

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (9)
2007

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Академія медичних наук України
Одеський державний медичний університет

Головний редактор

В. М. Запорожан

Редакційна колегія

Ю. І. Бажора, С. О. Гешелін, І. М. Годзієва (*відповідальний секретар*),
Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), М. Я. Головенко, О. О. Зелінський,
О. В. Зубаренко, К. М. Косенко, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*),
А. П. Левицький, О. О. Лосєв, О. О. Мардашко, В. С. Соколовський,
А. С. Сон, В. М. Тоцький, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
В. М. Казаков (Донецьк), Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ),
В. А. Кордюм (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. Х. Мацука (Київ), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса), О. В. Стефанов (Київ),
М. Д. Тронько (Київ), Ю. І. Фещенко (Київ), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 1 (9) 2007

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58
(0482) 23-29-63

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
В. М. Попов
С. С. Ракул
Р. О. Рудченко
О. А. Шамшуріна

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський
А. В. Попов

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Підписано до друку 16.04.2007.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 14,0.
Тираж 300 пр. Зам. 946.

Видано і надруковано
Одеським державним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

- ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ
ПРЕПАРАТУ GA-40 НА ІНТЕНСИВНІСТЬ,
ЕЛІПТИЧНІСТЬ І ПОКАЗНИК
ДВОПРОМЕНЕЗАЛОМЛЕННЯ КРИСТАЛІЧНОЇ
РЕЧОВИНИ ПРИ КОРЕЛЯЦІЙНО-ОПТИЧНОМУ
ДОСЛІДЖЕННІ НИРОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ
ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНОГО СИНДРОМУ
В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, О. Г. Ушенко, В. Г. Савка 4
- ВПЛИВ БІОФЛАВАНІДІВ НА АКТИВНІСТЬ
ФОСФОЛІПАЗ А₂ З ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
Й БДЖОЛИНОЇ ОТРУТИ
А. П. Левицький, Л. М. Розсаханова 8
- ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ
ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ
ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ
В. Г. Дубініна 11
- ОСОБЛИВОСТІ УЧАСТІ ТОНІНУ І КАЛЬПАЇНІВ
У ПАТОГЕНЕЗІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
Л. М. Самохіна, С. О. Лазарева, В. І. Волков 14
- ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ ПІРАЦЕТАМУ
І МЕМАНТИНУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ БІЛКОВОЇ
ПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ
АНТИГІПОКСАНТНОГО ЗАХИСТУ ГОЛОВНОГО
МОЗКУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ
Т. І. Кметь, О. Г. Кметь, В. П. Польовий 17
- ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА
З ПОЗИЦІЙ ПСИХОНЕЙРОІМУНОЛОГІЇ
Т. В. Дегтяренко, Б. М. Коган 21
- ЗМІНИ АРХІТЕКТОНІКИ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ
І ЇХ КОРЕКЦІЇ АМІЗОНОМ
Я. С. Гудивок, Т. А. Бухтіарова,
В. П. Даниленко, М. Г. Голубєва 25



Одеса
Одеський медуніверситет
2007

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE

ВМІСТ КАТЕХОЛАМІНІВ У ЕРИТРОЦИТАХ І ПАРАМЕТРИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ ІЗ ВИСОКИМ НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПЕРШОГО СТУПЕНЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА С. А. Тихонова, О. В. Лонде	29
ВИЗНАЧЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПСИХІЧНО ХВОРИХ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КОМПЛЕКСНОГО ІНТЕГРАЦІЙНОГО ІНДЕКСУ Й МЕТОДУ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ В. Г. Шутурмінський	33
КОМПЛЕКСНОЕ СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ НАЛИЧИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ А. Л. Кулик	37
КИСЕНЬЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ ПЛАЦЕНТИ: РОЛЬ ФАКТОРА 1, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ ГІПОКСІЄЮ Г. В. Кожухар, О. О. Зелінський	40
ДЕЯКІ ПЕРСПЕКТИВИ В ПРОФІЛАКТИЦІ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ Е. В. Шамік	45
РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ В ЖІНОК ІЗ МІОМОЮ МАТКИ ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ МЕДІАТОРІВ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ А. І. Лучков	48
ОСОБЛИВОСТІ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ РОЗМІРІВ ТІЛА У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ТЕРИТОРІЇ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ Т. Л. Процюк	53
МОРФОГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ ПОСЛІДУ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПЛІД А. І. Даниленко, Е. С. Бурячківський	56
КОРЕЛЯЦІЯ ХРОНОТРОПНО-ІНОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА, ДОБОВОЇ АРИТМОГЕННОСТІ, ІШЕМІЧНОГО СИНДРОМУ В ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ К. Є. Вакуленко	59
АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ У ЕРИТРОЦИТАХ І СИРОВАТЦІ КРОВІ В ОСІБ З АЛКОГОЛЬНОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ О. А. Герасименко	62
ПОРІВНЯЛЬНА ДИНАМІКА ГОРМОНІВ СТРЕСУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ НЕФРЕКТОМІЇ ТА ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ О. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, Ф. І. Костев, П. П. Шипулін, О. В. Добруха, З. П. Мойсейченко	67
ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ НИТРИТА НАТРИЯ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС С. И. Доломатов, В. С. Лапай, В. С. Шпак	70
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ, У НЕПОВНОЛІТНІХ М. М. Лебедюк, Ю. О. Баранівська	74

ІНФОРМАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В РОБОТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ С. В. Калинчук, М. Р. Баязітов	82
MEASUREMENT AND SIGNAL PROCESSING OF HAND TREMOR Krzysztof Kwiatos, Jacek Jakubowski, Marek Kuchta	87
МОДЕЛЮВАННЯ ЛАТЕНТНОГО ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА Л. В. Тихохід, Б. А. Насібуллін, Н. О. Алексеєнко	92
РОЗРОБКА РАНОВОГО ГІДРОГЕЛЕВОГО ПОКРИТТЯ З ІММОБІЛІЗОВАНОЮ ЛУЖНОЮ ПРОТЕАЗОЮ <i>BACILLUS SUBTILIS</i> НА ОСНОВІ МОДИФІКОВАНОГО ПОЛІ-N-ВІНІЛПІРОЛІДОНУ І. І. Романовська, С. С. Декіна	95
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ.....	98

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 7 від 20.02.2007 р.*

До відома авторів!

Постановами Президії ВАК України № 1–05/6 від 11 червня 2003 р. і № 1–05/10 від 10 грудня 2003 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із біології та медицини.

Передплатні індекси:

для підприємств та організацій — **08204**

для індивідуальних передплатників — **08205**

УДК 616.61-008.6-092-07

В. П. Пішак, чл.-кор. АПН України, д-р мед. наук, проф.,

Ю. Є. Роговий, д-р мед. наук, проф.,

О. Г. Ушенко, д-р фіз.-мат. наук, проф.,

В. Г. Савка

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ GA-40 НА ІНТЕНСИВНІСТЬ, ЕЛІПТИЧНІСТЬ І ПОКАЗНИК ДВОПРОМЕНЕЗАЛОМЛЕННЯ КРИСТАЛІЧНОЇ РЕЧОВИНИ ПРИ КОРЕЛЯЦІЙНО-ОПТИЧНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ НИРОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНОГО СИНДРОМУ

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці,
Чернівецький національний університет*

Патогенез формування тубуло-інтерстиційного синдрому нирок зумовлений прямим колагеностимулювальним впливом ангіотензину II з розвитком дифузного фіброзу кіркової, мозкової речовин та сосочка нирок [6–8]. Останнім часом зростає інтерес до використання препарату GA-40 (комплекс поліпептидів, виділених з екологічно чистого рослинного матеріалу) для корекції патологічних змін за рахунок його здатності викликати збалансування між регуляторними процесами (симпатикус — катаболізм — кислотність і парасимпатикус — анаболізм — лужність), що, ймовірно, запобігає розвитку нефросклеротичних змін [5]. За допомогою кореляційно-оптичного дослідження тубуло-інтерстиційного синдрому можна виявити ступінь розростання колагену як кристалічної речовини, яка має цілий ряд фізичних характеристик: інтенсивність, еліптичність, показник двопротоменезаломлення, — кожну з яких можна оцінити за допомогою таких показників, як М —

середня, Д — дисперсія, А — асиметрія, Е — ексцес [1; 11; 12]. Водночас детальний аналіз антінефросклеротичного впливу препарату GA-40 на стан кристалічної речовини нирок як маркера колагену за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому з використанням вищеперерахованих кількісних фізичних параметрів у кірковій, мозковій речовинах та сосочку нирок практично не проводився.

Мета — провести патофізіологічний аналіз впливу препарату GA-40 на стан кристалічної речовини нирок як маркера колагену при кореляційно-оптичному дослідженні за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому з використанням її характеристик: інтенсивність, еліптичність, показник двопротоменезаломлення з оцінкою останніх за допомогою показників: середня, дисперсія, асиметрія, ексцес.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на 36 білих нелінійних щурах-самцях

масою 0,16–0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Тубуло-інтерстиційний синдром моделювали шляхом одноразового введення сулеми підшкірно дозою 5 мг/кг маси тіла з проведенням дослідження на 30-ту добу поліурічної стадії нефропатії [3; 4]. Препарат GA-40 вводили щоденно внутрішньом'язово дозою 2 мкг/кг маси тіла впродовж усього періоду розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому [5]. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Для морфологічного підтвердження розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому проводили гістологічні дослідження із забарвленням депарафінованих зрізів за Слінченком та сріблення за Джонсом — Моурі.

Проводили поляризаційне мікроскопічне лазерне дослідження гістологічних зрізів кіркової, мозкової речовин та сосочка нирок у нормі та за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому з кількісним аналізом кристалічної речовини нирок як маркера колагену з ви-

користанням її характеристик. Методика вимірювання стану поляризації лазерного випромінювання полягала в такому:

— розміщення перед фотоприймачем поляризатора-аналізатора;

— обертання осі пропускання поляризатора в межах $\theta = 0^\circ \div 180^\circ$;

— вимірювання максимального ($I(\theta) = I_{\max}$) та мінімального ($I(\theta) = I_{\min}$) значень інтенсивності пропущеного сигналу;

— розрахунок згідно з законом Малюса значень азимута (α) й еліптичності (β) поляризації за такими співвідношеннями:

$$\alpha = \frac{\pi}{2} - \theta_{I=I_{\min}};$$

$$\beta = \arctg\left(\frac{I_{\min}}{I_{\max}}\right)$$

$I = E^2$ — інтенсивність, це енергія хвилі, яку можна виміряти безпосередньо в експерименті.

n — показник заломлення, несе інформацію про те, у скільки разів швидкість світла в оптичному середовищі менша за швидкість світла у вакуумі.

Δn — показник двоприменезаломлення речовини ($\Delta n = n_o - n_e$), це різниця між показником заломлення звичайної та незвичайної хвилі.

Параметри еліпса поляризації (азимут, еліптичність) стають носіями інформації про Δn і специфіку геометрії анізотропного середовища.

Нижче наведені статистичні моменти: першого порядку — M (середня), другого порядку — D (дисперсія), третього — A (асиметрія) та четвертого порядку — E (ексцес):

$$M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |z_i|,$$

$$D = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^2},$$

$$A = \frac{1}{\sigma_s^3} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^3,$$

$$E = \frac{1}{\sigma_s^2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^4,$$

де $N = m \cdot n$ — загальна кількість пікселів CCD-камери [2; 9; 10].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм “Statgrafics” та “Excel 7.0”.

Результати дослідження та їх обговорення

Розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому нирок встановлено на 30-ту добу поліурічної стадії сулемової нефропатії, який характеризувався явищами дистрофії ниркових каналців і змінами інтерстицію в вигляді клітинних інфільтратів, набряку, склерозу.

Кореляційно-оптичне дослідження виявило наявність кристалічної та аморфної речовин в усіх ділянках нирок.

За умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії спостерігалось зростання вмісту кристалічної речовини як маркера колагену в кірковій, мозковій ділянці та сосочку нирок [8; 9].

Аналіз інтенсивності кристалічної речовини показав зростання її показників: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу — в кірковій, мозковій речовині і сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії (табл. 1). Слід зауважити, що асиметрія та ексцес за цих умов зазнавали більш істотних змін, ніж дисперсія і середня, особливо на рівні сосочка нирок. Застосування препарату GA-40 при-

Таблиця 1

Вплив препарату GA-40 на інтенсивність кристалічної речовини нирок при розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії за даними кореляційно-оптичного дослідження, $x \pm Sx$

Показники, ум. од.	Контроль, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром + GA-40, n=12
M — кіркова	0,110±0,004	0,190±0,004 P<0,001	0,130±0,004 P<0,01; P ₁ <0,001
D — кіркова	0,0950±0,0045	0,1130±0,0046 P<0,01	0,0950±0,0043 P ₁ <0,02
A — кіркова	7,430±0,161	21,530±0,419 P<0,001	9,800±0,348 P<0,001; P ₁ <0,001
E — кіркова	11,610±0,297	53,130±0,622 P<0,001	13,840±0,385 P<0,001; P ₁ <0,001
M — мозкова	0,080±0,004	0,150±0,003 P<0,001	0,110±0,003 P<0,001; P ₁ <0,001
D — мозкова	0,070±0,003	0,100±0,003 P<0,001	0,090±0,004 P<0,001
A — мозкова	6,390±0,192	19,050±0,407 P<0,001	7,710±0,222 P<0,001; P ₁ <0,001
E — мозкова	10,250±0,252	36,410±0,466 P<0,001	12,770±0,285 P<0,001; P ₁ <0,001
M — сосочок	0,130±0,005	0,220±0,006 P<0,001	0,160±0,004 P<0,01; P ₁ <0,001
D — сосочок	0,110±0,004	0,140±0,005 P<0,001	0,120±0,005 P ₁ <0,02
A — сосочок	11,550±0,220	61,50±1,01 P<0,001	14,480±0,243 P ₁ <0,001
E — сосочок	27,940±0,532	83,00±1,76 P<0,001	36,310±0,633 P<0,001; P ₁ <0,001

Примітка. У табл. 1–3: P — вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; P₁ — вірогідність відмінностей порівняно з групою з тубуло-інтерстиційним синдромом; n — кількість спостережень.

водило до нормалізації показників інтенсивності кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу — в кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок, що запобігало розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

Аналіз еліптичності кристалічної речовини показав зростання її показників: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу в кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії (табл. 2). При цьому асиметрія та ексцес зазнавали більш істотних змін, ніж дисперсія та середня. Застосування препарату GA-40 приводило до нормалізації показників еліптичності кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу — в

кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок, що запобігало розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

Аналіз показника двопроменезаломлення кристалічної речовини показав зростання його параметрів: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу — в кірковій, мозковій речовинах та сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії (табл. 3). Слід зауважити, що асиметрія та ексцес за цих умов зазнавали більш істотних змін, ніж дисперсія та середня. Застосування препарату GA-40 приводило до нормалізації показника двопроменезаломлення кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу — в кірковій, мозковій речовинах та сосочку нирок, що запобігало

розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

Дифузний інтерстиційний фіброз у кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому зумовлений прямим колагеностимулювальним впливом вазоконстрикторного олігопептиду ангіотензину II внаслідок активації ренін-ангіотензинової системи за цього патологічного процесу як результату ушкодження проксимального відділу нефрону [3].

Кореляційно-оптичне дослідження нирок дає можливість кількісно оцінити розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому за зростанням вмісту кристалічної речовини як маркера колагену. Водночас кристалічна речовина є неоднорідною і має такі характеристики, як інтенсивність, еліптичність, показник двопроменезаломлення, що поглиблено оцінюються за допомогою параметрів М, Д, А, Е. Всі зазначені показники зростають за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому в кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок і зазнають нормалізації на фоні застосування препарату GA-40. Цей факт можна розцінювати так: при формуванні тубуло-інтерстиційного синдрому спостерігається не тільки кількісне наростання ступеня колагеногенезу, але при цьому істотних змін зазнає і сама структура сполучної тканини, зростає ступінь її неоднорідності. Виявлений факт більшої чутливості А і Е, ніж М і Д у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок для інтенсивності, еліптичності, показника двопроменезаломлення дає можливість рекомендувати ці параметри для більш точної та ранньої діагностики тубуло-інтерстиційного синдрому і для більш точної оцінки ефективності антинефросклеротичного впливу препарату GA-40.

Таблиця 2

Вплив препарату GA-40 на еліптичність кристалічної речовини нирок при розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії за даними кореляційно-оптичного дослідження, $x \pm Sx$

Показники, ум. од.	Контроль, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром + GA-40, n=12
М — кіркова	0,060±0,005	0,160±0,006 P<0,001	0,080±0,004 P<0,01; P ₁ <0,001
Д — кіркова	0,120±0,003	0,210±0,004 P<0,001	0,140±0,004 P<0,01; P ₁ <0,001
А — кіркова	23,350±0,215	79,010±0,521 P<0,001	26,560±0,347 P<0,001; P ₁ <0,001
Е — кіркова	78,150±0,690	173,40±1,62 P<0,001	87,050±1,035 P<0,001; P ₁ <0,001
М — мозкова	0,020±0,002	0,070±0,003 P<0,001	0,040±0,003 P<0,001; P ₁ <0,001
Д — мозкова	0,090±0,003	0,200±0,005 P<0,001	0,120±0,003 P<0,001; P<0,001
А — мозкова	3,610±0,097	21,250±0,299 P<0,001	4,150±0,063 P<0,001; P ₁ <0,001
Е — мозкова	11,780±0,183	41,940±0,361 P<0,001	14,930±0,194 P<0,001; P ₁ <0,001
М — сосочок	0,110±0,004	0,410±0,007 P<0,001	0,180±0,005 P<0,001; P ₁ <0,001
Д — сосочок	0,220±0,005	0,530±0,009 P<0,001	0,310±0,004 P<0,001; P ₁ <0,001
А — сосочок	92,260±0,427	448,090±4,965 P<0,001	115,290±0,831 P<0,001; P ₁ <0,001
Е — сосочок	318,070±2,559	919,710±2,243 P<0,001	348,230±2,459 P<0,001; P ₁ <0,001

Під впливом препарату GA-40, через його взаємодію з мембранними утвореннями (лектинові рецептори, Т-клітинний рецептор, фосфоліпіди, глікопротеїди) нормалізується баланс між системами симпатикус — катаболізм — кислотність і парасимпатикус — анаболізм — лужність за участі транскрипційного фактора NF-κB, знижується рівень сполучної тканини та нормалізується її структура в кірковій, мозковій речовинах, сосочку нирок за розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому.

Висновки

1. Застосування препарату GA-40 приводить до нормалізації характеристик інтенсивності, еліптичності, показника двопронезаломлення кристалічної речовини: середньої,

дисперсії, асиметрії, ексцесу — в кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок, що запобігає розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

2. Більш чутливими критеріями для оцінки антинефро-склеротичного впливу препарату GA-40 при тубуло-інтерстиційному синдромі за ступенем впливу на вміст кристалічної речовини як маркера колагену є А і Е, ніж М і Д.

Становлять інтерес подальші наукові дослідження щодо використання кореляційно-оптичного дослідження для оцінки ефективності корекції патологічних змін за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому при інших захворюваннях нирок шляхом застосування препарату з антинефро-склеротичним механізмом дії GA-40.

Таблиця 3

Вплив препарату GA-40 на показник двопронезаломлення кристалічної речовини нирок при розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії за даними кореляційно-оптичного дослідження, $\chi \pm S\chi$

Показники, ум. од.	Контроль, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром + GA-40, n=12
М — кіркова	0,060±0,004	0,120±0,004 P<0,001	0,080±0,003 P<0,01; P ₁ <0,001
Д — кіркова	0,090±0,004	0,120±0,004 P<0,001	0,090±0,004 P ₁ <0,01
А — кіркова	2,820±0,065	4,360±0,078 P<0,001	2,910±0,067 P ₁ <0,001
Е — кіркова	18,310±0,267	33,670±0,492 P<0,001	19,810±0,360 P ₁ <0,001
М — мозкова	0,050±0,004	0,140±0,005 P<0,001	0,080±0,004 P<0,01; P ₁ <0,01
Д — мозкова	0,090±0,005	0,110±0,005 P<0,02	0,090±0,004 P<0,05
А — мозкова	4,010±0,092	5,650±0,145 P<0,001	4,110±0,075 P ₁ <0,001
Е — мозкова	19,560±0,444	40,350±0,516 P<0,001	21,830±0,477 P<0,01; P ₁ <0,001
М — сосочок	0,070±0,004	0,150±0,004 P<0,001	0,110±0,004 P<0,001; P ₁ <0,001
Д — сосочок	0,120±0,004	0,160±0,004 P<0,001	0,120±0,004 P ₁ <0,001
А — сосочок	4,370±0,133	8,590±0,197 P<0,001	4,890±0,147 P<0,001; P ₁ <0,001
Е — сосочок	21,50±0,28	52,340±0,764 P<0,001	28,200±0,509 P ₁ <0,001

ЛІТЕРАТУРА

1. *Лазерная поляриметрия патологических изменений биотканей* / О. В. Ангельский, А. Г. Ушенко, А. Д. Архелюк и др. // Оптика и спектроскопия. — 2000. — Т. 89, № 6. — С. 1050-1055.
2. *Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині* / В. П. Пішак, О. Г. Ушенко, О. В. Ангельський та ін.; За ред. В. П. Пішака та О. Г. Ушенко. — Чернівці: Медакадемія, 2000. — С. 194-205.
3. *Пішак В. П., Білоокій В. В., Роговий Ю. Є.* Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок // Клін. та експер. патологія. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 72-76.
4. *Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є.* Тубуло-інтерстиційний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.
5. *Анализ защитного влияния препарата GA-40 на течение сулемовой нефропатии с помощью вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+»* / В. П. Пишак, Ю. Е. Роговий, И. И. Сидорчук и др. // Нефрология. — 2005. — Т. 9, № 3. — С. 88-91.
6. *Особенности патогенезу тубуло-интерстиційного синдрому в сосочках нирок і застосування Wobe Muges E для його корекції* / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, В. П. Шаповалов та ін. // Одес. мед. журнал. — 2004. — № 1. — С. 17-21.
7. *Пішак В. П., Роговий Ю. Є.* Тубуло-інтерстиційний синдром — основа швидкого прогресування і розвитку хронічного патологічного процесу нирок // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 1 (3). — С. 60-64.
8. *Роговий Ю. Є., Савка В. Г.* Патолофізіологічний аналіз кореляційно-оптичної діагностики кіркової речовини нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому // Вісн. наук. досліджень. — 2006. — № 1. — С. 108-110.
9. *Роговий Ю. Є., Савка В. Г.* Патолофізіологічний аналіз кореляційно-оптичної діагностики мозкової речовини нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому // Буковин. мед. вісн. — 2006. — Т. 10, № 1. — С. 79-82.
10. *Laser polarization visualization and selection of biotissue images* / О. V. Angelsky, A. G. Ushenko, D. N. Burkovets, Yu. A. Ushenko // Optica Applicata. — 2002. — Vol. 32, N 4.
11. *Ushenko A.* Laser biospeckles' fields vector structure and polarization diagnostics of skin collagen structure // Laser Physics. — 2000. — Vol. 10, N 5. — P. 1143-1149.
12. *Ushenko A. G.* Polarization correlogometry and wavelet analysis of dynamics of changes in orientation-phase structure of tissue architectonics // Proc SPIE. — 2002. — Vol. 4900. — P. 1323-1326.

В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, О. Г. Ушенко, В. Г. Савка
**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ
 GA-40 НА ІНТЕНСИВНІСТЬ, ЕЛІПТИЧНІСТЬ І ПОКАЗ-
 НИК ДВОПРОМЕНЕЗАЛОМЛЕННЯ КРИСТАЛІЧНОЇ
 РЕЧОВИНИ ПРИ КОРЕЛЯЦІЙНО-ОПТИЧНОМУ ДО-
 СЛІДЖЕННІ НИРОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-
 ІНТЕРСТИЦІЙНОГО СИНДРОМУ**

У дослідах на 36 білих нелінійних щурах-самцях ма-
 сою 0,16–0,18 кг встановлено, що застосування препарату
 GA-40 приводить до нормалізації характеристик інтен-
 сивності, еліптичності, показника двоприменезаломлення
 кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, екс-
 цесу — в кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок,
 що запобігає розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому
 на 30-ту добу сулемової нефропатії. Більш чутливи-
 ми критеріями для оцінки антинефросклеротичного впли-
 ву препарату GA-40 при тубуло-інтерстиційному синд-
 ромі за ступенем впливу на вміст кристалічної речовини
 як маркера колагену є асиметрія і ексцес, ніж середня і дис-
 персія.

Ключові слова: нирки, тубуло-інтерстиційний синд-
 ром, препарат GA-40, кореляційно-оптичне дослідження.

