/DR5*, также принимает участие p53. В результате клетка задерживается в определенных точках клеточного цикла для возможной репарации повреждения или, при отсутствии таковой, подвергается апоптозу. Таким образом, активация p53 дает мощный апоптогенный сигнал, в реализации которого задействованы различные механизмы стимуляции каспаз [McLaughlin et al., 2001; Selim et al., 2002]. В нормальных клетках уровень экспрессии гена p53 невысок, поскольку белок p53 обладает очень коротким периодом полужизни (порядка нескольких минут). При этом мутантный ген p53, не способный вызывать апоптоз, приводит к избыточной индукции протеина, который может быть определен в ткани иммуногистохимическими методами.

### **Выводы и перспективы дальнейших разработок**

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о значительной роли апоптоза в процессе онтогенеза молочной железы, неопластической трансформации её тканей и вероятном значении этих процессов в механизме гиперпластических процессов.

Остается нерешенным вопрос о том, какие биологические маркеры могут выступать в качестве количественных показателей пролиферативной активности ткани молочной железы, а также объективно отражать выраженность апоптоза и активность генов-супрессоров.

Изучение экспрессии молекул-продуктов генов-регуляторов пролиферации и апоптоза, по всей видимости, представляет научный интерес, поскольку, вероятно, может позволить в дальнейшем проводить детализированную оценку степени риска развития РМЖ с последующим составлением прогноза течения заболевания.

### **Литература**

Аничков Н.М. Биология опухолевого роста: молекулярно-медицинские аспекты /Н.М.Аничков, И.М.Кветной, С.С.Коновалов.- СПб.: Прайм Евраз, 2004.- 224с.  
Берштейн Л.М. Онкоэндокринология:

традиции, современность и перспективы /Л.М.Берштейн.- СПб.: Наука, 2004.- 343с.  
Коршунов А.Г. Прогностическое значение иммуногистохимического выявления апоптоза и экспрессии белков

лекарственной устойчивости /А.Г.- Коршунов, Р.В.Сычева //Архив патологии.- 1996.- №2.- С.32-37.  
Костючек И.Н. Методологические подходы к количественной иммуногистохимической оценке экспрессии

- маркеров апоптоза и пролиферации в молочной железе /И.Н.Костючек, И.Ю.Коган, И.М.Кветной //Архив патологии.- 2006.- №1.- С.47-48.
- Нейштадт Э.Л. Патология молочной железы /Э.Л.Нейштадт, О.А.Воробьева.- СПб.: Фолиант, 2003.- 208с.
- Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы /А.А.Божок, В.Ф.Семиглазов, В.В.Семиглазов [и др.] //Вопр. онкол.- 2005.- Т.51, №4.- С.434-443.
- Райхлин Н.Т. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях /Н.Т.Райхлин, А.Н.Райхлин //Вопр. онкол.- 2002.- Т.48, №2.- С.159-171.
- Семиглазов В.Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы /В.Ф.Семиглазов, В.В.Семиглазов, А.Е.Клецель.- СПб.: Боргес, 2005.- 350с.
- Хансон К.П. Программированная клеточная гибель (апоптоз): молекулярные механизмы и роль в биологии и медицине /К.П.Хансон //Вопр. мед. химии.- 1997.- Т.43, №5.- С.402-414.
- Щацева Т.А. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функции /Т.А.Щацева, М.С.Мушина //Вопр. онкол.- 2004.- Т.50, №2.- С.157-164.
- Anderson T.J. Pathological studies of apoptosis in the normal breast / T.J.Anderson //Cancer.- 1999.- Vol.6.- P.9-12.
- Cardillo M.R. Proliferating cell nuclear antigen in benign breast diseases / M.R.Cardillo, G.W.Stamp, M.Pignatelli //Eur. J. Gynaecol. Oncol.- 1995.- Vol.16, №6.- P.476-481.
- Cell proliferation, apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in non-lactating human breast epithelium in relation to the menstrual cycle and reproductive history /Feuerhake F., Sigg W., Hoftler E.A. [et al.] // Breast Cancer Res. Treat.- 2003.- Vol.77, №1.- P.37-48.
- Conner P. Breast epithelial proliferation in postmenopausal women evaluated through fine-needle-aspiration cytology /P.Conner, L.Skoog, G.Soderqvist // Climacteric.- 2007.- Vol.4, №1.- P.7-12.
- Cytological analysis and immunocytochemical expression of Ki-67 and Bcl-2 in breast proliferative lesions / C.Midulla, I.Pisani, P. De Iorio [et al.] //Anticancer Res.- 2002.- Vol.22, №2.- P.1641-1345.
- Going J.J. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles /J.J.Going, T.J.Anderson, S.Battersby [et al.] // Am. J. Pathol.- 2008.- Vol.130.- P.193-204.
- Hasebe T. Proliferative activity and tumor angiogenesis closely correlated to stromal cellularity of fibroadenoma: proposal fibroadenoma, cellular variant /T.Hasebe, S.Imoto, S.Sasaki //Pathol. Int.- 1999.- Vol.49, №5.- P.435-443.
- Hormone replacement therapy with estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast /L.J.Hofseth, A.M.Raafat, J.R.Osuch [et al.] //J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2009.- Vol.84, №12.- P.4559-4565.
- Molecular markers in breast cancer: Can we use c-erbB-2, p53, bcl-2 and bax gene expression as prognostic factors? /C.Dimitrakakis, M.Konstadoulakis, E.Messarlis [et al.] //The Breast.- 2005.- Vol.11, №4.- P.279-285.
- Molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator in target tissues /M.Ohmichi, K.Tasaka, H.Kurachi [et al.] //Endocr. J.- 2005.- Vol.52.- P.161-167.
- Prognostic implications of p53 and bcl-2 expression in 108 women with stage two breast cancer /R.McLaughlin, D.O'Hanlon, McHale T. [et al.] //Int. J. Med. Sci.- 2001.- Vol.170.- P.11-13.
- Selim A.G. Expression of c-erbB2, p53, Bcl-2, Bax, c-myc and Ki-67 in apocrine metaplasia and apocrine change within sclerosing agenesis of the breast / A.G.Selim, G.El-Ayat, C.A.Wells // Virchows Arch.- 2002.- Vol.441, №5.- P.449-455.
- Zagouri F. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma /F.Zagouri, T.N.Sergentanis, G.C.Zografos //World J. Surg. Oncol.- 2007.- Vol.5, №57.- P.12-25.

## РОЛЬ ПОРУШЕНЬ МЕХАНІЗМІВ "ПРОЛІФЕРАЦІЯ-АПОПТОЗ" ЗА УМОВИ РОЗВИТКУ ФІБРОКІСТОЗНИХ ЗМІН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Мніховіч М.В., Тернов М.М.

**Резюме.** У статті на основі аналізу літературних даних показана значна роль апоптоза в процесі онтогенеза молочної залози, неопластичної трансформації її ткани та можливому значенні цих процесів у механізмі гіперпластичних процесів та фіброзно-кістозної хвороби молочної залози. Але залишається невирішеним питання про те, які біологічні маркери можуть виступати в якості кількісних показників проліферативної активності тканини молочної залози, а також об'єктивно відбивати вираженість апоптоза й активність генів-супресорів. Вивчення експресії молекул-продуктів генів-регуляторів проліферації та апоптоза становить науковий інтерес, оскільки, імовірно, може дозволити проводити деталізовану оцінку ступеня ризику розвитку рака молочної залози з наступним передбаченням прогнозу впливу захворювання.

**Ключові слова:** апоптоз, проліферація, фіброзно-кістозна хвороба, неопластична трансформація.

## ROLE OF MECHANISMS OF VIOLATIONS "PROLIFERATION, APOPTOSIS" IN DEVELOPMENT FIBROKISTOZNYH CHANGES IN BREAST

Mnikhovich M.V., Ternov M.M.

**Summary.** In this paper, an analysis of published data shows the significant role of apoptosis during ontogenesis of the breast, the neoplastic transformation of tissues and the likely importance of these processes in the mechanism of hyperplastic processes and fibrocystic disease of breast cancer. However, it remains unresolved the question of what biological markers may serve as quantitative indicators of proliferative activity of breast tissue, as well as objectively reflect the severity of apoptosis and the activity of genes - tumor suppressor. Studying the expression of molecules of products of genes-regulators of cell proliferation and apoptosis is of great scientific interest because it can probably afford to hold refined risk assessment for breast cancer, followed by the prediction of the disease.

**Key words:** apoptosis, proliferation, fibrocystic disease, neoplastic transformation.

© Колесник В.В., Олійник І.Ю.

УДК: 611.818.3/.5+611.814.8]013

## БІЧНІ ШЛУНОЧКИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ОНТОГЕНЕЗІ ЛЮДИНИ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Колесник В.В., Олійник І.Ю.\*

\*Кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології імені С.М.Савенка, кафедра патоморфології та судової медицини; Буковинського державного медичного університету (Театральна пл., 2, м.Чернівці, 58000, Україна)

**Резюме.** Літературне дослідження присвячене статеві-віковим закономірностям будови і топографо-анатомічним взаємовідношенням бічних шлуночків головного мозку людини.

**Ключові слова:** бічні шлуночки, головний мозок, онтогенез, людина.

Використання сучасних методів отримання зображень у медицині, що базуються на новітніх технологіях, відкрило широкі можливості для прижиттєвого дослідження різних систем і органів [Косоуров, 2002]. У першу чергу це відноситься до прижиттєвого дослідження центральної нервової системи (ЦНС), яку раніше вважали недоступною або малодоступною для традиційних методів дослідження *in vivo*. Сьогодні для дослідження ЦНС успішно застосовують комп'ютерну томографію (КТ) і магнітно-резонансну томографію (МРТ) [Joseph, 2003; Awaji, 2007]. Автори [Косоуров и др., 2002; Raz et al., 2007] у ряді наукових публікацій стверджують, що велика кількість досліджень останнього десятиліття присвячена вивченню різних патологічних змін головного мозку саме новими методами. Анатомічні ж особливості ЦНС, які, власне, можна виявити сучасними методами отримання прижиттєвого зображення в умовах норми, все ще залишаються недостатньо вивченими [Косоуров, 2002]. Це відноситься, зокрема, і до шлуночкової системи головного мозку. Останнє і послужило поштовхом для проведення нами нового дослідження вікових особливостей будови бічних шлуночків головного мозку людини в рамках комплексної міжкафедральної НДР кафедри анатомії людини імені М.Г.Туркевича і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету на тему: "Закономірності перинатальної анатомії та ембріотопографії. Визначення статеві-вікових особливостей будови і топографоанатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини." № державної реєстрації 0110U003078.

**Мета** дослідження: вивчити джерела наукової літератури та провести аналіз сучасних поглядів на вікові особливості бічних шлуночків головного мозку в онтогенезі людини з визначенням перспектив подальших досліджень.

Ембріональний і ранній постнатальний періоди онтогенезу відіграють важливу роль у розвитку головного мозку, зокрема бічних шлуночків. Під впливом багатьох чинників може порушуватися нормальний розвиток мозку, що зумовлено як високою чутливістю мозку в критичні періоди розвитку, так і незворотністю деяких із наслідків таких впливів. Крайніми проявами дії різних патогенних чинників є дефекти розвитку органа,

що несумісні з життям, або призводять до стійкого зниження інтелектуальних властивостей, чи інвалідності (наприклад, в Росії [Барашнев, 2006] під час проходження МСЕК 16-річними підлітками щорічно вперше реєструється біля 50000 дітей-інвалідів).

У структурі захворювань, які призводять до інвалідності, провідне місце займають психічні розлади, захворювання нервової системи та органів чуття. Уроджені вади розвитку центральної нервової системи плода становлять від 10% до 30% усієї уродженої патології. Передусім, це відноситься до аномалій шлуночкової системи мозку плода [Волков, 2005]. Проведений І.Ю.Олійником зі співавторами [2008] ретроспективний аналіз 1542 протоколів розтину дітей у Чернівецькій обласній комунальній медичній установі "Патологоанатомічне бюро" за період 2001-2008 рр. показав, що загальна частота уроджених вад на Буковині становить 20,4%. Уроджені вади виявлені у всіх вікових групах, проте переважну більшість їх становлять діти першого року життя. У нозологічній структурі переважали вади системи кровообігу (33,0%), нервової системи (21,0%) та множинні уроджені вади (9,5%).

Значне зростання з 2007-2008 рр. на Буковині загальної частоти уроджених вад зумовило включення у статистичний облік плодів-викиднів масою до 500 г [Олійник, 2008]. Згідно повідомлення В.П.Пішака та ін. [2011а] у структурі смертності дітей Чернівецької області віком від 0 до 14 років уроджені вади посідають третє місце після перинатальних причин та нещасних випадків. При недавньому вивченні структури уроджених вад розвитку в дітей Буковини дослідження авторів [Пішак та ін., 2011б] показали, що перше рейтингове місце займають вади центральної нервової системи (32,63%).

Серед вад розвитку мозку вроджена гідроцефалія становить 1,1% та у 0,9% випадків вона поєднується з мікроцефалією. Зумовлена гідроцефалією дитяча інвалідність становить 36% усіх захворювань, які призводять до інвалідності [Проценко, 2007]. Найбільш частим варіантом перинатального гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи у недоношених дітей є внутрішньошлуночкові крововиливи, передусім у бічні шлуночки головного мозку з гермінального матриксу [Дементьева, 2006; Барашнев, 2006;



Волкодав, 2008]. Внутрішньошлуночкові крововиливи І-ІІ ступеня виявлені у 8% дітей, а ІІ-ІІІ ступеня - у 2% дітей. Перивентрикулярна лейкомаляція діагностована у 3% спостережень [Шниткова, 2000]. Персистоюча постгеморагічна дилатація шлуночків мозку, згідно запропонованої М. J. Levene [2001] класифікації дилатацій, діагностується у 18% випадків, тоді як транзиторну дилатацію виявляють у 39% спостережень. Парціальне транзиторне розширення бічних шлуночків мозку, переважно в ділянці передніх рогів і тіл, виявляється на першому тижні після народження дитини. Ці зміни, як правило зникають до кінця 1-го місяця, проте в 4,11% спостережень вони зберігаються у дітей і після 6 місяців. У дітей з внутрішньоутробними інфекціями діагностується оклюзійна гідроцефалія [Шниткова, 2000].

Церебральна патологія новонароджених є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я. Прогнозуючи перебіг гідроцефалії, зумовленої перинатальними uszkodженнями головного мозку Ю. А. Орлов та Л. Л. Марущенко [2001] зазначали, що у 22-58% дітей, які перенесли внутрішньочерепну геморагію, розвивається гідроцефалія. На думку Г. М. Дементьевої і др. [2006] операція вентрикулоперитонеального шунтування у теперішній час є основним методом лікування прогресуючої постгеморагічної гідроцефалії у недоношених дітей. Одним із показів до цієї операції є нейросонографічні дані про значну вентрикуломегалію (глибина переднього рога бічних шлуночків мозку більша 16,0-18,0 мм, а приріст глибини переднього рога перевищує 3,0-6,0 мм за 7 днів) [Дементьева, 2006]. У цьому ж зв'язку одним із завдань дитячої нейрохірургії є оптимізація лікування недоношених новонароджених з асиметричною оклюзивною гідроцефалією внаслідок крововиливу у шлуночки головного мозку з блокадою отворів Монро. Сучасний метод бівентрикулярного субгалеального дренивання запропонував О. В. Волкодав [2008]. За допомогою даної методики хірургічного лікування автором виконано 8 операцій у недоношених новонароджених (у т.ч. із мінімальним терміном госпіталізації 26-27 тижнів).

Покращити діагностику вад розвитку головного мозку дозволило впровадження в останні роки нових методів діагностики патології центральної нервової системи (комп'ютерна томографія, магнітно-ядерний резонанс, ультразвукове сканування, тощо) [Бедненко, 2000; Привалова, 2000]. В той же час Барашнев і др., [2006] методом скринінгу та первинної діагностики у дітей групи високого неврологічного ризику (уроджені вади, атрофічні процеси, внутрішньочерепні крововиливи та ін.) вважають МРТ.

Особливої уваги морфологів сьогодні заслуговує метод 3-D-реконструкції біологічних об'єктів [Лаврів, 2011; Олійник, 2011; Лаврів, 2011], який є високоінформативним та перспективним відносно подальшої участі 3-D-змодельованих структур в морфометричному, стереологічному та іншому аналізах [Сілкіна, 2004;

Тимченко, 2006]. Просторове зображення об'ємних утворень головного мозку (3-D-реконструкція), їх взаємовідношення із суміжними анатомічними структурами, зокрема, з бічними шлуночками мозку, необхідні для вибору хірургічного доступу та планування об'єму оперативного втручання. Проте, питання візуалізації структурних змін головного мозку як у нормі, так і при патології у дітей за допомогою комп'ютерного реконструювання висвітлені недостатньо.

Фокіна С.Є. у науковій публікації [2006] акцентує увагу на те, що тривимірна реконструкція нейросонографічних зображень за допомогою спеціальних програм дозволяє провести волюмометричний аналіз, виявити нові анатомічні особливості ультрасонографічної будови головного мозку дітей і значно розширює можливості прижиттєвого дослідження головного мозку в дітей. Нейросонографія головного мозку дітей грудного віку в даний час дозволяє візуалізувати достатньо велику кількість його структур. При фронтальному скануванні через переднє тім'ячко можна оцінити передню черепну ямку, передні роги бічних шлуночків, отвори Монро та третій шлуночок (середня черепна ямка), тіла та нижні роги бічних шлуночків, ділянку шлуночкових трикутників, задньопотиличні та потиличні ділянки головного мозку. При сагітальному та парасагітальному скануванні оцінюється основа головного мозку, третій шлуночок та зорові горби, тіла бічних шлуночків. Нейросонографія є об'єктивним методом не тільки оцінки структурно-функціонального стану головного мозку, а також ефективним методом діагностики вад розвитку головного мозку у новонароджених і дітей раннього віку [Доманин і др., 2000].

Враховуючи органоспецифічні особливості головного мозку та пов'язану з ними складність візуалізації лікворної системи, високий рівень природженої і набутої патології центральної нервової системи стає зрозумілим актуальність дослідження структурно-функціональної організації циркум-вентрикулярної системи людини в цілому [Комшук, 2009; Пикалюк, 2010; Комшук, 2011]. У науковій літературі досить широко обговорюється неінвазивний метод візуалізації лікворних просторів людини - магнітно-резонансна мієло- та цистернографія, який дозволяє отримувати високо-контрастні зображення лікворних просторів щодо речовини мозку. Такі методи, як радіоізотопна цистернографія та комп'ютерно-томографічна мієло- і цистернографія, дозволяють вивчати переміщення спинномозкової рідини за достатньо великі проміжки часу. Швидкі потоки ліквора, які відіграють вагомий роль у ліквороциркуляції, можна вивчати тільки за допомогою фазоконтрастної магнітно-резонансної лікворографії [Арутюнов, 1999].

За повідомленнями Н. Б. Решетілової зі співавторами [2008; 2009] утворення спинномозкової рідини відбувається повільно. Повне її відновлення у системі шлуночків і підпаутинному просторі відбувається один раз на добу. Основним джерелом ліквора є судинні

сплетення мозку. Поряд з ними у продукції беруть участь судинна оболонка і епендима, які продукують до 10% рідини. Вагоме значення мають дані про розвиток судинного сплетення шлуночків головного мозку, тому що в ранньому ембріональному періоді виробляються особливі білкові речовини, які потрапляють у ліквор і використовуються як пластичний матеріал клітинами мозку, що розвиваються. Автори [Кривенцов, Пикалюк, 2009] зазначають, що білкового походження речовини спинномозкової рідини здатні викликати антигенну реакцію, не зважаючи на досить низьку їх концентрацію в порівнянні з плазмою крові.

Зацікавлення дослідників викликає структурно-функціональна організація судинного сплетення шлуночків головного мозку [Комшук, 2011], що зумовлено значенням порушень лікворопродукції та ліквородинаміки в патогенезі різних неврологічних розладів, а також із великою діагностичною цінністю змін складу спинномозкової рідини. Крім цього, судинне сплетення - місце локалізації гематолікворного бар'єра, що забезпечує вибіркового транспорту компонентів плазми крові у порожнину шлуночків мозку, порушення якого, поряд з ушкодженням гематоенцефалічного бар'єра, викликає та супроводжує більшість патологічних явищ. Судинне сплетення головного мозку людини складається з трьох частин - судинного сплетення бічних шлуночків, судинного сплетення III шлуночка та судинного сплетення IV шлуночка мозку. Оскільки судинне сплетення є головним джерелом спинно-мозкової рідини то, відповідно, його функціональний стан [Коржевський, 1998] передусім визначає зміни ліквородинаміки при різних патологічних станах. На думку даного автора важливим компонентом гематолікворного бар'єра є поверхневі клітини судинного сплетення (так звані клітини Колмера). Останні окрім захисних функцій беруть участь у транспорті та накопиченні заліза.

За твердженням [Дарий, 2007; Darii, 2007], судинне сплетення шлуночків головного мозку - це орган із специфічною будовою, оскільки у нього є строма, але відсутня паренхіма, яку замінюють самі судини; тут немає порожнини, але він покритий епітелієм. Вони (судинні сплетення шлуночків) є похідними м'якої мозкової оболонки та зв'язують дві організовані системи - кровоснабженню і нервову. Судинні сплетення шлуночків головного мозку мають складну організацію мікроциркуляторного русла, яке становить абсолютно більшу частину об'єму судинного сплетення, розповсюджується по всій його довжині та фактично визначає його функції. У дітей судинні сплетення шлуночків головного мозку макроскопічно являють собою комплекс кровонесних судин, які супроводжує сполучна тканина; мають вигляд зернистих тяжів червоного або жовтуватого-червоного кольору, вкритих епітелієм. У формуванні судинних сплетень шлуночків головного мозку бере участь сукупність кровонесних судин усіх класів від артерій м'язового типу до капілярів, що розповсюджуються вздовж

органа та контактують із епендимним епітелієм у війках сплетень [Дарий, 2007]. Стабілізація діаметра судин і нервового апарату судинних сплетень шлуночків мозку настає в період статевого дозрівання організму [Дарий, 2008]. Автор повідомляє про можливу перебудову цих компонентів судинного сплетення у людей літнього і старечого віку, що потребує подальших досліджень.

Окремі дослідники [Перлін, Киришко, 1974] наголошують, що до формування пахіонових грануляцій у всмоктуванні спинномозкової рідини головну роль відіграють судини твердої мозкової оболонки, а її основні венозні утворення беруть участь у лікворообігу. Циркуляція спинномозкової рідини відбувається підпавутинним простором, а відтік - через павутинну оболонку за участю судинної сітки твердої мозкової оболонки.

Бічні венозні лакуни являють собою різні за шириною і довжиною порожнини - "озера", які зв'язані з пазухами твердої мозкової оболонки та венами губчатки. Як стверджують Вовк Ю.М. зі співавторами [2006], у плодів та новонароджених ці утворення продовжують перебудову відносно формування та становлення судинних зв'язків між м'якими тканинами голови та оболонками головного мозку.

Прогресування неврології, нейрохірургії неможливе без вивчення вікових і статевих закономірностей будови та синтопії бічних шлуночків головного мозку впродовж постнатального періоду онтогенезу людини. Сучасна клініка вимагає більш точних даних про індивідуальну і вікову анатомічну мінливість та періоди інтенсивних і уповільнених змін у розвитку бічних шлуночків головного мозку. І на сьогоднішній день, незважаючи на важливе функціональне значення, вони так і не стали об'єктом всебічних морфологічних досліджень.

У науковій літературі трапляються несистематизовані дані щодо розвитку та становлення топографії бічних шлуночків головного мозку на різних стадіях онтогенезу людини [Павлюк, 2002; Пивченко, Дорошкевич, 2006; Дорошкевич, Дорошевич, 2007]. Так, О.В.Павлюк [2002] зазначає, що у новонароджених форма бічних шлуночків головного мозку майже відповідає їх дефінітивній будові. Вона ж описує на початку задніх рогів розширення, яке переходить у напрямку потиличного полюса в порожнину щілиноподібної форми. Автор підкреслює, що поява такої форми порожнини задніх рогів у новонароджених підтверджує той факт, що в постнатальному періоді найбільш варіантними за формою та розмірами є саме задні роги. Вивчення їх форми та розмірів, як варіантів фізіологічної норми - це, на нашу думку, ще одна із перспектив проведення подальших досліджень.

У динаміці формування бічних шлуночків П.Г.Пивченко та Е.Ю.Дорошкевич [2006] виділяють декілька стадій: 1 - стадія росту (від народження до 14 років), процес росту бічних шлуночків продовжується, морфометричні параметри збільшуються; 2 - стадія стабілізації (з 15 до 64 років), розміри бічних шлуночків

відносно постійні; 3 - стадія інволюції (після 65 років), морфометричні характеристики бічних шлуночків свідчать про їх розширення, найбільш виражене у передньому розі.

У науковій літературі сьогодні акцентовано увагу на те, що вивчення будови організму неможливе без врахування його конституційних особливостей. Водночас відомо, що будова й топографоанатомічне співвідношення внутрішніх органів залежать від типу тілобудови сформованої в онтогенезі та зумовленої як генотипом так і фенотипом. Відповідно до цього дослідники [Шевчук та ін., 2009] вказують, що розміри окремих структур головного мозку та його шлуночків мають значні індивідуально-типологічні відмінності у представників різних соматотипів та краніотипів. Однак аналіз літератури показав [Андреев, 2007], що роботи з вивчення загальної й спеціальної конституції (соматотипу та краніотипу) і анатомічних особливостей шлуночків головного мозку ще далекі від свого завершення. Виявлення ж індивідуально-типологічних особливостей будови бічних шлуночків головного мозку надасть додаткову інформацію для роботи з пацієнтами, які мають неврологічну та нейрохірургічну патологію. Зростання зацікавлення щодо взаємозв'язків соматотипу з індивідуальною анатомічною мінливістю головного мозку зумовлене прагненням лікарів різних спеціальностей до стандартизації способів лікування хворих із врахуванням характерних морфологічних особливостей, притаманних різним конституційним типам. А це значить, що встановлення індивідуальних особливостей параметрів бічних шлуночків головного мозку повинне базуватись на інтеграції вентрикулометричних, краніометричних і антропометричних складових відповідно до запитів практичної медицини. Водночас принагідно зазначимо, що отримані [Дворяковский, 2001; Володин,

2001; Струкова, 2006; Андреев, 2008; Гунас, 2010] за допомогою сучасних методів дослідження (КТ, МРТ, УЗД, вентрикулографії, нейросонографії, тощо) відомості про морфометричні параметри шлуночкової системи головного мозку в різні вікові періоди життя людини за умов фізіологічної норми все ще залишаються фрагментарними.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Наявні відомості не дають повного уявлення про динаміку становлення просторово-часових взаємовідношень бічних шлуночків головного мозку людини впродовж пренатального та постнатального періодів онтогенезу.

2. Морфологічні аспекти становлення структур вентрикулярної системи головного мозку на різних стадіях постнатального періоду онтогенезу людини вивчені недостатньо, або не досліджені зовсім, а деякі з них залишаються дискусійними. Дотепер не визначені комп'ютерно-томографічні показники окремих частин бічних шлуночків головного мозку залежно від віку і статі людини.

3. У літературі відсутні відомості щодо прогресивних та регресивних реформацій стінок бічних шлуночків головного мозку у людей різних вікових груп. Виявлення ж індивідуально-типологічних особливостей будови бічних шлуночків головного мозку надасть додаткову інформацію для роботи з пацієнтами, які мають неврологічну та нейрохірургічну патологію.

Вивчення темпів нормального постнатального нейроонтогенезу, зокрема вікових закономірностей будови і топографоанатомічних взаємовідношень бічних шлуночків головного мозку, безумовно має важливе значення для сучасної нейроморфології та нейрохірургії.

