

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.13:616.14-092.18:615.225:615.356:612.015.3

### ВПЛИВ АНГІОПРОТЕКТОРІВ НА АНТИОКСИДАНТНУ ФЕРМЕНТНУ АКТИВНІСТЬ СУДИННОЇ СТІНКИ ЗА УМОВ ІНТОКСИКАЦІЇ МОНОЙОДАЦЕТАТОМ

**Атаман Ю. О.**

Харківський державний медичний університет, м. Харків

*У досліджах на кролях показано, що введення тваринам інгібітора енергетичного обміну – моноїодацетату протягом 14 діб викликає істотне зменшення глутатіонпероксидазної, супероксиддисмутазної та каталазної активності в стінках артерій і вен. Введення тваринам з моноїодацетатною інтоксикацією токоферолу ацетату, ніфедипіну і бісфосфонатів не впливає на зменшені показники антиоксидантної ферментної активності в артеріях і венах.*

Ключові слова: артерії, вени, моноїодацетат, антиоксиданти, токоферол, ніфедипін, бісфосфонати.

#### Вступ

Відомо, що розвиток склеротичних уражень кровоносних судин може бути пов'язаний як із загальними розладами обміну речовин в організмі, так і з місцевими порушеннями метаболізму, серед яких важливе значення мають зміни енергозабезпечення судинної стінки [1]. В експериментальних дослідженнях було доведено, що пригнічення процесів енергетичного обміну в стінках артерій і вен за допомогою моноїодоцтової кислоти спричиняється до розвитку ушкоджень, для яких характерними є ознаки уражень меншебергівського типу, а саме некротичні зміни середнього шару судинної стінки, кальцифікація її структур та склерозування [2].

Донині не до кінця з'ясованими залишаються конкретні молекулярні механізми, що лежать в основі ушкодження клітин і відкладання солей кальцію в судинах за умов первинних порушень їх енергопостачання. Останнім часом для вивчення цих механізмів, зокрема визначення ролі процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і переважання клітин кальцієм, використовують фармакологічні препарати з різними точками докладання ангіопротекторної дії [4, 8]. Такими є антиоксиданти (токоферолу ацетат), блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін), комплексоутворювачі (бісфосфонати).

Оскільки серед механізмів ушкодження судинної стінки різного походження чільне місце посідають процеси вільнорадикального окиснення [3], важливим є з'ясування ролі антиоксидантних систем у розвитку дистрофічно-склеротичних процесів, зумовлених первинними

порушеннями енергозабезпечення кровоносних судин. З одного боку, пригнічення цих систем є чинником значного посилення перекисного окиснення ліпідів, а з другого – збільшення активності антиоксидантів можна розглядати як захисну реакцію, спрямовану на обмеження вільнорадикальних процесів, ініційованих різними патогенними агентами.

#### Мета дослідження

Метою даного дослідження стало визначення змін активності антиоксидантних ферментів (глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази і каталази) та з'ясування впливу деяких ангіопротекторів (токоферолу ацетату, ніфедипіну та бісфосфонатів) на цю активність у стінках артерій і вен судин кролів за умов моделювання "енергодефіцитних" уражень кровоносних судин з використанням моноїодацетату.

#### Матеріал та методи дослідження

Досліди виконано на 30 кролях, самцях і самках віком 8 міс масою 2,0 – 2,5 кг. Тварин було поділено на п'ять груп (по 6 у кожній): інтактні кролі (I) та дослідні, яким протягом двох тижнів щодоби вводили моноїодацетат (МІА) (II), а також МІА у поєднанні з одним із ангіопротекторів – токоферолу ацетатом (III), ніфедипіном (IV), натрієвою сіллю етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонової кислоти (ЕГДК) (V).

МІА у вигляді 1% розчину вводили в крайову вену вуха з розрахунку 10 мг/кг, токоферолу ацетат (50 мг/кг), ніфедипін (30 мг/кг) та ЕГДК (130 мг/кг) - у шлунок через зонд.

Через 24 год після останнього введення препаратів тварин забивали введенням 10 мл повітря у крайову вену вуха. У гомогенатах грудної аорти, черевної аорти, легеневої артерії і задньої порожнистої вени досліджували глутатіонпероксидазу, супероксиддисмутазу і каталазу активність. Активність глутатіонпероксидази (ГП) (у мікромолях відновленого глутатіону за 1 хв на 1 мг білка) визначали за кількістю відновленого глутатіону в реакції з перекисом водню з використанням дитіонітробензойної кислоти [7], супероксиддисмутазу активність (СОД) (в умовних одиницях на 1 мг білка) – методом відновлення п-нітротетразолію хлориду [9], каталазу активність (КА) (в умовних одиницях на 1 мг білка) – використовуючи реакцію молібдату амонію з перекисом водню [6]. Вміст білка в гомогенатах визначали за методом Lowry [11].

Увесь цифровий матеріал опрацьовано методами статистики з використанням критерію t Стюдента та непараметричних статистичних методів (критерію Вілкоксона-Манна-Вітні) [5, 10].

**Результати та їх обговорення**

При вивченні механізмів, що обмежують ПОЛ, було встановлено значне зменшення активності всіх вивчених антиоксидантних ферментів в

артеріях і венах кролів з моноіодацетатною інтоксикацією. Так, зменшення активності ГП у тканинах грудної аорти (ГА), черевної аорти (ЧА) і легеневої артерії (ЛА) становило від 4 до 4,4 раза, а в стінці задньої порожнистої вени (ЗПВ) – 5,3 раза (табл. 1). Привертає до себе увагу та обставина, що рівень пригнічення активності вивчених ферментів у венозних судинах, які, як відомо, є стійкими до розвитку дистрофічно-склеротичних уражень, був значно більшим, ніж в артеріях – судинах, вкрай чутливих до атерогенних впливів.

Використання ангіопротекторів з різними механізмами дії (токоферолу, ніфедипіну, ЕГДК) дозволило з'ясувати, що жоден з них не впливає на пригнічені моноіодацетатом показники антиоксидантного захисту артерій і вен.

Слід зазначити, що в деяких інших дослідженнях, присвячених вивченню ПОЛ при D-гіпервітамінозних та катехоламінових ураженнях кровоносних судин, було отримано результати, які свідчать про різноспрямований характер змін антиоксидантної активності артерій і вен. На відміну від отриманих нами даних, показано, що і гіпервітаміноз D [4], і стійка гіперадреналінемія [8], супроводжуються зменшенням активності ГП, СОД і КА тільки в артеріальних судинах.

Таблиця 1

Глутатіонпероксидазна активність тканин кровоносних судин кролів за умов поєднаного введення тваринам моноіодацетату (МІА) та одного з ангіопротекторів протягом 14 діб (мкмоль відновленого глутатіону/хв·мг білка; M±m, n=6)

	Інтактні тварини	МІА	МІА + ангіопротектор		
			Токоферол	Ніфедипін	ЕГДК
Грудна аорта	12,8±0,56	3,1±0,38 <sup>▲</sup>	3,6±0,37 <sup>▲</sup>	3,4±0,32 <sup>▲</sup>	3,1±0,34 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+16,1%	+9,7%	0%
Черевна аорта	13,3±0,4	3,3±0,36 <sup>▲</sup>	3,9±0,38 <sup>▲</sup>	3,9±0,44 <sup>▲</sup>	3,6±0,36 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+18,2%	+18,2%	+9,1%
Легенева артерія	15,9±0,46	3,6±0,35 <sup>▲</sup>	4,2±0,41 <sup>▲</sup>	3,9±0,39 <sup>▲</sup>	3,8±0,42 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+16,7%	+8,3%	+5,6%
Задня порожниста вена	20,1±0,67	3,8±0,41 <sup>▲</sup>	4,5±0,44 <sup>▲</sup>	4,1±0,4 <sup>▲</sup>	4,0±0,91 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+18,4%	+7,9%	+5,3%

Примітка: ▲ - p < 0,05 – відносно інтактних тварин

Активність СОД і КА (табл. 2 і 3) зменшувалась у ГА, ЧА і ЛА від 1,6 до 2,5 раза, тим часом як у ЗПВ – у 3,0 і 3,6 раза.

Таблиця 2

Супероксиддисмутазна активність тканин кровоносних судин кролів за умов поєднаного введення тваринам моноіодацетату (МІА) та одного з ангіопротекторів протягом 14 діб (умовн. одиниць/мг білка; M±m, n=6)

	Інтактні тварини	МІА (контроль)	МІА + ангіопротектор		
			Токоферол	Ніфедипін	ЕГДК
Грудна аорта	5,72±0,38	3,0±0,4 <sup>▲</sup>	3,4±0,31 <sup>▲</sup>	3,4±0,31 <sup>▲</sup>	3,1±0,31 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+13,3%	+13,3%	+3,3%
Черевна аорта	5,84±0,4	2,7±0,35 <sup>▲</sup>	3,1±0,23 <sup>▲</sup>	3,0±0,31 <sup>▲</sup>	2,8±0,33 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+14,8%	+11,1%	+3,7%
Легенева артерія	6,4±0,46	2,5±0,39 <sup>▲</sup>	2,9±0,37 <sup>▲</sup>	2,8±0,31 <sup>▲</sup>	2,7±0,31 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+16,0%	+12,0%	+8,0%
Задня порожниста вена	10,75±0,75	3,6±0,5 <sup>▲</sup>	4,0±0,45 <sup>▲</sup>	3,8±0,44 <sup>▲</sup>	3,7±0,4 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+11,1%	+5,6%	+2,8%

Примітка: ▲ - p < 0,05 – відносно інтактних тварин

Таблиця 3

Каталазна активність тканин кровоносних судин кролів за умов поєданого введення тваринам моноіодацетату (МІА) та одного з ангіопротекторів протягом 14 діб (умовн. одиниць/ мг білка; M±m, n=6)

	Інтактні тварини	МІА	МІА + ангіопротектор		
			Токоферол	Ніфедипін	ЕГДК
Грудна аорта	0,26±0,027	0,16±0,017 <sup>▲</sup>	0,18±0,023 <sup>▲</sup>	0,18±0,025 <sup>▲</sup>	0,14±0,019 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+12,5%	+12,5%	-12,5%
Черевна аорта	0,28±0,045	0,15±0,016 <sup>▲</sup>	0,18±0,024 <sup>▲</sup>	0,16±0,018 <sup>▲</sup>	0,15±0,022 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+20,0%	+6,7%	0%
Легенева артерія	0,34±0,048	0,13±0,019 <sup>▲</sup>	0,17±0,021 <sup>▲</sup>	0,14±0,024 <sup>▲</sup>	0,11±0,017 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+30,8%	+7,7%	-15,4%
Задня порожниста вена	0,72±0,069	0,20±0,034 <sup>▲</sup>	0,28±0,037 <sup>▲</sup>	0,26±0,031 <sup>▲</sup>	0,22±0,028 <sup>▲</sup>
% відхилення в порівнянні з МІА			+40,0%	+30,0%	+10,0%

Примітка: ▲ - p < 0,05 – відносно інтактних тварин

Що стосується вен, то в їхніх тканинах активність усіх зазначених ферментів, навпаки, зростає. Автори пояснюють таку картину тим, що в чутливих до склеротичних уражень артеріях швидко настає декомпенсація антиоксидантних механізмів, тим часом як у стійких до ангіосклерозу судинах – венах потужність цих механізмів настільки велика, що вони в змозі обмежити реакції ПОЛ. А тому збільшення активності ГП, СОД і КА у венозній стінці розглядають як захисну компенсаторну реакцію.

Ще одна відмінність отриманих нами результатів і даних наведених вище досліджень полягає в тому, що антиоксидант - токоферол і блокатор кальцієвих каналів - ніфедипін збільшують пригнічену високими дозами адреналіну антиоксидантну ферментну активність артеріальних судин [8]. Що стосується ЕГДК, то ця сполука, як і в наших дослідженнях, не справляла ніякого впливу на ПОЛ в артеріях і венах тварин, що отримували високі дози вітаміну D та адреналіну.

Це може свідчити про те, що в патогенезі різних експериментальних форм дистрофічно-склеротичних уражень кровоносних судин мають місце як спільні, так і деякі відмінні риси, зумовлені різними точками ініціювання патологічного процесу та різним співвідношенням ліпідних та кальцієвих механізмів ушкодження клітинних елементів судинної стінки.

З огляду на зазначене перспективними видаються подальші дослідження, спрямовані на з'ясування ролі специфічних і неспецифічних механізмів у розвитку ангіосклеротичних уражень різної етіології, а також чинників, що визначають різну стійкість артерій і вен до таких уражень.

### Висновки

1. Введення тваринам МІА протягом 14 діб супроводжується істотним зменшенням глутатіонпероксидазної, супероксиддисмутазної і каталазної активності у всіх вивчених судинах.
2. Зменшення антиоксидантної ферментної активності у тканинах венозних судин було більш вираженим, якщо порівнювати з артеріями.
3. Жоден з вивчених ангіопротекторів (токоферол, ніфедипін, ЕГДК) істотно не змінював активність антиоксидантних ферментів артерій і вен у тварин з МІА-інтоксикацією.

### Література

1. Быць Ю.В., Пишак В.П., Атаман А.В. Сравнительно-патофизиологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки. – Киев-Черновцы: Прут, 1999. – 330 с.
2. Быць Ю.В. Роль нарушенного метаболизма сосудистой стенки в процессе ее склерозирования: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – К., 1973. – 44с.
3. Воскресенский О.Н., Левицкий А.П. Перекиси липидов в живом организме // Вопр. мед. химии. – 1970. – Т. 16, №6. – С.563-583.
4. Гарбузова В.Ю. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов та антиоксидантна активність артеріальної і венозної стінки в динаміці розвитку гіпервітамінозу D // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, №1. – С. 87-90.
5. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, Ленинградское отд., 1973. – 141с.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев Е.В. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. - №6. - С. 16-18.
7. Кругликова Г.А., Штутман Ц.М. Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность печени крыс после введения селенита натрия // Укр. биохим. журн.- 1975. – Т. 48, №2. – С. 223-228.
8. Наумко Р.Ф. Динаміка активності антиоксидантних ферментів і вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів у стінці кровоносних судин тварин за умов гіперадреналінемії // Фізіол. журн. – 2004. – 50, №3. – С. 30-38.
9. Суплютов С.Н., Буркова Э.Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и крайнего севера // Лаб. дело. – 1986. - №8. – С. 459-462.
10. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях, - М.: Медицина, 1975. – 295с.
11. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951.- V.93. - P. 265-275.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ANGIOPROTEKTOPOB HA ANTIOKCИДАНТНУЮ ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ МОНОИОДАЦЕТАТОМ

Атаман Ю.А.

Ключевые слова: артерии, вены, моноиодацетат, антиоксиданты, токоферол, нифедипин, бисфосфонаты.

В опытах на кроликах показано, что введение животным ингибитора энергетического обмена – моноиодацетата на протяжении 14 суток вызывает существенное уменьшение глутатионпероксидазной, супероксиддисмутазной и каталазной активности в стенках артерий и вен. Введение животным с моноиодацетатной интоксикацией токоферола, нифедипина и бисфосфонатов не влияет на уменьшенные показатели антиоксидантной ферментативной активности в артериях и венах.

Summary

EFFECT OF ANGIOPROTECTORS ON THE ANTIOXIDANT ENZYMATIC ACTIVITY OF VASCULAR WALLS IN THE CONDITION OF MONOIODACETATE INTOXICATION

Ataman Yu. A.

Key words: arteries, veins, monoiodacetate, antioxidants, tocopherol, nifedipine.

Experiments carried out on rabbits have shown that the introduction of such energy metabolism inhibitor as monoiodacetate for 14 days caused considerable reduction of glutathione peroxidase activity, superoxide dismutase and catalase activity in the walls of arteries and veins. The introduction of tocopherol and nifedipine had no effect on the lowering of indices of antioxidant enzymatic activity in arteries and veins.

УДК [616.716.4:612.616.31]:616.89-008.1

**КОРЕКЦІЯ СТАТЕВИМИ ГОРМОНАМИ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН В КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА НЕДОСТАТНОСТІ ГОНАД**

**Білець М.В.**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В експерименті на 124 статевозрілих щурах лінії Вістар обох статей обґрунтоване положення про те, що найбільш виражені зміни в структурній організації кісткової тканини пародонта характерні для тварин із поєднаною дією емоційного стресу та недостатності гонад порівняно з їх парціальним впливом. Недостатність естрогенів при сполученні з емоційним стресом призводить до більш виражених змін в метаболізмі кісткової тканини пародонта порівняно з недостатністю андрогенів, про що свідчать більший ступінь резорбції кісткової тканини, а також випадіння молярів у половини самок. Вивчена можливість корекції статевими гормонами структурно-метаболічних змін в кістковій тканині нижньої щелепи за умов емоційного стресу, недостатності гонад та їх поєднаної дії.*

Ключові слова: емоційний стрес, недостатність гонад, андрогени, естрогени, гексуронові кислоти, N-ацетилнейрамінова кислота, фукоза.

Метаболічну основу остеопорозу і остеомаліації складають порушення біосинтезу органічної матриці та мінералізації кісткової тканини (КТ) [9]. Ключову роль в мінералізації КТ відіграють кісткоутворюючі клітини – остеобласти, які синтезують колаген, сіалопротеїни, остеокальцин, остеонектин та інші білки, що ініціюють утворення кристалів гідроксиапатитів [9].

Кісткова тканина альвеолярного відростка чутливо реагує на гормональні зміни в організмі, обумовлені впливом екзогенних та ендогенних факторів [5,7,10,13]. Раніше нами встановлено, що вона є найбільш вразливою до дії емоційного стресу (ЕС) та недостатності гонад (НГ), порівняно з іншими відділами скелету [1]. Встановлено, що ЕС характеризується підсиленням процесів резорбції в КТ [11]. Естрогени інгібують процеси резорбції, впливаючи на остеобласти шля-

хом стимуляції експресії ІПФР-1 та ТФР-β. Завдяки гальмуванню експресії ІЛ-6, вони сприяють зниженню активності остеокластів та продукції цими клітинами лізосомальних ферментів [9,16,17]. Крім вищезазначеного, естрогени також впливають на синтез активної форми вітаміну D – кальцитріолу шляхом активації 1α-гідроксилази в кірковій частині нирок [8]. Прогестерон стимулює проліферацію остеобластів. Андрогени здійснюють анаболічний вплив на КТ, стимулюючи синтез колагену та неколагенових білків остеобластами та активують утворення кальцитріолу [18]. Зниження рівня статевих гормонів закономірно призводить до підсилення процесів резорбції в КТ [8, 9].

Сьогодні багато уваги приділяється корекції метаболічних змін в КТ за допомогою замісної гормональної терапії, в основі якої лежить вико-

\* Робота є частиною науково-дослідної роботи: "Молекулярні механізми ушкодження сполучнотканинних структур за умов емоційного стресу та їх зв'язок із стресостійкістю організму". № держреєстрації 0105U002208

ристання статевих гормонів, зокрема естрогенів, та препаратів на основі дії кальцитоніну [12,15,16]. Можливість використання статевих гормонів як засобів замісної гормональної терапії за умов дії ЕС та НГ досліджена недостатньо.

Мета дослідження – вивчити поєднану дію емоційного стресу і недостатності гонад на структуру кісткової тканини пародонта та обґрунтувати можливість корекції патохімічних змін в кістковій тканині шляхом застосування статевих гормонів.

**Матеріали та методи досліджень**

Експерименти виконані на 124 статевозрілих щурах Вістар обох статей масою 180-220 г. При проведенні експериментів дотримувались рекомендацій щодо медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією (1993). Природну модель емоційного стресу відтворювали за методом С.А. Юматова протягом 4 днів по 5 годин щоденно [14]. Двосторонню кастрацію проводили під ефірним наркозом за 20 діб до відтворення стресу за методом Я.Д. Кіршенבלата [3]. Корекцію метаболічних змін в КТ здійснювали введенням рег ос чоловічих та жіночих статевих гормонів під час моделювання стресу шляхом використання препаратів “Андріол” та “Фемостон” (10 мкг/кг). Евтаназію тварин здійснювали під гексеналовим наркозом (50мг/кг) шляхом кровопускання. Стан кісткової тканини пародонта оцінювали за допомогою таких показників: вмісту кальцію і фосфору в мінералізаті кісткової тканини [2]; співвідношення кальцій/фосфор (Ca/P), щільності кісток та

ступеню резорбції альвеолярного відростка нижньої щелепи, який визначали на підставі коефіцієнту оголення коренів молярів [6]. В органічному матриці кісткової тканини нижньої щелепи визначали вміст вуглеводних похідних неколагенових білків: гексуранових кислот, фукози [4], N-ацетилнейрамінової кислоти [2]. Матеріал обробляли статистично, використовуючи критерій t Ст'юдента.

**Результати досліджень та їх обговорення**

Приведені в таблиці 1 значення коефіцієнту оголення коренів молярів, який характеризує ступінь резорбції КТ альвеолярного відростка нижніх щелеп, свідчать про те, що у самців і у самок поєднана дія ЕС та попередня кастрація призвели до максимального підвищення резорбції альвеолярного відростка порівняно з контролем (достовірні підвищення в 1,5 - 1,7 рази коефіцієнту оголення коренів 1-2-го та 3-го молярів у самців та в 1,4 – 1,9 рази – відповідно у самок). Слід відзначити, що у 45% самок із поєднаною дією ЕС та кастрації відмічалось випадіння зубів, чого не спостерігали в інших групах досліджень. Отже, ступінь резорбції КТ нижньої щелепи за умов поєднаної дії ЕС та НГ більш виражена у самок порівняно з самцями. Корекція андрогенами та естрогенами за умов сполученої дії ЕС та НГ призвела до зниження коефіцієнта оголення коренів молярів до контрольних величин в групах з парціальним впливом ЕС та НГ, тобто різко послабила резорбтивний вплив досліджуваних патогенних факторів (таблиця 1).

Таблиця 1

*Значення коефіцієнту оголення коренів молярів за умов емоційного стресу, недостатності гонад, їх сполученої дії та корекції статевими гормонами у щурів обох статей (M±m)*

Характер досліджень	M <sub>1</sub> ,%	M <sub>2</sub> ,%	M <sub>3</sub> ,%
<b>Самці</b>			
1. Інтактні (n=12)	40,0±1,7	39,0±3,0	35,0±1,4
2. Емоційний стрес (n=12)	55,0±2,9 <sup>*</sup>	47,0±2,6	47,0±2,2 <sup>*</sup>
3. Тестектомія (n=9)	56,0±3,6	47,0±3,3	50,0±2,8
4. Емоційний стрес +тестектомія (n=9)	61,0±2,2 <sup>**</sup>	62,0±2,0 <sup>**</sup>	60,0±2,2 <sup>**</sup>
5. Тестектомія + корекція андрогенами (n=12)	53,0±1,8 <sup>#</sup>	45,0±3,7	48,0±2,3
6. Емоційний стрес+тестектомія + корекція андрогенами (n=12)	48,0±2,7	47,0±3,8	50,0±3,2 <sup>°</sup>
<b>Самки</b>			
1. Інтактні (n=10)	43,0±2,8	35,0±1,9	35,0±1,8
2. Емоційний стрес (n=11)	53,0±2,2	51,0±1,8	51,0±2,4
3. Оваріоектомія (n=8)	54,0±2,6	50,0±2,7	54,0±2,0 <sup>°</sup>
4. Емоційний стрес +оваріоектомія (n=11)	62,0±2,0 <sup>**</sup>	59,0±3,0 <sup>**</sup>	68,0±4,2 <sup>**</sup>
5. Оваріоектомія + корекція естрогенами (n=9)	57,0±2,0	54,0±1,8 <sup>#</sup>	53,0±3,3 <sup>#</sup>
6. Емоційний стрес+оваріоектомія + корекція естрогенами (n=9)	52,0±1,9	48,0±3,8 <sup>°</sup>	54,0±4,0 <sup>°</sup>

Примітка: \* - P<sub>1-2</sub><0,01; ^- P<sub>1-3</sub><0,05; \*\* - P<sub>1-4</sub><0,05; # - P<sub>1-5</sub><0,05; ° - P<sub>1-6</sub><0,05. M<sub>1,2,3</sub> – порядкові номери молярів.

Парціальний вплив НГ і ЕС, а також їх поєднана дія у піддослідних тварин не викликали зміни концентрації кальцію та фосфору у КТ пародонта порівняно з інтактними групами тварин (таблиця 2). У дослідній групі самців після тестектомії спостерігалось достовірне підвищення в 1,5

рази коефіцієнту Ca/P, що свідчить про відносно більшу втрату фосфатів КТ пародонта порівняно із кальцієм. ЕС та його поєднана дія з тестектомією не викликали суттєвих змін співвідношення кальцію та фосфору, а також щільності кісток. У самок парціальний вплив оваріоектомії та ЕС та-

кож не змінював співвідношення кальцію і фосфатів в альвеолярному відростку. Але сполучена дія оваріоектомії та ЕС призвела до достовірного зниження в 1,6 рази коефіцієнту Ca/P, що

свідчить про відносне зменшення вмісту кальцію у мінеральній фазі КТ і відображає порушення її структурної організації (таблиця 2).

Таблиця 2  
Показники мінеральної фази кісткової тканини пародонта за умов емоційного стресу, недостатності гонад, їх сполученої дії та корекції статевими гормонами у щурів обох статей (M±m)

Характер досліджень	Кальцій, ммоль/г	Фосфор, ммоль/г	Коефіцієнт Ca/P	Щільність, г/см <sup>3</sup>
Самці				
1. Інтактні (n=12)	5,60±0,56	3,32±0,50	1,68±0,12	1,47±0,08
2. Емоційний стрес (n=12)	5,28±0,42	2,93±0,18	1,80±0,18	1,39±0,09
3. Тестектомія (n=9)	5,61±0,20	2,23±0,17	2,51±0,19*	1,40±0,08
4. Емоційний стрес + тестектомія (n=9)	4,91±0,33	2,58±0,28	1,90±0,17	1,32±0,10
5. Тестектомія + корекція андрогенами (n=12)	5,24±0,26	3,23±0,27	1,62±0,20	1,37±0,09
6. Емоційний стрес+ тестектомія + корекція андрогенами (n=12)	5,24±0,28	3,07±0,18	1,71±0,23	1,39±0,11
Самки				3,19±0,07
1. Інтактні (n=10)	5,80±0,21	3,16±0,12	1,83±0,13	1,54±0,07
2. Емоційний стрес (n=11)	5,13±0,35	3,51±0,10	1,46±0,21	1,58±0,13
3. Оваріоектомія (n=8)	5,24±0,14	3,50±0,09	1,49±0,21	1,51±0,11
4. Емоційний стрес +оваріоектомія (n=11)	4,50±0,12	3,84±0,10	1,17±0,13**	1,47±0,14
5. Оваріоектомія +корекція естрогенами (n=9)	5,79±0,38	3,30±0,29	1,74±0,24	1,46±0,23
6. Емоційний стрес +оваріоектомія + корекція естрогенами (n=9)	5,54±0,35	3,04±0,12	1,82±0,26	1,49±0,19

Примітка: \* - P<sub>1-3</sub><0,05; \*\* - P<sub>1-4</sub><0,05;

Дані таблиці 3 ілюструють зміни вмісту компонентів неколагенових білків органічного матриксу КТ нижньої щелепи під дією недостатності гонад, ЕС та їх поєднаного впливу. У самців ЕС призводить до підвищення в 1,4 рази рівня гексурунових кислот в кістковій тканині. При сполученій дії ЕС та тестектомії рівень гексурунових

кислот у КТ нижньої щелепи підвищується значно більше - в 1,9 рази. Аналогічна закономірність мала місце в КТ нижньої щелепи самок при парціальному впливі ЕС та недостатності гонад рівень гексурунових кислот підвищився в 1,3 рази, а за умов сполученої дії вказаних чинників – в 1,5 рази порівняно з контролем (таблиця 3).

Таблиця 3  
Вміст компонентів органічного матриксу кісткової тканини пародонта за умов недостатності гонад, емоційного стресу їх сполученої дії та корекції статевими гормонами у щурів обох статей (M±m)

Характер досліджень	Гексурунові кислоти мкмоль/г	N-ацетил-нейрамінова кислота, мкмоль/г	Фукоза, мкмоль/г
Самці			
1. Інтактні (n=12)	1,56±0,08	1,93±0,07	1,40±0,06
2. Емоційний стрес (n=12)	2,26±0,18*	2,39±0,15*	1,62±0,09
3. Тестектомія (n=9)	1,70±0,11	1,98±0,07	1,44±0,09
4. Емоційний стрес + тестектомія (n=9)	2,90±0,20**	2,62±0,10**	1,74±0,06*
5. Тестектомія + корекція андрогенами (n=12)	1,63±0,07	2,07±0,08	1,48±0,04
6. Емоційний стрес+ тестектомія + корекція андрогенами (n=12)	1,79±0,09	2,13±0,12	1,53±0,04
Самки			
1. Інтактні (n=10)	1,34±0,06	1,62±0,10	1,42±0,09
2. Емоційний стрес (n=11)	1,73±0,10*	2,01±0,07*	1,48±0,10
3. Оваріоектомія (n=8)	1,80±0,11^	1,90±0,14	1,45±0,10
4. Емоційний стрес + оваріоектомія (n=11)	2,00±0,15	2,74±0,16**	1,74±0,12
5. Оваріоектомія + корекція естрогенами (n=9)	1,42±0,14*	1,84±0,12	1,45±0,07
6. Емоційний стрес + оваріоектомія + естрогенами (n=9)	1,54±0,08	1,93±0,07	1,53±0,12

Примітка: \* - P<sub>1-2</sub><0,05; ^ - P<sub>1-3</sub><0,05; \*\* - P<sub>1-4</sub><0,05.

Дослідження N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) та фукози дозволяє оцінити реакцію сіало- та фукопротеїнів – складових компонентів органічного матриксу КТ. Нами встановлено, що концентрація NANA в КТ самців підвищується в 1,2 рази за умов ЕС та в 1,4 рази - в групі тварин із поєднаною дією тестектомії та ЕС (таблиця 3).

У самок рівень NANA підвищується в 1,2 рази при дії емоційного стресу, але найбільш виражене підвищення вмісту NANA спостерігається за умов поєднаної дії оваріоектомії та ЕС (в 1,7 рази порівняно з контролем). Рівень фукози у КТ пародонта достовірно підвищився в 1,2 рази тільки при поєднаному впливі ЕС та НГ у самців

(таблиця 3).

Корекція статевими гормонами метаболічних змін в КТ за умов ЕС, недостатності гонад та при їх поєднаному впливі призвела до нормалізації показників мінеральної фази та органічного матриксу кісткової тканини нижньої щелепи (таблиці 2, 3).

Приведені нами результати досліджень мінеральної фази та органічного матриксу КТ пародонта підтверджують дані деяких авторів про те, що на вплив патогенних факторів першим реагує органічний матрикс КТ, а на більш пізніх стадіях патологічного процесу виникають зміни в структурі мінеральної фази [8, 9]. Мінералізація КТ здійснюється тільки на органічному матриксі, який ініціює формування кристалів апатитів [9]. Отже, первинна дезорганізація органічної частини КТ нижньої щелепи викликає зміни у складі мінеральної фази. Одержані нами дані переконують в тому, що найбільш виражені зміни в структурній організації КТ пародонта характерні для тварин із поєднаною дією ЕС та НГ. Це підтверджує положення про те, що статеві гормони відіграють відповідальну роль в підтриманні гомеостазу скелета, включаючи КТ пародонта [18]. Слід також відмітити, що недостатність естрогенів при сполученні з ЕС призводить до найбільш виражених патологічних змін в КТ пародонта порівняно з недостатністю андрогенів, про що свідчать метаболічні зміни органічного і мінерального компонентів кісткової тканини, активація резорбції КТ, а також випадіння молярів у половині піддослідних самок. Літературні джерела свідчать про те, що дефіцит естрогенів сприяє продукції остеобластами фактора, який стимулює активність остеокластів та їх диференціювання, що обумовлює підсилення резорбтивних процесів в кістковій тканині. Недостатність естрогенів знижує секрецію кальцитоніну і підсилює дію паратиреоїдного гормону [8, 11, 13], що є важливим патогенетичним механізмом порушення структурної організації КТ. Все вищезазначене обґрунтовує можливість замісної терапії структурно-метаболічних змін в КТ пародонта статевими гормонами за умов недостатності гонад та дії стресорних факторів.

#### **Висновки:**

1. Органічний матрикс кісткової тканини є більш чутливим до дії емоційного стресу та не-

достатності гонад порівняно з мінеральною фазою, що проявляється підвищенням вмісту в ній гексуранових, N-ацетилнейрамінової кислот та фукози.

2. Поєднання дії недостатності гонад та емоційного стресу значно перевищує їх парціальний вплив на метаболічні зміни в кістковій тканині пародонта, особливо у тварин жіночої статі.

3. Введення статевих гормонів за умов поєднаної дії недостатності гонад та емоційного стресу усуває структурно-метаболічні зміни в органічному та мінеральному компонентах кісткової тканини пародонта.

#### **Література**

1. Білець М.В., Тарасенко Л.М. Емоційний стрес на тлі недостатності гонад підсилює розпад неколагенових білків кісткової тканини різних відділів скелета // Медична хімія. – 2004. – Т.6, №3. – С.51-54.
2. Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск, "Беларусь", 2000. – Т.2. – 463 с.
3. Киришенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии. – Москва, "Высшая школа". – 1969. – 256 с.
4. Леонтьев В.К., Гайдамака А.Н. Методы определения Лабковосвязанных углеводов в минерализованных тканях // Лабораторное дело. – 1975. – №5. – С. 35-38.
5. Мазур И.П., Поворознюк В.В. Некоторые аспекты патогенеза резорбции альвеолярного гребня при генерализованном пародонтите // Проблемы остеологии. – 2000. – Т. 3, №4. – С. 60-68.
6. Николаева А.В., Розовская Е.С. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1965. – Т.60, №7. – С. 46-49.
7. Пішель І.М., Пашинян Л.Н., Бутенко Г.М. Роль генетичних факторів у розвитку остеопорозу // Фізіологічний журнал – 2005. – Т.51, №1. – С.99-108
8. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. – К., 2004. – 512 с.
9. Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. – К., 2003. – 446 с.
10. Краснополюский В.И., Торчинов В.У., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В. Роль эндогенных гормонов в регуляции костно-минерального обмена // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №4. – С.16-20.
11. Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А. Стресс и пародонт. – Полтава, 1999. – 192 с.
12. Шварц Г.Я. Сосудистые эффекты эстрогенов и заместительная гормонотерапия климактерических расстройств // Вопросы клинической фармакологии. – 2000. – №3. – С. 45-50.
13. Эндокринный остеопороз / В.А. Олейник, В.В. Поворознюк, Г.Н. Терехова, В.Л. Орленко // Проблемы остеологии. – 2000. – Т.3, №1. – С. 65-79.
14. Юматов Е.А., Певцова Е.И., Мезенцева Л.И. Физиологически адекватная модель агрессии и эмоционального стресса // Журнал высшей нервной деятельности. – 1988. – Т.38, №2. – С. 350-354.
15. Duren M., Nilsson J.A., Johnell O. Effects of specific postmenopausal hormone therapies on bone mineral density in postmenopausal women: a metaanalysis // Human Reproduction. – 2003. – Vol. 18, №8. – P. 1737-1746.
16. Madhock R., Kerr H., Capell H.A. Rheumatology: recent advances // BMJ. – 2000. – Vol. 321, №7265. – P. 882-885.
17. Osteoporosis management in a medical population after the women's health initiative study / T. Lee., A.K. Wuton, Z. Xue et al. // J. Womens Health. – 2006. – Vol. 15, №2. – P. 155-161.
18. Vanderscheueren D., Bouillon R. Androgens and bone // Calcif. Tissue Int. – 1995. – Vol. 56. – P. 341-346.

#### **Реферат**

**КОРРЕКЦІЯ ПОЛОВИМИ ГОРМОНАМИ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КОСТНОЙ ТКАНИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГОНАД**  
Билец М.В.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, недостаточность гонад, андрогены, эстрогены, гексурановые кислоты, N-ацетилнейраминавая кислота, фукоза.

В эксперименте на 124 половозрелых крысах линии Вистар обоих полов обосновано положение о том, что наиболее выраженные изменения в структурной организации костной ткани пародонта характерны для животных с сочетанным действием эмоционального стресса и недостаточности гонад по сравнению с их парциальным действием. Недостаточность эстрогенов в сочетании с эмоциональным стрессом приводит к наиболее выраженным изменениям в метаболизме костной ткани пародон-

та по сравнению с недостаточностью андрогенов, о чем свидетельствует высокая степень резорбции костной ткани, а также выпадение моляров у половины самок. Изучена возможность коррекции половыми гормонами структурно-метаболических изменений костной ткани нижней челюсти в условиях эмоционального стресса, недостаточности гонад и их сочетанного воздействия.

### Summary

SEX HORMONE CORECTION OF STRUCTURAL AND METABOLIC ALTERATIONS OF MANDIBULAR OSSEOUS TISSUE UNDER THE JOINT EFFECT OF MENTAL STRESS AND GONAD INSUFFICIENCY

Bilets' M.V.

Key words: mental stress, gonad insufficiency, androgenic hormones, estrogens, N- acetylneuraminic acid, fucose.

The experiment carried out on 124 sexually mature Wistar rats of both sex has proved that the most marked alteration in the structure of osseous tissue of periodontium were characteristic for the animals had been subjected the joint effect of mental stress and gonad insufficiency in comparison with the effect of each factor acting separately. The joint effect of estrogen insufficiency and mental stress results in the most pronounced alterations in the osseous metabolism of periodontium tissue in comparison with the condition of androgen insufficiency that is proved by the high level of bone resorption and loss of molars in at about the half of the female rats. We developed the ways of sex hormone correction of structural and metabolic alterations in mandibular osseous tissue in the mental stress, gonad insufficiency as well as their joint effect.

УДК 611.428+616-092.9

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИННИХ ЗАЛОЗ ТВЕРДОГО ПІДНЕБІННЯ В НОРМІ ТА ПРИ АСЕПТИЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ

Вільхова О.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Вивчення морфологічних змін структурних компонентів слизової оболонки твердого піднебіння на тлі змодельованого асептичного запалення визначило порушення функціонування ГМЦР та структури малих слинних залоз на 3 добу. На 7 добу відмічалось зменшення кількості порушених екзокриноцитів. До 10 доби морфофункціональний стан органів, що вивчавчались, наближався до контрольних показників.*

Ключові слова: карагінен, малі слинні залози.

### Вступ

В сучасній медицині важлива роль відводиться вивченню проблеми запальних процесів щелепно-лицьової ділянки. Одне з провідних місць серед них займають запальні процеси, які можуть призвести до незворотніх змін в структурних компонентах малих слинних залоз. Як відомо з вітчизняної та зарубіжної літератури малі слинні залози відіграють значну, а іноді головну роль у регуляції гомеостазу порожнини рота [2, 4, 5, 6, 7, 8]. Однак, морфологічні особливості малих слинних залоз, які виділяють до 30% слини і відіграють головну роль у формуванні місцевого імунітету [9, 10, 11, 12], на сьогоднішній день вивчені в недостатньому об'ємі. У той же час при лікуванні запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки лікарі не завжди звертають увагу на стан функціонування малих слинних залоз.

Достатні знання морфофункціональних особливостей слинних залоз піднебіння як в нормі, так і при гострих асептичних станах підвищить ефективність лікування.

Метою дослідження було вивчення структурних особливостей малих слинних залоз твердого

піднебіння в нормі та при гострому асептичному запаленні.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була слизова оболонка твердого піднебіння статевозрілих щурів лінії «Вістар». Контрольна група налічувала 5 тварин, а група тварин зі змодельованим гострим асептичним запаленням – 30 тварин. Модель гострого асептичного запалення відтворювалась за допомогою карагінену, який вводився тваринам в слизову оболонку піднебінних дужок 0,1мл 2% розчину карагінен в 0,9 мл ізотонічного розчину хлориду натрію на одну тварину. Евтаназію тварин проводили на 6 та 24 години, 3, 7 та 10 доби експерименту. Після взяття матеріалу шматочки тканини ущільнювали в ЕПОН-812. Напівтонкі зрізи робили на ультрамікромомі УТМП-7 і забарвлювали поліхромним барвником та метиленовим синім. Мікрофотографування проводилось за допомогою мікроскопа «Olimpus» С 3040-ADU.

### Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні напівтонких зрізів слизової

\* Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи «Розробка нових біотехнологій терапії внутрішніх хвороб з застосуванням клітинних та тканинних алотрансплантатів» № державної реєстрації 0105U002408

оболонки твердого піднебіння, контрольної групи тварин, забарвлених поліхромним барвником та метиленовим синім, нами встановлено, що слизова оболонка, в залежності від топографії, має ряд специфічних ознак. В слизовій оболонці твердого піднебіння нами було виявлено чотири зони: жирова, крайова, залозиста зони та зона піднебінного шва.