V. P. Pishak, Yu. Ye. Rohovyy, O. G. Ushenko, V. G. Savka
**PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF THE INFLU-
 ENCE OF THE GA-40 AGENT ON THE INTENSITY, EL-
 LIPTICITY, AND BIREFRINGENCE INDEX OF A CRY-
 STALLINE SUBSTANCE IN CASE OF A CORRELATING-
 OPTICAL STUDY OF THE KIDNEYS UNDER CONDI-
 TIONS OF THE DEVELOPMENT OF TUBULO-INTER-
 STIAL SYNDROME**

In experiments on 36 albino nonlinear male rats, weigh-
 ing 0.16–0.18 kg it has been established that the use of the
 GA-40 medication results in a normalization of the charac-
 teristics of intensity, ellipticity, the birefringence index of a
 crystalline substance: median value, dispersion, asymmetry,
 excess in the cortical, medullary substance and renal papilla,
 preventing the development of tubulo-interstitial syn-
 drome on the 30th day of sublimite nephropathy. More sen-
 sitive criteria for an evaluation of the antinephrosclerotic
 effect of the GA-40 medication in case of tubulo-interstitial
 syndrome based on the degree of an influence on the con-
 tent of a crystalline substance as a marker of collagen, are
 asymmetry and excess than median value and dispersion.

Key words: kidneys, tubulo-interstitial syndrome, GA-40
 medication, correlating-optical investigation.

УДК 616-092.4:547.814.5-06

А. П. Левицький, *д-р біол. наук, проф., чл.-кор. УААН,*
 Л. М. Розсаханова, *канд. біол. наук*

ВПЛИВ БІОФЛАВАНІДІВ НА АКТИВНІСТЬ ФОСФОЛІПАЗ A_2 З ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ Й БДЖОЛИНОЇ ОТРУТИ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

Фосфоліпаза A_2 (КФ 3.1.1.4) гідролізує складноєфірний зв'язок у положенні C_2 фосфогліцеридів з утворенням двох біологічно активних продуктів — арахідонової кислоти й лізофосфоліпідів [1–3]. Арахідонова кислота під впливом циклооксигенази і ліпоксигенази перетворюється в надзвичайно фізіологічно активні ейкозаноїди (простагландини, лейкотрієни й ін.), а лізофосфоліпіди впливають на судини, кардіоміоцити, нейтрофіли, злоскісні пухлини [4–6].

Аналіз численних даних літератури свідчить про те, що фосфоліпаза A_2 (ФЛА $_2$) відіграє центральну роль у

каскаді біохімічних реакцій, які розвиваються при виникненні патологічних станів у організмі [7; 8].

З позицій патогенетичної терапії, інгібування ФЛА $_2$ може бути вирішальним моментом у лікуванні й профілактиці багатьох захворювань [2]. У тих випадках, коли запалення розглядається як небажана відповідна реакція організму (при гіперреактивності) пригнічення запального процесу є бажаною акцією, яку можна розглядати як своєрідну адаптацію до дії патогенів.

Відомо, що найбільш універсальними адаптогенами багатопланової дії є біофлава-

ноїди (БФ) [9]. Одним із механізмів їхньої дії є інгібування ФЛА $_2$ [10].

Можливо, саме ця реакція біофлаванідів визначає, головним чином, їх протизапальну, ангіопротекторну й протиракову дію.

Враховуючи, що клас біофлаванідів нараховує більше 5 тис. сполук, які розрізняються за своєю будовою й фізико-хімічними властивостями [11], значний інтерес становить вивчення впливу на ФЛА $_2$ біофлаванідів різного походження й будови.

Метою цього дослідження стало вивчення впливу на активність ФЛА $_2$ з підшлункової

залози й бджолоїної отрути біофлаваноїдів кверцетину, геністеїну, геністеїн-софорикиози-ду, біофлаваноїдів розторопші.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використали ФЛА₂ з підшлункової залози свині ("Fluka", активність 500 од/мг) і ФЛА₂ із бджолоїної отрути (препарат ліофільно висушеної бджолоїної отрути, що містить 98 % білка (активність 151,3 од/мг), кверцетин (чда, «Макрохім»), геністеїн ("Sigma", Німеччина). Препарати геністеїну софорикиози-ду та біофлаваноїдів розторопші були люб'язно надані проф. В. І. Литвиненком (Харків, ДНЦЛЗ).

Активність ФЛА₂ визначали шляхом вимірювання зони просвітлення лецитин-агарозного гелю на чашках Петрі за методом E. Habermann, K. L. Hardt, (1972) [12] у модифікації Н. М. Литвинко, М. А. Кисель (1991) [2]. Панкреатичну ФЛА₂ застосували в концентрації 0,45 мг/мл, ФЛА₂ бджолоїної отрути в концентрації 1 мг/мл.

Розчини біофлаваноїдів готували на дистильованій воді, препарати із софори й розторопші — на 10%-му диметилсульфоксиді з розрахунку 1 мг/мл.

Інгібування визначали шляхом внесення в лунку суміші 25 мкл розчину ФЛА₂ й 10 мкл розчину біофлаваноїду. Обчислення результатів проводили через 20 год інкубації при +50 °С шляхом вимірювання площі просвітлення.

Активність ФЛА₂ визначали таким способом. Спочатку вимірювали радіус зони просвітлення й радіус лунки. Потім за формулою $S = \pi \cdot R^2$ розраховували площу просвітлення (S_n):

$$S_n = \pi R_1^2 - \pi R_2^2,$$

де R_1 — радіус зони просвітлення; R_2 — радіус лунки (у наших дослідах дорівнює 2 мм).

Активність ФЛА₂ розраховували за формулою

$$A = \frac{S_n}{20 \cdot 60 \cdot 0,025} = \frac{S_n}{30},$$

де A — активність, мм²/(хв·мл) (од/мл); S_n — зона просвітлення, мм²; 20 — час інкубації, год; 60 — перерахування на хвилини; 0,025 — об'єм ферментного розчину, мл; 20 — час інкубації, год.

Інгібуючу активність (ІА) розраховували (Δ од/мг інгібітора) за формулою:

$$IA = \frac{(A_k - A_0) \cdot 0,025}{0,01 \cdot C},$$

де A_k — активність ФЛА₂ у контролі (без інгібітора); A_0 — активність ФЛА₂ у досліді (з інгібітором); 0,025 — об'єм розчину ФЛА₂, мл; 0,01 — об'єм розчину інгібітора, мл; C — концентрація інгібітора, мг/мл.

Другий варіант розрахунку ІА (мг ФЛА₂/мг інгібітора) здійснювали за формулою:

$$IA = \frac{(A_k - A_0) \cdot 0,025}{0,01 \cdot C \cdot PA},$$

де PA — питома активність використаного препарату ФЛА₂, од/мг білка.

Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 1 показана фотографія однієї з чашок Петрі з результатами визначення активності ФЛА₂.

У табл. 1 наведені результати визначення активності ФЛА₂ з підшлункової залози й бджолоїної отрути. Питома активність препарату ФЛА₂ з підшлункової залози свині майже в 3 рази вища, ніж відповідний

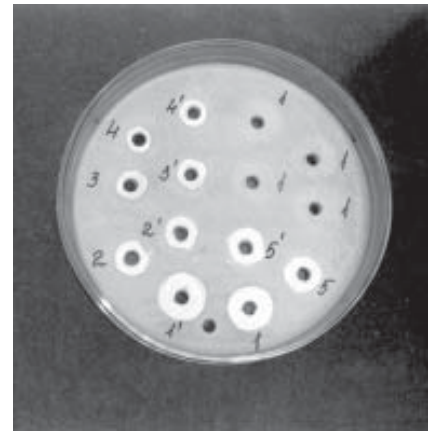


Рис. 1. Визначення активності ФЛА₂: 1 — ФЛА₂ із підшлункової залози; 2 — ФЛА₂ + геністеїн; 3 — ФЛА₂ + кверцетин; 4 — ФЛА₂ + софорикиозид; 5 — ФЛА₂ із бджолоїної отрути

показник для ФЛА₂ із бджолоїної отрути.

На рис. 2 показана залежність активності ФЛА₂ від концентрації ферменту. Видно, що в межах обраних концентрацій зберігається практично лінійний характер залежності активності від концентрації ферменту.

У табл. 2 наведені результати визначення інгібуючої дії деяких біофлаваноїдів на активність ФЛА₂ з підшлункової залози свині. Як видно з цих даних, усі досліджені БФ здатні гальмувати активність ферменту, причому найбільшою мірою — БФ розторопші. Приймаючи молекулярну масу ФЛА₂ за 14 тис. Да, а молекулярну масу БФ — за 380, було зроблено розрахунок молярного співвідношення. Видно, що для повного пригнічення активності ФЛА₂ необхідно 10 молекул геністеїну або кверцетину й 5–6 молекул БФ із софори.

Таблиця 1

Активність ФЛА₂ підшлункової залози й бджолоїної отрути (1 од = Δ мм²/хв)

ФЛА ₂	Конц., мг/мл	Активність		Питома активність од/мг білка
		од/мл	од/мг	
Підшлункова залоза	0,45	4,48±0,27	9,95±0,61	11,06
Підшлункова залоза	0,226	2,28±0,15	10,13±0,08	11,26
Бджолоїна отрута	1,5	5,42	3,61	4,01
Бджолоїна отрута	1,0	3,20	3,20	3,55
Бджолоїна отрута	0,5	1,70	3,40	3,78

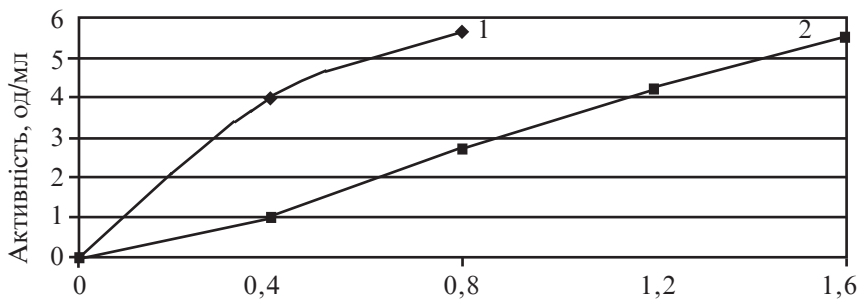


Рис. 2. Залежність активності ФЛА₂ від концентрації ферменту: 1 — ФЛА₂ із підшлункової залози; 2 — ФЛА₂ із бджолиної отрути

Таблиця 2

Вплив біофлаваноїдів на активність ФЛА₂ з підшлункової залози свині

Біофлаваноїди	Активність ФЛА ₂ , од/мл	Інгібуюча активність		Молярне співвідношення
		од/мг БФ	мг ФЛА ₂ /мг БФ	
Відсутні	4,48±0,27	0	0	—
Геністеїн	2,96±0,44 P<0,05	3,80	0,35	1:10
Кверцетин	2,82±0,68 P<0,05	4,15	0,38	1:10
Софорикозид геністеїну	2,07±0,47 P<0,001	6,03	0,55	1:6
Біофлаваноїди розторопші	1,78±0,55 P<0,001	6,75	0,61	1:5

Таблиця 3

Вплив біофлаваноїдів на активність ФЛА₂ з бджолиної отрути

Біофлаваноїди	Активність ФЛА ₂ , од/мл	Інгібуюча активність		Молярне співвідношення ФЛА ₂ /БФ
		од/мг БФ	мг ФЛА ₂ /мг БФ	
Відсутні	5,42	0	0	—
Геністеїн	4,00	3,55	0,93	1:4
Кверцетин	4,00	3,55	0,93	1:4
Софорикозид геністеїну	3,35	5,1	1,34	1:2
Біофлаваноїди розторопші	3,35	5,1	1,34	1:2

У табл. 3 наведені аналогічні дані інгібування ФЛА₂ із бджолиної отрути. У цьому випадку всі досліджувані препарати БФ спричинили інгібуючу дію на фермент, причому, як й у випадку із ФЛА₂ з підшлункової залози, більшою мірою інгібували активність БФ із софори та розторопші. Молярне співвідношення, з огляду на недостатній ступінь очищення препарату ФЛА₂ із бджолиної отрути, становило 1:4 для геністеїну й кверцетину і 1:2 для БФ софори та розторопші.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що здатність інгібувати ФЛА₂ є, очевидно, універсальною здатністю всіх БФ. Саме ця властивість визначає, як видно, основний механізм їхньої лікувально-профілактичної дії при багатьох захворюваннях, у патогенезі яких істотно місце посідає ФЛА₂.

Висновки

1. Встановлено оптимальні параметри методики визначен-

ня інгібуючої дії біофлаваноїдів на ФЛА₂.

2. Визначено, що всі досліджувані препарати БФ (геністеїн, кверцетин, софорозид геністеїну та біофлаваноїди розторопші) інгібують активність ФЛА₂ з підшлункової залози й бджолиної отрути.

3. Найбільшою мірою інгібуюча ФЛА₂ активність властива БФ із софори й розторопші.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брокерхоф Х., Дженсен Р. Липолитические ферменты. — М.: Мир, 1978. — 396 с.
2. Литвинко Н. М., Кисель М. А. Эндогенные фосфолипазы А₂. Структура и функции. — Минск: Наука и техника, 1991. — 270 с.
3. Murakami M., Kudo I. Phospholipase A₂ // J. Biochem. — 2002. — Vol. 131, N 3. — P. 285-292.
4. Грибанов Г. А. Особенности структуры и биологическая роль лизофосфолипидов // Вопр. мед. химии. — 1991. — Т. 37, № 4. — С. 2-10.
5. Влия на ангиогенез і протипухлинна дія фосфоліпази А₂ бджолиної отрути / Н. І. Шарикіна, Б. М. Бондаренко, Л. А. Могириова та ін. // Експерим. та клінічна фізіол. і біохімія. — 2004. — № 1. — С. 29-33.
6. Lysophosphatidylcholine generates superoxide anions through activation of phosphatidylinositol 3-kinase in human neutrophils / H. Nishioka, H. Horiuchi, H. Arai, T. Kita // FEBS Lett. — 1998. — Vol. 441, N 1. — P. 63-66.
7. Зубачик В. М. Біологічна роль фосфоліпази А₂ (огляд літератури) // Журн. АМН України. — 1999. — Т. 5, № 4. — С. 627-642.
8. Chaminade B., Le Balle F., Fourcade O. New developments in phospholipase A₂ // Lipids. — 1999. — Vol. 34. — Suppl. — P. 49-55.
9. Левицкий А. П., Воскресенский О. Н., Носичук С. В. Роль полифенолов пищи в формировании местной неспецифической резистентности тканей ротовой полости // Вісн. стоматології. — 2005. — № 3. — С. 2-8.
10. Lindabe M., Tagesson C. Selective inhibition of group II phospholipase A₂ by quercetin // Inflammation. — 1993. — Vol. 17, N 5. — P. 573-582.
11. Тутельян В. А., Батурич А. Х., Мартинчик Э. А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность // Вопр. питания. — 2004. — Т. 73, № 6. — С. 43-48.
12. Habermann E., Hardt K. L. // Anal. Biochemistry. — 1972. — Vol. 50, N 2. — P. 163-173.

ВПЛИВ БІОФЛАВАНОЇДІВ НА АКТИВНІСТЬ ФОСФОЛІПАЗ А₂ З ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ Й БДЖОЛИНОЇ ОТРУТИ

Встановлено оптимальні параметри методики визначення інгібуючої дії біофлаваноїдів на фосфоліпазу (ФЛА₂) з підшлункової залози і бджолоїної отрути. Вивчено вплив на активність ФЛА₂ біофлаваноїдів кверцетину, геністеїну, геністеїн-софорикозиду, біофлаваноїдів розторопші. Встановлено, що найбільшою мірою інгібуюча активність властива біофлаваноїдам із софори та розторопші.

Ключові слова: біофлаваноїди, фосфоліпаза А₂, інгібіція.

THE INFLUENCE OF BIOFLAVANOIDS ON THE ACTIVITY OF PHOSPHOLIPASES A₂ OF PANCREAS AND BEE POISON

The optimal parameters of the bioflavonoids inhibitor action on phospholipase A₂ (PLA₂) from pancreas and bee poison were studied. The influence of bioflavonoids of quercetin, genisteine, genisteine-sophoricoside, silybum. bioflavonoids on PLA₂ activity was investigated. The inhibitive activity was revealed to be characteristic most of all to bioflavonoids from sophora and silybum.

Key words: bioflavonoids, phospholipase A₂, inhibition.

УДК 612.621.31:618.14-006.5

В. Г. Дубініна, канд. мед. наук, доц.

ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Питання клініки, діагностики і лікування гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) сьогодні у центрі уваги не тільки акушерів-гінекологів і клінічних патологів, але й онкогінекологів усього світу. Це пов'язано зі значним поширенням даної патології у жінок різних вікових груп і високою частотою рецидивів, а також імовірністю розвитку онкологічних захворювань на фоні даної патології [1–4; 6; 7; 9].

Клінічні прояви захворювання у жінок характеризуються виникненням рецидивних маткових кровотеч, що призводять до тимчасової втрати працездатності в найбільш активний період життя. Аномальні маткові кровотечі на фоні ГПЕ нерідко супроводжуються виникненням вторинних постгеморагічних анемії, в

окремих випадках із розвитком геморагічного шоку. Рецидивні кровотечі порушують психоемоційний стан хворих, взагалі погіршуючи якість життя пацієнток. Нерідко ГПЕ є причиною безплідності жінок. Питання про частоту малігнізації ГПЕ залишається дискусійним, але концепція про можливість пухлинної трансформації атипової гіперплазії ендометрія визнана безперечною більшістю вітчизняних і закордонних учених. У зв'язку з цим пацієнткам репродуктивного віку нерідко виконують радикальне оперативне лікування з приводу атипової гіперплазії ендометрія. Сьогодні, незважаючи на той факт, що впровадження ендоскопічних технологій у процес хірургічного лікування ГПЕ дозволило поліпшити показники ефективності втручання, проблема виникнення у хворих ре-

цидивів захворювання після лікувального впливу на ендометрій залишається досить серйозною та актуальною [2; 3; 5; 8].

Нині існують різні підходи до лікування хворих на ГПЕ з урахуванням віку, супровідної соматичної та гінекологічної патології, морфологічної структури гіперплазії. Проте не вирішені питання тактики введення хворих залежно від клініко-патогенетичного варіанта ГПЕ. Відповідно до сучасних поглядів, найбільш об'єктивною ознакою гормональної чутливості тканини є наявність стероїдних рецепторів гормонів. Але дотепер залишається не вивченим взаємозв'язок між рівнем експресії рецепторів стероїдних гормонів і морфологічною структурою ГПЕ, відсутні публікації стосовно оцінки ефективності лікування хворих на

ГПЕ з різним вмістом рецепторів [9–13].

Дослідження рецепторів до статевих стероїдних гормонів у тканині ендометрія в нормі та при різних морфологічних варіантах ГПЕ дозволить оцінити ступінь гормональної чутливості досліджуваної тканини і визначити доцільність призначення гормональної терапії пацієнткам репродуктивного віку при різних видах цього захворювання. Крім того, вивчення кореляційної залежності між клініко-патогенетичним варіантом ГПЕ і станом рецепторного апарату слизової оболонки тіла матки відкриває нові можливості для диференційованого вибору лікувальних заходів індивідуально у кожному конкретному клінічному випадку.

Саме тому нашою метою стало дослідження рецепторного апарату ендометрія у пацієнок із різними варіантами ГПЕ.

Матеріали та методи дослідження

Експресії рецепторів до естрадіолу і прогестерону визначали у 40 пацієнок репродуктивного віку, які утворили чотири групи по 10 осіб залежно від варіанта ГПЕ (проста без атипії, складна без атипії, проста з атипією, складна з атипією). Контрольна група — 10 практично здорових пацієнок, що проходили планове обстеження з метою підготовки до екстракорпорального запліднення.

Дослідження здійснювалося методом непрямой імуногістохімічної реакції на парафінових зрізах товщиною 3–5 мкм. Пацієнтки із супровідними запальними захворюваннями органів репродуктивної системи були виключені з дослідження. Матеріал для вивчення та подальшого аналізу одержували шляхом фракційного лікувально-діагностичного вишкрябання слизової оболонки порож-

нини матки і цервікального каналу, проведеного під гістероскопічним контролем. Використовували зскрібки з тривалістю фіксації не більше 24 год. Зрізи, депарафіновані за стандартною методикою, поміщали у цитратний буфер (рН 6,0) і обробляли у пароварці протягом 15 хв. Охолоджували 15–20 хв при кімнатній температурі та промивали у трис-буфері (рН 7,4–7,6). Для імуногістохімічного забарвлення використовували антитіла проти естрогенового (клон 1D5, DakoCytomation) і прогестеронового (клон 636, DakoCytomation) рецепторів і проявну систему Envision (DakoCytomation). Після проведення імуногістохімічного забарвлення зрізи дофарбовували гематоксиліном. Контрольні негативні реакції виконували без первинних антитіл, контрольні позитивні реакції — з використанням контрольних препаратів фірми Labvision.

Підрахунок результатів здійснювали на мікроскопі DMR HC (Leica) за допомогою програми Image-Pro Plus 5.1. Реакцію оцінювали за двома параметрами: ступенем поширення й інтенсивністю забарвлення. Ступінь поширення забарвлення визначали у відсотках шляхом підрахунку кількості забарвлених ядер відносно загальної кількості ядер. Інтенсивність забарвлення враховували за балами: 0 балів — відсутність забарвлення, 1 бал — слабе забарвлення, 2 бали — помірне і 3 бали — сильне забарвлення. Суму балів $\Sigma P(i)I$ позначали як імуногістохімічний індекс, який розраховували окремо для залозистого епітелію та клітин строми (тут $P(i)$ — це відсоток забарвлених клітин, I — інтенсивність забарвлення у балах). Реакцію кваліфікували як позитивну при значеннях імуногістохімічного індексу 100–300, слабопозитивну — при значеннях 10–100 і негативну — при значеннях 0–10. Статис-

тичну обробку одержаних даних проводили з використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік пацієнок становив $(41,0 \pm 4,7)$ року і вірогідно не відрізнявся у сформованих групах. Взяття матеріалу для дослідження проводили в усіх пацієнок у другу фазу оваріально-менструального циклу. Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних характеристик пацієнок показав, що найбільш частими симптомами ГПЕ були порушення оваріально-менструального циклу за типом метрорагії (77,5%), менометрорагії (60%), гіперполіменореї (47,5%), альгоменореї (27,5%). Вивчення стану рецепторного апарату слизової оболонки матки у досліджуваних групах показало таке. Експресія рецепторів естрадіолу як в епітеліальних, так і у стромальних клітинах була вірогідно нижчою у групах пацієнок із простою та складною атиповою гіперплазією ендометрія порівняно з групою практично здорових жінок і хворих із простою та складною гіперплазією ендометрія без атипії (рис. 1). Отже, за нашими даними, експресія рецепторів естрадіолу у слизовій оболонці матки вірогідно знижується у міру прогресування пухлинних змін у ній.

Характер експресії рецепторів до прогестерону у досліджуваних групах подано на рис. 2.

Під час аналізу стану прогестерон-рецепторної системи ендометрія було виявлено вірогідне зниження вмісту рецепторів прогестерону у слизовій оболонці тіла матки у жінок із наявністю простої та складної гіперплазії без атипії порівняно з практично здоровими пацієнтками. Крім того, вміст рецепторів прогестерону був вірогідно нижчий у гру-

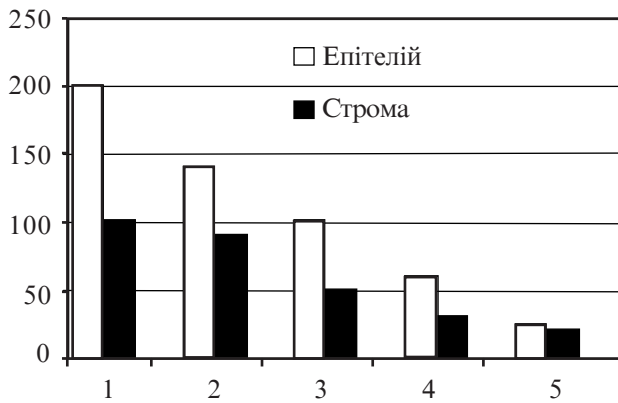


Рис. 1. Експресія рецепторів естрадіолу у слизовій оболонці матки при різних варіантах ГПЕ

Примітка. По осі ординат — значення імуногістохімічного індексу експресії рецепторів до естрадіолу, наведені у балах.

По осі абсцис — морфологічні варіанти ГПЕ, де 1 — нормальний ендометрій (епітелій — (210,50±4,15); строма — (110,10±2,15); $P_{2-5} < 0,05$; 2 — проста гіперплазія без атипії (епітелій — (150,0±2,3); строма — (100,4±1,7); $P_{1,3-5} < 0,05$; 3 — складна гіперплазія без атипії (епітелій — (110,2±1,7); строма — (60,00±3,05); $P_{1,2,4,5} < 0,05$; 4 — проста гіперплазія з атипією (епітелій — (70,5±2,8); строма — (40,20±2,25); $P_{1,3,5} < 0,05$; 5 — складна гіперплазія з атипією (епітелій — (34,90±1,24); строма — (30,8 ± 2,1); $P_{1-4} < 0,05$). Відмінності вірогідні.