### Література

- Андреев И.А. Гендерные различия габаритных размеров боковых желудочков головного мозга у мужчин зрелого возраста с различным соматотипом и краніотипом /И.А.Андреев //Акт. аспекты клин. и эксперимент. медицины. Сб. тезисов к научно-практич. конф. молодых ученых (16 мая 2007 г.).- СПб., 2007.- С.105-106.
- Арутюнов Н.В. Изучение ликворотока в основе магнитно-резонансной томографии /Н.В.Арутюнов, А.В.Петряйкин, В.Н.Корниенко //Лучевая диагностика, лучевая терапия: сб. науч. трудов ассоциации радиологов Украины.- Киев, 1999.- Вып. 7.- С.240.
- Бедненко Л.П. Динамика показателей нейросонографии у детей с пре- и перинатальной патологией нервной системы /Л.П.Бедненко //Укр. вісник психоневрології.- 2000.- Т.8, Вип. 1 (23).- С.57-58.
- Вовк Ю.М. Пазухи твердої мозкової оболонки в ранньому онтогенезі людини /Ю.М.Вовк, В.П.Пішак, О.П.Антонюк.- Чернівці: Медуніверситет, 2006.- 188с.
- Волков А.Е. Пренатальная диагностика редких пороков центральной нервной системы /А.Е.Волков //Пренатальная диагностика.- 2005.- Т.4, №3.- С. 179-185.
- Волкодав О.В. Критерии качества и эффективности метода бивентрикулярного субгалеального дренирования у недоношенных новорожденных при ассиметрической окклюзионной гидроцефалии /О.В.Волкодав //Соврем. педиатрия.- 2008.- №1 (18).- С. 128-130.
- Гунас І.В. Моделювання комп'ютерно-томографічних розмірів мозочка та основних ядер кінцевого мозку у юнаків та дівчат в залежності від особливостей будови тіла /І.В.Гунас, О.О.Гавриленко //Зб. матер. наук.-практ. конф. "Акт. проблеми морфології", присв. 70-річчю заслуж. діяча науки і техніки України, проф. Я.І. Федонюка (16-17 квітня 2010 р.).- Тернопіль: ТДМУ, 2010.- С.49-51.
- Дарий А.А. Морфологические аспекты сосудистых сплетений желудочков головного мозга /А.А.Дарий //Матер. наук. симп. "Анатомо-хірургічні асп. дит. гастроентерол." (Чернівці, 11 травня 2007 р.) /За ред. В.П.Пішака, Ю.Т.Ахтемійчука.- Чернівці: БУКРЕК, 2007.- С.63-66.
- Дарий А.А. Морфология сосудистых сплетений желудочков мозга /Акт. вопросы морфологии /А.А.Дарий //Сб. трудов Междунар. науч.-практ. конф. под ред. докт. мед. наук, проф.

- Е.С.Околоулака.- Гродно: ГрГМУ, 2008.- С.40.
- Дворяковский И.В. Ультразвуковое исследование мозга новорожденных детей (нормальная анатомия) /И.В.Дворяковский, А.Б.Сугак //Медицинский журнал "SonoAce-Ultrasound".- 2001.- №8.- С.82-93.
- Дементьева Г.М. Организация нейрохирургической помощи недоношенным новорожденным с прогрессирующей гидроцефалией /Г.М.Дементьева, Л.С.Аронов, В.Е.Попов [и др.] //Рос. мед. ж.- 2006.- №1.- С.23-26.
- Дорошкевич Е.Ю. Пренатальная динамика линейных параметров боковых желудочков головного мозга человека /Е.Ю.Дорошкевич, С.В.Дорошкевич //Совр. асп. гистогенеза и вопр. преподавания гистологии в ВУЗе: Матер. науч.-практ. конф., посв. 100-летию со дня рожд. проф. Л.И.Фалина //Морфология.- 2007.- Т.131, №3.- С.66.
- Использование метода 3-D реконструкции в морфологии /Л.П.Лаврив, А.В.Корнейчук, Н.В.Берник [и др.] //Вестник Рос. госуд. мед. ун-та.- 2011.- Дополн. к спец. вып. №1.- С.14.
- Комшук Т.С. Сучасні уявлення про ембріотопографію циркумвентрикулярної системи людини /Т.С.Комшук //Клін. та експеримент. патологія.- 2009.- Т.8, №3 (29).- С.133-136.
- Комшук Т.С. Сучасні відомості про статеві-вікові особливості будови шлуночків головного мозку в онтогенезі людини /Т.С.Комшук, В.П.Пішак //Клін. анатомія та оперативна хірургія.- 2011.- Т.10, №2 (36).- С.70-74.
- Коржевский Д.Э. Тканевая организация и развитие сосудистого сплетения головного мозга человека /Д.Э.Коржевский //Морфология.- 1998.- Т.113, №2.- С.105-114.
- Кривенцов М.А. К вопросу об антигенности спинномозговой жидкости /М.А.Кривенцов, В.С.Пикалюк //36. матер. науч.-практ. конф. "Морфол. стан тканин і органів систем організму в нормі та патології" (10-11 червня 2009 р.).- Тернопіль: Укрмедкнига, 2009.- С.99-100.
- Лаврив Л.П. Сучасний метод 3-D реконструкції біологічних об'єктів у морфологічних дослідженнях /Л.П.Лаврив, В.В.Колесник, І.Ю.Олійник //Міжнар. наук. конф. студ. та молод. вчених, присв. 135-річчю з дня народж. М.Д.Стражеско (28-29 квітня 2011 р.): матер. конф.- Одеса: ОДМУ, 2011.- С.24.
- Ликвор как гуморальная среда организма /[Пикалюк В.С., Бессалова Е.Ю., Ткач В.В.(мл.) и др.]- Симферополь: ИТ "АРИАЛ", 2010.- 192с.
- Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы /[Шниткова Е.В., Бурцев Е.М., Новиков А.Е., Филоsofova М.С.] //Журн. неврол. и психиатрии.- 2000.- №3.- С.57-59.
- Олійник І.Ю. Структура природжених вад на Буковині у 2001-2008 рр. /І.Ю.Олійник, Ю.Т.Ахтемійчук, Ю.І.Коваль [та ін.] //Вісник морфології.- 2008.- Т.14, №2.- С.415-418.
- Орлов Ю.А. Прогнозирование течения гидроцефалии, обусловленной перинатальными повреждениями головного мозга /Ю.А.Орлов, Л.Л.Марущенко //Укр. мед. часопис.- 2001.- №4.- С.87-92.
- Оценка размеров боковых желудочков головного мозга на основе МРТ у мужчин зрелого возраста, имеющих различную форму черепа /И.А.Андреев, Н.Р.Карелина, Е.Н.Комиссарова [и др.] //Морфология.- 2008.- Т.133, №2.- С.10.
- Павлюк О.В. Становлення і синтопічні взаємовідносини бічних шлуночків мозку з прилеглими структурами в пренатальному періоді онтогенезу людини //Матер. III Нац. конгресу анат., гістол., ембріол. і топографоанат. України (Київ, 21-23 жовтня, 2002) "Акт. питання морфології".- Тернопіль, 2002.- С.227-228.
- Перлин Б.З. Архитектоника и гистоструктура сосудистого русла твердой мозговой оболочки человека /Б.З.Перлин, Л.И.Кирошко //Кровеносные сосуды в норме и патологии.- Кишинёв, 1974.- С.12-14.
- Пивченко П.Г. Вариантная анатомия боковых желудочков головного мозга человека /П.Г.Пивченко, Е.Ю.Дорошкевич //Матер. докл. VIII конгр. Междунар. асоц. морфологов (г. Орел, 15 сентября 2006 г.) // Морфология.- 2006.- Т. 129, № 4.- С. 100.
- Пішак В.П. Частота та структура уроджених вад розвитку в дітей Чернівецької області / В.П. Пішак, М.О. Ризничук, В.Г. Остапчук // Здорова дитина: основи раціонального харчування: матер. VI наук.-практ. Інтернет-конференції з міжнарод. участю (Чернівці, 18 лютого 2011 р.- Чернівці: БУКМЕА, 2011.- С. 64-65.
- Пішак В.П. Епідеміологія уроджених вад розвитку в дітей Буковини / В.П.Пішак, М.О.Ризничук, В.Г.Остапчук //Здорова дитина: основи раціонального харчування: матер. VI наук.-практ. Інтернет-конференції з міжнар. участю (Чернівці, 18 лютого 2011 р).- Чернівці: БУКМЕА, 2011.- С.65.
- Привалова Е.С. Возможности компьютерной томографии в нейрохирургической практике /Е.С.Привалова //Укр. мед. часопис.- 2000.- Т.VII/VIII, №4 (18).- С.81-89.
- Прижизненная оценка некоторых параметров желудочков головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии /А.К.Косоуров, И.В.Гайворонский, Г.Д.Рохлин [и др.] // Морфология.- 2002.- Т.122, №4.- С.71-73.
- Проценко Е.В. Методические подходы к патоморфологическому исследованию головного мозга плодов и новорожденных с гидроцефалией /Е.В.Проценко, А.Н.Губанова, Л.П.Перетятко //Архив патологии.- 2007.- Т.69, №6.- С.42-44.
- Решетилова Н.Б. Морфологические особенности полостных образований головного мозга у новорожденных человека /Н.Б.Решетилова, Н.М.Кулиш, С.И.Городинский //Акт. вопр. морфологии: сб. трудов Междунар. науч.-практ. конф. под ред. докт. мед. наук, проф. Е.С.Околоулака.- Гродно: ГрГМУ, 2008.- С.98-99.
- Решетилова Н.Б. Щодо питання продукції спинномозкової рідини /Н.Б.Решетилова, Н.М.Куліш //36. матер. наук.-практ. конф. "Морфол. стан тканин і органів систем організму в нормі та патології" (10-11 червня 2009р.).- Тернопіль: Укрмедкнига, 2009.- С.151-152.
- Роль гипоксически-травматических поврежденных головного мозга в формировании инвалидности с детства /Ю.И.Барашнев, А.В.Розанов, В.О.Панов [и др.] //Рос. вестник перинатол. и педиатрии.- 2006.- Т.51, №4.- С.41-46.
- Сілкіна Ю.В. Використання методу тривимірної реконструкції в морфології /Ю.В.Сілкіна, Н.І.Горелова //Карповские чтения: Матер. I Всеукр. науч. морфол. конф. (Днепропетровск, 18-21 мая 2004 г.). Под ред. проф. И.В.Твердохлеба.- Днепропетровск: Пороги, 2004.- С.43-44.
- Спосіб побудови тривимірного зображення анатомічних органів та

- структур шляхом застосування комп'ютерної 3-D реконструкції / [І.Ю.Олійник, О.В.Корнійчук, Л.П.Лаврів, Н.В.Бернік] //Клін. анат. та операт. хірургія.- 2011.- Т.10, №1 (35).- С.97-100.
- Стандартизація протокола ультразвукового дослідження головного мозку у новонароджених і дітей раннього віку / Н.Н.Володин, В.В.Митьков, Е.А.Зубарева [и др.] //Ультразвукова і функціон. діагностика.- 2001.- №4.- С.74-76.
- Струкова С.С. Морфометрическая характеристика желудочков головного мозга у детей разного возраста по данным магнитно-резонансной томографии / С.С.Струкова //Матер. докл. VIII конгр. Междунар. ассоц. морфологов (г.Орел, 15 сент. 2006 г.) //Морфология.- 2006.- Т.129, №4.- С.119-120.
- Титченко Л.И. Трехмерная ультразвуковая реконструкция в I триместре беременности / Л.И.Титченко, М.А.-Чечнева, Н.В.Жукова //Мед. журнал "SonoAce-Ultrasound".- 2006.- №15.- С.78-88.
- Фокіна С.Є. Використання тривимірної реконструкції ультразвукового зображення головного мозку дітей / С.Є.Фокіна //Клін. анатомія та операт. хірургія.- 2006.- Т.5, №2.- С.99.
- Частота пороков головного мозку у новонароджених / Е.И.Доманин, Д.К.Волосников, Н.В.Масленникова [и др.] //Росс. вестник перинатол. и педиатрии.- 2000.- №2.- С.28-31.
- Шевчук Ю.Г. Комп'ютерно-томографічні показники структур головного мозку та лікворної системи у практично здорових юнаків та дівчат Поділля / Ю.Г.Шевчук, А.В.Шаюк, О.О.Гавриленко //Зб. матер. наук.-практ. конф. "Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології" (10-11 червня 2009 р.).- Тернопіль: Укрмедкнига, 2009.- С.194.
- Awaji M. Magnetic resonance cisternography for preoperative evolution of arachnoid cysts / M.Awaji, K.Okamoto, K.Nishiyama //Neuroradiology.- 2007.- Vol.47.- P.721-726.
- Darii A. Aspecte macromicromorfologice ale plexurilor coroide / A.Darii //Curierul medical.- 2007.- №5.- P.13-15.
- Levene M.J. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound / M.J.Levene //Arch. Dis. Child.- 2001.- Vol.56.- P.900-904.
- MR ventriculography for the study of CSF flow / [V.B.Joseph, L.Raghuram, I.P.Korah, A.G.Chacko] //Am. J. Neuroradiol.- 2003.- Vol.24.- P.373-381.
- Relationship between cognitive and morphological asymmetry in dementia of the Alzheimer type: a CT scan study / N.Raz, S.Raz, Roland A.Yeo [et al.] //Intern. J. Neuroscience.- 2007.- Vol.35.- P.225-232.

#### БОКОВЫЕ ЖЕЛУДОЧКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Колесник В.В., Олійник І.Ю.

**Резюме.** Литературное исследование посвящено половым и возрастным закономерностям строения и топографо-анатомических взаимоотношений боковых желудочков головного мозга человека.

**Ключевые слова:** боковые желудочки, головной мозг, онтогенез, человек.

#### LATERAL VENTRICLE BRAIN IN ONTOGENESIS MAN: CURRENT VIEWS AND FUTURE RESEARCH

Kolesnik V.V., Oliynyk I.Y.

**Summary.** A bibliographical study pertaining to the genital-age-specific consistent patterns of the structure and topographoanatomical interrelations of the lateral brain ventricles in the postnatal period of human ontogenesis has been carried out.

**Key words:** lateral brain ventricle, brain, ontogenesis, human.

© Коновалова Н.В., Стопінчук О.В., Шевага І.М.

УДК: 615.281.8:615.372:616.36-002

#### ГЕМОТОКСИЧНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТУ С

Коновалова Н.В.<sup>1</sup>, Стопінчук О.В.<sup>1</sup>, Шевага І.М.<sup>2</sup>

Кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)<sup>1</sup>; клініка гастроентерології, Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону Міністерства оборони України (вул. Свердлова, 185, м. Вінниця, Україна, 21014)<sup>2</sup>

**Резюме.** В статті представлено аналіз побічних реакцій з боку системи крові при застосуванні противірусної терапії хронічного вірусного гепатиту С. Приведено клінічний випадок розвитку важкої гематологічної реакції.

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, противірусна терапія, гемотоксичність.

Значна поширеність вірусного гепатиту С перевернула захворювання на щабель глобальної медичної проблеми, яка стосується близько 3% населення. Хронічний перебіг інфекції сприяє розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, що суттєво скорочує тривалість життя хворих.

Єдиним засобом здатним уповільнити прогресування захворювання є противірусна терапія. Вперше противірусні препарати для лікування хронічного гепатиту, викликаного вірусом ні А ні В, були випробувані

Hoofnagle та співавторами у 1980 році. Вони використали короткий курс стандартної інтерферонотерапії та повідомили про деяке покращення перебігу захворювання і зниження віремії у 10% хворих [Hoofnagle et al., 1986]. Поєднання інтерферону- $\alpha$  з аналогом нуклеозидів рибавірином відкрило нову еру в лікуванні хронічного вірусного гепатиту С (ХВГ С). Така комбінація протягом 6-12 місяців лікування призводила до стійкої ерадикації вірусу у 30-40% випадків [Poynard et al., 1998].

- структур шляхом застосування комп'ютерної 3-D реконструкції / [І.Ю.Олійник, О.В.Корнійчук, Л.П.Лаврів, Н.В.Бернік] //Клін. анат. та операт. хірургія.- 2011.- Т.10, №1 (35).- С.97-100.
- Стандартизація протокола ультразвукового дослідження головного мозку у новонароджених і дітей раннього віку /Н.Н.Володин, В.В.Митьков, Е.А.Зубарева [и др.] //Ультразвукова і функціон. діагностика.- 2001.- №4.- С.74-76.
- Струкова С.С. Морфометрическая характеристика желудочков головного мозга у детей разного возраста по данным магнитно-резонансной томографии /С.С.Струкова //Матер. докл. VIII конгр. Междунар. ассоц. морфологов (г.Орел, 15 сент. 2006 г.) //Морфология.- 2006.- Т.129, №4.- С.119-120.
- Титченко Л.И. Трехмерная ультразвуковая реконструкция в I триместре беременности /Л.И.Титченко, М.А.-Чечнева, Н.В.Жукова //Мед. журнал "SonoAce-Ultrasound".- 2006.- №15.- С.78-88.
- Фокіна С.Є. Використання тривимірної реконструкції ультразвукового зображення головного мозку дітей / С.Є.Фокіна //Клін. анатомія та операт. хірургія.- 2006.- Т.5, №2.- С.99.
- Частота пороков головного мозку у новонароджених /Е.И.Доманин, Д.К.Волосников, Н.В.Масленникова [и др.] //Росс. вестник перинатол. и педиатрии.- 2000.- №2.- С.28-31.
- Шевчук Ю.Г. Комп'ютерно-томографічні показники структур головного мозку та лікворної системи у практично здорових юнаків та дівчат Поділля /Ю.Г.Шевчук, А.В.Шаюк, О.О.Гавриленко //Зб. матер. наук.- практ. конф. "Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології" (10-11 червня 2009 р.).- Тернопіль: Укрмедкнига, 2009.- С.194.
- Awaji M. Magnetic resonance cisternography for preoperative evolution of arachnoid cysts /M.Awaji, K.Okamoto, K.Nishiyama //Neuroradiology.- 2007.- Vol.47.- P.721-726.
- Darii A. Aspecte macromicromorfologice ale plexurilor coroide /A.Darii //Curierul medical.- 2007.- №5.- P.13-15.
- Levene M.J. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound / M.J.Levene //Arch. Dis. Child.- 2001.- Vol.56.- P.900-904.
- MR ventriculography for the study of CSF flow /V.B.Joseph, L.Raghuram, I.P.Korah, A.G.Chacko //Am. J. Neuroradiol.- 2003.- Vol.24.- P.373-381.
- Relationship between cognitive and morphological asymmetry in dementia of the Alzheimer type: a CT scan study /N.Raz, S.Raz, Roland A.Yeo [et al.] //Intern. J. Neuroscience.- 2007.- Vol.35.- P.225-232.

#### БОКОВЫЕ ЖЕЛУДОЧКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Колесник В.В., Олійник І.Ю.

**Резюме.** Литературное исследование посвящено половым и возрастным закономерностям строения и топографо-анатомических взаимоотношений боковых желудочков головного мозга человека.

**Ключевые слова:** боковые желудочки, головной мозг, онтогенез, человек.

#### LATERAL VENTRICLE BRAIN IN ONTOGENESIS MAN: CURRENT VIEWS AND FUTURE RESEARCH

Kolesnik V.V., Oliynyk I.Y.

**Summary.** A bibliographical study pertaining to the genital-age-specific consistent patterns of the structure and topographoanatomical interrelations of the lateral brain ventricles in the postnatal period of human ontogenesis has been carried out.

**Key words:** lateral brain ventricle, brain, ontogenesis, human.

© Коновалова Н.В., Стопінчук О.В., Шевага І.М.

УДК: 615.281.8:615.372:616.36-002

#### ГЕМОТОКСИЧНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТУ С

Коновалова Н.В.<sup>1</sup>, Стопінчук О.В.<sup>1</sup>, Шевага І.М.<sup>2</sup>

Кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)<sup>1</sup>; клініка гастроентерології, Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону Міністерства оборони України (вул. Свердлова, 185, м. Вінниця, Україна, 21014)<sup>2</sup>

**Резюме.** В статті представлено аналіз побічних реакцій з боку системи крові при застосуванні противірусної терапії хронічного вірусного гепатиту С. Приведено клінічний випадок розвитку важкої гематологічної реакції.

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, противірусна терапія, гемотоксичність.

Значна поширеність вірусного гепатиту С перевернула захворювання на щабель глобальної медичної проблеми, яка стосується близько 3% населення. Хронічний перебіг інфекції сприяє розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, що суттєво скорочує тривалість життя хворих.

Єдиним засобом здатним уповільнити прогресування захворювання є противірусна терапія. Вперше противірусні препарати для лікування хронічного гепатиту, викликаного вірусом ні А ні В, були випробувані

Hoofnagle та співавторами у 1980 році. Вони використали короткий курс стандартної інтерферонотерапії та повідомили про деяке покращення перебігу захворювання і зниження віремії у 10% хворих [Hoofnagle et al., 1986]. Поєднання інтерферону- $\alpha$  з аналогом нуклеозидів рибавірином відкрило нову еру в лікуванні хронічного вірусного гепатиту С (ХВГ С). Така комбінація протягом 6-12 місяців лікування призводила до стійкої ерадикації вірусу у 30-40% випадків [Poynard et al., 1998].

Розвиток технології синтезу інтерферонів привів до появи препаратів тривалої дії, так званих, пегельованих інтерферонів (пег-ІНФ), що містять молекулу поліетиленгліколю. Останні різняться кращими фармакокінетичними параметрами (стабільна абсорбція, уповільнений кліренс, довший період напіввиведення), що дозволяє застосовувати їх лише один раз на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції. Пег-ІНФ мають вищу ефективність у досягненні стійкої вірусологічної відповіді та покращують гістологічну картину печінки [Torriani et al., 2004]. Комбінацію пег-ІНФ  $\alpha$ -2b з рибавирином на сьогодні вважають "золотим стандартом" терапії ХВГ С [Torriani et al., 2004; Samra et al., 2005].

Відсоток досягнення стійкої вірусологічної відповіді на тлі пег-ІНФ- $\alpha$  та рибавірину залежить від генотипу вірусу гепатиту С. Наприклад, при 2 та 3 генотипах вірусу успіху досягають майже у 80% випадків після 6 місяців лікування, при 1 та 4 генотипах - у 50% пацієнтів через 48 тижнів терапії [WHO, 1999]. На жаль, 1-й генотип вірусу гепатиту С найбільш поширений у світі та найменш чутливий до терапії [McHutchison et al., 2009].

Рибавірин - аналог гуанозину, синтезований понад 35 років тому, має широкий спектр протівірусної активності. Хоча терапевтична користь рибавірину в комбінації з ІНФ-альфа для лікування ХВГ С продемонстрована в багатьох рандомізованих дослідженнях, досі чіткі молекулярні механізми його дії все ще невідомі [Hofmann et al., 2008].

Терапевтичне застосування протівірусних засобів взагалі, а ІНФ та рибавірину безпосередньо, часто обмежується через чисельні та різноманітні побічні реакції (табл. 1). В деяких публікаціях ускладнення терапії мали більшість пацієнтів, особливо, за наявності супутньої патології, причому 12-40% хворих потребували зменшення призначеної дози, а 7-22% припинили лікування взагалі, що, у свою чергу, знижувало ефективність терапії [Bernstein et al., 2002; Patel, McHutchison, 2004; Hass et al., 2005; Bjornsson et al., 2009; McHutchison, et al., 2009; Cash et al., 2010]. Автори вказують на зв'язок частоти розвитку побічних реакцій з дозою та тривалістю лікування. При використанні пег-ІНФ- $\alpha$  відсоток побічних реакцій зменшувався [Torriani et al., 2004].

Найчастіше повідомляють про появу грипозних симптомів (слабкість, головний біль, підвищення температури тіла, озноб) та психічних розладів (перш за все, депресії, дратівливості, інсомнії), які спостерігали у 22-31% хворих [Fried et al., 2002; Capuron, Miller, 2004]. До 15% пацієнтів мали порушення функції цитоподібної залози [Mandac et al., 2006]. Препарати спричиняли мієлосупресію, яка проявлялась у вигляді анемії, лейкопенії та тромбоцитопенії [Torriani et al., 2004; Kowdley, 2005; Sulkowski, 2005]. Також відмічали появу паралічу лицьового нерва, перикардиту, саркоїдозу, офтальмологічних розладів, погіршення перебігу ревматологіч-

**Таблиця 1.** Основні побічні реакції комбінованої протівірусної терапії.

Побічні реакції, викликані ІНФ-альфа - слабкість, втома, міалгія, головний біль, зниження апетиту - депресія, дратівливість, тривога, емоційна лабільність - труднощі концентрації, забудькуватість, порушення сну - пригнічення функції кісткового мозку, тромбоцитопенія, нейтропенія
Побічні реакції, викликані рибавирином - гемоліз, зниження рівня гемоглобіну до 20-40 г/л - гастроінтестинальні розлади - закладеність носа, фарингіт, кашель, ядуха - свербіж, шкірна висипка
Нечасті, серйозні побічні реакції - бактеріальні інфекції - індукція продукції аутоантитіл і аутоімунні захворювання - важка депресія, психози, дезорієнтація, суїциди - рецидив залежності від алкоголю чи наркотичних засобів - судоми - втрата зору чи слуху, дзвін у вухах - гостра ниркова недостатність - серцева недостатність - викидень чи патологія плоду

них захворювань [Hoare et al., 2005]. Пег-ІНФ провокує аутоімунні захворювання, такі як аутоімунний тиреоїдит, чи погіршує перебіг наявної аутоімунної патології. Така ситуація є відносним протипоказанням до протівірусної терапії.

Щодо рибавірину, то найчастіше препарат провокує розвиток гемолітичної анемії. Рибавірин виводиться нирками, тому використовується з обережністю у хворих з нирковою патологією чи нирковою недостатністю. Інші побічні реакції, що пов'язані з рибавирином - це помірна лімфопенія, гіперурікемія, свербіж, висипка, кашель та закладеність носа. Рибавірин - тератогенний засіб, тому при його використанні необхідно застосовувати контрацепцію як протягом лікування, так і до 6 місяців після його закінчення [Hoofnagle et al., 1986].

**Мета:** висвітлити поширеність та механізми розвитку побічних реакцій з боку системи крові, які виникають на тлі протівірусної терапії гепатиту С.

Зміна лабораторних показників - найчастіша причина зменшення дози препаратів. Перш за все, це нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів менше 1500 в 1 мкл), яку спостерігали у ІІІ фазі великого клінічного дослідження у 18-20% випадках [Fried et al., 2002]. Важку нейтропенію (абсолютне число нейтрофілів <500 клітин на 1 мкл) спостерігали у 4% осіб. Незважаючи на зниження кількості нейтрофілів серйозних інфекційних ускладнень не було [Soza et al., 2002] і гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор використовували лише у хворих з цирозом печінки.

Нейтропенія - найчастіша причина редуції дози пег-ІНФ, спостерігається у 24% хворих, однак повної відміни препарату потребує менше 1% осіб [Fried et al., 2002]. Зв'язок між редуцією дози пег-ІНФ та стійкою вірусологічною відповіддю (СВВ) - менш стійкий, проте оптимальна доза препарату асоціюється з покращенням СВВ.

Приблизно у третини пацієнтів спостерігали анемію, яка максимально проявлялась на 6-8 тижні лікування. Модифікації дози рибавірину (гемоглобін <10 г/дл)

потребували від 9 до 15% хворих у третій фазі дослідження. Для корекції анемії використовували фактори росту (еритропоетин та дарбепоетин). Хоча останні покращували самопочуття хворих і попереджували зменшення дози рибавіріну, їх використання не призвело до вищого відсотку у досягненні стійкої вірусологічної відповіді [Afdhal et al., 2004; Pockros et al., 2004; Shiffman et al., 2007]. Сумісне використання противірусної терапії з гематологічними факторами росту приблизно подвоїло вартість лікування ХВГ С. Загалом дані препарати були безпечними, проте в одиничних випадках використання еритропоетину та дарбепоетину було пов'язане з серйозними серцево-судинними та тромбоемболічними ускладненнями, парціальною червоноклітинною аплазією кісткового мозку, прогресуванням онкопатології та смертністю [Pockros et al., 2004].

Як альтернативу зменшенню дози препаратів розглядають використання ад'ювантної терапії. Рекombінантний еритропоетин і гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор в якості ад'ювантних засобів попереджують редукцію рибавіріну та пег-ІНФ. Епоетин-альфа ефективніший для попередження редукції дози рибавіріну [Dieterich et al., 2003; Afdhal et al., 2004] та покращує якість життя пацієнтів. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор лікує нейтропенію пов'язану із пег-ІНФ і дозволяє підтримувати попередню дозу препарату.