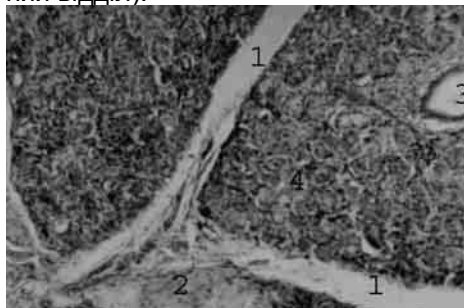
Передньою частиною твердого піднебіння була жирова зона, в якій підслизова основа містила жирову тканину. Від ділянки піднебінного шва по обидва боки відходили складки слизової оболонки, в основі яких знаходились товсті колагенові волокна. Епітелій, який вкривав дану зону, був багат шаровий плоский зроговілий.

В зоні піднебінного шва, яка розташовувалась по середній лінії твердого піднебіння, підслизова основа була відсутня, а власна пластинка слизової оболонки була щільно зрощена з окістям. Епітелій був багат шаровий плоский зроговілий.

Крайова зона слизової оболонки твердого піднебіння розташовувалась в ділянці переходу в ясна. За будовою вона була подібна до будови зони піднебінного шву.

Четверта ділянка слизової оболонки твердого піднебіння була представлена залозистою зоною. Підслизова основа містила в собі кінцеві відділи малих слинних залоз піднебіння. Слинні залози твердого піднебіння являли собою прості залози. Така залоза в своїй будові мала як епітеліальні компоненти, представлені секреторними одиницями (екзокриноцити), що брали участь в синтезі специфічного для даної залози секрету, та трубчастою вивідною протокою. Між скупченням кінцевих відділів малих слинних залоз виявлялись прошарки сполучної тканини, представлені клітинами сполучної тканини та колагеновими волокнами.

При гістологічному дослідженні будови малих слинних залоз нами була виділена одна вивідна нерозгалужена протока, що була пов'язана з округлими ацинарними одиницями (термінальний відділ).



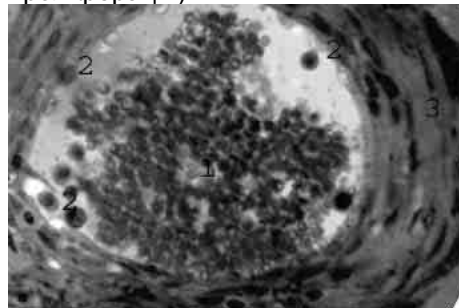
*Рис. Гістологічна будова малої слинної залози твердого піднебіння контрольної групи щурів. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: об. 40, ок. 10. 1 – інтерстиційна тканина; 2 – капсула; 3 – вивідна протока; 4 – екзокриноцит.*

На поперечному зрізі екзокриноцити малих слинних залоз були видовженої форми, ядра дископодібної форми і були розташовані у базальній частині клітини.

Секреторні одиниці малих слинних залоз піднебіння були оточені міоепітеліальними клітинами, які мали певну кількість цитоплазматичних відростків і оптично світлу цитоплазму. Як відомо з літератури, ці клітини здатні до скорочення, і саме вони забезпечують виведення секрету в просвіт протоки із секреторної одиниці [1, 3].

Кожна часточка піднебінних залоз щурів була вкрита сполучнотканинною капсулою, від якої в середину відходили сполучнотканинні перетинки, заповнені інтерстиційним гелем (містять в собі судини ГМЦР, нервові терміналі та фібробласти) та волокнистими структурами.

При моделюванні гострого асептичного запалення за допомогою  $\lambda$ -карагінену в слизову оболонку піднебіння нами було викликане асептичне запалення даної ділянки, яке мало чіткий стадійний характер (альтерація, ексудація, проліферація).



*Рис. Вена підслизової основи твердого піднебіння щурів на 3 добу запалення. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: об. 40, ок. 10. 1 – еритроцити; 2 – лейкоцити; 3 – судинна стінка*

На 6 та 24 години змодельованого гострого асептичного запалення нами спостерігались спазмовані капіляри, мікросудини з широким просвітом і витонченою стінкою, набухання, фрагментація та відшарування ендотеліальних клітин, набряк та інфільтрація стінок судин і переваскулярної сполучної тканини лейкоцитами. В екзокриноцитах малих слинних залоз відмічалась гіпертрофія.

На 3 добу експерименту при виникненні асептичного запалення спостерігалось порушення кровопостачання, що проявлялось артеріальним спазмом, розширенням венул, просвіт яких був заповнений еритроцитами, виявлялось крайове стояння лейкоцитів. Також спостерігалось збільшення проміжків інтерстиційної тканини за рахунок набряку, виявлялись скупчення плазмоцитів, лімфоцитів і макрофагів. В паренхімі малих слинних залоз спостерігались як екзокриноцити зі збереженою будовою, так і клітини які були гіпертрофовані або атрофовані. Вивідна протока була значно розширена і заповнена десквамованими екзокриноцитами, які зазнали деструкції.

Сьома доба експерименту характеризувалась зменшенням набряку інтерстиційної тканини, де зустрічались поодинокі плазмоцити, та частковим відновленням кровопостачання. В кінцевих відділах був відсутній просвіт. В вивідній протоці

спостерігалось набухання, десквамація та злуцтування клітин.

При вивченні напівтонких зрізів 10 доби експерименту нами спостерігалось відновлення товщини прошарків інтерстиційної тканини до контрольних показників. Відновлення перфузії крові по ГМЦР інтерстиції. При дослідженні кінцевих відділів спостерігалась строкатість в забарвленні, що свідчило про різну функціональну активність. Також відмічалось відновлення просвітів кінцевих відділів. Спостерігалось відновлення структури екзокриноцитів, які були видовженої форми з дископодібними ядрами, розташованими ближче до базальної частини клітини. Поступово збільшувалась кількість секреторних включень в апікальній частині клітини.

### Висновок:

Введення карагінену викликало гостре асептичне запалення з чітким стадійним характером (альтерація, ексудація, проліферація). Відмічалось порушення кровопостачання та набряк інтерстиційної тканини. На 7 добу експерименту спостерігалось часткове відновлення кровопостачання, але зберігались процеси деструкції в ендокриноцитах. На 10 добу відмічалось відновлення деяких структур екзокриноцитів з відновлення перфузії крові по ГМЦР інтерстиції.

### Перспективи подальших розробок

Показана та розширено представлена струк-

турна організація малих слинних залоз твердого піднебіння. Дані можуть використовуватись, як в навчальному так і науково-дослідному процесі.

### Література

- Анатомо-физиологическая характеристика малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта / Г.В.Банченко, И.М.Рабинович, Н.В.Терехова, О.Ф.Филоненко // *Стоматология*. – 1991. – №2. – С.90-93.
- Андриянова О.Ю. Стан гомеостазу порожнини рота і обгрунтування його корекції у дітей, хворих на хронічний паренхіматозний паротит // Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22. / Українська медична стоматологічна академія. – Полтава, 1996. – 15с.
- Гаушеншток Л.М., Леонтьев В.К. Количественно-топографическая характеристика малых слюнных желез // *Стоматология*. – 1990. – № 6. – С.28-31.
- Иммунологический анализ слизистой оболочки полости рта и малых слюнных желез в норме / И.М.Рабинович, Л.В.Белецкая, Л.Г.Куренкова, Г.В.Банченко // *Здравохранение Туркменистана*. – 1990. – №7. – С.27-30.
- Костиленко Ю.П. Базисная функция слюнных желез. – Полтава, 1999. – 55с.
- Рабинович И.М. Роль малых слюнных желез в патогенезе заболевания слизистой оболочки полости рта: Дис... д-ра мед. наук: 14.00.21. – Москва, 1991. – 212с.
- Dobly A. K. In: Immunological aspects of oral diseases // *Lancaster*. 1986. – P.1-12.
- Drummond J.R. A qualitative and quantitative study of the aging human labial salivary glands // *Arch. Oral. Biol.* – 1984. – V.29, №2. – P. 151-155.
- Fox P.C. Saliva composition and its importance in dental health // *International Dental Journal*. – 1992. – Vol.4., №4. – P.303-317.
- Schoeder H. Architecture of minor salivary gland duct (lymphoid follicle association and possible antigen recognition sites in the monkey *Macaca fascicularis*) // *Arch. Oral. Biol.* – 1983. – V. 23, №2. – P.133-143.
- Tandler B., Poss L. Observations of nerve terminals in human labial salivary glands // *J. Cell. Biol.* – 1969. – V. 45, № 1. – P.339-343.
- Tandler N. Immunocytochemical and enzyme cytochemical studies on the intracellular transport mechanism of secretory immunoglobulin and lactoferrin in human salivary glands // *Virohws. Arch.* – 1985. – V.29, №11. – P.815-816.

### Реферат

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ТВЕРДОГО НЕБА В НОРМЕ И ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

Вильховая Е.В.

Ключевые слова: карагинен, малые слюнные железы.

Изучение морфологических изменений структурных компонентов слизистой оболочки твердого неба на фоне моделированного асептического воспаления установлено нарушение функционирования ГМЦР и структуры малых слюнных желез на 3 сутки. На 7 сутки определялось уменьшение количества поврежденных экзокриноцитов. К 10 суткам морфофункциональное состояние изучаемых органов приближалось к контролю.

### Summary

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF HARD PALATE SALIVARY GLANDS IN NORMAL CONDITION AND IN ASEPTIC INFLAMMATION

Vil'hovaya Ye.V.

Key words: minor salivary glands, carrageenan

The paper represents the study of morphological alterations in structural components of hard palate membrane against a background of aseptic inflammation. It has been found out that the dysfunction of hemomicrocirculation and structure of minor salivary glands developed on the 3<sup>rd</sup> day of the experiment. The reduction in the number of damaged exocrinocytes was observed on the 7<sup>th</sup> day. To the 10<sup>th</sup> day the morphofunctional condition of structures under the study was nearly those of control group.

УДК 547.42:612.111.7

## **ВПЛИВ ВИХІДНОГО МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТРОМБОЦИТІВ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЇХ КРІОКОНСЕРВУВАННЯ**

**Книш О.В.**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В роботі досліджено вплив процедури виділення концентратів тромбоцитів та кріоконсервування на морфофункціональні властивості кров'яних пластинок: здатність акумулювати акридиновий оранжевий, агрегувати на введення індукторів та відновлювати об'єм у гіпотонічному середовищі. Показано, що успіх кріоконсервування концентратів тромбоцитів значно залежить від вихідного морфофункціонального стану клітин. Активація тромбоцитів на етапі виділення концентратів має результатом зниження життєздатності і функціональної повноцінності кров'яних пластинок після заморожування-відігрівання.*

Ключові слова: тромбоцити, кріоконсервування.

### **Вступ**

Відомо, що результати кріоконсервування, з одного боку, залежать від повноти проведення кріозахисту, а з іншого – від стійкості біологічного об'єкта до негативного впливу фізико-хімічних факторів низькотемпературного консервування. Кріостійкість клітин визначається їх вихідним структурно-функціональним станом [4].

Кров'яні пластинки надзвичайно чутливі до найменших змін оточуючого середовища (температури, рН, осмотичності) та впливу хімічних і механічних чинників [11]. Через поверхневі рецептори тромбоцити сприймають різні стимули і відповідають на них серією складних біохімічних і фізичних змін [12]. Вихід за межі кров'яного русла під час забору крові та наступне виділення концентрату тромбоцитів супроводжується зміною морфофункціонального стану певної частини клітин – активацією, ступінь якої залежить від умов та способу отримання клітин [9,14]. Дослідження останніх років показали, що метод приготування концентрату тромбоцитів має істотний вплив на результати зберігання клітин при 22 °С та їх життєздатність і функціонування в кров'яному руслі реципієнта після трансфузії [8,14]. Залишається невирішеним питання: чи впливають зміни морфофункціонального стану тромбоцитів, що супроводжують процедуру виділення концентратів клітин, на їх здатність переживати заморожування-відігрівання.

Метою даного дослідження було оцінити вплив вихідного морфофункціонального стану тромбоцитів, виділених різними методами з окремих доз донорської крові, на результати їх кріоконсервування.

### **Матеріали та методи дослідження**

Матеріалом для досліджень були концентрати тромбоцитів (КТ), отримані фракціонуванням донорської крові, заготовленої на консерванті "Глюгіцир" в полімерні контейнери "Гемакон 500/300/300". Виділення КТ здійснювали з використанням рефрижераторної центрифуги ЦРЛ 05-01 в перші чотири години після забору крові, при температурі  $22 \pm 2$  °С двома методами: зі збагаченої тромбоцитами плазми (КТ зі ЗТП) [2] та з лейко-тромбоцитарного шару (КТ з ЛТШ) [1].

Перед проведенням кріоконсервування КТ зберігали у контейнерах "Компопласт" при температурі  $22 \pm 2$  °С та постійному перемішуванні на автоматичній мішалці протягом 18 - 24 годин.

Агрегаційну здатність тромбоцитів визначали за допомогою світлового аналізатору агрегації тромбоцитів SOLAR AP 2110 (Білорусь) турбідиметричним методом Борна [5]. У якості індукторів агрегації використовували розчини аденозин-5-дифосфату (АДФ) у кінцевій концентрації 20 мкМ ("Serva") та колагену у кінцевій концентрації 2 мг/мл ("Технология-Стандарт"). Реакцію тромбоцитів на гіпотонічний шок (РГШ) визначали фотометричним методом з використанням спектрофотометру Spesord UV VIS (Німеччина) [7]. Здатність тромбоцитів акумулювати флуорохром досліджували за допомогою інвертованого люмінесцентного мікроскопу Olympus IX74 (Японія). Цитологічні препарати готували із суспензії тромбоцитів після їх вітального забарвлення акридиновим оранжевим (АО, "Sigma") за методом [3]. Збудження флуорохрому викликали світлом ксенонової лампи при довжині хвилі 450-490 нм, дослідження проводили при 500 нм з наступним збільшенням в бік червоної області спектру. При спостереженні і фотографуванні об'єктів дослідження використовували імерсійний об'єктив ( $\times 100$ ).

В експериментах по кріоконсервуванню КТ у якості кріопротектору застосовували диметилсульфоксид (ДМСО). Додавання 1,4 М розчину ДМСО на плазмі до КТ здійснювали у співвідношенні 1:1 при температурі  $22 \pm 2$  °С, одразу після чого проводили заморожування зразків у кріоампулах "Nunc" за допомогою програмного заморожувача "Cryoson" (Німеччина) за наступною програмою: 1°С/хв до  $-35 \dots -40$  °С, занурення у рідкий азот.

Зразки відігрівали на водяній бані при 37°С. Оцінку морфо-функціональної збереженості тромбоцитів здійснювали після видалення кріопротектору способом [15].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили із застосуванням непараметричного критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні.

### **Результати та їх обговорення**

Однією з важливих функціональних властиво-

стей кров'яних пластинок є здатність акумулювати в гранулярному апараті та вивільняти у позаклітинне середовище під час активації і секреції біогенні аміни, нуклеотиди, органічні та неорганічні катіони. Використання флуоресцентних барвників, зокрема похідних акридину, для дослідження процесу акумуляції та реакції вивільнення виявилось перспективним при діагностиці порушень тромбоцитарної ланки гемостазу [3]. Ми застосували люмінесцентну мікроскопію прижиттєво забарвлених акридиновим оранжевим кров'яних пластинок для оцінки їх морфофункціонального стану на етапах технологічного процесу низькотемпературного консервування. Дослідження цитологічних препаратів збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) та концентратів тромбоцитів (КТ) дозволили виділити декілька субпопуляцій клітин, що характеризуються різною здатністю накопичувати акридиновий оранжевий: неактивовані тромбоцити - клітини округлої або овальної форми з цитоплазмою зеленого кольору, більшу частину якої займають оранжево-червоні гранули; активовані гранулярні тромбоцити - клітини з гранулами, іноді поодинокими, сконцентрованими в темно-зеленій центральній частині, що має зірчастоподібні обриси і оточена широким світло-зеленим гіаломером; активовані агранулярні тромбоцити – клітини без гранулярних включень з темною центральною частиною неправильної форми і малахітово-зеленого кольору гіаломером. У препаратах концентратів тромбоцитів виявлено акридин-позитивні об'єкти, що за розмірами відповідають гранулам тромбоцитів. Зазначені структури являють собою мікрочасточки або мікроевезикули, поява яких згідно з даними літератури [13] є ознакою активації або апоптозу клітин. Ступінь мікроевезикуляції оцінювали за кількістю мікроевезикул в полі зору: незначна (одиночні мікроевезикули не в кожному полі зору – / +), помірно виражена (від 1 до 20 мікроевезикул в полі зору ++), виражена (більше 20 мікроевезикул в полі зору +++). Цитологічне дослідження препаратів зразків, що перенесли заморожування-відігрівання, виявило наявність об'єктів, що не включають флуорохром (акридин-негативні), але за формою нагадують тромбоцити в стані активації – деформовані, з псевдоподіями. Агрегати тромбоцитів являли собою скупчення активованих акридин-позитивних або акридин-негативних форм, кількість яких підраховували у десяти-двадцяти полях зору і ділили на число останніх.

Встановлено, що процедура одержання концентратів тромбоцитів істотно впливає на здатність кров'яних пластинок акумулювати акридиновий оранжевий: виділення концентратів клітин обома методами супроводжується підвищенням вмісту активованих гранулярних та агранулярних форм (рис.1).

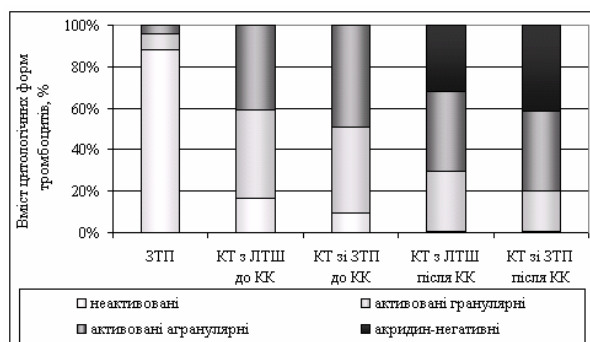


Рис.1. Субпопуляційний склад ЗТП та КТ до і після криоконсервування, визначений за здатністю кров'яних пластинок акумулювати акридиновий оранжевий

Для кращої репрезентації здатності популяції клітин в цілому до накопичення акридинового оранжевого ми вирішили ввести інтегральний показник – індекс акумуляції флуорохрому (ІАФ). Для одержання ІАФ застосували формулу Астальді і Верга, що використовують в цитохімії для розрахунку середнього цитохімічного коефіцієнту (СЦК) [6]:

$$СЦК = \frac{a \times 3 + b \times 2 + v \times 1 + g \times 0}{100}$$

де цифри – ступінь акумуляції флуорохрому, букви: а – кількість неактивованих; б - активованих гранулярних; в - активованих агранулярних; г – акридин-негативних тромбоцитів на 100 підрахованих клітин.

Розрахований для зразків збагаченої тромбоцитами плазми ІАФ виявився достовірно вищим у порівнянні з ІАФ, розрахованими для концентратів тромбоцитів, виділених обома методами (табл.1). ІАФ, розрахований для КТ зі ЗТП виявився достовірно вищим, ніж ІАФ КТ з ЛТШ. Криоконсервування призводить до значного порушення і втрати здатності тромбоцитів до накопичення акридинового оранжевого. Причому, ступінь порушення акумуляційної здатності тромбоцитів залежить від їх вихідних властивостей: чим вищий ІАФ до заморожування, тим вищий ІАФ після відігрівання.

Таблиця 1  
Здатність тромбоцитів до акумуляції акридинового оранжевого (M ± σ, n = 6)

Компонент	Індекс акумуляції флуорохрому	
	до криоконсервування	після криоконсервування
ЗТП	2,84 ± 0,057	—
КТ з ЛТШ	1,75 ± 0,058*	0,98 ± 0,023
КТ зі ЗТП	1,57 ± 0,039**	0,79 ± 0,025#

Примітки: \* - відмінності статистично достовірні у порівнянні з відповідним показником ЗТП, P<sub>0</sub><0,005; # - відмінності статистично достовірні у порівнянні з відповідним показником КТ з ЛТШ, P<sub>0</sub><0,005.

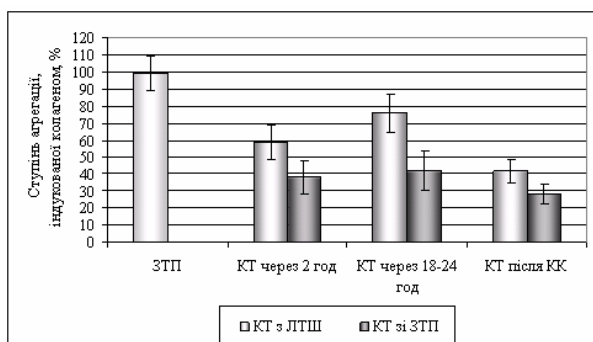
КТ у порівнянні зі ЗТП містять більшу кількість агрегатів клітин, мають нижчий показник гранулярності тромбоцитів (кількості гранул, що припадає на один тромбоцит), характеризуються вищим ступенем мікроевезикуляції (табл.2). Зазначені ознаки активації тромбоцитів виявилися

більш вираженими в препаратах КТ зі ЗТП, ніж КТ з ЛТШ. Зменшення кількості або відсутність акридин-позитивних гранул в тромбоцитах, на нашу думку, може бути не тільки результатом їх втрати під час реакції вивільнення, а й результатом втрати здатності кров'яних пластинок акумулювати флуоресцентний барвник в гранулярному апараті.

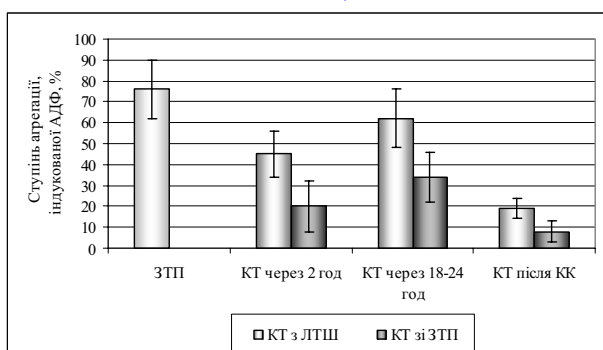
**Таблиця 2**  
Показники активації тромбоцитів ЗТП, КТ з ЛТШ та КТ зі ЗТП ( $M \pm \sigma, n = 6$ )

Показники	Компонент		
	ЗТП	КТ з ЛТШ	КТ зі ЗТП
Агрегати тромбоцитів (в полі зору)	0 - 1	2 - 3	4 - 6
Мікровезикуляція	- / +	++	+++
Показник гранулярності	$4,5 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,7$

Показники агрегаційної здатності клітин концентратів, виділених обома методами, виявилися значно нижчими у порівнянні з агрегаційною здатністю тромбоцитів ЗТП (рис.2 і 3).



**Рис.2.** Агрегація, індукована колагеном, тромбоцитів ЗТП та КТ у різні терміни після виділення і кріоконсервування ( $M \pm \sigma, n = 6$ )

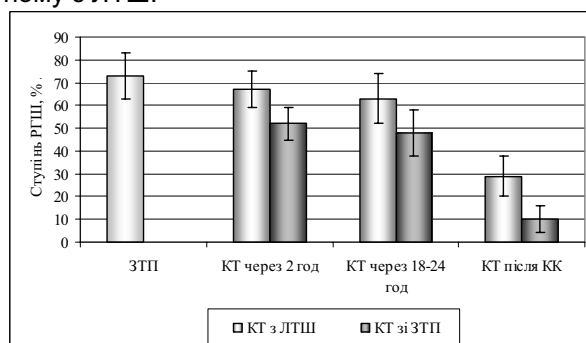


**Рис.3.** Агрегація, індукована АДФ, тромбоцитів ЗТП та КТ у різні терміни після виділення і кріоконсервування ( $M \pm \sigma, n = 6$ )

Спостерігалось більш виражене пригнічення агрегації тромбоцитів концентратів, виділених зі ЗТП, ніж з ЛТШ. Дослідженнями останніх років [10] встановлено, що виділення КТ з ЛТШ індукуює полімеризацію контрактильних волокон в тромбоцитах та тирозин-фосфорилування про-

теїнів цитоскелету. В такому стані, коли можливість включення нових мономерів контрактильних білків знижена або відсутня і запущений, хоч і не в повній мірі, сигнальний процес, тромбоцити стають рефрактерними до додаткових стимулів, втрачається або знижується їхня здатність до агрегації. Отже, пригнічення агрегаційної функції тромбоцитів після виділення КТ слід вважати результатом змін організації цитоскелету тромбоцитів та сигнальних систем і прямою ознакою активації клітин, спричиненої самою процедурою виділення. Вважають, що повного відновлення початкового стану тромбоцитів, характерного для інтактних клітин, не відбувається. Стан полімеризації протеїнів цитоскелету є частково зворотнім протягом перших 24 годин зберігання КТ. Саме в цей період часу відбувається відновлення механізму перетворення і передачі сигналів всередину тромбоцитів. Цим і пояснюється виявлене нами підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів через 18-24 години після виділення.

Тромбоцити, як будь-які клітини тваринного походження, здатні змінювати свій об'єм у відповідь на гіпотонічний стрес завдяки загальному механізму, відомому як регуляторне зменшення об'єму. РГШ-тест широко застосовується для оцінки функціональної повноцінності тромбоцитів *in vitro*, залежить від вмісту осмотично активних, інтактних тромбоцитів і добре корелює зі здатністю тромбоцитів до рециркуляції *in vivo* [7]. Дослідження РГШ тромбоцитів ЗТП та КТ дають підстави вважати, що виділення концентратів тромбоцитів супроводжується зменшенням кількості осмотично активних, інтактних клітин (рис.4). Більш виражене зниження показників РГШ тромбоцитів КТ із ЗТП в межах 2 годин після виділення є свідченням меншого вмісту інтактних клітин в такому концентраті, ніж в отриманому з ЛТШ.



**Рис.4.** РГШ тромбоцитів ЗТП та КТ у різні терміни після виділення і кріоконсервування ( $M \pm \sigma, n = 6$ )

Експерименти з кріоконсервування КТ, отриманих зі ЗТП та з ЛТШ, показали: чим вищий ступінь активації тромбоцитів на етапі виділення, тим вищий ступінь зниження агрегаційного потенціалу тромбоцитів, а особливо – життєздатності (за тестом РГШ) після кріоконсервування (рис. 2 - 4). Тромбоцити КТ з ЛТШ виявили після заморожування-відігрівання значно вищі показ-

ники збереженості функціонального потенціалу та життєздатності у порівнянні з тромбоцитами концентратів, виділених зі ЗТП. Отже, при виборі способу отримання концентрату тромбоцитів для подальшого його криоконсервування слід надавати перевагу методу виділення КТ з ЛТШ перед методом виділення КТ зі ЗТП.

Отримані дані підкреслюють важливість етапу виділення концентратів тромбоцитів і дозволяють зробити висновки:

1. Процедура виділення концентратів тромбоцитів має результатом суттєві зміни морфофункціонального стану кров'яних пластинок: порушення здатності акумулювати акридиновий оранжевий в гранулярному апараті, пригнічення агрегаційної здатності та порушення осморегуляторних властивостей.

2. Активацію тромбоцитів можна вважати ознакою зниження їх кріорезистентності. Показники життєздатності та функціонального потенціалу тромбоцитів перед заморожуванням, які значною мірою залежать від ступеня активації клітин, спричиненої механічним стресом на етапі виділення, прогнозують і визначають рівень морфофункціональної збереженості тромбоцитів після криоконсервування.

3. Однією з важливих умов отримання більш високих показників збереженості морфофункціональних властивостей тромбоцитів після криоконсервування є мінімізація активації клітин на етапі виділення.

*Автор статті висловлює подяку за консультативну і технічну допомогу к.б.н. Гуриній Тетяні Михайлівні (ІПКіК НАН України, м. Харків) при здійсненні програмного заморожування клітин та к.ф.-м.н. Погребняку Миколі Леонідовичу (ІСМ НТК "Інститут монокристалів" НАН*

*України, м. Харків) при проведенні люмінесцентної мікроскопії і фотографуванні біологічного об'єкта.*

### Література

1. Аграненко В.А., Компаниец А.М., Балежина Л.В. и др. Выделение концентратов тромбоцитов из ЛТС донорской крови и их консервирование // Гематология и трансфузиология. – 1991. – Т.36, №3. – С. 29-32.
2. Волкова Р.И., Балежина Л.В., Аграненко В.А., Компаниец А.М., Трошина В.М. Выделение концентратов тромбоцитов из обогащенной тромбоцитами плазмы донорской крови // Гематология и трансфузиология. – 1992. – Т.37, №4. – С. 32.
3. Деменко В.Д., Ладная Л.Д., Лебединец В.В., Крупенко Н.Е. Метод люминесцентной микроскопии тромбоцитов в диагностике гемостатических нарушений у пациентов с церебральным атеросклерозом // Врачебное дело. – 1990. – №4. – С.63-66.
4. Криоконсервирование клеточных суспензий / Под ред. Цуцаевой А.А. - Киев: Наук. Думка, 1983. – 290с.
5. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов / Берковский А.Л., Васильев С.А., Жердева Л.В. и др. - М: "Издательский дом "Русский врач", 2003. – 29с.
6. Руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. Меньшикова В.В. - М: Медицина, 1982. – 576 с.
7. Arnaud F. Frozen/thawed platelets: importance of osmotic tolerance and platelet subpopulations // Cryobiology. – 1999. – Vol.38, №3. – P. 192-199.
8. Arnold D.M., Hedde N.M., Kulczycky M. et al. In vivo recovery and survival of apheresis and whole blood-derived platelets: a paired comparison in healthy volunteers // Transfusion. - 2006. - Vol.46, №2 – P. 257-263.
9. Bode A.P. Platelet activation may explain the storage lesion in platelet concentrates // Blood cells. - 1990. - Vol.16. – P. 109-126.
10. Estebanell E., Diaz-Ricart M., Escobar G. et al. Alterations in cytoskeletal organization and tyrosine phosphorylation in platelet concentrates prepared by the buffy coat method // Transfusion. – 2000. - Vol.40, №3. - P. 535-542.
11. Fijnheer R., Pietersz R.N.I., de Korte D. et al. Monitoring of platelet morphology during storage of platelet concentrates // Transfusion. - 1989. - Vol.29, №1 – P. 36-40.
12. Kroll M.H., Schafer A.I. Biochemical mechanisms of platelet activation // Blood. - 1989. - Vol.74, №4. – P. 1181-1195.
13. Polasek J. Procoagulant potential of platelet  $\alpha$  granules // Platelets. - 2004. - Vol.15, №7. – P.403-407.
14. Rinder H.M., Kenneth A.A. Platelet activation and its detection during the preparation of platelets for transfusion // Transfusion Medicine Reviews. - 1998. – Vol.12, №4. – P.271-287.
15. Пат. № 15014 Україна. МПК8 А0Н 1/02. Спосіб видалення криопротектора із суспензії тромбоцитів / Грищенко В.І., Компаниець А.М., Книш О.В. / Заявл. 18.11.2005, Опубл. 15.06.2006. Бюл.№ 6.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ

Кныш О.В.

Ключевые слова: тромбоциты, криоконсервирование.

В работе исследовано влияние процедуры выделения концентратов тромбоцитов и криоконсервирования на морфофункциональные свойства кровяных пластинок: способность аккумулировать акридиновый оранжевый, агрегировать на введение индукторов и восстанавливать объем в гипотонической среде. Показано, что успех криоконсервирования концентратов тромбоцитов значительно зависит от исходного морфофункционального состояния клеток. Активация тромбоцитов на этапе выделения имеет результатом снижение жизнеспособности и функциональной полноценности кровяных пластинок после замораживания-оттаивания.

### Summary

EFFECT OF INITIAL MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF THROMBOCYTES ON THE RESULTS OF THEIR CRYOPRESERVATION

Knysh O.V.

Key words: thrombocytes, cryopreservation, morphofunctional condition, vitality.

The paper focuses on the effect of procedures of thrombocyte concentrate release and their cryopreservation on the morphological and functional status of blood platelets and, especially on the ability to accumulate acridine orange, to aggregate introduction of inductors and to restore the volume in hypotonic medium. It has been shown that the good results of thrombocyte concentrate cryopreservation considerably depends on the initial morphological and functional status of the cells. Thrombocyte activation on the stage of concentrate release aims the reduction of vitality and functional value of blood platelets after freezing and defrosting.

УДК 616.33-008-092.9:615.916'175

## **ЗМІНИ ОКИСНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ТКАНИНАХ ШЛУНКА БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ НАТРІЮ**

**Луценко Б.О.**

Вищий державний науковий заклад України “Українська медична стоматологічна академія”

*У досліджах на лабораторних щурах встановлено, що тривале введення надлишкової кількості нітрату натрію призводить до прогресуючого пригнічення енергетичного метаболізму у тканинах слизової оболонки шлунку білих щурів починаючи з 30-ї доби інтоксикації.*

**Ключові слова:** оксид азоту, нітрат натрію, хронічна інтоксикація, слизова оболонка шлунка.

### **Вступ**

Надходження нітратів та нітритів до організму людей з продуктами харчування та питною водою в останні роки не тільки не знизилося, але й істотно підвищилося як в Україні, так і інших країнах з розвиненим агропромисловим комплексом [3]. Вважається, що типовий механізм дії нітратів пов'язаний з біотрансформацією нітрат- і нітрит-іонів до оксиду азоту (NO) [1].

Дані літератури щодо протективної чи агресивної дії NO на органи травлення вкрай суперечливі [4,11]. При цьому практично відсутні дослідження про роль нітратів і нітритів, що надходять в організм ззовні, у патогенезі кисень-залежних патологічних процесів у гастродуоденальній зоні.

### **Мета дослідження**

Метою було дослідити зміни окислювальних процесів (продукції активних форм кисню, ліпопероксидації, обміну аденіннуклеотидів) в тканинах слизової оболонки шлунку (СОШ) білих щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію.

### **Матеріали та методи**

Дослідження були проведені на 40 білих щурах лінії Вістар у 4-х серіях дослідів. У першій серії необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія); у другій, третій та четвертій серіях – після введення нітрату натрію через спеціальний зонд інтрагастрально у дозі 200 мг/кг протягом відповідно 14, 30 та 90 діб. Білих щурів декапітували під ефірним наркозом.

Утворення супероксидного аніон-радикалу оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ) [7]. При цьому спектрофотометричним НСТ-тестом оцінюється продукція супероксиду в гомогенаті тканин СОШ з індукторами у вигляді NADH, NADPH і бактеріальними ліпополісахаридами.

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах СОШ оцінювали по утворенню в реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) забарвленого комплексу із малоновим діальдегідом та іншими проміжними оксопродуктами ПОЛ [6].

Активність антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-реактантів після півторагодинної інкубації у залізоаскорбат-

ному буферному розчині, а також за активністю антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) [2] та каталази [5].

Вміст аденозинтри-, ди- та монофосфатів (АТФ, АДФ, АМФ) визначали ензиматичним методом [9,10], розраховували суму аденіннуклеотидів, енергетичний потенціал (ЕП) [8].

Отримані дані оброблені варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

### **Обговорення результатів дослідження**

Зміни продукції супероксидного аніон-радикалу ( $O_2^-$ ) (табл. 1) починають виявлятися після 30-денного введення нітрату натрію. В цей термін відмічається зростання як загального фону продукції  $O_2^-$  (на 18,1%,  $P<0,05$ ), так і його вироблення мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом (на 27,1%,  $P<0,05$ ). Надлишок  $O_2^-$  створює передумови для утворення високореакційного пероксинітриту через взаємодію  $O_2^-$  з великою кількістю NO.

*Таблиця 1*

*Продукція супероксидного аніон-радикалу в тканинах слизової оболонки шлунку білих щурів за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію ( $M \pm m$ ,  $n=20$ ), нмоль/мг·с.*

Показники	Інтактна група	Час введення нітрату натрію		
		14 діб	30 діб	90 діб
Загальний фон	0,72±0,03	0,76±0,03	0,55±0,08*	0,84±0,04*
Стимуляція активності:				
NADPH	18,27±0,94	15,76±1,25	19,34±1,08	26,67±1,04*
NADH	20,44±1,24	22,76±1,44	25,98±0,86*	28,88±1,12*
Пірогенал	0,88±0,06	0,98±0,14	1,12±0,18	0,64±0,02*

*Примітка.* В табл. 1. і наступних \* –  $p<0,05$  у порівнянні з інтактною групою тварин.

При відтворенні 90-добової інтоксикації нітратом натрію загальний фон продукції  $O_2^-$  перевищує дані інтактної групи на 16,7% ( $p<0,05$ ). Утворення  $O_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами зростає відповідно на 46,0% ( $p<0,001$ ) та 41,3% ( $p<0,001$ ).

У той же час відмічається вірогідне зниження на 27,3%, ( $p<0,01$ ) утворення супероксидного аніон-радикалу при використанні пірогеналу, що свідчить про зниження функціональної

\* Стаття є фрагментом НДР “NO-залежні механізми розвитку патологічних процесів та їх корекція фізіологічно активними речовинами” № держреєстрації №0104U000746.

активності NADPH-оксидази лейкоцитів.

Через 14 діб від початку введення в організм білих щурів нітрату натрію вірогідних змін утворення ТБК-реактантів не виявлено (табл. 2). У цей термін також відсутні достовірні зміни активності антиоксидантних ферментів - СОД і каталази.

*Таблиця 2  
Зміни концентрації вторинних продуктів ПОЛ та активності антиоксидантних ферментів у слизовій оболонці шлунку за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію (M+t, n=20)*

Показники	Інтактна група	Час введення нітрату натрію		
		14 діб	30 діб	90 діб
ТБК-реактанти до інкубації, мкмоль/г	18,7±2,4	18,8±2,8	24,4±2,8	38,6±2,2*
ТБК-реактанти після інкубації, мкмоль/г	36,3±3,0	35,2±3,5	47,1± 3,8*	67,5±3,3*
Приріст концентрації, %	17,6±11,5	16,4±1,6	22,9±1,8*	28,9±1,4*
СОД, од. акт.	18,4±1,2	22,6±2,4	23,8±1,2*	12,6±0,8*
Каталаза, мкат/г	2,42±0,24	3,17±0,34	2,03±0,19	1,14±0,14*

Після 30-денного введення нітрату натрію вже відмічається вірогідне зростання концентрації ТБК-реактантів після 1,5-годинної інкубації тканин слизової оболонки шлунку в залізоаскорбатному буферному розчині (на 29,8%,  $p < 0,05$ ).

В цей же час спостерігається збільшення активності СОД на 29,3% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з даними інтактною групою тварин. Відомо, що біосинтез цього ферменту індукується субстратом (тобто  $O_2^-$ ), продукція якого після 1-місячної інтоксикації нітратом натрію суттєво зростає (див. табл. 1).

Проте, у цей же період достовірно підвищується приріст концентрації ТБК-реактантів (див. табл. 2) за час інкубації (на 30,1%,  $p < 0,05$ ), що вказує на загальне збіднення антиоксидантного потенціалу в тканинах слизової оболонки шлунку білих щурів.

При відтворенні 90-добової інтоксикації нітратом натрію концентрація ТБК-реактантів зростає до інкубації в 2,1 рази ( $p < 0,001$ ), а після 1,5-годинної інкубації в залізоаскорбатному буферному розчині – на 86,0% ( $p < 0,001$ ), що вказує на істотну активацію процесів ПОЛ у тканинах слизової оболонки шлунку білих щурів.

Відмічається суттєве підвищення приросту концентрації ТБК-реактантів за час інкубації (на 64,2%,  $p < 0,001$ ), що вказує на прогресування антиоксидантної недостатності у тканинах слизової оболонки шлунку. Це також підтверджується зниженням активності антиоксидантних ферментів: СОД – на 31,5% ( $p < 0,01$ ), каталази – на 52,9% ( $p < 0,001$ ).

Одним із можливих механізмів зниження активності вказаних ферментів, є блокування іонів заліза (в активному центрі каталази) та міді (СОД) оксидом азоту, що утворюється в процесі метаболізму нітрит-іонів.

Таким чином, надлишкове утворення оксиду

азоту за умов введення нітрату натрію в дозі 200 мг/кг призводить до прогресуючої активації процесів ПОЛ та збіднення антиоксидантного потенціалу слизової оболонки шлунку, починаючи з 30 доби інтоксикації. З надмірним утворенням оксиду азоту в умовах 90-денного введення нітрату натрію пов'язано істотне зниження активності залізо- та мідь-вмісних антиоксидантних ферментів – каталази та супероксиддисмутази у тканинах слизової оболонки шлунку білих щурів.

На 14 добу від початку введення білим щурам нітрату натрію вірогідні зміни концентрації та співвідношення аденіннуклеотидів, величини ЕП у тканинах слизової оболонки шлунку відсутні (табл. 3).