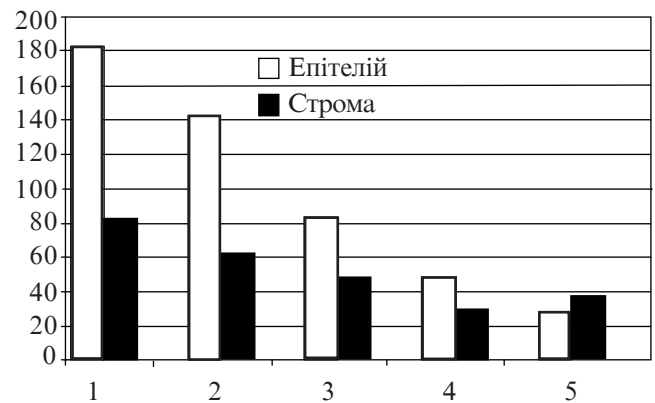


Рис. 2. Експресія рецепторів прогестерону у слизовій оболонці матки при різних варіантах ГПЕ

Примітка. По осі ординат — значення імуногістохімічного індексу експресії рецепторів до прогестерону, наведені у балах.

По осі абсцис — морфологічні варіанти ГПЕ, де 1 — нормальний ендометрій (епітелій — (190,5±3,4); строма — (90,0±1,5); $P_{2-5} < 0,05$; 2 — проста гіперплазія без атипії (епітелій — (150,3±2,5); строма — (70,0±1,6); $P_{1,3-5} < 0,05$; 3 — складна гіперплазія без атипії (епітелій — (90,4±3,6); строма — (56,0±3,2); $P_{1,2,4,5} < 0,05$; 4 — проста гіперплазія з атипією (епітелій — (56,0±4,5); строма — (38,1±3,5); $P_{1,3,5} < 0,05$; 5 — складна гіперплазія з атипією (епітелій — (34,70±2,05); строма — (45,0±2,1); $P_{1-4} < 0,05$). Відмінності вірогідні.

пах хворих з атиповою гіперплазією ендометрія (4, 5) порівняно з іншими досліджуваними групами (1, 2, 3). При цьому зниження експресії прогестеронових рецепторів в епітеліальних клітинах корелювало з таким у клітинах строми.

Висновки

1. Експресія рецепторів естрадіолу в слизовій оболонці тіла матки у пацієнток репродуктивного віку вірогідно знижується у міру прогресування пухлинного процесу від норми до атипової гіперплазії ендометрія.

2. Експресія прогестеронових рецепторів в ендометріальній тканині у пацієнток репродуктивного віку вірогідно знижується у міру прогресування пухлинного процесу від норми до атипової гіперплазії ендометрія.

3. При цьому експресія рецепторів естрадіолу та прогестерону в епітеліальних клітинах корелює з такою у строми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипова С. В. Передракові захворювання і рак ендометрія: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Харків. держ. мед. ун-т. — Харків, 2001.

2. Запорожан В. Н. Акушерство и гинекология: В 2-х книгах. — К.: Здоров'я, 2001. — 820 с., ил.

3. Запорожан В. М., Цегельський М. Р. Акушерство та гинекологія. — К.: Здоров'я, 1996. — 240 с.

4. Запорожан В. М., Цегельський М. Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. посібник. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.

5. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М.: Мед. информ. агентство, 2001. — 247 с., ил.

6. Коханевич Е. В. Гиперпластические процессы и рак эндометрия // Журн. практ. врача. — 1998. — № 4. — С. 23-31.

7. Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия

/ Е. В. Коханевич, В. Е. Мицкевич, Е. П. Манжура и др. // Здоровье женщины. — 2005. — № 1 (21). — С. 234-242.

8. Практическая гинекология / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпрессинформ, 2001. — 720 с.

9. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: ООО «Мед. информ. агентство», 1998. — 768 с.

10. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Рук. для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 592 с.

11. Шамбах Х., Кнатте Г., Карола В. Гормонотерапия. — М.: Медицина, 1998. — С. 41-43.

12. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / X. Matias-Guiu, L. Catasus, E. Bussaglia et al. // Human Pathology. — 2001. — Vol. 32 (6). — P. 569-577.

13. Estrogen receptor beta delta 6 (ER beta delta 6) isoform in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma / M. Paul, K. Cholewa, U. Mazurek et al. // Cancer Invest. — 2004. — Vol. 22 (2). — P. 211-218.

У статті наведені результати дослідження вмісту рецепторів стероїдних гормонів у ендометрії жінок репродуктивного віку при різних варіантах проліферативних процесів у ньому. Проведено порівняльний аналіз експресії рецепторів естрогенів і прогестерону у практично здорових пацієнток і жінок із різними видами гіперпластичної трансформації ендометрія. Показано, що експресія рецепторів стероїдних гормонів у слизовій оболонці матки вірогідно знижується у міру прогресування пухлинного процесу.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, стероїдні гормони, рецептори, експресія, жінки репродуктивного віку.

The results of investigation of the steroid hormones receptors content in reproductive age women endometrium in the presence of various types of its proliferative processes are considered in the article. The comparative analysis of estrogens and progesterone receptors expression in healthy patients and women with the various types of hyperplastic endometrial transformation has been done. It was indicated that steroid hormones receptors expression in the uterine mucosa is reduced when the tumor process progressing.

Key words: endometrial hyperplasia, steroid hormones, receptors, expression, reproductive age women.

УДК 616.12-008.46-092:577.156.1

Л. М. Самохіна, канд. біол. наук,

С. О. Лазарева, канд. мед. наук,

В. І. Волков, д-р мед. наук, проф.

ОСОБЛИВОСТІ УЧАСТІ ТОНІНУ І КАЛЬПАЇНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Державна установа «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої АМН України», Харків

Клінічні симптоми хронічної серцевої недостатності (СН) розвиваються на фоні виснаження компенсаторно-адаптаційних механізмів [1]. На цій стадії постійна активація ренін-ангіотензинової системи (РАС) несприятливо впливає на функцію пристосування і може збільшити ураження міокарда, що призводить до прогресування патології. Відбуваються істотні зрушення балансу РАС із перевагою вазоконстрикції.

Одним із найсильніших вазоконстрикторів є ангіотензин II (АП), що утворюється з АІ за участі ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), хімо-трипсиноподібної протеїнази — хімази, тканинного активатора плазміногену (ТАП), тоніну, катепсину G або безпосередньо з ангіотензиногену за участі ТАП, катепсину G, тоніну.

Негативна дія АП пов'язана з активацією НАД(Ф)Н-оксидази – головного джерела реактивних форм кисню, що ут-

ворюються клітинами судин [2]. Джерелом ферментативного утворення радикалів кисню є електронна мітохондріальна транспортна система [3]. Хронічне підвищення утворення радикалів кисню у мітохондріях може призводити до ураження мітохондріальної ДНК із подальшим утворенням радикалів та ушкодженням клітин. Підвищення проникності мітохондріальних мембран із подальшим вивільненням протеаз, ядерних активаторів і біоенергетичною недостатністю є невід'ємною ланкою апоптозу [4]. Апоптоз міокарда, опосередкований через цитокіни й оксидативний стрес, є головною причиною критичної втрати маси кардіоміоцитів у термінально гіпертрофованому серці на кінцевій стадії хронічної серцевої недостатності (ХСН) [5].

У багатоступінчастому процесі апоптозу бере участь безліч ферментів, однак протеїназам приділяється визначальна

роль [6]. До них зараховують каспази, кальпаїни тощо. Кальпаїни — кальційзалежні цистеїнові протеїнази, реалізують свою дію шляхом розщеплення білків цитоскелета, ядерного матриксу, деяких факторів транскрипції, ін. m-кальпаїн здатен безпосередньо активувати ефекторну каспазу 3. Активація кальпаїнів у клітині приводить до уповільнення апоптозу.

За умов оксидативного стресу в ушкодженні міокарда можлива і участь тоніну, яка проявляється на фоні відсутності змін активності хімази [7].

Регуляція активності протеїнази, у тому числі хімази, тоніну, кальпаїнів відбувається за участі інгібіторів протеїнази: α -1-інгібітора протеїнази (α -1-ІП), α -2-макроглобуліну (α -2-МГ), які за класифікацією є серпінами [6]. Механізми дії серпінів пов'язані з месенджерними системами, що активуються при поглинанні клітиною комплексу «серпін-протеїназа-рецептор α -2-МГ»,

і є апоптогенними. Таким шляхом до клітини можуть потрапляти протеолітичні ферменти, що мають достатньо велике значення у запуску апоптозу.

Мета роботи — вивчити окремі вазоконстрикторні й апоптогенні особливості патогенезу СН на основі дослідження активності протеїназ, нетрипсиноподібних протеїназ (НТПП), тоніну, кальпаїнів та їх інгібіторів, α -1-ІП, α -2-МГ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 26 хворих на СН. Від усіх хворих спочатку отримано інформаційну згоду на обстеження. Групу СН ІА утворили 16 пацієнтів (7 чоловіків і 9 жінок, середній вік $(64,5 \pm 2,8)$ року), СН ІБ — 10 хворих (8 чоловіків, 1 жінка, середній вік — $(60,5 \pm 4,5)$ року). Діагноз СН встановлювали згідно з класифікацією, затвердженою Наказом МОЗ України № 54 від 14.02.2002 р. Контрольна група — 16 здорових осіб (9 жінок, 7 чоловіків, середній вік $(34,8 \pm 1,9)$ року).

Досліджували загальну активність нейтральних протеїназ, НТПП, активність тоніну, кальпаїнів, α -1-ІП, α -2-МГ у сироватці крові високочутливим (10^{-9} – 10^{-10} г) ферментативним методом. Принцип методу базується на використанні як субстрату протеолітичної реакції іммобілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрону), який завчасно був кон'югований із субстратним білком [8]. Для визначення активності протеїназ, НТПП, кальпаїнів, α -1-ІП як субстрат використовували альбумін сироватки бика (БСА).

Для визначення НТПП (хімаза, простатоспецифічний антиген, частково тонін тощо, без катепсину G) перед протеолітичною реакцією проводили окремо пригнічення трипсиноподібних ферментів, таких як трипсин, сироватковий калі-

креїн, плазмін, частково тонін (має і трипсин-, і хімотрипсиноподібну активність), додаванням 1:1 за об'ємом соєвого інгібітора трипсину (СІТ) у концентрації 0,01 мкг/мл; інкубація — 5 хв при 37 °С.

Для визначення активності кальпаїнів досліджували зразки вносили в лунки полістиролової плашки з іммобілізованим комплексом пероксидази хрону з БСА в дублікаті, потім до одного додавали CaCl_2 і цистеїн з отриманням кінцевих концентрацій 5 мМ, до другого — етилендіамінтетраацетат (ЕДТА) з отриманням кінцевої концентрації 10 мМ. Контрольними зразками служили розчини трипсину. Інкубували при 37 °С протягом 15 хв.

Для визначення трипсинінгібіторної активності α -1-ІП перед протеолітичною реакцією окремо проводили реакцію зв'язування інгібітора з трипсином у концентрації 8 мкг/мл протягом 15 хв при 20 °С. Для визначення рівня α -2-МГ як субстрат використовували протамінсульфат. Після проведення реакції утворення комплексу протеїназа-інгібітор протеїназ до реакційної суміші додавали 1:1 за об'ємом СІТ у концентрації 150 мкг/мл та інкубували 5 хв при 37 °С для зв'язування вільних протеїназ. Рівень α -2-МГ у досліджених зразках розраховували за активністю трипсину, зв'язаного з α -2-МГ.

Після видалення продуктів реакції проводили оцінку рівня зазначених показників за залишковою активністю маркерного ферменту і виражали в грамах на літр трипсину з перерахунком часу протеолітичної реакції на годину.

Для визначення активності тоніну перед протеолітичною реакцією пригнічували активність калікреїн-подібних ферментів у дослідних зразках додаванням 1:1 за об'ємом апротиніну (20 мкг/мл) та інкубували 5 хв при 37 °С. Як субстрат використовували про-

тамінсульфат. Результати виражали в Е (мікромоль субстрату за хвилину).

У дослідженнях використовували пероксидазу хрону, БСА, протамінсульфат, хлорид кальцію, ЕДТА, полістиролові плашки стріпові (Росія), СІТ виробництва "Reanal" (Угорщина), трипсин фірми Spofa (Чехія) і фотометр-аналізатор імуноферментний Humanreader № 2106-1709 фірми "Human" (Німеччина).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом Стьюдента — Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на СН виявлено зниження активності протеїназ, НТПП, кальпаїнів, α -2-МГ на фоні активації тоніну, α -1-ІП (таблиця). Вірогідні зміни загальної активності протеїназ, НТПП, кальпаїнів, трипсинінгібіторної активності α -1-ІП відзначені в обох групах хворих, α -2-МГ — у хворих на СН ІА, активності тоніну — у хворих на СН ІБ. Слід зазначити, що аналіз результатів проведено без урахування статі через відсутність відмінностей в активності НТПП між чоловіками та жінками із серцево-судинними захворюваннями.

Зниження активності протеїназ, НТПП, кальпаїнів, α -2-МГ вказує на виведення комплексів вказаних протеїназ з α -2-МГ із організму, що зумовлено тривалим формуванням патологічного стану організму, його природною реакцією на зовнішній вплив стрес-факторів [9].

Пригнічення активності протеїназ вказує на зменшення інтенсивності реакцій обмеженого протеолізу, необхідної стадії процесу біосинтезу білка. Пригнічення процесів біосинтезу білка і стимуляція апоптозу належать до основних ефектів цитокінів. Ініціа-

Активність протеїназ, НТПП, тоніну, кальпаїнів, α -1-ІП та α -2-МГ у хворих на серцеву недостатність

Досліджені показники	Контроль	СН ІА	СН ІБ
Загальна активність протеїназ, г/(л год)	0,015±0,004	0,0033±0,0004***	0,0034±0,0003***
Активність НТПП, г/(л год)	0,015±0,002	0,0032±0,0003***	0,0034±0,0002***
Активність тоніну, Е	0,0005±0,0002	0,0009±0,0002	0,0013±0,0003**
Активність кальпаїнів, г/(л год)	0,657±0,105	0,029±0,005***	0,054±0,016***
Активність α -1-ІП, г/(л год)	7,473±0,006	7,916±0,019***	7,961±0,021***
Активність α -2-МГ, г/(л год)	1,582±0,290	1,007±0,169**	1,195±0,130

Примітка. **, *** — ступінь вірогідності відмінностей порівняно з контролем, $P < 0,01$, $P < 0,001$ відповідно.

торами синтезу цитокінів вступають вільні радикали, які гіперпродукуються ушкодженими міоцитами скелетних м'язів і судин, ендотеліоцитами, кардіоміоцитами, що перебувають у стані гіпоксії. На фоні вираженої активації фактора некрозу пухлин- α й інших прозапальних цитокінів у хворих спостерігається зменшення маси тіла, зумовлене, головним чином, гіпотрофією скелетних м'язів, що є останнім резервом для приведення потреб організму в кисні та поживних речовинах у відповідність до критично обмежених можливостей їхньої доставки. Однак одночасно відбувається активація апоптозу та катаболічних процесів у міокарді, що не дає шансів збалансувати ситуацію.

Ключову роль у механізмах поступового зношування міокарда і розвитку його недостатності відіграє порушення енергоутворення в мітохондріях [10]. Компенсаторне посилення анаеробного гліколізу підвищує концентрацію іонів H^+ , що порушує зв'язування іонів Ca^{2+} з міофібрилами через кальційрецепторний протеїновий комплекс і призводить до зниження скорочувальної здатності міокарда. Знижується ефективність кальцієвого насоса саркоплазматичного ретикула, Na/Ca -обміну, сповільнюється відтік Ca^{2+} із міоплазми. Це може спричинити зниження рівня кальцію в крові, що прямо корелює з активністю кальпаїнів і зумовлює зменшення загальної активності протеїназ. Не-

стача кальцію у міоплазмі, у свою чергу, роз'єднує окиснення і фосфорилування в мітохондріях, як наслідок, виникає зниження АТФ і ефективності використання кисню, що призводить до порушення серцевої функції. Зниження рівня кальпаїнів у клітині спричинює прискорення апоптозу [6].

Зменшення активності НТПП у комплексі з α -2-МГ може бути безпосередньо пов'язане з тим фактом, що до складу НТПП входять такі протеїнази, як хімаза, тонін, які пригнічуються α -2-МГ.

Зростання активності тоніну на фоні зниження рівня НТПП вказує на зумовленість змін рівня НТПП більшим вкладом хімази, на відміну від тоніну. До того ж, враховуючи участь хімази, тоніну в утворенні АП, можна твердити про вичерпаність резервів вивільнення хімази за умов тривалого формування патологічного процесу і компенсаційне включення тоніну в подальший розвиток тканинних вазоконстрикторних ефектів. Вірогідне зростання активності тоніну у хворих на СН ІБ вказує на прогресування вазоконстрикторних змін саме у пацієнтів із більш тяжким характером захворювання. Крім того, зниження активності α -2-МГ у хворих із СН ІБ порівняно з СН ІА може також зумовлювати активацію тоніну.

Зниження активності α -2-МГ вказує на вивільнення та/або зменшення його рецепторів, що може сприяти активації апоптогенних механізмів, пов'язаних із поглинанням кліти-

ною комплексів «серпін-протеїназа-рецептор α -2-МГ», і з спричиненням потрапляння у клітини протеолітичних ферментів (еластаза, хімотрипсин, катепсини тощо) [6]. Активація протеїназ у клітинах тканин може з часом призводити до їх витрачання на розвиток деструктивних змін і зумовлювати зниження активності протеїназ у крові.

Зростання активності α -1-ІП на фоні зниження рівня α -2-МГ пов'язане з тим, що α -2-МГ першим включається в реакцію пригнічення надлишкової активності протеїназ і в результаті відзначається компенсаторне зростання активності α -1-ІП. Крім того, α -1-ІП здатен зв'язуватися зі стресовими білками, а на фоні тривалого формування патологічного стану, в результаті дії окремих стрес-факторів відбувається стимуляція його синтезу та/або вивільнення гепатоцитами та мононуклеарними клітинами, що призводить до збільшення рівня α -1-ІП.

Висновки

У хворих на СН зниження активності протеїназ, НТПП, кальпаїнів, α -2-МГ вказує на виведення комплексів протеїназ з α -2-МГ із організму, стимуляцію, розвиток і прискорення апоптозу. Активація тоніну більш виражена при СН ІБ і свідчить про суттєвий розвиток тканинних вазоконстрикторних змін. Зростання активності α -1-ІП обумовлене зниженням рівня α -2-МГ і необхідністю регуляції надлиш-

кової активності тоніну та має більш результативний характер у хворих на СН ІА.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Малая Л. Т., Горб Ю. Г.* Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. — Х.: Торсинг, 2002. — 768 с.

2. *Interactions of angiotensin II with NAD(P)H oxidase, oxidant stress and cardiovascular disease / D. G. Harrison, H. Cai, U. Landmesser et al. // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2003. — Vol. 4, N 2. — P. 51-61.*

3. *Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure / S. Reiken, X. H. Wehrens,*

J. A. Vest et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 107, N 19. — P. 2459-2466.

4. *Mattson M. P., Kroemer G.* Mitochondria in cell death: novel targets for neuroprotection and cardioprotection // *Trends. Mol. Med.* — 2003. — Vol. 9, N 5. — P. 196-205.

5. *Воронков Л. Г.* Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром // *Укр. терапевт. журнал.* — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 17-20.

6. *Протеолитические ферменты и апоптоз / К. Н. Веремеенко, В. Е. Досенко, В. С. Нагибин и др. // Укр. біохім. журнал.* — 2003. — Т. 75, № 6. — С. 10-24.

7. *Самохина Л. М., Самохин А. А.* Химаза, тонин и эластаза у крыс при окислительном стрессе, вызванном

введением хлорида кобальта // *Укр. біохім. журнал.* — 2001. — Т. 73, № 5. — С. 47-51.

8. *Самохина Л. М., Дубинин А. А.* Способ определения активности протеиназы или их ингибиторов в биологических жидкостях. — Патент России № 1655991.

9. *Самохина Л. М., Гольдрин Е. Н., Ермакович И. И.* Химаза в системе протеиназа — ингибитор протеиназа в патогенезе гипертонической болезни // *Врач. дело.* — 2002. — № 2. — С. 31-34.

10. *Целуйко В. И., Кравченко Н. А.* Биохимические механизмы развития сердечной недостаточности // *Укр. терапевт. журнал.* — 2004. — № 4. — С. 70-76.

УДК 616.12-008.46-092:577.156.1

Л. М. Самохина, С. О. Лазарева, В. І. Волков

ОСОБЛИВОСТІ УЧАСТІ ТОНІНУ І КАЛЬПАЇНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Вивчено окремі вазоконстрикторні й апоптогенні особливості патогенезу серцевої недостатності (СН). У хворих на СН досліджено активність нейтральних протеїназ, не-трипсиноподібних протеїназ (НТПП), тоніну, кальпаїнів, α -1-інгібітора протеїназ (α -1-ІП), α -2-макроглобуліну (α -2-МГ) в сироватці крові високочутливим (10^{-9} – 10^{-10} г) ферментативним методом. Виявлено зниження рівня протеїназ, НТПП, кальпаїнів, яке зумовлене їх виведенням у комплексі з α -2-МГ із організму, прискоренням апоптозу. Активація тоніну виражена при СН ІІБ і свідчить про розвиток вазоконстрикторних ефектів. α -1-ІП є ефективним у регуляції активності тоніну при СН ІА.

Ключові слова: тонін, кальпаїни, α -1-інгібітор протеїназ, α -2-макроглобулін, серцева недостатність.

UDC 616.12-008.46-092:577.156.1

L. M. Samokhina, S. O. Lazareva, V. I. Volkov

FEATURES OF TONIN AND CALPAINS PARTICIPATIONS IN PATHOGENESIS OF HEART FAILURE

Some vasoconstrictive and apoptogenic features of heart failure (HF) pathogenesis are studied. Neutral proteinase, nonglycine like proteinase (NTPP), tonin, calpains, α -1-proteinase inhibitor (α -1-PI), α -2-macroglobulin (α -2-MG) activities in blood serum were investigated with high-sensitivity (10^{-9} – 10^{-10} g) enzymatic method in the patients with HF. The decrease in proteinase, NTPP, calpains are revealed, that is caused by removing of proteinase complexes with α -2-MG from organism, apoptosis acceleration. The tonin activation is expressed at HFIIБ and testifies to development of vasoconstriction effects. The α -1-PI is effective in tonin activity regulation at HFIA.

Key words: tonin, calpains, α -1-proteinase inhibitor, α -2-macroglobulin, heart failure.

УДК 615.225.3+615.275:616.152.22

Т. І. Кметь, канд. мед. наук,

О. Г. Кметь, канд. мед. наук,

В. П. Польвий, канд. мед. наук

ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ ПІРАЦЕТАМУ І МЕМАНТИНУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ БІЛКОВОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИГІПОКСАНТНОГО ЗАХИСТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці,
ДП НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України, Чернівці*

Вступ

Зменшення тривалості життя населення промислово розвинених країн прямо пов'язане

зі зростанням кількості церебральних патологій [6]. Патологічні стани головного мозку, такі як інсульт, хронічна цереброваскулярна недостат-

ність, постгіпоксична енцефалопатія призводять до зниження соціальної активності людини. Відомо, що в механізмі розвитку цих станів важливу

роль відіграє активація вільнорадикальних процесів, яка стає причиною окисної модифікації білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, а в подальшому — порушення генерації, провідності нервового імпульсу [3].

Вивчення та систематизація нових проявів фармакодинаміки, у тому числі й механізмів дії вже відомих лікарських препаратів, дозволяє поширити спектр показань до їх призначення та поповнити арсенал засобів фармакотерапії вищеперерахованих захворювань.

Мета дослідження — вивчити вплив поєданого й окремого застосування пірацетаму та мемантину на стан перекисного окиснення білків і активність ферментів антигіпоксантичного захисту за умов гострої гіпоксії.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих безпородних білих щурах-самцях масою 0,20–0,22 кг. Тварин утримували при температурі 20–24 °С на стандартному збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води. До початку досліджень визначали стійкість щурів до гострої гіпобаричної гіпоксії та в подальшому використовували лише середньостійких тварин.

Пірацетам («Дарниця», Україна) та мемантин («Мерц», Німеччина) вводили одноразово внутрішньочеревинно дозами відповідно 200 [1; 4] і 10 мг/кг [2] перед моделюванням гіпоксії.

Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали за допомогою проточної барокамери шляхом розрідження повітря до величин, що еквівалентні висоті 12 000 м, зі швидкістю 50 м/с. На «висотному плато» щурів витримували до моменту другого агонального вдиху, після чого здійснювали

«спуск» на попередню нульову висоту, відновлюючи нормальний атмосферний тиск і життєдіяльність тварин.