Cash W.J. зі співавторами у 2010 році проаналізували ад'ювантну терапію (епотином-альфа та ГКСФ) у 132 пацієнтів з першим генотипом вірусу гепатиту С, що отримували стандартну терапію. Незважаючи на прийом цих засобів 24 (18,2%) хворі потребували зменшення дози чи пег-ІНФ, чи рибавіріну у зв'язку з побічними реакціями. У порівнянні з особами, що не отримували такого лікування відсоток складав 25% [Gaeta et al., 2002]. Причинами припинення лікування, чи зменшення дози були депресія (7 осіб), ниркова недостатність (1 хворий), нейтропенія (7 осіб), анемія (6 хворих), тромбоцитопенія (1 пацієнт) і декомпенсація цирозу (1 хворий). Нажаль, саме анемія та нейтропенія лімітують прийом противірусних засобів та зменшують відсоток осіб, які досягають СВВ. Автори продемонстрували збільшення відсотку стійкої вірусологічної відповіді у осіб з 1-м генотипом вірусу, які приймали ад'ювантну терапію, хоча це сприяло зростанню витрат на лікування.

J.P.Sampaio зі співавторами у 2007 році вивчали чинники, які провокують розвиток анемії на тлі комбінованої терапії. За даними ретроспективного спостереження із 108 осіб анемію спостерігали у 53% пацієнтів, причому у 27% мали виражену анемію. Автори зазначають, що базовий рівень гемоглобіну та кліренс креатиніну є простими і точними предикторами розвитку анемії, інші фактори (жіноча стать, вік, доза рибавіріну, маса тіла, наявність фіброзу печінки) мали нижчу значимість.

Spoeck E. та співавтори у 2006 р. вказували, що стать та доза рибавіріну на 1 кг маси тіла були найбільш

прогностично значимими факторами для анемії. Якщо доза рибавіріну не перевищує 15 мг/кг/день, ризик розвитку анемії невисокий.

Lindahl K. зі співавторами у 2005 році у невеликому пілотному дослідженні надвисоких доз рибавіріну у осіб з ХВГ С з 1 генотипом показали, що така тактика сприяє кращому досягненню СВВ, однак чітко пов'язана зі збільшенням частоти та важкості побічних реакцій, особливо анемії. Такі пацієнти потребували переливання крові, призначення еритропоетину та перорального прийому препаратів заліза. Додавання еритропоетину для лікування анемії, можливо покращує якість життя та підвищує комплаєнтність до лікування, однак McHutchison J.G. зі співавторами у 2009 році вказували, що такий додаток до лікування пов'язаний зі значними затратами, додатковими втручаннями та потенційними побічними реакціями.

Інформування пацієнтів та членів їх сім'ї про потенційні побічні реакції та їх корекцію є інтегральним аспектом лікування. Частий моніторинг пацієнтів з метою оцінки психоневрологічного статусу та соціального життя, як і клінічні побічні реакції є важливими аспектами терапевтичного ведення.

Ретроспективне дослідження 569 хворих (III фаза) з використанням пег-ІНФ альфа-2а та рибавіріну протягом 48 тижнів показало, що зменшення дози рибавіріну (?97% кумулятивної дози) спостерігалось частіше, ніж дози пег-ІНФ альфа-2а (43% проти 27%) [Reddy et al., 2007]. Зменшення дози рибавіріну не вплинуло на досягнення РВВ та СВВ, якщо пацієнти досягали понад 60% кумулятивної дози.

У дослідженні IDEAL брали участь 3023 хворих з 1 генотипом ХВГ С, які отримували пег-ІНФ та рибавірін. У 865 (28,6%) хворих на тлі лікування виникла анемія (гемоглобін < 100 г/л), причому майже половина осіб 449 потребували введення препаратів стимулюючих еритропоез, звичайно після зниження дози рибавіріну. Виявилось, що за наявності анемії пацієнти частіше досягали СВВ. А ефективність засобів, що стимулюють еритропоез, залежала від часу розвитку анемії, наприклад, у осіб з ранньою появою анемії (до 8 тижнів лікування) була вища вірогідність досягати СВВ при додаванні цих засобів, що не спостерігалось при пізній появі анемії. При додаванні засобів, що стимулюють еритропоез, за наявності ранньої анемії, зменшувалась частота припинення терапії у зв'язку з побічними реакціями (12,6% проти 30,1%) [Sulkowski et al., 2010].

Chen T-M. зі співавторами [2010], вивчаючи різні режими противірусної терапії у 253 хворих з 1-м та іншими генотипами вірусу, зазначили, що частота побічних реакцій на тлі прийому пег-ІНФ та рибавіріну суттєво не різнилася залежно від генотипу чи індивідуалізації терапії. Спостерігали лихоманку (19,5%), слабкість (24%), головний біль (30,3%), нудоту (7,5%), анорексію (28,5%), міальгію (24%), інсомнію (33,7%), депресію (13,9%), диспепсію (3,7%), діарею (4,1%), випадіння волосся (4,1%),



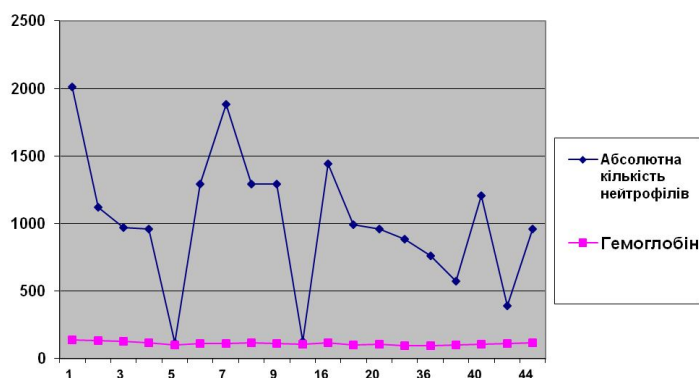


Рис. 1. Динаміка абсолютної кількості нейтрофілів (клітин в 1 мкл) та рівня гемоглобіну (г/л) на фоні комбінованої терапії.

афтозні виразки (20,2%), кашель (35,6%), дерматит (51,3%). Лабораторні зміни включали анемію (46,2%), нейтропенію (14,6%) і тромбоцитопенію (13,8%). У 2,8% хворих спостерігались важкі побічні реакції (пневмонія, абсцес печінки, асцит). Майже усі хворі, що приймали пег-ІНФ та рибавірин мали одну чи більше побічних реакцій протягом усього курсу лікування. Саме ці несприятливі реакції і були головною причиною припинення лікування у 10-14% хворих.

Спостерігалась лінійна кореляція між рівнем рибавірину в плазмі та ступенем зниження рівня гемоглобіну [Arase et al., 2005]. Maeda Y. та співавтори (2004) виявили, що падіння гемоглобіну нижче 8,5 г/дл в основному відбувається, коли концентрація рибавірину зростає понад 3,5 мг/л. Аналогічно, Arase Y. зі співавторами у 2005 році знайшли, що концентрація рибавірину понад 3,5 мг/л пов'язана з високою вірогідністю припинення терапії у зв'язку з анемією. Нарешті, Loustaud-Ratti V. та співавтори [2008] виявили кореляцію між рівнем гемоглобіну до 12 тижня лікування та площею під фармакокінетичною кривою (AUC) після першої дози рибавірину.

Chen L-W зі співавторами у 2010 р. лікували пег-ІНФ та рибавірином 139 хворих з ХВГ С, причому 6 із них також мали прихований гепатит В. Побічні реакції спостерігали рідше, ніж в інших дослідженнях: анемія 11,9%, грипоподібні симптоми 5,6%, шкірна висипка 4%, лейкопенія та тромбоцитопенія 4%, втрата волосся 1,6%, депресія 1%. Частота розвитку побічних реакцій була подібною як в групі осіб з моноінфекцією, так і у пацієнтів з В та С інфекцією (15,8% проти 16,7%, відповідно).

Puoti C. зі співавторами у 2009 р. спостерігали 88 хворих на ХВГ С з нормальним рівнем АЛТ, які отримували стандартну противірусну терапію. Побічні реакції у таких хворих не відрізнялися від інших осіб. Жоден хворий не припинив лікування. Анемія спостерігалася у 24% хворих, але зниження дози рибавірину потребували лише 5 осіб, з яких троє не досягли СВВ. Інших важких побічних реакцій, які потребували редукації дози чи передчасного припинення терапії не було. Дисфункції

щитоподібної залози не спостерігали.

Fried M.W. та співавтори [2008] вивчали ефективність високих доз пег-ІНФ альфа-2а (270 мкг/тиждень) та рибавірину (1600 мг/добу) у 188 хворих з 1-м генотипом ХВГ С, що мали HCV RNA рівень понад 800 000 IU/ml. Такі пацієнти мали вищий відсоток СВВ (46% проти 28%) та низький відсоток рецидиву (19% проти 47%) порівняно з пацієнтами зі стандартним дозовим режимом. Однак анемія спостерігалась частіше в осіб, що отримували високі дози препаратів (28% проти 20%).

J.Brok зі співавторами у 2005 році проаналізували 72 трайли за участі 9991 з ХВГ С, які отримували комбіновану противірусну терапію. Комбінована терапія значно покращувала гістологічну картину в печінці, однак підвищувала ризик розвитку

гематологічних, дерматологічних, гастроінтестинальних та інших серйозних побічних реакцій. Автори зауважили, що найчастішими побічними реакціями серед осіб, що отримували комбіновану противірусну терапію були гематологічні: анемія (22% проти 0,1% на монотерапії інтерфероном), лейкопенія (34% проти 7%), нейтропенія (5% проти 2,8%). У результаті розвитку побічних реакцій зниження дози потребували 12% осіб, що отримували комбіновану терапію та 5%, що отримували монотерапію інтерфероном. Припинення лікування у зв'язку з важкими побічними реакціями також спостерігали частіше у групі комбінованого лікування (15% проти 11%). В даному огляді автори підкреслили, що як інтерферон, так і рибавірин пов'язані зі значною кількістю побічних реакцій. Однак найважчі несприятливі явища були індуковані рибавірином. Тому саме зниження дози останнього було першим кроком у корекції лікування.

Для покращення ефективності та переносимості і зменшення рибавірин-індукованої анемії запропоновано проліки рибавірину - тарибавірин [Kearney et al, 2008]. Препарат метаболізується в печінці у активний метаболіт, що обмежує його вплив на еритроцити та зменшує анемію (7-15% пег-ІНФ+тарибавірин проти 24% пег-ІНФ + рибавірин).

#### Клінічний випадок

Хвора Х., 25 років, перебувала на лікуванні у гепатологічному відділенні ВМКЦ ЦР з діагнозом: Хронічний гепатит асоційований з вірусом гепатиту С (RNA HCV генотип 1b, віремія  $3,2 \times 10^6$  копій/мл), мінімального ступеню активності. Наявність маркерів HCV виявлено випадково при плановому огляді. Захворювання пов'язує з уколом нестерильною голкою (медсестра). При поступленні скаржилась на періодичні болі і важкість у правому підреб'ї, нудоту, загальну слабкість. Змін у загальному аналізі крові, біохімічних та імунологічних показниках не виявлено. Протипоказів до проведення противірусної терапії не виявлено. Розпочато терапію, яка включала Pegasys 180 мкг підшкірно 1 раз на тиждень і Soreregus 1000 мг/добу. Після першого введення

IFN виник озноб, підвищення температури тіла до 38°C. Наступні ін'єкції супроводжувалися незначним дискомфортом та субфібрилітетом.

Після другої ін'єкції IFN в крові спостерігалось зменшення кількості лейкоцитів та тромбоцитів. Через 4 тижні від початку терапії абсолютна кількість нейтрофілів складала 125 клітин в 1 мкл крові (виражена нейтропенія), також спостерігалась лейкопенія, тромбоцитопенія та анемія. Для корекції нейтропенії призначили Філграстім (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор) та відмінили 5-ту ін'єкцію IFN, що тимчасово нормалізувало кількість нейтрофілів. Протягом усіх 44 тижнів лікування у пацієнтки зберігалась нейтропенія (рис. 1), яка вимагала корекції. Починаючи з 36 тижня терапії достатньої відповіді на призначення Філграстіму не було. Зберігалась виражена нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів менше 1000 клітин в 1 мкл крові). Тому терапію припинено.

Крім цього через 4 тижні від початку лікування при лабораторному обстеженні було виявлено підвищений рівень заліза до 42,6 мкмоль/л (норма 6,6-26,0 мкмоль/л). Після 16 ін'єкції IFN пацієнтка виявила збільшення лімфатичного вузла в потиличній ділянці. Також постійно скаржилася на дратівливість, загальну слабкість, перепади настрою. Після 20 ін'єкції IFN з'явилось випа-

діння волосся та ломкість нігтів.

Через 12, 24 тижні та після закінчення лікування результат PCR був негативним - RNA HCV не виявлено.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Протівірусна терапія - єдиний спосіб уповільнити прогресування хронічного гепатиту С. Але лікування хронічного вірусного гепатиту С пегельованим інтерфероном з рибавирином, що відповідає сучасним стандартам, має обмежену ефективність, особливо при 1-му та 4-му генотипах, та асоціюється зі значною кількістю побічних ефектів.

2. Комбінована протівірусна терапія вимагає постійного моніторингу клініко-лабораторних показників з метою своєчасного виявлення та корекції побічних ефектів.

3. При виникненні під впливом протівірусних препаратів гематотоксичних побічних ефектів використання ад'ювантної терапії (еритропоетин та гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор) доцільно розглядати, як альтернативу зменшенню доз рибавірину та інтерферону.

В перспективі доцільна розробка протівірусних препаратів з меншою кількістю побічних ефектів.

### **Література**

- Adjuvant Therapy Used in Conjunction with Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Improves Sustained Virus Response Rates in Genotype 1 Patients /W.J.Cash, K.Patterson, M.E.Callender [et al.] //J. Viral hepatitis.- 2010.- Vol.17, №4.- P.269-273.
- Capuron L. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha / L.Capuron, A.H.Miller //Biol. Psychiatry.- 2004.- Vol.56, №11.- P.819-824.
- Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCVinfected patients receiving combination therapy /P.J.Pockros, M.L.Shiffman, E.R.Schiff [et al.] // Hepatology.- 2004.- №40.- P.1450-1458.
- Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study /N.H.Afdhal, D.T.Dieterich, P.J.Pockros [et al.]//Gastroenterology.- 2004.- Vol.126, №5.- P.1302-1311.
- Feasibility of Individualized Treatment for Hepatitis C Patients in the Real World / T.M.Chen, P-T.Huang, C-H. Lin [et al.]//J. gastroenterology and hepatology.- 2010.- Vol.25, №1.- P.61-69.
- Hass H.G. High-dose interferon-alpha2b induction therapy in combination with ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in patients with non-response or relapse after interferon-alpha monotherapy /H.G.Hass, C.Kreysel, J.Fischinger //World j. gastroenterology.- 2005.- Vol.11, №34.- P.5342-5346.
- Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C /E.Bjomsson, H.Verbaan, A.Oksanen [et al.] //Scandinavian j. gastroenterology.- 2009.- Vol.44, №7.- P.878-887.
- Hoare M. Bell's palsy associated with IFN-alpha and ribavirin therapy for hepatitis C virus infection /M.Hoare, T. Woodall, G.J.Alexander //J. interferon cytokine resume.- 2005.- Vol.25, №3.- P.174-176.
- (IDEAL Study Team). Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate /M.S.Sulkowski, M.L.Shiffman, N.H.Afdhal [et al.]//Gastroenterology.- 2010.- Vol.139, №5.- P.1602-1611.
- Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment /K.R.Reddy, M.L.Shiffman, T.R.Morgan [et al.]// Clinical gastroenterology and hepatology.- 2007.- Vol.5, №1.- P.124-129.
- Kearney K. R. Taribavirin for the treatment of chronic hepatitis C /K.R.Kearney, J.J.Thornton, V.J.Navarro //Expert opinion Pharmacotherapy.- 2008.- Vol.9, №18.- P.3243-3249.
- Kowdley K.V. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy / K.V.Kowdley //J. clinical gastroenterology.- 2005.- Vol.39, №1.- P.3-8.
- Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C /A.Soza, J.E.Everhart, M.G.Ghany [et al.] //Hepatology.- 2002.- №36.- P.1273-1279.
- Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa /D.T.Dieterich, R.Wasserman, N.Brau [et al.] // American journal gastroenterology.- 2003.- Vol.98, №11.- P.2491-2499.
- Patel K. Initial treatment for chronic hepatitis C: current therapies and their optimal dosing and duration /K.Patel, J.G.McHutchison //Cleve clinical journal medicine.- 2004.- Vol.71, №3.- P.8-12.
- Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection /J.G. McHutchison, E.J.Lawitz, M.L.Shiffman [et al.] //New England j. medicine.- 2009.- Vol.361, №6.- P.580-593.
- Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W.Fried, M.L.Shiffman, K.R.Reddy [et al.] //New England journal

- medicine.- 2002.- Vol.347, №13.- P.975-982.
- Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients /F.J.Torriani, M.Rodriguez-Torres, J.K.Rockstroh [et al.] //New England j. medicine.- 2004.- Vol.351, №5.- P.438-450.
- Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin /E.Snoeck, J.R.Wade, F.Duff [et al.] //British J. clinical pharmacology.- 2006.- Vol.62, №6.- P.699-709.
- Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT) /T.Poynard, P.Marcellin, S.S.Lee [et al.] //Lancet.- 1998.- P.1426-1432.
- Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients /D.Bernstein, L.Kleinman, C.M.Barker [et al.] //Hepatology.- 2002.- Vol.35, №3.- P.704-708.
- Ribavirin Mode of Action in Chronic Hepatitis C: From Clinical Use Back to Molecular Mechanisms /W.P.Hofmann, E.Herrmann, C.Sarrazin [et al.] //Liver International.- 2008.- Vol.28, №10.- P.1332-1343.
- Significance of serum ribavirin concentration in combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C /Y.Arase, K.Ikeda, A.Tsubota [et al.] //Intervirolgy.- 2005.- №48.- P.138-144.
- Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy /J.G.McHutchison, M.P.Manns, J.R.Brown [et al.] //American J. gastroenterology.- 2007.- Vol.102, №4.- P.880-889.
- Sulkowski M.S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy /M.S.Sulkowski //Clin liver diseases.- 2005.- Vol.9, №4.- P.601-616.
- The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification / J.C.Mandac, S.Chaudhry, K.E.Sherman [et al.] //Hepatology.- 2006.- Vol.43, №4.- P.661-672.
- Therapeutic Effects of Pegylated Interferon Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients with Occult Hepatitis B Virus Dual Infection /L-W.Chen, R-N.Chien, Ch-L.Yen [et al.] //J. gastroenterol. and hepatology.- 2010.- Vol.25, №2.- P.259-263.
- Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report / J.H.Hoofnagle, K.D.Mullen, D.B.Jones [et al.] //New England J. medicine.- 1986.- Vol.315, №25.- P.1575-1578.
- Treatment of Hepatitis C Virus Carriers With Persistently Normal Alanine Aminotransferase Levels With Peginterferon ?-2a and Ribavirin: A Multicentric Study /C.Puoti, A.M.Pellicelli, M.Romano [et al.] // Liver International.- 2009.- Vol.29, №10.- P.1479-1484.
- Treatment of hepatitis C: critical appraisal of the evidence /C.Camma, A.Licata, G.Cabibbo [et al.] //Expert opinion pharmacotherapy.- 2005.- Vol.6, №3.- P.399-408.
- Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha /M.L.Shiffman, J.Salvatore, S.Hubbard [et al.] // Hepatology.- 2007.- №46.- P.371-379.
- WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium //J. viral hepatitis.- 1999.- Vol.6, №1.- P.35-47.

**ГЕМОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С**

**Коновалова Н.В., Стопинчук А.В., Шевага И.М.**

**Резюме.** В статье представлен анализ побочных эффектов со стороны крови при использовании противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. Приведен клинический случай развития тяжелой гематологической реакции.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, гемотоксичность.

**HEMOTOXICITY OF THE ANTIVIRAL THERAPY OF THE HEPATITIS C**

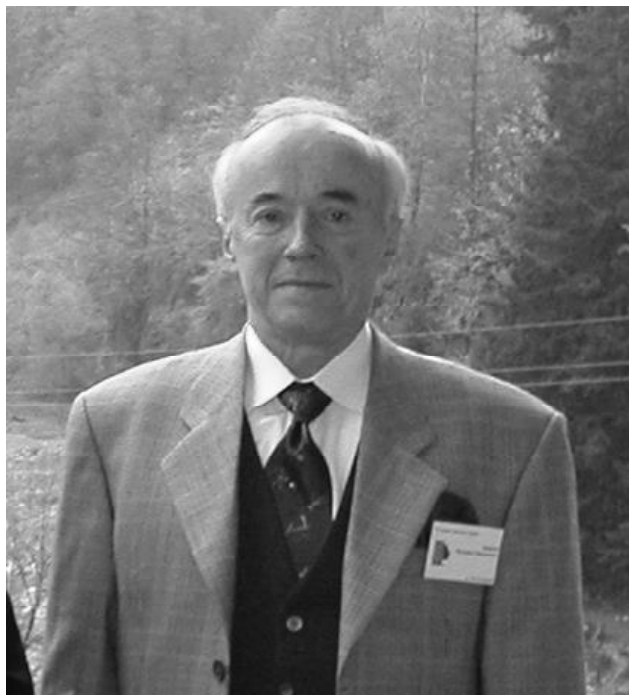
**Konvalova N.V., Stopinchuk O.V., Shevaga I.M.**

**Summary.** The analysis of the hematologic side effects after using antiviral therapy of the chronic viral hepatitis C is shown. The clinical occurrence of the severe hematologic reaction was shown.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, antiviral therapy, hematoxicity.

## ХРОНІКА

### ДО 70-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ М.Д.АНДРЕЄВА



21 листопада у відомого в усій Україні і за її межами морфолога, начальника Державного патологоанатомічного центру України, талановитого організатора і науковця, високо кваліфікованого фахівця Михайла Дмитровича Андреева - ювілей, він відмічає своє 70-річчя, яке зустрічає у розквіті сил і творчого ентузіазму.

Андреев Михайло Дмитрович народився у 1941 році у м.Хмельницькому. В 1966 році закінчив з відзнакою Тернопільський державний медичний інститут, лікувальний факультет. Ще в інституті почав займатися науковою роботою по патологічній анатомії, мав наукові публікації, виступав з доповідями на республіканських і всесоюзній конференціях, підготував значну частину матеріалу для кандидатської дисертації. Після закінчення інституту розпочав роботу на посаді завідуючого патологоанатомічним відділенням Хмельницької обласної лікарні, з часом був призначений головним патологоанатомом Хмельницької області. У 1969 році організував одне з перших на Україні централізоване патологоанатомічне відділення.

У 1973 році був нагороджений "Бронзовою медаллю ВДНГ СРСР", дипломом ВДНГ СРСР за розробку та втілення методів прискорених гістологічних досліджень із застосування ультразвуку, сучасних методів організації роботи патологоанатомічного відділення обласної лікарні.

З 1970 року - член Правління, з 1974 року - член Президії Наукового товариства патологоанатомів України. З 1972 року був членом Правління, з 1979 року - членом Президії Наукового товариства патологоанатомів СРСР. З 1978 року був єдиним представником від України в Комісії при Головному патологоанатомічному управлінні в Міністерстві охорони здоров'я СРСР. У 1975 році Центральна атестаційна комісія МОЗ УРСР присвоїла М.Д.Андрееву вищу атестаційну категорію за фахом, а у 1982 році - вищу атестаційну категорію по організації охорони здоров'я.

У 1976 році рішенням вченої ради інституту проблем онкології АМН УРСР М.Д.Андрееву присвоєна ступінь кандидата медичних наук за двома спеціальностями - патологічна анатомія і онкологія. Тема кандидатської дисертації "Патоморфологія перифокальних змін при раку легені".

М.Д.Андреев автор понад 100 наукових праць, має дві монографії у співавторстві. Має винаходи і раціоналізаторські пропозиції.

З 1975 по 1981 рік брав найактивнішу участь у проектуванні і будівництві унікального патологоанатомічного корпусу. На базі цього корпусу наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР в 1984 році було створене перше і єдине на той час в Україні експериментальне самостійне патологоанатомічне бюро з метою впровадження сучасних форм організації патологоанатомічної служби. М.Д.Андреев був призначений начальником Хмельницького обласного патологоанатомічного бюро.

В 1989 році М.Д.Андреев разом з фахівцями-економістами МОЗ СРСР розробив і впровадив у діяльність Хмельницького обласного патологоанатомічного бюро новий господарський механізм з відповідним обґрунтуванням вартості морфологічних досліджень від складності, кількості і якості роботи. Цей досвід був визнаний найкращим для патологоанатомічної служби України. На базі бюро в грудні 1991 року за наказом МОЗ України була проведена нарада по впровадженню нових економічних важелів управління і господарювання в медицині.

З 1992 по 1998 роки М.Д.Андреев працював на цій посаді Головного патологоанатома МОЗ України. У 1992 р. видав наказ МОЗ України № 81 "Про розвиток та удосконалення патологоанатомічної служби в Україні".

В 1994 році наказом міністра охорони здоров'я України Хмельницьке обласне патологоанатомічне бюро було реорганізоване в Державний патологоанатомічний Центр України, а М.Д.Андреев був призначений начальником Центру як головної установи всієї патоло-

гоанатомічної служби України.

М.Д.Андреев у 1987 році нагороджений почесним знаком "Відмінник охорони здоров'я СРСР", у 1989 році рішенням Ради Міністрів України портрет М.Д.Андреева встановлено на Алеї Трудової Слави ВДНГ України. Президія Верховної Ради України в липні 1991 року надала йому почесне звання "Заслужений лікар України". У 1994 році М.Д.Андреев одним із перших на Україні обраний дійсним членом (академіком) Нью-Йоркської Академії наук. Стаття про М.Д.Андреева внесена в Американський біографічний словник "Хто є хто в світі", 16 видання, 1999 р., а також в біографічний довідник "Видатні люди ХХ сторіччя", який вийшов у 1999 р. в Кембріджському Міжнародному Біографічному Центрі.

У Державному патологоанатомічному Центрі України під керівництвом М.Д.Андреева вдало поєднуються практична робота з науковими дослідженнями. В патологоанатомічному Центрі застосовується понад 50 гістохімічних методик, значна частина з яких використовується у щоденній практичній роботі; проводяться імуногістохімічні дослідження матеріала з використанням понад 60 імуномаркерів. У Державному патологоанатомічному Центрі України виконано п'ять кандидатських і одна докторська дисертація. М.Д.Андреев постійно передає свій досвід, свої знання і ентузіазм молодим колегам.

Ми всі вітаємо Михайла Дмитровича з ювілеєм і бажаємо йому міцного здоров'я і творчого натхнення на довгі роки.

***Колектив Державного Патологоанатомічного  
Центра України (м.Хмельницький)  
Редакція журналу "Вісник морфології"***

---

## **ЮРІЮ БОГДАНОВИЧУ ЧАЙКОВСЬКОМУ - 60 РОКІВ**

---



29 червня Президенту Наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України, член-кореспонденту НАМН України, професору Юрію Богдановичу Чайковському виповнюється 60 років. Більшу частину свого життя Юрій Богданович присвятив науці, пройшовши шлях від аспіранта до

члена-кореспондента НАМН України, результатом чого є на сьогодні визнання науковою громадськістю в Україні та за її межами досягнень Ю.Б.Чайковського в галузі експериментальної морфології та нейрогістології.

Народився Юрій Чайковський у Києві в родині українських філологів. Його батьки - Віра Яківна та Богдан Йосипович - були яскравими представниками київської інтелігенції: мама працювала науковим співробітником у національних музеях: Музеї Тараса Шевченка та Музеї народної архітектури та побуту, а батько був відомим дитячим письменником, журналістом, шевченкознавцем, перекладачем, працюючи у видавництвах "Веселка", "Молодь", журналах "Дніпро", "Піонерія", "Всесвіт".