*Таблиця 3  
Зміни вмісту та співвідношення аденіннуклеотидів у слизовій оболонці шлунку за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію (M+t, n=20)*

Показники	Інтактна Група	Час введення нітрату натрію		
		14 діб	30 діб	90 діб
АТФ, мкмоль/г	2,09±0,04	2,25±0,14	1,68±0,15*	1,57±0,08*
ADP, мкмоль/г	1,26±0,06	1,26±0,12	1,05±0,15	1,06±0,06*
AMP, мкмоль/г	0,11±0,01	0,11±0,02	0,35±0,05*	0,33±0,01*
Сума аденіннуклеотидів, мкмоль/г	3,45±0,16	3,62±0,34	3,08±0,44	2,96±0,16
Енергетичний потенціал	0,786±0,007	0,794±0,036	0,714±0,017*	0,709±0,008*

Через 30 діб від початку введення білим щурам нітрату натрію відмічається суттєве зниження концентрації АТФ на 16,6% ( $p < 0,05$ ) та ЕП на 9,2% ( $p < 0,01$ ). Вміст АМР зростає в 3,2 рази ( $p < 0,001$ ), що свідчить про обмеження активності ресинтезу АТФ у тканинах слизової оболонки шлунку.

Така динаміка залишається і у подальший термін розвитку хронічної інтоксикації нітратом натрію. Так, на 90 добу інтоксикації спостерігається зменшення у тканинах слизової оболонки шлунку вмісту АТФ на 24,9% ( $p < 0,001$ ), АДФ - на 15,9% ( $p < 0,05$ ), ЕП - на 9,8% ( $p < 0,001$ ). Вміст АМР зростає в 3,0 рази ( $p < 0,001$ ).

### Висновки

Таким чином, тривале введення надлишкової кількості нітрату натрію призводить до прогресуючого пригнічення енергетичного метаболізму у тканинах слизової оболонки шлунку білих щурів починаючи з 30-ї доби інтоксикації. У динаміці хронічної інтоксикації нітратом натрію в тканинах слизової оболонки шлунку білих щурів відмічається прогресуюче збільшення загального фону продукції активних форм кисню, зокрема продукції супероксидного аніон-радикалу мітохондріальним та мікросомальним електрон-транспортним ланцюгами, що призводить до активації процесів пероксидного окиснення ліпідів та виснаження антиоксидантного

потенціалу. Після 90-денного введення нітрату натрію відмічається зниження продукції активних форм кисню NADPH-оксидазою лейкоцитів, що зумовлює порушення їхньої фагоцитарної функції.

### Література

1. Ажила Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П. Экологические и медико-биологические проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами // Физиология человека. - 1990. - Т.16, №3. - С.131-149.
2. Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1976. - №1. - С.33-35.
3. Гоженко А.И., Доренский В.С., Рудина Е.И. и др. Причины и механизмы интоксикации нитратами и нитритами // Медицина труда и пром. экология. - 1996. - №4. - С.15-21.
4. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. - М.: Медпрактика. - М., 2004. - 180 с.

5. Методы исследования в профпатологии / Под ред. О.Г.Архиповой. - М.: Медицина, 1988. - 208 с.
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под. ред. В. Н. Ореховича. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.
7. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. - 2002. - Т.2, №1. - С.96-97.
8. Atkinson D.E. The energy charge of the adenylate pools as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers // Biochemistry. - 1968. - V.7, №11. - P.4030-4034.
9. Beutler E. Methods of enzymatic analysis. - N.Y., 1975. - V.1. - 565 p.
10. Jaworek D., Gruber W., Bermeyer H.V. Adenosin-5'-diphosphat und adenosin-5'-monophosphat // Methoden der enzymatischen analyse. - Bd.II. - Weinheim: Verlag - Chemie, 1974. - S.2147-2151.
11. Slomiany BL, Slomiany A. Nitric oxide as a modulator of gastric mucin synthesis: role of ERK and p38 mitogen-activated protein kinase activation // IUBMB Life. - 2002. - V.54, №5. - P.267-273.

### Реферат

**ИЗМЕНЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ТКАНЯХ ЖЕЛУДКА БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НИТРАТОМ НАТРИЯ**

Луценко Б.А.

**Ключевые слова:** оксид азота, нитрат натрия, хроническая интоксикация, слизистая оболочка желудка.

В опытах на лабораторных крысах установлено, что длительное введение избыточного количества нитрата натрия приводит к прогрессирующему угнетению энергетического метаболизма в тканях слизистой оболочки желудка белых крыс начиная с 30-го дня интоксикации.

### Summary

**CHANGES OF OXIDIZING METABOLISM IN STOMACH TISSUE OF THE WHITE RATS DURING CHRONIC INTOXICATION BY NITRATE OF SODIUM**

Lucenko B.O.

**Key words:** oxide of nitrogen, nitrate of sodium, chronic intoxication, mucus shell of stomach.

In the experiment on the laboratory rats, it was set that the protracted introduction the great quantity of nitrate of sodium resulted in making progress oppression of power metabolism in tissues of mucous membrane of white rats stomach since the 30th days of intoxication.

УДК: 615.21: 616.36-008.6

### **ДО ПИТАННЯ ПРО УЧАСТЬ МЕКСИДОЛУ В ОБМІНІ АМІНОКИСЛОТ І ПУРИНІВ**

**Луценко Р.В., Олійник Н.О., Важнича О.М.**

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*В експериментах на білих щурах-самцях досліджено вплив мексидолу (100 мг/кг) на вміст сечовини та сечової кислоти в сироватці крові тварин при гострому стресі. Показано, що через 2 і 5 діб після завершення дії стресорного фактору спостерігається збільшення вмісту сечовини і сечової кислоти в сироватці крові. Одноразове профілактичне застосування мексидолу вірогідно запобігає підвищенню концентрації сечовини і сечової кислоти, викликаному гострим стресом. При цьому введення мексидолу інтактним тваринам не змінює досліджені параметри через 2 доби і 5 діб після ін'єкції.*

**Ключові слова:** мексидол, стрес, сечовина, сечова кислота.

Дослідження останніх років показали, що мексидол (2 етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат), який спочатку зарекомендував себе як потужний антиоксидант з нейротропними властивостями [1], має також численні екстрацеребральні ефекти [5, 6]. Позитивний вплив мексидолу на перебіг панкреатиту [4, 12], перитоніту [7], печінкової недостатності частково може пояснюватись втручанням препарату в процеси детоксикації і метаболізму продуктів розпаду білків та нуклеїнових кислот [12].

Зокрема, це стосується циклу сечовини, який локалізований в клітинах печінки. В ньому відбувається знешкодження вільного аміаку, що утворюється при окисному дезамінуванні глутамату в мітохондріях гепатоцитів [8]. Катаболічні процеси, котрі активуються за умов патології, характеризуються також посиленням руйнуванням пуринів, яке в свою чергу тісно пов'язане з утворенням та екскрецією сечової кислоти [8]. Однак дія мексидолу на зазначені процеси вивчена недостатньо і потребує подальшого дослідження.

\* Дослідження є фрагментом науково-дослідної теми ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія" "Вивчення зв'язків ушкоджень органів системи травлення і кровопостачання за умов емоційного стресу та корекції".

Мета роботи – дослідити вплив мексидолу на вміст сечовини та сечової кислоти в крові експериментальних тварин при гострому стресі.

### Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконано на 36 білих статевозрілих щурах-самцях. Стрес відтворювали шляхом жорсткої іммобілізації щурів на спині за Сел'є протягом трьох годин [2]. Одній з груп тварин за 30 хв до початку стресу внутрішньоочередово вводили мексидол у дозі 100 мг/кг. Розчин для ін'єкцій готували *ex tempore* з субстанції мексидолу, яка була люб'язно надана проф. Л.Д. Смирновим (Всеросійський науковий центр з безпеки біологічно активних речовин, Старая Купавна, Росія). В такий же спосіб ін'єкціювали препарат інтактним білим щурам. Контролем слугували інтактні тварини. Через 2 й 5 діб після завершення стресу здійснювали евтаназію щурів під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла, внутрішньоочередово) шляхом забору крові з серця до його зупинки. В сироватці крові визначали вміст сечовини і сечової кислоти на аналізаторі Super-z-818 (Японія), реактиви фірми "Normen" (Германія). Результати обробляли статистично з використанням критерію *t* Ст'юдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що через 2 доби після завершення стресорного впливу вміст сечовини в сироватці крові зростає на 17% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем (рис. 1). Через 5 діб після завершення стресового впливу вміст сечовини в сироватці істотно не відрізняється від показника в інтактних тварин.

Зростання концентрації сечовини через 2 доби після стресу можна пояснити посиленням розпаду білка в організмі в стадію тривоги загального адаптаційного синдрому (ЗАС) [11] і підвищенням на цьому фоні синтезу сечовини з амінокислот. Відомо також, що стрес супроводжується зростанням секреції глюкагону [11], а стрес-індукована секреція глюкагону може активувати цикл сечовини. Повернення вмісту сечовини до норми через 5 діб після стресорного впливу, вочевидь, зумовлене розвитком стадії резистентності ЗАС, яка характеризується переходом до анаболічної фази стресу і зменшенням окисного розщеплення амінокислот.

Через 2 доби після дії стрес орного фактору розвиток стрес-синдрому супроводжується збільшенням вмісту сечової кислоти на 46% ( $p < 0,02$ ) у порівнянні з контролем (рис. 2). Через 5 діб після моделювання стресу вміст сечової кислоти лишається

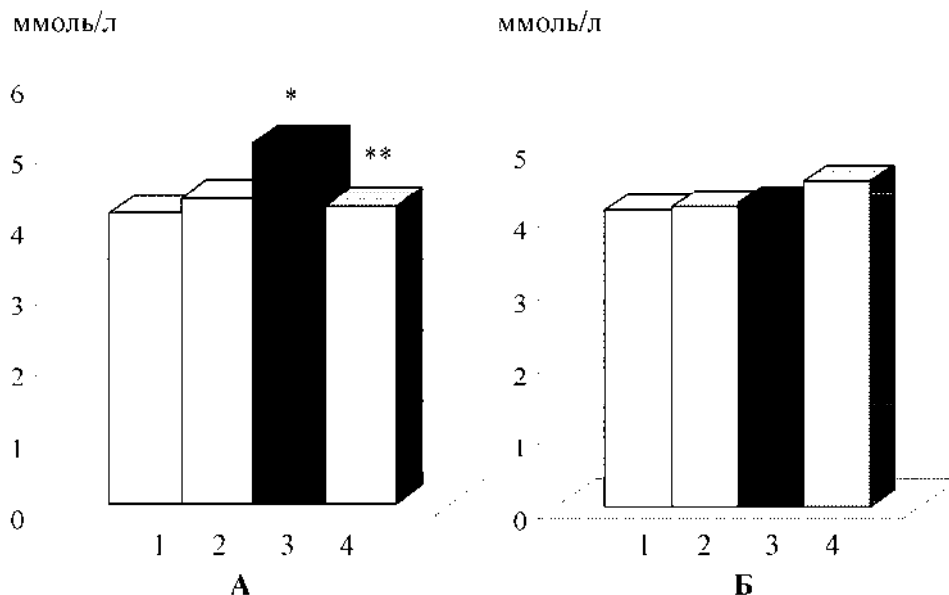
підвищеним на 50% ( $p < 0,01$ ). Збільшення рівня сечової кислоти в крові щурів, підданих стресу може пояснюватись тим, що в стадію тривоги ЗАС активується не тільки катаболізм білків та амінокислот, а й розщеплення пуринових нуклеотидів, кінцевим продуктом обміну яких є сечова кислота. Значна інтенсивність обміну пуринів зберігається і в стадію резистентності ЗАС. Як відомо, урикоземія є одним з провідних факторів що сприяють розвитку подагри та інших захворювань суглобів [10]. Тому, слід припустити, що стреси різної інтенсивності і тривалості відіграють певну роль в етіопатогенезі подагри і обмінних поліартритів.

Профілактичне застосування мексидолу (100 мг/кг) запобігає збільшенню концентрації сечовини в сироватці крові в стадію тривоги гострого стресу (див. рис 1). За цих умов вміст сечовини зменшується на 15% ( $p < 0,05$ ) порівняно зі стресом без корекції. Водночас, превентивне введення мексидолу суттєво не позначається на вмісті сечовини в сироватці крові в стадію резистентності ЗАС.

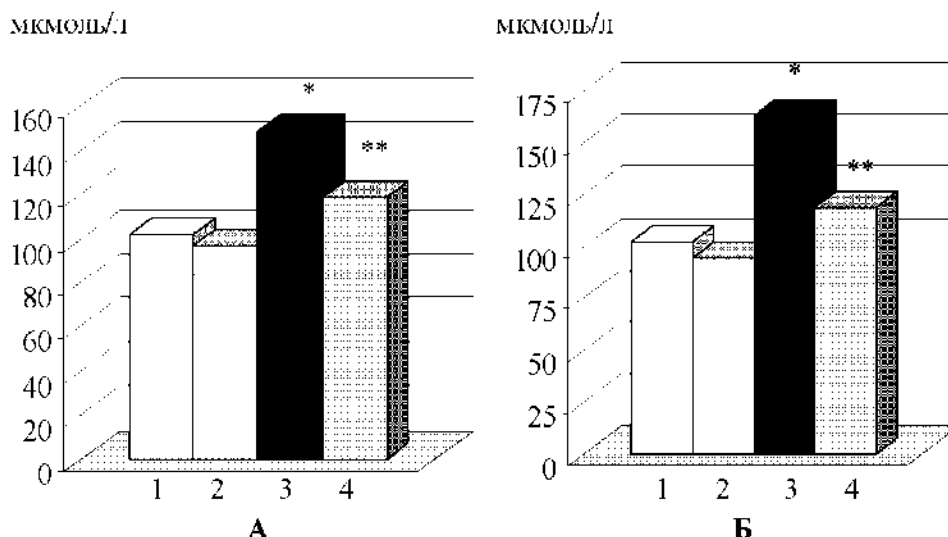
Під дією препарату через 2 доби після стресу рівень сечової кислоти зменшується на 41% ( $p < 0,02$ ) з патологічним фоном (див. рис. 2). Аналогічно мексидол діє на цей показник в стадію резистентності ЗАС, коли препарат вірогідно сприяє зниженню концентрації сечової кислоти в сироватці крові.

Для дослідження впливу мексидолу на азотистий та пуриновий обмін здорового організму були проведені досліді з введенням препарату інтактним тваринам. Показано, що мексидол не змінює вміст сечовини і сечової кислоти в сироватці крові через 2 доби і 5 діб після ін'єкції (див. рис. 1; рис. 2).

Як свідчать результати експериментів, регуляторний вплив мексидолу на показники азотистого і пуринового обміну при стресі залежить від стадії стрес-синдрому. Він може ґрунтуватись на регуляції препаратом центральних нейроендокринних механізмів стрес-реакції [11]. Іншим імовірним механізмом впливу на метаболічні реакції можна вважати безпосередню участь мексидолу в регуляції мітохондріальних процесів у печінці, де локалізовано цикл сечовини. Адже описано, що в присутності мексидолу відбувається активація сукцинатаоксидазного шляху окислення, що супроводжується відновленням піридиннуклеотидів, флавопротеїнів і збільшенням мембранного потенціалу мітохондрій [9]. Водночас, важливо, що мексидол здатний збільшувати анаболічні процеси і синтез інформаційних макромолекул [3].



**Рис. 1.** Вплив мексидолу (100 мг кг/кг) на вміст сечовини в сироватці крові через 2 доби (А) і 5 діб (Б) після стресорного впливу. 1. Інтактні тварини; 2. Інтактні + мексидол; 3. Стрес; 4. Стрес + мексидол.



**Рис. 2.** Вплив мексидолу (100 мг кг/кг) на вміст сечової кислоти в сироватці крові через 2 доби (А) і 5 діб (Б) після стресорного впливу. 1– Інтактні тварини; 2 – Інтактні + мексидол; 3 – Стрес; 4 – Стрес + мексидол.

Таким чином, гострий іммобілізаційний стрес через 2 і 5 діб після завершення дії стресорного фактору викликає збільшення в сироватці крові вмісту сечовини і сечової кислоти. Одноразове профілактичне застосування мексидолу (100 мг/кг) вірогідно запобігає підвищенню в сироватці крові сечовини і сечової кислоти, викликаному гострим стресом.

### Література

1. Воронина Т.А., Молодавкін Г.М., Бабаєв І.І. і др.. Изучение антистрессорного и анальгетического эффектов мексидола, диазепам, парацетамол и их комбинации // Эксперим. и клин. фармакология. - 2006. -Т.69, №4. - С. 6 - 9.
2. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. - М.: Медицина, 1983. - 240 с.

3. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. - М.: Изд. Ин-та биомедицинской химии РАН, 1995 - 272 с.
4. Иванов И.В., Яснецов В.В. Влияние семакса и мексидола на течение острого панкреатита у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. - 2000. -Т.63, №1. - С. 41-44.
5. Исаев Р.Н. Экспериментальное исследование детоксикационного действия антиоксидантов при остром панкреатите: Автореф. дис... к.м.н. - М., 2003. - 16 с.
6. Котляров А.А., Смирнов Л.Д., Смирнова Л.Э. и др. Исследование сочетанного применения мексидола с антиаритмическими препаратами // Эксперим. и клин. фармакология. - 2002. - Т. 65, №5. - С. 31-34.
7. Кудрявцева Л.В. Влияние витамина Е, мексидола и гепарина на гемостаз и эндогенную интоксикацию при перитоните (экспериментальное исследование). Автореф. дис. к.м.н. - Июшкар-Ола, 2001. - 16 с.
8. Кульман Я., Реш К.- Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. - М.: Мир, 2000. - 469 с.
9. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестн. АМН СССР. - 1999. - №3. - С. 18-25.

10. Пішак О.В., Ареч Г.І. Хроноперспективи визначення ефективності лікування хворих на подагру // XI Конгрес світової федерації українських лікарських товариств: Тези доп. – Полтава-К.-Чикаго, 2006. – С.298.
11. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 2000. - №. 2. - С. 24-31.
12. Соловьев Н.А., Иванов Ю.В., Чудных С.М. Патогенетические принципы лечения и профилактики печеночной недостаточности при остром панкреатите // Медицина экстремальных ситуаций. - 2001. - №1(8). - С. 83-91.

### Реферат

#### К ВОПРОСУ ОБ УЧАСТИИ МЕКСИДОЛА В ОБМЕНЕ АМИНОКИСЛОТ И ПУРИНОВ

Луценко Р.В., Олейник Н.А., Важничая Е.М.

Ключевые слова: мексидол, стресс, мочевины, мочевая кислота.

В экспериментах на белых крысах-самцах изучено влияние мексидрола (100 мг/кг) на содержание мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови при остром стрессе. Показано, что через 2 и 5 суток после завершения действия стрессорного фактора наблюдается увеличение содержания мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови. Одноразовое профилактическое применение мексидола достоверно предупреждает повышение в концентрации мочевины и мочевой кислоты, вызванное острым стрессом. Введение мексидола интактным животным не изменяет исследованных показателей через 2 и 5 суток после инъекции.

### Summary

#### THE ROLE OF MEXIDOL IN AMINOACID AND PURINE METABOLISM

Lutsenko R.V., Oliynyk N.A., Vazhnycha Ye.M.

Key words: mexidol, stress, urea, uric acid.

The effect of mexidol (100 mg/kg) on the contents of urea and uric acid in the blood serum in acute stress was studied on white male rats. In 2 and 5 days after the completion of stress factor influence the contents of urea and uric acid in the blood serum was observed to be increased. Single-used preventive administration of mexidol reliably prevents the increase of urea and uric acid concentration induced by acute stress. The administration of mexidol to intact animals does not change the indices in 2 and 5 days after injection.

УДК 611.36 - 018:611.013.85 - 001.19 - 089.843

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ГЕПАТОЦИТІВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ

**Прокопенко О.О.**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*На основі експерименту була досліджена динаміка реакції гепатоцитів на трансплантацію кріоконсервованої плаценти. Введення кріоконсервованої плаценти в організм експериментальних тварин стимулює функціональну активність печінки за рахунок біологічно активних речовин, гормонів та інших факторів, що знаходяться у великих концентраціях у тканині плаценти. При цьому переважають адаптивні процеси в структурних елементах печінки. На трансплантацію кріоконсервованої плаценти печінка відповідає активною реакцією, яка проявляється в ранні терміни експерименту ( 7 доба ). У пізні терміни дослідження ( 60 доба ) ця реакція суттєво не відрізняється від контролю.*

Ключові слова: гепатоцити, кріоконсервована плацента.

### Вступ

Серед проблем медицини сьогодення однією з найбільш вагомих є лікування хворих з гострими захворюваннями печінки. В 65% - 85% випадків етіологічним фактором захворювання є вірусне і токсичне ураження. В залежності від етіології, стадії та активності процесу, віку і наявності інших соматичних захворювань буде проводитись відповідна терапія. Основним напрямком етіотропної терапії при вірусному ураженні печінки є консервативний метод. Сутність цього методу полягає в призначенні гепатопротекторів, імуностимулюючих засобів, дієто- та вітамінотерапії. Але тільки в 25% - 32% випадках реєструється стабільна ремісія, незважаючи на досить широкий спектр фармакологічних засобів. Тому один із напрямків стимуляції регенерації гепатоцитів вивчає можливість використання трансплантації

кріоконсервованої плаценти, як регенеративної, замісної та імуномодельючої терапії [2, 4].

Плацента є високоактивною залозою внутрішньої секреції, що містить велику кількість ростостимулюючих факторів.

Це пов'язано з тим, що плацента є природним "депо" різних біологічно активних речовин, що забезпечують ріст і розвиток організму плоду. Крім того, плацента є імуногенним органом і має яскраво виражені імунні функції за рахунок репродуктивних протеїнів вона використовується в клінічній практиці [ 1,3 ]. У цьому відношенні даних літератури вкрай мало щодо проблеми про системну дію на морфофункціогенез печінки при трансплантації кріоконсервованої плаценти.

Мета дослідження вивчення морфологічних змін структури гепатоцитів при трансплантації кріоконсервованої плаценти.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось на статевозрілих щурах лінії "Вістар", в кількості 35 тварин. Тварини були розділені на дві групи: I група контрольна (5 тварин), II групі проводилась трансплантація кріоконсервованої плаценти. Евтаназію тварин проводили на 2-у, 5-у, 7-у, 14-у, 30-у та 60-у доби експерименту під тіопенталовим наркозом. Після взяття матеріалу тканини печінки ущільнювали в ЕПОН-812. Для забарвлення напівтонких зрізів використовували толуїдиновий синій. Для проведення дослідження використані гістологічні методи, та методи статистичного аналізу.

### Результати та їх обговорення

У групі інтактних тварин мікроскопічно на препаратах виявлялись ділянки печінкової сполучнотканинної строми. При мікроскопічному дослідженні на малому збільшенні були чітко помітні печінкові часточки з центральною веною та печінкова триада, в якій чітко виділялись печінкова артерія, вена, жовчна протока, а в окремих часточках і лімфатична судина. Навколо триади була помітна сполучнотканинна строма. Трабекули у середині печінкової часточки були добре структуровані, звивисті. Між трабекулами проходили синусоїди, які відкриваються в центральну вену. Мікросудини нормального кровонаповнення. На трабекулах печінкових часточок в 1-2 шари розташовувались печінкові клітини.

В гепатоцитах, в основному, визначались великі округлі ядра з ніжнісчастим хроматином. В цитоплазмі при фарбуванні Шифф-реактивом виявлялись пурпурно пофарбовані глибки глікогену. В зоні триад була слабо розвинена сполучна тканина. Купферові клітини за розміром невеликі. В їх світлій цитоплазмі визначались ядра, які мали овальну форму з гіперхромним серпоподібним ядром. Зустрічались двоядерні клітини (25%) та поодинокі з пікнотичними ядрами.

У групі тварин в усіх термінах спостереження печінкові часточки зберігали свою добре розвинену структуру. Гепатоцити у трабекулах печінкових часточок були розташовані в 1-2 шари. В зоні триад слабо розвинена сполучна тканина. Гепатоцити, в основному, містили гіперхромні ядра середнього розміру, які займали центральне положення. Цитоплазма світла та містила грубозернисті і еозинопофарбовані гранули. Купферові клітини великі за розміром, зірчастої форми. Кількість двоядерних гепатоцитів в порівнянні з контролем у всіх термінах спостереження, достовірно не відрізнялась. У цілому структура печінки не відрізнялась від контролю.

При трансплантації кріоконсервованої плаценти на 2-у добу паренхіма печінки була добре структурована (рис.1).

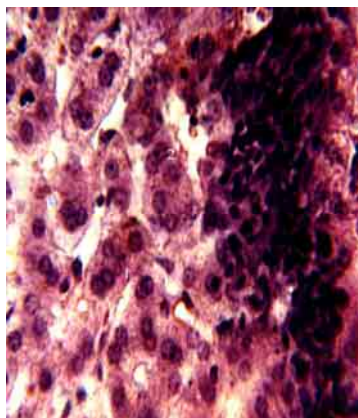


Рис.1. Паренхіма печінки; 2- доба експерименту. 1 – дво-ядерні гепатоцити; 2 – посилені мітози. Забарвлення : гематоксилін-еозин. Зб.: об.х20, ок.х10.

Виражена судинна реакція відсутня. Поблизу портальної вени визначались гепатоцити в основному двоядерні з гомогенно пофарбованою цитоплазмою. Число їх досягало 30%. Ядра з ніжнісчастим хроматином. Збільшення кількості двоядерних гепатоцитів свідчить про розвиток явищ фізіологічної регенерації. Збільшення кількості двоядерних клітин статистично не достовірне при порівнянні з контролем. Купферові клітини нечисленні, невеликого розміру, мітози не виявились. На 7 добу після трансплантації кріоконсервованої плаценти при мікроскопічному дослідженні визначалась добре структурована паренхіма печінки. Гепатоцити за розміром невеликі з дрібнодисперсною, гомогенно пофарбованою цитоплазмою, ядра середнього розміру, гіперхромні, центрально розташовані. Зустрічались клітини з поліплоїдними, великими гіперхромними ядрами. Судини нормального кровонаповнення. Кількість двоядерних гепатоцитів збільшилась в 3 рази при порівнянні з контролем при  $p < 0,01$ . Купферові клітини нечисленні (до 6%), невеликі. На 14-у добу після трансплантації кріоконсервованої плаценти спостерігалось посилене накопичення глікогену у гепатоцитах. На препаратах, пофарбованих гематоксиліном і еозином, клітини печінки мали великі розміри. Цитоплазма слабо забарвлена, світла, в середині якої були розташовані круглі, невеликі за розміром, гіперхромні ядра.

Також відзначались двоядерні клітини (рис.2). При порівнянні з контролем кількість їх збільшилась в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ). Купферові клітини зірчастої форми, з невеликими за розміром гіперхромними ядрами, розташованими в середині світлої цитоплазми. Судини задовільного кровонаповнення. Орган перебував в нормальному, фізіологічно активному стані. Через 30 діб в структурі печінки при трансплантації кріоконсервованої плаценти мікроскопічно виявились повнокровні синусоїди, гепатоцити знаходились в активному стані. Ядра великого розміру з ниткоподібним хроматином.

Відзначались поодинокі двоядерні гепатоцити, які зменшились в кількості в порівнянні з попе-

редніми термінами спостереження в 2 рази, цитоплазма яких гомогенно пофарбована, дрібнодисперсна. Стан паренхіми печінки в цей строк спостереження відповідав такому ж на 2-у добу даного впливу. На 60 добу спостереження при трансплантації кріоконсервованої плаценти на препаратах печінки сполучна тканина часточок була слабо розвинена, переважали темні гепатоцити над світлими, кількість двоядерних клітин наближалась до контролю, зустрічались поодинокі мітози. У клітинах печінки виявлялися накопичення глікогену (рис.3).

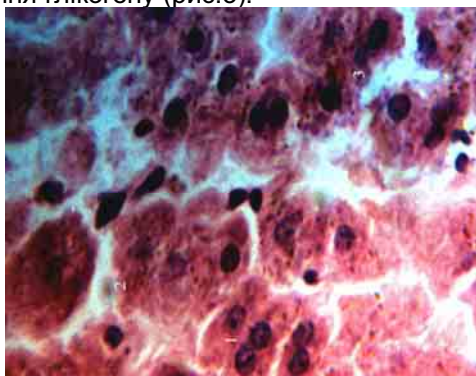


Рис.2. Паренхіма печінки; 14 – а доба експерименту. 1 – двоядерні гепатоцити; 2 – гепатоцити; 3 – розширення міжклітинних просторів. Забарвлення : гематоксилін-еозин. Зб.: об.х40, ок.х10.

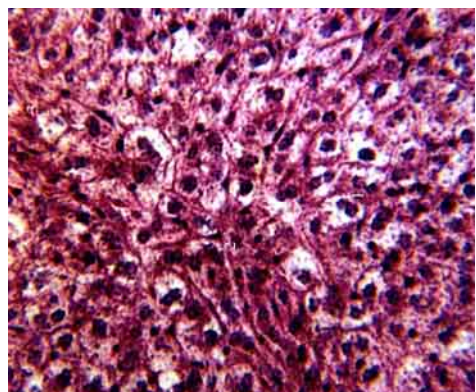


Рис.3. Паренхіма печінки; 60 – а доба експерименту. 1 – гепатоцити; 2 – ядра гепатоцитів; 3 – гранули глікогену. Забарвлення : гематоксилін-еозин. Зб.: об.х20, ок.х10.

Таким чином, трансплантація кріоконсервованої плаценти в ранній термін спостереження (до 14 доби) викликало виражену відповідну реакцію

### Реферат

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТЫ.

Прокопенко О.А.

Ключевые слова: гепатоциты, кріоконсервованная плацента.

На основании проведенного эксперимента была изучена динамика реакции гепатоцитов на трансплантацию кріоконсервированной плаценты. Введение кріоконсервированной плаценты в организм экспериментальных животных стимулирует функциональную активность печени за счет биологически активных веществ, гормонов и других факторов, которые содержатся в больших концентрациях в ткани плаценты. При этом преобладают адаптационные процессы в структурных элементах печени. В ответ на трансплантацию кріоконсервированной плаценты печень отвечает активной реакцией, которая проявляется в ранние сроки эксперимента ( 7 суток ). В поздние сроки исследования ( 60 суток ) эта реакция значительно не отличается от контроля.

паренхіми печінки у вигляді збільшення кількості двоядерних клітин, а також виявився стимулюючий ефект на стромальні та паренхіматозні елементи в печінці, який супроводжувався посиленням портальної гемодинаміки, розширенням синусоїдних капілярів і розвитком реактивного стану Купферових клітин. Купферові клітини при цьому були збільшені в розмірах, мали зірчастий вигляд і, нерідко, перетворювались у вільні макрофаги, що свідчить про потенційні можливості захисної функції печінки. Алотрансплантація кріоконсервованої плаценти здійснює стимулюючу дію на структури печінки, що призводить до підвищення трофічної, захисної та інших її функцій, не викликаючи ушкоджень.

### Висновки

Введення кріоконсервованої плаценти в організм експериментальних тварин стимулює функціональну активність печінки за рахунок біологічно активних речовин, гормонів та інших факторів, що знаходяться у великих концентраціях у тканині плаценти. При цьому переважають адаптивні процеси в структурних елементах печінки. На трансплантацію кріоконсервованої плаценти печінка відповідає активною реакцією, яка проявляється в ранні терміни експерименту (7 доба). У пізні терміни дослідження (60 діб) ця реакція суттєво не відрізняється від контролю.

Одержані результати поглибили уявлення про регенераторно-репаративні процеси у печінці при трансплантації кріоконсервованої плаценти та можуть використовуватись як в навчальному, так і науково-дослідницькому процесі.

### Література

1. Васильев Н.В., Коляда Т.И., Волянский Ю.Л. и др. О возможных механизмах метода терапевтического использования фетальных клеток и тканей. Сб. ст. Трансплантация фетальных тканей и клеток человека. Москва, 1996.-С. 28-30
2. Грищенко В.И. Фундаментальные и прикладные исследования в области криобиологии и криомедицины и перспективы основных направлений отрасли // Проб. Криобиологии. – 1993.-№ 4.-С.3-6.
3. Ширшев С.В. Белки фетоплацентарного комплекса в регуляции иммунных реакций // Успехи современной биологии. – 1993. – Т III. Вып2. – С.230-246.
4. Гольцев А.Н., Дубрава Т.Г., Лученко Е.Д., Останкова Л.В., Прокофьева В.А. Поиск альтернативных кріоконсервированию путей модификации иммунореактивности алломиелотрансплантата. II. Возможность сотрансплантации клеток эмбриональной печени // Проблемы криобиологии.-2000.-№1.-С. 10-21.

**Summary**

MORPHOLOGICAL CHANGES OF HEPATOCYTES UNDER THE TRANSPLANTATION OF CRYOPRESERVED PLACENTA.

Prokopenko O.A.

Key words: hepatocytes, transplantation of cryopreserved placenta, animals, liver.

The research was devoted to the study of the dynamics of hepatocyte reaction to the transplantation of cryopreserved placenta. Administering of cryopreserved placenta into the organism of experimental animals stimulates the hepatic functional activity due to the bioactive substances, hormones, and other factors being contained by placenta in large amounts. The processes of adaptation prevail in the structural elements of the liver. As a response to transplantation of cryopreserved placenta the live develops an active reaction which is observed in the early period of the experiment (7<sup>th</sup> day). On the 60<sup>th</sup> day this reaction does not differ from the control significantly.

УДК 616.13-004.6-092.9:615.916'175

**NO-СИНТАЗНИЙ МЕХАНІЗМ РЕГУЛЯЦІЇ ПРОДУКЦІЇ СУПЕРОКСИДНОГО АНІОН-РАДИКАЛУ В АОРТІ ХОМ'ЯКІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОАРТЕРІОСКЛЕРОЗУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ НАТРІЮ**

**Щирич О.В., Цебржинський О.І.**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава  
Миколаївський державний університет

Ключові слова: експериментальний атероартеріосклероз, нітратна інтоксикація, оксид азоту, супероксидний аніон-радикал.

*В експерименті на 80 золотистих сірійських хом'яках виявлено, що неселективне пригнічення NO-синтази та селективне інгібування iNOS істотно позначаються на продукції супероксидного аніон-радикалу клітинами аорти за умов відтворення як холестеринового, так і пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію. Відмічається зниження продукції супероксиду мітросомальним електронно-транспортним ланцюгом, збільшення його вироблення мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом та лейкоцитами (останнє виявлено тільки при моделюванні холестеринового атероартеріосклерозу). Зроблене припущення, що пригнічення NO-синтазного компонента циклу оксиду азоту робить значний внесок у порушення окиснювальних процесів за умов розвитку експериментального атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію, незважаючи на можливість утворення значно більшої кількості NO внаслідок ферментативних та неферментативних реакцій відновлення нітратів і нітритів, що потребує подальшого вивчення.*

**Вступ**

Незважаючи на численні дослідження, присвячені ролі оксиду азоту (NO) в патогенезі атеро-склерозу, досі не існує єдиної думки з цього приводу, більше того, дані різних авторів надзвичайно суперечливі. Відомо, що продукція NO за участю ендотеліальної NO-синтази є необхідним фактором запобігання ендотеліальної дисфункції та атерогенезу [4]. В той же час, пригнічення утворення NO індуцибельною NO-синтазою (iNOS) призводить до зменшення атеросклеротичних ушкоджень судин [7].

Практично не з'ясованою залишається роль у атерогенезі NO, що утворюється з екзогенних попередників у ході ферментативних та неферментативних реакцій відновлення нітрат- та нітрит-іонів. Не досліджено зміни окиснювальних процесів, що мають істотне значення у патогенезі атеросклерозу [1], за умов різної активності NO-синтази в умовах утворення значної кількості оксиду азоту з екзогенних джерел.

У цих умовах не можна виключити можливості різноспрямованих ефектів молекули NO в залежності від її походження.

Метою цієї роботи було дослідження залежності між зміненою активністю NO-синтази та проду-

кцією супероксидного аніон-радикалу електронно-транспортними ланцюгами в тканині аорти хом'яків за умов моделювання холестеринового (ХС-ААС) та пероксидного (П-ААС) атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію.

**Матеріали та методи**

Дослідження були проведені на 80 золотистих сірійських хом'яках масою 130-190 г. У першій серії необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія); у другій серії – після моделювання ХС-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (90 діб) з введенням частині тварин неселективного інгібітору NO-синтази метилового ефіру нітро-L-аргініну (L-NAME) (внутрішньоочеревинно в дозі 5 мг/кг 1 раз у тиждень протягом перебування тварин на холестериновій дієті), селективного інгібітору iNOS аміногуанідину (внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг протягом перебування тварин на холестериновій дієті) та субстрату NO-синтазної реакції – L-аргініну (у дозі 100 мг/кг маси інтрагастрально 1 раз у тиждень протягом перебування тварин на холестериновій дієті); у третій серії – після моделювання П-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (90 діб) з

введенням частині тварин L-NAME, аміногуанідину та L-аргініну у наведених вище дозах.

Хронічну інтоксикацію нітратом натрію відтворювали шляхом щоденного введення нітрату натрію з їжею у дозі 200 мг/кг протягом 90 діб. ХС-ААС відтворювали шляхом додавання до раціону холестерину із розрахунку 200 мг/кг на добу протягом 60 днів [6]. П-ААС моделювали шляхом перебування хом'яків протягом 60 діб на напівнатуральному безантиоксидантному раціоні, у складових компонентах якого відсутні вітаміни Е, С, Р та мало ненасичених жирних кислот [3]. Хом'яків декапітували під ефірним наркозом.

Утворення супероксидного аніон-радикалу ( $O_2^-$ ) в аорті хом'яків оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ) з індукторами у вигляді NADH, NADPH та бактеріальних ліпополісахаридів (пірогенал) [5].

Отримані дані оброблені варіаційно-статистичним методом з використанням

критерію Ст'юдента.

### Результати та обговорення

Для з'ясування впливу на продукцію супероксидного аніон-радикалу оксиду азоту тканинами аорти хом'яків в NOS-реакції ми застосували певні неселективний (L-NAME) та селективний (аміногуанідин) інгібітори та субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін.

Так, введення як неселективного інгібітора NO-синтаз L-NAME, так і селективного інгібітора iNOS аміногуанідину за умов моделювання ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом призводить до зниження продукції  $O_2^-$  мікросомальним електронно-транспортним ланцюгом: при відтворенні ХС-ААС (табл. 1) відповідно на 9.5% ( $p<0,01$ ) та 8.3% ( $p<0,05$ ); П-ААС (табл. 2) – на 7.3% ( $p<0,05$ ) та 6.2% ( $p<0,05$ ).

Таблиця 1.

*Вплив пригнічення та індукції NO-синтаз на показники продукції супероксидного аніон-радикалу в тканинах аорти за умов експериментального холестеринового атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (M±m, n=40)*

Стимуляція активності:	Інтактна група	ХС-ААС + нітрат (90 діб)	ХС-ААС + нітрат +L-NAME	ХС-ААС + нітрат + аміногуанідин	ХС-ААС + нітрат + L-аргінін
NADPH	8.04±0.36	12.58±0.27*	11.38±0.24**	11.54±0.30**	12.78±0.46*
NADH	13.03±0.56	17.29±0.33*	18.46±0.36**	16.08±0.38**	17.85±0.73*
Пірогенал	1.25±0.07	1.04±0.05*	1.42±0.05**	1.36±0.06**	1.14±0.12

*Примітка. У табл. 1-2: \* –  $p<0,05$  у порівнянні з інтактною групою тварин; \*\* –  $p<0,05$  у порівнянні з даними серії з відтворення ААС та 90-добового введення нітрату*

Таблиця 2.

*Вплив пригнічення та індукції NO-синтаз на показники продукції супероксидного аніон-радикалу в тканинах аорти за умов експериментального пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (M±m, n=40)*

Стимуляція активності:	Інтактна група	П-ААС + нітрат (90 діб)	П-ААС + нітрат + L-NAME	П-ААС + нітрат + аміногуанідин	П-ААС + нітрат + L-аргінін
NADPH	8.04±0.36	13.94±0.32*	12.92±0.25**	13.08±0.22**	14.00±0.52*
NADH	13.03±0.56	17.98±0.38*	19.68±0.40**	16.58±0.36**	18.24±0.82*
Пірогенал	1.25±0.07	1.48±0.06*	1.53±0.05*	1.50±0.04*	1.56±0.14

Цей феномен, очевидно, може бути пов'язаний з тим фактом, що пригнічення NO-синтаз може позначатися на продукції супероксидного аніон-радикалу через те, що мікросомальний електронно-транспортний ланцюг (з ним пов'язана NADPH-індукована продукція  $O_2^-$ ) має спільні компоненти з NADPH-диафоразою - маркером NO-синтази [2,8].

У той же час, введення як L-NAME, так і аміногуанідину підвищує продукцію  $O_2^-$  за умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом (при додаванні у якості індуктора NADH): при відтворенні ХС-ААС (див. табл. 1) відповідно на 6.8% ( $p<0,05$ ) та 7.0% ( $p<0,05$ ); П-ААС (див. табл. 2) – на 9.5% ( $p<0,01$ ) та 7.8% ( $p<0,05$ ).