Евтаназію щурів виконували шляхом декапітації через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії та швидко забирали мозок, який зберігали в рідкому азоті до проведення подальших досліджень. Вміст продуктів пероксидного окиснення білків (ПОБ) і стан антигіпоксантичних ферментів досліджували в гомогенаті тканин фронтальної кори, блідій кулі, хвостатого ядра, гіпокампа. Продукти білкової пероксидації визначали за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразиним за методом І. Ф. Мещишена [5]. Аліфатичні альдегіді і кетон-динітрофенілгідрозони розраховували у наномолях 2,4-динітрофенілгідрозонів на 1 г білка тканини. Антигіпоксантичну дію препаратів оцінювали за активністю Na^+ , K^+ -АТФази [7], яка є ключовим ферментом нейронів і характеризує стан енергетичного обміну клітини. Активність Na^+ , K^+ -АТФази виражали в наномолях P_i , що утворився за 1 хв на 1 мг білка. Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), яка характеризує ступінь утворення лактату та порушення енергетичного обміну при гіпоксії [8], визначали за колориметричним методом і виражали в наномолях НАДН, який утворився за 1 хв на 1 мг білка [7].

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами експериментальних досліджень встановлено, що вміст продуктів окиснювальної модифікації білків після гіпоксії (табл. 1) вірогідно збільшувався у 1,5 разу у корі та гіпокампі, у 1,7 разу — у блідій кулі та хвос-

татому ядрі порівняно з контролем. Одночасно значно пригнічувалась активність Na^+ , K^+ -АТФази у досліджуваних групах тварин. Так, ця активність реєструвалася нижчою в корі головного мозку в 1,5 разу ($P < 0,05$), гіпокампі — у 2,2 разу ($P < 0,05$) та хвостатому ядрі — в 1,4 разу ($P < 0,05$). Активність ЛДГ (табл. 2) вірогідно зростала у постгіпоксичних тварин порівняно з даними групи контролю у корі головного мозку в 1,7 разу, гіпокампі — в 1,2 разу, блідій кулі — в 2,2 разу та в 5,9 разу — у хвостатому ядрі.

Окреме застосування досліджуваних препаратів по відношенню до гіпоксії знижувало вміст продуктів білкової пероксидації у досліджуваних структурах головного мозку в середньому в 1,5 разу ($P < 0,05$). Водночас активність Na^+ , K^+ -АТФази зростала у корі головного мозку в 1,9 разу ($P < 0,05$), гіпокампі — 2,4 разу ($P < 0,05$), блідій кулі — 1,5 разу ($P < 0,05$) та хвостатому ядрі — в 1,7 разу ($P < 0,05$). Показники активності ЛДГ у щурів, яким вводили пірацетам перед гіпоксією, виявилися нижчими, ніж у постгіпоксичних тварин: у корі головного мозку в 1,3 разу ($P < 0,05$), гіпокампі, блідій кулі та хвостатому ядрі — в 1,2 разу ($P < 0,05$). Активність даного ферменту вірогідно зменшувалась у групі тварин, яким перед гіпоксією вводили мемантин: у корі головного мозку та гіпокампі в 1,3 разу, блідій кулі та хвостатому ядрі — в 1,2 разу порівняно з постгіпоксичними групами.

Комбіноване введення пірацетаму та мемантину перед гіпоксією сприяло зниженню вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків у корі головного мозку в 1,8 разу ($P < 0,05$), гіпокампі — в 2,2 разу ($P < 0,05$), блідій кулі — в 2 рази ($P < 0,05$) та хвостатому ядрі — в 2,2 разу ($P < 0,05$) порівняно з даними постгіпо-

Вміст продуктів окиснювальної модифікації білків і активність Na⁺, K⁺-АТФази у досліджуваних структурах головного мозку при поєднаному введенні пірацетаму та мемантину перед моделюванням гострої гіповаричної гіпоксії, M±m, n=7

Досліджувані структури	Контроль (нормоксія)	Гіпоксія	Пірацетам і гіпоксія	Мемантин і гіпоксія	Пірацетам + мемантин і гіпоксія
Продукти окиснювальної модифікації білків, нмоль, 2,4-динітрофенілгідразону / г білка					
Кора головного мозку	10,870±0,333	16,320±0,704*	11,780±0,574**	12,560±0,290*,**	8,980±0,483*,***♦
Гіпокамп	10,870±0,523	16,020±0,379*	11,840±0,390**	10,910±0,452**	7,370±0,384*,***♦
Бліда куля	6,600±0,380	11,010±0,372*	7,320±0,274**	7,520±0,274**	5,500±0,221*,***♦
Хвостате ядро	3,200±0,300	5,530±0,323*	3,440±0,210**	3,390±0,180**	2,470±0,250**,#♦
Активність Na ⁺ , K ⁺ -АТФази, мкмоль P _i / (хв · мг білка)					
Кора головного мозку	10,190±0,381	6,780±0,434*	9,370±0,533**	9,290±0,798*,**	12,860±0,602*,***♦
Гіпокамп	2,760±0,164	1,260±0,127*	1,400±0,154*	1,890±0,072*,**	3,020±0,084***♦
Бліда куля	8,730±0,312	9,270±0,323	13,780±0,564*	12,200±0,376*	15,470±0,354***♦
Хвостате ядро	2,740±0,264	1,910±0,078*	3,200±0,237**	2,650±0,246*,**	4,880±0,183*,***♦

Примітка. У табл. 1 і 2: * — зміни вірогідно відрізняються від показників контролю (нормоксії); ** — показники вірогідно відрізняються від показників постгіпоксичної групи тварин; # — показники вірогідно відрізняються від показників тварин, яким до гіпоксії попередньо вводили пірацетам; ♦ — показники вірогідно відрізняються від показників тварин, яким до гіпоксії попередньо ввели мемантин.

Таблиця 2

Активність лактатдегідрогенази, нмоль НАДН / (хв · мг білка) у досліджуваних структурах головного мозку при поєднаному введенні пірацетаму та мемантину перед моделюванням гострої гіповаричної гіпоксії, M±m, n=7

Групи тварин	Кора головного мозку	Гіпокамп	Бліда куля	Хвостате ядро
Контроль	12,37±0,33	24,25±0,92	8,50±0,29	2,82±0,57
Гіпоксія	21,38±0,39*	30,22±0,70*	18,93±0,44*	16,88±0,42*
Пірацетам і гіпоксія	16,98±0,31*,**	25,31±0,35**	15,34±0,28*,**	13,68±0,30**
Мемантин і гіпоксія	16,79±0,49*,**	23,72±0,46**	15,23±0,28*,**	13,98±0,40**
Пірацетам + мемантин і гіпоксія	13,09±0,46***♦	20,86±0,39***♦	12,74±0,38***♦	9,36±0,25***♦

кисличних тварин. Активність Na⁺, K⁺-АТФази у досліджуваних групах щурів вірогідно зростала у корі головного мозку, гіпокампі, блідій кулі, хвостатому ядрі відповідно у 1,9; 2,4; 1,7; 2,6 рази. Показник активності ЛДГ вірогідно знижувався у корі головного мозку в 1,6 рази, гіпокампі — в 1,4 рази, блідій кулі — в 1,5 рази та хвостатому ядрі — в 1,8 рази порівняно з постгіпоксичними тваринами.

Однією з перших реакцій тканини мозку на зниження мозкового кровообігу є активація анаеробного гліколізу і

розвиток лактат-ацидозу, що і підтвердило наше дослідження. Застосування досліджуваних лікарських засобів приводить до зниження активності даного ферменту. Отриманий результат показує ефективність застосування досліджуваних препаратів за умов гіпоксії. Обмеження доступу кисню та глюкози до нервових і гліальних клітин порушує процеси окиснювального фосфорилування. Ці порушення спричинюють швидке зниження концентрації макроергічних фосфатів усередині клітини і пригнічення активності, в

першу чергу, Na⁺, K⁺-АТФази, вирівнювання іонних градієнтів між позаклітинними та внутрішньоклітинними просторами. Введення пірацетаму та мемантину підвищувало активність даного ферменту в досліджуваних структурах головного мозку тварин, що підтверджує припущення про антигіпоксичні властивості препаратів при їхньому поєднаному введенні за умов гострої гіпоксії.

На основі отриманих результатів щодо зниження вмісту продуктів білкової пероксидації при поєднаному вве-

денні досліджуваних лікарських препаратів можна стверджувати, що поєднане введення пірацетаму та мемантину підвищує стійкість нейронів до дії гіпоксичного ушкодження. Вважається [9], що окиснення білків є більш надійним маркером окиснювальних ушкоджень тканин, ніж ПОЛ, тому що продукти окиснювальної модифікації білків більш стабільні порівняно з ПОЛ.

Отже, поєднане введення статевозрілим тваринам пірацетаму та мемантину за умов гострої гіпобаричної гіпоксії істотніше знижує вміст продуктів пероксидного окиснення білків, активність лактатдегідрогенази та підвищує активність Na^+ , K^+ -АТФази.

Висновки

1. Гостра гіпоксія спричинила підвищення вмісту продуктів пероксидного окиснення білків і активності лактатдегідрогенази та зниження активності Na^+ , K^+ -АТФази у досліджуваних структурах головного мозку тварин.

2. Поєднане введення пірацетаму та мемантину перед гострою гіпобаричною гіпоксією сприяло зниженню вмісту

продуктів окиснювальної модифікації білків, активності лактатдегідрогенази та нормалізації активності Na^+ , K^+ -АТФази.

Перспективи подальших досліджень. Поєднане введення пірацетаму та мемантину на тварин старшого віку за умов гострої гіпоксії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз пирацетама* / Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, Г. Г. Борликова и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 2000. — Т. 63, № 2. — С. 9-11.

2. *Гмиро В. Е., Сердюк С. Е.* Поиск избирательных блокаторов NMDA и AMPA/каинатных рецепторов в ряду бис-амониевых соединений с адамантильными радикалами. — Там же. — № 1. — С. 7-13.

3. *Spanagei R., Eilbacher B., Wilke R.* Memantine-induced dopamine release in the prefrontal cortex and striatum of the rat — a pharmacokinetic microdialysis study // Eur. J. Pharm. — 1994. — Vol. 262. — P. 21-26.

4. *Кметь О. Г.* Вплив різних доз пірацетаму на стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги головного мозку за гострої гіпоксії // Буков. мед. вісник. — 2004. — Т. 8, № 3. — С. 164-168.

5. *Мецишен І. Ф.* Метод визначення окислювальної модифікації білків

плазми (сироватки) крові // Там же. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 156-158.

6. *Ноотропна активність похідних 4-гідразинохіназоліну при судомних та гіпоксичних ушкодженнях головного мозку* / І. В. Сидорова, Н. О. Нестерова, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко // Клін. фармація. — 2005. — Т. 9, № 1. — С. 35-40.

7. *Роль гиперлактатдегидрогеназмии в индукции метаболических нарушений в организме* / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, Г. М. Баишева и др. // Вопросы мед. химии. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 469-476.

8. *Внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз сенсорних нейронів при гіпоксичних впливах* / П. Костюк, Р. Станіка, Л. Коваль, О. Лук'янець // Фізіолог. журнал. — 2003. — Т. 49, № 3. — С. 3-10.

9. *Дубініна О. Ю.* Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків // Мед. хімія. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 5-12.

УДК 615.225.3+615.275:616.152.22

Т. І. Кметь, О. Г. Кметь, В. П. Польовий

ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ ПІРАЦЕТАМУ І МЕМАНТИНУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ БІЛКОВОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИГІПОКСАНТНОГО ЗАХИСТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

На статевозрілих самцях безпородних білих щурів було вивчено вплив пірацетаму і мемантину при їх окремому та поєднаному введенні на вміст продуктів білкової пероксидації, активність Na^+ , K^+ -АТФази та лактатдегідрогенази головного мозку за умов гострої гіпоксії. Встановлено, що гостра гіпоксія сприяла вірогідному збільшенню показника окиснювальної модифікації білків, активності лактатдегідрогенази та зниженню активності Na^+ , K^+ -АТФази порівняно з контрольною групою тварин. Поєднане введення пірацетаму та мемантину перед гіпоксією краще знижувало вміст продуктів білкової пероксидації, активність лактатдегідрогенази та підвищувало активність Na^+ , K^+ -АТФази, ніж окреме застосування даних препаратів.

Ключові слова: пірацетам, мемантин, гостра гіпоксія.

UDC 615.225.3+615.275:616.152.22

T. I. Kmet, O. G. Kmet, V. P. Polyoviy

INFLUENCE OF SIMULTANEOUS PYRACETAM AND MEMANTIN INTRODUCTION ON PRODUCTS PROTEIN PEROXIDATION CONTENTS AND ACTIVITY ANTYPHOXANT PROTECTION OF THE CEREBRUM AT ACUTE HYPOXIA

On preadolescent male white rats the influence of pyracetam and memantin was investigated at their incorporated introduction of peroxide protein oxidation, Na^+ , K^+ -ATPase activity, lactatedehydrogenase activity in the main brain by modeling acute hypobaric hypoxia. It is established that acute hypoxia assists authentic increase in the level of secondary products of peroxide protein oxidation, lactatedehydrogenase activity and decrease in Na^+ , K^+ -ATPase activity in comparison with the control group of animals. The simultaneous pyracetam and memantin introduction after hypoxia authentically reduces the level of secondary products of peroxide protein oxidation, lactatedehydrogenase activity and raises activity of Na^+ , K^+ -ATPase in comparison with the separated application of the drugs.

Key words: pyracetam, memantin, acute hypoxia.

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА З ПОЗИЦІЙ ПСИХОНЕЙРОІМУНОЛОГІЇ

*Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова
АМН України, Одеса*

Офтальмопатологія аутоімунного генезу — синдром сухого ока (ССО) має значну поширеність у всіх цивілізованих країнах світу, а нині, у зв'язку з триваючим несприятливим впливом екологічних і соціальних факторів на психоемоційний та імунологічний статус населення України, продовжує зростати кількість хворих із цією патологією у нашій країні.

Офтальмологічна практика показує, що в зв'язку з відсутністю у пацієнтів із порушенням лакримального статусу специфічних скарг і невірогідною інтерпретацією лікарем клінічних симптомів, які виявляються при синдромі сухого ока, правомірний діагноз встановлюють не раніше, ніж через 5–6 років від початку захворювання, вже на стадії незворотних змін із боку слюзопродукції при наявності прогресуючого дистрофічного ураження епітелію кон'юнктиви і рогівки [1].

Щодо етіології та патогенезу ССО ще багато питань і дотепер залишаються не з'ясованими й не достатньо визначеними, що ускладнює розробку актуальної проблеми пошуку адекватних і ефективних підходів до лікування сухого ока.

Перспектива розв'язання цієї проблеми лежить у площині розробки сучасних об'єктивних психофізіологічних і імунодіагностичних прийомів для встановлення своєчасного і правомірного діагнозу, що буде сприяти реалізації диференційованого підходу до лікування ССО і призначенню

для кожного конкретного пацієнта адекватної патогенетично орієнтованої терапії.

Хвороба Шегрена (ХШ) є одним із типових прикладів аутоімунної патології, при якій спостерігається наявність антитіл до аутоантигенів епітелію протоків слинних залоз, до ядерних антигенів, до клітин щитоподібної залози, до мітохондрій і до IgG-класу (ревматоїдний фактор). Серологічні дослідження при ХШ визначають таку поширеність щодо відсотка позитивних аутоімунних реакцій: до IgG — у 75 % випадків; до ядерних антигенів — у 56 %; до аутоантигенів щитоподібної залози — у 45 %; до аутоантигенів епітелію шлунка — у 14 % [10]. Однак дотепер відсутні дані, які дозволяють чітко вказати на наявність і ступінь аутосенсibiliзації організму до антигенів епітелію кон'юнктиви очного яблука у хворих із ССО, а відтак патогенетична роль цієї провідної ланки у патогенезі аутоімунних уражень кон'юнктиви при ХШ залишається не визначеною. А втім, за клінічними і морфологічними проявами ХШ характеризується саме «загибеллю» спеціалізованих клітин епітелію кон'юнктиви, що може відбуватися тільки в результаті залучення механізмів специфічного апоптозу, а в реалізації цих механізмів клітинним аутоімунним реакціям гіперчутливості уповільненого типу належить провідна роль. Вважається, що аутоімунне ураження слинних залоз при ХШ відбувається в ре-

зультаті наявності перехресно реагуючих антигенів (ПРАГ) епітелію протоків слинних і слинних залоз [9]. Аутоімунний процес призводить до зниження слюзопродукції, через що порушується трофіка кон'юнктиви, рогівки, а остаточною наслідком патологічного процесу стає клінічне формування синдрому сухого ока, який слід вважати результатом імунопатологічного конфлікту, що розгортається в спеціалізованих тканинах органа зору.

Послідовність розгортання імунопатологічного конфлікту в спеціалізованих тканинах кон'юнктиви і рогівки може бути з патогенетичної точки зору такою. Оскільки аутоімунні реакції є суто специфічними і при втраті автотолерантності до антигенів (АГ) власних тканин, як правило, виявляються аутоантитіла широкого спектра, то за цих умов аутоімунне ураження клітин кон'юнктиви може відбуватися разом із аутоімунним ушкодженням спеціалізованих нейроструктур мозку, ендокринних залоз, зокрема тимусу, що знаходить прояв у аутоімунному ураженні клітин епітелію протоків слинних і слинних залоз. Як показали результати раніше проведених нами клініко-імунологічних досліджень, у хворих на ССО ще на ранніх етапах розвитку захворювання виявляється аутосенсibiliзація організму до АГ рогової оболонки ока, що сприяє прогресуванню цього захворювання [8].

З патофізіологічних позицій ХШ викликає значний науко-

вий інтерес у зв'язку з тим, що, крім ще не до кінця визначених клінічних та імунопатологічних особливостей, властивих їй як органоспецифічному захворюванню, ця автоімунна патологія має і характерні ознаки органонеспецифічного автоімунного ураження. Так, крім антитіл до АГ епітелію слинних і слізних залоз, при ХШ аномально високою є ймовірність наявності автоантитіл до АГ щитоподібної залози й антиядерних органонеспецифічних антитіл. Згідно з даними гістологічних досліджень, патологічні зміни слізних і слинних залоз при ХШ, а саме заміщення спеціалізованих клітинних елементів залоз гранулематозною тканиною, яка містить різні субпопуляції лімфоцитів і плазматичні клітини, мають значну подібність до змін, що спостерігаються при хворобі Хасимото (автоімунний тиреоїдит у поєднанні з іншими ендокринопатіями [10]).

Маємо всі підстави вважати, що через зрив механізмів автотолерантності до органоспецифічних і органонеспецифічних антигенів ХШ варто зарахувати до хвороб дезадаптації, при яких порушення нейроімуноендокринної регуляції в організмі відбуваються на всіх ієрархічних рівнях (від молекулярно-генетичного, клітинного та тканинного до психофізіологічного) і для яких характерна поліорганна недостатність, а саме ознаки і клінічні прояви ендокринопатій автоімунного генезу. На користь цього свідчить те, що автоімунні прояви ХШ у вигляді ССО частіше виникають і найбільш тяжко перебігають у жінок у клімактеричному періоді, коли знижується продукція естрогенів, які беруть активну участь у забезпеченні адаптивних механізмів антиген-структурного (імунного) гомеостазу в організмі.

Беручи до уваги сучасні уявлення про провідне значення психоемоційного стресу в

ініціації нейроімунопатологічних синдромів, сукупність яких охоплюється патогенетичною концепцією дизрегуляторної патології (Г. Н. Крыжановский, 2002), ми також, як і інші дослідники, концептуально дотримуємося тієї думки, що різні клінічні форми прояву автоімунної патології, та зокрема ССО, є наслідком порушення адекватності кооперативних взаємодій основних гомеостатичних регуляторних систем в організмі (нервової, імунної й ендокринної) [3; 6]. З метою визначення індивідуальних особливостей психоемоційного статусу і стану вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих із синдромом Шегрена нами було проведено психологічне тестування й оцінка вегетативного забезпечення діяльності кардіоваскулярної системи у 30 хворих із синдромом Шегрена (вік 55–65 років; жінок — 28, чоловіків — 2). Функціональний стан ВНС визначали за розрахунком вегетативного індексу Кердо (ВІК) (М. В. Вейн, 1998). Психоемоційний статус вивчали за допомогою загальноприйнятих методів психологічного тестування: шкали особистісної та реактивної тривожності за Спілбергером; стандартизованого багатофакторного методу дослідження особистості СБДО, що є модифікацією тесту ММРІ.

Дослідження вегетативного тону показало, що серед обстежених хворих із синдромом ССО у 12 (38 %) пацієнтів була визначена симпатикотонія; при цьому значення вегетативного індексу Кердо в середньому становило $(19,2 \pm 2,2)$ ум. од. (максимальні значення досягли 60,0 ум. од.). Парасимпатикотонія була виявлена у 7 (21 %) хворих; при цьому показники ВІК мали від'ємні значення і становили в середньому $(-28,2 \pm 4,1)$ ум. од. (максимальні значення досягали -70,0 ум. од.). Амфотонія спостерігалася в 7 (27 %) пацієнтів і тільки у 4 (14 %) об-

стежених відзначена нормотонія.

При обстеженні хворих зі ССО за шкалою особистісної та реактивної (ситуативної) тривожності за Спілбергером виявлявся високий рівень як особистісної — $(52,6 \pm 2,2)$ відн. од., так і ситуативної тривожності — $(49,6 \pm 2,0)$ відн. од. При психологічному обстеженні хворих із ССО за методом СБДО визначалося підвищення показників за шкалами невротичної тріади: за 1-ю шкалою — соматизації тривоги в 43 % хворих; за 2-ю шкалою — тривоги і депресивних тенденцій у 37 % пацієнтів; за 3-ю шкалою — конверсійної істерії у 27 %. Крім того, виявлене підвищення за 7-ю і 8-ю шкалами індивідуального профілю особистості, а саме відповідно за шкалою психостенії у 40 % хворих і за шкалою аутизації у 37 % пацієнтів.

Отримані нами результати свідчать про те, що дезадаптуючі особистісні фактори, зокрема підвищення тривожності, депресивних тенденцій, психостенія, акцентуація, і виявлені вегетодисфункції є факторами ризику виникнення синдрому Шегрена і вони безумовно обтяжують клінічні прояви цього соматичного захворювання. Проведені нами дослідження свідчать про те, що порушення в психоемоційному статусі та у стані вегетативної нервової регуляції відіграють значну роль у патогенезі синдрому Шегрена.

Зважаючи на вищезазначене, до комплексного лікування таких хворих доцільно включати індивідуально підібрані адаптогени природного походження, що мають широкий спектр нейротропних та імунореабілітаційних ефектів, а також ті фізіотерапевтичні методи біостимулюючого впливу, які вже добре зарекомендували себе при використанні в повсякденній клінічній практиці (застосування імпульсного електромагнітного поля

(ІЕМП), озонідоотерапії тощо).

Для з'ясування механізмів, що ініціюють «загибель» високоспеціалізованих елементів слізних і слинних залоз при ХШ, необхідні подальші поглиблені доказові дослідження з використанням тестів, що дозволяють не тільки виявляти зміни в спектрі антитіл у хворих із ССО, а й об'єктивно оцінювати стан специфічних і неспецифічних механізмів адаптивного імунітету у цих пацієнтів. За експресією на лімфоцитах тих чи інших пептидних маркерів, що сигналізують про запуск процесів клітинної проліферації (ІПО-38), визначають автоімунне захворювання (CD5) і апоптоз (CD95). Зокрема це стосується апоптозу спеціалізованих епітеліальних клітин, які визначаються за пептидними маркерами анти-цитокератин (пан) і анти-цитокератин-18; експресія останнього характерна для ураження клітин простого, протокового та вузликового епітелію. На підставі цієї інформації можна в кожному конкретному випадку виявлення ознак ССО визначити характер і ступінь виразності автоімунних порушень в організмі хворого. При цьому необхідно проводити зіставлення даних, отриманих при використанні сучасних імунодіагностичних методів (імуноферментний, імунопероксидазний, імуноцитохімічний) з результатами відомих для клініки ССО діагностичних прийомів (імпресійна цитологія; забарвлення флюоресцеїном і бенгальським рожевим; проба Ширмера та інші функціональні проби). Таке зіставлення має певні перспективи в плані розробки об'єктивних клініко-імунологічних критеріїв валідної діагностики та прогнозу цієї офтальмопатології ще на ранніх стадіях розвитку ССО.

Сьогодні правомірним і ефективним методом лікування ССО є використання заміс-

ної терапії, а саме найбільш оптимального представника її — очного гелю «Відизик». Нами отримано патент на клінічне застосування при ССО комплексної очної мазі, до складу якої входять інгредієнти, що впливають на різні ланки патогенезу ССО [7]. А втім слід зауважити, що замісна терапія у хворих із ССО повинна бути складовою частиною тієї комплексної патогенетично орієнтованої терапії, що буде спрямована на корекцію виявлених у кожному окремому випадку ХШ психоемоційних, неврологічних, ендокринних і автоімунних порушень.