У 1968 році Юрій Богданович із Золотою медаллю закінчив Київську середню школу №87 і того ж року став студентом Київського медичного інституту. Саме зі студентських років і почалося гартування його як майбутнього відомого морфолога. Ю.Б.Чайковський активно працював у наукових студентських гуртках кафедр фармакології та патологічної анатомії, брав участь із доповідями у роботі студентських наукових конференцій. У ці роки виходить його перша наукова праця: "О роли структурных изменений микроциркуляторного русла миокарда в развитии декомпенсации хронического легочного сердца".

У 1974 році Юрій Богданович закінчив лікувальний факультет Київського медичного інституту і разом із дипломом з відзнакою отримав право вписати своє ім'я до Золотої книги пошани інституту, яке він виборов завдяки гармонійному поєднанню відмінного навчання з роботою у наукових студентських гуртках.

гоанатомічної служби України.

М.Д.Андреев у 1987 році нагороджений почесним знаком "Відмінник охорони здоров'я СРСР", у 1989 році рішенням Ради Міністрів України портрет М.Д.Андреева встановлено на Алеї Трудової Слави ВДНГ України. Президія Верховної Ради України в липні 1991 року надала йому почесне звання "Заслужений лікар України". У 1994 році М.Д.Андреев одним із перших на Україні обраний дійсним членом (академіком) Нью-Йоркської Академії наук. Стаття про М.Д.Андреева внесена в Американський біографічний словник "Хто є хто в світі", 16 видання, 1999 р., а також в біографічний довідник "Видатні люди ХХ сторіччя", який вийшов у 1999 р. в Кембріджському Міжнародному Біографічному Центрі.

У Державному патологоанатомічному Центрі України під керівництвом М.Д.Андреева вдало поєднуються практична робота з науковими дослідженнями. В патологоанатомічному Центрі застосовується понад 50 гістохімічних методик, значна частина з яких використовується у щоденній практичній роботі; проводяться імуногістохімічні дослідження матеріала з використанням понад 60 імуномаркерів. У Державному патологоанатомічному Центрі України виконано п'ять кандидатських і одна докторська дисертація. М.Д.Андреев постійно передає свій досвід, свої знання і ентузіазм молодим колегам.

Ми всі вітаємо Михайла Дмитровича з ювілеєм і бажаємо йому міцного здоров'я і творчого натхнення на довгі роки.

***Колектив Державного Патологоанатомічного  
Центра України (м.Хмельницький)  
Редакція журналу "Вісник морфології"***

---

## **ЮРІЮ БОГДАНОВИЧУ ЧАЙКОВСЬКОМУ - 60 РОКІВ**

---



29 червня Президенту Наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України, член-кореспонденту НАМН України, професору Юрію Богдановичу Чайковському виповнюється 60 років. Більшу частину свого життя Юрій Богданович присвятив науці, пройшовши шлях від аспіранта до

члена-кореспондента НАМН України, результатом чого є на сьогодні визнання науковою громадськістю в Україні та за її межами досягнень Ю.Б.Чайковського в галузі експериментальної морфології та нейрогістології.

Народився Юрій Чайковський у Києві в родині українських філологів. Його батьки - Віра Яківна та Богдан Йосипович - були яскравими представниками київської інтелігенції: мама працювала науковим співробітником у національних музеях: Музеї Тараса Шевченка та Музеї народної архітектури та побуту, а батько був відомим дитячим письменником, журналістом, шевченкознавцем, перекладачем, працюючи у видавництвах "Веселка", "Молодь", журналах "Дніпро", "Піонерія", "Всесвіт".

У 1968 році Юрій Богданович із Золотою медаллю закінчив Київську середню школу №87 і того ж року став студентом Київського медичного інституту. Саме зі студентських років і почалося гартування його як майбутнього відомого морфолога. Ю.Б.Чайковський активно працював у наукових студентських гуртках кафедр фармакології та патологічної анатомії, брав участь із доповідями у роботі студентських наукових конференцій. У ці роки виходить його перша наукова праця: "О роли структурных изменений микроциркуляторного русла миокарда в развитии декомпенсации хронического легочного сердца".

У 1974 році Юрій Богданович закінчив лікувальний факультет Київського медичного інституту і разом із дипломом з відзнакою отримав право вписати своє ім'я до Золотої книги пошани інституту, яке він виборов завдяки гармонійному поєднанню відмінного навчання з роботою у наукових студентських гуртках.

Отримавши професію лікаря, Ю.Б.Чайковський стає аспірантом кафедри нормальної анатомії КМІ, а з 1977 до 1981 року працює асистентом тієї ж кафедри. 1978 року успішно захищає кандидатську дисертацію "Микроваскуляризація седалищного нерва в умовах его де- і регенерації".

З 1981 до 1992 року Юрій Чайковський працює на посадах асистента, старшого викладача, доцента кафедри топографічної анатомії та оперативної хірургії Київського інституту вдосконалення лікарів, а 1989 року успішно захищає докторську дисертацію "Регенерація периферического нерва в умовах его ауто- и аллопластики".

Висока інтелектуальність, наполегливість, завзятість, творчий підхід до спілкування із колегами дозволили Юрію Богдановичу у 1992 році очолити кафедру гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, якою він керує і до сьогодні. Високий ступінь самоорганізації дозволив Юрію Богдановичу паралельно із завідуванням кафедрою очолювати відділ аспірантури та клінічної ординатури у 1992-1994 рр., протягом 1994-2000 років бути проректором з міжнародних зв'язків і навчання іноземних студентів Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, а у період 2000-2011 рр. бути начальником відділу медичних і аграрних наук ВАК України.

Юрій Богданович Чайковський є автором понад 400 наукових праць, у тому числі - 3 підручників, 12 монографій, 27 навчальних посібників, 24 винаходів. Він підготував трьох докторів і 18 кандидатів наук. Як ученого його відрізняють цілеспрямованість, наукова ерудиція, здатність на високому рівні представляти свої наукові розробки на конгресах і конференціях в Україні та за кордоном. Організаторський талант Юрія Богдановича особливим чином розкривається під час роботи його разом з учнями над дисертаційними дослідженнями, у періоди проведення пленумів, Національних конгресів і конференцій морфологів та відображається у великій кількості наукових досягнень очолюваної ним школи нейроморфологів. З 2002 р. Юрій Богданович є Президентом Наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України, членом Міжнародної академії патології, Міжнародної академії інтегративної антропології, членом редколегій багатьох наукових журналів. Крім того, він є активним учасником процесів становлення і розвитку атестації наукових та науково-педагогічних кадрів в Україні не тільки як член спеціалізованої вченої ради з

морфологічних спеціальностей в Національному медичному університеті, але і завдяки роботі створеної ним власної наукової школи, до якої входять підготовлені Юрієм Богдановичем 3 доктори та 18 кандидатів наук. З 2006 року Ю.Чайковський бере активну участь у роботі Державного експертного центру МОЗ України, у створенні Державного формуляру лікарських засобів.

Внесок Ю.Б.Чайковського у науку є вагомим, і це є гідним продовженням наукового напрямку його учителів - професора А.К.Коломійцева та професора В.П.Яценка, які займалися вивченням реактивних властивостей периферійної нервової системи. Юрій Богданович запропонував та розробив нові методи мікрохірургічної авто- й аллонейропластики, які полягають у направленому впливі на зміни тканин в ділянці пошкодження та забезпечують активізацію відновних процесів; довів, можливість збереження життєздатності клітин периферійної нейроглії за умов кріоконсервації при температурі рідкого азоту; показав, що інгібітори протеолітичних ферментів стимулюють регенерацію периферійних нервів; вивчив гемомікроциркуляторне русло, нейро-вазальні та нейро-десмальні взаємовідношення у нервових стовбурах. Разом із учнями Юрій Чайковський показав, що антиоксиданти, біофлавоноїди, ліпосомні препарати, поліненасичені жирні кислоти, лазерне та магніто-лазерне опромінення позитивно впливають на нейро-десмальні взаємовідношення в ділянці травми нерва та стимулюють мієлінізацію регенеруючих аксонів.

Коло наукових інтересів Юрія Богдановича не обмежується проблемами нейрогістології, а стосується і морфологічних особливостей розвитку хронічного гастриту та гастродуоденіту, структурних механізмів саногенезу гнійних і негнійних ран шкіри при застосуванні сорбентів. Особливо слід зазначити цікавість Юрія Богдановича до історії морфології, питань дидактики викладання гістології, цитології та ембріології.

Наукові та педагогічні досягнення Юрія Чайковського високо оцінені державою. Він є лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки, Премії імені В.П.Комісаренка НАН України, Премії НАМН України, Заслуженим діячем науки і техніки України.

Сьогодні Юрій Богданович знаходиться у розквіті творчих сил та має значний науковий потенціал для розширення кола своїх учнів та збільшення вагомості особливих досягнень. Отож бажаємо йому здоров'я та енергії для здійснення мрій і реалізації планів.

*Співробітники кафедри гістології та ембріології  
НМУ ім. О.О.Богомольця  
Наукове товариство анатомів, гістологів,  
ембріологів та топографоанатомів України  
Редакція журналу "Вісник морфології"*



© Москаленко В.Ф., Захараш М.П., Черкасов В.Г.

## ВИДАТНЕ ІМ'Я В ІСТОРІЇ ВІТЧИЗНЯНОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ ТА НАУКИ (ДО 200-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ВОЛОДИМИРА ОПАНАСОВИЧА КАРАВАЄВА)

*Москаленко В.Ф., Захараш М.П., Черкасов В.Г.*

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця (м. Київ, Україна)



Володимир Опанасович Караваєв  
(1811-1892)

Ім'я видатного вченого - медика В.О. Караваєва золотими літерами вписано в історію України. Могутній талант і невтомна енергія Володимира Опанасовича Караваєва залишили глибокий слід не лише в медицині. Геніальний хірург, автор низки оригінальних творів, методів досліджень і лікування, він був ще і видатним організатором, талановитим вихователем і педагогом. Багато років свого життя блискучий клініцист присвятив педагогічній діяльності і зробив неоціненний внесок у вищу медичну освіту, в історію якої ввійшов першим деканом медичного факультету Київського університету Святого Володимира, заснування якого стало початковою віхою невідомого розвитку славетного Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Володимир Опанасович Караваєв народився 8 липня (26 червня) 1811 року в старовинному російському місті Вятці (з 1934 р. - Кіров) у сім'ї купця 2-ї гільдії. У 1827 році шістнадцятирічний Володимир став студентом медичного факультету Казанського університету. Майбутнє медичне світило ще на четвертому курсі за першу наукову роботу на тему: "Про хворобу молочниці" отримав від Ради університету срібну медаль "За успіхи, хорошу поведінку".

У двадцять літ, 24 червня 1831 року, юний медик одержав дипломом лікаря 1-го розряду, а 20 серпня 1832-го з дозволу військового міністра поїхав на службу в Санкт-Петербурзький військово-сухопутний госпіталь.

Караваєва не задовольняла така служба: в клініці оперували лише 40 - 45 пацієнтів на рік, отож 12 вересня він звільнився з госпіталю, а 15 жовтня 1833 року вже працював позаштатним ординатором хірургічного відділення Маріїнської цивільної лікарні для бідних, якою безпосередньо опікувалася імператриця Марія Федор-

івни. Там щороку у стаціонарі лікували до п'яти тисяч хворих і майже тридцять тисяч амбулаторно. Та для спраглого знань початківця в медицині цього стало замало ...

І ось 3 липня 1834 року Караваєв їде до Німеччини для поповнення знань і ознайомлення з новітніми досягненнями західноєвропейської медицини. Там він стажувався в хірургічних клініках Берлінського і Геттингенського університетів під орудою знаменитих хірургів - професорів І. Руста (Rust), К. Грефе (Graefe), І. Диффенбаха (Diffenbach), І. Юнгкена (Juengken), Б. Лангенбека (Langenbeck). Саме у Берлінській клініці Юнгкена Шарите ознайомився з технічними аспектами виконання офтальмологічних операцій. Клініка Грефе подарувала йому доленосну зустріч із співвітчизником Миколою Івановичем Пироговим, яка переросла в міцну дружбу.

Заняття з Пироговим у Німеччині, відвідування клінік Берліна, Геттингена збагатили досвід Володимира Опанасовича і заклали міцний підмурівок для експериментальної практики. Проте він вважав за потрібне продовжити навчання. Отож, дізнавшись, що Пирогова обрано професором кафедри хірургії Дерптського університету, вирішив попрацювати у нього. У 1836 році приїхав до Дерпта й став найближчим помічником та учасником експериментальних робіт Миколи Івановича. Ці роки він потім згадуватиме як найцікавіший період із часу студій. Про тогочасну плідотворну роботу свідчить його дисертаційна робота на тему: "De phlebitide traumatica", яку написав і захистив у Дерптському університеті 2 травня 1838 року латинською мовою. Може б, і надалі Володимир Опанасович залишався за кордоном, та перед молодим вченим відкрилися широкі перспективи: 10



Микола Іванович Пирогов  
(1810-1881)  
в період роботи в Дерптському університеті.



травня (28 квітня) 1840 року імператор Микола I видав указ про створення в Києві при Імператорському університеті Святого Володимира медичного факультету. І за пропозицією члена медичного комітету Міністерства народної освіти професора І.Т.Спаського на посаду завідувача кафедри факультетської хірургії призначили професора Караваєва. Мав він на той час лише 29 років.

У 1843 році медичний факультет укомплектували викладачами з усіх основних дисциплін. Навчалося тоді лише 22 студенти. Педагогічна діяльність Караваєва в стінах Київського університету Святого Володимира охопила понад півстоліття, а склала цілу епоху в організації педагогічного процесу на медичному факультеті. Вчений викладав і одночасно керував клінікою хірургії від 1843 до 1882 року, а від 1882 до 1891-го очолював кафедру оперативної хірургії. З його ім'ям пов'язано будівництво всіх клінічних баз університету.

Як декан медичного факультету Володимир Опанасович спільно із засновником і керівником кафедри анатомії Олександром Петровичем Вальтером та архітектором А.В. Беретті вибирали місце і працювали над проектом Анатомікуму - Анатомічного театру (нині Національний музей історії медицини України на вулиці Богдана Хмельницького). Проектні роботи доручили київському зодчому А.В. Беретті (1816-1895), синові відомого російського архітектора В.І. Беретті, автора проекту споруд Київського університету, обсерваторії, Інституту шляхетних дівчат (нині Міжнародний центр культури і мистецтв), а також Першої київської гімназії (тепер гуманітарний корпус Київського національного університету імені Тараса Шевченка). Він же був і співавтором проекту Володимирського собору.

Цікаво, що на момент приїзду до Києва Володимир Опанасович був єдиним хірургом не лише в Києві, а й усьому південно-західному регіоні Росії. Професор Янович\_Чайнський у день святкування 50-річчя наукової діяльності Володимира Караваєва сказав від імені Російського хірургічного товариства імені М.І. Пирогова: "...Ви з'явилися в тільки-но заснований Київський університет, де не лише треба було створювати хірургічну клініку при університеті, а й розповсюджувати відомості про користь хірургічних втручань серед населення, що не бачило до того операцій і тому ставилося до ножа професора із забобонним страхом".

За роки роботи в клініці Караваєв виконав понад шістнадцять тисяч операцій. Його не раз відвідував Микола Іванович Пирогов, який казав: "Іду до Караваєва полюбуватися філігранністю виконання ним операцій". До слова, Володимир Опанасович однаково вправно оперував і лівою, й правою руками. Операцію з видалення каменя з сечового міхура виконував за... дві хвилини.

Успіхи в хірургії, високий професіоналізм, гуманізм, виняткова відповідальність та шанобливе ставлення до хворих незалежно від їхніх статків зробили Караваєва

видатною особистістю середини XIX століття і принесли виняткову популярність серед населення. У ті часи був популярний вислів, який повторювали по всьому неосвяжтому простору Російської імперії: "У Київ сходити, Богові помолитися, Караваєву вклонитися"... Такої високої честі не зажив жоден із лікарів. Володимира Опанасовича Караваєва справедливо вважають автором ідеї про крайню потребу в диференціації в хірургії. Він є засновником вітчизняної офтальмології. Як єдиний хірург - офтальмолог виконав понад 1000 операцій з приводу катаракти, косоокості та інших хвороб ока. У 1863-му заявив про "крайню потребу в облаштуванні очної лікарні в Києві". Мало того, він розробив способи операцій пластичного відновлення дефектів носа, випрямлення його спинки, операцію при заячій губі тощо. А ще - в доантисептичний період першим запропонував і впровадив операцію ампутації стегна з формуванням шкірно-м'язового клаптя, досліджував регенерацію кісткової тканини, виконав резекцію ребра та інші ортопедо-травматологічні втручання. У 70-ті роки XIX століття Володимир Опанасович одним із перших у Росії почав виконувати трепанацію черепа. Загалом провів 56 трепанацій з приводу поранення черепа, запальних процесів і пухлин. При цьому померли тільки три пацієнти. Видатний нейрохірург XX століття М.М. Бурденко згодом зауважив, що навіть значно пізніше, в 90-ті роки вже XIX століття, рідко хто з російських хірургів проникав у порожнину черепа.



Університетський анатомічний театр  
(нині у цьому приміщенні знаходиться Національний музей історії медицини України)

Володимир Караваєв мав великий авторитет і повагу серед колег. Вісім років, від 1849 до 1857-го року, очолював Товариство київських лікарів. За його сприяння 1850-го прийняли статут Товариства, який регламентував діяльність згаданої організації.

Серед численних учнів Караваєва були такі визнані вчені як М.М. Волкович, К.М. Сапежко, А.Я. Яценко, І.Ф. Сабонєєв, А.Т. Богаєвський, Я.Б. Зільберберг.

Протягом усього життя Володимир Опанасович Караваєв зберігав надзвичайну працездатність. Навіть у сімдесят літ працював по 10 - 12 годин на добу, відвідував хворих, проводив щоденні вечірні обходи, в тому числі в неділю й свята. Працював швидко, але вдумливо й обачно. У наукових працях ретельно формулював свої думки, обмірковував усі положення, викладав тільки

перевірені дані, які відбивали суть суджень.

Видатний вчений у житті керувався гіппократівським принципом, який став для нього моральним кредо: "Contaria i contriis sunt remedia", що в перекладі з латини означає: "Моральне зло має зцілюватися добром". Ні з ким не зводив особистих рахунків, не відповідав на негідні вчинки, завжди був вищим від дрібних образ.

У грудні 1890 року відбулися урочистості, присвячені 50-річчю професорської діяльності В.О.Караваєва. Перед цим у газеті "Київське слово" з'явилося таке повідомлення: "Київ збирається вшанувати 50-річний ювілей діяльності професора В.О.Караваєва належним чином". Було запропоновано Шулявську вулицю, на якій жив вчений, перейменувати на Караваєвську. За поданням міської Думи, Володимиру Опанасовичу Караваєву сам імператор присвоїв звання почесного громадянина міста Києва. А того ж таки грудня 1890 року в газеті "Російське життя" повідомляли: "Звертаємо увагу наших читачів на надзвичайно рідкісну нагороду, якою ошасливлений з висоти державного Престолу заслужений професор Київського університету, доктор медицини і хірургії В.О.Караваєв у день свого піввікового професорського ювілею. Маститий Володимир Опанасович Всемиловичівше відзначений найвищим чином - дійсного таємного радника. Таке посвячення професора в повні генерали, як відомо, є безприкладною подією в історії російських університетів та інших вищих навчальних закладів узагалі, а в житті давньопрестольного Києва - особливо. Адже з часу видання петровської табелі про ранги 1722 року і понині в Києві тільки дві особи було удостоєно подібної Монаршої нагороди".

Та життя, як відомо, приносить не лише радощі, а й печалі. Не обминула біда й Караваєва: 12 лютого (31 січня) 1892 року помер молодший син Володимира Опанасовича Дмитро. Мав він лише 29 років. Це горе зломило визначного вченого, і через 20 днів після смерті сина, 3 березня (20 лютого), він помер о 5-й годині 30 хвилин від запалення легень як ускладнення грипу.

Поховали Володимира Опанасовича Караваєва 6 березня о 10-й годині ранку в Києві на Байковому кладовищі за християнським обрядом. Попрощатися з улюбленим лікарем прийшли не лише кияни. Прибули делегації з Москви й інших міст Російської імперії. Співчуття висловили багато громадських організацій і духовенство. На похороні були в повному складі Рада університету на чолі з ректором Ф.Я. Фортинським, декани всіх факультетів та професори. Ніколи до того вулиця перед квартирою Караваєвих і площа перед

університетом не були такими велелюдними, як цього дня. Від Університету до Байкового кладовища труну з тілом Караваєва несли на руках. У I секторі цвинтаря на могилі народного лікаря й - визначного вченого-медика стоїть пам'ятник з надписом: "Тут покоїться тіло Дійсного Таємного Радника Професора Універс. Св. Володимира Володимира Опанасовича Караваєва. Народив. 1811 року 8 липня. Помер березня 3-го 1892 р."



Панахида за В.О.Караваєвим (8 липня 2009 р.)

Минують роки, але час не відділяє нас від життя і діяльності В.О. Караваєва. Він - людина творчого покликання, благородна, і глибоко гуманна - ввійшов в історію вітчизняної медицини і освіти. Його моральність, вчинки, високі думки про честь, обов'язок, гідність і професійність лікаря й сьогодні мають служити нам живим зразком. Ми продовжуємо залишатися учнями та послідовниками великих дій, досягнень і заповітів Володимира Опанасовича Караваєва. Вшанування пам'яті В.О. Караваєва - це справа зміцнення духовного компоненту виховання молоді, це скарб, який має множитися, це зв'язок поколінь і передача традицій поваги до вчителів, яка має здійснюватися із покоління в покоління.

8 липня 2011 року, в день 200-річного ювілею В.О. - Караваєва, за ініціативи ректора Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, академіка НАМН України, професора В.Ф.Москаленка, на Байковому кладовищі біля нещодавно оновленого меморіального комплексу, де покоїться прах Володимира Опанасовича, його дружини Ганни Олександрівни та сина Дмитра, відбулася літургія за участю священників Києво-Печерської лаври отців Геннадія та Павла і чоловічого церковного хору. На богослужінні були всі члени ректорату Університету, завідувачі кафедр та студенти.

© Гунько П.М., Антощук К.Ф., Юкальчук М.І.

## ЗВ'ЯЗКИ М.І.ПИРОГОВА З ВІДОМИМИ ЗАРУБІЖНИМИ УЧЕНИМИ-МЕДИКАМИ

Гунько П.М., Антощук К.Ф., Юкальчук М.І.

Національний музей-садиба М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 155, м.Вінниця, Україна, 21008)

*М.І.Пирогов - це талант першої величини,  
визнаний європейський авторитет, єдиний  
на той час і за своєю могутністю  
недосяжний для жодного зі своїх  
сучасників не лише на своїй Батьківщині,  
але, без перебільшення, і в Європі*

*М.М.Бурденко [1937]*

Геніальний вчений і великий хірург М.І.Пирогов є визнаним творцем прогресу медицини XIX століття. Його істинна роль у розвитку світової медицини беззаперечно визнавалась відомими зарубіжними спеціалістами-сучасниками, що давало право біографам М.І.Пирогова говорити про нього в інтернаціональному плані. Підтвердженням цього є неперевершена діяльність М.І.Пирогова як анатома і хірурга, його грандіозні відкриття в лікуванні поранених і хворих, глибокі реформаторські медичні і педагогічні доктрини та новаторські підходи щодо їх реалізації, які мають загально значимий характер.

Геній Пирогова, його авторитет у галузі військово-польової хірургії та організації медичного забезпечення військ отримав світове визнання. Медики всього світу ще за життя Пирогова називали його видатним вченим, а в окремих галузях медицини - учителем [Гуменко, Антипенко, 2010].

Ще у своїй дисертації "Чи є перев'язування черевної аорти при аневризмі пахової ділянки легко виконуваним і безпечним втручанням" М.І.Пирогов розробив техніку цієї складної операції. Він вважав можливим два шляхи доступу до аорти: той, який єдиний раз безуспішно використав англійський хірург Естлі Купер, і розроблений ним позачеревний - раціональніший і безпечніший. Цікаво, що ознайомившись із дисертацією Пирогова, Естлі Купер заявив, що якби йому знову довелося робити перев'язування черевної аорти, то він використав би розроблений російським хірургом Пироговим позачеревний доступ [Мирский, 1986].

В другій половині XIX ст. ім'я великого вченого і неперевершеного хірурга передавалося через учнів Більрота і Бергмана в Німеччині і Австрії, Неллатона і Вельпо у Франції. Відомий американський вчений Дж. Робінсон вважав М.І.Пирогова найвеличнішою фігурою в європейській медицині XIX ст. і поважав його як людину, лікаря і мислителя, адже саме йому належить заслуга у відкритті наркозу і пріоритет у практичному його застосуванні. Дж. Робінсон у даному випадку не був першим іноземним хірургом, який правильно оцінив досвід М.І.Пирогова у використанні наркозу у військово-польових умовах. Схвально відгукувався про нього головний медичний інспектор французької армії Бегин, а також лейб-хірург Бельгії Зентон [Якобсон, 1955].

На ювілейних торжествах М.І.Пирогова 1881 року в Москві були присутні представники багатьох європейських країн, зокрема вчені Мюнхенського, Страсбурзького, Падуанського, Единбурзького, Празького та інших університетів, багатьох іноземних хірургічних і загально-медичних асоціацій. Вони вітали вченого з 50-річчям його наукової, лікарської, педагогічної і громадської діяльності, висловлювали слова вдячності, які супроводжувалися щирим захопленням генієм медицини, визнанням його заслуг і пріоритетів.

Грандіозними були також торжества 1897 року в Москві з нагоди відкриття пам'ятника М.І.Пирогову, куди прибули шанувальники його таланту з усього світу. Саме тоді у своїй промові професор Вільгельм Кох підкреслив, що Пирогов був не лише незалежним, оригінальним хірургом і лікарем, який прагнув пізнати життя всебічно, в усіх у пам'яті ще зберігається благородство його особистості, мужній людський характер і прекрасна душа.

М.І.Пирогов у своїй практичній діяльності прагнув якнайповніше використати досягнення сучасної йому медичної науки, зокрема хірургії. Він уважно вивчав досвід, нагромаджений вітчизняними і зарубіжними вченими, переймаючи все корисне.

Однак інформація про зв'язки М.І.Пирогова з відомими німецькими, австрійськими, французькими, американськими вченими-медиками розрізнена. Велику роботу щодо її систематизації здійснив свого часу професор хірургії Казанського університету В.І.Розумовський. Статтю "Микола Іванович Пирогов. Його життя, науково-суспільна діяльність і світогляд", яка отримала чимало відгуків зарубіжних вчених-медиків, він надрукував 1906 року. Саме тоді американський хірург Н.Зенн в листі до В.І.Розумовського писав: "Я згадую ім'я Пирогова дуже часто в моїх лекціях з військової хірургії, і Ваша прекрасна праця дає мені новий матеріал". Відомий німецький хірург Є.Зігель, готуючи до видання вищезгадану статтю В.І.Розумовського про М.І.Пирогова, висловився так: "Із ваших робіт і лекцій Е.Бергмана я побачив чудову людину, яка була неперевершеним вченим, чиї погляди і спосіб мислення будуть сяяти завжди". Інший німецький хірург Ф.Кеніг з приводу цієї ж статті писав її автору: "Я Вам ще не подякував за прекрасний літературний пам'ятник, який Ви створили

Вашому великому співвітчизнику Пирогову. Це коротке резюме діяльності великої людини знову оживило в моїй уяві спогади про нього" [Тр. XI съезда ..., 1911].

Правдиво і щиро висловив своє відношення до М.І.Пирогова бригадний генерал медичної служби Ф.Ріндінгер із Вюрцбурга в листі до професора О.С.-Догеля від 18 березня 1911 р. Красномовним є короткий витяг із цього листа: "Я переповнений подивом з тих пір, як узнав Пирогова. Лише небагатьом пощастило мати такий плідний вплив на науку. Його ім'я зберігатиметься в історії, поки існує хірургія, тому що з ним пов'язана ціла епоха. Кожен ерудований хірург може вважати себе учнем Пирогова. Грандіозність особистості Пирогова підтверджується тим, що світ визнав його видатним авторитетом і в інших галузях знань" [Матушек, 1959].