Введення як неселективного інгібітора NO-синтаз L-NAME, так і селективного інгібітора iNOS аміногуанідину за умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом також підвищує продукцію  $O_2^-$  за умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом

електронно-транспортним ланцюгом фагоцитів (див. табл. 1) відповідно на 36.5% ( $p<0,001$ ) та 30.8% ( $p<0,01$ ).

При відтворенні П-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом виявлено змін продукції  $O_2^-$  електронно-транспортним ланцюгом фагоцитів при введенні інгібіторів NO-синтаз не виявлено (див. табл. 2).

Проте, застосування L-аргініну не призводить до достовірних змін вироблення  $O_2^-$  за умов моделювання як ХС-ААС, так і П-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (див. табл. 1-2).

Таким чином, неселективне пригнічення NO-синтаз та селективне інгібування iNOS істотно позначаються на продукції супероксидного аніон-радикалу клітинами аорти за умов відтворення як холестеринового, так і пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію. При цьому відмічається зниження продукції супероксиду мікросомальним електронно-транспортним ланцюгом, збільшення його вироблення мітохондріальним електро-

нно-транспортним ланцюгом та лейкоцитами (останнє виявлено тільки при моделюванні холестеринового атероартеріосклерозу).

Все це дозволяє припустити, що пригнічення NO-синтазного компоненту циклу оксида азоту вносить значний внесок у порушення окиснювальних процесів за умов розвитку експериментального атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію, незважаючи на можливість утворення значно більшої кількості NO внаслідок ферментативних та неферментативних реакцій відновлення нітратів і нітритів, що потребує подальшого вивчення.

### Літератури

1. Азизова О.А. Роль свободнорадикальных процессов в развитии атеросклероза // Биол. мембраны. - 2002. - Т.19, №6.- С. 451-471.

2. Близнецова Г.Н. Пероксидное окисление, антиоксидантная система и оксид азота при токсическом повреждении печени: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04 / Воронежский гос. ун-т. - Воронеж, 2004. - 26 с.
3. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині / За ред. І.П.Кайдашева, В.М.Соколенко, О.В.Катрушова. -Полтава, 1997. - 271 с.
4. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. - 2005. - №12. - С.62-72.
5. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. - 2002. - Т.2, №1. - С.96-97.
6. Этиология и патогенез модельного атеросклероза (экспериментальные исследования) / И.А.Григорова, Б.И.Григорьев, В.Н.Погорелов и др. - Харьков, 1997. - 253 с.
7. Hayashi T., Matsui-Hirai H., Fukatsu A. et al. Selective iNOS inhibitor, ONO1714 successfully retards the development of high-cholesterol diet induced atherosclerosis by novel mechanism // Atherosclerosis. - 2006. - V.187, №2. - P.316-324.
8. Kathy K. NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and disease // Circulation Research. - 2000. - V.86. - P.494-502.

### Реферат

**NO-СИНТАЗНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ПРОДУКЦИИ СУПЕРОКСИДНОГО АНИОН-РАДИКАЛА В АОРТЕ ХОМЯКОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОАРТЕРИОСКЛЕРОЗА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НИТРАТОМ НАТРИЯ**

Щиров А.В., Цебржинский О.И.

**Ключевые слова:** экспериментальный атероартериосклероз, нитратная интоксикация, оксид азота, супероксидный анион-радикал.

В эксперименте на 80 золотистых сирийских хомяках выявлено, что неселективное угнетение NO-синтаз и селективное ингибирование индуцибельной NO-синтазы существенно влияет на продукцию супероксидного анион-радикала клетками аорты при условиях воспроизведения как холестеринового, так и пероксидного атероартериосклероза на фоне хронической интоксикации нитратом натрия. Отмечается снижение продукции супероксида микросомальной электронно-транспортной цепью, увеличение его выработки митохондриальной электронно-транспортной цепью и лейкоцитами (последнее выявлено только при моделировании холестеринового атероартериосклероза).

### Summary

**NO-SYNTHASE REGULATORY MECHANISM OF SUPEROXIDE ANION-RADICAL PRODUCTION IN HAMSTERS' AORTA IN EXPERIMENTAL ATHEROARTERIOSCLEROSIS UNDER CHRONIC SODIUM NITRATE INTOXICATION**

Schirov A.V., Tsebrzhinsky O.I.

**Key words:** experimental atheroarteriosclerosis, nitrate intoxication, nitric oxide, superoxide anion-radical.

In experiment on 80 hamsters it has been revealed non-selective NO-synthase inhibition selective inducible NO-synthase inhibition essentially influence superoxide anion-radical production of aorta cells in both cholesterol and peroxidation atheroarteriosclerosis under chronic sodium nitrate intoxication. It has been reported decreasing of superoxide anion-radical production in microsomal electron-transport chain, increasing of its generation in mitochondrial electron-transport chain and leukocytes (the last – only in cholesterol atheroarteriosclerosis modelling).

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64 (048.8)

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

**Бойко М.М., Воскресенська Л.К., Ряднова В.В.**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Цукровий діабет займає перше місце серед системних захворювань, що призводять до втрати зору. Деякі ланки патогенезу діабетичної ретинопатії до теперішнього часу залишаються неясними, але більшість дослідників вважають, що він складається з двох взаємопов'язаних патофізіологічних процесів: порушень тромбоцитарно-судинної і гуморальної ланок системи гемостазу. Таким чином, ЦД залишається захворюванням із багатьма факторами ризику. В розвитку ДР мають значення метаболічні, гематологічні та гемореологічні фактори, серед яких в останні роки все більше уваги надається неферментативному ВРО ліпідів, NO-індукованій ендотеліальній дисфункції та порушенням в системі гемокоагуляції. Виникнення і важкість судинних ускладнень ЦД, як і самого захворювання, багато в чому визначається імунними змінами. Неабияке значення в розвитку діабетичних агніопатій мають генетичні дефекти судинної стінки. На підставі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок, що одним із головних факторів розвитку ДР є прогресуюча гіпоксія сітківки, яка розвивається внаслідок патологічних змін ендотелію капілярів і гліколізації білків гемоглобіну. Вдосконалення методів діагностики ретинопатії, пошук нових, патогенетично обґрунтованих засобів лікування та розробка схем їх застосування є важливою і необхідною метою багатьох сучасних досліджень.*

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, патогенез, гіпоксія, гіперкоагуляція.

**Мета:** вивчення сучасних поглядів на патогенез діабетичної ретинопатії.

Судинні захворювання ока залишаються одними з головних причин невиліковної сліпоти. Цукровий діабет (ЦД) займає перше місце серед системних захворювань, що призводять до втрати зору. За даними ВООЗ, у 1994 р. в усьому світі кількість хворих на ЦД складала близько 100 млн., у 2000 р. — більше 170 млн. чоловік. Прогнозують, що до 2010 р. кількість хворих на ЦД перевищить 230 млн. чоловік [5]. Ретинопатія є однією з причин повної сліпоти при ЦД: 13% усіх сліпих у світі — це хворі I типу ЦД. Частота ДР залежить від типу ЦД: хворі з ЦД I типу звичайно не мають ДР в момент встановлення діагнозу, в той час як у хворих з ЦД II типу під час виявлення ЦД часто вже наявна ДР [30]. Хворі на ЦД втрачають зір внаслідок різних патологічних змін зорового аналізатору. Встановлено, що причинами різкого зниження і повної втрати зору є специфічне пошкодження центральної зони сітчастої оболонки — діабетична макулопатія (80%), відшарування сітчастої оболонки внаслідок рубцевих змін скловидного тіла (10,2%), вторинна неоваскулярна глаукома (5,6%), первинна глаукома (2%), атрофія зорового нерва (2,2%) [15].

Деякі ланки патогенезу ДР до теперішнього часу залишаються неясними, але більшість до-

слідників вважають, що він складається з двох взаємопов'язаних патофізіологічних процесів: структурних і функціональних порушень стінки мікросудин і порушень тромбоцитарно-судинної і гуморальної ланок системи гемостазу [5]. ЦД I типу є класичним аутоімунним захворюванням генетичної природи, в процесі якого розвивається інсулінова недостатність з гіперглікемією. Про генетичну обумовленість ЦД I типу свідчить виявлення зв'язку захворювання з локусами системи HLA, тому правомірним є припущення, що ретинопатія має подібний механізм розвитку, але дані щодо цього суперечливі [4]. Провідне місце в патогенезі ДР при ЦД II типу належить гіперінсулінемії (ендо-, екзогенній), інсуліновій резистентності, гіперглікемії, які сприяють порушенням метаболізму міоїнозиту, активації сорбітолового шляху, посиленню неферментативного гліколізування протеїнів, гіпоксії тканин, гіперпродукції інсуліноподібних та інших факторів росту на фоні порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, гемореологічних і гемодинамічних властивостей крові [6]. Для ЦД II типу не виявлено чіткого зв'язку з антигенами системи НЬА, хоча спадкова схильність при цьому типі більш виражена, а можливість такої залежності підтверджує поєднання ЦД з ожирінням [4].

Відомо, що первинне місце дії інсуліну — мем-

брани інсулінзалежних тканин, до яких належать жирова і м'язева тканини; вільний інсулін стимулює поглинання глюкози цими органами-мішенями. Надходження глюкози до клітин печінки,  $\beta$ -клітин острівців підшлункової залози, кристалика, нервової тканини, еритроцитів відбувається без впливу інсуліну і залежить від концентрації глюкози в крові. Внаслідок гіперглікемії вміст глюкози в клітинах цих «інсуліннезалежних» тканин перевищує їх здатність до фосфорилування і підсилює процеси її перетворення на сорбітол і фруктозу [2]. Серед факторів, що викликають розвиток і прогресування ДР, переважне значення мають метаболічні, гемодинамічні та гемореологічні.

Метаболічний фактор є одним із головних: тривало існуюча гіперглікемія відповідає за ініціацію і прогресування мікросудинних ускладнень. Відбуваються підсилення сорбітолового (поліолового) шляху обміну глюкози, неферментативне гліколізування білків та інших сполук, що містять аміногрупи, самоокислення глюкози, ліпідів та білків, що призводить до підвищення рівня вільних радикалів [5]. В останні роки підкреслюється значення неферментативного вільнорадикального окислення (ВРО) ліпідів в патогенезі багатьох хронічних захворювань людини, зокрема в розвитку ЦД і його судинних ускладнень. Судинна стінка, а саме її ендотелій, який відноситься, як і перичити, до інсуліннезалежних тканин, являє собою найбільш вразливий об'єкт індукції ВРО ліпідів, що обумовлено високим рівнем кисню в крові і низькій його утилізації. У хворих на ЦД відбувається інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в сітківці та пігментному епітелії з утворенням надлишкової кількості вільних радикалів, що призводить до дестабілізації та наступної деструкції клітинних елементів. Потім водорозчинні продукти ПОЛ шляхом дифузії проникають у внутрішні шари сітківки й виявляються у внутрішньому синаптичному шарі та в шарі гангліозних клітин. В плазмі крові визначають високий рівень перекисів ліпідів, в еритроцитах підвищується рівень проміжного продукту ПОЛ-малонового діальдегіду. Активна процесів ПОЛ з наступним накопиченням вільних радикалів, підвищенням вмісту ліпоперекисів та зниженням природних антиоксидантних можливостей організму, характерними для ЦД, призводить до розвитку мікросудинних ускладнень, зокрема — ретинопатії [21]. Наслідком недостатності системи антиоксидантного захисту є індукція ВРО, токсичні продукти якого здатні пошкоджувати макромолекули судинної стінки,  $\beta$ -клітини підшлункової залози, що призводить до зниження продукції інсуліну [3]. Недостатність інсуліну викликає накопичення інтерцелюлярного сорбітолу і фруктози. Це сприяє підвищенню осмотичного тиску, розвитку внутрішньоклітинного набряку, потовщенню ендотелія капілярів і звуженню їх просвіту. Клінічно це проявляється розвитком ангіопатій, нейропатій і катаракти. Поліоловий шлях метаболізму глюкози виявлений в клітинах стінки судин сітківки — перичитах; доведено, що альдозоредуктаза сприяє їх переро-

дженню. В результаті дії альдозоредуктази збільшується розмір вхідного отвору судини, а ослаблення дії сорбітолдегідрогенази призводить до звуження його вихідного отвору [21]. Патогенетичне значення має і дефіцит міоїнозиту, необхідного для нормального функціонування оптичної частини та перичитів сітківки, що виникає при порушенні вуглеводного обміну [10]. Важливе значення в розвитку і прогресуванні ДР мають NO-індукована ендотеліальна дисфункція та порушення в системі гемокоагуляції [4, 23]. В дослідженнях ряду авторів в останні роки велика увага приділяється ролі оксида азоту (NO) в патогенезі ДР, але конкретні механізми його впливу на сітківку досі не відомі. Оксид азоту безперервно продукується в організмі ферментативним шляхом з амінокислоти L-аргініна під впливом NO-синтетази, при цьому він відіграє роль біологічного месенджера, приймає участь в регуляції артеріального тиску, згортанні крові, клітинній проліферації, забезпечує передачу нервових імпульсів. В умовах підвищеного рівня вільних радикалів NO швидко ними інактивується і сприяє ще більшому пошкодженню судин, що прискорює розвиток ретинопатії [5]. Результати дослідження, проведеного Г.Д. Жабоедовим та О.В. Петренко [8], підтверджують думку про те, що при прогресуванні захворювання відбувається виснаження джерел синтезу NO і зниження його продукції, що призводить до ішемії сітчастої оболонки. Ішемія стимулює синтез вазопроліферативних факторів, що в свою чергу призводить до розвитку неоваскуляризації і проліферації. Результати експериментальних досліджень, проведених К.П. Павлюченко та Т.В. Олейник [12], наводять на думку про те, що зміна рівня окисно-відновного потенціалу нікотинамідних коферментів є важливою метаболічною ланкою патогенезу ДР.

Первинним у патогенезі ДР є порушення гемореології, за яким відбувається порушення гемодинаміки. Гемореологічні фактори викликають порушення структурних білків базальної мембрани, формених елементів крові. Неферментативне гліколізування гемоглобіна еритроцитів і структурних білків їх мембран зменшує насичуваність еритроцитів киснем, їх здатність до деформації при проходженні через капіляри [5]. Не виключено, що підвищена здатність крові до тромбоутворення призводить до розвитку ретинопатії тільки при поєднаному впливі метаболічних та гемодинамічних факторів.

До гемодинамічних факторів, що пошкоджують капіляри сітківки, відносяться: прискорення кровотоку, внутрішньокапілярна гіпертензія, порушення ауторегуляції тону судин, артеріальна гіпертензія. В умовах гемодинамічних змін відбувається порушення структурних білків базальної мембрани, формених елементів крові: тромбоцитів, еритроцитів, лейкоцитів, що в свою чергу запускає комплекс реакцій з боку згортаючої, фібринолітичної, імунної та інших систем. В умовах гіперглікемії спостерігається активація тромбоцитів, що проявляється в підсиленні їх агрегаційних та адгезійних властивостей. Показники першої фази агрегації

тромбоцитів при ЦД, як правило, незмінені. Агрегація тромбоцитів у хворих на ЦД при прогресуванні ДР значно посилена в другій, незворотній фазі, яка залежить від перетворення арахідонової кислоти в лабільні простагліцини і тромбоксани [18].

В дослідженнях останніх років обговорюються декілька концепцій щодо безпосередніх причин структурно-функціональних порушень судинної стінки у хворих на ЦД. Серед них — феномен глюкозотоксичності, активація перекисного окислення ліпідів на фоні блокади системи антиоксидантного захисту, порушення імуногенезу з явищами імункомпетентного пошкодження базальних мембран мікросудин, а в подальшому — індукції процесів ангіо- і фібриногенезу [3]. Виділяють два паралельних механізми стимуляції ангіогенезу [7]. Перший шлях — це патологічні зміни в екстрацелюлярному матриксі сітківки, які підсилюють адгезію і міграцію ендотеліоцитів і безпосередньо впливають на здатність їх до поділу. До них відносять колаген I, III, IV типів, гепарин-сульфат, протеоглікан, гіалуронат, фібронектин, ламінін, тромбоспондин, ентактин, активатор плазміногена-I,  $\alpha_2$ -макрोगлобулін. Другий шлях — це вплив цитокінів, які ініціюють інтрацелюлярні проліферативні зміни в ендотеліоцитах. Ішемія та гіпоксія сітківки стимулюють викид ангіогенних факторів, таких як фактор росту фібробластів (ФРФ), інсуліновий фактор росту та інші. ФРФ ініціює ріст та диференціацію мезодерми й нейроектодермальних клітин, що є головним ангіогенним фактором [27]. При циркуляції крові з підвищеним вмістом глікозичних порушеннях обміну речовин та імунних зрушеннях виникають структурно-функціональні зміни капілярів сітківки з порушенням гематоретинального бар'єра (ГРБ). Значна гетерогенність ЦД обумовлює суперечливі дані щодо оцінки імунного статусу при цьому захворюванні і, можливо, неоднакову ефективність імунomodуючої терапії. Виникнення і важкість судинних ускладнень ЦД, як і самого захворювання, багато в чому визначається імунними змінами [4, 7, 19]. Внаслідок комплексу гістопатологічних процесів в ендотелії, перицитах і базальній мембрані капілярів сітківки, білків плазми крові, а також деякі форменні елементи (моноцити і лімфоцити) під дією факторів хемотаксису, якими можуть бути недоокислені продукти гліколізу, проникають в екстравазальні простори сітківки. Всі ці процеси є проявами неспроможності ГРБ, до складу якого входять базальна мембрана, ендотелій та перицити. Деструктивні процеси, які відбуваються внаслідок порушення гемомікроциркуляторного бар'єра, супроводжуються вивільненням великої кількості білково-ліпідних компонентів. Це призводить до прояву аутоімунних реакцій, що підтверджується відкладанням імунних комплексів (імуноглобуліни класу С) в судинній стінці [16]. Неабияке значення в розвитку діабетичних ангіопатій мають генетичні дефекти судинної стінки [9].

Діабетичній мікроангіопатії притаманні ранні мікроциркуляторні порушення у вигляді потовщення

базальної мембрани, просочування її компонентами плазми крові, зміни антиагрегатних властивостей інтими, дегенеративні процеси в ендотеліоцитах, розширення і втрата зв'язків між перицитами капілярів [21]. При цьому порушується метаболізм нейротитів і гліоцитів, що погіршує транспорт кисню та інших речовин з мікроциркуляторного русла. Патогномічним для мікроангіопатій є зменшення або повне зникнення перицитів, які мають здатність регулювати тонус судин і товщину базальної мембрани. Порушення функцій веде до зміни проникності судинної стінки, утворення мікроаневризми капілярів: з'являються мішковидні вип'ячування капілярів, коли діаметр просвіту їх збільшується від 20 до 200 мкм. Існує два механізми утворення мікроаневризми: витончення стінок капілярів внаслідок втрати перицитів і проліферації в ендотеліальних клітинах, а також уповільнення ретинального кровообігу [5]. В сітчастій оболонці, поряд з описаними вище змінами, відмічені порушення, пов'язані зі структурними змінами в її тканині: ексудати різної щільності та протяжності, кістовидний набряк переважно в шарі Генле з розповсюдженням на макулярну ділянку. М'які ексудати морфологічно являють собою мікроінфаркт в шарі нервових волокон. В набряклих аксонах нервових волокон виявлені цистодні тільця, які блокують тік аксоплазми. В пізньому періоді ішемічного інфаркту внутрішні шари сітківки перетворюються на гомогенну безклітинну масу, гліальні клітини гинуть разом з нейронами, створюючи зони кістовидної дегенерації з гліозом по периферії [15].

В усіх хворих на ЦД наявні порушення гемомікроциркуляції ока. При розвитку ДР відбуваються склеротичні зміни судин і тромбоемболічні процеси з виникненням значних зон анемізації сітківки по типу її «інфарктів». Чим більше площа анемізації сітківки, тим більш виражена неоваскуляризація в області диску зорового нерва (ДЗН) [16].

Однією з ланок патогенезу ДР є прогресуюча гіпоксія сітківки. Гіпоксія розвивається внаслідок патологічних змін ендотелію капілярів (набряк ендотелію, десквамація ендотеліальних клітин) і змін еритроцитів та їх мембран, що призводить до капілярної оклюзії і виникнення «сладж-феномену». Гіпоксія також обумовлена зниженням об'ємної швидкості циркуляції крові (звуження артеріол, зміни капілярів, венозний застій, порушення ауторегуляторних механізмів, а також в'язкості і агрегатного стану крові), або порушенням транспорту кисню на шляху від капілярів до мітохондрій (набрякові макулопатії). В розвитку гіпоксії має неабияке значення гліколізація білків гемоглобіну, поява НbАс1, що викликається порушенням оксигенації і дезоксигенації гемоглобіну. Суттєву роль при цьому відіграють зміни рівня органічних фосфатів в еритроцитах і рН крові [11]. Тривалість життя еритроцитів складає 120 днів, тому вони досить яскраво відтворюють зміни, що виникають в організмі при підвищенні рівня глюкози в крові. В зв'язку з поліольним набряком еритроцитів і порушенням

еластичності їх оболонки вони втрачають здатність деформуватись і проходити через капіляри, про-світ яких менший за діаметр еритроцитів. Внаслідок закупорки ретинальних артерій та венул виникають грубі порушення кровообігу в сітківці, крововиливи, макулярний набряк і дистрофічні зміни в ній. Головні прояви ішемії можна пояснити невідповідністю оксигенації високому рівню метаболізму сітківки, особливо в шарі паличок і колбочок, а також зорового нерву і судинної оболонки. Гемодинамічні внутрішньосудинні зміни викликають порушення структурно-функціональної цілісності мембран клітини. Гіпоксія, що розвивається, веде до метаболічного ацидозу, цитотоксичного набряку, котрий значно погіршує умови гемомікроциркуляції тканин. Як наслідок гіпоксії виникає зниження рівня АТФ, що супроводжується підвищенням концентрації іонів кальцію в галоплазмі клітин. Це знижує ефективність ауторегуляції кровообігу, сприяє виникненню судинних спазмів, зростанню ішемії і збільшенню енергетичного дефіциту. В умовах гіпоксії порушується аксональний транспорт в нервових клітинах [11]. Доцільно зауважити, що розповсюдженість пошкодження залежить від типу ЦД. ЦД другого типу перебігає досить повільно, розтягнуто в часі, тому сітківка встигає адаптуватись до ненормальних умов кровопостачання (гіпоксії) і неоваскуляризація спостерігається рідко. При ЦД першого типу внаслідок більш різкого порушення кровопостачання сітківки та агресивного перебігу патологічних процесів, виникають великі зони гіпоксії і розвивається неоваскуляризація — проліферативна ДР [15].

Гіперкоагуляційний зсув в системі гемостазу — це інша складова частина розвитку діабетичної мікроангіопатії. Порушення гемостазу при ЦД мають комплексний характер, охоплюючи і тромбоцитарно-судинні, і плазменні ланки [9]. Виражений дисбаланс в системі протеази — інгібітори та зростання протеолітичної активності вказують на активацію системи протеолізу поряд з прогресуванням діабетичного пошкодження сітківки [1]. Відомо, що внутрішньосудинна агрегація тромбоцитів є першим етапом утворення тромбу, що відбувається при контакті кров'яних пластин із судинною стінкою, яка втратила ендотелій. В процесі агрегації тромбоцитів суттєву роль відіграють простагландини й тромбоксани, які синтезуються та вивільнюються із змінених кров'яних пластин. В судинній стінці з нормальним ендотелієм між утворенням простагландинів і тромбоксанів існує рівновага, в той час як при розвитку ДР ця рівновага порушується, що призводить при ДР до гіперкоагуляції крові й мікротромбозу [17].

В патології системи згортання крові окремо виділяють порушення, яке обумовлене резистентністю до активованого протеїну С. Мутація гена (заміна в одному з положень аденіна на гуанін), яку називають ще лейденською мутацією фактора V, призводить до того, що активована форма фактора V (Va) стає відносно стійкою до розщеплюючої дії активованого протеїну С. Лейденська мутація

фактора V підвищує ризик тромбозів при інших тромбофілічних станах, наприклад, при дефіциті протеїну С або 5, а також тромбозів, пов'язаних як зі спадковою, так і з набутою ГТЦе [13, 26].

В'язкість плазми — це важливий показник кровотоку, зміна якого може бути сприяючим фактором в розвитку багатьох судинних пошкоджень ока [22,29]. Результатом підвищення в'язкості крові можуть бути порушення мікроциркуляції в різних органах, у тому числі у сітківці.

Таким чином, ЦД залишається захворюванням із багатьма факторами ризику. В розвитку ДР мають значення метаболічні, гематологічні та гемореологічні фактори, серед яких в останні роки все більше уваги надається неферментативному ВРО ліпідів, NO-індукованій ендотеліальній дисфункції та порушенням в системі гемокоагуляції. Виникнення і важкість судинних ускладнень ЦД, як і самого захворювання, багато в чому визначається імунними змінами. Неабияке значення в розвитку діабетичних агніопатій мають генетичні дефекти судинної стінки.

На підставі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок, що одним із головних факторів розвитку ДР є прогресуюча гіпоксія сітківки, яка розвивається внаслідок патологічних змін ендотелію капілярів і гліколізації білків гемоглобіну.

Вдосконалення методів діагностики ретинопатії, пошук нових, патогенетично обґрунтованих засобів лікування та розробка схем їх застосування є важливою і необхідною метою багатьох сучасних досліджень.

### Література

1. Александровский Я.А. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений // Биохимия. — 1998. — Т.63, Вып.11. — С.1470-1475.
2. Балаболин М.И. Сахарный диабет. — М: Медицина, 1994. — 384 с.
3. Бобырева Л.Е. Свободно радикальные окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии // Проблемы эндокринологии. — 1996. — Т. 42, № 6. — С, 14-20.
4. Галенок В.А., Жук Е.А. Об особенностях иммуногенеза и иммунокоррекции сахарного диабета // Терапевтический архив. — 1995. — Т. 67, № 10. —с. 7-12.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. — М.: Медицина, 2001. — 176 с.
6. Ефимов А.С., Скробинская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
7. Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л., Сидорова М.В. Иммунопатологические процессы в сетчатке при развитии диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии — Т.116, №6 — 2000 — С. 36-39.
8. Жабоедов Г.Д., Петренко О.В. Особенности характера накопления оксида азота в слезной жидкости при разных стадиях диабетической ретинопатии // Вісник Вінницького державного медичного університету. —2003.— С. 368.
9. Лукьянчиков В.С. Спорные вопросы этиологии, патогенеза и лечения диабетической микроангиопатии;Обзор // Кардиология.— 1991. — № 4. —С. 35-37.
10. Нестеров А.П. Диабетические поражения органа зрения // Проблеми эндокринологии. — 1997. — № 3. —С. 16-19.
11. Нестеров А.П., Егоров Е.А., Егоров А.Е., Свирин А.В. Ограниченное и контролируемое воспаление как метод лечения ишемических и гипоксических заболеваний заднего сегмента глаза // Клиническая офтальмология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 3-6.
12. Павлюченко К.Т., Олейник Т.В. Исследование окислительно-восстановительного состояния никотина-мидных коферментов в сетчатке при моделировании стрептозотоцинового диабета // Офтальмологический журнал —2004. №5. —С. 70-73.
13. Панамы Л.П., Кобылянская В.А., Шейдина А.М. и др. Изменения в системе гемостаза у пациентов с наследственной тромбофилией, обусловленные мутацией V фактора свертывания (фактора V Лейдена) // Терапевтический архив. —2001. — № 7. —С. 47-51.
14. Пат. 53403 А-Україна, 7 А61Р9/00,0 09 В 23/28. Спосіб моделювання ретинопатії / Салдан Й.Р., Асачева О.С, Поставітенко К.П. та інші (Україна);

- Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова. — №2002054043; Заявл. 17.05.2002; Опубл. 15.01.2003. — 2 с.
15. Салдан И.Р. Патогенетические особенности начальных стадий простой и пролиферирующей диабетической ретинопатии и дифференцированный подход к их лечению: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08 / Одесский НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. акад. В.П.Филатова, — Одесса, 1989. — 35 с.
  16. Салдан И.Р. Патогенетические особенности простой и пролиферирующей диабетической ретинопатии // Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології. — 1999. — № 5 (25). — С. 263-269.
  17. Салдан И.Р. Применение дезагрегантов в лечении диабетической ретинопатии // Офтальмологічний журнал — 1984. — № 7. — С. 395-397.
  18. Сергієнко О.О. Практична діабетологія. — К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. — 1997. — 172 с.
  19. Сидорова М.В. Вивчення ролі нейросенсibiliзації в патогенезі діабетичної ретинопатії та способи корекції виявлених порушень: Автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.01.18 / Київський НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України. — Київ, 2003. — 16 с.
  20. Цисельський Ю.В., Левицький А.П. Биохимия глазных осложнений сахарного диабета // Офтальмологічний журнал -2004. — № 3, — С. 11-16.
  21. Чеснокова Н.Б., Кузнецов Т.П., Давидова Г.А., Григорьев А.В. Показатели протеиназно-ингибиторного баланса крови и гиперлиппротеидемии у больных пролиферативной диабетической ретинопатией с кровоизлиянием в стекловидное тело // Вестник офтальмологии. — 1999. — Т. 115, № 6. — С. 29-32.

### Реферат

#### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Бойко М.Н., Воскресенская Л.К., Ряднова В.В.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, патогенез, гипоксия, гиперкоагуляция.

Сахарный диабет занимает первое место среди системных заболеваний, которые приводят в потере зрения. Некоторые звенья патогенеза диабетической ретинопатии до сегодняшнего времени остаются неясными, но большинство исследователей считают, что он состоит из двух взаимосвязанных патофизиологических процессов: нарушений тромбоцитарно-сосудистой и гуморальной систем гемостаза. Таким образом, сахарный диабет остается заболеванием со многими факторами риска. В развитии диабетической ретинопатии имеют значения метаболические, гематологические и гемореологические факторы, среди которых в последние годы все больше внимания уделяется неферментативному ВРО липидов, NO-индуктивной эндотелиальной дисфункции и нарушениям в системе гемокоагуляции. Возникновение и тяжесть сосудистых осложнений сахарного диабета, как и самого заболевания, во многом определяется иммунными изменениями. Важное значение в развитии диабетических ангиопатий имеют генетические дефекты сосудистой стенки. На основе проведенного анализа литературы можно сделать вывод, что одним из главных факторов развития ДР является прогрессирующая гипоксия сетчатки, которая развивается вследствие патологических изменений эндотелия капилляров и гликолизации белков гемоглобина. Совершенствование методов диагностики ДР, поиск новых, патогенетически обоснованных методов лечения и разработка схем и их использования является важной и необходимой целью многих современных исследований.

### Summary

#### NEW CONCEPTS OF DIABETIC RETINOPATHY PATHOGENESIS

Boyko M.N., Voskresenskaya L.K., Riadnova V.V./

**Key words:** diabetic retinopathy, pathogenesis, hypoxia, hypercoagulation.

Diabetes mellitus takes the first rank among the systemic disorders which may result in the loss of sight. Some chains of the pathogenesis of diabetic retinopathy are unclear, but the most of researcher considers that it consists of two interrelated pathophysiological processes: disturbances of thrombocytic and vascular and humoral systems of hemostasis. Thus, diabetes mellitus is regarded to have many risk factors. In the development of diabetic retinopathies the metabolic, hematological, and hemorheologic factors are of great significance. The origin and the course of vascular lesions is mainly determined by the immunological alterations. Genetic defects of vascular walls are of great importance in the development of diabetic angiopathies.

So, the key factor in the development of diabetic retinopathy is the progressive hypoxia of the retina caused by pathological changes in capillary endothelium and by glycolysation of hemoglobin proteins.

УДК 616.31-002.2-02-092 (048)

## ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**Зеленкова К. О.**

Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”

*У даній статті приводяться погляди вітчизняних та ряду закордонних авторів на етіологію та патогенез хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.*

**Ключові слова:** стоматит афтозний хронічний рецидивуючий. Етіологія, патогенез.

Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (stomatitis aphtosa chronica recidiva) (синоніми: рецидивуючий афтозний стоматит, хронічний некротичний стоматит, рецидивуючі афти, афти

Мікулича, афтозні виразки) – це захворювання слизової оболонки порожнини рота, яке супроводжується частим висипанням поодиноких афт, що рецидивують без чіткої закономірності, та

характеризується довготривалим, протягом декількох років, перебігом.

Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит становить 5 % усіх захворювань слизової оболонки порожнини рота, і страждає ним більше 20 % населення. Частіше страждають хворі від 20 до 40 років. До статевого дозрівання захворювання однаковою мірою часто зустрічається як у хлопчиків, так і в дівчаток, але серед дорослого населення перевагу мають жінки (Pindborg, 1972).

Етіологія та патогенез хронічного рецидивуючого стоматиту залишаються остаточно нез'ясованими. Так Ship (1962), Katt (1963) та інші пов'язують виникнення захворювання з розладами нервової трофіки. Уперше цю теорію розглянув Jacobi у 1894 році та назвав афтозний стоматит "Stomatitis neurotica chronica". Трофоневроз частіше всього викликаний різноманітними ураженнями центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту. Згідно положень Орбеллі А.Л. та Сперанського А.Д., трофічний вплив нервової системи реалізується шляхом розладу тканинного метаболізму, який забезпечує збереження морфологічних структур.

Отримала визнання концепція "біохімічного пошкодження", основна теза якої полягає в тому, що патологічні процеси беруть свій початок з біохімічних порушень, які, досягаючи певного рівня, зумовлюють мікро- та макроскопічні ушкодження (Ляхович В.В., Цирков І.Б., 1978, Веремеєнко К.Н., 1982).

Деякі автори вказують на порушення ендокринної регуляції. Так, Michaelis (1937) та ін. вважають причиною хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту порушення діяльності передньої та задньої частки гіпофізу.

Pappworth (1941) пов'язує виникнення афт із порушенням функції яєчників, що підтверджується збігом рецидивів афт із менструальним циклом.

Інші автори виникнення захворювання пов'язують із порушенням процесів обміну в організмі, з порушенням вегетативної нервової регуляції судин (Wolfheim, 1929), змінами хімізму крові (Верлоцький А.Е., Туснова М.Н., 1948) та ураженням кровотворного апарату.

Kochs (1940), Mathis (1956), Антонова Н.І. (1970) вважають етіологічним чинником хронічного рецидивуючого стоматиту вірус простого герпесу. Однак при повторних експериментах Антонова Н.І. прийшла до висновку, що вірус герпесу, як правило, не визначається при рецидивуючих афтах порожнини рота, а поодинокі випадкові його знахідки, ймовірно, пояснюються тим, що серед таких хворих було виявлено вірус простого герпесу, що супроводжував афти, оскільки він є латентним вірусом та виділяється з порожнини рота здорових людей (Dodd, Puchmann, Kilbourne, Nonfall, Курносова Л.М., Антонова Н.І., 1970).

Значне місце в етіології захворювання займає

недостатній вміст в організмі відповідних груп вітамінів. Так Фрідман Я.Л. (1943), Аркінд В.Е. (1945), Куликова В.С. (1982) вказують на С – гіповітаміноз, Roller (1938) – на недостатній вміст вітаміну А, Scholdgen (1957), Vaser (1955) вбачають причину виникнення захворювання в недостатній кількості вітаміну В<sub>12</sub>. Marti (1940) та Strauss (1947) пояснюють виникнення рецидивуючих афт дефіцитом вітаміну В<sub>1</sub>, нікотинової кислоти. Rinn (1960) віддає перевагу нікотинамиду.

Певне значення у виникненні хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту мають спадкові фактори (Priscoll, 1959; Forbes, Robson 1960). Getz та Bader (1967) акцентують увагу на наявності у хворих генетичної схильності до цього захворювання. Діти, в яких обидва з батьків страждають цією патологією, мають на 20% більше можливостей захворіти порівняно з іншими.

Багато авторів дотримуються думки щодо алергічної природи хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту, вважаючи рецидиви захворювання як своєрідну алергічну реакцію сенсибілізованої слизової оболонки порожнини рота в результаті взаємодії з нею відповідного агента. Так, Graykonski (1966) за допомогою шкірних тестів виявив у ряду хворих збільшену чутливість до різних бактерій. В подальшому Лукашова В.І. (1971) за допомогою шкірних проб виявила в них моно- та полівалентну алергію до протею, стафілококу, стрептококу та кишкової палички, у зв'язку з чим ці автори значну роль у патогенезі захворювання відводять бактеріальній алергії. Та через те, що шкірні проби доволі часто бувають позитивними у здорових осіб контрольної групи, а десенсибілізуюча терапія мало ефективна, ця гіпотеза не може вважатися до кінця достовірною.

За даними Машкелейсона А.Л., Скляра В.Е. (1984) та Максимовської Л.Н. (1995) у 2/3 хворих рецидиви афтозного стоматиту виникають на фоні дефіциту Т – лімфоцитів периферійної крові. Порушення регуляторної функції Т – лімфоцитів призводить до дискоординації їх хелперної та супресорної активності. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит можна віднести до категорії певного імунодефіциту – дефіциту на Т – супресори.

У патогенезі афтозного стоматиту окреме значення може мати так звана перехресна імунна реакція, оскільки на слизовій оболонці порожнини рота та в кишечнику є бактеріальна флора, і антитіла, які виробляються на її присутність, можуть помилково атакувати епітеліальні клітини слизової оболонки через схожість їх антигенної структури з такою ж деяких бактерій. Таким чином, індукується виникнення імунологічного конфлікту, що сприяє хронічному рецидивуючому перебігу стоматиту (Скляр В.Е.). Це підтверджує зв'язок зі шлунково-кишковою патологією.

Розповсюджена теорія виникнення афтозного стоматиту – це зв'язок зі шлунково-кишковим трактом. Цей взаємозв'язок здійснюється за рахунок анатомічних, фізіологічних, гуморальних комунікацій різних відділів травного тракту та його початкового відділу – травної системи. При ушкодженні будь-якої ділянки шлунково-кишкового тракту, в тому числі і слизової оболонки порожнини рота, усі його органи та відділи реагують в цілому як єдина травна система. Про це свідчать дані Єпішева В.О. (1982), Рибаківа А.І. (1964) та Банченка Г.В. (1969). Так, в анамнезі хворих на стоматит у 80% випадків спостерігається хронічний гастрит, виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, дискінезії жовчних шляхів, холецистит, хронічний коліт та ентероколіт. Це було підтверджено експериментальними даними на тваринах шляхом подразнення шлунку уксусною кислотою та перев'язки загального жовчного протоку. Внаслідок цього спостерігається виволення великої кількості норадреналіну в слизовій оболонці порожнини рота, який, діючи безпосередньо на тканинні адренорецептори, пошкоджує мембранні структури клітини (в першу чергу мітохондрії та лізосоми) та порушує ферментні системи, внаслідок чого блокується клітинний енергетичний обмін та підвищується протеоліз. Разом з тим, діючи на судинні адренорецептори, висока концентрація норадреналіну викликає порушення гемомікроциркуляції з місцевою гіпоксією, що, в свою чергу, сприяє порушенню тканинного метаболізму. Всі ці чинники можуть різко знизити структурну резистентність слизової оболонки порожнини рота та навіть викликати її деструкцію. Також велике значення Кулікова В.С. (1977) відводить печінковій патології.

Крім того, Кулікова В.С., Скляр В.Е. (1984) окреме місце надавали зниженню структурно-функціональної резистентності слизової оболонки порожнини рота та дії чинників зовнішнього середовища, в основі якої лежать стійкі порушення обміну речовин, патологічні зміни тканинного метаболізму (Sallay, 1968; Banoszy, 1969; Sapp, Broke, 1977), аутоагресивна дія лізосомальних та цитоплазматичних ферментів.

Найбільш сучасною та науковообґрунтованою є аутоімунна теорія виникнення захворювання, у відповідності з якою розвиток патологічних елементів пов'язують із порушенням клітинного та гуморального імунітету, як місцевого, так і загального. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит являє собою імунопатологічний процес із розвитком клітинної цитолітичної активності, яка призводить до порушення тканинної інтеграції. У пацієнтів виробляються аутоантитіла до мембран клітин слизової оболонки порожнини рота, лейкоцитарні антигени (HLA B 51, C w 7, DR 2, DR 7) та чужорідні антигени.

Так, Levinski та Lehner (1978), Van Hale та ін. (1981), які проводили імунофлюоресцентне мікроскопічне дослідження слизової оболонки при рецидивуючому афтозному стоматиті, встановили майже у половини хворих свічіння вздовж ділянки базальної мембрани, а в 1/3 – в ділянці судинної стінки. Світіння було зумовлене третьою фракцією комплексу та відкладенням фібрину, а інколи Ig G та Ig M. Ці дані дають змогу вважати, що окрему роль у тканинних порушеннях при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті відіграють виявлені циркулюючі імунні комплекси (Williams, Lehner, 1977; Donatsky, Dabelsteen, 1977; Ulman, Gorlin, 1978 та ін.).