Нами представлено проект, метою якого є розробка об'єктивних клініко-імунологічних критеріїв діагностики і прогнозування хвороби Шегрена для впровадження в клінічну практику диференційованого індивідуалізованого підходу до її лікування, зокрема такого автоімунного ураження, як синдром сухого ока. З 40 проектів, що брали участь у конкурсі, проведеному фірмою «Bauch and Lomb» в Україні в 2005 р., наш проект був визнаний найкращим у номінації перспективних майбутніх досліджень і його відзначено 1-ю премією [5].

Як найбільш перспективні нами визначені такі основні завдання, вирішення яких необхідно для подальшої розробки проблеми патогенезу «сухого ока».

1. З'ясування діагностичного і прогностичного значення визначення на лімфоцитах експресії моноклональних антитіл (МКАТ), які специфічно реагують із цитокератинами людини (анти-цитокератин 4, 5, 6, 8, 10, 13, 18), із клітинами простого, протокового та вузликового епітелію (анти-цитокератин-18) на різних стадіях розвитку ССО, у зіставленні з лакримальним статусом пацієнтів за офтальмологічними критеріями (проба Ширмера, час розриву слізної плівки й інші функціональні проби).

2. Визначення (імунопероксидазним методом) характеру експресії в тканинах кон'юнктиви цитокератинів (пан і ЦК-18) і специфічних для IgG класу антитіл (ревматоїдний фактор) при різних стадіях ССО у зіставленні з морфофункціональною картиною прояву дистрофічного процесу в кон'юнктиві та рогівці (імпресійна цитологія, функціональні проби).

3. Дослідження характеру процесів проліферації й апоптозу в спеціалізованих клітинах кон'юнктиви за експресією тих пептидних маркерів, що сигналізують про особливості специфічної внутрішньоклітинної регуляції цих процесів (ІПО-38 і ІПО-4 — маркери відповідно для антигенів проліферуючих клітин і клітин, що зазнали апоптозу), у зіставленні з характером експресії на лімфоїдних клітинах маркерів проліферації та CD95, який сигналізує про ініціацію апоптозу (Fas — АГ).

4. Вивчення особливостей індивідуального гормонального фону в пацієнтів, які страждають на ССО (гіпофізарні гормони, гормони щитоподібної залози, статеві гормони), на основі визначення вмісту зазначених гормонів у сироватці крові (імуноферментний аналіз) у зіставленні з даними про чутливість рецепторного апарату Т-лімфоцитів до цих гормонів (дослідження *in vitro* у тесті «активних» Е-РОК).

5. Оцінка особливостей психоемоційного статусу хворих із ССО на основі загальноприйнятих у клінічній психології тестів, що виявляють рівень стресованості, рівень невротизації та тривожності в зіставленні з рівнем Т-адренорецепції найбільш лабільної у функціональному відношенні субпопуляції «активних» Т-лімфоцитів (цей показник відбиває ступінь активації симпатoadреналової системи). Спосіб оцінки виразності стресової реакції в організмі, який ба-

зується на об'єктивній реєстрації активації САС за рівнем Т-адренорецепції, захищено одержаним нами патентом України).

6. Дослідження стану адаптивного імунітету з використанням МКАТ — CD3, CD4, CD8 і CD19 (відповідно пан-Т-клітинний і маркери субпопуляції Т-клітин) і визначення рівня автосенсибілізації організму до АГ рогової оболонки ока та кон'юнктиви у хворих із ССО на різних стадіях розвитку захворювання.

7. Визначення індивідуальної специфічної реактивності організму на світловий стимул для виявлення особливостей зорової аферентації у хворих із різними стадіями ССО. Нами доведено, що за окулодинамічними параметрами зорової аферентації визначається не тільки функціональний стан акомодційно-конвергентної системи ока, а й здійснюється оцінка індивідуальних особливостей психофізіологічного статусу пацієнта [2]. Нами розроблено спосіб індивідуалізованої інтегральної оцінки психофізіологічного статусу людини на підставі окулодинамічних параметрів зорової аферентації [4], що дозволяє використовувати об'єктивні індикаторні змінні індивідуальної специфічної реактивності організму на світловий стимул (14 параметрів ІСР). Їх доцільно використовувати з прогностичною метою при ССО для виявлення вегетодисфункції та оцінки ефективності застосованої диференційованої комплексної терапії такої розповсюдженої офтальмопатології автоімунного генезу, як синдром сухого ока.

8. Вивчення на основі багатофакторного і регресійного аналізу характеру кореляційних взаємозв'язків між отриманими об'єктивними параметрами, що оцінюють стан нейроімуноендокринної регуляції в організмі хворих із ССО, і даними офтальмологічних, імунологічних і патоморфоло-

гічних досліджень, які виявляють характер і ступінь виразності автоімунного ураження високоспеціалізованих клітин тканин ока (на різних стадіях розвитку ССО).

Таким чином, маємо всі підстави стверджувати, що використання принаймні 7 маркерів для імунодіагностичних тестів, 6 тест-систем для імуноферментного аналізу гормонального фону у пацієнтів, а також експрес-методик оцінки психофізіологічного статусу пацієнтів із ССО, які виявляють індивідуальні особливості основних властивостей нервової системи людини (збудливість, сила, рухливість, лабільність), дозволить одержати такі очікувані для практичного впровадження результати:

— розробити об'єктивні клініко-імунологічні тести діагностики ССО на ранніх стадіях розвитку захворювання і визначити її прогностичне значення;

— запропонувати комплекс об'єктивних параметрів, що виявляють ступінь порушень нейроімуноендокринної регуляції в організмі хворих із ССО і застосувати його з метою оцінки клінічного перебігу захворювання;

— оцінити за об'єктивними клініко-імунологічними критеріями ступінь автоімунного ураження високоспеціалізованих тканин ока — кон'юнктиви і рогівки при різних стадіях розвитку ССО;

— визначити групи ризику розвитку ССО на основі інтегративної індивідуалізованої оцінки психофізіологічного статусу людини;

— розробити адекватні, патогенетично орієнтовані, індивідуалізовані підходи до призначення комплексної терапії для кожного конкретного хворого із ССО з урахуванням порушень у психофізіологічному, імунологічному й ендокринологічному статусі пацієнта, а також характеру і ступеня

виразності дистрофічного процесу в спеціалізованих тканинах ока.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бржеский В. В. Діагностика і лікування синдрому «сухого ока»: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1998. — 40 с.

2. Дегтяренко Т. В. Психомоторна функція людини: рівні аналізу, патерни індивідуальної специфічної реактивності організму на світловий стимул за пупілографічними параметрами // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 2. — С. 99-104.

3. Дегтяренко Т. В., Чаланова Р. І. Варіанти адренергічної імунореактивності організму і резистентність до стресових ушкоджень при опіках очей тяжких ступенів // Досягнення біології і медицини. — 2005. — № 1. — С. 61-65.

4. Дегтяренко Т. В., Ушан О. В. Спосіб індивідуалізованої оцінки психофізіологічного статусу людини на підставі окулодинамічних параметрів зорової аферентації // Декл. Патент № 13099. — Бюл. № 3 від 15.03.2006 р.

5. Degtyarenko T. V., Kogan B. M., Vit V. V., Drozhzhina G. I. // Dry eye. — 2006. — P. 33.

6. Дегтяренко Т. В., Дрожжина Г. І. Стан імунореактивності організму в хворих зі спадковими стромальними дистрофіями рогівки і її особливості при наявності запального компонента // Офтальм. журнал. — 2004. — № 4. — С. 4-10.

7. Очна мазь / Г. І. Дрожжина, О. П. Сотнікова, Б. М. Коган, Г. Б. Абрамова. — Декл. Патент № 7114. — Бюл. № 6 від 15.06.2005 р.

8. Коган Б. М. Застосування імпульсного електромагнітного поля для лікування сухого кератокон'юнктивіту: Дис. ... канд. мед. наук. — 1999. — 156 с.

9. Клінічна імунологія й алергологія. Імунореабілітація. Імунофармакологія // Реф. журнал. — 1998. — № 5-6. — С. 57.

10. Ройт А. Основи імунології. — М.: Світ, 1991. — 328 с.

Виходячи з концептуальних положень психонейроімунології, в роботі викладено сучасні методологічні підходи до подальшого дослідження проблеми патогенезу синдрому сухого ока. Здійснено обґрунтування доцільності використання об'єктивних психофізіологічних та імунологічних показників для визначення патогенетичного значення індивідуальних особливостей реактивності організму в розвитку такої аутоімунної патології, як хвороба Шегрена. Автори доводять доцільність своєчасної діагностики, прогнозування та реалізації диференційованого комплексного підходу до лікування синдрому сухого ока на основі використання експрес-методів оцінки психофізіологічного статусу організму разом з об'єктивною оцінкою стану нейроімуноендокринної регуляції в організмі хворих, що мають клінічні ознаки синдрому сухого ока.

Ключові слова: синдром сухого ока, патогенез, нейроімунологія.

The modern approaches to further investigation of "Dry eye" pathogenesis problem, based on mental-neuroimmunological conception have been stated. The expediency of the objective mental-physiological and immunological criteria application has been substantiated for individual reactivity of the organism studying in case of Sjögren's syndrome development. The results of the research can be applied to express diagnosis, prognosis and also differential complex approach to the "dry eye" treatment, using express-methods as mental-physiological with neuroimmune-endocrine regulation assessments.

Key words: "dry eye" syndrome, pathogenesis, neuroimmunology.

УДК 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Я. С. Гудивок, *д-р мед. наук, проф.*,

Т. А. Бухтіарова¹, *д-р мед. наук, проф.*,

В. П. Даниленко¹, *канд. хім. наук,*

М. Г. Голубсва², *канд. хім. наук*

ЗМІНИ АРХІТЕКТОНІКИ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ І ЇХ КОРЕКЦІЇ АМІЗОНОМ

Івано-Франківський державний медичний університет,

¹*Інститут фармакології і токсикології АМН України,*

²*Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника*

Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, і зокрема гастроентерології, проблема терапії та медикаментозного відновлення структури і функції печінки при її запальних ураженнях залишається ще не вирішеною. Цей орган часто стає об'єктом токсичної агресії, оскільки більшість ксенобіотиків має гепатотропну спрямованість дії або метаболізується в печінці. Нерідко в ролі гепатотоксинів виступають алкоголь, продукти побутової хімії, промислові викиди, що спричиняють забруднення довкілля тощо.

Різноманітність морфологічних і біохімічних змін, притаманних різним формам гепа-

титів, обумовлює особливості їх фармакотерапії. Зокрема, важко піддаються лікуванню ураження, які характеризуються перипортальною локалізацією патологічних змін у печінковому ацинусі, наприклад алкогольні гепатити [1; 2].

З метою захисту печінки за останні роки в Україні створено деякі перспективні синтетичні сполуки, які прискорюють одужання, нормалізують порушені клініко-біохімічні показники. Серед них особливе місце належить амізону — препарату, якому притаманне унікальне поєднання протизапальної, аналгезивної дії з сильним інтерферогенним, противірусним, імуномодулю-

ючим впливом [2]. Клінічні й експериментальні дослідження ефективності амізону при вірусних і токсичних гепатитах встановили його гепатопротекторну дію, що проявлялася покращанням клінічного перебігу захворювання, ранньою нормалізацією показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, параметрів клітинного та гуморального імунітету [3]. Проте вплив амізону на морфологічні особливості перебігу уражень печінки не вивчався.

Метою даної роботи стало дослідження впливу амізону на гістологічну картину печінки щурів при гострому та хронічному токсичних гепатитах.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 53 білих нелінійних щурах зі змодельованими токсичними ураженнями печінки, які відповідають найбільш розповсюдженим клінічним формам гепатитів.

Гострий гепатит (ГГ) спричинювали підшкірним введенням 50%-го олійного розчину тетрахлорметану (ТХМ) з розрахунку 4 мл/кг маси тіла тварин протягом 4 днів.

Хронічний гепатит (ХГ) із фіброзуванням органа моделювали за допомогою комбінованого застосування двох токсинів — 5%-го розчину етанолу, який тварини отримували замість питної води протягом 28 днів, і ТХМ, який вводили щурам усередину двічі на тиждень по 2 мл/кг маси у вигляді 4%-го олійного розчину.

Об'єктами дослідження був амізон у вигляді 2,5%-го ін'єкційного розчину в ампулах по 2 мл, який застосовували з розрахунку 3 мг/кг, і таблетки по 0,25 г, які вводили ентерально дозою 10 мг/кг. Досліджуваний препарат вводили один раз на день протягом 7 діб, починаючи через 24 год після створення моделі гепатиту.

При проведенні морфологічного дослідження оцінювали зовнішній вигляд печінки, консистенцію її тканини. Розраховували масовий коефіцієнт печінки (МКП), який визначали за відношенням маси органа (г), до маси тіла тварин (г) і виражали у відсотках.

Для дослідження гістологічних змін брали шматочки з правої та лівої часток печінки щурів і фіксували їх у розчині нейтрального формаліну. Через 2–3 тиж після фіксації матеріал доводили до блоків за загальноприйнятими методиками. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином. Дослідження проводили під світловим мікроскопом при різних збільшеннях.

Результати дослідження та їх обговорення

Введення ТХМ спричинило тяжке ушкодження печінки. У нелікованих тварин через 7 днів після створення моделі гострого гепатиту на розтині печінка була збільшеною, МКП зріс на 24,7 % ($P < 0,05$) порівняно зі здоровими тваринами (таблиця). Макроскопічно на розрізі орган був крихкої консистенції, брунатно-червоно-жовтого кольору різних відтінків, тьмянний, краї часток потовщені, подекуди злипли.

У тканині печінки при гістологічному дослідженні було виявлено різкі структурні зміни. За ходом судин відмічалися лейкоцитарні інфільтрати. Ураження паренхіми характеризувалося, в основному, ушкодженням центральних часточок. Осередки некрозів були локалізовані частіше в центролобулярних, рідше — в перипортальних зонах. Навколо них виявлялись ознаки зернистої та вакуольної дистрофії. Спостерігалися ділянки дисккомплексації печінкових трабекул.

Гепатоцити центральних ділянок ацинусу збільшені в розмірах, ядра великі, цитоплазма бліда, містила значну кількість ліпідних включень. У проміжних і перипортальних зонах спостерігався поліморфізм гепатоцитів.

Введення амізону як ентерально, так і парентерально справляло відновлюючий вплив на морфологічну картину гострого ТХМ гепатиту. Масовий коефіцієнт печінки

наближався до нормальних величин. На розрізі за кольором і щільністю печінка візуально майже не відрізнялася від такої у здорових тварин.

При зіставленні гістоструктури печінки тварин, яким вводився амізон внутрішньошлунково або внутрішньочеревинно, з нелікованими тваринами спостерігалася чітка тенденція до відновлення архітекtonіки печінки, в першу чергу — зменшення об'єму і ступеня дистрофічних уражень гепатоцитів, зниження судинно-тканинної проникності, поява явищ регенерації та проліферації мезенхімальних елементів. Центральні зони часточок суттєво не відрізнялися за своєю структурою від інших, майже не спостерігалася жирової дистрофії гепатоцитів.

Патологічні зміни морфологічної картини печінки щурів, що отримували амізон, зводилися до помірних гемодинамічних порушень із нерізько вираженими дистрофічними проявами. Спостерігалася незначно виражена дрібновакуольна жирова інфільтрація. Клітинні інфільтрати як внутрішньочасточкові, так і за ходом судин здебільшого були осередковими, в їх складі переважали гістіолімфоцитарні елементи. Відмічався поліморфізм паренхіматозних клітин у всіх зонах часточки, цитоплазма яких мала різну оптичну густину.

Морфологічна картина печінки щурів при алкогольно-ТХМ гепатиті характеризувалася вираженими патологічними змінами архітекtonіки ор-

Таблиця

Вплив амізону на масовий коефіцієнт печінки щурів із різними формами токсичних гепатитів, %, $M \pm m$

Модель	Інтактні тварини	Контроль	Амізон	
			ентерально	парентерально
ГГ	3,47±0,25	4,33±0,14 ¹	3,92±0,23 ²	3,81±0,18 ²
ХГ	3,45±0,16	4,82±0,19 ¹	3,68±0,18 ²	3,76±0,16 ²

Примітка: ¹ — $P < 0,05$ відносно інтактних тварин; ² — $P < 0,05$ відносно контролю.

гана. На розрізі орган збільшений у розмірах, краї часток потовщені, подекуди злипли. Візуально печінка мала темну поверхню, блідий, жовтувато-коричневий колір, капсула напружена. Тканина печінки на розрізі щільна, з великою кількістю білуватих включень. Порівняно зі здоровими тваринами МКП зростав на 40 % ($P < 0,05$) (див. таблицю).

Мікроскопічне дослідження виявило помірно виражене повнокров'я всіх судин: синусоїдних капілярів, центральних вен, вен портальних трактів. Зміни паренхіми характеризувались ураженням як централобулярних, так і перипортальних відділів часточки. Спостерігалася дезорганізація нормальної структури печінкових часточок за рахунок деформації трабекул, у яких гіпертрофовані гепатоцити нерівномірно чергувалися з атрофованими. Відмічався виражений поліморфізм ядер, який поєднувався з осередковою жировою та дифузною білковою (зернистою, вакуольною) дистрофією цитоплазми гепатоцитів, яка місцями переходила в некробіотичні зміни. Ці тяжкі явища дистрофії спостерігалися на фоні виснаження компенсаторних реакцій у вигляді зменшення кількості молодих форм гепатоцитів.

Подекуди ділянки некрозу гепатоцитів були заміщені сполучною тканиною. Спостерігалася значно виражена лімфоплазмодитарна і внутрішньочасточкова лімфоцитарна інфільтрація, що свідчить про наявність запального процесу.

Відзначалися дисциркуляторні зміни ацинусу. Виявлялися групи клітин, які були зруйновані шляхом некрозу і некробіозу. Дегенеративні зміни гепатоцитів мали різний вигляд. У деяких із них не визначалися клітинні мембрани, цитоплазма була дрібнозернистою, місцями вакуолізованою. Інколи залишки цитоплазми оточували бліді ядра. В інших випадках

ушкодження гепатоцитів мали тотальний характер, із повною дисконкомплексацією пластинок. Ядра були зморщеними, гіперхромними, без ядерців. Ділянки некрозу інфільтровані лімфоцитами.

Таким чином, морфологічна картина печінки щурів з алкогольно-ТХМ ураженням поєднує типові ознаки, притаманні кожному токсину. Дані літератури свідчать, що для алкогольного ураження типовою є перипортальна локалізація процесу, жирова дистрофія гепатоцитів, запальна інфільтрація строми, тимчасом як для ТХМ характерним є централобулярний тип ураження з осередками дистрофії та некробіозу [4]. Для обох типів ушкодження як різновидність загибелі клітин характерний апоптоз [5; 6].

Введення амізону справляло нормалізуючий вплив на архітекtonіку печінки.

На розтині тварин, які отримували лікування амізonom ентерально або парентерально, зовнішній вигляд (розміри, колір, консистенція, форма країв) наближався до характеристик здорових щурів. Орган був бурувато-вишневого кольору, пружної консистенції. Порівняно зі здоровими тваринами МКП зростав помірно — в середньому на 7–9 % (див. таблицю).

На фоні лікування амізonom при дослідженні морфологічної будови печінки практично не виявлялись осередки некрозів, порушення трабекулярної структури печінки. Паренхіма зберігала часточкову будову. Значно меншим був ступінь вираженості жирової дистрофії гепатоцитів. Міжчасточкова сполучна тканина була майже не вираженою. Радіальна спрямованість печінкових трабекул у більшості випадків була чітко визначена. Гепатоцити полігональної форми містили велике округле ядро. Центральні вени, а також судини триад були в міру

повнокровні. У мікропрепаратах спостерігалася значна кількість мітозів, що є свідченням поліпшення процесів регенерації. Характерним було значне зменшення лімфоплазматичної інфільтрації портальних трактів печінки щурів. Поряд із цим не виявлялася внутрішньочасточкова лімфоцитарна інфільтрація. Значно зменшилися ознаки дисциркуляторних змін у синусоїдах.

Гістологічна картина печінки при моделюванні уражень цього органа характеризувалася ураженням різних відділів ацинуса, що зумовлено особливістю дії гепатотоксинів [6].

Як відомо, ТХМ ушкоджує гепатоцити переважно центральної зони печінкових часточок [7; 8], що пов'язують із наявністю в ній цитохрому Р-450, який бере участь у здійсненні реакцій по перетворенню різних хімічних сполук [9; 10]. Саме тут проходить перетворення ТХМ, реалізується дезінтоксикаційна функція печінки. Привертає увагу той факт, що при формах гострого ТХМ і хронічного алкогольно-ТХМ експериментальних гепатитів відносно мало виражені ознаки запалення. На думку деяких дослідників [8], це є непрямим свідченням того, що при хімічних, зокрема ТХМ ушкодженнях печінки, поряд із клітинами, які гинуть шляхом некрозу, певна частина їх зазнає змін, характерних для апоптозу. Механізм, який запускається внаслідок хімічних, молекулярно-біологічних і біофізичних процесів, що спостерігаються при дії на гепатоцити високотоксичних ксенобіотиків, зокрема хлоралканів, значною мірою відповідає сукупності молекулярних і клітинних процесів, які являють суть апоптозу — запрограмованої загибелі клітин.

Застосування амізону при токсичних гепатитах сприяє відновленню архітекtonіки печінки, що корелює з отриманим при біохімічних дослі-

дження покращанням показників оксидативного стресу, цитолізу, холестази [2]. Мабуть, притаманна амізону антиоксидантна й антирадикальна властивості протидіють ушкодуючому впливу алкоголю та ТХМ [2; 9]. В умовах ураження паренхіми печінки на перший план у механізмі дії амізону виступає його антиоксидантний, мембраностабілізуючий, протизапальний і генопротекторний ефекти [2; 9]. Виявлені у цього препарату антиапоптозні властивості [10] також можуть виступати як один із факторів його гепатопротекторної дії.

Висновки

Таким чином, ентеральне і парентеральне введення амізону при гострому і хронічному токсичних гепатитах сприяє нівелюванню запально-дистрофічних змін тканини печінки.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку пов'язані з дослідженням лікувального впливу амізону на перебіг уражень печінки різної етіології на клітинному рівні.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Хазанов А. И.* Важная проблема современности — алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2003. — № 2. — С. 13-20.
2. *Основні фармакологічні властивості та досвід клінічного використання нового українського препарату амізон / М. Г. Голубєва, Я. С. Гудивок, Т. А. Бухтіарова, В. П. Даниленко // Ліки. — 2003. — № 3-4. — С. 109-117.*
3. *Гудивок Я. С., Даниленко В. П., Голубєва М. Г.* Досвід застосування і перспективи вивчення нового протизапального препарату амізону як гепатопротектора // Одес. мед. журнал. — 2004. — № 1 (81). — С. 95-98.
4. *Desmet V. J.* Mechanism of inflammation // Liver Cirrosis and its Development. — Dordrecht; Boston;

London: Klumer academic publishers, 2000. — P. 13-19.

5. *Nanjai A. A.* Apoptosis and alcoholic liver disease // Semin. Liver Dis. — 1998. — P. 187-190.
6. *Серов В. В.* Морфологическая верификация хронических вирусных и алкогольного гепатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 1998. — № 5. — С. 26-34.
7. *Oinonen T., Lindros K. O.* Zonation of hepatic cytochrome P-450 expression and regulation // Biochem. J. — 1998. — N 329 (Pt. 1). — P. 17-35.
8. *Губський Ю. И.* Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное окисление и апоптоз // Лікування та діагностика. — 2001. — № 4. — С. 8-13.
9. *Губський Ю. І., Горюшко Г. Г., Курапова Т. М.* Вплив деяких похідних піридинкарбонових кислот на структурно-динамічні параметри мембран ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів при токсичних ураженнях печінки у щурів // Ліки. — 2004. — № 1-2. — С. 119-123.
10. *Антиапоптозна дія амізону при пневмоніях / І. С. Гайдаш, В. В. Флегонтова, І. О. Лавринчук та ін. // Ліки. — 2001. — № 1-2. — С. 39-41.*

УДК 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Я. С. Гудивок, Т. А. Бухтіарова, В. П. Даниленко, М. Г. Голубєва

ЗМІНИ АРХІТЕКТОНІКИ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ І ЇХ КОРЕКЦІЇ АМІЗОНОМ

Вивчена гепатопротекторна активність таблеток і розчину амізону в умовах гострого та хронічного експериментальних гепатитів. Досліджувалася структура печінки. Морфологічні зміни проявлялися процесами запалення та некрозу. Використання амізону з метою лікування гепатитів дало позитивний терапевтичний ефект. Амізон зменшував розвиток патологічних змін, стимулював регенерацію тканин печінки.

Ключові слова: амізон, експериментальні гепатити, лікування.