Беззаперечно, ідеї М.І.Пирогова, принципи лікарського мислення є надбанням світової медицини. Зарубіжні вчені-медики - сучасники М.І.Пирогова - заслужено присвоїли йому титул лідера європейської хірургії. Наукова розробка ним парадигми анатомічних основ оперативного хірургічного мистецтва, відкриття феномену остеопластики з використанням законів остеогенезу, народження нової науки - військово-польової хірургії - все це загально визнані заслуги М.І.Пирогова. Не дивно, що він був удостоєний чотирьох Демидівських премій, одна з яких стала нагородою за атлас і науковий аналіз патологоанатомічних досліджень холери (1851). Цю працю М.І.Пирогова знаменитий німецький патолог Р.Вірхов охарактеризував надзвичайно високо, назвавши автора "одним із найкомпетентніших суддів в галузі патології" [Хазанов, Вірхова, 1989].

Окрім В.І.Розумовського про зв'язки М.І.Пирогова із зарубіжними колегами писали С.Я.Якобсон, В.В.Купріянов та інші, які наголошували, що розвиток медицини в ХХ ст. підтвердив думку про те, що М.І.Пирогов належить до плеяди світових вчених. Така думка зберігається і в наш час.

Дотримуючись основних періодів тісного спілкування М.І.Пирогова із зарубіжними установами і відомими діячами медицини ХІХ ст., визначених В.В.Купріяновим, автори даної статті роблять спробу викласти розрізнену інформацію в хронологічному порядку, зауваживши, що цей виклад не може претендувати на повний і вичерпний.

Отже, в біографії М.І.Пирогова можуть бути виділені чотири періоди найбільш активних його контактів із сучасниками - представниками відомих зарубіжних медичних шкіл [Купріянов, 1997].

**Перший період - 1833-1838 рр.** Знайомство з університетами Німеччини, Австрії, Франції, Швейцарії з метою удосконалення анатомічних знань. Водночас у престижних клініках Європи М.І.Пирогов набуває хірургічного досвіду, відбирає все краще з того, що мала німецька і французька медицина, знайомиться з організацією лікувальної справи, сприймає передове, відкидає застаріле.

Як вчений, він залишається незалежним від кон'юнктури, єдиною силою, яка має на нього вплив, є наука з її нескінченним і непередбаченим потенціалом. Теоретичні основи медицини висувуються на перший план. М.І.Пирогов розуміє, що без оволодіння ними навіть найталановитіший професіонал приречений. Вміння віртуозно виконати операцію не є для нього самоціллю. Знання законів життя, розуміння біологічних процесів, які протікають в організмі в нормальних і патологічних умовах, розкриття душевного стану хворого - в цьому він бачить основні принципи діяльності лікаря.

**Другий період - 1862-1866 рр.** Перебування в містах Гейдельберзі і Берліні на посаді керівника підготовки молодих російських вчених до подальшої професорської діяльності. В цей час йому доводиться здійснювати поїздки по Німеччині, зустрічатися з багатьма професорами провідних європейських університетів. Адміністративно-педагогічна діяльність забирає у нього багато часу, однак саме до цього періоду відноситься створення М.І.Пироговим керівництва з військово-польової хірургії. Може здатися дивним той факт, що перша книга "Основи загальної військово-польової хірургії" була написана автором німецькою мовою і видана в Лейпцизі 1864 р., хоча фактично це був переклад тексту з російської мови на німецьку, про що писав сам автор. В книзі також розміщені матеріали періоду Кримської війни. Автору було важливо нагадати зарубіжним читачам, що ми в "Кримську війну не були такими відсталими в науці, як це можна було зрозуміти з нашого мовчання". Ця обставина відображена і в російському виданні книги. Перший її том вийшов з друку 1865 року, другий - 1866 року. Обидва були надруковані у Дрездені під наглядом автора. Таким чином, майже одночасно іноземні і російські лікарі отримали можливість ознайомитись із фундаментальною працею надзвичайно актуальної тематики, яка відіграла вирішальну роль в організації медичної допомоги під час франко-прусської війни 1870 р.

**Третій період в історії міжнародних контактів М.І.Пирогова** якраз припадає на роки згаданої війни. М.І.Пирогов у супроводі Й.В.Бертенсона виїжджає за кордон. Перебуваючи на театрі франко-прусської війни, вони протягом шести тижнів відвідали 70 лазаретів та інших санітарних установ у Лотарингії, Ельзасі, Саарбрюкені, Нансі, Страсбурзі, Гейдельберзі, Мангеймі, Лейпцизі та інших містах, вивчали організацію медико-санітарного забезпечення діючої армії.

Про те, в яких умовах доводилось вченому здійснювати інспектування, Й.В.Бертенсон писав у своїх листах до редакції "Вісника Товариства опікування хворими і пораненими воїнами": "Доводилося спати по троє і четверо в одній невеликій кімнаті, почасти на долівці, почасти на імпровізованому ліжку. Микола Іванович зазвичай легко мирився з цими незручностями, особливо, коли порівнював їх зі знайомими йому кавказькими і севастопольськими ...". У своїх листах Й.В.Бертенсон

також розповідав про те, як приймали за рубежем геніального представника медичної науки М.І.Пирогова. "Лікарі всіх без виключення національностей - німці, англійці, голландці, швейцарці - юрилися біля ліжок поранених, де маститий хірург наш зупинявся. Нам, співвітчизникам його, відродно було бачити ту шану і ту вишукану увагу, якою всюди його оточували. Подорож Пирогова швидше була схожа на урочисту ходу знайомим табором, який складався з усіх можливих представників медичної науки, які чекали на його прибуття. Де б не з'являвся він, всюди поспішали до нього назустріч: починаючи з гордого за своїми науковими і медичними заслугами Берліна і закінчуючи французькими селами Ремілі, Корні та ін... Звістка про прибуття Пирогова швидко розносилась між лікарями повсюдно. Ті, які вперше бачили перед собою автора класичної праці "Основи загальної військово-польової хірургії", зустрічали його як добре знайомі з його науковими працями, не кажучи уже про спеціалістів з хірургії, відомих професорів цієї галузі, з якими ім'я творця остеопластичної операції і гіпсових пов'язок майже зріднилось" [Пирогов, 1950].

Саме під час таких зустрічей Пирогов із задоволенням переконувався в тому, що його ідеї, принципи і досвід використовуються на практиці. Результатом останньої поїздки стала праця "Звіт про відвідування військово-санітарних установ в Німеччині, Лотарингії і Ельзасі в 1870 році", яка привернула до себе увагу медичної громадськості усього світу і була одразу видана у Німеччині та Польщі. Посол Великобританії в Петербурзі Румбольд просить Російське Міністерство іноземних справ надати військовому Міністерству його країни матеріали, узагальнені М.І.Пироговим. Незабаром у зарубіжній пресі з'являються рецензії на "Звіт ...", в одній з яких підкреслювалось: "Багатий матеріал, зібраний поважним автором у відвіданих ним 70 лазаретах в Німеччині і Франції, положення, які він формулює зі своїх спостережень, і вказівки, які він, базуючись на цих спостереженнях, надає Товариствам опікування пораненими і хворими воїнами, роблять цей звіт однією із фундаментальних і цінних праць, які лише з'являлися досі, як прояв істинного "человеколюбия" в галузі військово-польової хірургії, і виправдовують бажання, щоб він (звіт) отримав якомога більшу відомість серед освіченої, навіть не медичної публіки" [Пирогов, 1950].

Про **четвертий період 1877-1878 рр.** в літературі сказано багато. Це якраз час перебування М.І.Пирогова у прифронтовій і фронтовій зонах російсько-турецької війни. Він приділяє велику увагу стану шпиталів передової лінії, проблемі евакуації поранених в Болгарії і Румунії, медичній статистиці, лікує військових і мирне населення. Під час цієї поїздки М.І.Пирогов з честю виконав свою почесну місію і залишив у румунських і болгарських лікарів незабутню пам'ять про себе. Він ще раз переконується в тому, що система військово-польової медицини, розроблена ним, приносить свої плоди.

Енергійно працює Пирогов над двотомною працею "Військово-лікарська справа і приватна допомога на театрі війни в Болгарії і в тилу діючої армії в 1877-1878 рр.", яка одразу була перекладена німецькою, а у вигляді реферату - французькою мовами. Свою книгу М.І.Пирогов надсилає зарубіжним друзям. "Якщо Ви дізнаєтесь, - звертається Микола Іванович до Й.В.Бертенсона, - про місце перебування професора Ріхтера, який очолює кафедру хірургії в Бреславлі, то будьте ласкаві надіслати йому примірник моєї книги, а також першу частину проф. Лангенбеку і Більроту, яким я надіслав від мене лише другу частину" [Експонат №664].

Починаючи з 1837 року, коли виходить з друку монографія М.І.Пирогова з хірургічної анатомії артеріальних стовбурів і фасцій латинською і німецькою мовами, його ім'я не сходить зі сторінок наукових видань. Книги і статті М.І.Пирогова іноземними мовами, особисті зустрічі з відомими хірургами, анатомами, фізіологами Європи сприяють популярності, допомагають завойовувати симпатії й повагу.

Слід зауважити, що особливо тісні стосунки склалися у Пирогова з німецькими і австрійськими колегами завдяки вільному володінню німецькою мовою. В Дерпті М.І.Пирогов читав лекції з хірургії саме німецькою, на ній друкувалось багато його праць. Європейських хірургів вражало оперативне мистецтво і новаторські ідеї М.І.Пирогова, які висловлювалися з кафедр хірургії спочатку у Дерпті, а потім у Санкт-Петербурзі. Авторитет М.І.Пирогова зростав. Збереглися писемні свідчення про захоплення ним як анатомом, хірургом, клініцистом. Так, професор О.Вебер (Гейдельберзький університет) визнавав, що "...вчений М.І.Пирогов - великий геній, який зробив багато для хірургії і анатомії. Пам'ять про нього залишиться назавжди" [Куприянов, 1997].

Автобіографічна праця М.І.Пирогова "Щоденник старого лікаря" є тим цінним документом, який дає змогу побачити стан медичної науки у 30-х роках XIX ст. у Німеччині, Франції й частково в Англії. Ось як розцінює М.І.Пирогов свій перший приїзд 1833 року до відомих представників медичної науки Німеччини. За його свідченням це був час, коли медицина цієї країни стояла на "роздоріжжі", однак уже спостерігалися ознаки її "переходу... до реалізму". Та, незважаючи на це, він застав у Німеччині "практичну медицину майже зовсім ізольованою від головних її основ: анатомії і фізіології. Було так, що анатомія і фізіологія самі по собі, а медицина сама по собі. І сама хірургія не мала нічого спільного з анатомією. Ні Руст, ні Грефе, ні Діфенбах (відомі берлінські хірурги) не знали анатомії". У своєму "Щоденнику ..." М.І.Пирогов приводить ще безліч прикладів, які свідчать про нехтування анатомією відомими німецькими вченими [Пирогов, 2008].

Однак ця поїздка стала дуже корисною для М.І.Пирогова. У Берлінському університеті він зблизився з анатомом Фрідріхом Шлеммом, з яким у нього виникли дружні стосунки, основані на взаємному інтересі до

анатомічних досліджень. У Берліні також працював відомий німецький фізіолог Йоганес Мюллер, один із засновників німецької фізіології, який вирізнявся виключною працездатністю, чесністю і любов'ю до науки. Він відіграв значну роль у формуванні М.І.Пирогова як особистості і вченого. Окрім анатомічного театру Берлінського університету Пирогов відвідував анатомічні секції інших медичних установ. В Берліні здавна і досі світовою відомістю користується шпиталь Charite. Там він познайомився з пані Фогельзанг. Ця жінка мала педагогічний талант і вміло пояснювала особливості анатомічного дослідження людського тіла. На сотнях прикладів вона дала Пирогову безцінні уроки не лише з анатомії, але й оперативних втручань, основаних на точному знанні анатомічних структур, насамперед фасціальних утворень.

Окрім праці в анатомічному театрі, Пирогов наполегливо займається хірургією, відвідуючи лекції і практичні заняття знаменитих хірургів Карла Грефе і Йоганна Діфенбаха. Водночас його дивує, що ці видатні хірурги мали дуже приблизні знання з анатомії і для проведення складних операцій змушені були запрошувати професора анатомії Фрідріха Шлемма.

Під час перебування Пирогова у Берліні Діфенбах очолював хірургічне відділення лікарні Charite і кафедру оперативної хірургії Берлінського університету. Це був відомий хірург свого часу, спеціаліст з пластичної хірургії, зокрема ринопластики. У своїх спогадах Пирогов писав про те, що винахідливість Діфенбаха в цьому розділі хірургії була безмежною. Як пластичний хірург, Діфенбах мав великий вплив на М.І.Пирогова, і не випадково для своєї пробної лекції перед членами Академії наук в Санкт-Петербурзі М.І.Пирогов обрав тему "Про пластичні операції взагалі і про ринопластику зокрема".

Ніщо не проходило повз увагу Миколи Івановича. Він фіксував все краще, що спостерігав у знаменитих німецьких хірургів. В особі Конрада Лангенбека із Геттінгена Пирогов зустрів вченого-хірурга, який мав глибокі знання з анатомії. Саме це давало змогу робити операції максимально швидко і безпечно, за що його називали хірургом-блискавкою. Слід зауважити, що швидкість при проведенні операцій в той час, коли не було засобів знеболювання, була вкрай необхідною. М.І.Пирогов регулярно ходив дивитися операції Лангенбека, слухав і запам'ятовував його поради. Одним із правил, яке той повторював своїм учням неодноразово, була вимога до хірурга уникати під час операцій тиску на ніж і пилку: "Ніж має бути смичком в руках справжнього хірурга". Микола Іванович на все життя запам'ятав це правило і дотримувався його протягом усієї своєї хірургічної практики. Але не лише медицині навчав своїх учнів Лангенбек. Він часто розповідав молодим лікарям про життєві негаразди, які довелося йому подолати завдяки енергійності і працелюбству. Його улюбленими афоризмами були: "Будь добрим в житті" і "Без легковажності, але з бадьорим духом".

Стажування М.І.Пирогова у Лангенбека виявилось надзвичайно плідним.

Перебування в Німеччині, спілкування з відомими особистостями справили на молодого Пирогова великий вплив. Якщо у Дерпті він отримав ґрунтовну фундаментальну підготовку, то 2 роки стажування в Німеччині серед видатних вчених і лікарів того часу дали йому змогу завершити освіту лікаря, відшліфувати хірургічну техніку і сформуватись як особистість.

Зіркою першої величини німецької хірургії згодом стає Бернгард Лангенбек, племінник Конрада Лангенбека, з котрим М.І.Пирогов познайомився у 1834 році в Геттінгені. Це про нього писав Теодор Більтрот: "Його благородний образ виступає в історії сучасної хірургії як зразок хірурга і клінічного викладача, незабутнього для кожного, хто мав щастя його знати" і підкреслював, що значення Бернгарда Лангенбека в історії німецької хірургії таке ж, як і Пирогова в історії російської медицини. Характерно, що в загальних рисах схожими є і їх біографії. М.І.Пирогов і Б.Лангенбек народились майже одночасно, в листопаді 1810 року. Однак на перших порах М.І.Пирогов значно випереджував свого ровесника: 1828 року, коли Бернгард Лангенбек був ще гімназистом, М.І.Пирогов отримав звання лікаря, 1832 року - Лангенбек ще студент, а Пирогов уже захищає докторську дисертацію. На жаль, Пирогов випередив Лангенбека і у завершенні кар'єри: якщо професорська діяльність Бернгарда Лангенбека тривала протягом сорока років, то діяльність Пирогова на цій ниві виявилась вдвічі коротшою. Саме Бернгард Лангенбек змінив на посаді завідуючого кафедрою хірургії Берлінського університету знаменитого Діфенбаха, своїм вчителем його назвуть Теодор Більтрот, Йоганн Мікуліч, Ернст Бергман та інші.

Два геніальних хірурги Бернгард Лангенбек і Микола Пирогов не могли не зустрітися під час франко-пруської війни 1870 року, учасниками якої були. На цій війні вони обидва стали яскравими символами істинного гуманізму, зокрема по відношенню до пораненого солдата. Професор М.М.Теребинський пізніше напише: "Погляди та ідеї Пирогова проникали до нас і легше сприймалися з-за кордону, з школи німецьких хірургів, яка йшла вперед гігантськими кроками, і блискучим родоначальником якої є Бернгард Лангенбек, однодумець М.І.Пирогова з питань хірургії" [Теличкін, 2010].

Молодим сучасником М.І.Пирогова в Німеччині був професор Ернст Бергман - у майбутньому загальноновизнаний лідер німецьких хірургів. Він закінчив Дерптський університет, де впродовж 1835-1840 років працював М.І.Пирогов. Особиста їх зустріч відбулася в Берліні 1865 року. Бергман темпераментно пропагував досвід російської медичної науки і пироговські принципи військово-польової хірургії. В одному зі своїх виступів він мав мужність так охарактеризувати історичні корені німецької хірургії: "Не будемо ніколи забувати, що наша німецька хірургія будувалась на основі великої хірургії французької академії, і що вона особливо строго опирається на

анатомічні роботи росіянина Миколи Пирогова так само, як і на антисептичний метод англійця Джозефа Лістера". За те, що він віддав належне пріоритету російської хірургії, Бергман отримав зауваження від депутата рейхстагу Зінгера. Публічна відповідь професора Бергмана була сміливою і дотепною. Він іронічно зауважив, що сумніви у чистоті німецької крові не відносяться до наукової аргументації. "Будучи німцем за документальним сімейним родоводом, - зауважив Бергман, - він не вважає, що симпатії до росіян цьому можуть зашкодити, і зовсім не було б нічого поганого, якби він мав родинні зв'язки з Тургенєвим чи Пироговим. Незважаючи на те, що другу половину свого життя Ернст Бергман прожив далеко від своєї Батьківщини (народився у 1836 р. у Латвії), він не втрачав зв'язків з російською медициною. В листах до В.І.Розумовського він неодноразово висловлювався про своє бажання працювати в Росії. Будучи уже відомим вченим, Бергман приїхав до Петербурга на 100-річчю ювілей Військово-медичної академії, де виступив з промовою, в якій підкреслив, що успіхами у своїй роботі він зобов'язаний російській медицині, зокрема М.І.Пирогову, якого все життя вважав своїм учителем [Уткин, 1959].

Корифей хірургії М.І.Пирогов надзвичайно високо цінував медичну науку Франції. У його творах цитуються праці майже сотні французьких хірургів, анатомів, акушерів, фізіологів, винахідників інструментарію, організаторів військово-польової медичної служби: А.Паре (XVI ст.), Біша (XVIII ст.), Дюпюїтрена, Лісфранка, Ларрея (XVIII - XIX ст.) і багатьох інших, які були його сучасниками - Вельпо, Нелатона, Ертлу. Зі знаменитим А.Паре М.І.Пирогова об'єднувала думка про швидше і успішніше загоювання ран у воїнів-переможців, ніж у солдат переможеної армії. Ця концепція стала доказом впливу психіки на лікування патологічних процесів [Богоявленський, 1968].

У 1838 році М.І.Пирогов вирішив поїхати до Франції і ознайомитися з роботою відомих французьких хірургів Вельпо, Лісфранка, Ларрея, Жобера, Амюса та інших. У своїй заяві до Ради Дерптського університету він детально виклав причину своєї поїздки, підкреслюючи передові позиції французької медицини: "Не можна заперечувати, що окремі гілки практичної хірургії культивуються і удосконалюються завдяки блискучим відкриттям, переважно у Франції. Таким прикладом може бути літотрипсія, яка у наш час лише там досягла вищого ступеню досконалості ...".

М.І.Пирогов високо цінував відомого хірурга Дюпюїтрена, який був одним із засновників наукової хірургії у Франції. Очолюючи кафедру оперативної хірургії, він зробив декілька нових операцій, зокрема резекцію нижньої щелепи та описав переломи гомілки, які отримали його ім'я. Дюпюїтрена Пирогов не застав живим і ознайомився з роботою його учнів - Бландена і Жобера, яких назвав справжніми представниками сучасної хірургії.

Відвідуючи паризькі шпиталі, М.І.Пирогов спостері-

гає там величезну смертність, хоча на той час вона була характерною всім європейським країнам. Він знайомиться з паризькими хірургами, багато з яких практикували запрошення іноземних лікарів на свої платні домашні курси і бесіди. Суперечливі враження залишились у нього від таких хірургічних знаменитостей як Філлібер Ру, Лісфранк, Амюса. У "Щоденнику старого лікаря" він пише, що професор Лісфранк "...був у повному розумінні французький нахаба і крикун, рослий, плечистий, наділений таким голосом, який було чути за версту. Лісфранк лише тим і приваблював на свої клінічні лекції, що голосно кричав і грубо висловлювався проти всіх своїх товаришів по ремеслу".

Не всі лекції французьких хірургів, які відвідував М.І.Пирогов, задовольняли його. Більшість з них мали відносний характер, були багатослівними і не підкріплювалися демонстрацією навчально-наочних посібників та клінічними спостереженнями. З цього приводу він писав: "Що стосується моєї діяльності, то я твердо взяв собі за правило більше бачити, ніж чути. Те, що тут чуєш, часто суперечить тому, що бачиш. Тож я намагаюсь більше спостерігати шпитальну практику тутешніх хірургів, ніж відвідувати їх лекції. Завдяки цьому я маю ще й ту перевагу, що протягом одного ранку встигаю відвідати від двох до трьох шпиталів".

Найприємніше враження на М.І.Пирогова справив хірург Альфред Вельпо, який вирізнявся різнобічністю своїх медичних знань у галузі нормальної та патологічної анатомії, хірургії, оперативної хірургії, а також в акушерстві та ембріології. Уважно вивчивши працю М.І.Пирогова "Хірургічна анатомія артеріальних стовбурів і фасцій", Вельпо зрозумів, яке велике значення має новий анатомо-фізіологічний напрямок для розвитку хірургії [Калью, 1956].

Ось як описує М.І.Пирогов зустріч з Вельпо: "Коли я прийшов до нього вперше, то застав його за читанням двох перших випусків моєї "Хірургічної анатомії артерій і фасцій". Коли я йому відрекомендувався тихо, що я лікар з Росії, він одразу запитав мене, чи не знаю я професора з Дерпта Пирогова. І коли я йому пояснив, що є тим самим професором, Вельпо став нахвалювати мій напрямок у хірургії, мої дослідження фасцій, малюнки і таке інше" [Пирогов, 2008].

Перебуваючи в Парижі, М.І.Пирогов відвідав старішину французьких хірургів Домініка-Жана Ларрея, свого ідейного попередника зі стратегії військово-польової хірургії. Коли з ним зустрічався Пирогов, тому виповнилося 72 роки, а Пирогову йшов лише 28 рік. В особі М.І.Пирогова Ларрей побачив гідного продовжувача своєї справи. На прощання він обняв молодого професора і благословив його на великі справи. Це була зустріч двох великих військово-польових хірургів - теперішнього і майбутнього. Пирогов запам'ятав цю зустріч на все життя. Вперше ім'я Ларрея ми зустрічаємо в "Анналах відділення хірургічної клініки Дерптського університету", потім у "Звіті про подорож по Кавказу". Опису-

ючи всі випадки видалення плеча, М.І.Пирогов повідомив, що спосіб Ларрея значно кращий за спосіб Лісфранка. Слід зазначити, що найбільша кількість думок, висловлених Ларреем в першій третині XIX ст., викладені у фундаментальних працях М.І.Пирогова з військово-польової хірургії. Водночас Пирогов мав великі сумніви з приводу деяких способів діагностування і лікування, які застосовувались великим французьким хірургом [Леонов, 1992].

Визначальний вплив на розвиток французької хірургії першої половини XIX ст. мали ідеї Біша і Бруссе - прибічників локалістичного напрямку в обстеженні і лікуванні хірургічних хворих. Дотримуючись цього погляду, деякі відомі хірурги, серед яких був і член Паризької Академії, професор анатомії Амюса, висловлювали безглузді твердження з багатьох анатомо-хірургічних питань. В "Щоденнику ..." М.І.Пирогов так описує свою суперечку з Амюса: "Почувши на цих бесідах, куди Амюса запрошував всіх приїжджих до Парижа іноземних лікарів (серед яких були Естлі Купер і Діффенбах), що той все ще дотримується своєї неправдивої думки щодо будови сечового каналу у чоловіків, я розповів йому про результати мого дослідження на заморожених трупах, які суперечили його думці. І коли він безпідставно відхилив результати моїх досліджень, то я запропонував йому змагання на наступній лекції, для якої я взявся виготовити препарати, що мали довести справедливість мого твердження. Амюса, незважаючи на очевидність моїх доведень, не погоджувався ... Але для мене досить було і того, що я бачив, яким новим був для Амюса мій спосіб дослідження. Я задоволений був ще й тим, що решта присутніх молодих лікарів не були прибічниками Амюса" [Пирогов, 2008].

Перебування М.І.Пирогова в Парижі переконало його, що медична наука в Росії не відставала від західноєвропейської, як це стверджували офіційні представники наукових кіл Росії, а також багато зарубіжних вчених. Оцінюючи лікування хірургічних хворих у Франції, М.І.Пирогов приходив до висновку, що російські хірурги домоглися у цьому питанні не гірших, а навіть кращих, ніж французькі колеги, результатів.

Вихований на ідеях гуманізму, М.І. Пирогов прагнув широко застосовувати у практичній роботі новітні досягнення медичної науки. З цих позицій він засуджував поведінку деяких французьких хірургів, які були монополістами в галузі літотрипсії, незацікавленими в її поширенні серед хірургів і широкому втіленню в практику. Сподівання, які Пирогов покладав на поїздку до Парижа, не виправдалися. Спілкуючись з багатьма французькими медиками, він ще раз переконався у тому, що анатомо-фізіологічний і клініко-експериментальний напрямок вітчизняної хірургії був найпередовішим і найперспективнішим.

Повертаючись до стосунків М.І.Пирогова з німецькими вченими-медиками, слід зазначити, що дружні почуття і повне взаєморозуміння відчувались у знайомстві

Пирогова з видатним німецьким хірургом Теодором Більротом, з яким вперше він зустрівся у 1857 р. М.І.Пирогов був майже на 20 років старшим від Більрота. Але їх об'єднувало виключно високе розуміння обов'язку лікаря, бездоганна чесність у відношенні до своїх обов'язків перед суспільством, безмежна широта душі, добропорядність і сердечність. Дійсно, у Більрота з Пироговим було багато спільного, зокрема дружба з Бернгардом Лангенбеком, який спрямував кар'єру Більрота тим шляхом, на якому він здобув світове визнання. Очолюючи хірургічну клініку в Цюриху, Більрот складає детальний звіт про її роботу за 5 років. Саме тоді була запроваджена детальна форма запису історії хвороби, а також опис всієї операції, що на той час робилося вкрай рідко. Всі помилки і недопрацювання хірургів приховувалися. Пирогов схвально відгукнувся про звіт Більрота, відмітивши, що "Більрот насамперед мав мужність говорити правду". Ця якість "говорити правду" дуже ріднить Пирогова і Більрота. Відомо, що ще раніше, ніж його німецький колега, Пирогов на початку своєї Дерптської кар'єри видав "Аннали..." своєї клініки, де відкрито визнав багато помилок, які допускав у діагностуванні і лікувальній практиці.

За публікаціями Більрота Микола Іванович уважно слідкував і вивчав його клінічний досвід. У свою чергу, Більрот з інтересом спостерігав за успіхами М.І.Пирогова і одним із перших запровадив у практику екзартикуляцію гомілки у колінному суглобі за методом Пирогова. 1877 року Більрот відвідав Санкт-Петербург. В одному з листів він так характеризував петербурзькі лікарні: "Вони неперевершені, ми таких ніколи не побудуємо. Безумовно, Росії належить майбутнє в Європі". Більрот відносив успіхи лікарняної справи в Петербурзі до заслуг М.І.Пирогова.