Таким чином, до теперішнього часу погляди на етіологію та патогенез хронічного рецидивуючого стоматиту неоднозначні і до кінця не з'ясовані, а лікування та профілактика більшою мірою симптоматичні, тому подальше їх вивчення є актуальним.

### Література

1. Антонова Н.И. О выделяемости вируса герпеса при хронических рецидивирующих афтах полости рта // Стоматология. - 1970. - Т.49, №1. - с.81-82.
2. Банченко Г.В. О взаимосвязи заболеваний толстого кишечника с афтозным стоматитом // Военно-медицинский журнал. - 1962. - №3. - С. 71-75.
3. Банченко Г.В., Айрапетян Г.О., Терехова Н.В. Нарушение симпатической медиации в генезе афтозных стоматитов // Стоматология. - 1988. - Т. 67, №5. - С. 11-15.
4. Банченко Г.В. Экспериментальные предпосылки к изучению вопроса этиологии хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Стоматология. - 1961. - №3. - С. 7-9.
5. Банченко Г.В. Современное состояние вопроса об этиологии, патогенезе, клинике и лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита: Автореферат дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - М., 1965. - 14 с.
6. Вегали Т.И., Горячев Н.А., Ковязина С.В. Показатели иммунологического состояния организма при рецидивирующем афтозном стоматите и красном плоском лишае // Материалы IV Всероссийского съезда стоматологов. - М., 1982. - с. 124-125.
7. Куликова В.С., Веретинская А.Г., Косорукова И.Я., Чемисов В.Г. Трофические нарушения в слизистой оболочке полости рта в патогенезе хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Стоматология. - 1983. - Т. 62, №4. - С. 14-16.
8. Лукашова В.И. Бактериальная аллергия и специфическая десенсибилизация при рецидивирующем афтозном стоматите // Стоматология. - 1971. - Т. 50, № 3. - С. 13-15.
9. Рошина П.И. К характеристике хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Стоматология. - 1970. - Т. 49, №6. - С.70-71.
10. Писаренко В.И. Состояние общей иммунологической реактивности у больных красным плоским лишаем и хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Материалы 5-й краевой конференции стоматологов. - Краснодар, 1974. - С. 98-100.
11. Савкина Г.Д. Новые аспекты концепции патогенеза хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Материалы IV Всероссийского съезда стоматологов. - М., 1982. - С. 112-114.
12. Скляр В.Е., Висковатова Г.Н., Скиба В.Я. Состояние иммунологической реактивности организма больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Стоматология. - 1983. - Т.62, №4. - С. 27-29.
13. Скляр В.Е. Клиника, метаболические основы патогенеза, лечение и профилактика хронического рецидивирующего афтозного стоматита : Автореферат дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. - К., 1983. - 32 с.
14. Терехова Н.В. О связи хронического рецидивирующего афтозного стоматита с заболеваниями печени // Экспериментальная и клиническая стоматология. - Т. 4. - М., 1973. - С. 124-127.
15. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит // Стоматолог. - 2002. - №6. - С. 16-18.

**Реферат**

**ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СТОМАТИТА**

Зеленкова Е.А.

Ключевые слова: стоматит афтозный хронический рецидивирующий. Этиология, патогенез.

В статье приводятся взгляды отечественных и ряда зарубежных авторов на этиологию и патогенез хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

**Summary**

**ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CHRONIC RECURRENT STOMATITIS**

Zelenkova Ye.A.

Key words: stomatitis, aphthous, chronic, recurrent., etiology, pathogenesis.

The paper represents the view points of national and foreign researchers toward the etiology and pathogenesis of chronic recurrent aphthous stomatitis.

УДК 611.34 – 053.9

**ДЕЯКІ ВІДОМОСТІ ПРО ОСОБЛИВОСТІ СЛІПОЇ КИШКИ ТА ЧЕРВОПОДІБНОГО ВІДРОСТКА ЛЮДИНИ**

**Лавренко А.В.**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В огляді літератури приведені дані щодо особливості сліпої кишки та червоподібного відростка у людини. Зроблений висновок, що морфологічні особливості, за даними літератури, залежать від конституціонального соматиту.*

Ключові слова: сліпа кишка, червоподібний відросток.

Гострий апендицит – запалення червоподібного відростка сліпої кишки, одне із найпоширеніших хірургічних захворювань, займає перше місце серед оперативних втручань. Частіше гострий апендицит зустрічається у віці від 20 до 40 років, жінки хворіють у 2 рази частіше, ніж чоловіки. Летальність складає 0,1-0,3%, післяопераційні ускладнення зустрічаються у 5-9% випадків. Термін "апендицит" з'явився в медицині близько 100 років тому. Вивченню цього захворювання присвячено багато робіт, але виникає багато не вивчених питань стосовно червоподібного відростка.

Червоподібний відросток є складним органом, який має свої морфологічні особливості, добре розвинену кровеносну, лімфатичну та нервову системи. Особливої уваги заслуговує нервовий апарат відростка. Згідно з даними ембріологічних досліджень, на площі червоподібного відростка знаходиться стільки нервових елементів, скільки у всіх відділах кишечника. Нервові сплетіння відростка в усіх вікових періодах багаті на молоді клітини типу нейробластів. Червоподібний відросток має множинні зв'язки з іншими органами черевної порожнини, що обумовлює їх взаємні рефлекторні впливи у нормі та при патології.[3]

Більшість експериментальних дослідів по вивченню фізіології апендикса було зроблено не на людині, а на собаках та кролях з їх сумнівним "аналогом" червоподібного відростка людини. Але, між іншим, аналогічна будова та функції всіх органів травлення, особливо сліпої кишки та червоподібного відростку (переважно у трав'яних кроликів) дуже відрізняється за морфологічними та фізіологічними даними утвори у лю-

дини. Вивчення так званого червоподібного відростка у тварин показало, що він дуже важливий як орган імунної системи та має відношення до кишкової мікрофлори і моторики товстого кишечника [1].

Багато авторів пишуть, що червоподібний відросток має дуже складні функції і відіграє певну роль у фізіології людського організму. Для цього органу характерно велике накопичення лімфоїдної тканини. Червоподібний відросток має порожнину трикутної форми у дітей і круглої – у дорослих.[2]

Велике значення приділяється імунологічній функції апендикса, який вважають резервним захисником у надзвичайних обставинах. Деякі автори вважають, що червоподібний відросток виділяє фермент, який переводить мікробні токсини у нейтральний стан. Багато хто з авторів наділяє червоподібний відросток здатністю добре культивувати кишкову паличку, яка перешкоджає розмноженню інших мікробів, шкідливих для організму. Як відомо, дистальний відділ травного каналу, який включає термінальну частину клубової кишки, є місцем інтенсивного розмноження мікроорганізмів [6]. Переважаючими мікроорганізмами в товстому кишечнику дорослої людини є безспорові облигатно анаеробні палички (біфідум та бактероїди), які складають 90% усієї флори кишки, решта 10% - факультативно анаеробні бактерії (кишкова паличка, молочнокислі бактерії, стрептококи). Кишкова мікрофлора значно представлена у сліпій кишці та апендиксі. Значення кишкової мікрофлори у життєдіяльності макроорганізму визначається її участю у здійсненні захисної функції, інактивації

ензимів тонкої кишки, у розщепленні компонентів травних секретів, синтезі вітамінів та інших біологічно активних речовин. Вона приймає також участь у реалізації ензимопродукуючої функції, в обміні білків, фосфоліпідів, жирних кислот та холестерина.[9]

Захисна функція нормальної мікрофлори полягає у тому, що мікрофлора в організмі людини діє як постійний стимул, який обумовлює вироблення натурального імунітету. Представники нормальної мікрофлори діють як антагоністи по відношенню до патогенних мікроорганізмів та захищають організм людини від їхньої інвазії та розмноження. Клінічними спостереженнями встановлено, що тривала терапія антибактеріальними препаратами може дати важкі ускладнення, які викликані масивним розмноженням дріжджів, стафілокока, гемолітичних штамів, протей та кишкової палички.[9]

Мікроорганізми червоподібного відростка та сліпої кишки синтезують вітаміни К, Е, В6 і В12, а також мало відомі в наш час фізіологічно активні речовини, які впливають на тонус кишкової стінки, процеси всмоктування води і амінокислот.[9]

Є підстави вважати, що лімфоїдна тканина апендикса є однією із важливих ділянок системи В-лімфоцитів, які забезпечують продукцію імуноглобулінів (антитіл). Якщо ця система буде уражена, то повністю або частково втрачається можливість організму виробляти антитіла. Деякі автори стверджують, що відросток є своєрідним депо або резервом, з якого надходять нейробласти в інші відділи кишківника, поповнюють нервові клітини, які загинули у процесі життєдіяльності. У ряді дослідів показано, що червоподібному відростку притаманні ритмічні скорочення. На поверхні слизової оболонки відростка виділяються блукаючі клітинні елементи (лімфоцити), які беруть участь у захисно-приспосувальних реакціях організму. Його слизова оболонка бере участь у продукції антитіл, виділяє сіалову кислоту, яка має високу біологічну активність, виконуючи захисну та бактерицидну функцію. У слизовому та підслизовому шарах червоподібного відростка знаходиться специфічний гормон (меланін), якому надається велике значення у регуляції життєвих процесів людського організму. [6]

Результати дослідів показали досить високу стійкість та активність лімфатичного апарату відростка по відношенню до лімфатичної тканини інших органів. Досліди з пересадкою серця та інших органів людиноподібних мавп показали: якщо пересадка проведена тварині з червоподібним відростком, то орган погано приживляється, швидко відторгається. Якщо ж вона зроблена тварині, у якої проведена апендектомія, то орган краще приживляється та довше функціонує. Можливо, лімфатичний апарат червоподібного відростка відповідає за

реакцію несумісності при трансплантації органів?

З'являються окремі повідомлення про те, що у людей, яким була проведена апендектомія, частіше зустрічаються злоякісні пухлини певних локалізацій.

Відомо, що люди розрізняються за типом будови тіла. Анатоми вже давно класифікували усе людство на три типи: мезоморфний, брахіморфний та доліхоморфний. До першого вказаного типу належать люди середньої статури. В них широкі плечі та грудна клітина, сильно розвинені кінцівки, голова за формою нагадує куб. До другого типу відносяться індивіди малого зросту, дуже гладкі. В них слабкі кінцівки та маленька голова округлої форми. Брахіморфний тип – володар великого живота, жирові відкладення на стегнах та плечах вельми значні. Таких індивідів ще називають гіперстеніками. Третій тип отримав назву доліхоморфного. Люди даного типу відрізняються довгими руками та ногами, дуже тонкими кістками. Жировий шар набагато тонший, ніж у мезоморфного типу. Такий тип відрізняється легкістю у рухах. У осіб, які належать до цього типу, високий лоб, худе обличчя (дуже часто трикутної форми), серце розташоване практично вертикально. Доліхоморфний тип отримав ще одну назву – астенічний. Зрозуміло, ми не належимо стовідсотково до якогось одного конкретного типу, але все ж таки на когось схожі.

Більш за все, вчені знашли зв'язок між соматичним типом та схильністю до окремих хвороб, а також з психологічним типом поведінки. Люди доліхоморфного типу частіше хворіють на захворювання органів дихання, ніж представники мезоморфного типу. Останніх частіше турбує серцево-судинна система. Цей тип ще називають нормостеніками.

Враховуючи наведені дані, а також відсутність даних щодо особливостей розташування сліпої кишки з апендиксом в залежності від віку, статі та типу будови тіла людини, виникає необхідність вивчення особливостей розташування сліпої кишки та червоподібного відростка, враховуючи індивідуальні особливості будови тіла людини.

Сліпа кишка та червоподібний відросток знаходяться відносно вісцерального листка очеревини інтраперитоніально або мезоперитоніально. Існують наступні положення червоподібного відростка у черевній порожнині:

- 1) тазове, або нисхідне, коли відросток спрямований донизу, в порожнину малого тазу;
- 2) медіальне, коли відросток лежить паралельно клубовій кишці;
- 3) латеральне, коли відросток знаходиться у правому боковому каналі;
- 4) переднє, коли відросток лежить на передній поверхні сліпої кишки;
- 5) висхідне, або підпечінкове, коли відросток спрямований доверху;

б) ретроцекальне, коли відросток знаходиться позаду сліпої кишки;

Останнє знаходження відростка може бути внутрішньоочеревенним, коли він інтимно з'являється з задньою стінкою сліпої кишки, і заочеревенним, або ретроперитоніальним. При заочеревенному розташуванні відростка діагностика гострого апендицита буває ускладненою, а перехід запального процесу на клітковину заочеревенного простору може стати причиною тяжких ускладнень [8].

Враховуючи приведені дані огляду літератури, можна сказати, що вивчення морфологічних особливостей сліпої кишки та червоподібного відростка в залежності від конституційного соматотипу має не лише теоретичне, але й практичне значення. Теоретичне значення полягає в тому, що в медицині все більше враховується принципи індивідуалізації. Конституцію врахувати легко, до того ж це має велике значення.

### Література

1. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология.-М.: Медицинское информационное агенство, 2007.-520с.

2. Быков В.Л. Частная гистология человека.-СПб: СОТИС.-300с.
3. Гистология /Под ред. Ю.И.Афанасьева, Н.А.Юриной. М.: Медицина, 1999.-744с.
4. Кавин В.О. Прогнозування ускладнень хворих на гострий апендицит та їх лікування: Дис.мед.н.: 14.01.03.-Івано-Франківськ: Івано-Франківська держ.мед.академія, 2003.-201с.
5. Кульчицкий К.И., Бобрин И.И. Оперативная хирургия и топографическая анатомия.-К.: Вища школа, 1989.-С.210.
6. Основы физиологии человека /Под ред. акад. РАМН Б.И.Ткаченко: В 3-х т. - Т.1. - СПб: Международный фонд истории науки, 1994.-567с.
7. Хирургические болезни: учеб.:в 2 т., под ред. В.С.Савельева, А.И.Кириенко.-2-е изд., испр.-М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006.-Т.1.-608с.
8. Оперативная хирургия и топографическая анатомия Под ред. В.В.Кованова. - М. 1985.-210 с.
9. Мищенко В.П. Нормальная физиология (краткий курс лекций для студентов медицинского и педиатрического факультета)-Полтава: АСМИ.,2004.-198с.
10. Cervero F. Neurophysiology of gastrointestinal pain //Clinical Gastroenterology.-1988. - №2.-P.183.
11. Klein K.B., Mellinkoff S.M. Approach to the patient with abdominal pain. In: Yamada T., Alpers D.H., Owyang C., Powell D.H., Silverstein F.E.-Textbook of Gastroenterology, 2<sup>nd</sup> ed.-Philadelphia: J.B.Lippincott, 1995.-660p.
12. Onyang A. Approach to the patient with nausea and vomiting.- In: Yamada T., Alpers D.H., Owyang C., Powell D.H., Silverstein F.E.-Textbook of Gastroenterology, 2<sup>nd</sup> ed.-Philadelphia: J.B. Lippincott, 1991.-P.647-659.

### Реферат

#### НЕКОТОРЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТИ СЛЕПОЙ КИШКИ И ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА ЧЕЛОВЕКА

Лавренко А.В.

Ключевые слова: слепая кишка, червеобразный отросток.

В образе литературы приведены сведения об особенностях слепой кишки и червеобразного отростка у человека. Сделан вывод, что морфологические особенности, по данным литературы, зависят от конституционального соматотипа.

### Summary

#### SOME NEW INFORMATION ABOUT CHARACTERISTICS OF HUMAN CAECUM AND APPENDIX.

Lavrenko A.V.

Key words: caecum, appendix.

The review throws light on some information of characteristics of human caecum and appendix. It may be concluded that morphological peculiarities of these structures mainly depend on the constitutional somatotype of a certain person.

УДК 616.62-006.6-07-036.65

## ДИАГНОСТИКА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ЕГО РЕЦИДИВОВ

**Мальцев А.В.**

Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького, г.Донецк

*В статье представлен обзор литературы, посвященный проблеме диагностики рака мочевого пузыря и его рецидивов. Показана роль новых методов лабораторной диагностики и метода иммунофлюоресценции в распознавании рецидива. Намечены наиболее перспективные направления использования этих методов в онкоурологии.*

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, диагностика, рецидив.

Своевременная диагностика рака мочевого пузыря (РМП) имеет решающее значение для выбора метода лечения и оценки дальнейшего прогноза. Важно точно определить гистологическое строение опухоли, ее локализацию и распространенность онкологического процесса. Недооценка этих показателей является одной из основных причин лечебно-диагностических ошибок и высокого процента рецидивов.

Диагностика и оценка степени распространенности опухолевого процесса основывается на результатах клинических, эндоскопических, рентгенологических, ультразвуковых, компьютерных и магниторезонансных, морфологических методах исследования.

Злокачественные опухоли мочевого пузыря могут иметь разнообразные гистологические формы, но наиболее часто встречающейся является переходно-клеточный рак – 90%, плоскоклеточный рак – 6-7% и аденокарцинома – 1-2% [32, 36]. Исключения составляют регионы с высоким уровнем заболеваемости билъгарциозом. Так, в Египте плоскоклеточный рак встречается в 75% случаев новообразований мочевого пузыря, что объясняют хроническим воспалением, вызванным *Schistosoma haematobium* [2]. У большинства пациентов эти опухоли представлены экзофитными узловатыми, обычно хорошо дифференцированными новообразованиями с относительно низкой частотой регионарного и отдаленного метастазирования.

Для диагностики РМП, выбора наиболее рациональной терапии и оценки прогноза необходимы высокоэффективные методы диагностики. Тем более что высокий процент рецидивов РМП, как правило, также объясняется поздней диагностикой и недооценкой распространенности опухолевого процесса. Опуская вопрос о доступности тех или иных методов диагностики урогенитальных новообразований для широкой лечебной сети, в онкоурологии, на сегодняшний день, наиболее часто применяются следующие методы:

1. пальпация;
2. ультразвуковые, рентгенологические и магниторезонансные исследования;
3. цитологическое исследование мочи или смывов из мочевого пузыря.
4. цистоскопия;
5. фотодинамическая диагностика;
6. биопсия с последующим гистологическим исследованием.

Главными диагностическими факторами при использовании первого метода является большой размер опухоли и подвижность ее по отношению к окружающим тканям. Несомненно, что этот метод пригоден для поздних стадий течения опухолевого процесса.

"Привлекательность" ультразвукового метода исследования заключается в достаточно высокой информативности и неинвазивности, что позволяет его использовать как метод скрининга при обследовании больших контингентов населения.

РМП развивается двумя альтернативными путями. Папиллярная неинвазивная карцинома – наиболее общий путь и имеет менее агрессивное течение. В то же время, карцинома *in situ* более агрессивна и труднее диагностируется.

Для диагностики применяются различные варианты ультразвукового исследования – трансабдоминальное, трансректальное, трансвагинальное и трансуретральное.

Наиболее распространенным в клинической практике диагностике опухолей мочевого пузыря является метод трансабдоминального исследования. Обязательным условием выполнения трансабдоминальной ультрасонографии является необходимость исследования при наполненном мочевом пузыре. Однако при дизурии и микроцисте исследование затруднено и сопровождается значительным количеством артефактов, что значительно усложняет интерпретацию полученных данных. Необходимо отметить, что результаты трансабдоминального исследования находятся в прямой зависимости от размеров опухоли и стадии заболевания. Точность данных трансабдоминальной ультрасонографии возрастает с увеличением размеров опухоли и достигает 82% при 5 мм и более, и только 39% при размере опухоли не более 5 мм [3].

Из существующих внутриволостных методов ультразвуковой диагностики чаще всего применяется трансректальный способ исследования. Информативность трансректальной сонографии в диагностике РМП достигает 92,1% [3]. На ранних стадиях чувствительность этого метода составляет 89%, а специфичность 93%; при инвазивном раке – 92% и 95% соответственно [9].

Трансректальная сонография мочевого пузыря с ультразвуковой ангиографией и доплерографией мочеточниковых выбросов уже успешно применяется в качестве скрининг-теста в условиях системной диспансеризации с целью

ранней диагностики РМП, а также в качестве контроля над рецидивом [5].

Несмотря на применение современных методов диагностики, сложно установить степень распространения опухолевого процесса в мочевом пузыре, что имеет первостепенное значение при определении характера лечения больного. Своевременное и правильное определение стадии опухоли является основополагающим фактором в выборе рационального метода лечения и определении прогноза заболевания. Одной из причин неудач в лечении рака является дооперационная недооценка степени прорастания опухоли в стенку мочевого пузыря. Основной задачей, объединяющей все методы диагностики, является определение стадии и степени местного распространения новообразований мочевого пузыря.

Приходится констатировать, что независимо от используемого ультразвукового датчика, определить степень прорастания стенки мочевого пузыря опухолью удается далеко не всегда, однако наиболее информативным в отношении опухолевой инвазии является эндовезикальный датчик [6]. Однако этот метод не исключает риска повреждения слизистой оболочки уретры и требует применения общей анестезии. В связи с этим трансуретральное ультразвуковое сканирование не получило широкого применения, особенно в тех случаях, когда необходимо выполнять повторные исследования (например, при оценке эффективности лучевой и комбинированной терапии РМП). Вместе с тем при решении вопроса о целесообразности выполнения ТУР мочевого пузыря, а также для определения объема хирургического вмешательства цистоскопия является методом выбора.

С целью улучшения диагностики РМП Ю.Г.Аляевым и А.В.Амосовой [3] предложен метод ультразвуковой фармакополицистоскопии, открывающий новые возможности в оценке глубины опухолевой инвазии и подвижности стенок мочевого пузыря.

В последние годы в онкоурологическую практику внедрен метод рентгеновской компьютерной томографии, однако, его применение ограничено. Ограниченное применение данного метода связано с тем, что при начальных стадиях заболевания (pT<sub>1</sub>-pT<sub>2</sub>) опухоль визуализируется недостаточно отчетливо, особенно при небольших образованиях. Диагностические возможности повышаются при T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> стадиях заболевания, при которых имеется утолщение стенки мочевого пузыря, отсутствие четкости между наружным контуром органа и паравезикальной клетчаткой, что соответствует внепузырной инфильтрации опухоли. Точность стадирования РМП с помощью компьютерной томографии составляет 45-80%. В связи с этим представляет интерес работа Paik L. и соавт. [21], изучавших необходимость компьютерной томографии в предоперационном стадировании инвазивного

РМП. Авторы пришли к выводу, что точность стадирования инвазивного РМП при данном методе исследования достаточно низка. Исходя из этого, зачастую компьютерная томография применяется с целью уточнения состояния регионарных лимфатических узлов. Обнаружение увеличенных лимфатических узлов следует рассматривать как их метастатическое поражение, хотя нередко при этом имеет место реактивное воспаление. Аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов как самостоятельная процедура под контролем компьютерной томографии может осуществляться для подтверждения существования неоперабельных метастазов в лимфоузлы.

Компьютерная томография рекомендована для выявления рецидивов рака даже при бессимптомном течении болезни, однако достоверность этого метода снижается при оценке местного распространения опухоли в связи с неоднородностью паравезикальных тканей, что связано со склеротическими процессами, вызванными предшествующими резекциями [34].

Обследование пациентов в позднем послеоперационном периоде иногда приводит к гипердиагностике с выявлением "фестончатости" и утолщения стенки мочевого пузыря. Данные ультрасонографии в совокупности с компьютерной томографией малого таза при отсутствии лимфаденопатии чаще всего свидетельствует о рубцовом процессе, сопровождающем любое оперативное пособие и приводящем к локальному утолщению стенки мочевого пузыря. Это подтверждается также отсутствием патологической васкуляризации данного обследования при ультразвуковой ангиографии. Полученные данные с помощью неинвазивных методов исследования (ультразвуковой и компьютерная томография) не только при первичном обращении и обследовании, но и через 5 "благополучных" лет должны расцениваться как возможный рецидив и должны подвергаться серьезному анализу. Эндоскопическое исследование, не подтверждающее рецидив заболевания, по мнению В.П. Козлова и соавт. [5], более достоверно на данном этапе.

Магнито-резонансная томография стала применяться в урологии последнее десятилетие. Преимущество ее перед компьютерной томографией заключается в более высоком контрастном разрешении (в 70 раз и выше). Также, несомненным преимуществом данного метода является отсутствие ионизирующего излучения, что позволяет выполнять данное исследование несколько раз. Качество исследования повышается при использовании парамагнитного контрастного вещества (магневист, омнискан), которое позволяет усилить интенсивность изображения опухоли. Использование контрастного усиления повышает точность магнито-резонансной томографии в определении опухолевого поражения в стадии pT<sub>3</sub> до 87%, тогда как без контрастиро-

вания она равнялась 56% [14]. Основной задачей выполнения магнито-резонансной томографии при РМП является установление стадии опухолевого процесса [38]. Опухоли до 10 мм не всегда выявляются при данном методе исследования, но, по мере увеличения опухоли и инфильтрации стенки пузыря диагностические возможности возрастают. При РМП в стадии T<sub>3</sub> достоверность исследования достаточно высока и составляет 73-96% [41]. Однако в литературе нет единого мнения относительно возможностей данного метода дифференцировать поверхностные опухоли (T<sub>1</sub>) от инфильтративных (T<sub>2</sub>). Одни авторы утверждают, что возможности этого метода ограничены. Другие, напротив, считают, что магнито-резонансная томография должна применяться в дифференциальной диагностике с целью отличить отек слизистой оболочки мочевого пузыря от инфильтративной опухоли, а в некоторых случаях и от рецидива рака после ТУР поверхностной опухоли.

С помощью данного метода довольно хорошо визуализируются увеличенные лимфатические узлы, однако отличить воспалительную гиперплазию от метастатического поражения не представляется возможным. К несомненным достоинствам данного метода следует отнести способность диагностики костных метастазов до их рентгенологического проявления. В сообщении Algra P.R. и соавт. [22] отмечена его большая чувствительность в выявлении костных метастазов, нежели скинтиграфии.

Необходимость выполнения экскреторной урографии с целью установления предварительного диагноза РМП в последнее время подвергнута сомнению из-за низкой информативности [37].

Многие рентгенологические исследования, например осадочная цистография, ретроградная цистография, лимфоангиография и тазовая артериография, утратили свою диагностическую ценность и используются только по особым показаниям.

Таким образом, возможности методов второй группы ограничены разрешающей способностью аппаратуры.

В течение последних полутора десятилетий наметился значительный прогресс в понимании биологии РМП. Достигнуты достаточно высокие результаты в молекулярной биологии, иммунологии и цитогенетике данной патологии.

"Золотым стандартом" лабораторной диагностики РМП является цитологическое исследование. Особенно полезно и эффективно цитологическое исследование мочи для диагностики внутриэпителиального рака, тем более что для этой стадии рака нет специфических признаков. Одним из существенных недостатков данного метода является то, что его точность зависит от квалификации цитопатолога [9]. А наличие инфекции мочевого тракта, мочекаменная болезнь и предшествующая лучевая терапия вызывают

ложноположительный результат цитологического исследования [47]. По многочисленным опубликованным данным, чувствительность этого метода зависит от степени клеточной анаплазии и достигает при G1 - 28%, при G2 - 77% и при G3 - 90%. Специфичность цитологического исследования составляет, в среднем, около 75% [42].

В последние годы появилось большое количество сообщений об использовании других методов лабораторной диагностики РМП, в частности - ВТА-stat теста и ВТА TRAK теста, которые в ряде исследований показали превосходство перед цитологическим методом [19, 16, 24, 44, 52]. Заслуживает внимания сообщение Sarosdy M.F. и соавт. [43], которые привели результаты мультицентрового исследования по диагностике рецидивов РМП ВТА тестом в сравнении с цитологическим исследованием. Во всех исследуемых группах чувствительность ВТА теста превышала цитологическое исследование. Результаты применения сочетания двух тестов (ВТА и цитологического исследования) несколько повышают результаты. Из 116 исследуемых пациентов, у 51 - сочетание ВТА теста и цитологического исследования мочи позволили выявить рецидив опухоли еще до того, как он начал определяться визуально при цистоскопии.

Кроме ВТА-stat теста и ВТА TRAK теста, существует ряд неспецифических и специфических маркеров, позволяющих диагностировать рецидивы рака. К ним относятся факторы роста, иммунные комплексы, опухоль-связанные протеины, опухолевый маркер В-5, UBC тест, антигена М-344, NMP-22, определение концентрации продуктов дегидратации фибрина и фибриногена (FDP), теломеразы мочи, хемилюминисценции гемоглобина и ряд других [15, 18, 20, 23, 25, 31, 48].

Чувствительность иммуноферментного метода определения ядерных матриксных белков (NMP22), по данным литературы, составляет 75-82,8%, а специфичность - 81,6-86,6% [17, 26], однако, по мнению Casella R. и соавт. [53], этот тест должен использоваться только в комбинации с мочевой цитологией.

Мочевая теломераза характеризуется сочетанием самых высоких показателей специфичности и чувствительности (99% и 70% соответственно) при скрининге РМП. С помощью этого теста можно с высокой степенью точности предполагать РМП 1-й стадии, неинвазивной опухоли, а также carcinoma in situ. Определение мочевой теломеразы - тест, превосходящий цитологическое исследование мочи, ВТА, NMP 22, определение концентрации продуктов дегидратации фибрина и фибриногена (FDP), хемилюминисценция гемоглобина [46].

Заслуживает внимания метод определения гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы в моче. По данным литературы, чувствительность метода составляет 91-93%, а специфичность - 84-

91% [30, 33].

В качестве диагностического теста, определяющего уровень мочевого бетаглюкуронидазы, Плисс Г.Б [7] и соавт. разработан реактив "Азопирам". Как было установлено, активность фермента мочевого бетаглюкуронидазы при эпителиальных опухолях мочевого пузыря может подниматься в 1,2-1,4 и более раз.

Количественный флуоресцентный анализ, компьютерная ДНК-диагностика, иммуногистохимический анализ приобретают все большее значение и служат не только для диагностики, но и изучения реакции опухоли на лечение, а также оценки рецидивирования опухоли [51].

Однако до настоящего времени достаточно надежного теста не существует. Некоторые из вышеперечисленных маркеров изучаются и не нашли своего практического применения.

Несмотря на то, что в настоящее время появились новые, информативные методы диагностики, цистоскопия остается основным и обязательным методом исследования. Для цистоскопической диагностики необходимо наличие в момент исследования экзофитного компонента опухоли, который изменит рельеф слизистой, а в случаях плоскораспространяющихся опухолей и *carcinoma in situ* чувствительность данного метода значительно снижается. Цистоскопия, как первая и экстренная диагностическая процедура, в настоящее время используется для верификации РМП лишь при безболевого тотальной гематурии. В остальных случаях, она может применяться на заключительном этапе диагностического процесса, выполняя роль, лечебно-диагностической процедуры, посредством которой, при отсутствии противопоказаний, производят ТУР. У пациентов, страдающих РМП, цистоскопию следует выполнять под наркозом или с использованием прямого тубуса, или фиброцистоскопом с волоконной оптикой.

Следует помнить, что цистоскопия является субъективным методом исследования и ее эффективность напрямую зависит от опыта исполнителя [13]. Затруднения в интерпретации цистоскопической картины отмечается у 20-40% пациентов и объясняются либо внутрисстеночным (инвазирующим) ростом, либо кровоточивостью и сопутствующим воспалением [10]. Особую проблему представляет опухоль с подслизистым ростом, так как при эндоскопическом исследовании над ней определяется неизменная слизистая.

Особую трудность представляет диагностика преинвазивного рака (*in situ*). Это связано с тем, что заболевание может протекать несколько месяцев бессимптомно, а при цистоскопии признаки опухоли не определяются. У 30-40% пациентов с впервые диагностированным инвазивным РМП и высокой степенью дифференцировки опухоли имеется сочетание с *carcinoma in situ* [36].

Расширяет диагностические возможности цис-

тоскопии видеозапись изображения, применение жесткой системы линз с высокой разрешающей способностью.

Цистоскопия в обязательном порядке должна сочетаться с уретроскопией. Особенно это касается пациентов, у которых опухоль располагается в области шейки и простатической части уретры. Морфологическое подтверждение опухоли в уретре является показанием к уретрэктомии при цистэктомии, в противном случае невыполнение этого требования приведет к рецидиву рака в уретре [49].

Биопсия является "золотым стандартом диагностики". При ее выполнении преследуются две цели. Во-первых, получить гистологическое подтверждение опухоли. Во-вторых, установить стадию заболевания (Т) и степень дифференцировки опухоли (G).

Биопсия мочевого пузыря выполняется двумя вариантами. Один из них – так называемая "холодная биопсия", которая выполняется щипцами через цистоскоп. Достоинство ее заключается в том, что при получении материала он не сжигается, а это особенно важно при небольших размерах образования. Этот же метод используется при полифокальной рандомной биопсии с целью поиска *carcinoma in situ*, хотя эффективность ее в данном случае невысока. Попытки с помощью полифокальной биопсии неизменной на глаз слизистой найти *carcinoma in situ* или дисплазию – дело случая. Однако при этой методике есть опасность реимплантации опухоли в места биопсии здоровой ткани и не исключен риск дальнейшего рецидивирования. Kiemenev L.A.L.M. и соавт. [40] установили, что, несмотря на дополнительную отрицательную рандомную биопсию в 40% случаев после резекции солитарной опухоли надо "рассчитывать" на рецидив в течение 3 лет. Аль-Шукри С.Х. и соавт. [1] после применения холодной биопсии выявили рецидив опухоли у 63% больных через 5 лет. Также недостатком является то, что при данном способе невозможно уточнить глубину инвазии опухоли.

Второй, наиболее часто применяемый метод – ТУР. Этот метод имеет ряд достоинств:

1. возможность удалить опухоль целиком, после чего взять кусочки тканей из основания и убедиться, насколько радикально удалена опухоль;
2. морфолог получает по объему достаточное количество материала для последующего гистологического исследования;
3. на основании гистологического изучения ткани возможно установить степень инвазии.

В последние годы отдельно изучается так называемая "second look TUR" с целью раннего повторного цистоскопического осмотра мочевого пузыря с биопсией из места предшествовавшей резекции или удаления невыявленных опухолей [11].

Исходя из выше изложенного, ни эндоскопи-

ческое исследование в белом свете, ни рандомная биопсия, ни цитологическое исследование не способны точно определить опухолевые процессы при поверхностном РМП. Они не позволяют распознать в полном объеме все опухолевые образования или же предоставить информацию о таких важных параметрах как поражение стенки мочевого пузыря, лимфатическая или сосудистая инвазия.

На этом фоне уже давно существовали попытки разработать методы маркировки неоплазий уротелия *in vivo*. Первые опыты по флюоресцентной маркировке были проведены в начале 60-х годов Whitmore W.F. и Bush I.M. [54] с тетрациклинами. Но так как взятие проб под флюоресцентным свечением не было возможным, то, несмотря на многообещающее начало, ни к какому дальнейшему развитию данного способа это не привело. В 1983 году японская рабочая группа [35] сообщила о внутривезикулярном применении метиленового синего для маркировки низкодифференцированных неоплазий и микроинвазивных ранних стадий рака. Клиническая проверка показала недостаточную чувствительность этого метода. В 80-х годах были разработаны методы распознавания с применением системно апплицируемых синтетических порфиринов. Этот метод сделал в принципе возможным отображение флуоресценции неоплазий уротелия в ткани. Однако дорогостоящая техника активации флуоресценции и обработки изображения, а также фототоксические кожные реакции препятствовали завоеванию своего места в клинической практике.

В настоящее время наиболее используемой группой диагностических препаратов для оптической диагностики опухолей мочевого пузыря являются производные протопорфирина IX (PPIX), которые применяются для получения эффекта флюоресценции.

С начала 90-х годов, после проведенных клинических исследований началась эра 5-аминолевулиновой кислоты [50]. Методика данного исследования описана во многих работах, в связи, с чем не имеет смысла ее детализировать.

В литературе нет единого мнения о визуальном контроле исследования: под контролем глаза, либо с использованием видеоустановки. Аль-Шукри С.Х. [1] и соавт. считают, что эндоскопическая камера в большинстве случаев не дает возможности регистрировать имеющееся красное свечение. Kriegtmair M. и соавт. [50] выполняют фотодинамическую диагностику как под контролем глаза, так и с использованием эндоскопической камеры.

Исследование начинают с обычной цистоскопии, при которой оценивают состояние мочевого пузыря. Затем выполняют биопсию, но и в этом вопросе нет единой точки зрения. Лопаткин Н.А. и соавт. [13] выполняют "холодную биопсию" с последующей электрорезекцией и вапоризацией

всех светящихся в синем свете образований до полного удаления всей флюоресцирующей поверхности вокруг опухоли и завершают исследование биопсией неизменной слизистой в 1 см от видимых опухолей и измененных несветящихся участков. Другие исследователи [1, 4] вначале выполняют биопсию с последующей электрорезекцией всех видимых в белом свете образований, а в дальнейшем при синеволетовом освещении проводят биопсию и ТУР выявленных флюоресцирующих участков слизистой. Такая последовательность обусловлена непродолжительной флюоресценцией PPIX (10-20 минут), так как далее интенсивность свечения снижается и возникает эффект "фотоотбеливания".

При проведении исследования необходимо учитывать возникновение ложной флюоресценции в некоторых участках. Это связано с расположением эндоскопа под острым углом по отношению к стенке пузыря (тангенциальное свечение), особенно при осмотре шейки пузыря. Также ложноположительная флюоресценция может наблюдаться при неспецифических воспалительных изменениях слизистой мочевого пузыря.

К настоящему времени разработан метод аналитического измерения интенсивности флюоресценции в тканях [28]. Во время операционного вмешательства можно без потери времени измерить интенсивность флюоресцентно-положительных областей с помощью камеры CDD и аналогово-цифровых преобразователей изображений. При этом оказывается, что флюоресценция злокачественных образований в среднем выше, чем флюоресцентно-положительных доброкачественных изменений. Однако необходимо проведение многоцентровых исследований с целью определения граничного значения интенсивности флюоресценции, позволивших бы изучить отличия злокачественных флюоресцентных образований от доброкачественных [29].

Данные о чувствительности и специфичности методики являются во многом сходными – 95-98% и 30-84% соответственно. Многоцентровое рандомизированное исследование показало значительную разницу в радикальности ТУР с флюоресцентной эндоскопией по сравнению с обычной эндоскопией в белом свете. Благодаря флюоресцентному осмотру мочевого пузыря во время ТУР число пациентов с оставленными после резекции опухолями удалось снизить на 40% [45]. Особое преимущество новая методика имеет при диагностике дисплазии, *sarçinoma in situ*, плоских, мелких и мультифокальных опухолей. Эта методика повышает абластичность проводимой ТУР, что может служить положительным прогностическим признаком [1]. Недостатком этого метода является недостаточно высокая специфичность, особенно во время повторной резекции мочевого пузыря и контроль

ной цистоскопии в первые месяцы после первичной ТУР.

Наибольшие трудности возникают в диагностике рецидива, так как определение объема поражения значительно более сложны, чем диагностика первичной опухоли. В связи с тем, что обычно исследования проводятся оперированным ранее пациентам, на цистограммах отмечается деформация мочевого пузыря. При цистоскопии картина также сложна, особенно в тех случаях, когда имеются сопутствующие воспалительные изменения и явления лучевого цистита. Кроме того, выявление внутривезикулярного компонента опухоли зачастую не дает представления о величине поражения в целом, так как в мочевом пузыре может располагаться лишь небольшая часть большого опухолевого инфильтрата. Вероятность диагностических ошибок в упомянутой ситуации очень велика. В связи с этим Kreigtmair M. и соавт. [50] предлагают использовать фотодинамическую диагностику с целью контроля над рецидивом РМП.

Побочные явления в результате внутривезикулярной инстилляции 5-АЛК минимальны [39]. В литературе мы не встретили ни одного сообщения относительно кожной фотосенсибилизации. Не наблюдается и фототоксических реакций кожи, как это случается при системно апплицированных синтетических порфиринах. Kriegtmair M. Соавт. [27] только у 7% пациентов наблюдали дизурию и симптомы неудержания мочи после внутривезикулярной инстилляции 5-АЛК, подобные же цифры приводят и другие авторы [13].

Таким образом, одним из наиболее перспективных методов визуальной диагностики РМП является флуоресцентная диагностика. На основании высокой чувствительности при полностью отрицательном результате флуоресцентного исследования можно отказаться от рандомной биопсии.