UDC 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Ya. S. Gudyvok, T. A. Bukhtiarova, V. P. Danylenko, M. G. Golubyeva

FEATURES OF ARCHITECTONICS OF THE LIVER IN CASE OF TOXIC HEPATITIS AND ITS CORRECTION BY AMIZON

Hepatoprotective activity of the substance and solution of amizon in conditions of acute and chronic experimental hepatitis, has been investigated. The liver structure was studied. Morphologic features manifested by processes of inflammation, necrosis. The using of amizon for treatment of hepatitis had a positive therapeutic effect. Amizon decreased the development of pathological changes, stimulated regenerating of the liver tissue.

Key words: amizon, experimental hepatitis, treatment.

УДК 616.12-008.313.1-616.127-007.61-092;055.1-07;0,85

С. А. Тихонова, канд. мед. наук, доц.,
О. В. Лонде

ВМІСТ КАТЕХОЛАМІНІВ У ЕРИТРОЦИТАХ І ПАРАМЕТРИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ ІЗ ВИСОКИМ НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПЕРШОГО СТУПЕНЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Одеський державний медичний університет

Вступ

Гіперсимпатикотонія — фактор, який зв'язує регуляцію тонусу судин, серцевої діяльності та стійку пресорну реакцію, але механізми становлення артеріальної гіпертензії (АГ), що реалізуються з участю ендогенних катехоламінів (КА), остаточно не вивчені [1]. Більша частина КА в крові зв'язана з еритроцитами (Ер.), тромбоцитами та білками плазми. Депоновані в Ер. та тромбоцитах КА не тільки є дериватами транспортної форми, але й безпосередньо беруть участь у багатьох обмінних процесах і фізіологічних коливаннях гемодинамічних і нейроендокринних констант. Вважають, що КА плазми крові забезпечують швидку адаптацію до стресових факторів, а депоновані в Ер. КА модулюють довгострокову адаптацію до фізіологічних і патологічних стимулів [2].

Патогенез АГ на початкових етапах пов'язаний із вегетативною дизрегуляцією, на-

явність якої має прогностичне значення. При 6-річному спостереженні за молодими пацієнтами з АГ 1-го ступеня (АГ1) у 23,7 % осіб із перевагою у спокої симпатичного тонусу вегетативної нервової системи (ВНС) виявлена стійка АГ порівняно з 9,6 % осіб без симпатикотонії на початку дослідження [3].

Ефективність вегетативної регуляції залежить від ефективності транспорту гормонів у крові [2]. При АГ здатність білків плазми та формених елементів крові зв'язувати та зберігати КА збільшується [1; 2]. Вважають, що депоновані в Ер. КА беруть участь у процесах кардіоваскулярного ремоделювання [1]. Відомий зв'язок між порушеннями вегетативної регуляції діяльності серця та його структурно-функціональним станом. Симпатична стимуляція відіграє роль у формуванні ремоделювання лівого шлуночка (РЛШ), а активація адренорецепторів призводить до значної стимуляції білкового синтезу в кардіоміоцитах [4; 5].

Мета роботи — оцінка взаємозв'язку між вмістом КА в Ер. і станом вегетативної регуляції діяльності серця, який визначали за параметрами варіабельності ритму серця (ВРС) у молодих чоловіків із високим нормальним АТ (ВНАТ) і АГ1 та з різними типами гіпертрофії ЛШ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 53 чоловіки. Критерії включення: вік — 18–30 років, рівень офісного АТ — ВНАТ і АГ1, згода на участь у дослідженні. Не включалися пацієнти: з симптоматичною АГ; які приймають або приймали антигіпертензивні ліки; особи з порушенням ритму та провідності та із захворюваннями, які змінюють структуру і/або функції ЛШ. Оцінювали фактори кардіоваскулярного ризику (ФР) та середні значення офісного АТ при мінімум 3 вимірюваннях [6]. Виконували стандартну ЕхоКГ [7] з оцінкою в діастолу товщини міжшлуночкової перегородки

(ТМШПд) та задньої стінки (ЗСЛШд), кінцево-діастолічного розміру (КДР) із розрахунком відносної товщини стінки (ВТС) [8] та індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (ППТ), яку визначали за стандартною номограмою. Розраховували ММЛШ за формулою Penn Convention [8]. Залежно від типу РЛШ [8] пацієнти були поділені на 3 групи: 1-ша група (n=35) — із нормальною геометрією ЛШ (НЛШ); 2-га група (n=10) — із ексцентричною гіпертрофією ЛШ (ЕГЛШ); 3-тя група (n=8) — із концентричним типом РЛШ (КРЛШ). Групу контролю (К) утворили 10 порівнянних за віком здорових чоловіків без ФР.

Для цитохімічного визначення депонованих в Ер. КА використовували методику О. І. Мардар і співавторів [1; 9].

На апараті CardioTens-01 (Meditech, Угорщина) оцінювали частоту серцевих скорочень (ЧСС) і ВРС за добу, вдень, вночі та протягом 3 год після ранкового підйому (РП) із фізіологічною інтерпретацією результатів за прийнятими стандартами [10]. Під час моніторингу пацієнти не вживали каву, алкоголь і не палили. Дослідження проводили в умовах стаціонару при вільному режимі денної активності. Оцінювали часові показники ВРС: SDNN — середнє квадратичне відхилення інтервалів RR, SDANN і SDANN-i (мс); RMSSD (мс) — корінь квадратний із суми квадратів різної тривалості сусідніх RR; рNN50 (%) — відсоток сусідніх RR, які відрізняються між собою більш ніж на 50 мс; спектральні ха-

рактеристики: TP (мс²) — загальна потужність спектра ВРС, LF — потужність у діапазоні низьких і високих частот (HF) (обидва показники оцінювали в мс² та в нормалізованих одиницях — п. у.) та співвідношення LF/HF.

Результати дослідження обробляли статистично з визначенням середнього значення (M) і стандартного відхилення (\pm SD), а також довірчого інтервалу, що використовувався для оцінки ступеня вірогідності розбіжностей (P) за допомогою t-критерію Стьюдента. Розбіжності вважалися вірогідними при P<0,05. Для оцінки зв'язку між показниками використовували коефіцієнт кореляції r. Розрахунки проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel'2003 [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Перша, друга та третя групи були порівнювані за віком, тривалістю періоду підвищення АТ і ФР. Середні значення індексу маси тіла (ІМТ) вірогідно не різнилися в 1, 2-й і 3-й групах, але в 2-й групі ІМТ був вірогідно вищим, ніж у групі К (у 2-й групі ІМТ = (28,8 \pm 2,5), К — (22,3 \pm 1,3) кг/м², P = 0,042) за рахунок більшого, ніж в інших групах, відсотка осіб із надлишковою масою тіла. Успадкована схильність до АГ виявлена в усіх пацієнтів із КРЛШ (3-тя група), у 50 % осіб — з ЕГЛШ (2-га група) та у 42,3 % — із НЛШ.

Вміст КА в Ер. (табл. 1) був найбільшим у пацієнтів із КРЛШ (3-тя група), він вірогідно перебільшував значення вмісту КА в групі К, у осіб із НЛШ (1-ша група) та з ЕГЛШ (2-га група). Вірогідної різниці

вмісту КА в Ер. між К, 1-ю та 2-ю групами, а також між 1-ю та 2-ю групами не виявлено. За даними кореляційного аналізу (табл. 2) виявлено позитивний зв'язок між збільшенням вмісту КА в Ер. та офісної ЧСС у пацієнтів як із ЕГЛШ (2-га група), так і з КРЛШ (3-тя група). Частота серцевих скорочень є інтегральним маркером підвищення симпатичних впливів ВНС на серце [3; 8]. У пацієнтів з ЕГЛШ (2-га група) виявлено зв'язок між збільшенням ІМТ і вмістом КА в Ер. (r = 0,828, P = 0,002). Відомо, що надлишкова маса й ожиріння також асоціюються з підвищенням активності симпатичного відділу ВНС [11]. Оцінка кореляційних взаємовідносин між вмістом КА в Ер. у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп виявила різноспрямовані тенденції. Так, у пацієнтів із ЕГЛШ (2-га група) визначено позитивний кореляційний зв'язок між вмістом КА в Ер. і значеннями ВТС і ВТМШПд, а у пацієнтів із КРЛШ (3-тя група) — негативний. Рівень вмісту КА в Ер. у пацієнтів 3-ї групи негативно корелював із значенням ІММЛШ, кінцево-систолічним розміром ЛШ та КДР/ППТ. Можна припустити, що збільшення депонування КА в Ер. у пацієнтів із КРЛШ є компенсаторним механізмом, який спрямований на обмеження стимулюючого впливу КА на міокард і прогресування гіпертрофії.

У попередніх дослідженнях [12] нами були виявлені особливості змін ВРС у молодих чоловіків із ВНАТ і АГ1 та з різними типами структурних змін ЛШ. У даній роботі отримані аналогічні результати.

Таблиця 1

Вміст катехоламінів в еритроцитах у пацієнтів із різними структурними типами лівого шлуночка

Показник	К, n=10	1-ша група, n=35	2-га група, n=10	3-тя група, n=8	P _{к-1}	P _{к-2}	P _{к-3}	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Вміст КА в еритроцитах, ум. од.	1,87 \pm 0,11	1,76 \pm 0,47	1,95 \pm 0,26	2,75 \pm 0,33	0,546	0,324	0,022	0,278	0,038	0,039

Кореляційний зв'язок між вмістом катехоламінів в еритроцитах, частотою серцевих скорочень і параметрами варіабельності ритму серця та структури лівого шлуночка у пацієнтів з ексцентрично гіпертрофією лівого шлуночка та концентричним типом лівого шлуночка

Показник	Вміст КА в еритроцитах		Показник	Вміст КА в еритроцитах	
	г	Р		г	Р
2-га група			ВТМШПд	-0,996	0,007
ВТС	0,287	0,002	ЧСС	0,573	0,012
ВТМШПд	0,999	0,003	SDNN за добу	-0,963	0,0005
ЧСС	0,393	0,0008	SDNN вдень	-0,905	0,0005
гMSSD за добу	-0,957	0,0001	SDNN вночі	-0,993	0,0001
гMSSD вдень	-0,924	0,0002	SDNN в РП	-0,890	0,0006
рNN50 за добу	-0,700	0,0002	SDNN-і за добу	-0,479	0,0004
рNN50 вдень	-0,631	0,0002	SDNN-і вдень	-0,496	0,0004
HF, н.у., вдень	-0,768	0,0002	SDNN-і вночі	-0,434	0,0006
HF, н.у., вночі	-0,731	0,0004	SDNN-і в РП	-0,900	0,0004
LF, н.у., за добу	0,812	0,0001	SDANN за добу	-0,551	0,0002
LF, н.у., вдень	0,709	0,0004	SDANN вдень	-0,473	0,0005
LF, н.у., вночі	0,531	0,0005	SDANN в РП	-0,896	0,0003
Ці LF/HF	0,899	0,041	HF, н.у., за добу	-0,722	0,011
3-тя група			HF, н.у., вночі	-0,901	0,003
КСР	-0,954	0,058	HF, н.у., в РП	-0,899	0,051
КДР/ППТ	-0,681	0,013	LF, н.у., вдень	0,950	0,005
ІММЛШ	-0,642	0,02	LF, н.у., вночі	0,869	0,036
ВТС	-0,997	0,006			

Параметри ВРС за добу та вдень у пацієнтів із КРЛШ (3-тя група) порівняно з пацієнтами 1-ї та 2-ї груп характеризувалися зменшенням активності центральних осциляторів (SDANN, $P_{1-3}=0,038$; $P_{2-3}=0,03$), зменшенням TP ($P_{1-3}=0,03$; $P_{2-3}=0,05$), зменшенням HF (мс²/добу ($P_{2-3}=0,05$) і HF (н. у.) вдень ($P_{2-3}=0,04$); збільшенням вдень LF/HF ($P_{2-3}=0,009$) і LF/HF ($P_{2-3}=0,008$). Вночі в осіб із КРЛШ (3-тя група) зберігається зменшення значень TP ($P_{2-3}=0,037$) за рахунок переваги симпатичної компоненти (збільшення LF (н. у.), $P_{2-3}=0,05$). Ці зміни в цілому характеризують вегетативну дисфункцію з перевагою симпатичних впливів на синусний вузол і порушенням їх добового ритму. У РП у пацієнтів 3-ї групи визначено підвищення реактивності симпатичної нервової системи з недостатньою реактивністю парасимпатичної. У пацієнтів із ЕГЛШ (2-га група) за добу, вдень і вночі параметри ВРС вірогідно не відрізнялися від К та 1-ї групи. У РП у пацієнтів 2-ї групи активація симпатичних впливів супроводжувалася фізіологічною активацією парасимпатичних (вірогідне збільшення RMSSD, PNN50 і HF н. у.).

Оцінка кореляційного зв'язку між вмістом КА в Ер. та параметрами ВРС у пацієнтів із ЕГЛШ (2-га група) і з КРЛШ (3-тя група) (див. табл. 2) виявила такі особливості. У пацієнтів 3-ї групи зменшення значень часових (SDNN, SDANN, SDNN-I за всі періоди вимірювання) та збільшення спектральних параметрів ВРС (LF, LF/HF удень і вночі), що вказує на стійку активацію симпатичних впливів, корелює з вмістом КА в Ер. негативно і позитивно відповідно. Збільшення парасимпатичних впливів (HF (н. у.) за добу, вдень та в РП) негативно корелює з вмістом КА в Ер., тобто при збільшенні симпатичних впливів на діяльність синусного

вузла у пацієнтів із КРЛШ збільшується вміст КА в Ер. У пацієнтів 2-ї групи також виявлено позитивний кореляційний зв'язок між вмістом в Ер. КА та збільшенням низькочастотної спектральної компоненти (LF (н. у.) за всі періоди вимірювання).

Отримані результати збігаються з даними деяких авторів [2; 3; 13] про те, що вся популяція пацієнтів з АГ може бути поділена на гіпер- і нормоадренергічну групи. Приблизно у 40 % осіб з АГ не тільки не збільшується базальний тонус симпатoadреналової системи, але й її відповідь на фізіологічні стимули. Вроджені це особливості пацієнтів або наслідки виснаження симпатoadреналової системи, остаточно не з'ясовано [13]. Виявлені в даному дослідженні відмінності у вмісті КА в Ер. у молодих чоловіків із різними

типами ГЛШ дозволяють припустити, що Ер. беруть участь у кліренсі КА, а їх вміст в Ер. відображає стан вегетативних впливів на діяльність серця та, можливо, процеси регуляції РЛШ.

Висновки

1. У молодих чоловіків із високим нормальним АТ та АГ 1-го ступеня вміст КА в еритроцитах залежить від інтенсивності симпатoadреналових впливів на серцеву діяльність і від типу ремоделювання ЛШ.

2. Підвищення вмісту КА в еритроцитах у чоловіків із концентричним типом РЛШ асоціюється зі зниженням ВРС за всі періоди вимірювання, що відображає стійку перевагу симпатoadреналових впливів на серцеву діяльність, і з успадкованою схильністю до АГ.

3. У чоловіків з ексцентричною ГЛШ вміст КА в еритро-

цитах та інтенсивність симпатoadреналових впливів на синусний вузол не відрізнялися від нормальних значень, а зміни структури ЛШ залежали від збільшення маси тіла.

4. Виявлені відмінності відображають різні патогенетичні механізми формування структурних змін ЛШ у молодих чоловіків із високим нормальним АТ та АГ 1-го ступеня, що диктує необхідність пошуку методів диференційної профілактики їх прогресування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Визир В. А., Березин А. Е., Демиденко А. В.* Содержание катехоламинов в эритроцитах у больных эссенциальной и цереброишемической артериальной гипертензией // Укр. кардіолог. журнал. — 2002. — № 4. — С. 53-58.

2. *Визир В. А., Березин А. Е.* Патогенетическое значение плазменных и депонированных катехоламинов в формировании артериальной гипертензии // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 1 (21). — ІІІ. — С. 53-58.

3. *Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity / P. Palatini, D. Longo, V. Zaetta et al. // J. Hypertens. — 2006. — Vol. 24 (7). — P. 1375-1381.*

4. *Визир В. А., Волошина И. М.* Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных с сопутствующей вегетативной дисфункцией // *Практ. ангиология.* — 2006. — № 2 (03). — С. 62-66.

5. *Дзяк Г. В., Татьяненко А. В.* Вариабельность сердечного ритма у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка // Укр. терапевт. журнал. — 2004. — № 4. — С. 24-27.

6. *Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.* — 3-тє вид., випр. і доп. — К., 2004. — 84 с.

7. *Left Ventricular Hypertrophy / Ed. by D. J. Sheridan. — Churchill Livingstone, 1998. — 209 p.*

8. *Сучасна діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію: Метод. рекомендації / О. Г. Купчинська, Є. П. Свіщенко, Ю. М. Сіренко та ін.* — К., 2002. — 24 с.

9. *Мардарь А. И., Кладенко Д. П.* Цитохимический способ выявления катехоламинов в эритроцитах // *Лаб. дело.* — 1986. — № 10. — С. 586-588.

10. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology // Europ. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 354-381.*

11. *Лікування артеріальної гіпертензії в особливих клінічних ситуаціях / За ред. В. М. Коваленка, Є. П. Свіщенко та ін.* — Кам'янець-Подільський: ПП Мошак М. І., 2005. — 504 с.

12. *Тихонова С. А., Волковинська О. В.* Взаємозв'язок параметрів варіабельності серцевого ритму, частоти серцевих скорочень і показників структури лівого шлуночка у молодих чоловіків з високим нормальним рівнем артеріального тиску й артеріальною гіпертензією першого ступеня // *Одес. мед. журнал.* — 2005. — № 5 (91). — С. 80-82.

13. *Рязанов А. С., Смирнов Д. М., Юрнев А. П.* Гипертрофия миокарда левого желудочка. Вопросы патогенеза // *Тер. архив.* — 2000. — № 2. — С. 72-77.

УДК 616.12-008.313.1-616.127-007.61-092;055.1-07;0,85
С. А. Тихонова, О. В. Лонде

ВМІСТ КАТЕХОЛАМІНІВ У ЕРИТРОЦИТАХ І ПАРАМЕТРИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ ІЗ ВИСОКИМ НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПЕРШОГО СТУПЕНЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

У 53 чоловіків із високим нормальним АТ й артеріальною гіпертензією (АГ) 1-го ступеня й у 10 здорових порівнянних за віком чоловіків оцінювали цитохімічним методом вміст в еритроцитах катехоламінів (КА) і варіабельність ритму серця (ВРС) залежно від типу ремоделювання лівого шлуночка (РЛШ). Підвищення вмісту КА в еритроцитах у чоловіків із концентричним типом РЛШ асоціюється зі зниженням ВРС в усі періоди вимірювань, що свідчить про стійку перевагу симпатoadреналових впливів на діяльність серця, і зі спадковою схильністю до АГ. У чоловіків з ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) вміст КА в еритроцитах і рівень симпатoadреналових впливів на синусовий вузол не відрізнялися від нормальних значень, а зміни структури ЛШ залежали від збільшення індексу маси тіла. Це свідчить про різні патогенетичні механізми формування структурних змін ЛШ у молодих чоловіків із високим нормальним АТ й АГ 1-го ступеня і диктує пошук методів профілактики їх прогресування.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, катехоламіни, варіабельність ритму серця, ремоделювання лівого шлуночка.

UDC 616.12-008.313.1-616.127-007.61-092;055.1-07;0,85
S. A. Tikhonova, O. V. Londe

THE CONTENT OF CATECHOLAMINES IN ERYTHROCYTES AND HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS IN YOUNG MEN WITH HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE AND HYPERTENSION OF THE 1ST GRADE IN DEPENDENCE ON THE TYPE OF LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY

In 53 men with high normal blood pressure and hypertension of the 1st grade and in 10 healthy men of the same age men the content of catecholamines in erythrocytes and heart rate variability (HRV) (apparatus CardioTens-01 (Meditech, Hungary) were estimated in dependence on type of left ventricle remodeling (LVR). It was shown that the content of catecholamines in erythrocytes depend on status of autonomic regulation of heart activity and LVR type. In men with concentric type of LVR increasing in the content of catecholamines in erythrocytes is associated with decreasing in HRV in all periods of measurement, which is evidence of prevalence of sympathetic influences on heart activity, and hereditary predisposition to essential hypertension. In men with eccentric type of left ventricle hypertrophy the content of catecholamines in erythrocytes and intensity of sympathetic influences on heart activity did not differ from normal meaning, and the changes of left ventricle structure depended on overweight. These differences reflect different pathogenic mechanisms of the formation of left ventricle structure changes, and prefer the different methods of prophylactics of its progression.

Key words: hypertension, catecholamines, heart rate variability, left ventricle remodeling.

ВИЗНАЧЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПСИХІЧНО ХВОРИХ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КОМПЛЕКСНОГО ІНТЕГРАЦІЙНОГО ІНДЕКСУ Й МЕТОДУ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Останніми роками в науковій пресі пильну увагу вчених привертають соціально значущі проекти. Підвищення рівня життя, його тривалості, загальної гуманітарної спрямованості приводить до підвищення актуальності проблем захисту здоров'я й підвищення рівня життя соціально незахищених категорій населення. Разом із тим, швидка урбанізація, прискорення темпу життя, підвищення чисельності соціальних проблем призвели до значного підвищення рівня психіатричної захворюваності [1]. І якщо в країнах із розвинутою економікою (США, Великобританія, Франція, Німеччина й ін.) завдяки дії соціальних програм із профілактики даного виду захворюваності рівень її стабілізувався, навіть дещо знизився за останні 5 років [2], то в Росії, Україні й інших країнах революційних змін у економіці й соціумі він продовжує підвищуватися [3].

Рішення тільки етіологічних і патогенетичних аспектів психіатричних захворювань на даному етапі розвитку медичної науки явно недостатньо. Великий відсоток пацієнтів із психіатричним статусом є хронічними хворими або перебувають у стадії тривалої ремісії.

Деякими вченими раніше був чітко доведений вплив функціональних і органічних порушень центральної нервової системи на частоту й уск-

ладненість стоматологічної патології [4–6; 12].

І, навпаки, хронічні одонтогенні інфекційні осередки в пародонті, в твердих тканинах зубів призводять до посилення психопатологічного статусу хворих [7].

Разом із тим, вивченню поширеності зубощелепної патології серед контингенту хронічних психіатричних хворих присвячено досить мало досліджень, результати яких є досить суперечливими [8–10].

Головний камінь спотикання серед проведених раніше досліджень — це відсутність єдиного критерію загальної оцінки стоматологічного статусу в даній категорії хворих.

Мета дослідження — оцінити поширеність і значення зубощелепної патології в психічно хворих за допомогою розробки та застосування комплексного інтеграційного індексу.

Матеріали та методи дослідження

У комплексній оцінці взяло участь 38 пацієнтів із хронічними формами психіатричних захворювань (параноїдальна шизофренія, органічні психіатричні розлади, проста шизофренія, олігофренія тощо). Хворі були рівномірно розподілені за формою захворювання, віком (дві групи ВООЗ) і статтю.

У контрольній групі дослідження проводилися на 42 пацієнтах, які також були порівнювані за віком і статтю аналогічно основній групі.

Оцінку стоматологічного статусу проводили за шістьма критеріями:

1. Потреба в протезуванні порожнини рота (поширеність дефектів зубного ряду).

2. Стан тканин пародонта (як найбільш інформативний показник у даній ситуації за результатами раніше проведених досліджень обрали пробу Шиллера — Писарева).

3. Ступінь атрофії кісткової тканини альвеолярного відростка.

4. Загальне обсіменіння порожнини рота.

5. Наявність та інтенсивність обсіменіння грибами роду Кандида.

6. Морфологічний стан епітелію порожнини рота.

Кожний із зазначених критеріїв нами був поданий в усередненому трибальному варіанті.

Так, поширеність дефектів зубо-щелепної системи й потреба в протезуванні нами для уніфікації індексу оцінювалися в такий спосіб:

1 — потребує протезування незнімними конструкціями (малі й середні дефекти зубних рядів);

2 — має в порожнині рота незнімні протези (малі та середні дефекти зубних рядів) задовільної якості;

3 — наявність великих дефектів зубних рядів, повна відсутність зубів, має в порожнині рота знімні протези задовільної якості.

Внесення трьох різних типів ортопедичної патології до одно-

Уніфікація показників співвідношення вмісту епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота для визначення інтегрального індексу стану порожнини рота

Індекс	Парабазальні клітини	Проміжні клітини	Поверхневі клітини
1	0–2	21–38	62–80
2	0–1	70–90	20–36
3	2–4	52–77	18–38

го значення індексу зумовлено типовістю тактики лікаря-стоматолога в даному випадку.

Пробу Шиллера — Писарева проводили за стандартною методикою [11] і, з огляду на високі показники в даній групі хворих, уніфікували показники в такий спосіб:

1 — сумарний показник дорівнює 2,6 і нижче;

2 — сумарний показник перебуває в межах 2,61–2,79;

3 — сумарний показник 2,80 і вище.

Оцінку ступеня атрофії кісткової тканини проводили за такою методикою [13].