М.І.Пирогов довіряв Більроту як клініцисту. У 1881 році після історичного вшанування Пирогова в Москві з нагоди 50-річчя його наукової діяльності, російські лікарі на чолі з М.В.Скліфосовським ретельно дослідили незаживаючу виразку в ротовій порожнині М.І.Пирогова. Був поставлений правильний діагноз ракової пухлини. М.І.Пирогову істинний діагноз не був повідомлений, однак лікарі наполягали на терміновій операції. Тому не випадково, коли виникла необхідність остаточного встановлення характеру захворювання і можливого оперативного втручання з приводу виразки на твердому піднебінні, відомий у усьому світі хірург М.І.Пирогов звернувся за консультацією саме до Теодора Більрота, як до визнаного авторитету в медицині і хірургії. Багато дечого у діагнозі колеги співпадало з висновками московських хірургів, однак правда хворому не була сказана. Оперативне втручання Більрот відхилив, зважаючи на вік і фізичний стан пацієнта. Знаково, що Теодор Більрот, перебуваючи в zenіті слави, зумів гідно оцінити заслуги свого колеги, зробивши такий напис на подарованому М.І.Пирогову портреті: "Поважний маестро Микола Пирогов! Правдивість і ясність в думках і почут-



тях, в словах і справах, - це східці тієї драбини, яка веде до обителі богів. Бути, як ви, сміливим і перекоханим наставником на цьому не завжди безпечному шляху, непохитно прямувати за Вами - моє найперше прагнення. Ваш щирий шанувальник і товариш Теодор Більрот. 14 червня 1881 р., Відень" [Теличкін, 1994].

Свою оцінку почуття, спричиненого сердечним написом, М.І.Пирогов виразив компліментами, також зафіксованими на подарунку Більрота. "Він, - писав Микола Іванович, - наш великий вчений і видатний розум. Його творчість визнано і оцінено. Нехай буде дозволено і мені виявитись таким же достойним і високо корисним його однодумцем і перетворювачем ...". Дружина М.І.Пирогова Олександра Антонівна до цих слів добавила: "Написане на цьому портреті пана Більрота належить моему чоловікові. Портрет висів у його кабінеті". Про це також повідомляє і доктор Фрагассі, який, відвідавши садибу М.І.Пирогова Вишня, бачив портрет в кабінеті покійного. Подальша доля портрета така. Він разом із багатьма іншими портретами відомих діячів вітчизняної і зарубіжної хірургії був надісланий О.А.Пироговою до музею, створеного 1897 року в Санкт-Петербурзі Товариством російських лікарів пам'яті Пирогова. Після закриття в 1938 році музею його колекція зберігалась у Військово-медичній Академії, звідки портрет надійшов до Військово-медичного музею, де і знаходиться сьогодні.

Лікар С.С.Шкляревський, який супроводжував М.І.Пирогова до Відня, так описує обставини, при яких портрет власноруч був подарований Більротом М.І.Пирогову: "... На третій день, він (Більрот) обідав у Миколи Івановича. Дружна, товариська і задушевна бесіда їх, здавалось, могла бути нескінченною. До вечора ми каталися у відкритому екіпажі по Пратеру; під час прогулянки захоплюючим розповідям Миколи Івановича не було кінця; вже стемніло, коли Більрот сів у свій екіпаж, який його чекав у парку, і душевно попрощався з М.І." [Шкляревський, 1882].

До речі, у Більрота також був портрет М.І.Пирогова. Після повернення 21 червня 1881 року з Відня М.І.Пирогов надіслав Т.Більроту із Вишні листа і свій портрет з автографом на звороті: "Благородна наша наука, але ще благородніший наш дух. Він творить, оцінює і визначає ступінь оцінки. Так само він надає мені змогу, порівнюючи, дати найвищу оцінку іншому спорідненому допитливому розуму, і при цьому настільки ж високо дорожити ним". У листі він також описує своє самопочуття, вказуючи на те, що "якщо навіть судилося статися найгіршому, я і тоді буду вдячний долі - точніше Божому провидінню - за щасливу можливість наблизитись до Вас і скористатись Вашою порадою ...". Листа М.І.Пирогов закінчує словами: "Це все, високоповажний дорогий друже, що я хотів Вам повідомити. Я надсилаю Вам, відповідно до Вашого бажання, також мій портрет на пам'ять. Бувайте здорові і не забувайте Вашого вірного послідовника. М.Пирогов". На подарова-

ному портреті Пирогова Більрот власноруч зробив такий напис: "Микола Пирогов. Ровесник Б.фон Лангенбека. Найвидатніший російський хірург. Він зробив правду надбанням хірургії, тому є для мене великим зразком. Більрот". Лист і фотографія зберігаються в Бібліотеці Віденського університету, в Архіві Королівського товариства лікарів [Теличкін, 2007].

В одній статті неможливо охопити всі зв'язки Пирогова з ученими інших країн. Цікавим є також його візит 1846 року до Відня для зустрічі з відомим анатомом Йосипом Гіртлем. Приводом до цього стала необхідність обговорити питання щодо організації анатомічного інституту при МХА. Клопотання про створення такого інституту, підписане М.І.Пироговим, Карлом Бером і Карлом Зейдліцем, зустріло опір в Росії, однак Йосип Гіртль підтримав ідею М.І.Пирогова і рекомендував прозектором майбутнього анатомічного інституту В.Л.Грубера, згоду якого було отримано. Співпраця М.І.Пирогова і В.Л.Грубера принесла свої загалом визнані плоди.

Досить згадати дуже виразний приклад популярності М.І.Пирогова як лікаря. 1862 року був важко поранений герой Італії Джузеппе Гарібальді, загоювання рани нижньої кінцівки проходило надто повільно. Італійські хірурги на чолі з визнаним спеціалістом Палуніані були змушені звернутися за консультацією до зарубіжних хірургів Нелатона і Петриджа. Але рана не загоювалась. Тоді було прийнято рішення звернутися по допомогу до М.І.Пирогова, який у цей час перебував у Гейдельберзі. Огляд пораненої гомілки російським професором виявився рятівним, чому сприяли досвід і мудрість М.І.Пирогова. Було визначене точне місце знаходження кулі, рішуче відхилена сама думка про ампутацію. М.І.Пирогов намітив план лікування і передбачив благополучний результат. Незабаром Гарібальді одужав. С.М.Белкін у своїй статті відтворив текст листа М.І.Пирогову з Італії від 26 листопада 1862 р., підписаний хірургом Ріпарі. Цей текст був продиктований Гарібальді.

"Милостивий пане! Генерал Гарібальді доручив мені сповістити Вас про отримання Вашого листа і дякує за дорожочні поради, які Ви йому надали. Видалення кулі відбулося дуже благополучно. Без зусиль і майже безболісно осколок кістки, який закривав кулю, відійшов дуже легко. Генерал буде навки Вам вдячний за виявлені до нього турботи".

Ідея запрошення М.І.Пирогова до хворого Гарібальді не була випадковою. Молоді італійські лікарі проходили стажування у Дерптському університеті тоді, коли там працював М.І.Пирогов. Досить пікантний прецедент відбувся з одним італійцем, який, спостерігаючи за операцією російського хірурга, вигукнув, вражений його майстерністю: "Ви або дідько, або Пирогов". В кулуарах університету ця репліка ще довго зберігалася. Про неї згадував академік М.І.Бурденко, який набагато пізніше навчався в Дерптському університеті [Белкін, 1960].

Отже, протягом 40-70 років XIX ст. відомість М.І.Пирогова як неперевершеного хірурга і клініциста-нова-

тора стала загальноновизнаною. Його праці з анатомії і хірургії, патології і воєнної медицини часто слугували керівництвом для багатьох зарубіжних вчених.

Тісні стосунки мав М.І.Пирогов з польськими медиками. З числа лікарів-хірургів - вихованців російських медичних шкіл - особливо виділявся Полікарп Гірштовт, який народився у Польщі, а медичну освіту отримав в Санкт-Петербурзькій медико-хірургічній академії. В 1854-1855 рр. під час Кримської війни він працював хірургом у шпиталі під керівництвом М.І.Пирогова. Там же військовим хірургом працював і М.П.Дземішкевич, який проходив стажування на базі хірургічної клініки М.І.Пирогова в Санкт-Петербурзі і асистував йому під час складних операцій. Про них Пирогов відгукувався як про невтомних і вправних хірургів. Зокрема М.П.Дземішкевич одним із перших повторив багато його операцій і першим зробив ампутацію за методом М.І.Пирогова.

Із польських хірургів, вихованців Московського університету, заслуговує на увагу І.І.Мінкевич. В 1851-1853 рр. він був асистентом у хірургічній клініці М.І.Пирогова, а з початком Кримської війни призначений головним лікарем тимчасового шпиталю в Севастополі. Перед відправленням М.І.Пирогов влаштував йому іспит, після якого власноруч написав: "На публічному випробуванні, проведеному у присутності директора військово-медичного департаменту і президента Імператорської Медико-хірургічної академії, Мінкевич показав відмінне знання справи... і велику спритність у проведенні операції видалення ноги із суглоба ступні за методом професора Пирогова. На моє переконання, на Мінкевича можуть бути покладені обов'язки управління хірургічним відділенням у військово-шпитальній практиці. Пирогов". До речі, Мінкевич перший відмітив безсумнівну перевагу гіпсової пов'язки М.І.Пирогова [Шапино, 1962].

У 1877 р. під час російсько-турецької війни М.І.Пирогов відвідав румунські військово-польові шпиталі. Він дуже добре відгукнувся про румунських лікарів, відзначивши їх гарну роботу з організації надання медичної допомоги.

Свій досвід і спостереження М.І.Пирогов узагальнив у монографії "Військово-лікарська справа і приватна допомога на театрі війни в Болгарії і в тилу діючої армії в 1877-1878 рр.". Румунський лікар Т. Майер 1900 року видає монографію "Санітарна служба у 1877-1878 рр.", в якій часто користується вищезгаданою працею М.І.Пирогова і цитує його вислови [Герман, 1972].

Іноземних вчених-медиків вражало оперативне мистецтво великого хірурга, новаторські ідеї, вони беззаперечно визнавали його талант, але були у М.І.Пирогова і заздрісники, і недоброзичливці, і недруги, яких завжди багато у нестандартно мислячих людей. Це Геррен, Росс і Фішер у Німеччині, Сайм у США, Фергюсон у Англії та багато інших.

В ХХ ст. у працях іноземних істориків медицини М.І.Пирогову відводилось заслужене місце, однак у багатьох

випадках істина перекручувалась. Зокрема стосовно сестри милосердя англійки Флоренс Найтінгейл, коли підкреслювалось, що під час Кримської війни він був лише її дублером, хоч очевидно є принципова різниця між створеним в Росії М.І.Пироговим вперше в світі державним інститутом сестер милосердя і приватною сестринською медичною службою, яку організувала в Криму Найтінгейл. Сам М.І.Пирогов неодноразово закликав дотримуватися історичної правди [Куприянов, 1995].

Гіпсова пов'язка, запропонована 1852 року М.І.Пироговим, одразу привернула до себе увагу за рубежом. Але Європа не одразу визнала першість М.І.Пирогова, велось також багато дискусій з приводу його монографії "Про наліпну гіпсову пов'язку" [Оборин, 1960].

Під час Кримської війни для транспортування та лікування М.І.Пирогов застосував гіпсові пов'язки, зокрема при резекції суглобів. Та через дев'ять років після цієї війни "французькі лікарі в Страсбурзі показують мені самому, як новину, накладання гіпсової пов'язки (д-р Геррот)", - напише він пізніше у своїй автобіографії [Компанець, Недоризанюк, 1995].

Ставлення М.І.Пирогова до питання пріоритету завжди базувалося на почутті патріотизму, історичної справедливості і чесності. 30 травня 1852 року М.І.Пирогов зробив першу операцію, а в 1854 році опублікував працю "Кістково-пластичне видовження кісток гомілки при видаленні ступні". Ця операція стала початком кістково-пластичної хірургії, однак за кордоном її зустріли неоднозначно. Якщо Лангенбек, Більрот та інші після неодноразового її проведення отримали чудові результати і високо її оцінили, то проти виступили французи, англійці, американці лише тому, що розроблені ними протези вимагали коротшої кульги, ніж та, яку отримували в результаті пироговської операції. Відповідаючи недоброзичливцям, Пирогов писав про свої операції: "Її (операції) достоїнство не в способі ампутації, а в остеопластиці; важливий принцип, доведений нею без сумніву, що кусок однієї кістки, поєднуючись з м'якими частинами, приростає до другої і слугує до видовження і роботи органу" [Пирогов, 1944].

Водночас праці М.І.Пирогова з кісткової пластики мали великий вплив на німецького хірурга А.Біра, який зробив значний внесок в розвиток кістково-пластичної хірургії. Він гідно оцінив і розвинув ідею Пирогова про кісткову пластику і збагатив хірургію багатьма оригінальними операціями. Свідченням такого впливу є запропоновані Біром самостійні методи, основані на геніальній ідеї Пирогова, і безпосередня модифікація самої пироговської операції [Руденко, 1967].

М.І.Пирогов сконструював свою модель остеотома для операцій на кістках і користувався ним з 1845 року, але його ідею в 1864 році привласнив Гюнтер - "винайшовши" схожий остеотом.

"Я першим ввів сортування поранених на севастопольських перев'язочних пунктах і ліквідував цим пануючий там хаос. Я пишаюсь цією заслугою, хоча її і

"забув" Х.Я.Гюббенет", - напише М.І.Пирогов про при-  
власнення цим хірургом ідеї сортування поранених че-  
рез дев'ять років після Кримської війни [Компанець,  
Недорізанюк, 1995].

Дослідницька і практична робота Джозефа Лістера  
над створенням системи антисептичних заходів трива-  
ла з 1860 по 1867 рік. Хоч вона продовжувалась і далі,  
але офіційною датою відкриття Лістера вважається 1867  
р. До цього часу вже було багато відомо про ранову  
інфекцію, родову лихоманку та способи боротьби з цим  
злом. М.І.Пирогов на Кримській війні відділяв поране-  
них, які уже мали піємію, від незаражених і проводив  
низку організаційних заходів, що перешкоджали масо-  
вому зараженню (спалювання брудної білизни, провітрю-  
вання приміщень, заміна дерев'яного посуду металі-  
чним, використання йоду, хлорного вапна тощо). Відбу-  
лося також геніальне відкриття Луї Пастера і доведено,  
що бродіння і гниття викликаються мікроорганізмами.  
Лістеру були відомі праці його попередників, на які він  
посилався і відносився до авторів з великою повагою.  
Без сумніву, пріоритет першовідкривача має сприйма-  
тися, в першу чергу, як результат колективних зусиль  
багатьох експериментаторів і професіоналів. Розкрит-  
тя суті асептики і антисептики, як і запровадження нар-  
козу у хірургію - підсумок новаторських зусиль великої  
кількості учених всього світу, серед яких першою ве-  
личиною був М.І.Пирогов.

Слід зазначити, що антисептична система Лістера,  
заходи з профілактики родової лихоманки О.Холмса і  
І.Земельвейса, організаційні заходи з боротьби з рано-  
вою піємією Пирогова були зустрінуті більшістю колег і  
чиновників не лише недружелюбно, але й вороже. І  
якщо Лістер і Холмс з цієї боротьби вийшли перемож-  
цями, то Земельвейс захворів розладом психіки, а Пи-  
рогов припинив свою хірургічну діяльність у 46-річно-  
му віці [Григорович, 2008].

На жаль, не так часто і з меншим ентузіазмом зга-  
дується ім'я М.І.Пирогова, як великого анатома, у сучас-  
них дослідженнях зарубіжних вчених з історії анатомії.  
Треба віддати належне, що його праця з хірургічної  
анатомії артеріальних стовбурів і фасцій і сьогодні ре-  
комендується молодим хірургам Німеччини та інших  
країн з похвальними коментарями.

У Паризькій академії наук 19 вересня 1853 року було

зроблено повідомлення про "Топографічну анатомію"  
М.І.Пирогова, де він заявляв про свій пріоритет у  
відкритті "льодової анатомії" - розпилів заморожених  
препаратів та "скульптурної анатомії". Втім, трьома ро-  
ками пізніше, ця ж Академія автором методу назвала  
Лежандра, жодним словом не згадавши справжнього  
автора "льодової анатомії". "Моя праця мовби не існу-  
вала для академії", - писав М.І.Пирогов. Однак, попри  
все, міжнародну славу здобув геніальний вчений саме  
завдяки створеному ним неперевершеному атласу "Ілю-  
стрована топографічна анатомія розпилів, здійснених у  
трьох напрямках через заморожене тіло людини", над  
яким працював 8 років. Саме цю працю відомий росі-  
йський анатом М.О.Батуєв назвав вершиною слави  
М.І.Пирогова. Атлас став справжнім пам'ятником світо-  
вої медичної історіографії [Батуєв, 1911]. Сьогодні є  
можливість порівняти естампи анатомічних зрізів з кар-  
тинами зрізів, отриманих за допомогою комп'ютерного  
томографа - томограмами. Незважаючи на вкрай об-  
тяжливі труднощі і технічні проблеми того часу, М.І.Пи-  
рогова справедливо можна вважати попередником  
тріумфу комп'ютерної томографії.

У творчій спадщині М.І.Пирогова вчені і організато-  
ри охорони здоров'я зарубіжних країн відкрили нові  
шляхи і засоби прогресивного розвитку медицини. Так,  
у Парижі на медичному факультеті університету був  
введений курс експериментальної хірургії. У США ство-  
рений Рокфеллерівський інститут експериментальної  
хірургії. Фундаментальної модернізації зазнала військо-  
во-польова медицина, розпочався і продовжується вра-  
жаючий прогрес інструментальних досліджень і опера-  
тивної техніки. З'явилися нові науки, зокрема, транс-  
плантологія. Новаторські тенденції М.І.Пирогова, підхоп-  
лені хірургами ХХ ст., призвели до нечуваних успіхів:  
здійснення найскладніших операцій на серці, головно-  
му мозку, інших органах людського тіла. Його пророче  
передбачення панування в майбутньому медицини  
профілактичної і як науки, і як системи практичної діяль-  
ності, стало аксіомою сучасності. Пророчими стали та-  
кож слова М.І.Пирогова: "Час розсудить і оцінить краще  
за нас і наші переконання, і наші дії... І тому, якщо ми  
вірно служили ідеї, яка вела нас до істини, то будемо  
сподіватися, що плин часу не забере її разом з нами"  
[Пирогов, 1914].

### **Література**

- Батуєв Н.А. //Русский врач.- 1911.-  
№21.- С897-901; №22.- С.933-939.  
Белкин М.С. Новое о лечении Н.И.Пиро-  
говым Джузеппе Гарибальди /  
М.С.Белкин //Воен.-медиц.журн.-  
1960.- №11.- С.36.  
Богоявленский Н.Я. Из истории русско-  
французских медицинских связей  
до XIX ст. /Н.Я.Богоявленский //  
Сов. здравоохр.- 1968.- №3.- С.25.  
Бурденко Н.Н. К исторической характе-  
ристике академической деятельно-  
сти Н.И.Пирогова /Н.Н.Бурденко //  
Хирургия.- 1937.- №2.- С.3-6.  
Герман С.М. Російсько-румунські ме-  
дичні зв'язки до встановлення не-  
залежності Румунської держави в  
1877 р. /Герман С.М.- Асклепий.-  
1972.- С.117.  
Григорович И.Н. Антисептика и Джозеф  
Листер /И.Н.Григорович //Хирур-  
гия. 2008.- №3.- С.77-78.  
Гуманенко Э.К. Н.И.Пирогов - осново-  
положник военно-полевой хирургии  
/Э.К.Гуманенко, В.С.Антипенко /В  
кн.: Николай Иванович Пирогов.  
Очерки жизни и творчества.- СПб.,  
2010.- С.82.  
Експонат № 664 Национального музею-  
садиби М.І.Пирогова.  
Калью П.И. Н.И.Пирогов о французской  
хирургии первой половины XIX  
века /П.И.Калью //Нов. хирург. ар-  
хив. 1956.- №6.-С.45-48.  
Компанець В.С. Недорізанюк О.М. Про  
пріоритети М.І.Пирогова //Пиро-

- говські читання. Вінниця. -1995.- С.33, 35.
- Куприянов В.В. Заслуги Н.И.Пирогова в медицине и их оценка зарубежными учеными //Пироговские чтения. Винница, 1995.- С.37-38.
- Куприянов В.В. Историческое значение Н.И.Пирогова по отзывам иностранных ученых /В.В.Куприянов // Вестник РГМУ.- М., 1997.- №1(3).
- Леонов И.Т. Д.-Ж.Ларрей и Н.И.Пирогов /И.Т.Леонов //Вестник хирургии.- СПб, 1992.- С.117-119.
- Мирский М.Б. Докторская диссертация великого хирурга /М.Б.Мирский // Совр. здравоохран.- М., 1986.- №12.- С.57-59.
- Пирогов Н.И. Вопросы жизни. Дневник старого врача /Пирогов Н.И.- СПб.: ВМА, 2008.- С.301, 346, 347.
- Пирогов Н.И. Севастопольские письма и воспоминания. -М., 1950. -С.545, 546.
- Пирогов Н.И. При прощании с Киевским учебным округом. Соч.в 2 т.- К., 1914.-Т.1.- С.914.
- Руденко А.К. Развитие идей Н.И.Пирогова о костной пластике в трудах Августа Бира / Руденко А.К. //Вестник хирургии.- 1967.- №10.- С.140-143.
- Теличкин И.А. История двух портретов / И.А.Теличкин //Асклепий.- 2007.- №1.- С.11-18.
- Теличкин И.А. Немецкий хирург Бернгард Лангенбек /И.А.Теличкин // Асклепий. 2010.- №1.-С.7-18.
- Теличкин И.А. Теодор Бильрот /И.А.Теличкин //Хирургия.- 1994.- №11.- С.52,53.
- Труды XI съезда Общества русских врачей в память Н.И.Пирогова.- СПб., 1911.-Т.1.- С.21.
- Матоушек М. //Сов. здравоохран.- М., 1959.- №7.-С.143-147.
- Оборин Н.А. Первые отзывы о Пироговской гипсовой повязке в зарубежной медицинской литературе // Врачебное дело.- Киев.- 1960.- №11.- С.23-34.
- Пирогов Н.И. Начала общей военно-полевой хирургии. 1944, Ч.II - С.189
- Уткин В.В. Эрнст Бергман. Из истории медицины /В.В.Уткин.- Рига, 1959.- С.291-292.
- Хазанов А.Н. К 130-летию "целлюлярной патологии" Р.Вирхова /А.Н.Хазанов //Из истории медицины.- Рига, 1989.- С.181-182.
- Шапиро И.Я. Из истории содружественной работы русских и польских ученых в области хирургии в XIX в. / И.Я.Шапиро //Вестн. Хирургии.- 1962.- №10.- С.114-121.
- Шкляревский С. История болезни Н.И.- Пирогова /С.Шкляревский //Врач.- 1882.- №10.- С.160.
- Якобсон С.Я. Н.И.Пирогов и зарубежная медицинская наука /Якобсон С.Я.- М., 1955.- С.18-39.

© Мнихович М.В., Кактурский Л.В., Вернигородский С.В., Каминская Н.А., Мигляс В.Г.

УДК: 617-057.4:7.041.5

## **БОЛЕЗНЬ, СМЕРТЬ, БАЛЬЗАМИРОВАНИЕ И СОХРАНЕНИЕ ТЕЛА НИКОЛАЯ ИВАНОВИЧА ПИРОГОВА (К 130-ЛЕТИЮ СО ДНЯ СМЕРТИ Н.И.ПИРОГОВА)**

**Мнихович М.В.<sup>1</sup>, Кактурский Л.В.<sup>1</sup>, Вернигородский С.В.<sup>2</sup>, Каминская Н.А.<sup>2</sup>, Мигляс В.Г.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Учреждение Российской академии медицинских наук, Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, (ул. Щюрупы, 3 г.Москва, 117418, Российская Федерация); <sup>2</sup>Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова (ул.Пирогова, 56, г.Винница, 21018, Украина); <sup>3</sup>Ужгородский национальный университет, медицинский факультет, (ул. Подгорная, 46, г. Ужгород, 88000, Украина)

*"Я имею некоторое право на благодарность, если не теперь, то может быть когда-нибудь после..."*

*Н.И.Пирогов*



В 1881 году врачебной, научной и общественной деятельности Н.И.Пирогова исполнилось ровно 50 лет. Сообщение о предстоящем юбилее ученого появилось в газетах еще в 1880 году, поэтому некоторые частные лица и организации прислали поздравления Пирогову в Вишню [Бусырев, 1974; Геселевич, 1976]. На киевском

вокзале проводить Н.И.Пирогова собрались врачи, представители медицинского факультета университета. В Москву Н.И.Пирогов приехал 22 мая 1881 года, где состоялось торжество. Чествование состоялось в Москве, где Пирогов родился. Вагон, в котором ехали хирург с женой, был украшен гирляндами цветов. На вокзале в столице его встретила огромная толпа [Кульчицкий и др., 1981; Брежнев, 1990]. Люди кричали: "Да здравствует патриарх русской хирургии!", "Слава русскому корифею Пирогову!" В волнении Николай Иванович произнес: "Неужели я им еще так важен. И нужен? ..." [Рыбаков, 1981]. Присутствовавший на юбилее Илья Репин писал: "Это было необыкновенное торжество. Да и как иначе, ведь Пирогов - гений! Да, несомненный гений! Таким останется и для нас, и присных, и во веки веков!" Репин проявлял глубокий интерес к личности Пирогова и стремился воссоздать образ великого ученого на полотне.

- говські читання. Вінниця. -1995.- С.33, 35.
- Куприянов В.В. Заслуги Н.И.Пирогова в медицине и их оценка зарубежными учеными //Пироговские чтения. Винница, 1995.- С.37-38.
- Куприянов В.В. Историческое значение Н.И.Пирогова по отзывам иностранных ученых /В.В.Куприянов // Вестник РГМУ.- М., 1997.- №1(3).
- Леонов И.Т. Д.-Ж.Ларрей и Н.И.Пирогов /И.Т.Леонов //Вестник хирургии.- СПб, 1992.- С.117-119.
- Мирский М.Б. Докторская диссертация великого хирурга /М.Б.Мирский // Совр. здравоохран.- М., 1986.- №12.- С.57-59.
- Пирогов Н.И. Вопросы жизни. Дневник старого врача /Пирогов Н.И.- СПб.: ВМА, 2008.- С.301, 346, 347.
- Пирогов Н.И. Севастопольские письма и воспоминания. -М., 1950. -С.545, 546.
- Пирогов Н.И. При прощании с Киевским учебным округом. Соч.в 2 т.- К., 1914.-Т.1.- С.914.
- Руденко А.К. Развитие идей Н.И.Пирогова о костной пластике в трудах Августа Бира / Руденко А.К. //Вестник хирургии.- 1967.- №10.- С.140-143.
- Теличкин И.А. История двух портретов / И.А.Теличкин //Асклепий.- 2007.- №1.- С.11-18.
- Теличкин И.А. Немецкий хирург Бернгард Лангенбек /И.А.Теличкин // Асклепий. 2010.- №1.-С.7-18.
- Теличкин И.А. Теодор Бильрот /И.А.Теличкин //Хирургия.- 1994.- №11.- С.52,53.
- Труды XI съезда Общества русских врачей в память Н.И.Пирогова.- СПб., 1911.-Т.1.- С.21.
- Матоушек М. //Сов. здравоохран.- М., 1959.- №7.-С.143-147.
- Оборин Н.А. Первые отзывы о Пироговской гипсовой повязке в зарубежной медицинской литературе // Врачебное дело.- Киев.- 1960.- №11.- С.23-34.
- Пирогов Н.И. Начала общей военно-полевой хирургии. 1944, Ч.II - С.189
- Уткин В.В. Эрнст Бергман. Из истории медицины /В.В.Уткин.- Рига, 1959.- С.291-292.
- Хазанов А.Н. К 130-летию "целлюлярной патологии" Р.Вирхова /А.Н.Хазанов //Из истории медицины.- Рига, 1989.- С.181-182.
- Шапиро И.Я. Из истории содружественной работы русских и польских ученых в области хирургии в XIX в. / И.Я.Шапиро //Вестн. Хирургии.- 1962.- №10.- С.114-121.
- Шкляревский С. История болезни Н.И.- Пирогова /С.Шкляревский //Врач.- 1882.- №10.- С.160.
- Якобсон С.Я. Н.И.Пирогов и зарубежная медицинская наука /Якобсон С.Я.- М., 1955.- С.18-39.