### Литература

1. АЛА-флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря /С.Х. Аль-Шукри, Д.И. Данильченко, Ф. Кениг, Д. Шнорр //Урология.- 2000.- №5.- С. 48-50.
2. Аль-Шукри С.Х. Рак мочевого пузыря у больных шистосомозом мочевой системы //Вопросы онкологии.- 1982.- Т. XXVIII.- №4.- С. 83-84.
3. Аляев Ю.Г., Амосов А.В. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологии //Урология.- 2000.- №4.- С. 26-32.
4. Горелов И.С., Старцев В.Ю., Каган О.Ф. Флуоресцентная цистоскопия в диагностике и лечении поверхностного рака мочевого пузыря //Урология.- 2002.- №1.- С. 25-28.
5. Диагностика рака мочевого пузыря /В.П. Козлов, А.В. Зубарев, М.А. Гришин и др. //Урология.- 2001.- №4.- С. 36-39.
6. Красный С. А., Поляков С. Л. Внутривезикулярное ультразвуковое исследование в диагностике рака мочевого пузыря и предстательной железы //Новости лучевой диагностики.- 2001.- Т. 1.- С. 40-46.
7. Об использовании реактива "Азопирам" для экспресс-диагностики эпителиальных опухолей мочевого пузыря //Плисс Г.Б., Аль-Шукри С.Х., Мельников А.С., Плисс М.Г. //Вопр. Онкол.- 2002.- Т. 48, №6.- С. 703-705.
8. Опыт комплексного лучевого обследования в определении стадии рака мочевого пузыря /Б.К.Комяков, Л.А.Строкова, А.С.Солоухина //Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ.- Москва, 2001.- С. 14-15.
9. Опыт применения цитологии в мониторинге уротелиального рака в Ростовском областном патолого-анатомическом бюро. /А.А.Матвеевко, В.П.Бадальян, А.Э.Мационис, Н.В.Будник //Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ.- Москва, 2001.- С. 27-28.
10. Переверзев А.С. Рак мочевого пузыря: современное состояние проблемы //Международ. Мед. Журн.- 2000.- №1.- С. 68-75.
11. Современные подходы в лечении поверхностного рака мочевого пузыря /Н.А. Лопаткин, А.Г. Мартов, Б.М. Крендель и др. //Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ.- Москва, 2001.- С. 66-67.
12. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Малек Исса. Оперативное лечение больших раком мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте //Урология и нефрология.- 1997.- №1.- С. 23-25.
13. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря /Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Кудрявцев Ю.В., Токарев Ф.В. //Урология.- 2000.- №4.- С. 3-6.
14. Шатов А.В., Березуцкий Н.Т. Сравнительная оценка роли РКТ и МРТ в диагностике и лечении опухолей мочевого пузыря //Пленум Всерос. Общества урологов: Тез. Докл.- Кемерово, 1995.- С. 298-299.
15. Assessment of fibrin-fibrinogen degradation products (ACCU-Dx) test in bladder cancer patients /Topsakal M., Karadeniz T., Anac M. et al. //Eur. Urol.- 2000.- Vol. 37 (suppl. 2), abstract 368.
16. BTA stat test and voided urine cytology in the diagnosis of bladder cancer /Raitanen M., Marttila T., Kaasinen E. et al. //Eur. Urol.- 2000.- Vol. 37 (suppl. 2), abstract 371.
17. Comparative evaluation of the BTAstat test, NMP22, and voided urine cytology on the detection of primary and recurrent bladder tumors /Giannopoulos A., Manousakas T., Mitropoulos D. et al. //Urology.- 2000.- Vol. 55.- P. 871-875.
18. Comparison of nuclear matrix protein 22 with voided urine cytology and BTA Stat test in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder /Sozen B., Biri H., Sinik Z. et al. //Eur. Urol.- 1999.- Vol. 36.- P. 225-229.
19. Comparison of the Bard Trak Test with voided urine cytology in the diagnosis and follow-up of bladder tumors /Chautard D., Daver A., Bocquillon V. et al. //Eur. Urol.- 2000.- Vol. 38.- P. 686-690.
20. Comparison of the monoclonal UBS-ELISA test and the NMP22 ELISA test for the detection of transitional cell cancer of the bladder /Mian C., Pycha A., Lodde M. et al. //Eur. Urol.- 1999.- Vol. 35 (suppl. 2), abstract 447.
21. Computed tomography in the preoperative staging of invasive bladder carcinoma: is it necessary /Paik L., Brown S., Spirnak P., Resnick M. //J. Urology.- 1999.- Vol. 161, Suppl. 4.- P. 1208.
22. Detection of vertebral metastasis: comparison between MR imaging and bone scintigraphy /Algra P.R., Bloem J.L., Tissing H. et al. //Radiographics.- 1991.- Vol. 11.- P. 219-232.
23. Diagnosis of bladder cancer by detecting different telomerase components in urine /Muller M., Heicappel R., Krause H., Miller K. //Eur. Urol.- 1999.- Vol. 35, Suppl. 2.- P. 54.
24. Effect of intravesical instillations on the human complement factor H related protein (BTA stat) test /Raitanen M.-P., Hellstrom P., Korhonen H. et al. //Eur. Urol.- 2001.- Vol. 40.- P. 422-426.
25. Evaluation of nuclear matrix protein 22 as a tumor marker in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder /Sanchez-Carbayo M., Herrero E., Megias J. et al. //BJU Int.- 1999.- Vol. 84.- P. 706-713.
26. Evaluation of urinary level of NMP22 as a diagnostic marker for stage pTa-pT1 bladder cancer: Comparison with urinary cytology and BTA test /Del Nero A., Esposito N., Curro A. //Eur. Urol.- 1999.- Vol. 35.- P. 93-97.
27. Fluorescence cystoscopy following intravesical instillation of aminolevulinic acid (ALA) /Kriegtmair M., Baumgartner R., Lumper W. et al. //J. Urol.- 1993.- Vol. 149.- P. 240.
28. Fluoreszenzquantifizierung bei der 5-Aminolavulinsäure induzierten Fluoreszenzzytoskopie des Harnblasenkarzinoms /Kriegtmair M., Wagner S., Stepp H., Hofstetter A. //Urologe.- 1997.- Bd. 37.- S. 50.
29. Fluoreszenzquantifizierung bei der 5-Aminolavulinsäure induzierten Fluoreszenzzytoskopie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms /Zaak D., Wagner S., Stepp H. et al. //Akt. Urol.- 1998.- Bd. 29.- S. 39.
30. Greves M. Is telomerase activity in cancer due to selection of stem cells and differentiation arrest? //Trends Genet.- 1996.- Vol. 12.- P. 127-128.
31. Grocela J.A., McDouglas W.S. Utility of nuclear matrix protein (NMP22) in the detection of recurrent bladder cancer //Urol. Clin. North. Am.- 2000.- Vol. 27.- P. 47-51.
32. Guidelines on Bladder Cancer /Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. //Eur. Urol.- 2002.- Vol. 41.- P. 105-112.
33. HA-Haase test: a non-invasive accurate urine test for monitoring bladder cancer (Bca) recurrence /Lokeshwar V., Hautmann S., Schroeder G. et al. //Eur. Urol.- 2000.- Vol. 37 (suppl. 2), abstract 367.
34. Husband J.E. Staging bladder cancer //Clin. Radiol.- 1992.- Vol. 46.- P. 153-159.
35. In vivo staining test with methylene blue for bladder cancer /Fukui I., Yokokawa M., Mitani G. et al. //J. Urol.- 1983.- Vol. 130.- P. 252-255.

36. Katja K.N. Aben, Lambertus A.L.M. Kiemeneij. Epidemiology of bladder cancer //Eur. Urol.- 1999.- Vol. 36 (Curric. Urol.- 6.- P. 1-13).
37. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary /Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C. et al. //J. Urol.- 1998.- Vol. 160.- P. 45-48.
38. MacVicar A.D. Bladder cancer staging /Br. J. Urol. Int.- 2000.- Vol. 86 (Suppl. 1).- P. 111-112.
39. Phototoxicity after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for fluorescence diagnosis of bladder cancer /Filbeck T., Wimmershoff M., Pichelmeier U. et al. //J. Urol.- 1999.- Vol. 161 (Suppl.)- P. 150.
40. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer /Kiemeneij L.A.L.M., Witjes J.A., Heijbroek R.P. et al. //J. Urol.- 1993.- Vol. 150.- P. 60-64.
41. Primary staging of urinary bladder carcinoma: The role of MRI and a comparison with CT /Barentsz J.O., Jager G., Witjes J., Ruijs J. //Eur. Radiol.- 1996.- Vol. 6.- P. 129-133.
42. Reliability of routine cytological diagnosis in bladder cancer /Paez a., Coba J.M., Murillo N. et al. //Eur. Urol.- 1999.- Vol. 35.- P. 228-232.
43. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer /Sarosdy M.F., White R.W., Soloway M.S. et al. //Urology.- 1995.- Vol. 154.- P. 379-384.
44. Sensitivity of human complement factor H related protein (the BTA stat Test) test and voided urine cytology in the diagnosis of bladder cancer /Raitanen M.-P., Marttila T., Kaasinen E. et al. //J. Urol.- 2000.- Vol. 163.- P. 1689-1692.
45. Step H., Wagner S., Zaak D., Knuchel R. /Fluorescence Diagnosis of Bladder Tumor by Use of 5-Aminolevulinic Acid – Fundamentals Results //Eds R. Baumgartner et al.- 1998.- P. 39-41.
46. Telomerase activity in transitional cell carcinoma patients – a preliminary study /Rahat M.A., Lahat N., Gazawi H. et al. //Cancer.- 1999.- Vol. 85.- P. 919-924.
47. The accuracy of urinary cytology in daily practice /Bastacky S., Ibrahim S., Wilczynski S.P., Murphy W.M. //J. Urol.- 1999.- Vol. 87.- P. 118-128.
48. The urinary bladder cancer test: A new urinary tumor marker in the follow up of superficial bladder cancer /Mungan Na, Vriesema J.L.J., Thomas C.M.G. et al. //Urology.- 2000.- Vol. 56.- P. 787-791.
49. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumours /Solsona E., Ibbora I.V., Mouros J.L. et al. //J. Urol.- 1995.- Vol. 154.- P. 1740-1743.
50. Transurethral resection and surveillance of bladder cancer supported by 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy /M. Kriegmair, D. Zaak, H. Stepp et al. //Eur. Urol.- 1999.- Vol. 36.- P. 386-392.
51. Tumour specific antigen expression in transitional cell carcinomas (tss) of the bladder /Rigatti D., Colombo R., Brausi M. et al. //Eur. Urol.- 2000.- Vol. 37 (suppl. 2), abstract 358.
52. Urinary diagnosis of transitional cell carcinoma – is combination of tests helpful? /Heicappell R., Muller M., Schostak M., Miller K. //Eur. Urol.- 2000.- Vol. 37 (suppl. 2), abstract 373.
53. Urinary level of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in the diagnosis of bladder cancer: experience on 130 patients with biopsy confirmed tumour /Casella R., Huber P., Blochlinger A. et al. //Eur. Urol.- 2000.- Vol. 37 (suppl. 2), abstract 372.
54. Whitmore W.F., Bush I.M. ultraviolet cystoscopy in patients with bladder cancer //J. Urol.- 1966.- Vol. 95.- P. 201.

### Реферат

#### ДІАГНОСТИКА РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА ТА ЙОГО РЕЦИДИВІВ

Мальцев А.В.

Ключові слова: рак сечового міхура, діагностика, рецидив.

У статті представлений огляд літератури, присвячений проблемі діагностики раку сечового міхура та його рецидивів. Показана роль нових методів лабораторної діагностики та методу імунофлюоресценції у розпізнаванні рецидиву. Намічені найбільш перспективні напрямки використання цих методів в онкоурології.

### Summary

#### DIAGNOSIS OF CANCER OF urinary bladder AND ITS RECURRENCE

Mal'tsev A.V.

Key words: cancer of urinary bladder, recurrence, diagnostics

The article represents the review devoted the problem of the diagnostics of cancer of urinary bladder and its recurrence. Much attention is paid to the new methods of laboratory diagnostics and immunofluorescence in the detection of its recurrence. New prospective approached in applying these methods in oncological urology have been outlined.

УДК [616.34-007.272+616.381-002]-053.2-092-071-08(048)

## ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА ТА СУЧАСНА ТЕРАПІЯ СИНДРОМУ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ГОСТРІЙ КИШКОВІЙ НЕПРОХІДНОСТІ ТА РОЗПОСЮДЖЕНОМУ ПЕРИТОНІТІ У ДІТЕЙ

**Момотов О. Г., Гриценко Є. М., Можаяєв Є. О.**

Луганський державний медичний університет

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

*Представлений огляд присвячений проблемі синдрому ентеральної недостатності у дітей з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини. Висвітлено основні ланки патогенезу, наведено клініко-діагностичні критерії синдрому ентеральної недостатності. Розглянуті основні складові сучасної терапії: декомпресія кишечника та череззондова ентеральна терапія.*

Ключові слова: синдром ентеральної недостатності, гостра кишкова непрохідність, розповсюджений перитоніт, інтубація кишечника, ентеральна терапія, діти.

### Вступ

Незважаючи на постійне вдосконалення існуючих та розробку нових методів діагностики та терапії, проблема лікування гострої кишкової непрохідності (ГКН) та розповсюдженого перитоніту (РП) у дітей залишається актуальною та далекою від остаточного вирішення.

РП є тяжким та небезпечним ускладненням

при гострій хірургічній патології органів черевної порожнини. Серед причин розвитку перитоніту у дітей більшість авторів вважають найчастішими: гострий апендицит, гематогенний перитоніт, гострий мезаденіт, запальні процеси та пухлини геніталій, термінальний ілеїт, ускладнений дивертикул Меккеля, пошкодження органів черевної порожнини. Найчастішою причиною РП більшіс-

тю дослідників вважається гострий деструктивний апендицит (74-86%). Показники летальності при цій патології залишаються високими та не мають тенденції до зниження. При апендикулярному перитоніті показники летальності в межах 0,7-23,0%, а при перитоніті іншої етіології до 20,0-33,1%. Кількість ускладнень захворювання та незадовільних наслідків лікування також залишається високою і за свідченням різних авторів становить 12,0-39,4%. Серед післяопераційних ускладнень основне місце займають прогресуючий перитоніт (3,4-7,8%), утворення абсцесів черевної порожнини (19%), рання злукова кишкова непрохідність, формування кишкових нориць [9,12,14,20, 22].

Діти з ГКН складають до 25-30% дітей, що госпіталізуються в хірургічні відділення, ускладнення доопераційного та післяопераційного періоду становлять від 11 до 34%, летальність від 0,9 до 32%. Причинами ГКН у дітей найчастіше є інвагінація кишечника та злукова кишкова непрохідність, рідше – непрохідність викликана дивертикулом Меккеля, завороти та вузлуотворення тонкої кишки, защемлені внутрішні грижі [19,23,31].

Грізним супутником гострої патології органів черевної порожнини є синдром ентеральної (кишкової) недостатності (СЕН), причому нозологічна характеристика патології органів черевної порожнини визначає лише характер первинного пускового механізму, порушуючого моторику кишечника. Саме тонка кишка, за висловлюваннями Meakins J. L. та Marshall J. C. (1986), стає „недренованим абсцесом”, джерелом ендотоксикозу, та „мотором” поліорганної недостатності. Наслідком прогресування функціональної недостатності тонкої кишки є розвиток ендотоксикозу та системної запальної реакції, що призводять до виникнення поліорганної недостатності та септичних ускладнень [21,39].

Так, у структурі летальності і виникнення післяопераційних ускладнень при перитоніті у дітей, як свідчить В. С. Коноплицький і співавт. (2001), СЕН складає до 44% і є формуючим і підтримуючим компонентом в структурі поліорганної недостатності [12].

На думку Л. М. Рошала і співавт. (2001), СЕН розвивається в середньому в 25% випадків при апендикулярному перитоніті у дітей і є патофізіологічним відображенням процесів, що виникають при розвитку як динамічної, так і механічної непрохідності кишечника при апендикулярному перитоніті і характеризується порушенням всіх функцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ). В 70% випадків синдром кишкової недостатності діагностується до операції або інтраопераційно і є одним з головних симптомокомплексів перитоніту [32].

**Патогенетичні ланки розвитку СЕН при ГКН та РП.** На даний час синдром ентеральної недостатності розглядається як патологічний симптомокомплекс, що виникає при гострій хірургічній

патології та травмах органів черевної порожнини і супроводжується порушенням всіх функцій ШКТ, коли кишечник стає основним джерелом інтоксикації та розвитку поліорганної недостатності [1,6,11,27,37].

При гострих захворюваннях та травмах черевної порожнини одним з патогенетичних механізмів, що визначають зміну моторної функції ШКТ, є порушення взаємовідношення між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами. Гіпертонус симпатичної регуляції моторики призводить до стійкого пригнічення рухової активності кишечника. Пригнічення моторної функції ШКТ розглядається як захисна реакція, що пов'язана з нейрорефлекторним гальмуванням в ЦНС, у відповідь на потужну аферентну імпульсацію з боку рецепторів черевної порожнини. При прогресуванні процесу із запального вогнища та паретично зміненого кишечника в системний кровообіг надходить велика кількість кислих гідролаз, проміжних продуктів незакінченого метаболізму, які завдають негативного впливу на передачу нервових імпульсів в нейром'язових синапсах, викликають некротичні зміни гладких м'язів кишкової стінки та загибель нейронів міжм'язового сплетіння. В подальшому міоцити стають нездатними до сприйняття нервового імпульсу та скорочення внаслідок значних метаболічних порушень. Все це приводить до розтягнення кишкових петель та підвищенню внутрішньокишкового тиску [3,6,24,27,30].

Е.П.Куратов, М.И.Ворхлик (2002) зазначають, що при підвищенні тиску у просвіті кишки до 40 мм рт. ст. припиняється всмоктування газу. Це призводить до швидкого подальшого підвищення внутрішньопросвітнього тиску. Коли величина останнього досягає рівня діастолічного тиску, припиняється всмоктування рідини. В той же час секреція до просвіту кишки зберігається, що, в свою чергу, обумовлює ще більш виражене розтягнення тонкої кишки та порушення трофіки кишкової стінки. Зростаючий інтерстиціальний набряк кишкової стінки у проксимальному напрямку розповсюджується на брижу, в товщі якої знаходяться аферентні волокна парасимпатичної нервової системи, тим самим поглиблюючи розлади вегетативних функцій кишкового тракту [3,15,30,35].

Наслідком зростаючої внутрішньокишкової гіпертензії є підвищення внутрішньочеревного тиску. Інтраабдомінальна гіпертензія до 15 мм. рт. ст. порушує кровопостачання органів черевної порожнини та заочеревного простору. Об'ємний кровоток по верхній брижовій артерії знижується, що приводить до гіпоксії слизової оболонки, її некрозу та посилення кишкової транслокації. Внаслідок гіпоксії і зниженого спланхнотичного кровотоку активується асоційована з кишкою лімфоїдна тканина, що веде до звільнення вазоактивних речовин і порушення гепатобілярного компоненту

антибактеріального та антитоксичного захисту в зв'язку з пригніченням функції печінкових макрофагів. Компресія мезентеріальних судин та ішемізація тканин сприяє ранній ендотоксемії, яка збільшує ступінь гіпоксії кишкової стінки, формуючи «порочне коло». Коли до пригнічення моторики кишечника приєднується зниження інтрамурального кровотоку, інтенсивність процесів травлення і всмоктування різко знижується, досягаючи критичного рівня. Виражені порушення відмічаються у відношенні всмоктування білків, жирів та вуглеводів, пригнічення всмоктування електролітів і води виражене менше, складаючи біля 40% від того, що надходить. Основними патофізіологічними змінами, що розвиваються при ішемії кишки, є вивільнення цитокінів і пригнічення природних факторів захисту; порушення цілісності епітеліального бар'єру слизової оболонки тонкої кишки; утворення активних оксидантів зі зниженням антиоксидантного захисту; нейтрофільний хемотаксис і адгезія нейтрофілів до ендотеліальних клітин; виснаження внутрішньоклітинних хімічних запасів енергії. При розвитку ішемії кишкової стінки найбільшому впливу піддаються ентероцити - головні абсорбуючі клітини слизової оболонки, що вкривають дистальну половину ворсинок тонкої кишки. При цьому внаслідок порушення епітеліальної цілісності слизової оболонки проходить всмоктування високотоксичного вмісту із просвіту кишки в венозне та лімфатичне судинне русло [3,6,13,27].

Із просвіту кишки в кров надходять різноманітні патогенні мікроорганізми, їх екзо- та ендотоксини, травні ферменти, продукти некрозу тканин, лізосомальні катепсинами, гідролази, електроліти. Одночасно з переміщенням бактерій та токсинів в кров, в просвіт кишки через дефекти слизової оболонки надходять і накопичуються життєво важливі продукти та метаболіти (макромолекули та іони - гіалуронова кислота, фосфоліпіди, глікопротеїди, внутрішньоклітинні ферменти). Це, в свою чергу, сприяє залученню та накопиченню в просвіті кишки великої кількості рідини, що веде до подальшої деструкції тканин та прогресуванню клітинного некрозу. Цей процес носить назву „секвестрації рідини в третій простір” [6,7].

За умов пригнічення моторно-евакуаторної функції, ішемії та патологічних змін в структурі кишкової стінки виникають значні зміни у біоєкології тонкої кишки у вигляді дисбалансу між різними видами мікроорганізмів та їх розподіленням по різним відділам кишечника. Порушення кишкової мікробіологічної екосистеми, характерні для ентеральної недостатності мають наступний характер: виникає різке зменшення кількості симбіонтів в природних місцях їх життя, змінюється видове співвідношення мікрофлори зі збільшенням чисельності певних бактерій (*Escherichia*, *Klebsiella*, лактобацили, компілобактерії, ентерококи), змінюється локалізація алло-

хтонної мікрофлори – вона переміщується в відділи кишечника, де раніше не зустрічалася. Виникає процес „проксимальної мікробної контамінації чи колонізації”. Потім у представлених мікробних асоціаціях, переміщених проксимально по ШКТ, виникають ознаки патогенності. Цей процес супроводжується надмірною мікробною колонізацією тонкої кишки. Виділяемі патогенними мікроорганізмами капсульні антигени забезпечують вибірково можливість їх адгезії до поверхні ентероцитів. При цьому виділяється ентеротоксин, який викликає порушення транспорту електролітів, що приводить до підсиленої секреції рідини в просвіт кишки, дисбалансу води та вираженій дегідратації організму. Утворені аллохтонними мікроорганізмами екзотоксини приводять до метаболічної дисфункції покривних клітин; порушення між секрецією та абсорбцією рідини; викликають цитотоксичний ефект [6,25,26,33,35].

Різонаправлений вплив цих численних патогенних факторів на структурні утворення слизової оболонки кишечника приводить до різкої зміни її властивостей і „прориву” патогенної мікрофлори в лімфатичне русло, портальний кровоток і навіть у вільну черевну порожнину. Процес цей отримав назву „бактеріальної транслокації”. Характер та інтенсивність інвазії обумовлюються видом мікроорганізмів, що адгезовані на поверхні ентероцитів, їх вірулентністю, а також станом захисних та компенсаторних можливостей слизової оболонки тонкої кишки. На теперішній час саме цьому патологічному синдрому надається провідна роль у насиченні організму ендотоксином, який є основним індуктором розвитку синдрому системної запальної відповіді, абдомінального сепсису та поліорганної недостатності. Саме з інтенсивністю бактеріальної транслокації пов'язаний характер і вираженість ендогенної інтоксикації, розвиток і прогресування синдрому поліорганної недостатності [6,11,25,26,27,35].

**Клініко - діагностичні критерії синдрому ентеральної недостатності при ГКН та РП.** Багаторічне дослідження пацієнтів з маніфестними проявами СЕН дозволили окреслити основні клінічні та лабораторно-біохімічні показники, розробити клініко-діагностичні критерії та способи оцінки тяжкості СЕН у хворих з ГКН та РП.

Згідно з Т. С. Поповою та співавт. (1991), в розвитку СЕН більшість авторів виділяє три етапи. Перший супроводжується пригніченням моторики без порушення всмоктувальної функції кишечника. На другому етапі відмічається різке порушення всмоктування кишечником газів, рідини та хімічних елементів, що приводить до його розтягнення та порушення структури епітеліоцитів, відмічається бурхливе розмноження мікрофлори з колонізацією проксимальних відділів ШКТ. На третьому етапі ентеральної недостатності різко страждає мікроциркуляція кишкової стінки, збільшується трансудація повністю па-

ралізованих кишкових петель з прониканням мікробів у вільну черевну порожнину, лімфу, кров та бурхливим прогресуванням метаболічних розладів [27].

В.Т.Зайцев та співавт. (1999) [11]. виділяють наступні стадії СЕН у оперованих хворих:

стадію компенсації або звичайного післяопераційного парезу;

стадію декомпенсації або справжню функціональну НК;

термінальну стадію або паралічу травного каналу.

В. П. Андрущенко та співавт. (2004) було здійснено оцінку різних показників (до- і інтраопераційних) з метою визначення статистично вірогідних критеріїв СЕН. До доопераційних ознак СЕН віднесено: анамнестичні – тривалість ГНН понад 12 годин, РП – понад 24 години; клінічні – відсутність або високотональність перистальтики, „переливання” кишкового вмісту на фоні здуття живота, олігоанурія, гіперазотемія; рентгенологічні – множинність чаш Клойбера; візуалізація складок Керкрінга. До інтраопераційних ознак належать: відсутність спонтанної перистальтики, дилатація тонкої кишки до 4 см або більше; протяжність дилатованої тонкої кишки більше половини, наявність перешкод пасажу [1].

На основі аналізу результатів експериментальних, клініко-діагностичних, лабораторних досліджень, інтраопераційної оцінки стану привідної петлі, зони поширення патологічних змін, кількості і характеру випоту в черевній порожнині В. Ф. Саєнко та співавт. (2001); Ю.Б.Куцик зі співавт. (2001) виділили 4 стадії СЕН при ГНН: компенсації, субкомпенсації, декомпенсації та поліорганної недостатності [17,33].

Ю. М. Гаїн та співавт. (2001); В. И. Хрупкін, С. А. Алексеєв (2004) розробили спосіб оцінки тяжкості СЕН у хворих з перитонітом, що ґрунтується на комплексній клініко-лабораторній оцінці стану хворого і дозволяє встановити як ступінь патологічного синдрому, так і визначити прогноз процесу. Оцінці піддаються: 1) дані об'єктивного дослідження; 2) дані рентгенологічного обстеження; 3) інтраопераційні зміни; 4) лабораторно-імунологічні зміни. Кожен із показників оцінюється з урахуванням вираженості в 10-бальній системі [6,37].

Л. М. Рошаль, О. В. Карасьова (2005), описуючи клінічні, сонографічні та лапароскопічні ознаки СЕН у дітей, також виділяють три його стадії [28].

Сучасні методи лікування синдрому ентеральної недостатності. Декомпресія кишечника при гострій кишковій непрохідності та розповсюдженню перитоніті. Накопичення у просвіті паретичної тонкої кишки великої кількості газів та застійного, високотоксичного, гіперколонізованого мікроорганізмами рідкого вмісту з прогресуванням внутрішньокислової гіпертензії потребує пошуку ефективних методів дренивання кишечника. Визначаючи особливе значення декомпресії

тонкої кишки, А.В.Волков и А.Б.Ларичев (1991) називають її “реанімаційним заходом для спланхнічного комплексу” [5].

Відповідно сучасних уявлень, основним методом дренивання кишечника є його інтубація. За допомогою інтубації кишечника можна проводити наступні заходи: декомпресію та звільнення травного тракту від високотоксичного вмісту, детоксикаційну терапію у вигляді кишкового діалізу та ентеросорбції, череззондову корекцію внутрішньокислового середовища, здійснювати медикаментозний вплив на слизову оболонку, ентєральне харчування, створити “каркас” для тонкої кишки і, таким чином, попередити рецидив спайкової кишкової непрохідності, проводити профілактику парезу кишечника, евентрацій, неспроможності ентеротомічних швів та кишкових анастомозів [2, 6,24,].

Найчастіше інтубація тонкої кишки використовується з декомпресійною, декомпресійно-детоксикаційною, профілактичною та “каркасною” метою. Виходячи з цих завдань, обирається найбільш адекватний спосіб дренивання, протяжність інтубації кишки та визначається тривалість перебування зонда в ній [35].

Ю. М. Гаїн та співавт. (2001)[6] наводять наступну класифікацію способів дренивання тонкої кишки:

1). по направленню просування інтубаційного зонду

- антеградні (назогастроінтестинальна, гастроінтестинальна, єуноінтестинальна);

- ретроградні (цекоентеростомія, апендикостома, трансанальна колоентеростомія, ентеростомія за И. Д. Житняком та ін.)

2). За характером та тривалістю інтубації:

- одномоментні (інтраопераційна назоінтестинальна декомпресія);

- постійні (тривалі). Останні можуть виконуватися під час операції (інтраопераційні) або шляхом використання спеціальних зондів або ендоскопічної техніки (не операційні).

3). По характеру розтину просвіту ШКТ:

- закриті ( без розтину просвіту ШКТ);

- відкриті (через стоми ШКТ) – гастроінтестинальні, цекоінтестинальні, апендикостома, інтестинальні.

Відповідно до літературних даних, найбільш розповсюдженим методом інтубації кишечника є назоінтестинальна інтубація, коли зонд проводиться в кишечник антеградно [13,26]. На можливість антеградного назоінтестинального введення інтубаційного зонду в дитячій хірургії вказують А. Г. Момотов та співавт. (1999); В. З. Москаленко і співавт. (2002); В. Є. Бліхар та співавт. (2004) [2,20,23].

В той же час, ряд авторів звертають увагу на низку недоліків цього методу: низьку ефективність дренивання внаслідок необхідності постійної активної аспірації по зонду проти градієнта тиску, можливість дислокації зонду з розвитком аспірації в дихальні шляхи [7,11].

О. С. Мишарев, В. В. Троян (1980), посилаючись на Goldin (1972), до недоліків назоінтестинальної інтубації у дітей відносять погане її перенесення хворими, некроз крил носу, синусити, паротити, ларингостеноз, шлунково-стравохідний рефлекс [18]. Аналогічні дані наводять А. Е. Соловьев, В. Г. Корнієнко (2000), наголошуючи, що інтубація через ніс можлива лише протягом 3 днів через ранні ускладнення, що виникають в легенях, середньому вусі, особливо у дітей раннього віку [34].

Б. И. Пеев та співавт. (2004) вказують, що під час спонтанного відтоку або активної аспірації із антеградно інтубованого кишечника може збільшуватись контамінація висхідних відділів мікрофлорою дистальних відділів [25].

Іншим закритим способом інтубації, що набув широкого вжитку в дитячій хірургії, є трансанальна інтубація кишечника. Декомпресія тонкої кишки за допомогою зондів, що проводяться трансанально, дозволяє уникнути дискомфорту, забезпечує аспірацію кишкового вмісту фізіологічним шляхом, природне переміщення зонду та його виштовхування із кишечника при поновленні повноцінної перистальтики). Основними причинами відмови від трансанальної інтубації є труднощі проведення зонда через печінковий та селезінковий вигини ободової кишки, баугінієву заслінку. Незважаючи на пропозиції ширше використовувати трансанальний метод інтубації, відношення до нього у широкого загалу хірургів залишається стриманим [2,6,8,11,18,23,34].

Застосування відкритих способів інтубації ретроградно через ентеростому є значно простішим в технічному виконанні, часто менш травматичним. Однак, використання цих способів досить обмежене через ряду можливих ускладнень, пов'язаних з їх використанням. Частота ускладнень, які виникають уже в ранньому післяопераційному періоді, досягає 32%. До них відносять: некроз ілеостоми, перегиб кишки біля передньої черевної стінки, неспроможність ілеостоми та ретракцію кишки в черевну порожнину, парастомічні грижі, нагноєння в ділянці виведеної кишки, флегмону передньої черевної стінки. Основним недоліком кінцевих ентеростом є наявність постійної тонкокишкової нориці зі збільшенням втрат білку та електролітів, потрапляння на передню черевну стінку тонкокишкового вмісту [10, 35].

В якості альтернативи до ентеростомії запропоновано використовувати цекостомію або апендикостомію. На думку ряду авторів, апендикостомія не призводить до деформації кишкової трубки, відходження стоми від передньої черевної стінки є менш небезпечним, ніж ентеростоми, виділення із стоми менш агресивне і менше мацерує шкіру, а нориця, як правило, закривається самостійно. Однак, труднощі, які виникають при проведенні зонда через баугінієву заслінку, а також велика ймовірність інфікування операційної рани і черевної порожнини є стри-

муючими факторами для більш широкого застосування даної методики [8,34,35].

Щодо інтубації через гастростому, то за останні роки питома вага цього методу значно скоротилась і не перевищує 5%. Цей спосіб доцільно застосовувати у хворих із зниженими репаративними процесами організму, при кахексії, коли виникає необхідність в тривалому зондовому харчуванні, при дихальній недостатності, при парезі, головним чином, верхніх відділів тонкої кишки, при неможливості виконати назоінтестинальну інтубацію [18,35].

Таким чином, існуючі на озброєнні хірургів способи дренивання тонкої кишки цілком можуть забезпечити диференційований вибір найбільш раціонального з них. Існуючі суперечливі зведення про ефективність того чи іншого способу дренивання в значній мірі базуються на неоднаковому досвіді і прихильності хірургів до визначених способів інтубації і тому вибір його обумовлює хірургічна ситуація і кваліфікація хірурга [16].

**Методики череззондової детоксикації.** Дренивання паретично зміненої тонкої кишки за допомогою зонду та наступною аспірацією в післяопераційному періоді у ряді випадків є достатнім для відновлення фізіологічних функцій ШКТ [24], але частіше кишковий зонд використовують для проведення ентеральної терапії. З цієї метою для введення в просвіт ШКТ використовують лікарські препарати та комбінації речовин з дезінтоксикаційною, протимікробною, імунокорегуючою, антиоксидантною, відновлюючою дією [6, 11,26,35].

Враховуючи основні патогенетичні механізми розвитку СЕН, головним моментом ентеральної терапії є видалення високотоксичного вмісту тонкої кишки [6]. В. З. Москаленко та співавт. (2002) зазначають, що активна декомпресія тонкої кишки з проведенням інтестинального лаважу є більш ефективним методом у порівнянні з пасивною. Розчини для інтестинального лаважу, на їх думку, можуть включати фізіологічний розчин, розчин гідрокарбонату натрію, карболонг, еубіотики [23].

Основним завданням інтестинального лаважу, поряд з проведенням в ранньому післяопераційному періоді дезінтоксикаційних заходів, є підготовка кишечника для наступного виконання ентеросорбції – метода інтестинального лікування, направленою на видалення із просвіту кишки токсичних сполук. На думку більшості дослідників, дія сорбентів обумовлена поглинанням ними токсичних речовин, що знаходяться в просвіті кишки, а також індигенних та патогенних кишкових бактерій. Дія ентеросорбентів обумовлена також ефектом біотрансформації значної частини токсичних продуктів в менш токсичні або навіть нешкідливі речовини. Крім ефекту детоксикації, ентеросорбенти зв'язують кишкові гази, усуваючи метеоризм, сприяючи покращенню мікроциркуляції кишкової стінки, а також корегуючи

ферментативну та імунну функції слизової оболонки. На даний час запропонована велика кількість препаратів для проведення сорбції в просвіті кишечника, вимогами до яких є: висока сорбційна властивість до широкого кола отруйних речовин, відсутність пошкоджуючої дії на кишкову стінку, неспроможність утворювати токсичні сполуки з кишковим вмістом, відсутність кумулятивного ефекту та здатності надходити в системний кровоток. Ентеросорбенти повинні бути зручними для зондового використання – легко проходити через просвіт зонду та швидко розповсюджуватися всередині кишки [6,36].

За даними багатьох дослідників найбільшого застосування в якості ентеросорбентів знайшли похідні низькомолекулярного полівінілпірралідо-ну – ентеросорб, ентеродез, ентеросгель та інші. В. Л. Брожик (2001) рекомендує використовувати „Ентеросгель”, оскільки він не викликає травми слизових оболонок травного каналу і заборів, має добру евакуаторну здатність та високу сорбційну здатність щодо тканинних середньомолекулярних олігопептидів [4].

Важливою складовою ентеральної череззондової терапії є селективна деконтамінація кишечника (СДК). Основною ідеєю СДК є усунення ентерогенного джерела інфікування або реінфікування з урахуванням мінімального впливу на власну колонізаційну резистентність організму [7, 21,38,40]. У виборі препаратів для СДК є пріоритетний вплив на типовий спектр умовно-патогенної мікрофлори ШКТ, досягнення ефектної концентрації у вогнищі бактеріальної контамінації при мінімальному ризику медикаментозних ускладнень, використання препаратів бактерицидної дії з низкою властивістю всмоктування із просвіту кишечника. Враховуючи ці умови, М. І. Філімонов та співавт. (1998) рекомендують для СДК тобраміцин (пєфлєксацин), поліміксини, амфотерцин. Вони ж наголошують, що СДК повинна поєднуватися з ентеросорбцією [36].

На доцільності внутрішньокішкової антибіотикотерапії наголошують А. П. Радзіхівський та співавт. (2001), використовуючи емпіричну антибіотикотерапію цефтріаксоном, цефоперидоном чи ципрофлоксацином, з подальшою корекцією препарату в залежності від чутливості мікрофлори, що висівається [29].

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел свідчить, що незважаючи на детальну розробку питань діагностики та лікування розповсюдженого перитоніту та гострої кишкової недостатності, проблема лікування СЕН в дитячій хірургії потребує подальшого вивчення. Перспективним є створення комплексу ентеральної череззондової терапії шляхом комбінування окремих методик. У вирішенні цієї проблеми передбачається покращення результатів лікування дітей з гострою кишковою непрохідністю та розповсюдженим перитонітом.

## Література

1. Андрущенко В. П., Федоренко С. Т., Дворчин О. М. Синдром ентеральної недостатності: погляд на проблему у світлі досвіду клініки // Харківська хірургічна школа. - 2004. - №1-2. - С. 127-129.
2. Бліхар В. Э., Білінський В. В., Коновальчук М. В. та ін. Лапароскопія, програмована рєлапаратомія та інтубація кишечника у лікуванні розлитого гнійного перитоніту в дітей // Шпитальна хірургія. - 2004. - №4. - С. 136-140.
3. Бойко В. В., Пасічник І. В. Причини несприятливих наслідків лікування хворих на гостру спайкову непрохідність кишечника // Харківська хірургічна школа. - 2004. - №4(13). - С. 141-144.
4. Брожик В. Л. Оптимізація комплексного лікування місцевого перитоніту апєдикулярного генезу у дітей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Донецьк, 2001. - 18 с.
5. Волков А.В., Ларичев А.Б. Тотальная иммобилизирующая интестинальная интубация и энтеральный лаваж в органорезимационной протекции тонкой кишки при паралитической кишечной непроходимости // Острые хирургические заболевания брюшной полости: Тез. докл. Пленума АМН СССР и Всесоюз. конф. по неотлож. хирургии.- Ростов-на-Дону, 1991.1.- С.34-35.
6. Гаин Ю. М., Леонович С. И., Алексеев С. А. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. - Минск: Молодечно, 2001. - 265 с.
7. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Букрєвич С. З. и др. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Стратегия и тактика лечения // Вестник интенсивной терапии. - 1997. - №1. - С. 10-16.
8. Давиденко В. Б., Пашенко Ю. В., Білопашенцев В. О. Шляхи покращення лікування і профілактики ранньої післяопераційної спайкової непрохідності у дітей // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - №11(1/1). - С. 40-44.
9. Давиденко В. Б., Штикер С. Ю. Санация черевной полости озоновыми розчинами при заглиблєних перитонітах у дітей // Харківська хірургічна школа. - 2005. - №1.1(15) - С. 25-27.
10. Житлов А. Г., Белоконев В. И. Ранние осложнения илеостомии и пути их профилактики // Харківська хірургічна школа. - 2006. - №1(20) - С. 28-29.
11. Зайцев В.Т., Криворучко І.А., Брусниціна М.П. и др. Тактика и техника коррекции энтеральной недостаточности при перитоните и острой непроходимости кишечника // Кліні. хірургія.- 1999.- №11.- С.36-38.
12. Коноплицкий В. С., Шмайсані Б., Лойко Є. Є. та ін. Післяопераційні ускладнення гострого апєдициту у дітей. Лікування та профілактика (огляд літератури) // Шпитальна хірургія. - 2001. - №3. - С.180-185.
13. Кравец Н. С., Рылов А. И. Назоинтестинальная интубация – активный метод профилактики и лечения кишечной транслокации при перитоните // Запорожский медицинский журнал. - 2005. - №2(29). - С. 113-115.
14. Кукуруза Ю. П., Коноплицкий В. С., Аль-Фаллах А. та ін. Корекція та профілактика ендотоксикозу і поліорганної недостатності при перитоніті у дітей // Матер. XIX зїзду хірургів України – Харків, 2000. - С. 249-250.
15. Курапов Е.П., Ворхлик М.И. Зондовое питание в интенсивной терапии // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2002. - Т.18, №1.- С.56-65.
16. Куцик Ю. Б. Хірургічне лікування гострої непрохідності тонкої кишки, прогнозування і профілактика післяопераційних ускладнєнь: Дис. ... д-ра мед. наук. - Київ, 2002. - 364 с.
17. Куцик Ю. Б., Ковалишин В. І., Гордій П. Д. та ін. Застосування ентеральної детоксикації та деконтамінації при гострій непрохідності кишечника // Клінічна хірургія. - 2001. - №1. - С. 18-21.
18. Мишарєв О. С., Троян В. В. Декомпрессия желудочно-кишечного тракта при операциях на органах брюшной полости у детей // Хирургия. - 1980. - №7. - С.102-105.
19. Момотов А. Г., Литвинов Г. А., Момотов А. А. и др. Отдаленные результаты лечения острой спаечной послеоперационной кишечной непроходимости // Хірургія дитячого віку. - 2005. - Т.2. - №3-4(8-9). - С.71-74.
20. Момотов А. Г., Придатыко С. К., Литвинов Г. А. и др. Лечение аппендикулярного перитонита у детей // Клінічна хірургія. - 1999. - №2. - С. 31-34.
21. Момотов О. Г., Ярова О. О., Литвинов Г. А., Мамдох Абусамра. Корекція функціональної недостатності кишечника при апєдикулярних перитонітах у дітей // Матер. XI конгресу СФУЛТ. - Полтава-Київ-Чикаго, 2006. - С.258.
22. Москаленко В. З., Лосицький О. О., Весєлий С. В. Етіопатогенез та лікування гнійного перитоніту у дітей (огляд літератури) // Шпитальна хірургія. - 1998. - №1. - С.101-106.
23. Москаленко В. З., Минцер О. П., Весєлий С. В., Лосицький А. А. Диагностика, лечение и клиническое прогнозирование осложненного течения острой хирургической патологии живота у детей. - Донецк, 2002. - 282 с.
24. Нецаев Э. А., Курьгин А. А., Ханевич М. Д. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости. - СПб: Росмедполис, 1993.- 238 с.