В основу способу визначення атрофії альвеолярного відростка було покладено вимірювання об'єму коригувальної силіконової відбиткової маси «Стомафлекс», що заповнює простір між протезом і тканинами протезного ложа. Після зняття відбитка протезом відбиткову масу відокремлювали та вміщували в посудину з певним рівнем води. За рівнем зміни об'єму витиснутої води обчислювали об'єм атрофії альвеолярного відростка:

$$V_{\text{ат.}} = V_{\text{кор. маси}} \cdot K/t,$$

де $V_{\text{ат.}}$ — об'єм атрофії альвеолярного відростка, мм^3 ; $V_{\text{кор. маси}}$ — об'єм коригувальної відбиткової маси, мм^3 ; K — коефіцієнт усадки відбиткової маси, $\text{см}/\text{с}$; t — час полімеризації маси, с .

Отриману величину об'єму атрофії альвеолярного відростка співвідносили з кількістю вилучених зубів.

Результати уніфікували в такий спосіб:

1 — атрофія в межах від -0,1 до -0,2;

2 — атрофія в межах від -0,2 до -0,3;

3 — атрофія понад -0,3.

У вищенаведеній вибірці не було отримано результатів більше 0,1.

Дані бактеріологічного дослідження, отримані за стандартними методиками, уніфікували в такий спосіб:

Співвідношення різних рівнів функціональних напружень за сумарною оцінкою стоматологічного статусу

№ рядка	Протези	Проба Шиллера — Писарева	Атрофія альвеолярного відростка	Бак. посів	Гриби роду Кандида	Морфологія	Загальний коеф.	Генеральний індекс
1	3	3	3	3	3	3	18	III
2	1	2	1	1	3	3	11	II
3	3	3	3	1	3	3	16	III
4	1	2	2	1	3	2	11	II
5	1	3	3	2	2	3	14	III
6	3	3	2	2	3	1	14	III
7	1	3	3	2	1	3	13	II
8	1	2	3	2	1	3	12	II
9	1	1	3	2	2	3	12	II
10	1	1	3	2	2	1	10	II
11	1	2	1	1	1	2	8	I
12	3	2	3	3	1	3	15	III
13	1	3	1	1	2	2	10	II
14	2	2	3	1	3	2	13	II
15	2	3	3	1	3	3	15	III
16	2	3	3	3	2	3	16	III
17	2	1	1	1	2	2	9	I
18	1	1	1	1	1	1	6	I
19	1	1	1	1	1	1	6	I
20	1	2	3	1	1	2	10	II
21	3	2	2	2	1	1	11	II
22	3	3	3	3	1	2	15	III
23	1	2	3	3	1	2	12	II
24	2	2	1	2	1	2	10	II
25	3	2	2	2	1	3	13	II
26	1	2	3	3	2	2	13	II
27	1	2	3	2	2	2	12	II
28	2	2	3	2	3	2	14	III
29	2	3	1	1	1	2	10	II
30	3	1	1	1	1	2	9	I
31	3	3	2	3	1	3	15	III
32	1	3	1	3	1	3	12	II
33	1	3	1	1	1	2	9	I
34	1	3	1	1	1	2	9	I
35	1	3	1	1	1	2	9	I
36	1	3	1	1	1	3	10	II
37	1	3	3	1	1	3	12	II
38	1	2	1	1	3	3	11	II

1 — загальне обсіменіння (4–5)·10⁴ КУО/мл;

2 — загальне обсіменіння (6–8)·10⁴ КУО/мл;

3 — загальне обсіменіння вище 8·10⁴ КУО/мл.

Дані бактеріологічного дослідження з визначення кількості грибів роду Кандида, отримані за стандартними методиками, уніфікували в такий спосіб:

1 — відсутність або вміст грибів 1–5 млн кл.;

2 — вміст грибів 6–45 млн кл.;

3 — вміст грибів вищий за 46 млн кл.

Морфологічне дослідження епітелію порожнини рота проводили за методикою, описаною раніше [13]. Уніфікація продемонстрована в табл. 1.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані, отримані в результаті зазначених вище досліджень, зведені в табл. 2. Наведені шість груп індексів нами підсумовувалися. Загальний сумарний коефіцієнт наведено у колонці 7 табл. 2.

З огляду на те, що кількість показників визначено як шість, для розрахунку генерального індексу використали таку пропорцію (табл. 3). Виходячи з даних табл. 3, індекс 1 характеризує групу пацієнтів, близьких за своїми показниками до

норми, з низьким значенням атрофії кісткової тканини альвеолярних відростків, відсутністю значних дефектів зубних рядів, невисоким обсіменінням і відсутністю або низькими показниками росту грибів роду Кандида. Індекс II відповідав помірній, але вираженій патології зубощелепної системи з порушеннями у гіршу сторону, тимчасом як індекс III — це тяжкі патологічні стани у порожнині рота; вони оцінювалися як несприятлива ситуація, що веде до подальшої швидкої втрати зубів.

Виходячи з даних, наведених у табл. 3, можна вважати, що серед групи психічно хворих осіб значно виражена схильність до належності до другої й третьої груп (рис. 1).

Аналогічно визначенню генерального індексу нами було проведено індексування щодо кожної з зазначених шести ознак. Результат індексування наведено у табл. 4.

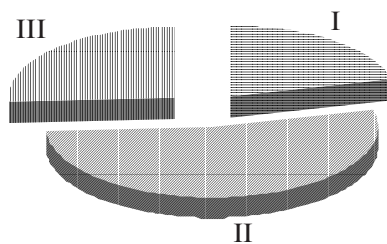


Рис. 1. Розподіл значення генерального індексу в групі психічно хворих осіб

Таблиця 3

Механізм визначення генерального індексу

Загальний коефіцієнт	Генеральний індекс	Кількість осіб у групі досліджень	Загальної кількості досліджень, %
6–9	I	8	21,1
10–13	II	20	52,6
14 і вище	III	10	26,3

Як впливає з даних аналізів груп, найгіршими (44–47 % індексу III) (див. табл. 3) виявилися результати проби Шиллера — Писарева й дослідження атрофії кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп, найбільш благополучною була 1-ша група (1-ша — 57,9 %; 2-га — 23,7 %) — із наявністю дефектів і протезування. Це свідчить, на наш погляд, про низьку інформативність обраної групи. Очевидно, поділ на запропоновані нами підрозділи не повністю відображає весь варіантний ряд патології зубощелепної системи з погляду ортопедичної стоматології, що й позначилося на аналізі досліджень.

Для більш інформативної експрес-методики досліджень нами застосовувався метод лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) у зазначеній групі пацієнтів [14].

За методикою [14] ми одержували й досліджували рідину порожнини рота. Отримані дані наведено в табл. 5.

Результати ЛКС-метрії подано у вигляді таких підкласів: 0 — нормологічний; 1 — алергоподібний; 2 — інтоксикаційний; 3 — дистрофічний; 4 — автоімунний; 5 — катаболічний; 6 — змішаний алерго- й інтоксикаційноподібний; 7 — змішаний алерго- й автоімунноподібний.

Виходячи з даних цього класифікатора, ми об'єднали дані підкласи в чотири основні групи:

0 — увійшов нормологічний підклас (0);

Г (гідролітичний) — увійшли підкласи 2, 3 і 5;

Таблиця 4

Результати індексування за групами проведених досліджень

№ рядка	Протези		Проба Шиллера — Писарева		Атрофія альвеолярного відростка		Бак. посів		Гриби роду Кандида		Морфологія	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	22	57,9	6	15,8	15	39,5	19	50	21	55,2	5	13,2
II	7	18,4	15	39,5	5	13,2	11	28,9	8	21,1	17	44,7
III	9	23,7	17	44,7	18	47,3	8	21,1	9	23,7	16	42,1

Таблиця 5

Результати дослідження рідини порожнини рота ЛКС-методом

№ з/п	Дані ЛКС	Генеральний індекс	№ з/п	Дані ЛКС	Генеральний індекс
1	0,0	III	20	1,1	II
2	6,2	II	21	2,2	II
3	1,2	III	22	0,0	III
4	0,0	II	23	0,0	II
5	0,0	III	24	2,2	II
6	0,0	III	25	3,1	II
7	1,1	II	26	0,0	II
8	0,0	II	27	0,0	II
9	0,0	II	28	1,3	III
10	1,3	II	29	4,1	II
11	4,1	I	30	2,1	I
12	0,0	III	31	1,1	III
13	5,1	II	32	6,1	II
14	0,0	II	33	0,0	I
15	0,0	III	34	1,1	I
16	0,0	III	35	0,0	I
17	2,2	I	36	7,1	II
18	0,0	I	37	0,0	II
19	5,2	I	38	0,0	II

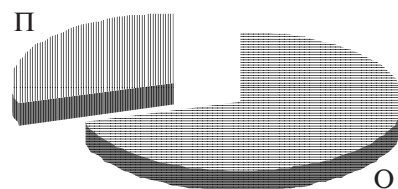


Рис. 4. Розподіл результатів ЛКС-досліджень у групі хворих, зарахованих до III індексу (найменш благополучних)

генеральний індекс стану порожнини рота, що дозволяє з високою вірогідністю оцінити виразність атрофічних і запальних процесів, які перебігають у порожнині рота, використовуючи вже широко відомі й часто застосовувані на практиці методики об'єктивного дослідження порожнини рота.

Застосування методу ЛКС-метрії для вивчення перебігу запальних процесів у порожнині рота довело його експресність й інформативність як методу оцінки стану порожнини рота.

Таблиця 6

Аналіз результатів ЛКС-метрії

Групи за індексами	Нормоподібні (0)		Гідролітичні (Г)		Проліферативні (П)		Змішані (З)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	3	38	3	38	2	24	0	—
II	9	45	4	20	4	20	3	5
III	7	70	0	—	3	30	0	—

II (проліферативний) — підкласи 1 і 4;

З (змішаний) — увійшли підкласи 6, 7 і 8.

У результаті аналізу табл. 5 було отримано дані, об'єднані нами в табл. 6. Аналізуючи стан порожнини рота в психічних хворих за даними ЛКС-метрії, можна зробити висновки про помірний поділ у групі найбільш благополучних пацієнтів (I) між нормологічною, гідролітичною та проліферативною групами (рис. 2, 3), а також чітке зміщення до нормологічної групи в найбільш неблагополучній III групі (рис. 4).

Висновки

У результаті проведених досліджень нами розроблено

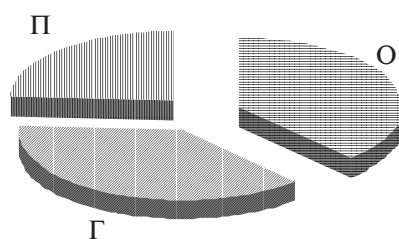


Рис. 2. Розподіл результатів ЛКС-досліджень у групі хворих, зарахованих до I індексу (найбільш благополучних)

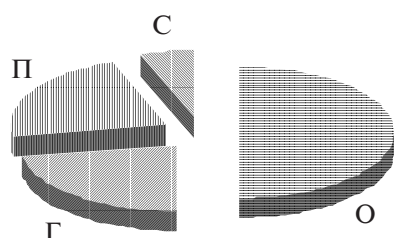


Рис. 3. Розподіл результатів ЛКС-досліджень у групі хворих, зарахованих до II індексу

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. — Женева: ВОЗ, 2001. — 39 с.

2. Caldwell C. B., Gottesman U. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide // Schizophrenia Bulletin. — 1990. — N 16. — P. 571-589.

3. Лисова І. Г., Ткач Т. В. Психоемоційний стан хворих на хронічні запальні захворювання слинних залоз: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Епідеміологія основних стоматологічних захворювань». — І.-Франківськ, 15-17 квітня 2004 р. — С. 60-61.

4. Смоляр Н. І., Лисак Т. Ю. Ефективність лікування захворювань пародонта в психічно хворих дітей // Новини стоматології. — 1995. — № 4 (5). — С. 32-33.

5. Матвеев В. Ф., Климов Б. А. Клинические особенности психогенный в стоматологической практике // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1990. — № 5. — С. 84-86.

6. Лицевые боли как проявление психических расстройств / Ю. В. Грачев, Б. А. Климов, В. А. Молодецких и др. // Журн. неврологии и психиатрии. — 2002. — № 4. — С. 13-17.

7. Петрушанко Т. А. Адаптація тканин пародонта до стресового впливу (клініко-експериментальне

дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Полтава, 1992. — 17 с.

8. *Andrews G., Henderson S., Wayne Hall W.* Prevalence, comorbidity, disability and service utilisation: overview of the Australian National Mental Health // *British Journal Psychiatry*. — 2001. — P. 115-155.

9. *Леженекова Л. Н., Якубов Б. А.* Психогигиена и психопрофилактика в работе практического врача. — Л.: Медицина, 1982. — 184 с.

10. *Vigild M.* A model for oral health care for elderly persons in nursing

homes with an estimate of the resources needed // *Acta Odontol Scand*. — 1989. (Aug). — Vol. 47 (4). — P. 199-204.

11. *Гуц Ю. В.* Роль степени кератинизации слизистой оболочки полости рта в оценке результатов пробы Шиллера — Писарева // *Стоматология*. — 1989. — Т. 68, № 2. — С. 72-73.

12. *Нідзельський М. Я.* Вплив матеріалу базису на розвиток атрофії альвеолярного відростка при тривалому користуванні протезами // *Питання ортопедичної стоматології*. — Полтава, 1997. — С. 74-75.

13. *Насибуллин Б. А., Шутурминский В. Г., Брунич С. Н.* Возможность исследования морфологического диагностического исследования слизистой оболочки полости рта у лиц, пользующихся протезами и имеющих нарушения ЦНС, как диагностического критерия атрофии альвеолярных отростков челюстей // *Вісн. морфології*. — 2004. — № 10. — С. 100-106.

14. *Бажора Ю. И., Носкин Л. А.* Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. — Одеса: Друк, 2002. — С. 112-116.

УДК 616.314-77:616.89

В. Г. Шутурминський

ВИЗНАЧЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПСИХІЧНО ХВОРИХ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КОМПЛЕКСНОГО ІНТЕГРАЦІЙНОГО ІНДЕКСУ Й МЕТОДУ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Стан тканин порожнини рота та методи їх комплексного дослідження у психічно хворих — предмет дослідження автора статті. Вивчення стоматологічного статусу та проведення уніфікації отриманих даних з метою узагальнення та можливостю порівняння з іншими групами пацієнтів вимагає розробки стандартизованих простих тестів і системи індексування їх результатів.

Розроблений автором комплексний інтегральний індекс і застосування експрес-діагностики за допомогою ЛКС-метрії дозволило отримати уніфіковані результати дослідження стану порожнини рота у групі психічно хворих.

Ключові слова: психічно хворі, інтегральний індекс, ЛКС-метрія, методи дослідження.

UDC 616.314-77:616.89

V. G. Shuturminskiy

STUDING OF DENTAL STSTATUS OF MENTAL PATIENTS USING INTEGRAL INDEX LCS-METRY

The object of the research of the author is condition of the oral tissues and methods of their complex study in the group of mental patients. The study of the dental status and unification of the data obtained in order to summarize and compare with other groups of patients requires development of standardized simple tests and systems of result indexation.

The developed complex integral index and application of express-diagnosis with the help of lazer correlation spectroscopy (LCS) allowed to obtain unified result in examination of the oral cavity in the group of mental patients.

Key words: mental patients, integral index, LCS-metry, methods of studies.

УДК 612.821.1:616.12-005.4+616.12-008.331.1

А. Л. Кулик

КОМПЛЕКСНОЕ СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ НАЛИЧИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

Вступление

Депрессия у кардиологических пациентов, по данным различных авторов, составляет от 18,3 до 31,5 % [1]. С нею связывают повышение риска развития и более тяжелое течение

ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Среди депрессивных симптомов наибольшее прогностическое значение имеют снижение настроения и чувство безнадежности [3]. Депрессия также является важным фактором риска повыше-

ния общей смертности, наиболее выраженного при депрессивных эпизодах [4].

Работа выполнена в рамках НИР «Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма» МОН Украины, номер

госрегистрации 010U003327.

Влияние депрессивных расстройств изучалось в связи с изменениями отдельных показателей состояния пациентов с ИБС. Так, снижение мощности спектра variability сердечного ритма было продемонстрировано в работе Carney et al. [5]. В комплексном исследовании Ruvo et al. анализ структуры двух групп кардиологических больных, перенесших инфаркт миокарда, показал большую частоту артериальной гипертензии, снижение фракции выброса левого желудочка, ухудшение качества жизни у пациентов с депрессией [2].

Нами не обнаружено публикаций, в которых проводилось бы комплексное сравнение клинических, инструментальных и лабораторных показателей у пациентов с болевой формой хронической ИБС в группах с наличием или отсутствием депрессивных расстройств.

Цель работы — оценка связей клинических, инструментальных и лабораторных показателей у пациентов с болевой формой хронической ИБС при наличии или отсутствии депрессивных расстройств.

Материалы и методы исследования

В стационарных условиях обследовано 67 пациентов (41 мужчина и 26 женщин) в среднем возрасте ($51,7 \pm 8,2$) года (от 39 до 60 лет) с болевой формой хронической ИБС.

У каждого пациента проводились велоэргометрия (ВЭМ), эхокардиография (ЭхоКГ), измерялись АД и ЧСС, оценивались качество жизни (КЖ) и состояние психической сферы, исследовались показатели липидного спектра.

Для определения толерантности к физической нагрузке на велоэргометре Tinturi (Финляндия) проводилась ВЭМ методом субмаксимального теста с использованием прерывистого ступенчато-возрастающего протокола Bruce.

ЭхоКГ-исследование проводилось на ультразвуковом сканере “SIM 5000 plus” (Италия) с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %) по Teicholz.

Качество жизни оценивали по общему индексу КЖ (ОИКЖ, баллы) с помощью шкалы Ferrans & Powers, включающей оценку психологического, социального, экономического статуса и ощущения удовлетворенности семьей и близкими.

Оценку психоэмоциональной сферы в баллах проводили при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы депрессии Гамильтона (HDRS), общее самочувствие — по Шкале визуальных аналогов (VAS).

Функциональные классы стенокардии (ФК СК) оценивали по критериям Украинского общества кардиологов, функциональные классы сердечной недостаточности (ФК СН) — по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA).

Измерение систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД, мм рт. ст.) производили по методу Короткова. Частота сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹) оценивалась хронометрическим методом.

Из показателей липидного спектра исследовались общий холестерин крови (ОХ, ммоль/л) и уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л) колориметрическим методом.

Пациенты были разделены на 2 группы на основе критериев МКБ-10 с учетом результатов HDRS: группа с депрессивными расстройствами (HDRS > 8) и группа без депрессивных расстройств (HDRS ≤ 7).

Статистический анализ производился при помощи программных пакетов Excel 2002 и Statistica 6.0. Вычисляли среднее значение (M) и его стандартное отклонение (sd). Достоверность различий определяли с помощью непарамет-

рической статистики, критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице. В группе пациентов с депрессивными расстройствами преобладают женщины, отмечаются более высокие ФК СК, ФК СН и степени АГ с более высокими уровнями ЧСС, САД и ДАД. Также отмечены диагностически высокие баллы по шкалам депрессии. При этом среднее значение ФВ ЛЖ в группе с депрессивными расстройствами ниже по сравнению с группой без депрессивных расстройств. Уровни ОХ и ЛПНП также снижены. Значительные различия наблюдаются в средних баллах ОИКЖ и VAS — в группе с депрессивными расстройствами они заметно ниже.

Напротив, в группе без депрессивных расстройств преобладают лица мужского пола, чаще встречается I ФК СК и отмечается меньшая частота АГ. Значения ОИКЖ и баллов VAS, а также уровень ОХ и ЛПНП выше, а значения ЧСС, САД, ДАД — ниже, чем в группе с депрессивными расстройствами.

По данным [6], депрессия у женщин наблюдается почти вдвое чаще (в мире — у 4,7 % женщин и 2,1 % мужчин). Большинство исследований свидетельствует, что эти различия не являются артефактом, связанным с половыми различиями в отношении к своему здоровью и лечению, а обусловлены биологическими и онтогенетическими различиями мужчин и женщин, прежде всего спецификой гормонального статуса [7].

Большая встречаемость АГ при депрессии в группе пожилых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе была также отмечена в исследовании Ruvo et al. [2]. Более низкие показатели ОХ и ЛПНП в группе с депрессивными рас-

Сравнительная клиническая характеристика пациентов с болевой формой ИБС в зависимости от наличия депрессивных расстройств, n (%), M±sd

Показатели		Депрессия, n=15	Без депрессивных расстройств, n=52
Пол	Мужской	6 (37,5 %)	35 (60 %)
	Женский	9 (62,5 %)	16 (40 %)
Возраст, годы		50,7±7,4	52,4±7,0
Стенокардия, ФК	I	1 (7 %)	5 (10 %)
	II	8 (53 %)	27 (52 %)
	III	6 (40 %)	20 (38 %)
Хроническая сердечная недостаточность, ФК	I	6 (40 %)	36 (36 %)
	II	5 (33 %)	23 (23 %)
	III	2 (12,5 %)	7 (13 %)
Артериальная гипертензия		13 (87 %)	43 (82 %)
Степень АГ	Мягкая	4 (27 %)	21 (40 %)
	Умеренная	7 (47 %)	17 (33 %)
	Тяжелая	2 (13 %)	5 (9 %)
ЧСС, мин ⁻¹		83,7±12,1	78,4±13,6
САД, мм рт. ст.		157±14	149±17
ДАД, мм рт. ст.		98±12	93±13
ТР ВСР		778,31±150,10	946,4±240,3
LF/HF		4,1±1,3	3,5±1,2
ФВЛЖ, %		59,3±10,0	61,8±10,0
Общий холестерин, ммоль/л		5,4±0,5	5,7±0,6
ЛПНП, ммоль/л		3,6±0,4	3,7±0,3
ОИКЖ, баллы		13,7±3,1	19,1±3,7
Психометрические шкалы, баллы	HDRS	12,3±3,9*	5,6±2,2
	HADS, депрессия	8,4±3,4*	5,2±1,8
	HADS, тревога	5,1±2,1	3,2±0,7
	VAS	3,9±1,8	4,7±2,1

Примечание. * — различия достоверны в данных между группами пациентов (P<0,05).

стройствами могут быть объяснены исследованиями [8], продемонстрировавшими связь между низким уровнем ОХ и тяжестью депрессивного эпизода у пациентов с ИБС.

Полученные нами данные по распределению в группах ФК СК, СН, степеней АГ, а также баллов психометрических шкал не нашли отображения в подобных исследованиях, однако, учитывая сходство остальных результатов, можно считать, что они также отражают существующие закономерности.

Выводы

1. Распространенность депрессивных расстройств в изу-

чаемой выборке пациентов с болевой формой хронической ишемической болезни сердца составила 21,6 %.

2. В группе пациентов с депрессивными расстройствами преобладали женщины, отмечались более высокие функциональные классы стенокардии и сердечной недостаточности, степени артериальной гипертензии с более высокими уровнями частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления, более низкими были общий индекс качества жизни и общее самочувствие, уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности.

3. Среди пациентов без депрессивных расстройств преобладали мужчины, чаще отмечались I ФК СК, СН и меньшие частота и степень АГ при более низких ЧСС, САД и ДАД и более высоких ОИКЖ, VAS и уровнях ОХ и ЛПНП.

Перспектива дальнейших исследований в данном направлении. Дальнейшее развитие исследований в этом направлении позволит разработать предложения по повышению эффективности терапии пациентов. Представляется целесообразным дальнейшее развитие исследования отдельно по женской и мужской популяциям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ariyo A. A., Haan M., Tangen C. M. Depressive Symptoms and Risks of Coronary Heart Disease and Mortality in Elderly Americans // Am. J. Cardiol. — 2001. — N 88. — P. 337-341.

2. Depressive Symptoms and Health-Related Quality of Life: The Heart and Soul Study / B. Ruyro, J. S. Rumsfeld, M. A. Hlatky et al. // JAMA. — 2003. — Vol. 290, N 2. — P. 215-221.

3. Depression and Cardiac Mortality. Results From a Community-Based Longitudinal Study / B. W. Penninx, A. T. Beekman, A. Honig et al. // Arch. Gen. Psychiatry. — 2001. — N 58. — P. 221-227.

4. Depression as an Antecedent to Heart Disease Among Women and Men in the NHANES I Study / A. K. Ferretich, J. A. Schwartzbaum, D. J. Frid et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — N 160. — P. 1261-1268.

5. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction / R. M. Carney, J. A. Blumenthal, P. K. Stein et al. // Circulation. — 2001. — N 104. — P. 2024-2028.

6. Ohayon M. M., Schatzberg A. F. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population // Arch. Gen. Psychiatry. — 2003. — N 60. — P. 39-47.

7. Ferretich A. K., Frid D. J. Depression and coronary heart disease: a review of the literature // Clin. Geriatrics. — 2001. — N 9. — P. 50-56.

8. Suarez E. C. Relations of Trait Depression and Anxiety to Low Lipid and Lipoprotein Concentrations in Healthy Young Adult Women // Psychosomatic Medicine. — 1999. — N 61. — P. 273-279.