© Мнихович М.В., Кактурский Л.В., Вернигородский С.В., Каминская Н.А., Мигляс В.Г.

УДК: 617-057.4:7.041.5

## **БОЛЕЗНЬ, СМЕРТЬ, БАЛЬЗАМИРОВАНИЕ И СОХРАНЕНИЕ ТЕЛА НИКОЛАЯ ИВАНОВИЧА ПИРОГОВА (К 130-ЛЕТИЮ СО ДНЯ СМЕРТИ Н.И.ПИРОГОВА)**

**Мнихович М.В.<sup>1</sup>, Кактурский Л.В.<sup>1</sup>, Вернигородский С.В.<sup>2</sup>, Каминская Н.А.<sup>2</sup>, Мигляс В.Г.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Учреждение Российской академии медицинских наук, Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, (ул. Щюрупы, 3 г.Москва, 117418, Российская Федерация); <sup>2</sup>Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова (ул.Пирогова, 56, г.Винница, 21018, Украина); <sup>3</sup>Ужгородский национальный университет, медицинский факультет, (ул. Подгорная, 46, г. Ужгород, 88000, Украина)

*"Я имею некоторое право на благодарность, если не теперь, то может быть когда-нибудь после..."*

*Н.И.Пирогов*



В 1881 году учебной, научной и общественной деятельности Н.И.Пирогова исполнилось ровно 50 лет. Сообщение о предстоящем юбилее ученого появилось в газетах еще в 1880 году, поэтому некоторые частные лица и организации прислали поздравления Пирогову в Вишню [Бусырев, 1974; Геселевич, 1976]. На киевском

вокзале проводить Н.И.Пирогова собрались врачи, представители медицинского факультета университета. В Москву Н.И.Пирогов приехал 22 мая 1881 года, где состоялось торжество. Чествование состоялось в Москве, где Пирогов родился. Вагон, в котором ехали хирург с женой, был украшен гирляндами цветов. На вокзале в столице его встретила огромная толпа [Кульчицкий и др., 1981; Брежнев, 1990]. Люди кричали: "Да здравствует патриарх русской хирургии!", "Слава русскому корифею Пирогову!" В волнении Николай Иванович произнес: "Неужели я им еще так важен. И нужен? ..." [Рыбаков, 1981]. Присутствовавший на юбилее Илья Репин писал: "Это было необыкновенное торжество. Да и как иначе, ведь Пирогов - гений! Да, несомненный гений! Таким останется и для нас, и присных, и во веки веков!" Репин проявлял глубокий интерес к личности Пирогова и стремился воссоздать образ великого ученого на полотне.

Во время торжеств художник написал портрет юбиляра. Кроме того, Репин сделал зарисовки для работы над бюстом ученого, который он затем вылепил. Городская дума присвоила Н.И.Пирогову звание "Почетный гражданин города Москвы" [Мирский, 1997]. Он был пятым, кому присваивалось это почётное звание. И.М.Сеченов назвал Николая Ивановича "славным гражданином своей земли". Россия отдавала почести великому сыну [Тарасов, 1978; Кульчицкий и др., 1981; Серебренников, 1989]. Это была последняя встреча великого ученого со своими коллегами, учениками.

Заключительный день юбилейного торжества был омрачен усилением предсмертной болезни Николая Ивановича. Потеряв за год до того последний коренной зуб правой верхней челюсти, он отказывался вставить искусственные зубы. На месте выпавших коренных зубов стала развиваться язва, которую Пирогов заметил в начале юбилейного года, но не придавал ей тогда особенного значения, т.к. не было никаких выделений, хотя, Николай Иванович, обратил внимание на боль и раздражение твердого неба. Вскоре образовалась язвочка с ровными плотными краями, на что он пожаловался жене [Даль, 1956, 1981; Осипов, 1997]. Чтобы от него не пахло табаком, а, как известно, Николай Иванович был заядлый курильщик, он полоскал рот горячей водой - и посчитал, что это ожог. Александра Антоновна рассказывала: "Я осмотрела предполагаемое место ожога и заметила за правым верхним клыком на твердом нёбе, недалеко от зубного дупла, маленький серовато-белый нарывчик величиною с чечевицу; при надавливании он вызывал боль, и вокруг него образовался кирпичного цвета круг величиной с гривенник". Пирогов сказал: "В конце концов, это как будто рак".

Больной Н.И. Пирогов, по совету доктора С.Шкляревского, врача Киевского военного госпиталя, который вел историю болезни великого Пирогова и связывал начало недуга с потерей Н.И.Пироговым 3-го коренного зуба верхней челюсти весной 1880 года, перешел на молочную диету. Его пищей стали преимущественно каши, почти всю жизнь он страдал "катаром" кишечника, "заработанным" еще в дерптский период, и старался соблюдать диету, время от времени оставлял курение сигар, пил щелочные воды "Эссенцики №17" и "Виши". Язвочку на верхней челюсти можно было бы связать и с тем, что, по свидетельству С.С.Шкляревского, правый верхнечелюстной альвеолярный отросток оказался несколько больше левого - из-за неравномерной атрофии, связанной с одновременным выпадением зубов и постоянная травматизация могла привести к очагу воспаления.

Ощущение и вид болезненного места, по словам Пирогова, напоминали сначала просто ссадину или незначительный ожог слизистой на небе, но "затем ссадина довольно быстро приняла вид отверстия и казалась как бы входом во вполне возможный в данном месте зубной свищ, но ни каналов, ни выделения гноя

положительно не было" [Шкляревский, 1882]. Опытный врач, Н.И.Пирогов понял, что развивается злокачественный процесс, но никому о том не говорил и не писал. Даже в разговорах с женой избегал этой темы, не жаловался на болезненное ощущение, а продолжал спокойно работать. Окружающим казалось, что Пирогов совершенно здоров. Съезжались множество больных, осаждали его дом. Он не умел отказывать в совете и помощи. Однако мысль о том, что патологический процесс прогрессирует, беспокоила. Доктор исключил из еды раздражающие вещества, щелочные воды, вино, избегал твердой пищи. Выпивал через трубочку до 8 стаканов молока в день. По пути в Одессу заехал в Вишню врач И.В.Бертенсон (друг и биограф Н.И.Пирогова). Осмотрев полость рта, он равнодушным тоном произнес: "Все это пустяки, и скоро опять заживет ...". Но в Одессе не скрыл от друзей, что природа заболевания - раковая [Даль, 1981; Собчук и др., 2005]. Вместо одной язвочки на слизистой нёба образовались уже две. Пирогов принимает различные методы, чтобы защитить очаги изъязвления от травмы: пользуется кусочками клеенки и протективом Листера (тонкий шелк, пропитанный 5% раствором карболовой кислоты в смолистых веществах). Он еще не чувствует упадка сил. Нашел способ, которым пользовался до конца жизни: он брал фильтровальную бумагу, смачивал ее в густом отваре льняного семени и накладывал на язвы. Иногда добавлял в отвар 2 капли карболовой кислоты, а в последующем - настойку опия и даже раствор уксуснокислого морфина. Постепенное увеличение дозы морфина свидетельствовало о нарастающих болях. Чтобы заглушить их, он делал эти наклейки и ночью.

Тем не менее, язвочка увеличивалась. Попытки прикрывать ее кусочками фильтровальной бумаги, смазанной и пропитанной густым отваром льняного семени, не дали ни заживляющего, ни болеутоляющего эффекта [Шкляревский, 1882; Даль, 1981; Собчук и др., 2005]. Волнительные переживания на 50-летнем юбилее, на короткий срок отвлекли от болезни.

Первыми консультантами по болезни Николая Ивановича были Н.В.Склифосовский и И.В.Бертенсон [Даль, 1981; Шкляревский, 1882].

24 мая 1881 г. Николая Ивановича осмотрел Н.В.Склифосовский. Профессор сказал С.Шкляревскому: "Ни малейшего сомнения быть не может, что язвы злокачественные, что существует новообразование эпителиального характера. Необходимо оперировать как можно скорее, иначе неделя-другая - и будет уже поздно...". Это сообщение как гром поразило Шкляревского, он не решился сказать правду даже жене Пирогова - Александре Антоновне. Конечно, с трудом можно предположить, что Н.И.Пирогов, блестящий хирург, высоко квалифицированный диагност, через руки которого прошли десятки онкологических больных, не мог сам поставить диагноз.

25 мая 1881 года в Москве, состоялся консилиум,

состоявший из профессора хирургии Харьковского университета В.Ф.Грубе, профессора хирургии Дерптского университета Э.К.Валя, и двух петербургских профессоров Э.Э.Эйхвальда и Е.И.Богдановского, которые, пришли к заключению, что у Николая Ивановича рак, положение серьезное, нужно быстрее оперироваться [Даль, 1981; Саркисов, Серебренников, 1985; Собчук и др., 2005]. Председательствовавший на консилиуме профессор Н.В.Склифосовский, сказал: "Теперь я удалю все дочиста в 20 минут, а через две недели это едва ли будет возможно". Все с ним согласились.

Но кто найдет в себе смелость сообщить об этом Николаю Ивановичу? Склифосовский попросил Эйхвальда, учитывая, что с его отцом Пирогов был в тесной дружбе и свое отношение перенес на сына. Тот категорически запротестовал: "Я?.. Ни за что!". Пришлось сделать это самому.

Вот как описывает сцену Николай Склифосовский: "...Я боялся, что голос мой дрогнет и слезы выдадут все, что было на душе..." "Николай Иванович! - начал я, пристально смотря ему в лицо. - Мы решили предложить вам вырезать язву". Спокойно, с полным самообладанием, выслушал он меня. Ни одна мышца на лице его не дрогнула. Мне показалось, что передо мною восстал образ мудреца древности. Да, только Сократ мог выслушать с такою же невозмутимостью суровый приговор о приближающейся смерти!

Настало глубокое молчание. О, этот страшный миг!.. Я до сих пор с болью ощущаю его.

- Прошу вас, Николай Васильевич, и вас, Валь,- сказал нам Николай Иванович,- сделать мне операцию, но не здесь. Мы только что кончили торжество, и вдруг затем тризну! Вы можете приехать ко мне в деревню?..

Разумеется, мы отвечали согласием. Операции, однако, не суждено было сбыться..."

Как и все женщины, Александра Антоновна еще надеялась, что спасение возможно: а вдруг диагноз ошибочный? Возможно, она просто захотела разубедить мужа. Вместе с сыном Н.Н.Пироговым, она убедила мужа поехать к знаменитому хирургу Теодору Бильроту в Вену на консультацию и сопровождает его в поезде вместе с личным врачом С.Шкляревским.

14 июня 1881 года состоялась новая консультация. После тщательного осмотра Т.Бильрот признал диагноз правильным, но, учитывая клинические проявления заболевания и возраст пациента, успокоил, что грануляции мелкие и вялые, и ни дно, ни края язв не имеют вида злокачественного образования [Бусырев, 1974; Шабунин, 1989; Осипов, 1997].

Расставаясь с именитым пациентом, Т.Бильрот сказал: "Истина и ясность в мышлении и чувстве как на словах, так и на деле являются ступеньками лестницы, которые ведут человечество в лоно богов. Следовать за Вами, как смелым, так и уверенным вождем, на этом не всегда безопасном пути было всегда моим глубоким стремлением".

Следовательно, Т.Бильрот осмотревший больного, убедившись в тяжелом диагнозе, однако понял, что операция невозможна из-за тяжелого морального и физического состояния больного, поэтому он "отверг диагноз", поставленный российскими врачами. Этот "обман" "воскресил" Пирогова: "Ну, если Вы мне это говорите - то я успокаиваюсь". Безусловно, у многих возникал вопрос, как мог опытный Теодор Бильрот проглядеть опухоль и не сделать операции? Понимая, что он должен открыть причину собственной святой лжи, Бильрот прислал Д.Выводцеву письмо, в котором объяснил: "Моя тридцатилетняя хирургическая опытность научила меня тому, что саркоматозные и раковые опухоли, начинающиеся сзади верхней челюсти, никогда нельзя радикально удалить... Я не получил бы благоприятного результата. Мне хотелось, разуверив, немного приободрить упавшего духом пациента и склонить его к терпению..."

Христиан Альберт Теодор Бильрот был влюблен в Пирогова, называл его учителем, смелым и уверенным вождем. При расставании немецкий ученый подарил Н.И.Пирогову свой портрет, на обратной стороне которого были написаны памятные слова: "Уважаемый маэстро Николай Пирогов! Правдивость и ясность в мыслях и чувствах, в словах и делах, - это ступени лестницы, которая ведет людей к обители богов. Быть, как Вы, смелым и убежденным наставником на этом не всегда безопасном пути, неуклонно следовать за Вами - мое усерднейшее стремление. Ваш искренний почитатель и друг Теодор Бильрот". Дата 14 июня 1881 г. Вена. Свою оценку портрета и чувства, порожденные сердечной надписью, Н.И.Пирогов выразил комплиментами, также зафиксированными на подарке Бильрота. "Он,- писал Н.И., - наш великий ученый и выдающийся ум. Его творчество признано и оценено. Да позволено будет и мне оказаться столь же достойным и высокополезным его единомышленником и преобразователем". Жена Николая Ивановича, Александра Антоновна, к этим словам добавила: "Написанное на этом портрете господина Бильрота принадлежит моему мужу. Портрет висел в его кабинете". Биографы Пирогова не всегда обращают внимание на то, что у Бильрота тоже был его портрет.

Повеселевший, Пирогов уехал к себе в Вишню, пребывая все лето в бодром состоянии духа. Несмотря на прогрессирование болезни, убеждение, что это не рак, помогало ему жить, даже консультировать больных, участвовать в юбилейных торжествах, посвященных 70-летию со дня его рождения. Работал над дневником, трудился в саду и розарии, гулял, принимал больных, но оперировать не рисковал. Методично полоскал рот раствором квасцов и менял протектив. Это длилось недолго. В июле 1881 года, отдыхая на даче И.Бертенсона на лимане в Одессе, Пирогов снова встретился со С.Шкляревским. Николая Ивановича уже было трудно узнать. "Сумрачный и сосредоточенный на самом себе, он охот-

но дал мне посмотреть свой рот и, сохраняя хладнокровие, с жестом произнес несколько раз многозначительное: "Не заживает!.. Не заживает!.. Да, конечно, я вполне понимаю натуру язвы, но, согласитесь сами, не стоит: быстрый рецидив, распространение на соседние железы, и притом все это в мои лета не может обещать не только успеха, но едва ли может сулить и облегчение..." Он знал, что его ждет. И будучи убежденным в ближайшем печальном исходе, отказался от рекомендации С.Шкляревского испробовать лечение электролизом [Шкляревский, 1882; Шабунин, 1989].

Выглядел он совсем стариком. Катаракта украли у него яркую радость мира. Сквозь мутную пелену тот казался серым и тусклым. Чтобы лучше видеть, он запрокидывал голову назад, пронзительно щурился, выставляя вперед заросший седой подбородок, - в лице по-прежнему жили стремительность и воля.

Чем тяжелее были его страдания, тем с большей настойчивостью он продолжал "Дневник старого врача", исписывая листы нетерпеливым, размашистым почерком, который становился все крупнее и неразборчивее. Целый год размышлял на бумаге о человеческом бытии и сознании, о материализме, о религии и науке. Но когда заглянул в глаза смерти, почти отбросил философствования и стал торопливо описывать свою жизнь. Творчество отвлекало его. Не теряя ни одного дня, он спешил. 15 сентября вдруг простудился и слег в постель. Катаральное состояние и увеличившиеся лимфатические железы шеи отягощали состояние. Но продолжал писать лежа. "От 1-го листа до 79-го, т.е. университетская жизнь в Москве и Дерпте, писана мной от 12 сентября по 1 октября (1881 г.) в дни страданий". Судя по дневнику, с 1 по 9 октября Николай Иванович не оставил на бумаге ни строчки. 10 октября взял в руки карандаш и начал так: "Дотяну ли еще до дня рождения... (до ноября 13-го). Надо спешить с моим дневником..." [Пирогов, 2008]. Как врач ясно представлял безысходность положения и предвидел скорую развязку [Тарасов, 1978; Шабунин, 1989; Осипов, 1997; Собчук и др., 1981, 2005].

Упадок сил. Говорил он мало, ел неохотно. Он уже был не тот, не знавший скуки некукольный человек, постоянно куривший трубку, насквозь пропахший спиртом, дезинфекцией. Резкий, шумный русский врач.

Унимал боль в лицевых и шейных нервах паллиативными средствами, как писал С.Шкляревский, "мазь с хлороформом и подкожные впрыскивания морфина с атропином - любимое Николая Ивановича средство для больных и тяжелораненых в первое время после ранения и при движении транспорта по грунтовым дорогам. Наконец, последние дни Николай Иванович почти исключительно пил квас, глинтвейн и шампанское, иногда в значительном количестве" [Шкляревский, 1882; Шабунин, 1989].

Читая последние страницы дневника, невольно поражаешься огромной воле Николая Ивановича Пирого-

ва. 22 октября 1881 г., когда боли стали нестерпимыми, Николай Иванович писал: "Ой, скорее, скорее!.. Худо, худо... Так, пожалуй, не успею и половины петербургской жизни описать..." - и, сцепив зубы, яростно хватал чистый лист бумаги ... продолжал дальше. Уже совсем неразборчивы фразы, странно сокращаются слова. Но он не успел. Рукопись осталась незаконченной, последнее предложение великого ученого обрывалось на полуслове. "В первый раз я пожелал бессмертия - рабочей жизни. Это сделала любовь. Захотелось, чтобы любовь была вечна; - так она была сладка. Умереть в то время, когда любишь, и умереть навеки, безвозвратно, мне показалось тогда, в первый раз в жизни, чем-то необыкновенно страшным... Со временем я узнал по опыту, что не одна только любовь составляет причину желания вечно жить..." [Пирогов, 2008]. Рукопись дневника обрывается на середине фразы. 22 октября карандаш выпал из руки хирурга. Много загадок из жизни Н.И.-Пирогова хранит эта рукопись.

Совсем обесиленный, Николай Иванович попросил вынести себя на веранду, смотрел на любимую свою липовую аллею и почему-то вслух начал читать Пушкина: "Дар напрасный, дар случайный. Жизнь, зачем ты мне дана?" Он вдруг приосанился, упрямо улыбнулся, а затем ясно и твердо произнес:

- Нет! Жизнь, ты с целью мне дана! [Порудоминский, 1981; Брежнев, 1990].

Это были последние слова великого сына России, гения - Николая Ивановича Пирогова.

Затем, на письменном столе среди бумаг обнаружили записку. Пропуская буквы, Пирогов написал (орфография сохранена): "Ни Склефасовский, Валь и Грубе; ни Бильрот не узнали у меня *ulcus oris men. mus. sancrosum serpeginosum* (лат. - ползучая перепончатая слизистая раковая язва рта), иначе первые трое не советовали бы операции, а второй не признал бы болезнь за доброкачественную". Записка датирована 27 октября 1881 года.

Менее чем за месяц до смерти Николай Иванович сам поставил себе диагноз. Человек, обладающий врачебными знаниями, относится к своему недугу совсем не так, как пациент, далекий от медицины. Врачи часто недооценивают появление у себя начальных признаков болезни, не обращают на них внимания, лечатся неохотно и нерегулярно, надеясь, что "само пройдет". Гениальный доктор Пирогов был абсолютно уверен: все потуги тщетны и безуспешны. Отличаясь большим самообладанием, мужественно трудился до конца [Шабунин, 1989].

Последние дни и минуты жизни Н.И.Пирогова подробно описала в письме к Александре Антоновны сестра милосердия из Тульчина Ольга Антонова, неотступно находилась у постели умирающего:

"1881 года, 9 декабря, м.Тульчин. Многоуважаемая Александра Антоновна! ... Последние дни профессора - 22-го и 23-я Вам опишу. 22-го, воскресенье, в поло-



вине второго ночи проснулся профессор, его перенесли на другую кровать, говорил с трудом, в горле оставалась мокрота, и он не мог откашлять. Пил херес с водой. Затем уснул до 8-ми утра. Проснулся с усиленными хрипами от остановки мокроты; лимфатические узлы сильно распухли, их смазали смесью йодоформа с коллодием, на вату налили камфорного масла, хотя с трудом, но полоскал рот и пил чай. В 12 дня пил шампанское с водой, после чего перенесли его на другую кровать и переменяли все чистое белье; пульс был 135, дыхание 28. В 4 дня больной стал сильно бредить, дали камфору с шампанским по одному грамму по назначению доктора Щавинского и затем через каждые три четверти часа давали камфору с шампанским. В 12 часов ночи пульс 120. 23-го, понедельник, в час ночи Николай Иванович совершенно ослаб, бред стал непонятнее. Продолжали давать камфору и шампанское, через три четверти часа, и так до шести утра. Бред усиливался и был с каждым часом невнятнее. Когда я подала последний раз в 6 часов утра вино с камфорой, то профессор махнул рукой и не принял. После этого ничего не принимал, был в бессознании, появились сильные судорожные подергивания руками и ногами. Агония началась с 4 часов утра и такое состояние продолжалось до 7 часов вечера. Потом он стал спокойнее и ровным глубоким сном спал до 8-ми вечера, тогда начались сжатия сердца и потому несколько раз прерывалось дыхание, которое продолжалось с минуту. Повторилось этих всхлипываний 6 раз, 6-й и был последний вздох профессора. Все, что я записала в своей тетрадке, передаю Вам.

Затем свидетельствую мое глубокое почтение и глубокое уважение к Вам и Вашему семейству, готовая к услугам Вашим

Сестра милосердия Ольга Антонова".

Умер Н.И.Пирогов 23 ноября 1881 в 20.25. Его сын, Владимир Николаевич, вспоминал, что непосредственно перед агонией Николая Ивановича "началось лунное затмение, окончившееся сейчас же после развязки".

Он умирал, и его оплакивала природа: неожиданно наступило затмение солнца - все село Вишня погрузилось во мрак.

Незадолго до смерти Пирогов получил книгу своего ученика, известного петербургского хирурга из Петербургской медико-хирургической академии, бальзамировщика и анатома, уроженца Винницы Д.Выводцева "Бальзамирование и способы сохранения анатомических препаратов...", изданную им в 1881 г. Доктор Д.И. Выводцев не был новичком в деле бальзамирования. Еще в 1870 г. он выпустил свою работу под названием "О бальзамировании вообще и о новейшем способе бальзамирования трупов без вскрытия полостей, посредством салициловой кислоты и тимола". В изданной в 1881 году монографии, которая была прислана Пирогову, которая была практически единственной в России книгой по бальзамированию [Даль, 1956; Ярос-

лавцев, 1961], автор описал найденный им способ бальзамирования жидкостью, в состав которой в определенных пропорциях входил: спирт, тимол, глицерин и дистиллированная вода. Этот состав заглушал микробную среду и сохранял объемы тела. Подтверждением этого было бальзамирование в Санкт-Петербурге тел послов США и Китая для перевозки на родину. Пирогов, как свидетельствуют записки его жены, очень внимательно ознакомился с работой. Возможно, он и поделился с ней впечатлением от прочитанного и с одобрением отозвался о книге.

Задолго до смерти Николай Иванович пожелал быть погребенным в своей усадьбе и перед самым концом еще раз об этом напомнил. Сразу же после кончины ученого семья подала соответствующую просьбу в Петербург. Вскоре был получен ответ, в котором сообщалось, что желание Н.И.Пирогова может быть удовлетворено лишь в том случае, когда наследники дадут подписку о переносе тела Николая Ивановича из усадьбы в другое место в случае перехода имени к новым владельцам. Члены семьи Н.И.Пирогова с этим не согласились [Даль, 1956; Горина, 1999; Собчук и др., 2005].

Еще за месяц до кончины Николая Ивановича его жена Александра Антоновна, скорее всего по его просьбе, написала письмо Д.И. Выводцеву: "Милостивый государь Давид Ильич, извините, если я Вас обеспокою моим печальным письмом. Николай Иванович лежит на смертной постели. Вы прислали ему ко дню юбилея Вашу книгу о бальзамировании. Могу ли я надеяться, что Вы предпримете труд бальзамирования его тела, которое я бы желала сохранить в нетленном виде. Если Вы согласны, то уведомяте меня..." Д.И.Выводцев, получив письмо из Вишни, тут же написал положительный ответ, но обратил внимание Александры Антоновны на то, что для длительного сохранения тела надобно разрешение начальства. Тогда через местного священника пишется прошение "Его преосвященству епископу Подольскому и Браиловскому..." Тот, в свою очередь, обращается за высочайшим разрешением в Святейший Синод в Петербурге. Случай в истории христианства уникальный - церковь, утягивая заслуги Н.Пирогова как примерного христианина и всемирно известного ученого, разрешила не предавать тело земле, а оставить его нетленным, "дабы ученики и продолжатели благородных и богоугодных дел раба Божьего Н.И.Пирогова могли лицезреть его светлый облик". Стремясь осуществить идею по сохранению тела мужа, Александра Антоновна еще при его жизни в Вене заказала специальный гроб [Даль, 1956; Собчук и др., 2005].

За несколько дней до смерти мужа Александра Антоновна шлет Д.И.Выводцеву телеграмму с просьбой приехать. Он выехал, но в живых Николая Ивановича уже не застал.

Тотчас по приезде своем, 27-го ноября, т.е. через 4 дня после кончины Николая Ивановича, доктор Вывод-

цев в присутствии двух врачей, священника и двух фельдшеров приступил к делу.

В своей монографии Выводцев отмечал, что "консервант нужно вводить в сонные и бедренные артерии", и указал, что "раствор тимола в разведенном водой и спиртом глицерине составляет вообще лучшую жидкость" [Ярославцев, 1961].

"Имея возможность часто видеть, как во время его цветущего здоровья, так и во время болезни, я до глубины души был поражен тем печальным видом, который он представлял после смерти. Покойный лежал в своем рабочем кабинете, в глубоком трауре, на походной кровати, поставленной на катафалк. Все тело отличалось сильной исхудалостью; лицо резко изменилось, осунулось, щеки впали; к тому же уже наступило резко выраженное трупное разложение, выразившееся сильным запахом и зелеными пятнами на груди, животе и даже на лице. Признаться, мы сомневались, чтобы искусство могло восстановить то, на что смерть и время успели уже наложить свою разрушительную печать. Но по окончании бальзамирования, к общему нашему удовольствию, нам представилась совсем иная картина: зеленые пятна совсем исчезли; трупный запах совершенно прошел, все тело приняло свежий вид, а лицо - нормальное выражение. Николай Иванович напомнил спящего человека. Не только мы, врачи были в восторге от результата бальзамирования, но и родные тоже были вполне удовлетворены его наружным видом, который нисколько не изменился даже и на третий день после бальзамирования (т.е. 7 дней после смерти). При этом надо добавить, что тело Николая Ивановича лежало не в герметически закрытом гробу, а в совершенно открытом. Что касается самого бальзамирования, то оно произведено без вскрытия полостей по способу доктора Выводцева.

Нельзя не восхищаться, когда видишь, с какой легкостью, скоростью (все бальзамирование продолжалось около 4 часов) и чистотой производится то, на что прежде тратили столько времени, трудов и терпения, и притом без таких блистательных результатов, какие мы имели случай видеть при бальзамировании Николая Ивановича" - писал Д.И.Выводцев. Продолжалось бальзамирование около четырех часов и эффект его был разительным - покойник, по свидетельству С.С.Шкляревского, стал напоминать спящего [Шкляревский, 1882; Даль, 1956]. Важно, что вскрытие тела не производилось, консервант вводился шприцем. При бальзамировании Выводцев оставил в неприкосновенности мозг и внутренние органы, выпустил кровь и под давлением заполнил большие и малые артерии покойного бальзамирующим раствором [Шкляревский, 1882; Даль, 1956; Ярославцев, 1961]. Через несколько дней тело было перенесено в сельскую церковь. Единственное, что было сделано, - исследована ткань полости рта. После бальзамирования Выводцев иссек часть опухоли верхней челюсти. Часть препарата направили в Вену,

другую передали в лаборатории Томса в Киеве и Ивановского в Петербурге, где и подтвердили, что это был плоскоклеточный эпителиальный рак.