25. Пеев Б. И., Довженко А. Н., Бурлаченко К. Р. Бактериальная транслокация при острой кишечной непроходимости в зависимости от способов дренирования тонкой кишки // *Международный медицинский журнал*. – 2004. – №4. – С. 89-92.
26. Перепада В. М. Назоінтестинальна інтубація в комплексному лікуванні непрохідності кишечника та розповсюдженого перитоніту: Дис. ... канд. мед. наук. – К., 2003. – 157 с.
27. Попова Т. С., Тамазашвили Т. Ш., Шестопалова А. Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
28. Пулатов А. Т. О классификации острого аппендицита и аппендикулярного перитонита у детей // *Детская хирургия*. – 2007. – №1. – С. 36-40.
29. Радзіховський А. П., Бобров О. Е., Ткаченко А. А. Реллапаротомія. – К.: Фенікс, 2001. – 360 с.
30. Радзіховський А. П., Мироненко О. І, Павлушин О. В. Складові ланки патогенезу гострої непрохідності кишкового тракту // *Експериментальна та клінічна медицина*. – 2004. – №3. – С. 258-260.
31. Рибальченко В. Ф. Кишечна непрохідність у дітей // *Хірургія дитячого віку*. – 2005. – Т.2. – №2(7). – С.50-57.
32. Рошаль Л. М., Чернышева Т. А., Багаев В. Г. и др. Ранняя желудочная зондовая коррекция в лечении синдрома кишечной недостаточности при аппендикулярном перитоните у детей // *Материалы конф. „Настоящее и будущее детской хирургии“*. – М., 2001. – С. 225.
33. Саєнко В. Ф., Кобза І. І., Куцик Ю. Б., Лаврик А. С. Синдром ентеральной недостаточности при острой непроходимости кишечника і шляхи його корекції // *Клінічна хірургія*. – 2001. – №7. – С. 5-10.
34. Соловьев А. Е., Корниенко Г. В. Декомпрессия кишечника при перитоните у детей // *Неотложная хирургия детского возраста: монография для студентов медицинских вузов, врачей-интернов, детских хирургов и педиатров*. – Запорожье, 2000. – С. 28-29.
35. Феджага О. П. Оптимізація показів та вибору способу інтубації тонкої кишки при розповсюдженому перитоніті і гострій кишковій непрохідності: Дис. ... канд. мед. наук. – Вінниця, 2004. – 177 с.
36. Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р., Подачин П. В. и др. Выбор режима энтеральной детоксикации в неотложной абдоминальной хирургии // *Анналы хирургии*. – 1998. – №1. – С. 39-43.
37. Хрупкин В. И., Алексеев С. А. Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространённым перитонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса // *Вестник хирургии*. – 2004. – Т.163. №2. – С. 46-49.
38. Fowler R.A., Cheung A. M., Marshall J. S. Selective decontamination of digestive tract in critical ill patients // *Intensive Care Med*. – 1999. – Vol. 25, №11. – P. 1323-1236.
39. Meakins J. L., Marshall J. S. The gastrointestinal tract: the “motor” OF MSOF // *Arch. Surg.* – 1986. – №121(2). – P. 197-201.
40. Nathens A., Marshall J. S. Selective decontamination of digestive tract in surgical patients: a systematic review of evidence. // *Arch. Surg.* – 1999. – №134. – P. 170-178.

### Реферат

#### ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ У ДЕТЕЙ

Момотов О. Г., Гриценко Е. Н., Можаяев Е. О.

**Ключевые слова:** синдром энтеральной недостаточности, острая кишечная непроходимость, распространенный перитонит, интубация кишечника, энтеральная терапия, дети.

Представленный обзор посвящён проблеме синдрома энтеральной недостаточности у детей с острой хирургической патологией органов брюшной полости. Освещены основные звенья патогенеза, представлены клинико-диагностические критерии синдрома энтеральной недостаточности. Рассмотрены основные составляющие современной терапии: декомпрессия кишечника и чреззондовая энтеральная терапия.

### Summary

#### PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, AND UP-TO-DATE THERAPY OF ENTERAL INSUFFICIENCY IN ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION AND DIFFUSE PERITONITIS IN CHILDREN

Momotov O.G., Hrytsenko Ye. M., Mozhaev Ye.O.

**Key words:** enteral insufficiency syndrome, acute intestinal obstruction, diffuse peritonitis, intestinal intubation, enteral therapy, children.

The review is devoted to the problem of enteral insufficiency syndrome in children with acute surgical abdominal pathology. The main chains of pathogenesis, clinical and diagnostic criteria of enteral insufficiency were under the scope of the authors. The principle components of the up-to-date therapy as intestinal decompression and probe enteral therapy were represented as well.

УДК 611.315/316

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ МАЛЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ЧЕЛОВЕКА

**Пилюгин А.В.**

Высшее государственное учебное заведение Украины  
«Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава

*В обзорной статье рассмотрены фундаментальные вопросы строения малых желез в стенках полых органов, в частности малых слюнных железы, и современные данные об их структуре, функции, организации их гемомикроциркуляторного русла. Отмечается, что, несмотря на определенные успехи в изучении малых слюнных желез и их гемомикроциркуляторного русла, до настоящего времени остаются недостаточно изученными пространственная организация их протоковой системы и микроциркуляторного русла, взаимосвязи различных клеточных и структурных элементов малых слюнных желез.*

**Ключевые слова:** малые слюнные железы, гемомикроциркуляторное русло, пространственная организация.

Малые железы в стенках полых органов пищеварительной, дыхательной систем и мочеполового аппарата имеют большое значение для процессов пищеварения, дыхания, выделения, поддержания гомеостаза. Вместе с тем, они участвуют в развитии многих патологических

процессов в стенках органов. Малые железы вовлекаются в острые и хронические неспецифические процессы, а также служат анатомическим субстратом развития аденокарцином, аденом, ретенционных кист [13,23,25].

В последние десятилетие в связи с улучшени-

ем диагностики, загрязнением внешней среды частота возникновения и регистрации опухолей малых желез резко возросла. Источником их образования чаще является ацинарный, либо протоковый эпителий. [31,32].

Поэтому малые железы, в частности слюнные, находятся в сфере внимания не только морфологов, но и клиницистов. [29,30]

Клиническая трактовка морфологической фактологии должна опираться на современные анатомические сведения. В этой связи разработка научного направления, способствующего накоплению конкретных фактов о малых экзокринных железах, выявление частных и общих закономерностей их структуры является актуальной задачей современной морфологии [24,25]. Имеющиеся научные факты позволяют сделать некоторые обобщения и высказать ряд соображений о закономерностях морфогенеза и особенностях строения интрамуральных желез человека различной локализации.

В течение многих лет на кафедре анатомии человека УМСА успешно изучаются экзокринные и эндокринные железы человека и животных и их микроциркуляторное русло [13,14,15,16,27,28]. Исследование различных желез, в том числе и малых слюнных, является традиционным полем деятельности Полтавской школы морфологов, родоначальником которой является профессор Ю.П. Костиленко.

Он одним из первых исследователей-морфологов обратил внимание на многочисленные малые слюнные железы полости рта и попытался расшифровать их трехмерную пространственную структурную организацию и функцию, используя для этого как макроскопические, макро-микроскопические методы исследования так и световую микроскопию на основе полутонких эпоксидных серийных срезов и, наконец, электронную трансмиссионную и сканирующую микроскопию [14,15].

Вопросы изучения строения и топографии малых желез в стенках полых органов находятся и в сфере внимания и научных направлений, разрабатываемых на кафедре анатомии человека ММА им. Сеченова (зав. каф. – академик РАМН М.Р. Сафин).

Следует отметить, что в научной литературе отсутствуют, за исключением работ Ю. П. Костиленко, О. А. Устьянского и О. А. Шерстка, попытки проведения системного анализа структуры малых слюнных желез человека. В работах последнего из упомянутых авторов впервые начато исследование иерархии и пространственной организации системы выводных протоков у новорожденного человека. Предпринята попытка комплексного подхода к исследованию малых слюнных желез новорожденных человека и их кровеносного микроциркуляторного русла.

Однако многие вопросы из-за сложности методик и больших трудозатрат остаются недостаточно исследованными до настоящего времени,

в частности это касается исследования структурной иерархии системы выводных протоков, критериев, позволяющих выделять в них различные части (преддольковые, внутридольковые, междольковые, дольковые, главные выводные протоки). Требуется дальнейшего изучения и клеточный состав стенки различных выводных протоков и их роль в механизме секреции.

Остаются неясными некоторые моменты, касающиеся пространственной трехмерной организации микроциркуляторного русла (МЦР) и взаимоотношений его разнохарактерных звеньев с элементами стромы и различными участками протоковой системы малых слюнных желез.

Поэтому наша работа направлена на решение некоторых из этих задач. Актуальна она еще и потому, что в последнее время появилась возможность дифференцирования опухолей малых слюнных желез, частота которых резко возросла в последнее десятилетие и источником образования которых является их ацинарный, либо протоковый эпителий.

Решение этих задач, как следует из вышеизложенного, имеет как теоретический, так и практический, прикладной интерес и значение.

*Малые слюнные железы.*

Малые слюнные железы представляют собой особую группу своеобразных секреторных органов, которые выполняют такие же функции, как и большие слюнные железы [2-7], что имеет большое влияние на состояние гомеостаза организма в целом и полости рта в частности [8-10].

Малые слюнные железы очень чувствительны к патологическим процессам в организме, однако до настоящего времени реактивность малых слюнных желез в ответ на патологические процессы достаточно не изучена и поэтому является одной из нерешенных проблем современной морфологии.

Известно, что малые слюнные железы вырабатывают и выделяют до 30% всего объема секрета, поступающего в полость рта и, тем самым, привнося значительный вклад в процесс саливации [1-3].

Особенности строения желез находятся в соответствии с региональной спецификой конструкции стенок органов. Так в ротовой полости, где слизистая оболочка и подслизистая имеют значительную толщину (за исключением некоторых зон), железы достаточно велики и разнообразны по форме. В местах, где подслизистая основа отсутствует, находятся железы с уплощенными концевыми отделами и короткими выводными протоками, т.е. адаптированные к конструкции стенки [3,21,22,25].

Большинство малых желез, в том числе и слюнных, имеют слизистый тип секреции. Пространственно они ориентированы ближе к поверхности покровного эпителия по сравнению с

серозними железами, що забезпечує формування адекватного захисного слизистого бар'єра на поверхності епітелія.

В отличие от больших слюнных желез малые слюнные железы располагаются интрамурально, в пределах полости рта, в слизистой оболочке. Однако их локализация здесь неравномерна. Малые слюнные железы отсутствуют в местах наибольшего механического контакта слизистой с пищей во время акта жевания и формирования пищевого комка. Такие зоны слизистой получили название безжелезистых зон. Они есть на передней трети твердого неба и языка (его верхней поверхности) на десне, некоторых участках щеки.

К малым слюнным железам относят губные, щечные, язычные, молярные, небные.

Язычные малые слюнные железы располагаются на слизистой верхней поверхности языка и его нижней поверхности. Иногда их называют малые подъязычные железы.

На небе согласно существующей классификации выделяют небные верхние (интрамуральные) слизистые железы, не имеющие отношения к саливации, открывающиеся своими выводными протоками на слизистой носа и нижние небные (слюнные) своими выводными протоками открывающиеся в полость рта. Небные железы локализуются как в области мягкого, так и в пределах твердого неба. В пределах мягкого неба они могут располагаться достаточно глубоко - вплоть до мышечного слоя и среди мышц. В области твердого неба слюнные железы располагаются в пределах толщи слизистой, особенностью которой является отсутствие в ней подслизистой основы. Место наибольшего скопления желез в слизистой неба получило название железистой зоны. Только в пределах твердого неба, согласно данным Костиленко Ю.П., насчитывается более 200 устьев выводных протоков [13].

Все малые слюнные железы можно условно разделить на две группы, а именно: железы преддверия рта и железы собственно полости рта. Наиболее многочисленными среди них, очевидно, являются небные слюнные железы. Им посвящено и наибольшее количество исследований, особенно подробно изучены железы в области твердого неба [3,4,13,18,19,20,23,26].

В тоже время остаются недостаточно изученными интрамуральные железы мягкого неба, подъязычные и щечные железы [26,27].

Анализ литературы показывает, что представление о них часто базируется на фактах, полученных при исследовании больших слюнных желез и экстраполируемых на малые слюнные железы. Объективизация этого представления также представляет актуальную проблему морфологии. Эта проблема традиционно решается с помощью декомпозиционного метода, позволяющего провести всесторонний анализ элементарных единиц органа. Установлено, что они

включают в себя разнохарактерные клеточные и бесклеточные компоненты, объединенные ассоциацией микрососудов, как кровеносных, так и лимфатических. Такая микроциркуляторная единица органа является главной его структурной единицей [1,11,13,15,27,28].

Под микроциркуляторной единицей органа подразумевают совокупность артериол, венул, капилляров, артериоло-венулярных анастомозов своеобразно пространственно организованных чаще всего в виде кольцевого анастомозирования, получившего название модуль [1,11].

Традиционно до настоящего времени считается, что основными структурными уровнями организации слюнных желез являются их дольки, представляющие совокупность определенного количества концевых отделов - ацинусов и интегрирующих их выводных протоков. Их пространственное расположение в пределах дольки железы и синтопические взаимоотношения с разнохарактерными звеньями кровеносного и лимфатического русла, а также нервными элементами остаются мало изученными. Необходимо подчеркнуть, что этим микроанатомическим комплексам свойственен весь спектр функций, присущий всему органу в целом.

Данные последних исследований позволяют говорить, что, несмотря на некоторую универсальность в их строении, все же каждая малая железа в разных отделах железистой дольки отличается своими структурными особенностями. Это касается пространственной организации, в частности системы протоков желез, и эпителиальных элементов, участвующих в процессе секретообразования [22,24,25,26,28].

Из ряда исследований ясно, что основная роль в секретообразовании отведена концевым отделам и вставочным (исчерченным) протокам. Синтез веществ, обладающих физиологическим действием осуществляется ацинарными glanduloцитами - так называемыми сероцитами и мукоцитами, вырабатывающими либо белковый, либо слизистый секрет. Их секреторная деятельность реализуется циклами [3,6,7].

В процессе секреции выделяют фазы поступления начальных продуктов, фазу синтеза первичного секрета и его созревания, накопления и фазу выделения продуктов секреции во вставочные протоки. Известно, что клетки, образующие стенки системы выводных протоков, также участвуют в секретообразовании, влияя на ионный состав секрета.

Таким образом, формирование секрета в больших и в малых слюнных железах является результатом синтетической деятельности различных glanduloцитов как ацинарных, так и протоковых.

Состояние слюнных желез может оказывать влияние на состояние пищеварительной системы и всего организма, участвуя в поддержании гомеостаза хотя бы потому, что в них с кровью поступает большое количество органических и

неорганических веществ.

В последнее время интрамуральным железам отводится значительная роль в формировании механизмов иммунитета в полости рта [8,9,28,31]. Это связано и с выработкой полисахаридно-белковых комплексов (сульфомуцин, сиаловая и гиалуроновая кислоты), а также нейтральных полисахаридных соединений. С последними связана, как известно, антибактериальная активность слюны.

В формировании иммунитета большую роль играет IgA, вырабатываемый glanduloцитами желез. Его основным источником является эпителий выводных протоков желез. Секреторный компонент IgA синтезируется в ацинарных клетках, его основной функцией является защита IgA от протеолитических ферментов слюны [4,9,12,17,20].

Поступление иммуноглобулинов в слюну, а затем в полость рта играет важную роль в поддержании определенного бактериального равновесия в ней. Другими словами, функциональное значение антибактериальной системы слюны состоит в эффективном контроле количественного и качественного состава микрофлоры полости рта, что в свою очередь определяет постоянство внутренней среды полости рта и организма в целом.

Таким образом, деятельность малых слюнных желез состоит в обеспечении полости рта необходимым количеством слюны и находящихся в ней биологически активных веществ, а также в обеспечении процессов пищеварения и защиты от различного рода антигенов в самом начале пищеварительного тракта.

Очевидно, что при необходимости малые слюнные железы могут компенсировать в некоторой степени функциональную недостаточность больших слюнных желез, например при их оперативном удалении.

Данные последних лет, полученные в лабораториях кафедры анатомии и гистологии, позволяют по-новому осветить ряд вопросов морфологии малых слюнных желез. Свидетельством этому являются работы Ю. П. Костиленко, О. А. Устьянского, Ю. П. Хилька, О. А. Шерстюка, Г. А. Ерошенко, Т. Ф. Дейнеги.

Данные исследователи решали в той или иной степени проблему морфологических особенностей, принципов структурной организации малых слюнных желез в связи с их секреторной функцией и пространственной трехмерной организацией на основе концепции о структурно-функциональных единицах и декомпозиционного метода.

С этой точки зрения важным является изучение тех структур, которые «обслуживают» эпителиальные микрокомплексы. К таким структурам относятся кровеносные и лимфатические сосуды, соединительная ткань и нервные элементы, обеспечивающие оптимальное функционирование всего микрокомплекса.

*Строение гемомикроциркуляторного русла (ГМЦР) малых слюнных желез.*

Многообразие функций малых слюнных желез обеспечивается взаимодействием различных звеньев макро и микроциркуляторного русла, в частности кровеносного. Достаточно подробные данные о гемомикроциркуляции в малых слюнных железах накоплены и опубликованы в последние десятилетия исследователями кафедры анатомии УМСА. Основателем этого направления по праву является Ю. П. Костиленко, который с помощью методов полихромной графической и пластической реконструкции, а также методов сканирующей электронной микроскопии изучил пространственные взаимоотношения между эпителиальными комплексами и гемомикроциркуляторным руслом в небных железах крыс. Подобные задачи решались в работах Шерстюка О.А. при исследовании малых слюнных желез новорожденных и взрослого человека. Устьянский О.А., анализируя данные о состоянии кровеносного русла слизистой оболочки твердого неба взрослого человека, в 1981 году не обнаружил данных о ГМЦР малых слюнных желез, в частности небных.

Шерстюк О.А. провел углубленный анализ данных литературы по этому вопросу и установил, что еще в 1885 году профессор Ковалевский Н.О. одним из первых исследовал внутриорганное кровеносное русло слюнных желез кошек. Он явился автором концепции о существовании двух циркуляторных систем – протоковой и ацинарной, более резистивной. Такие представления опровергались А. Burgen и G. Seeman [1958], которые выдвинули теорию о противоточно-портальной системе МЦР слюнных желез.

Исследования Полтавской школы морфологов указывают на то, что концевые отделы и внутридольковые протоки обладают индивидуальными сетями кровеносных капилляров. Доказано, что в малых слюнных железах человека и животных распределение крови реализуется на основе замкнутой сети артериоларных микрососудов, которые сосредоточены у основания желез в плоскости, параллельной покровному эпителию. В этой сети выявлены отдельные модули, внутри которых артериоларные и веноулярные звенья проходят изолированно друг от друга. Совокупность каналов доставки крови к секреторному эпителию малых слюнных желез имеет концентрически-радиальную форму [13,15,28]. В центре индивидуального модуля располагается собирательная веноула. Между прекапиллярными артериолами и собирательными веноулами находится ряд последовательно соединенных микрососудов капиллярного типа, отличающихся от ацинарных капилляров широким внутренним просветом. Наряду с этим межацинарные капилляры образуют дольковые сети расположенные параллельно к каналам предпочтительного кровотока. Капиллярная

сеть отдельной железистой дольки не подразделяется на отдельные субъединицы, соответствующие аденомерам.

Посткапиллярные венулы синтопически связаны с дольковыми и междольковыми протоками желез. За счет этих сосудов формируются пути предпочтительного кровотока. Следовательно, ГМЦР небных и губных слюнных желез человека включает в себя микрососудистые коммуникации, как с последовательной, так и параллельной перфузией крови. А это значит, что в данных железах имеется система шунтирующего кровотока [13,16].

По мнению многих авторов такая, тесная синтопическая связь между внутридольковыми протоками и посткапиллярными венулами лежит в основе фильтрационной функции малых слюнных желез.

Таким образом, в изучении организации малых желез, в частности малых слюнных желез, еще остаются неясными некоторые вопросы, касающиеся их пространственной трехмерной организации как протоковой системы, так и микроциркуляторного русла, а также взаимоотношений его разных звеньев.

### Литература

1. Аминова Г.Г., Куприянов И.Е., Сапин М.Р. Структуры, обеспечивающие регуляцию кровотока в сосудах микроциркуляторного русла //Морфология. - 2005. - Том 128., №6. - С. 38-42.
2. Бабкин Б.П. Секреторный механизм пищеварительных желез. Л., Наука, 1960.- 777 с.
3. Быков В.Л. Частная гистология человека. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1999. - 300 с.
4. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1999. - 520 с.
5. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // Морфология. - 1999, №2. – С. 64-72.
6. Борковский Е.В. Леонтьев В.К. Биология полости рта. - М.: Медицина, 1999. - 303 с.
7. Дельцов О.И., Чайковский Ю.Б., Геращенко С.В. Гістологія та ембріологія органів ротової порожнини. – Івано-Франківськ, 1994. – С. 24-27.
8. Иммуноглобулины и лизоцим в желудочном соке, ротоглоточном секрете и сыворотке крови у детей с гастроэзофагеальной патологией / Т.В.Фокина, В.В. Шаляпина, Г.А. Михеева и др. / Педиатрия. – 1986. - № 11. – С. 28-32.
9. Игнатъевна Г.А. Иммунная система и патология // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1998. - №1. – С. 35-42.
10. Захисні механізми порожнини рота /В.І.Шматко, Н.В. Голубіва-Біденко, Б.В.Антонішин, О.І.Остапко // Вісник стоматології. – 1998. - №4, С.79-83.
11. Караганов Я.Л., Банин В.В.Топология структурно-функциональной единицы на уровне микроциркуляции (функция и структура). – М., 1977. – С. 207-209.
12. Клиническая патофизиология для стоматологов / В.Т. Долгих, И.Е. Матусов, В.И. Чесноков и др. – Н.Новгород: НГМА, 2000. – 200 с.

13. Костиленко Ю.П., Девяткин Е.А. Морфофункциональное состояние малых слюнных желез при экспериментальном кратковременном венозном застое // Вісник морфології. – 1996. Т.2, №1. – С. 33-35.
14. Костиленко Ю.П. Методы многослойной реконструкции эпителиальных комплексов слюнных желез на основе серийных полутонких срезов //Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1983 Т. 85, Выш.1 .-С.85-88.
15. Костиленко Ю.П., Дев'яткін Є.О. Топологічний принцип аналізу в морфології // Матеріали міжнародного симпозіуму "Принципи пропорції, симетрії, структурної гармонії і математичного моделювання". – Вінниця, 1997. – С. 95-97.
16. Костиленко Ю.П., Девяткин Е.А., Тумакова Е.Б. Значение адвентициальных фибробластов в структурных соотношениях между сосудисто-нервными микрокомплексами и ацинусами слюнных желез // Вісник морфології. – 1998. Т.4, №1. – С. 74.
17. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. – Санкт-Петербург: Спец. лит., 2000. – 580 с.
18. Никитюк Д.Б. и Буров С.А. Макромикроскопическая анатомия желез двенадцатиперстной кишки взрослого человека. Рос. морфол. ведомости, 1996, вып. 4, с. 73-75.
19. Предметность концепции о структурно-функциональных единицах органов //Ю.П. Костиленко, Т.Ф. Дейнека, Л.Б. Пелипенко, Е.Б. Тумакова//Вестник проблем современной биологии и медицины. – Полтава-Харьков, 1997. - № 28. – 31-36.
20. Мищенко В.П. Физиологическая роль факторов гемостаза в слюне и их значение при развитии патологических процессов в полости рта //Український стоматологічний альманах. -2001.- №2.-С. 6-10.
21. Савостьянов Г.А. Моделирование трехмерной структуры эпителиев, построенных из двух-, трех- и четырех клеточных модулей //Морфология. – Спб.: Эскулап, 1998.- Т. 113, №2. – С. 7-20.
22. Савостьянов Г.А. Принципы пространственной организации клеточных пластов //Биофизика. – 2001. – Т. 46, №3. – С. 512-517.
23. Сапин М.Р. и Никитюк Д.Б. Научные проблемы современной морфологической эндокринологии. Рос. морфол. ведомости, 1993, вып. 2-4, с. 12-14.
24. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Шадлинский В.Б. и Мовсумов Н.Т. Малые железы пищеварительной и дыхательной систем. М., Элиста, изд-во АПП «Джангар», 2001.
25. Сапин М. Р., Никитюк Д. Б., Шестаков А. М. Вопросы классификации и закономерности строения малых желез в стенках полых внутренних органов // Морфология. - 2006. - Т. 129.- С. 18-22
26. Харченко В.В. Структурно-функциональные особенности различных зон слизистой оболочки полости носа человека в норме и при некоторых формах воспалительной патологии: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Волгоград, 2004.
27. Устьянский О.А. Микроциркуляторное кровеносное русло небных слюнных желез человека при длительном ношении пластинчатых съёмных протезов // Тез. докл. респ. науч. конф. врачей-стоматологов.- Полтава, 1981. - С. 119.
28. Шерстюк О.А. Ультраструктурный анализ обменных микрососудов межзубных десневых сосочков человека //Український медичний альманах. – 1999. - №3. – С. 173-176
29. Leisis J. The esophageal glands in human fetuses and new-borns. Folia morphol., 1984, v. 63, №4, p. 301-306.
30. Nielsen K.O. Morphology of the subepithelial mucosal glands in adult human larynx. Ada Otolaryngol., 1988, v. 84, №8, p. 109-114.
31. Nikitjuk D., Machmudov Z., Semenov E. and Usmanova A. Actual aspects of the macro-microscopical interrelations between the human small digestive glands and lymphoid tissue during Ontogenesis. Verh. Anat. Gesellsch., 2003, Bd. 185, №22, S. 25.
32. Zhou Z.C., Gardner J.D. and Jensen R.T. Interaction of peptides related to VIP and secretion with guinea pig intestinal gland acini. Amer. J. Physiol., 1989, v. 256, №2, p. 283-290.

### Реферат

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СТРУКТУРУ І ФУНКЦІЇ МАЛИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ  
Пилюгін А.В.

Ключові слова: малі слинні залози, гемомікроциркуляторне русло, просторова організація.

В оглядовій статті розглянуті фундаментальні питання про будову малих залоз у стінках порожнистих органів, зокрема малих слинних залоз й сучасні дані про їхню структуру, функції, організацію їх гемомікроциркуляторного русла. Відзначається, що, незважаючи на певні успіхи у вивченні структури малих слинних залоз, та їх гемомікроциркуляторного русла, до наступного часу залишаються недостатньо вивченими просторова організація їх протокової системи та мікроциркуляторного русла, взаємозв'язки різних клітинних і структурних елементів малих слинних залоз.

**Summary**

NEW CONCEPTION OF STRUCTURE AND FUNCTION OF HUMAN MINOR SALIVARY GLANDS

Pil'ugin F.V.

Key words: minor salivary glands, dimensional structure, hemomicrocirculation

The present review is devoted to the fundamental questions of the structure of minor glands in hollow organs, especially human minor salivary glands, new data about their structure, function. In spite of the numerous researches focused on the study of the minor salivary glands their hemomicrocirculation and dimensional structure of their duct system, interrelation between cellular and other structural elements have been unclear.

УДК 616.314.16-002-036-003.231

**РОЛЬ СЛЮНЫ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА**

**Ярова С.П., Саноян В.В.**

Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького, г.Донецк

*Обзор посвящен одной из актуальных проблем стоматологии – роли слюны в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта. Распространенность патологии пародонта, сложность её лечения обуславливают центральное место этой группы заболеваний в практике врача-стоматолога. В обзоре изложены современные данные о структуре и функциях слюны, её рН, минеральном, ферментном составе, биологически активных веществах, суточном ритме, и их изменениях при патологии пародонта. Представлены сведения о феномене кристаллизации ротовой жидкости, о мицеллярном состоянии слюны. Показана роль параметров слюны в диагностике, профилактике и лечении воспалительных заболеваний пародонта, целесообразность изучения механизмов указанных патологических состояний, которые должны быть направлены на поддержание и сохранение структурных свойств слюны.*

Ключевые слова: слюна, пародонтит, мицеллярное состояние, профилактика, лечение.

Полость рта – это своеобразная морфологически и функционально ограниченная экологически открытая биосистема. Ее отличает промежуточное положение между покровными тканями тела и внутренними органами, сложный рельеф органов, наличие в ней больших по площади зон взаимодействия между тканями и средами. Жидкая среда полости рта образована секретом всех слюнных желез, десневой жидкостью, детритом полости рта, микрофлорой, содержимым десневых карманов, продуктами жизнедеятельности микрофлоры мягкого зубного налета, биологически активными веществами, продуцируемыми лейкоцитами, продуктами их распада, остатками пищевых продуктов.

Как известно, слюна – первая биологическая среда, связывающая внешнюю среду и организм в целом [31]. Это комплексная жидкость, состоящая из многих составляющих, включая воду, соли, протеины, в частности, ферменты, и другие компоненты. Она выполняет различные функции: пищеварительную, минерализующую, очищающую, защитную, иммунную, бактерицидную, гормональную, обеспечение вкусовых ощущений, помощь при глотании и переваривании пищи, функцию переносчика антител [27]. Слюна играет важную роль в контроле за состоянием полости рта, регулировании и поддержании целостности твердых и мягких тканей полости рта [33]. Значение ротовой жидкости заключается и в защите от действия кислот, выделяющихся микроорганизмами зубных бляшек при ферментации пищевых продуктов, обеспечении микроэлементами, принимающими уча-

стие в реминерализации начальных поражений твердых тканей зубов, а также снижении концентрации сахара, вымывании сахаросодержащих субстратов от поверхностей зубов [32]. Протективные свойства слюны определяются наличием в ее составе протеинов, которые способствуют поддержанию так называемого бактериального равновесия, сохранению влажности в полости рта, обладают ионосвязывающим качеством [34].

Ежедневно у человека выделяется 0,5-2,0 л слюны [29]. Свыше 90% всей массы слюнного секрета составляет вода [3]. Постоянный объем свободно циркулирующей ротовой жидкости в полости рта составляет 0,5 мл. Количество слюны имеет значение в обеспечении комфортабельного состояния ротовой полости. Скорость секреции слюны – важнейший фактор, определяющий скорость самоочищения полости рта. Она минимальна утром и максимальна днем.

Ток слюны служит важным фактором поддержания барьерных свойств эпителия слизистой оболочки полости рта. Слюна защищает эпителий от механических, химических и термических повреждений, удаляет микроорганизмы и покрытые ими эпителиоциты, содержит высокие концентрации антимикробных веществ: лизоцима, лактоферрина и пероксидазы, окиси азота, секреторных иммуноглобулинов класса А, препятствующих прикреплению микроорганизмов к эпителию, и эпидермальный фактор роста, стимулирующий регенерацию эпителия [4,30].

Поэтому мероприятия, проводимые с целью

профилактики и лечения кариеса зубов и пародонтита (своевременное санирование, тщательный гигиенический уход, уменьшение потребления углеводной пищи) должны быть направлены на сохранение и восстановление структурных свойств ротовой жидкости [9].

Поскольку pH слюны является главным естественным регулятором гомеостаза в полости рта, большое количество исследований посвящено ее изучению и изменению при различных заболеваниях.

Установлено, что pH слюны у лиц с практически здоровым пародонтом до еды колеблется от 6.75 до 7.15 (среда, близкая к нейтральной). У больных пародонтозом до еды pH слюны смещается в более кислую область - 6.55-6.95. У больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом pH слюны смещается в щелочную область (6.7-7.4) [24].

Результаты определения концентрации H-ионов смешанной слюны свидетельствуют о том, что при увеличении количества кариозных зубов и металлических протезов наблюдается смещение реакции слюны в кислую сторону. При наличии в ротовой полости металлических протезов между их разнородными элементами обычно определяется разность потенциалов: сила таких микротоков увеличивается с нарастанием содержания в смешанной слюне водородных ионов. У таких людей увеличивается распространенность патологии тканей пародонта и слизистой оболочки ротовой полости, а также заболеваний желудочно-кишечного тракта. В развитии указанных нарушений важное значение имеет торможение ферментативного расщепления составных частей пищи в кислой среде ротовой полости [26].

Слюна - биологическая жидкость, перенасыщенная гидроксиапатитом. Это препятствует растворению эмали и способствует диффузии в эмаль ионов кальция и фосфора. На степень перенасыщения слюны гидроксиапатитом влияет ее реакция: с уменьшением pH ниже 6.2-6.0 (критический уровень) она резко снижается. При снижении pH слюна (белковая часть органической фракции) удерживает свободный кальций в больших количествах: одна молекула белка слюны связывает около 130 атомов кальция. Известно, что гипосаливация сопровождается увеличением вязкости и снижением pH. При сравнительном анализе исследуемых показателей и стоматологического статуса отмечено, что у пациентов со сниженными показателями скорости отделения слюны и pH чаще наблюдается сдвиг вегетативного тонуса в сторону симпатической нервной системы. Следовательно, для поддержания нормального слюноотделения необходимо проводить коррекцию вегетативного гомеостаза [17].

Ротовая жидкость является биологической средой со сложным макро- и микроэлементным составом, местом постоянного их взаимодейст-

вия с органами полости рта. Слюна содержит кальций, фосфор, магний, натрий, калий, алюминий, кремний, марганец, железо, медь, цинк и другие элементы [15].

Установлено, что у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта и твердыми зубными отложениями величины активной концентрации ионов натрия, коэффициента Ca/P статистически значимо выше, а содержание неорганического фосфора и оптическая плотность ниже, чем в группе лиц с отсутствием твердых зубных отложений. Вместе с тем по содержанию кальция группы статистически значимо не различаются, что указывает на более высокую устойчивость данного минерализующего компонента ротовой жидкости к неблагоприятным воздействиям [19].

Соотношение кальций/фосфор более важно для оценки минерализации твердых тканей зубов, а у больных генерализованным пародонтизом отображает не состояние костной ткани, а условия для камнеобразования, которое усугубляет течение заболевания. Установлено, что концентрация и выделение кальция в ротовой жидкости определяется его содержанием в сыворотке крови и отображает остеопоротические нарушения в альвеолярной кости, тогда как уровень и экскреция неорганического фосфора регулируются слюнными железами адекватно содержанию кальция в слюне [25].

В настоящее время все больше внимания ученых уделяется сравнительному изучению химического состава слюны и крови при различных заболеваниях тканей пародонта. В литературе имеются противоречивые данные об изменении минерального состава плазмы крови у больных с хроническим пародонтизом. Так, у лиц с быстро прогрессирующим пародонтизом установлено снижение концентрации цинка в плазме крови и повышение содержания меди. У больных с вялотекущим пародонтизом электролитный спектр был иным: обнаружено небольшое повышение концентрации меди, а концентрация цинка не была снижена; содержание магния в ротовой жидкости этих больных было повышенным [10].

Показано, что при генерализованном пародонтизе и пародонтозе происходят значительные изменения в минеральном составе слюны: повышается содержание кальция, меди (кроме показателей при пародонтозе) и кобальта, снижается количество железа, цинка марганца. Резкое увеличение уровня кальция, особенно при пародонтозе, свидетельствует о нарушениях его метаболизма в альвеолярной кости, а это является основой остеопороза и дистрофических изменений в тканях пародонта. Значительное уменьшение содержания железа в слюне (особенно при пародонтозе) указывает на нарушение обменных процессов в местах остеосинтеза и снижение степени васкуляризации костной ткани [21].

Известно, что железо как мощный прооксидант является стимулятором свободно-радикального окисления [10]. Увеличению содержания железа в слюне способствует кровоточивость десен, наиболее частый симптом при патологии пародонта. Из-за кровоточивости десен ухудшается гигиена полости рта, что приводит к увеличению патогенной микрофлоры в полости рта [22].

Считают, что нарастание количества меди при пародонтите не может расцениваться позитивно, так как установлено, что повышение дозы этого металла в эксперименте способствует снижению жизнедеятельности остеобластов и угнетению их роста. А резкое снижение при пародонтозе содержания меди, которая входит в состав лизилоксидазы, может служить показателем ухудшения синтеза коллагена. Неуклонное уменьшение концентрации цинка в слюне может указывать на нарушение синтеза белка в тканях пародонта и снижение активности костной щелочной фосфатазы. Уменьшение количества марганца расценивается также как показатель нарушения целостности соединительной ткани пародонта, а повышение уровня кобальта - как показатель компенсаторной реакции организма, вызванной негативными изменениями в содержании других остеотропных биометаллов [21].

Выявлена значительная связь состояния тканей пародонта с микроэлементным составом смешанной слюны. При пародонтите отмечено значительное увеличение большого числа микроэлементов: железа, меди, брома, рубидия и, вероятно, йода. Происходящие при пародонтите изменения не зависят от степени локализации и формы тяжести заболевания. Средние значения концентраций брома и рубидия при гингивите занимают промежуточное положение между величинами, характерными для нормы и пародонтита [1].

Течение обменных процессов в ротовой жидкости регулируется ферментами слюны. Активность ферментов слюны может отражать состояние или изменение внутренних органов, центральной нервной системы, реактивности организма, а также некоторые стороны механизма развития патологии тканей, с которыми слюна контактирует.

Установлено, что развитие генерализованного пародонтита сопровождается увеличением активности антиоксидантных ферментов ротовой жидкости. Так, активность глутатион-S-трансферазы, каталазы увеличивается на 20% по сравнению с контрольной группой. Увеличение активности этих ферментов положительно коррелируется с менее выраженным увеличением общей антиокислительной активности слюны. Следует заметить, что такое гипоксическое состояние тканей пародонта сопровождалось увеличением накопления в них молочной кислоты (лактата) вследствие активации лактатдегидрогеназы. Это свидетельствует об ак-

тивации гликолитического пути метаболизма с увеличением недоокисленных продуктов [2].

При гингивите у детей наблюдается активация специфических протеиназ слюны, которые участвуют в воспалительных и дегенеративных процессах в тканях пародонта. Калликреин - основной фермент, участвующий в образовании вазоактивных кининов, может вызывать воспалительные реакции в тканях десны (отек, эмиграцию лейкоцитов), нарушение проницаемости пародонта. С повышением степени тяжести гингивита активность специфических протеиназ нарастает, а содержание  $\alpha_1$ -ИП (ингибитора протеиназ) падает. Значительное повышение активности эластазы (специфического фермента, участвующего в расщеплении белков соединительной ткани десны-эластина, коллагена) в слюне больных гингивитом (в 5,5 раз выше, чем у детей с высоким уровнем физического здоровья) способствует деградации гликопротеидов соединительнотканного матрикса, который предохраняет ткани пародонта от воздействия протеолитических ферментов микробного и тканевого происхождения [7].

С помощью высокоэффективной тонкослойной и газо-жидкостной хроматографии обнаружено повышение содержания высших жирных кислот, ди- и триацилглицеринов, холестерина и его эфиров, фосфолипидов в слюне при пародонтитах и гингивитах. Главным источником повышения концентрации жирных кислот являются нейтрофилы и анаэробные микроорганизмы [28].