Данных о способе бальзамирования Николая Ивановича не сохранилось, однако, как писал М.К.Даль, есть основания полагать, что Д.И.Выводцев применил тот же оригинальный метод, который описан в его монографии "Бальзамирование и способы содержания анатомических препаратов и трупов животных", изданный в 1881 году [Даль, 1956]. Т.к. архивных записок и протоколов процесса бальзамирования тела Н.И.Пирогова доктором Д.И.Выводцевым не осталось, но мы опишем последовательно все аппараты для бальзамирования, необходимые инструменты и самое производство всей операции, руководствуясь при этом описанием самого автора - Д.И.Выводцева.

Аппарат доктора Выводцева, называемый им инъектором, состоит из стеклянной цилиндрической банки (длиной или высотой 17, а в поперечнике 11 сантим.), емкостью около 4 фунтов воды. Банка является резервуаром для инъекционной жидкости; он герметически закрыт медной крышкой, соединенной с медной же ставкой посредством стержней. Через крышку проходят: медная воронка с краном для приливания жидкости, медная трубка с краном для выпуска воздуха при вливания жидкости и нагнетательный насос с поршнем, у которого клапан снабжен нажимом из спиральной пружины. Через штатив насоса, кроме канала для накачивания воздуха, идет стеклянная трубка до дна банки, служащая для пропуска жидкости в каучуковый рукав. Стеклянная трубка, загибаясь в штативе под прямым углом, направляется к горизонтальной медной трубке, оканчивающейся наконечником для надевания каучукового рукава. Конец упомянутой медной трубки снабжен краном и манометром, показывающим силу давления протекающей жидкости. С наконечником каучукового рукава соединяется посредством каучуковой же трубки Т-образная трубка, вводимая в артерию. С самого начала действия аппарата открывают в нем все краны; затем наполняют банку инъекционной жидкостью через воронку, выпуская воздух через вышеупомянутую трубку. Затем все краны запирают и накачивают воздух насосом. Под этим давлением воздуха, жидкость идет по трубке, переходит в горизонтальную ветвь ее, из которой часть жидкости, устремляясь в манометр, показывает силу давления, а другая часть идет в каучуковый рукав, переходя из последнего наконечник в Т-образную трубку, соединенную с артерией.

Самой лучшей жидкостью для бальзамирования трупов, Выводцев считает следующую смесь: b Thymol 5,0 gr., Alcohol 4,5, Glycerini 2160,0, Aq. destillat 1080,0 gr. Для исхудалых или нежных субъектов предназначается раствор такого состава: b Thymol. 5,0. Alcohol 45,0, Glycerini Aq. destillat. aa 1620 gr.

Для бальзамирования трупа без вскрытия полостей, количество инъекционной жидкости должно быть по-

чти равным половине веса трупа. Если же вскрываются полости, то количество инъекционной жидкости возрастает в неопределенном количестве и её берут столько, сколько понадобится, так как много жидкости теряется, вытекая из вскрытых полостей. Кроме описанного инъекционного аппарата, при бальзамировании по способу Выводцева требуются еще такие инструменты, как скальпели, ножницы, пинцеты, крючки (одинарные и двойные), иглы анатомические, троакары, Т-образные разные и простые канюли разной величины (дюжина), шелк, катетеры, губки, гигроскопическая вата. Затем нужны ведра, миски, простыни и полотенца. Стол, на котором производится бальзамирование, в частных домах обыкновенно заменяют досками и скамьями. В виду неудобства, представляемого такими приспособлениями, Выводцев брал с собой складной стол, сделанный в Париже, по образцу стола Лефора.

Само бальзамирование выполняется так: выпускается катетером моча и опорожняется промывкой содержимое кишок; двумя разрезами на шее обнажаются обе общие сонные артерии и соответственные им вены. Под каждую из артерий и вен подводится по две лигатуры (расстояние между лигатурами 2 сантиметра). Затем делаются продольные разрезы всех 4-х упомянутых сосудов, причем длина разреза не меньше 1 сантиметра. В каждый разрез вводится по Т-образной трубке, горизонтальные ветви которых, укрепляются подведенными лигатурами. Тогда приступают к инъекции обеих сонных артерий. Если жидкость не проникает в нижние конечности, то наливают главные и бедренные артерии. По окончании инъекции артерии и вены перевязывают лигатурами. Вот общие указания при бальзамировании без вскрытия полостей. Вот именно таким способом и с применением аппаратов и методик, по нашему мнению, хирург, анатом и бальзамировщик Д.И. Выводцев и произвел бальзамирование тела великого ученого Н.И. Пирогова. В гроб Николай Иванович Пирогов был положен в черном мундире тайного советника педагогического департамента [Даль, 1956; Ярославцев, 1961; Тарасов, 1978; Собчук и др., 2005].

Встал вопрос, где постоянно сохранять тело? Выход нашла вдова. В это время недалеко от дома закладывалось новое кладбище. У сельской общины за 200 рублей серебром, она покупает участок земли под семейный склеп, огораживает его кирпичным забором, и строители начинают возведение склепа. На строительство склепа и доставку специального гроба из Вены ушло почти два месяца.

Только 24 января 1882 года в 12 часов дня состоялись официальные похороны. Погода была пасмурной, мороз сопровождался пронзительным ветром, но, несмотря на это, на сельском кладбище собралась медицинская и педагогическая общественность Винниччины, чтобы проводить в последний путь великого док-

тора и педагога. Открытый черный гроб устанавливают на постаменте. Пирогов в темном мундире тайного советника министерства народного образования Российской империи. Это звание приравнивалось к званию генерала. Через четыре года над усыпальницей по плану академика архитектуры В.Сычугова было закончено строительство из траурно-красного кирпича ритуальной церкви Николая Чудотворца с прекрасным иконостасом [Тарасов, 1978; Горина, 1999; Горелова, 2000].

Прошло 130 лет. И сегодня тело великого хирурга, гения мировой медицины, можно увидеть в склепе. Но за это время было всякое. И откровенное неприятие властями существования в СССР "еще одного мавзолея". И осквернение в 1930 году, когда был разбит саркофаг и похищена дорогая шпага - подарок императора Франца-Иосифа и нательный крест. В годы гражданской войны, революции, голодоморов ни "белые", ни "красные" не подняли руку на светило медицины. В период Великой Отечественной войны, когда тело осталось "под немцами"... тело Н.Пирогова находилось в склепе, и нацисты его не тронули.

Во время Второй мировой войны, при отступлении советских войск, саркофаг с телом Пирогова был поврежден, что привело к порче тела, впоследствии подвергнутого реставрации и ребальзамированию. А потом, после Победы, наступили новые времена - медики страны, хорошо, видимо, осознав на фронтах Великой Отечественной неопределимость научных и практических разработок Пирогова в области военно-полевой хирургии, сделали все возможное для увековечения памяти великого ученого [Горина, 1999; Горелова, 2000]. Когда стал вопрос о возможности выставить тело Н.И.Пирогова для обозрения, была создана комиссия в составе профессоров А.Н.Максименкова (председатель), Р.Д.Синельникова (научный руководитель), М.С.Спириова, патологов М.К.Даля, Г.Л.Дермана, которая, обсудив данные внешнего осмотра тела Н.И. Пирогова, поставила две задачи: во-первых, предупредить дальнейшее разрушение тела и провести частичную реставрацию [Синельников, 1956]. Была начата работа по восстановлению усадьбы и созданию музея - кто только ни "квартировался" в усадьбе Вишня до 45-го года! С тех пор регулярно проводится, по той же методике Выводцева, ребальзамирование, что дает возможность надолго сохранить облик великого Пирогова. Это уникальный, не имеющий аналогов в мировой науке медико-биологический эксперимент [Горина, 1999]!

Дважды, в 1979 и 1988 годах, группа московских ученых из Научно-исследовательской лаборатории Министерства здравоохранения СССР под руководством академика С.С.Дебова и в составе профессоров В.В.Куприянова, А.П.Авцына, М.Р.Сапина, Л.Д.Жеребцова, Ю.И.Денисова-Никольского осуществила ребальзамации и восстановления останков Н.И.Пирогова. По своему объему, новизной и достигнутыми результатами эта работа стала уникальной. Так, ученым удалось дос-

тичь максимального сходства вида тела Н.И.Пирогова в его прижизненного изображения.

В настоящее время проводят ребалязамирование специалисты из Москвы, из научно-исследовательского Центра биологических структур. Проблемами балязамирования занята лишь одна из лабораторий центра, которой руководит член-корреспондент РАМН, профессор Ю.И.Денисов-Никольский - ученик Воробьева и Збарского. Группа ученых-морфологов под его руководством регулярно приезжает из Москвы в Винницу и в течение двух-трех недель "работает с телом". В последнее время самое активное участие в ребалязамации тела Н.И.Пирогова наряду с московскими специалистами принимают ученые Винницкого национального медицинского университета им. Н.И.Пирогова и сотрудники музея. Сейчас для периодических ребалязамаций в Пироговской усадьбе оборудована специальная лаборатория. За сохранностью тела выдающегося ученого наблюдает специальная областная комиссия, возглавляемая ректором Винницкого медицинского университета имени Н.Пирогова академиком Василием Максимовичем Морозом. По мнению Юрия Ивановича Денисова-Никольского, именно состав балязамирующего раствора, предложенный Выводцевым, дал возможность так хорошо сохранить тело Пирогова и поэтому ребалязамирование проводится не чаще, чем через 7 лет. По масштабам, новизне и достигнутым результатам работа Выводцева по балязамированию уникальна.

А что же заставило Пирогова отказаться от погребения и оставить свое тело на земле? Эта загадка Н.И.Пирогова будет долго еще неразгаданной.

Все, кто приезжает в Национальный музей-усадьбу Н.И.Пирогова в Винницу, обязательно посещают усыпальницу, желая отдать дань уважения памяти великого ученого. В специальном помещении, официально гробница Пирогова именуется "церковь-некрополь", освященная в честь святителя Николая Мирликийского, находящимся ниже уровня земли, в траурном зале - цокольном этаже православного храма, в застекленном саркофаге, на серебряных совах и "лапах" покоится гроб со стеклянной крышкой. Н.И.Пирогов одет в черный мундир с шитьем на воротнике. Фотографировать тело Пирогова туристам не разрешают. Оно чудо науки, конечно, но в Виннице есть поверье: если прикоснуться к стеклянному гробу, доктор Пирогов поможет вылечиться...

Первое, что бросается в глаза, - светлое пятно рук:

красивые, сухие, они отличаются необыкновенно длинными и тонкими пальцами. Второе светлое пятно - голова. Лицо Пирогова выглядит спокойным и молодежым.

А может он нетленен? (М.М.)

Может быть, и абитуриентам медицинских вузов клятву Гиппократу следует давать не в аудиториях, а в таких святых местах?

В заключении можно сказать, что деятельность Н.И.-Пирогова не умещается только в рамки хирургии, его мысли, убеждения выходят далеко за ее пределы. И в этом нет ничего необычного: А.С.Пушкина мы называем величайшим русским поэтом, но это не мешает нам, учитывая все, сделанное им, одновременно оценивать его деятельность и еще более широко, а именно как создателя современного русского литературного языка. Точно так же, считая Н.И.Пирогова величайшим русским хирургом, но вместе с тем и не ограничиваясь только этим, а учитывая значимость всего, что он сделал для развития отечественной гражданской и военной медицины, мы придем к единственно правильной оценке его как основоположника отечественной клинической и экспериментальной медицины и морфологии в нашем современном научном, лечебно-профилактическом и организационном ее понимании.

Н.И.Пирогов не только бесценное прошлое нашей медицины, но такое же ее настоящее и будущее.

Сейчас для всех очевидно, что этот человек, опередив время, дал мощный импульс развитию научной медицинской мысли. "Ясными глазами гениального человека на самых первых порах, при первом прикосновении к своей специальности - хирургии, он открыл естественно научные основы этой науки - нормальную и патологическую анатомию и физиологический опыт - и в короткое время настолько на этой почве установился, что сделался творцом в своей области", - писал великий русский физиолог, нобелевский лауреат, академик И.П.Павлов.

Если бы в XIX веке была Нобелевская премия, то Н.И.Пирогов наверняка стал бы ее неоднократным лауреатом.

На горизонте мировой истории медицины Н.И.Пирогов представляет собой редкое олицетворение идеального образа врача - одинаково великого мыслителя, практика и гражданина. Таким он остался в истории, таким он живет в нашем представлении о нем и сегодня, являясь великим примером для всех новых и новых поколений медиков.

### **Литература**

Брежнев А.П. Страницы жизни великого русского хирурга: к 180-летию со дня рождения Н.И.Пирогова /А.П.-Брежнев //Военно-мед. журнал.- 1990.- №11.- С.6-9.

Бусырев А. "Медицина - любовь моя и жизнь моя..." /А.Бусырев //Белые

ночи: очерки, зарисовки, документы, воспоминания.- Ленинград: Лениздат, 1974.- С.212-246.

Геселевич А.М. Летопись жизни Н.И.Пирогова (1810-1881) /А.М.Геселевич.- М.: Медицина, 1976.- С.96-98.

Горелова Л. Почему великий Пирогов сохранил свое тело : [история болезни и смерти Николая Пирогова] /Л.Горелова //Мед. газета.- 2000.- С.15.

Горина И. Смерть после смерти пока пождет /И.Горина //Росс. газета.-

1999. - С.30.
- Даль М.К. Здоровье Н.И.Пирогова в раз-  
личном возрасте и его последняя бо-  
лезнь /М.К.Даль //Клин. хирургия.-  
1981.- №3.- С.59-60.
- Даль М.К. Смерть, погребение и сохра-  
нение тела Николая Ивановича Пи-  
рогова //Новый хирургический ар-  
хив.- 1956.- №6.-С.65-74.
- Кравец Н.Н. К биографии Н.И.Пирогова  
/Н.Н.Кравец //Советские архивы.-  
1979.- №5.- С.72.
- Кульчицкий К.И. Чествование Н.И.Пи-  
рогова на его 50-летнем юбилее /  
К.И.Кульчицкий, П.А.Кланца,  
Г.С.Собчук //Врачебное дело.-  
1981.- №6.- С.1-5.
- Мирский М.Б. Пирогов - сын Москвы /  
М.Б.Мирский //Мед. газета.- 1997.-  
С.11.
- Осипов Г. "Дід Микола" из Вишни: о  
жизни и смерти Н.И.Пирогова /Г.О-  
сипов //Новое время.- 1997.- №43.-  
С.38-39.
- Порудоминский В.И. "Жизнь, ты с це-  
лью мне дана!": Пирогов: очерк /
- В.И.Порудоминский.- М.: Молодая  
гвардия, 1981.- С.23-29.
- Пирогов Н.И. Вопросы жизни. Дневник  
старого врача, писанный исключи-  
тельно для самого себя, но не без  
задней мысли, что может быть ког-  
да-нибудь прочтет и кто другой (5  
ноября 1879 - 22 октября 1881) /  
Пирогов Н.И.- .СПб: ВМедА, 2008.-  
С.11-19.
- Рыбаков В. Жизнь Николая Пирогова,  
рассказанная им самим в двадца-  
ти двух письмах: к 100-летию со  
дня смерти Н.И.Пирогова /В.Рыба-  
ков //Семья и школа.-1981.- №12.-  
С.29-32.
- Саркисов Д.С. Н.И.Пирогов - великий  
ученый, врач, гражданин /Д.С.Сар-  
кисов, А.Б.Серебренников //Клин.  
мед.- 1985.- Т.63, №10.- С.7-15.
- Серебренников А.Б. Москва в жизни  
Н.И.Пирогова /А.Б.Серебренников /  
/Сов. здравоохран.- 1989.- №6.- С.56-  
60.
- Синельников Р.Д. Метод реконсервации  
бальзамированного трупа Методы  
консервирования анатомических  
препаратов /Р.Д.Синельников,  
М.Г.Привес.- 1956.- С.98-114.
- Собчук Г.С. Золотая осень Н.И.Пирогова  
/Г.С.Собчук, П.А.Кланца, О.П.Клан-  
ца.- Винница, 2005.- 154с.
- Собчук Г.С. Н.И.Пирогов в усадьбе  
Вишня /Г.С.Собчук, К.И.Кульчиц-  
кий, П.А.Кланца.- Киев: Здоров'я,  
1981.- 101с.
- Тарасов Л.А. Николай Иванович Пиро-  
гов : личность хирурга, ученого, пе-  
дагога и патриота /Л.А.Тарасов.-  
Барнаул : Алт. кн. изд-во, 1978.-  
С.78-79.
- Шабунин А.В. Болезнь Николая Ивано-  
вича Пирогова /А.В.Шабунин //  
Клин. мед.- 1989.- Т.67, №8.-  
С.149-152.
- Шкляревский С.С. История болезни Н.И.-  
Пирогова /С.С.Шкляревский //  
Врач.- 1882.- №10.- С.23-27.
- Ярославцев Б.М. Анатомическая техни-  
ка (руководство по изготовлению  
анатомических и биологических  
препаратов).-Фрунзе, 1961.- С.5-34.

## ЗМІСТ

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<b>Булько І.В., Гумінський Ю.Й.</b> Ультроструктурний морфометричний аналіз популяції лімфоцитів білої пульпи селезінки при опіковій хворобі .....	227
<b>Ашукіна Н.О., Бенгус Л.М.</b> Морфологічні особливості регенерації стегнової кістки щурів в умовах екзогенного L-тироксину .....	230
<b>Бессалова Е.Ю.</b> Динаміка прироста маси крыс при парентеральному введенні ксеногенної спинномозгової рідини в різні періоди онтогенезу .....	234
<b>Білошицький В.В., Михальський С.А., Квітницька-Рижова Т.Ю.</b> Структурні зміни мітохондрій клітин гіпокампа при експериментальній черепно-мозковій травмі та генній терапії з використанням гену апоЕ3 .....	238
<b>Черкасов Е.В.</b> Ультроструктура тілець тимуса (тілець Гассалія) при експериментальній опіковій хворобі у щурів .....	245
<b>Дацюк О.І.</b> Деякі клініко-патогенетичні аспекти та безпечність внутрішньоартеріальної інфузійної терапії при гострому панкреатиті: експериментальне дослідження .....	248
<b>Галичанська О.М.</b> Індивідуальна анатомічна мінливість органів і структур верхнього середостіння у плодів 7 місяців .....	252
<b>Герасимчук М.Р.</b> Електронно-мікроскопічні зміни структурних компонентів альвеол у легенях при експериментальному гострому розлитому перитоніті при застосуванні церулоплазміну .....	255
<b>Гетманюк І.Б., Волков К.С.</b> Морфологічні зміни в передсердях та вушках серця при експериментальній термічній травмі в умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів .....	258
<b>Головащенко В.С.</b> Ультроструктурні зміни ранових макрофагів під впливом лідокаїну .....	262
<b>Хурані І.Ф.</b> Вплив кверцитину та тіотриазоліну на постхіміопроменеві легеневі пошкодження в експерименті ...	267
<b>Кузів І.Я., Герасимюк І.Є.</b> Рентгенангіографічна характеристика судин матки і яєчників білих лабораторних щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії .....	272
<b>Нечипорук В.М.</b> Взаємозв'язок між обміном білків, вуглеводів та ліпідів і метаболізмом сірководневих амінокислот при гіперглюкокортикоїдемії .....	275
<b>Пасечко Н.В., Свистун І.І., Волков К.С.</b> Ультроструктурні зміни печінки при експериментальному тиреотоксикозі .....	278
<b>Покотило П.Б.</b> Ультроструктурні зміни фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки щура на 28 добу перебігу стрептозоточиніндукованого цукрового діабету .....	281
<b>Семененко А.І., Пушкар М.С., Король А.П., Семененко А.І., Пушкар М.С., Король А.П.</b> Морфологічні особливості печінки щурів на ранніх стадіях опікової хвороби при інфузійній терапії колоїдно-гіперосмолярними розчинами .....	285
<b>Торянік Е.Л., Шевцов І.І.</b> Дослідження кісткової системи плодів вагітних самок щурів з артеріальною гіпертензією .....	290
<b>Трач Росоловська С.В.</b> Вікові особливості ремоделювання лівого шлуночка у щурів при стрептозоточиніндукованому цукровому діабеті за даними гістостереометричного дослідження серця .....	293
<b>Вітрук Т.К., Яковлева О.О.</b> Ефективність інфузійних розчинів лактопротейну з сорбітолом та НАЕС-LX-5% щодо корекції окислювального стресу в слизовій оболонці тонкої кишки при опіковій хворобі у щурів .....	298
<b>Волошин В.М.</b> Показники маси тимуса щурів після інгаляційного впливу на організм толуолу та можливість корекції виявлених змін .....	301

### АНТРОПОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<b>Воронов В.Т., Гунас І.В., Гуминский Ю.И., Черкасов С.В.</b> Оцінка індивідуальних особливостей організму при судово-медичній кваліфікації тілесного пошкодження (логіко-філософський системний аналіз) .....	306
<b>Калашніков А.В., Коваленко С.В., Тяжелов О.А., Яресько О.В.</b> Математичне моделювання напружено-деформованого стану у системі "кістка-фіксатор" при остеосинтезі переломів проксимального відділу плечової кістки .....	314
<b>Іванов В.П., Фальштинський М.В., Бухтіярова І.О.</b> Динаміка структурно-геометричного стану міокарда в чоловіків із гіпертонічною хворобою її стадії на тлі 6-місячного лікування раміприлом і лосартаном, предиктори антиремоделюючого ефекту .....	317

<b>Черепаха О.Л., Сергета І.В., Жуковський В.Т.</b> Моделювання нормативних показників реовазограми гомілки у підлітків різних соматотипів в залежності від особливостей будови тіла на підставі використання статистичних моделей .....	<b>323</b>
<b>Бабочкина А.Р.</b> Особенности клинических проявлений пролапса митрального клапана по материалам Национального института сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М.Амосова .....	<b>327</b>
<b>Бородій О.М., Бовкун Ю.А., Костюченко А.В., Андрушко Л.В.</b> Оцінка значущості впливу деяких екзогенних факторів на ризик розвитку множинного склерозу в популяції Вінницької області .....	<b>329</b>
<b>Даценко Г.В.</b> Моделювання індивідуальних показників реоенцефалограми в здорових міських дівчат Поділля ендо-мезоморфного соматотипу в залежності від особливостей будови й розмірів тіла .....	<b>333</b>
<b>Гржимальська К.Ю.</b> Етіологічна структура бактеріальних кон'юнктивітів новонароджених та чутливість збудників до протимікробних засобів .....	<b>338</b>
<b>Гур'єв С.О., Допіряк О.В.</b> Клініко-анатомічна характеристика поранень серця при відкритій травмі .....	<b>340</b>
<b>Калашников О.В., Майко В.М.</b> Клініко-анамнестичні ознаки дисплазії сполучної тканини у хворих на коксартроз .....	<b>344</b>
<b>Коваленко В.М., Андрушко І.І., Талаєва Т.В.</b> Вміст гомоцистеїну, цистеїну, аргініну та активність параоксонази в сироватці крові у здорових осіб з обтяженою по серцево-судинним захворюванням спадковістю .....	<b>348</b>
<b>Кулигіна В.М., Поліщук О.В.</b> Результати дослідження вмісту мінеральних компонентів у крові у хворих на дисбактеріоз кишечника .....	<b>352</b>
<b>Маєвський О.Є.</b> Особливості ехокардіографічних розмірів лівого шлуночка, лівого передсердя і аорти у юнаків і дівчат Поділля різного віку .....	<b>356</b>
<b>Поліщук Д.С.</b> Вивчення змін ліпідного обміну в крові у хворих на atopічний дерматит на фоні проведеного лікування .....	<b>359</b>
<b>Борис О.М., Суменко В.В., Камінський А.В., Гак І.О., Малишева І.В.</b> Лікування бактеріального вагінозу та мікст-інфекцій у жінок із фоновими процесами епітелію шийки матки .....	<b>361</b>
<b>Григоренко А.М.</b> Особливості гомеостазу факторів росту у жінок з варикозним розширенням вен малого тазу .....	<b>368</b>
<b>Коваленко Д.А.</b> Особливості сонографічних лінійних розмірів, товщини паренхіми, об'єму та індексу форми нирок у загальних групах чоловіків і жінок першого зрілого віку та представників різних соматотипів .....	<b>371</b>
<b>Кузьміна Н.В., Серкова В.К.</b> Предиктори розвитку резистентної артеріальної гіпертензії. Частина 1. Клініко-інструментальні предиктори .....	<b>377</b>
<b>Потапов В.О., Степанова Д.Ю., Еллумі Мутана</b> Особливості цитокінового профілю у жінок репродуктивного віку на етапах лікування лейоміоми матки .....	<b>382</b>
<b>Сарафинюк П.В.</b> Вікові зміни розмірів шлуночків серця в підлітковому періоді онтогенезу .....	<b>386</b>
<b>Майко В.М.</b> Роль ультразвукового дослідження при діагностиці, профілактиці і лікуванні тромбозу глибоких вен після тотального ендопротезування кульшового суглоба .....	<b>390</b>
<b>Семенова Г.Б.</b> Клінічна значимість визначення 17-гідроксипрогестерону і дегідроепіандростерону сульфату у вагітних жінок з некласичною формою вродженої гіперплазії кори надниркових залоз .....	<b>393</b>
<b>Сарафинюк Л.А., Лежньова О.В.</b> Реографічні показники центральної гемодинаміки у спортсменів юнацького віку різних видів спорту .....	<b>397</b>
<b>Сергета І.В., Мостова О.П.</b> Особливості фізичного розвитку школярів 15-17 років та їх зв'язок з провідними корелятами функціонального стану організму дівчат і юнаків .....	<b>401</b>
<b>Серкова В.К., Альзуби Амер Махмуд, Романова В.А.</b> Молекулы адгезии как маркер эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью .....	<b>404</b>
<b>Вовчук І.М., Годлевська Н.А., Бондар В.В., Вознюк О.В.</b> Порушення імунного статусу у хворих на гострий деструктивний панкреатит ускладнений гострою печінковою недостатністю .....	<b>407</b>

## **ОГЛЯДОВІ**

<b>Мнихович М.В., Тернов М.М.</b> Роль нарушених механізмів "пролиферація-апоптоз" при розвитку фиброкистозних змінених молочної залози .....	<b>411</b>
<b>Колесник В.В., Олійник І.Ю.</b> Бічні шлуночки головного мозку в онтогенезі людини: сучасні погляди та перспективи дослідження .....	<b>415</b>
<b>Коновалова Н.В., Стопінчук О.В., Шевага І.М.</b> Гемотоксичність противірусної терапії гепатиту С .....	<b>420</b>

**ХРОНІКА**

До 70-річчя з дня народження М.Д.Андрєєва .....	<b>426</b>
Юрію Богдановичу Чайковському - 60 років .....	<b>427</b>
<b>Москаленко В.Ф., Захараш М.П., Черкасов В.Г.</b> Видатне ім'я в історії вітчизняної медичної освіти та науки (до 200-річчя від дня народження Володимира Опанасовича Караваєва) .....	<b>429</b>
<b>Гулько П.М., Антощук К.Ф., Юкальчук М.І.</b> Зв'язки М.І.Пирогова з відомими зарубіжними ученими-медиками .....	<b>432</b>
<b>Мнихович М.В., Кактурский Л.В., Вернигородский С.В., Каминская Н.А., Мигляс В.Г.</b> Болезнь, смерть, бальзамирование и сохранение тела Николая Ивановича Пирогова (к 130-летию со дня смерти Н.И.Пирогова) .....	<b>441</b>



© **Вісник морфології**  
**Рецензуємий журнал**

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №9310 від 02.11.2004

*Фахове наукове видання України*

**МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ НАУКИ**

згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого Постановою Президії ВАК України від 14.10.2009 №1-05/4  
(Бюлетень Вищої Атестаційної Комісії України №11, 2009 р.)

Технічний редактор В.Р. Чехова  
Художній редактор Л.О. Клопотовська  
Технічний редактор О.П. Віштак

---

Здано до набору 20.05.2011 р. Підписано до друку 9.06.2011 р.  
Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №8 від 31.05.11 р.  
Формат 84x120 1/16. Друк офсетний. Замовлення № 87. Тираж 600

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ, Пирогова, 56