Пародонтит сопровождается повышением активности b-D-глюкуронидазы с одновременным снижением количества ингибитора этого фермента [5]. Показано, что воспалительные заболевания пародонта сопровождаются увеличением коллагенолитической активности в смешанной слюне, десневой жидкости и в содержимом пародонтального кармана [12].

При хроническом генерализованном пародонтите происходит увеличение в слюне концентрации малонового диальдегида, активности каталазы и глутатионпероксидазы и снижение активности супероксиддисмутазы [23]. Интересно, что и в крови отмечается подобная тенденция [10].

Перспективным оказалось изучение ферментов ротового секрета у больных злокачественными новообразованиями в качестве скринингового теста для выявления группы лиц с повышенным риском онкологических заболеваний при диспансеризации населения. Обнаружено повышение активности КФ,  $\alpha$ -амилазы в слюне 86-96% больных со злокачественными новообразованиями полости рта тогда, как показатели этих ферментов в сыворотке крови не отличались от таковых у лиц контрольной группы [6].

Ротовая жидкость является средой реализации эффекта биологически активных веществ. Известно, что в нормальных условиях слюна поддерживает нормальный уровень генерации

оксида азота в тканях полости рта, что наряду с бактерицидными свойствами слюны является механизмом противодействия влиянию различных патогенных факторов. При заболеваниях пародонта это благотворное свойство слюны претерпевает значительные изменения, по крайней мере, у части больных. Утрата ею NO-стимулирующих свойств и особенно их инверсия могут усугубить расстройства тканевого гомеостаза при пародонтопатиях [14].

Значительное количество работ опубликовано по изучению белковых компонентов слюны при иммуноферментной диагностике гепатитов В, С. Наличие генома вируса гепатита С в слюне коррелирует с его содержанием в сыворотке крови, а в ряде случаев удается выявить РНК вируса гепатита С в слюне тогда, когда таковая не выявляется в сыворотке крови. Имеются сообщения о возможности определения в слюне антител к ВИЧ-инфекции. Японские исследователи считают целесообразным использование скрининга антител к ВИЧ-1 в эпидемиологической обстановке. Показатель ВИЧ-специфического IgA при применении высушенной слюны достигал 100%, причем такие препараты пригодны для использования при их хранении в течение нескольких дней при температуре 20-370C<sup>0</sup>. Показано также, что слюна содержит факторы, подавляющие ВИЧ-инфекцию, которые выявляются у лиц, не принадлежащих к группам повышенного риска [6].

Как показали исследования Т.П.Калиниченко, А.И.Воложина с соавт. (1991), у лиц с интактным пародонтом уровень IgA составил в среднем 2,55мг/100мл, SIgA-15,28мг/100мл, IgG-22,86 мг/100мл, IgE-1,99кЕ/л. У больных пародонтитом отмечено более чем двукратное увеличение IgA. Достоверных различий в содержании IgG и IgE в смешанной слюне у больных пародонтитом, по сравнению с контрольной группой, не установлено [13].

В последнее время внимание ученых привлекает изучение муцинов (основных компонентов слизи, синтезируемых и секретируемых специализированными клетками некоторых больших и всеми клетками малых слюнных желез) и их роль в феномене кристаллизации ротовой жидкости. Термин «муцин» (лат. mucus - слизь) впервые предложен в 1835 г. де Соссюром. Первоначально считалось, что он выполняет функцию смазки полости рта – обеспечивает влажность и эластичность слизистых оболочек, способствует смачиванию и склеиванию пищевого комка и его прохождению по пищеводу. В последние десятилетия установлено, что муцин представляет сложное семейство гликопротеидов с различными структурами и функциями. Муцины являются веществами, принимающими участие в трансэпителиальных передвижениях ионов (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) и биокристаллизации, в которую вовлечены ионы Ca<sup>2+</sup>. Органическая муциновая матрица - это тот остов, на котором

растут кристаллы; эта матрица может контролировать объем и очертания неорганических отложений. Существует несколько методов получения биокристаллов. Наиболее распространенным является метод тезиграфии: кристаллизация после добавления в биожидкость хлорида меди. Существуют четыре основные типа кристаллов, которые встречаются в смешанной слюне в норме. Основной вид - кристаллы выглядят в виде дерева или кустарника. В кристаллографии они называются скелетными кристаллами, в физике такую форму кристаллов называют дендритом. У таких кристаллов слюны скелет развит в одной плоскости (т.е. плоский). Слюна лиц с практически здоровой полостью рта (природная санация) образуется не менее чем 1-2 видами кристаллов и 13-15 вариантами дендритных кристаллов. Норма – это совокупность вариантов роста одного кристалла. Этим вариантов может быть до 15 видов. В патологии происходит увеличение количества вариантов дендритной кристаллизации [11].

П.А. Леус (1977) впервые показал, что на предметном стекле после высушивания капли ротовой жидкости остается осадок, имеющий различное микрокристаллическое строение, зависящее от состояния организма и полости рта. Результаты изучения микрокристаллизации характеризуют реминерализующую способность слюны. Различают три типа микрокристаллизации: I тип – четкий рисунок удлинённых кристаллопризматических структур, сросшихся между собой и занимающих всю поверхность капли; II тип - в центре капли видны отдельные дендритные кристаллопризматические структуры меньших размеров, чем при I типе; III тип - по всей капле просматривается большое количество изометрически расположенных кристаллических структур неправильной формы. Для компенсированной формы течения кариеса более характерен I тип, субкомпенсированной - II тип, декомпенсированной - III тип микрокристаллизации (Дубровина Л.А., 1989) [8].

Следует отметить, что на состав слюны большое влияние оказывают чистка зубов, время приема пищи и сбора слюны после него, время ночного сна. Эти влияния довольно значительны и во многих случаях достоверны. Поэтому при сравнительном исследовании состава слюны эти факторы нужно учитывать и создавать одинаковые условия для забора слюны [20].

В течение суток отмечены закономерные временные изменения pH ротовой жидкости. Так, утром pH слюны сравнительно ниже, чем в середине дня и имеет тенденцию к повышению вечером. Ночью pH ротовой жидкости ниже, чем днем. В.К. Леонтьев с соавт. (1988) отмечают в слюне 3 вида суточных ритмов: связанные с функцией слюнных желез; определяемые деятельностью микрофлоры и самоочищением полости рта; обусловленные содержанием в слюне минеральных компонентов [10].

Многие аспекты проблемы заболеваний пародонта зависят от понимания жидкостей ротовой полости, как неотъемлемой части биологических сред организма, в которых через микроциркуляторное русло осуществляется постоянный обмен биологически активными веществами ( ферментами, цитокинами, факторами роста, гормонами ), электролитами, ионами кальция, факультативной патогенной микрофлорой. Ядерно-магнитно-резонансные показатели протонов тканевой воды слюны при различных заболеваниях пародонта высокоспецифичны, коррелируют и отражают динамику патогенетических воспалительно-дистрофических процессов в пародонте и состояния гомеостатических функций жидкостей ротовой полости [16].

В 1978-1989 гг. возникли новые представления о структуре слюны и механизме ее действия на органы полости рта ( В.К. Леонтьев, Г.К. Писчасова, М.Г. Галиулина и др.). Теория о мицеллярном состоянии слюны в корне меняет имеющиеся представления о ее свойствах и механизмах функционирования. Согласно данной теории слюну представляют как биологическую жидкость, весь объем которой распределен между мицеллами, окруженными плотными структурированными водно-белковыми оболочками. Ядро мицеллы состоит из  $m$  молекул фосфата кальция. В качестве потенциалопределяющих ионов на поверхности ядра сорбируются находящиеся в слюне в избытке  $n$  молекул гидрофосфата. В адсорбционном и диффузном слоях находятся ионы  $Ca^{2+}$ , являющиеся противоионами. Непосредственное влияние на устойчивость коллоидных мицелл оказывает рН слюны. В кислой среде (рН кислее 6.2-6.0.) заряд гранулы уменьшается вдвое, уменьшается диффузный слой и устойчивость мицеллы. Для поддержания мицеллы в устойчивом состоянии минеральная часть эмали зубов под влиянием ионов кислоты растворится, она будет нейтрализована, постепенно состав мицеллы восстановится, и вновь может начаться реминерализация растворившейся эмали [3].

С другой стороны, повышение концентрации дигидрофосфатионов  $H_2PO_4$  может привести к нарушению структурных свойств слюны, уменьшению ее минерализующего потенциала, а следовательно к развитию кариозного процесса. Подщелачивание слюны, способствуя повышению содержания ионов  $PO_4^{3-}$ , приводит к изменению состава мицелл и их разрушению. Расстройство процесса мицеллообразования обусловлено тем, что ионы  $Ca^{2+}$  и  $PO_4^{3-}$  не могут одновременно находиться в адсорбционном слое, так как образуют труднорастворимое соединение  $Ca_3(PO_4)_2$ . При этом с участием микроорганизмов зубного налета, захватывающих частицы выпавшего в осадок  $Ca_3(PO_4)_2$  и переносящие их на шероховатую поверхность зубной эмали, создаются благоприятные условия для образования зубного камня. Мицеллярное

состояние слюны обеспечивает одну из важнейших ее функций - минерализующую. С одной стороны, оно способствует поддержанию минерализующих компонентов слюны в пересыщенном состоянии, с другой - значительные размеры, площадь поверхности и малая подвижность мицелл увеличивают время контакта их с эмалью зубов, что благоприятствует процессам минерализации в полости рта. Представления о мицеллярном состоянии слюны объясняют механизмы поддержания и нарушения гомеостаза в системе эмаль зубов - слюна, возникновения кариеса зубов и образования зубного камня. Знание механизмов формирования указанных патологических состояний необходимо для их профилактики и лечения, которые должны быть направлены на поддержание и сохранение структурных свойств слюны [18].

### Литература

1. Багиров Ш.Т., Зайчик В.Е. Микроэлементы смешанной слюны человека при патологии пародонта по данным рентгенофлуоресцентного анализа //Применение математических и физико-технических методов в рентгенрадиологических исследованиях.-Обнинск, 1985г. - С.75-79.
2. Борисенко А.В., Осинская Л.Ф., Несин А.Ф. и др. Антиокислительная активность слюны при генерализованном пародонтите // Вісник стоматології. - 1995. - №4. - С.253-254.
3. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. - М.: Медицина, 1991. - 304с.
4. Быков В.Л. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта //Стоматология. - 1997. - №3. - С.12-17.
5. Вавилова Т.П., Петрович Ю.А., Марокко И.Н., Малышкина Л.Т. Состояние ферментных констелляций как показатель гомеостаза челюстно-лицевой системы // Стоматология - 1995. - №4. - с.79.
6. Веремеенко К.Н., Кизим А.И. Биохимия ротового секрета и его исследование в клинике // Лабораторная диагностика - 2005. - №2(32) - С.9-14.
7. Волкова С.В. Изучение специфических протеиназ и их ингибиторов в смешанной слюне детей с различной степенью тяжести хронического катарального гингивита // Лабораторная диагностика - 2003. - №3. - С.11-14.
8. Гавриков К.В., Михальниченко В.Ф., Радышевская Т.Н. Физиология и патология слюнных желез: Учебно-методическое пособие. - Волгоград - 1998. - 12с.
9. Галиулина М.В., Леонтьев В.К. Гомеостаз в системе эмаль зубов-слюна // Стоматология - 1990. - Т.69, №2. - С.4-5.
10. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н. Гильмияровой. - М.: Издательство "Известия", 2006. - 312с.
11. Денисов А.Б. Муцины слюны // Стоматолог. - 2006. - №7. - С.30-36.
12. Езьян Т.И., Персиц М.М. Коллагенолитическая активность в десневой жидкости и смешанной слюне при заболеваниях пародонта // Материалы 2 симпозиума "Неинвазивные методы диагностики" - М., 1995. - С.51.
13. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта - Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2003. - 280 с.
14. Канкяна А.Л., Акопов С.Э. Стимуляция синтеза оксида азота как возможная протективная функция слюны и ее нарушения при заболеваниях пародонта // Стоматология - 1996. - Т.75, №3. - С.19-21.
15. Кодола Н.А. Микроэлементы в профилактике кариеса зубов. - К.: Здоров'я, 1979. - 160 с.
16. Комарцева И.А., Лобков В.В. Ядерно-магнитно-резонансная релаксометрия слюны в диагностике заболеваний пародонта // Український медичний альманах. - 2001. - Т.4, №3. - С.86-89.
17. Ларионова Л.В., Тананакина Т.П., Андросов Е.Д., Рыбалка К.М. Значение биохимического состава слюны в профилактике стоматологических заболеваний // Український медичний альманах - 2003. - Т.6, №1 - С.53-55.
18. Леонтьев В.К., Галиулина М.В. О мицеллярном состоянии слюны // Стоматология. - 1991. - №5. - С.17-20.
19. Леонтьев В.К., Галиулина М.В., Ганзина И.В. и др. Структурные свойства смешанной слюны у лиц с ранними формами воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология. - 2003. - №4. - С.32-33.

20. Леонтьев В.К., Сунцов В.Г. О комплексном изучении состава слюны // Экспериментальные исследования в стоматологии (Материалы межинститутской конференции). – Пермь, 1972. – С.114-117.
21. Мельничук Г.М. Зміни мінерального складу слини при захворюваннях пародонту // Вісник проблем біології і медицини - 2003. - Вип.5. - С.63-64.
22. Петрович Ю.А., Подорожная Р.П., Генесина Т.И., Белоклицкая Г.Ф. // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1986. - №3. - С.22-24.
23. Петрович Ю.А., Пузин М.Н., Сухова Т.В. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита смешанной слюны и крови при хроническом генерализованном пародонтите // Рос. стоматол. журнал. – 2000. - №3. - С.11-13.
24. Пешкова Л.В., Скляр В.Е. Содержание белка и pH в слюне человека в норме и при некоторых стоматологических заболеваниях // Стоматология. - 1982. - №2. - С.12-14.
25. Помойницький В.Г., Фастовець О.О. Динаміка показників кальцій-фосфорного обміну в ротовій рідині у хворих на генералізований пародонти за умов стимульованої саливації // Медичні перспективи - 2002. - Т.VII, №3. - С.96-99.
26. Чумай Г.С., Пинчук В.В., Чумай Л.Д. Реакция смешанной слюны человека в зависимости от состояния зубочелюстной системы // Фундаментальные проблемы гастроэнтерологии. Тезисы докладов XII всесоюзной конференции. – Львов, 1977. – С.92-93.
27. Amaechi B.T., Higham S.M. Eroded enamel lesion remineralization by saliva as a possible factor in the site-specificity of human dental erosion // Arch.Oral.Biol. – 2001. - Vol.46, №8 - P.697-703.
28. Hereliuk V.I. The neutral lipid and total phospholipids content of the saliva in gingivitis and periodontitis // Lik. Sprava. - 2000. - №2 - P.37-40.
29. Himpfrey S.P., Williamson R.T. A review of saliva : normal composition, flow and function // J. Prosthet. Dent. – 2001 - Vol.85, №2 - P.162-169.
30. Mandel I.D. The function of saliva // J. Dent. Res. – 1987. - Vol.66, Febr. - P.623-627.
31. Nagler R.M., Reznick A.Z. Antioxidant profile of human saliva and its biological significance // Harefuah. – 2001. - Vol.140, №1 - P.12-15.
32. Sheen S., Banfield N., Addy M. The propensity of individual saliva to cause extrinsic staining in vitro-a developmental method // J. Dental - 2001- Vol.29, №2 - P.99-102.
33. Sreebny L.M. Saliva in health and disease: an appraisal and update // Int. Dent. J. – 2000 - Vol.50, №3 - P.140-161.
34. Wi Q., Yang M., Zhong D. Antibacterial activity of histidinerich polypeptides in human parotid saliva // Zhonghua. Kou. Qiang. Yi. Xue. Za. Zhi. – 1997 - Vol.32, №6 - P.356-359.

### Реферат

#### РОЛЬ СЛИНИ У РОЗВИТКУ ТА ПРОТІКАННІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА

Ярова С.П., Саноян В.В.

Ключові слова: слина, пародонтит, міцелярний стан, профілактика, лікування.

Огляд присвячений одній із актуальних проблем стоматології – ролі слини у розвитку й перебігу запальних захворювань пародонту. Поширеність патології пародонту, складність її лікування обумовлюють центральне місце цієї групи захворювань у практиці лікаря-стоматолога. У огляді викладені сучасні дані про структуру та функції слини, її pH, мінеральний, ферментний склад, біологічно активні речовини, добовий ритм, та їх зміни при патології пародонту. Наведені відомості про феномен кристалізації ротової рідини, про міцелярний стан слини. Показана роль параметрів слини в діагностиці, профілактиці й лікуванні запальних захворювань пародонту, доцільність вивчення механізмів указаних патологічних станів, які мають бути направленими на підтримання та збереження структурних властивостей слини.

### Summary

#### THE ROLE OF SALIVA IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF INFLAMMATORY DISEASES OF PERIODONTIUM

Yarova S.P., Sanoyan V.V.

Key words: saliva, parodontitis, prevention, treatment, micellar status.

The work runs about the role of saliva in the development and course of inflammatory diseases of periodontium. Prevalence of periodontium pathology, complexity of its treatment set conditions for central part of such diseases in dental practice. The review represents the up-to-date data on the structure and functions of saliva, its pH, mineral and enzymic composition, bioactive substances, diurnal rhythm, and their changes in pathological conditions of parodontium. We provide information about phenomenon of oral fluid crystallization and micellar salivary status. It has been proved that certain parameters of saliva may be helpful in diagnosis, therapy, and prevention of inflammatory diseases of periodontium. Therefore emphasis is put on the maintenance and preservation of the structural characteristics of saliva.

## ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

УДК 61:378.147

**МЕТОДИЧНІ ТА ЕТИКОДЕОНТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ ЛІКАРІВ З ФАХУ «ЗАГАЛЬНА ПРАКТИКА – СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» В УМОВАХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ**

**Ждан В.М., Гуріна Л.І., Фаражалла А.І.**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Сучасний етап професійної підготовки лікаря – багатосторонній, творчий процес. Аналіз підготовки лікарів-інтернів за фахом «Загальна практика – сімейна медицина» за 6 років свідчить про те, що не можна відокремлювати методичні та етикодеонтологічні аспекти навчання, які треба будувати за вимогами кредитно-модульної системи.*

Ключові слова: методичні принципи, етика, деонтологія, навчальні технології, гуманізація освіти.

### Вступ

Сучасний етап професійної медичної підготовки характеризується процесом глобальної інформатизації (значним підвищенням темпів накопичення нових даних та тенденцією до посилення цих процесів), що приводить до зростання обсягів навчальних програм, динамічних змін та складності за практично незмінного терміну підготовки лікаря.[4,5]

Інформаційне перевантаження лікарів-інтернів на сучасному етапі навчання знаходиться на межі фізіологічних можливостей. Особливо це стосується лікарів-інтернів з фаху «Загальна практика – сімейна медицина», коли вивчення нових напрямків, дисциплін у навчанні та спеціалізації приводить до перенасичення навчальних програм.

МЕТА: Мета реорганізації медичної освіти в Україні в межах Болонського процесу – це підготовка випускників вищих державних навчальних закладів як конкурентноспроможних фахівців в будь-яких країнах світу. Перехід до нової моделі організації навчального процесу потребує від професорсько-викладацького складу значних зусиль, дозволить стимулювати активну навчальну та творчу діяльність лікарів-інтернів. [2,7]

В цих умовах особливо зростає роль педагогічної майстерності викладача, його спроможності методично правильно керувати педагогічним процесом підготовки спеціаліста за сучасного рівня вимог. Досить часто викладачі вирішують питання підготовки фахівців в традиційній формі складання методичних розробок, оцінкою теоретичних знань та практичних навичок майбутніх лікарів. Але на сучасному етапі психо-

емоційного та інформаційного перевантаження ці форми педагогічного процесу недостатні.

Сучасна модель лікаря – фахівця передбачає вміння вчитися, самостійно мислити та приймати рішення, потребу до самовдосконалення, формування цілісної особистості, що має не тільки професійне спрямування, але передбачає і залучення її до системи загальнолюдських, гуманістичних цінностей. На відміну від традиційного підходу до виховання виключно на позитивному особистому прикладі (що не втратив своєї актуальності), сучасний підхід більше орієнтований на використанні інформації, що відображає стан справ і проблем в системі охорони здоров'я та суспільства в цілому. Саме це деонтологічні, правові, гуманістичні, соціально – економічні, психологічні та інш. аспекти.[3] На формування рис сучасного лікаря, крім виховних, спрямованих інші технології навчання, що включають в себе систему методичних умінь:

- вміння визначити актуальність, навчальні цілі;
- вміння структурувати зміст викладаємого матеріалу;
- вміння провести міждисциплінарну інтеграцію;
- використання унаочнень та моделювання професійних ситуацій;
- організація умов для формування професійних умов і навичок;
- вміння використовувати різноманітні види контролю знань.

Перелічені методичні напрямки є основою і кваліфікаційною характеристикою викладача.[2,8]

Високий рівень мотивації теми є важливою

умовою ефективності засвоєння знань, тому можливість використання викладачами сучасних даних в медицині має важливе значення для активізації навчального процесу. Одним з головних питань організації лекції та заняття є визначення навчальних цілей, які обумовлюють форми, методи навчання та контролю. Традиційно, (за В.П. Беспалько)[2], виділяють чотири рівня професійної підготовки. Викладачі післядипломної освіти медичних закладів працюють з III та IV рівнями. IV рівень професійної підготовки називається творчим, який передбачає суб'єктивну діяльність, направлену на відкриття нових для суб'єкта, але вже відомих в медицині даних.

Мета викладача в медичному закладі – допомогти лікарю-інтерну та лікарю-курсанту вчитися, самовдосконалюватися, виховати у лікарів-інтернів особисту професійну позицію, на що спрямовані всі сучасні технології навчання. Особливе місце серед них займають тренінгові технології, а саме формування навичок і вмінь:[2,5]

- сенсорно-рухові (хірургічні, стоматологічні);
- перцептивні (тактильні, зорові, слухові);
- розрахунково - вимірювальні (застосування інструментальних приладів; багаторазове виконання маніпуляцій - тренінг).

Технології проблемного навчання спрямовані на розвиток гнучкого мислення (проблемні лекції, вирішення задач), що приводить до рішення такої важливої проблеми, як вміння лікарів-інтернів мислити самостійно і приймати рішення. Втілення в навчальний процес технології міждисциплінарної інтеграції передбачає, насамперед, горизонтальну інтеграцію (об'єктно-орієнтовану). Модульна система передбачає вивчення всіх аспектів в нормі і при патології однієї системи (анатомія, фізіологія, патологічна анатомія і т.д.). Це гармонічне вивчення – найоптимальніша система освіти по відношенню до вертикальної міждисциплінарної інтеграції (предметно-орієнтованої).

Провідна тенденція ECTS – значне збільшення часу на самостійну роботу під контролем викладача. На це направлено складання орієнтованих карт для організації роботи з навчальною літературою, матеріали активізації лікарів-інтернів під час викладання лекції, семінарів та практичних занять (питання, ілюстративні матеріали, проблемні задачі, тести). Ця технологія передбачає використання комп'ютерних технологій, груповий метод, метод конкурентних груп, групової дискусії, метод конференцій, «Кейс» - метод – використання історій хвороб в самостійній роботі, модульно-рейтинговий (кредитний), метод запланованої індивідуальної зустрічі лікаря та викладача.[2,4]

Навчання не може бути повноцінним без регулярної та об'єктивної інформації про те, як засвоюється лікарями-інтернами та лікарями-курсантами матеріал, як вони застосовують набути теоретичні знання для вирішення прак-

тичних завдань. Контроль знань, навичок та вмінь, як відомо, в процесі навчання виконує ряд функцій: перевірки, навчальну, розвиваючу, виховну та методичну. Кожна з цих функцій займає у практиці педагога найповажніше місце, але ми зупинимось лише на функції перевірки. Виходячи з того, що основними формами контролю знань, вмінь та навичок є заліки, семестрові, державні іспити, а основними видами контролю є рубіжний (проміжний) та заключний контроль, викладач має можливість обрати такі методи контролю, що найкращим способом висвітлюють його діяльність з інтернами.

Важливо подбати про організацію самостійного поетапного «крок за кроком» програмованого навчання, коли лікар-інтерн «проробляє» матеріал на основі спеціально підготовленої комп'ютерної програми. Ця програма складається з декількох «кроків» з теми. Ці заняття містять новий матеріал для вивчення, за кожним «кроком» йде контрольне завдання чи запитання. Така організація самостійної роботи інтернів та лікарів-курсантів з навчальною автоматизованою системою, звичайно, забезпечує швидкий зворотній зв'язок з викладачем, який бачить, хто і як справляється з роботою, дає можливість сильним інтернам просуватись у навчанні швидшими темпами.

Цей метод неспроможний забезпечити інтернам спонукання до пошукової творчої діяльності, як-то: порівняння різних явищ, подій чи процесів, встановлення взаємозв'язків між ними, визначення характерних ознак, рис та особливостей предметів та явищ, класифікацію за ознаками, пояснення причини та наслідків, доказ законмірностей, узагальнення та ін.

Монополізувати будь-який метод у навчанні, особливо тестовий контроль, не можна. Краще робити акцент на проблемно-пошукові та творчо-відтворювальні типи семінарських засідань: дискусії, «круглі столи», конференції, семінари-практикуми, бінарні семінари. Такі методи навчання і одночасно контролю знань розвиваючі, цікаві, дають інтернам стимули до навчання.

Найважливішою ознакою формування медико-естетичних знань є підхід до кожного хворого. Кожна людина, кожний хворий має свій тип вищої нервової діяльності, характер, сприйняття художніх та конкретних явищ. Аналіз цих факторів – найважливіша мета медичної естетики. Значну роль в зміцненні здоров'я людини є естетика поведінки медичного персоналу. Естетична культура лікаря тісно пов'язана з його рисами характеру, сприйняттям зовнішнього оточення. Естетичне та етичне в медицині – це одне ціле. Медичну естетику цікавить хворий як особистість. Кожна людина – це особливий світ, який складається з емоційної, трудової діяльності, того, як він проводить свій вільний час, на що витрачається життєвий потенціал з урахуванням психоемоційних ситуацій.

Медична деонтологія пройшла великий та

складний шлях розвитку. Її історія має багато яскравих і драматичних прикладів. Корені деонтології давні. Гуманність завжди була основною рисою медицини і лікаря – її головного представника. Людина – найвища цінність, найважливіша ознака медичної деонтології. Більш ніж 100 років тому М.Я. Мудров ставив на перше місце гуманне ставлення до пацієнта: “врачу необходимо ... гуманное отношение к больному, бескорыстие, правдивость, ученость, скромность, трудолюбие, культурность, участие в общественной жизни, постоянное совершенствование своих знаний и любовь к Родине.” Виховання лікаря загальної практики повинно забезпечити всебічне збагачення професійних, деонтологічних та естетичних принципів. Це сприяє комплексному формуванню у лікарів активної позиції до надбання професійних та морально-етичних принципів лікування.[1,3]

Розлади здоров'я, зумовлені необережним словом або діями лікаря, були відомі ще медикам давнини. Багатовікова історія медицини свідчить, що на всіх етапах її розвитку висвітленню лікарських помилок надавали особливого значення. Гіппократ стверджував, що добрим лікарем є той, хто помиляється рідко, а найкращим – хто визнає свої помилки.

Кожний лікар в своїй діяльності має вирішувати три проблеми: встановлення діагнозу, вибір лікування, поновлення здоров'я. Це потребує від лікаря значних теоретичних знань, вміння правильно оцінити не тільки симптоми захворювання, а й загальний анамнез кожного члена родини.

### Висновки

Таким чином, сучасний етап професійної підготовки лікаря багатосторонній, методично спрямований, творчий процес, який вимагає від викладача знань та втілення в навчальний процес сучасних методичних підходів. Сучасний досвід свідчить про те, що застосування вказаних

технологій дозволить підняти лікаря на післядипломному етапі навчання на якісно новий рівень клінічного мислення, здатного системно, комплексно вирішувати задачі лікарської практики.

Впровадження таких технологій є складним процесом, бо вимагає радикальної перебудови навчальних програм, спеціальної підготовки професорсько-викладацького складу, значних витрат. Для досягнення цілей міждисциплінарної інтеграції важлива систематичність і послідовність у роботі.

Процеси навчання та виховання не можна відокремлювати. Найбільш актуальними можна визнати такі як деонтологічний, етичний, правовий, гуманістичний, патріотичний аспекти. Гуманізація суспільства і освіти передбачає визнання особистості – неповторної, унікальної індивідуальності кожної людини, а її здоров'я – як пріоритет цінності суспільства.

Ми вважаємо, що модульний підхід до навчання та етико-деонтологічні методи виховання у вивченні такої складної дисципліни, як сімейна медицина, дозволять уникнути недоліків в підготовці фахівців та сприятимуть якісним змінам в їх підготовці.

### Література

1. Вітенко І.С. Основи психології / І.С. Вітенко, Т.І. Вітенко. – К: Нова книга, 2001. – 256 с.
2. Мілерян В.Є. Методичні основи підготовки та проведення навчальних занять в медичних ВУЗах. Київ, 2004, – С. 3-38.
3. Назар П.С. Основи медичної етики / П.С. Назар, Ю.Г. Віленський. – К.: Здоров'я, 2002. – 343 с.
4. Вартачан Ф., Мкртчян С. Последипломное образование врачей в США // Врач. — 1997. — № 2. - С. 41- 42.
5. Вартачан Ф.Е., Орлов Д.А., Матвеев Ю.А. Современные тенденции подготовки медицинских кадров в западно-европейских странах // Сов. здравоохран. — 1989. - № 8. — С. 63-68.
6. Денисов И.Н., Мелешко В. П. Медицинские кадры России // Пробл. соц. гиг. и ист. медицины. — 1996. - № 2. - С. 30-33.
7. Каплан Г.Л., Петриковский Б.М. Подготовка неврологов в США// Журн. неврол. и психиатр. — 1996. — № 1. — С. 83–84.
8. Cohen J.J., Todd J.S. Association of American Medical Colleges and American workforce planning and graduate medical education reform policies // JAMA. — 1994. — Vol. 272, N 9. — P. 712.- Vol. 334, N 14. - P. 892.
9. Rivo M.L., Kindig D.A. A Report on the Physician Work Force in the United States // NEJM. — 1996.

### Реферат

**МЕТОДИЧЕСКИЕ И ЭТИКОДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ОБЩАЯ ПРАКТИКА – СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА» В УСЛОВИЯХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

Ждан В.М., Гурина Л.І., Фаражалла А.І.

Ключевые слова: методический принцип, этика, деонтология, учебные технологии,

Современный этап профессиональной подготовки врачей многосторонний, творческий процесс. Анализ подготовки врачей-интернов по специальности «Общая практика – семейная медицина» за 6 лет свидетельствует о том, что методические и этикодеонтологические аспекты обучения едины. Основные методические направления – технологии кредитно-модульной системы.

### Summary

**METHODICAL, ETHICAL AND DEONTOLOGIC ASPECTS IN TRAINING of MEDICAL PROFESSIONALS ON SPECIALITY “GENERAL PRACTICE – FAMILY MEDICINE” IN European Credit Transfer EDUCATIONAL system**

Zhdan V.M., Gurina L.I., Farazhalla A.I.

Key words: methodical principles, ethics, deontology, educational approaches, humanization of educational system.

The present day professional training of future medical professionals is considered to be multilateral creative process. The analysis of post-graduation training course on the speciality “General practice – family medicine” proves that the methodical and ethical, deontologic aspects are inseparable and they should correspond to ECTS requirements.

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК: 616.361- 002.3 - 07- 08

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА ДУКТОХОЛАНГИПАТИИ ФУКСИНОРРАГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ НЕПРОХОДИМОСТИ ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА НЕОПУХОЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Хмельницький С.И.**

Киевский медицинский институт УАНМ

*использован фуксиноррагический метод гистологического исследования биоптатов стенок общего желчного протока у 670 оперированных больных с механической желтухой неопухолевого происхождения. Установлены главные стереотипные патогистологические признаки обратимых и необратимых форм воспалительно-дегенеративных изменений в стенках общего желчного протока, которые положены в основу выделения отдельных типов дуктохолангиопатий, как составной части холангита.*

Ключевые слова: желчные протоки, холангит, дуктохолангиопатии, фуксиноррагический метод, патогистологические признаки, необратимые изменения.

#### Введение

Для решения вопроса выбора объема и характера оперативного вмешательства на желчных протоках важное значение имеет определение состояния основных морфофункциональных компонентов сократительного аппарата протоковой стенки, которые в норме определяют её физиологический тонус. Таковыми являются эластический каркас и гладкомышечные волокна. Гамма патологических процессов в стенке протока представляет собой суть дуктохолангиопатии и является важнейшей составной частью холангита, как синдрома.

Целью исследования было разработать метод интраоперационной патогистологической диагностики типа дуктохолангиопатии при непрохо-

димости желчных путей и определить типовую корреляцию со степенью потери основных компонентов сократительного аппарата протоковой стенки (формой).

#### Материалы и методы

Морфологический анализ биоптатов стенок общего желчного протока выполнен у 670 оперированных больных с механической желтухой неопухолевого происхождения за период изучения с 1998 по 2005 годы. Забор биопсийного материала производился интраоперационно после холедохотомии, произведенной через культю пузырного протока или в супрадуоденальной части холедоха.

Таблица 1  
Патогистологические признаки, выделенные на основании фуксиноррагического метода исследования, характеризующие типы дуктохолангиопатий

Патогистологические признаки	Тип дуктохолангиопатии			
	+	+	+	+
Фуксинофильность эпителиоцитов	+	+	+	+
Очаговая фуксинофилия эпителиоцитов	+	-	+	+
Диффузная фуксинофильность элементов подслизистого слоя с нарушением целостности собственной пластинки слизистой оболочки	-	+	-	-
Фуксинофильность гладкомышечных волокон сосудов	-	+	-	-
Стертость структуры миоцитов с выраженной фуксинофилией гомогенизированной саркоплазмы мышечной прослойки желчного протока	-	+	-	-
Фуксинофобность мышечных волокон сосудистой стенки	+	-	+	-
Хорошая сохранность эластических волокон	+	-	-	-
Умеренная коллагенизация стенки с уменьшением мышечных и эластических волокон	-	-	+	-
Коллагенизация стенки протока с отсутствием мышечных волокон и частичным сохранением эластики	-	-	-	+

*Типы и формы дуктохолангиопатий при фуксиноррагическом методе патогистологического исследования биоптатов протоковой стенки экспресс-методом*

Тип дуктохолангиопатии	Патогистологические признаки	Степень утраты функциональных свойств протоковой стенкой и их обратимость
<b>1-й тип:</b> острое воспаление протоковой стенки с начальным разрушением цитоплазматических барьеров.	Фуксинофилия элементов слизистой оболочки и подслизистого слоя. Фуксинофобность мышечных волокон стенок сосудов и мышечных пластов протоковой стенки. Незначительная коллагенизация стенки протока с полным сохранением эластических волокон.	Полная сохранность основных сократительных элементов стенки желчных протоков. <b>Обратимая форма.</b>
<b>2-й тип:</b> острое воспаление холедохоальной стенки с поэтапной деструкцией основных сократительных морфофункциональных элементов.	Фуксинофилия элементов слизистой оболочки и подслизистого слоя с нарушением целостности собственной пластинки. Гомогенизация саркоплазмы миоцитов с выраженной фуксинофилией гладкомышечных волокон стенок сосудов и мышечных пластов протока.	Начало деструкции основных сократительных элементов стенок желчных протоков. <b>Обратимая форма.</b>
<b>3-й тип:</b> хроническое воспаление холедохоальной стенки с частичной утратой основных сократительных элементов.	Преимущественная фуксинофобность элементов слизистой оболочки и подслизистой основы, в том числе, гладкомышечных пластов протоковой стенки. Уменьшение доли гладкомышечных волокон стенки протока. Увеличение соединительнотканного компонента с сохранением эластических волокон.	Частичная утрата основных сократительных элементов стенок желчных протоков. <b>Обратимая форма.</b>
<b>4-й тип:</b> хроническое воспаление холедохоальной стенки с преобладанием дегенеративно-атрофических процессов и полной утратой основных сократительных морфофункциональных элементов.	Отсутствие гладкомышечных волокон в стенке протока. Коллагенизация и склероз стенки протока. Уменьшение доли эластических волокон или полное отсутствие эластики.	Полная утрата основных сократительных элементов стенок желчных протоков. <b>Необратимая форма.</b>

Для выявления ранних стадий повреждений гладкомышечных клеток стенки холедоха и состояния соединительной ткани, эксклюзивно применили оригинальную методику окрашивания гистологических срезов ГОФП (гематоксин-основной фуксин-пикриновая кислота), которая была предложена в 1971 году Lie и соавт. для выявления ранних ишемических повреждений миокарда и названа ими «фуксиноррагической». Методика ГОФП оказалась пригодной для исследования экспресс-методом. Из биопсийного материала приготавливали криостатные срезы толщиной 10 мкм. Продолжительность проведения экспресс-анализа по методике ГОФП составляла 15 – 20 минут при условии организации совместной работы с клиническим патологом.

**Полученные результаты**

При большом разнообразии этиологических причин холангита и целого комплекса альтерирующих протоковую стенку факторов, в ней наблюдается однотипная морфологическая последовательность воспалительно-дегенеративного процесса. Были установлены ведущие стереотипные патогистологические признаки различных стадий патологических изменений в стенках общего желчного протока – тип дуктохолангиопатии, которые характеризовались отличительной степенью повреждения отдельных ее компонентов (Табл.1). Анализ изменений в стенке протока через призму степени повреждения основных сократительных её элементов, частичной или полной их утраты, а это в первую очередь мышечного и эластического компонентов, позволил диагностировать тип и форму дуктохолангиопатии. Принципиально важным для выбора характера операции на протоках с восстановлением, сохранением или потерей автономности билиарной системы, есть

знание формы дуктохолангиопатии – обратимой или необратимой (Табл.2).

**Выводы**

Таким образом, изменения, отнесенные к первому типу дуктохолангиопатии, отличаются признаками обратимого поверхностного воспаления. Сократительные элементы стенки протока не подвергаются существенной альтерации и в функциональном отношении полностью остаются сохранными. При таком положении степень кратковременного растяжения стенки и увеличение диаметра общего желчного протока является симптомным, но обратимым состоянием, при условии своевременного устранения причины билиарной гипертензии.

Ко второму типу дуктохолангиопатии отнесены изменения с признаками острого воспалительного процесса и поэтапной деструкцией основных сократительных морфофункциональных элементов протоковой стенки. Форма поражения обратимая при своевременном и адекватном лечении.

Третий тип дуктохолангиопатии составляют изменения протоковой стенки, отличающиеся признаками хронического воспаления. Комплексный морфологический анализ показывает частичную потерю холедохоальной стенкой основных сократительных морфофункциональных элементов а, следовательно, и функции. Форма условно обратимая.

В четвертый тип дуктохолангиопатии сгруппированы поражения протоковой стенки, представленные дегенеративно-атрофическим хроническим воспалительным процессом с выраженной коллагенизацией стенки протока и полной потерей её основных сократительных морфофункциональных элементов. В функциональном отношении изменения в протоковой стенке необратимы.

### Реферат

ВИЗНАЧЕННЯ ТИПУ ДУКТОХОЛАНГІОПАТІЇ ФУКСИНОРАГІЧНИМ МЕТОДОМ ПАТОГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ НЕПРОХІДНОСТІ ЗАГАЛЬНОГО ЖОВЧНОГО ПРОТОКУ НЕПУХЛИННОЇ ЕТІОЛОГІЇ  
Хмельницький С.І.

Ключові слова: жовчні протоки, холангіт, дуктохолангіопатії, фуксинорагічна методика, патогістологічні ознаки, незворотні зміни.

Використана фуксинорагічна методика гістологічного дослідження біоптатів стінок загальної жовчної протоки у 670 оперованих хворих з механічною жовтяницею непухлинного походження. Визначені головні стереотипні патогістологічні ознаки зворотних і незворотних форм запально-дегенеративних змін в стінках загальної жовчної протоки, які покладені в основу визначення окремих типів дуктохолангіопатій, як складової частини холангіта.

### Summary

ESTIMATION OF THE TYPE OF DUCTOCHOLANGIOPATHY BY FUCHSINORRHAGIC METHOD OF PATHOHISTOLOGICAL INSPECTION IN THE PRESENCE OF NONNEOPLASTIC COMMON BILIARY DUCT OBSTRUCTION  
Khmel'nytskiy S.I.

Key words: biliary ducts, cholangitis, ductocholangiopathy, fuchsinorrhagic method, pathohistological signs, irreversible changes.

There was used the fuchsinorrhagic method for histological study of biopsy materials taken from the walls of common biliary duct of 670 patients with non-neoplastic obstructive jaundice who had been operated on. The main typical pathohistological signs of both reversible and irreversible forms of inflammatory-degenerative changes in the walls of common biliary duct have been revealed. These findings were assumed as a basis for distinguishing two separated types of ductcholangopathies as a constituent of cholangitis