УДК 612.821.1:616.12-005.4+616.12-008.331.1

А. Л. Кулик

КОМПЛЕКСНОЕ СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ НАЛИЧИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Проведена сравнительная оценка связей клинических, инструментальных и лабораторных показателей у пациентов с болевой формой хронической ИБС с наличием и/или отсутствием депрессивных расстройств. Всего наблюдали 67 пациентов. В группе пациентов с депрессивными расстройствами преобладали женщины, отмечались большая тяжесть ишемической болезни сердца (высокие функциональные классы стенокардии и сердечной недостаточности), большая частота артериальной гипертензии, низкие уровни качества жизни, холестерина и ЛПНП. Среди пациентов без депрессивных расстройств преобладали мужчины, чаще отмечались I функциональные классы стенокардии и сердечной недостаточности, меньшие частота и степень артериальной гипертензии и более высокие уровни качества жизни, холестерина и ЛПНП.

Ключевые слова: болевая форма хронической ишемической болезни сердца, артериальная гипертензия, депрессия, качество жизни.

UDC 612.821.1:616.12-005.4+616.12-008.331.1

A. L. Kulik

COMPARISON OF CLINICAL, INSTRUMENTAL AND LABORATORY INDICES IN THE GROUPS OF PATIENTS WITH PAIN FORM OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE WITH THE PRESENCE OR ABSENCE OF THE DEPRESSIVE DISORDERS

Comparative estimation of clinical, instrumental and laboratory indexes in patients with the pain form of chronic IHD with the presence or absence of depressive disorders was performed. 67 patients were observed. In the group with depression women prevailed; higher severity of ischemic heart disease, higher frequency of arterial hypertension, low levels of quality of life, cholesterol and LDL were marked. Among patients without depression the men prevailed; Ist functional classes of stenocardia and chronic heart failure were marked more frequently, lesser frequency and degree of arterial hypertension and higher levels of quality of life, cholesterol and LDL were registered.

Key words: pain form of chronic ischemic heart disease, arterial hypertension, depression, quality of life.

УДК 618.36-008.64-0.74:577.1

Г. В. Кожухар, канд. мед. наук,

О. О. Зелінський, д-р мед. наук, проф.

КИСЕНЬЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ ПЛАЦЕНТИ: РОЛЬ ФАКТОРА 1, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ ГІПОКСІЄЮ

Одеське відділення Асоціації акушерів-гінекологів України

Протягом ранніх термінів гестації диференціювання трофобласта відбувається в умовах відносно низького напруження кисню, тобто гіпоксії, що є ключовим фактором для нормального ембріонального і плацентарного розвитку [1–3]. Дослідження, виконані *in vivo*, довели, що напруження кисню в міжворсинчастому просторі в 8 тиж вагітності досить низьке і дорівнює близько 20 мм рт. ст. До 12 тиж гестації, коли міжворсинчастий простір стає відкритим для циркуляції материнської крові, воно зростає до 55 мм рт. ст. [4]. Низький рівень кисню протягом

ранньої плацентації підтримується, по-перше, за рахунок своєрідної трофобластичної оболонки, що формується клітинами позаворсинчастого трофобласта навколо ембріона та відокремлює його від міжворсинчастого простору, а, по-друге, завдяки агрегатам трофобластичних клітин, які облітерують просвіт маткових артерій [5]. Наприкінці першого триместру трофобластичні «пробки» поступово зникають, встановлюється постійна течія материнської крові в міжворсинчастий простір. Швидко, майже триразове, зростання інтраплацентарного

напруження кисню в термін із 8-го по 12-й тиждень гестації асоціюється з паралельним підвищенням експресії та активності антиоксидантних ферментів у плацентарній тканині [4]. Отже, встановлення плодово-материнської циркуляції супроводжується оксидативним стресом, який може бути фізіологічним регулятором процесів диференціювання/інвазії трофобласта. Результати досліджень свідчать, що низьке напруження кисню специфічно утримує клітини трофобласта в межах проліферативного неінвазивного проміжного фенотипу, характер-

ного для ранніх стадій розвитку плаценти. Вивчення експресії протеїнів, які регулюють перебіг клітинного циклу, виявило, що гіпоксія стимулює в трофобласті мітотичні процеси, гальмуючи диференціювання. Деякі автори показали, що гіпоксія збільшує кількість клітин ворсинчастого цитотрофобласта як за рахунок підвищення мітотичного індексу, так і шляхом скорочення тривалості клітинного циклу [1; 6; 7].

Фізіологічна гіпоксія протягом першого триместру вагітності, можливо, є механізмом захисту ембріона від шкідливої та тератогенної дії вільних радикалів кисню. Дослідження останніх років свідчать, що гіпоксія необхідна для підтримки стоволових клітин у поліпотентному стані, а фізіологічний рівень вільних радикалів є регулятором широкого спектра клітинних функцій, зокрема факторів транскрипції [8; 9].

Взагалі, низький рівень кисню в ранні терміни гестації є ідеальним і фізіологічним для підтримки в трофобласті належного балансу між проліферацією та диференціюванням; у більш пізні терміни зростання напруження кисню відіграє ключову роль у регуляції процесів диференціювання та інвазії трофобласта [10]. Підвищення PO_2 чітко корелює з піком інвазії позаворсинчастого трофобласта в материнську децидуальну оболонку та верхню третину ендометрія, що є необхідною умовою гестаційної перебудови спіральних артеріол [7]. З іншого боку, доведено, що передчасне відкриття міжворсинчастого простору до 7 тиж гестації з початком матково-плацентарної циркуляції та підвищенням PO_2 призводить до ранніх викиднів [11].

У зрілій плацентарній тканині ці співвідношення змінюються, і низький рівень PO_2 починає відігравати патологічну

роль. У препаратах клітин трофобласта, ізольованих із зрілих плацент, гіпоксія пригнічувала диференціювання та посилювала апоптоз [12]. Дослідження з використанням зрілих ворсинок плаценти показали, що гіпоксія призводить у них до морфологічних змін, характерних для преекспресії: підвищення дегенеративних змін у синцитіотрофобласті та його надлишкової втрати, зростання проліферації цитотрофобласта та порушення експресії специфічних антигенів [13].

Молекулярні механізми, завдяки яким кисень модулює ключові етапи внутрішньоутробного розвитку, багато в чому залишаються невідомими. Одним із факторів, що забезпечує адаптивну відповідь на гіпоксію шляхом активації транскрипції генів, залучених у транспорт глюкози, гліколіз, еритропоез, є фактор 1, що індукується гіпоксією (*hypoxia inducible factor 1* — HIF-1).

HIF-1 — це транскрипційний фактор, що являє собою гетеродимерний комплекс, який складається з двох субодиниць. Субодиниця HIF-1 β (ARNT) експресується конститутивно; субодиниця HIF-1 α є індукбельною, її активність регулюється концентрацією кисню, оксидом азоту, факторами росту тощо. І HIF-1 β , і HIF-1 α — основні білки, які складаються з доменів типу спіраль–петля–спіраль, вони є представниками β HLLH-PAS суперсімейства протеїнів. У межах β HLLH-PAS сімейства виділяють два класи протеїнів, які включають I клас молекул — HIF-1 β /ARNT, ARNT2, ARNT3 та II клас молекул — HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α . У людини HIF-1 α та HIF-1 β /ARNT мРНК експресуються майже у всіх тканинах, тимчасом як локалізація HIF-2 α , HIF-3 α , ARNT2, ARNT3 значно обмеженіша. Встановлено, що HIF-1 α належить загальна роль в адаптивній відповіді на

гіпоксію, а HIF-2 α , HIF-3 α виконують більш специфічні функції у підтримці кисневого гомеостазу [14].

В умовах нормоксії ген HIF-1 α постійно транскрибується та транслюється, однак стабільність білка різко і швидко знижується при гідроксильованні його пролілгідроксилазами (за проліном у положеннях 402 та 564). Гідроксильований HIF-1 α взаємодіє з E3-убіквітин-лігазою — білком von Hippel-Lindau (pVHL), після чого до нього приєднуються убіквітинові групи; білок стає мішенню для протеаз [15].

Пролілгідроксилази, які беруть участь у регуляції функції HIF-1 α , є кисеньзалежними. При гіпоксії спостерігається зниження активності цих ферментів і, як наслідок, HIF-1 α не гідроксильовується. Негідроксильований HIF-1 α є стабільним протеїном, не здатним взаємодіяти з pVHL. Стабільний HIF-1 α димеризується з HIF-1 β ; сформований активний HIF-1-комплекс зв'язується з ділянкою (5'-GCGTG-3') в промоторних сайтах генів, що забезпечують адаптацію до гіпоксично-ішемічних умов, спричиняючи підвищення їх транскрипції [16].

Для гідроксильовання проліну в структурі HIF-1 α пролілгідроксилазам потрібні не тільки кисень, а й залізо та 2-оксиглутарат [16; 17]. Таким чином, залізо та 2-оксиглутарат є фармакологічними мішенями для інгібування HIF-1 α -пролілгідроксилаз, активації HIF-1 при нормальному напруженні кисню та підсилення дії HIF-1 за умов ішемії.

HIF-1 контролює експресію понад 40 генів-мішеней: судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), інсулін-подібного фактора росту 2 (IGF2), еритропоетину, транспортерів глюкози 1 та 3 (GLUT1, GLUT3), а також деяких ферментів гліколізу (альдолаз А та С, енолази 1, гексокінази 1 та 3,

лактатдегідрогенази А, фосфофруктокінази L та фосфогліцераткінази 1) [18–20]. Отже, загальна роль, яку відіграє HIF-1 α , полягає у клітинній адаптації до гіпоксії шляхом підвищення доставки кисню, зниження його витрат і регуляції метаболічної активності клітин [7].

Експериментальними дослідженнями доведено, що активність HIF-1 є фактором критичним для нормального розвитку: ембріони мишей, позбавлені функціонально активного комплексу HIF-1, є ембріональними леталіями. Зародки, в яких відсутній ген HIF-1 α , перестають розвиватися через загибель клітин мезенхіми, порушення васкулогенезу, дефекти нервової трубки та кардіоваскулярні вади [19; 21]. HIF-1 β /ARNT-дефіцитні ембріони гинуть унаслідок ангиогенних дефектів жовткового мішка та плаценти, порушення формування плаценти [22; 23]. Найсуттєвіші плацентарні дефекти — майже повна відсутність шару, аналогічного синцитіотрофобласту, та нездатність до інвазії в материнську децидуальну оболонку [22; 24]. У цілому, плацентарний фенотип ARNT-негативних ембріонів схожий на порушення гестаційної перебудови спіральних артеріол, що спостерігаються в людській плаценті за умов прееклампсії [25].

Дослідження експресії транскрипційних факторів, що індукуються гіпоксією, в плаценті жінок у різні гестаційні періоди показали, що експресія HIF-2 мРНК значно зростає зі збільшенням терміну вагітності, тимчасом як рівень HIF-1 мРНК залишається незмінним [26]. Оскільки HIF-2 мРНК експресується переважно в ендотеліальних клітинах, розвиток і формування фетоплацентарної судинної мережі протягом гестації може пояснити цей феномен.

Рівні HIF-1- і HIF-2-протеїнів у плацентарній тканині,

за даними вестерн блот-аналізу, суттєво знижуються зі зростанням гестаційного віку. Високий рівень експресії білків HIF-1 і HIF-2 в першому триместрі добре співвідноситься зі станом фізіологічної гіпоксії, характерної для ранніх стадій розвитку плаценти. Цікаво, що HIF-1- і HIF-2-протеїни продовжують визначатися і в II, і в III триместрах після встановлення адекватного матково-плацентарного кровотоку [26]. З одного боку, персистенція експресії протеїнів може бути наслідком відносно низького напруження кисню в міжворсинчастому просторі порівняно з артеріальною кров'ю. Також існує велика кількість свідчень щодо кисеньнезалежних шляхів регуляції експресії та транскрипційної активності HIF. Зокрема фактори росту, такі як VEGF, IGF2, PDGF, FGF, цитокіни (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-1) індукують синтез HIF-1 α -протеїну шляхом сигнальної трансдукції й можуть бути причиною підвищення його рівня протягом першого триместру й експресії в більш пізні терміни гестації [27–30]. Було доведено, що HIF-1 α -опосередковане підвищення експресії VEGF у клітинах гладких м'язів судин може бути індуковане гормонами незалежно від напруження кисню [31]. Дослідження інших авторів виявили достатньо високий рівень експресії HIF-1 в ембріональних стовлових клітинах мишей у негіпоксичних умовах [19].

Культикування експлантів ворсинчастого трофобласта людини в атмосфері з вмістом кисню 20, 2 і 1 % показало, що HIF-1, HIF-1 β і HIF-2 не регулюються киснем на рівні мРНК ні в першому триместрі, ні в більш пізніх термінах вагітності. На противагу цьому, і HIF-1-, і HIF-2-протеїни індукувалися гіпоксією в трофобласті різного гестаційного віку внаслідок стабілізації про-

теїнів і зростання трансляції. Підвищення експресії білків за умов гіпоксії має дозозалежний характер: відповідь на 1%-ну концентрацію O₂ сильніша, ніж на 2%-ну [26]. Такий негативний взаємозв'язок між ступенем гіпоксії та продукцією HIF-1-протеїну зберігається до 0,5%-ї концентрації O₂. Експресія білка HIF-2 при зниженні концентрації кисню менше 1 % не зростає. Отже, на думку дослідників, HIF-2 є активнішим за HIF-1 і більш чутливішим до незначних коливань напруження O₂ [32].

Визначення клітинної локалізації HIF-1 і HIF-2 у плацентах із використанням моноклональних антитіл показало, що, незалежно від терміну гестації, експресія транскрипційних факторів виявляється в синцитіотрофобласті, цитотрофобласті, ендотелії судин [26].

Дослідження плацент від вагітних із прееклампсією не виявило суттєвої різниці в експресії генів HIF-1 α і HIF-2 α порівняно з фізіологічною вагітністю. Водночас було виявлено значне (в середньому в 1,7 разу) селективне підвищення рівня протеїну HIF-2 α . Переважним місцем локалізації білка були ядра синцитіотрофобласта та, меншою мірою, ендотелій плацентарних судин [33].

Всупереч цим даним, інші автори виявили підвищену експресію HIF-1 α мРНК та HIF-1 α -протеїну в плацентах при прееклампсії порівняно з контролем. Крім того, експланти плацент від вагітних із прееклампсією виробляли HIF-1 α навіть при інкубації в умовах концентрації кисню 20 % (на відміну від трофобласта ранніх термінів гестації та плацент від доношених фізіологічних вагітностей), що свідчить про порушення сигнальних механізмів кисневої чутливості клітин трофобласта при даній патології [7].

Суперечливість отриманих результатів можна пояснити

використання дослідниками різних антитіл і методологій ізоляції клітин. Плацента є великим гетерогенним органом. Отже, і гіпоксія/ішемія є локальною, а не глобальною, залежно від кількості спіральних артеріол із неповною гестаційною перебудовою та ступеня їх ураження. Таким чином, висновки, що базуються на дослідженні єдиного біоптату, отриманого, наприклад, із зони інфаркту, можуть бути помилковими. Так, показники експресії HIF-1 мРНК та HIF-1-протеїну, визначені в біоптатах із 8 різних ділянок, відрізнялися в межах однієї плаценти майже в 2,5 разу як у нормі, так і при преєклампсії [7].

При дослідженні плацент від фізіологічних вагітностей, що розвивалися в умовах високогір'я, тобто хронічної гіпобаричної гіпоксії, і закінчилися народженням здорових дітей, виявлено їх підвищену васкуляризацію. Експресія HIF-1 ДНК була нижчою, а вміст глутатіону вищим, ніж у плацентах вагітних із рівнинної місцевості [34]. Оскільки глутатіон при екзогенному додаванні до тканин в умовах гіпоксії знижує активність HIF-1, його підвищені концентрації можуть гальмувати експресію HIF-1 у плацентах за умов високогір'я [35]. У цілому, на думку авторів, зниження експресії HIF-1 у даному випадку є маркером успішної адаптації до хронічної гіпоксії, а підвищена васкуляризація свідчить про спроможність механізмів кисневої чутливості (в тому числі й опосередкованих через HIF-1), які добре спрацювали на ранніх термінах гестації.

Дослідження плацент з явищами хоріоамніоніту від передчасних пологів виявило зниження експресії VEGF та його рецепторів VEGF-R1 і -R2 порівняно з аналогічними за терміном вагітності контрольними зразками, тоді як

експресія HIF-1 залишалася незмінною [36]. Отримані результати свідчать про залучення судин плаценти в запальний процес із можливим порушенням плацентарної функції, а також про існування HIF-1-незалежних механізмів регуляції експресії VEGF.

Зниження рівня білка HIF-1 α паралельно зі зниженням NO-синтазної активності виявлено в гомогенатах плацент жінок із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода порівняно з контролем [37]. Оскільки оксид азоту за умов нормоксії здатний пригнічувати активність пролілгідроксилази і, таким чином, запобігати протеолітичній деградації білка HIF-1 α [38], зниження NO-синтазної активності може бути однією з причин зменшення акумуляції HIF-1 α в плацентарній тканині при ЗВУР плода.

Зважаючи на високу частоту гіпоксичних станів у акушерстві та їх негативні наслідки, кількість досліджень, присвячених механізмам регуляції киснем процесів диференціювання трофобласта, васкуло- й ангиогенезу, функціонування плаценти, зростає, що дозволить на новому рівні підійти до розуміння патогенезу таких гестаційних ускладнень, як пізні гестози, ЗВУР плода тощо.

Вже сьогодні очевидна можливість фармакологічного регулювання балансу між потребою і наявністю кисню/глюкози шляхом активації генів, що забезпечують адаптацію до гіпоксично-ішемічних умов. Пошук препаратів подібної дії інтенсивно проводиться в галузі кардіології та неврології [39]. Найбільш вивченими в цьому напрямку є хелатні сполуки заліза, які стабілізують HIF-1 α шляхом зниження активності HIF-пролілгідроксилази. Проведені дослідження показали, що хелатні сполуки заліза дефероксамін мезилат і мімозин індукують HIF-1 і

гени-мішені в нейронах і захищають їх від оксидантного стресу, а використання дефероксаміну в моделях ішемії у тварин дозволяє зменшити розміри інфаркту [40]. Сподіваємося, що терапевтичні стратегії, засновані на активації ендогенних гомеостатичних механізмів (на клітинному, локальному, системному рівнях), надалі вдосконалюватимуться та знайдуть своє місце в акушерській практиці як ефективніші та менш токсичні.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Regulation of human placental development by oxygen tension* / O. Genbacev, Y. Zhou, J. W. Ludlow, S. Fisher // *Science*. — 1997. — Vol. 277. — P. 1669-1672.
2. *Jauniaux E., Gulbis B., Burton G. J. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus: a review* // *Placenta-Trophoblast Res.* — 2003. — Vol. 24. — P. 86-93.
3. *James J. L., Stone P. R., Chamley L. W. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy* // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 12. — P. 137-144.
4. *Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress: a possible factor in human early pregnancy failure* / E. Jauniaux, A. L. Watson, J. Hempstock et al. // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 157. — P. 2111-2122.
5. *Burton G. J., Jauniaux E., Watson A. L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd Collection revisited* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 181. — P. 718-724.
6. *Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia* / I. Caniggia, J. Winter, S. J. Lye, M. Post // *Placenta*. — 2000. — Vol. 21. — P. 25-30.
7. *Caniggia I., Winter J. L. Adriana and Luisa Castellucci Award Lecture 2001. Hypoxia Inducible Factor-1: Oxygen Regulation of Trophoblast Differentiation in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies. A Review* // *Placenta*. — 2002. — Vol. 23, Suppl. A, Trophoblast Research. — P. 47-57.

8. Ezashi T., Das P., Roberts R. M. Low O₂ tensions and the prevention of hES cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2005. — Vol. 102. — P. 4783-4788.
9. Burton G. J., Hempstock J., Janiaux E. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies // *Reprod. Biomed. Online*. — 2003. — Vol. 6. — P. 84-96.
10. Jaffe R., Janiaux E., Hustin J. Maternal circulation in the first trimester human placenta. Myth or reality? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 176. — P. 695-705.
11. Hustin J., Janiaux E., Schaaps J. P. Histological studies of the materno-embryonic interface in spontaneous abortion // *Placenta*. — 1999. — Vol. 11. — P. 477-486.
12. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor / R. Levy, S. D. Smith, K. Chandler et al. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. 982-988.
13. Ong P. J. L., Burton G. Thinning of the placental villous membrane during maintenance in hypoxic organ culture: structural adaptation or syncytial degeneration // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1999. — Vol. 39. — P. 103-110.
14. Semenza G. L. Expression of hypoxia-inducible factor-1: mechanisms and consequences // *Biochem. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 59. — P. 47-53.
15. The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis / P. H. Maxwell, M. S. Wiesener, G.-W. Chang et al. // *Nature*. — 1999. — Vol. 399. — P. 271-275.
16. Maxwell P. H. HIF-1's relationship to oxygen: simple yet sophisticated // *Cell Cycle*. — 2004. — Vol. 3. — P. 156-159.
17. SM-20, EGL-9, and the EGLN family of hypoxia inducible factor prolylhydroxylases / R. S. Freeman, D. M. Hasbani, E. A. Lipscomb et al. // *Mol. Cell*. — 2003. — Vol. 16. — P. 1-12.
18. Hypoxia-Inducible Factor-1 Mediates Activation of Cultured Vascular Endothelial Cells by Inducing Multiple Angiogenic Factors / M. Yamakawa, L. X. Liu, T. Date et al. // *Circulation Research*. — 2003. — Vol. 93. — P. 664.
19. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor-1 / N. V. Iyer, L. E. Kotech, F. Agani et al. // *Genes & Dev*. — 1998. — Vol. 12. — P. 149-162.
20. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia inducible factor-1 / G. L. Semenza, P. H. Roth, H.-M. Fang, G. L. Wang // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 269. — P. 23757-23763.
21. Ryan H. E., Lo J., Johnson R. S. HIF-1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization // *EMBO J.* — 1998. — Vol. 17. — P. 3005-3015.
22. Kozak K. R., Abbott B., Hankinson O. ARNT-deficient mice and placental differentiation // *Dev. Biol.* — 1997. — Vol. 191. — P. 297-305.
23. Abnormal angiogenesis and responses to glucose and oxygen deprivation in mice lacking the protein ARNT / E. Maltepe, J. V. Schmidt, D. Baunoch et al. // *Nature*. — 1997. — Vol. 386. — P. 403-407.
24. Placental cell fates are regulated in vivo by HIF-mediated hypoxia responses / D. M. Adelman, M. Gertsenstein, A. Nagy et al. // *Genes & Dev*. — 2000. — Vol. 14, N 24. — P. 3191-3203.
25. *Aplin J. D.* Hypoxia and human placental development // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 559-560.
26. Rajakumar A., Conrad K. P. Expression, Ontogeny, and Regulation of Hypoxia-Inducible Transcription Factors in the Human Placenta // *Biology of Reproduction*. — 2000. — Vol. 63. — P. 559-569.
27. Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia-inducible factor HIF-1/ARNT / E. Zelzer, Y. Levy, C. Kahana et al. // *EMBO J.* — 1998. — Vol. 17. — P. 5085-5094.
28. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 and insulin-like growth factor 2 / D. Feldser, F. Agani, N. V. Iyer et al. // *Cancer Res*. — 1999. — Vol. 59. — P. 3915-3918.
29. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor stimulate DNA binding of hypoxia-inducible factor-1 / T. Hellvig-Burgel, K. Rutkowski, E. Metzen et al. // *Blood*. — 1999. — Vol. 94. — P. 1561-1567.
30. Zhong H., Simons J. W. Activation of hypoxia-inducible factor-1 α by oxygen independent pathways // *Exp. Oncology*. — 2001. — Vol. 23. — P. 88-96.
31. Richard D. E., Berra E., Pouyssegur J. Nonhypoxic pathway mediates the induction of hypoxia-inducible factor 1 α in vascular smooth muscle cells // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 26765-26771.
32. Induction of endothelial PAS domain protein-1 by hypoxia: characterization and comparison with hypoxia-inducible factor-1 / M. S. Wiesener, H. Turley, W. E. Allen et al. // *Blood*. — 1998. — Vol. 92. — P. 2260-2268.
33. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2 α , in placentas from women with preeclampsia / A. Rajakumar, K. A. Whitelock, L. A. Weissfeld et al. // *Biol. Reprod.* — 2001. — Vol. 64. — P. 499-506.
34. Greater vascularity, lowered HIF-1/DNA binding, and elevated GSH as markers of adaptation to *in vivo* chronic hypoxia / M. C. Tissot van Patot, J. Bendrick-Pearl, V. E. Beckey et al. // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. 525-532.
35. Haddad J. J., Olver R. E., Land S. C. Antioxidant/pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1 α and NF- κ B redox sensitivity. Evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 21130-21139.
36. Decreased Expression of Angiogenic Factors in Placentas with Chorioamnionitis after Preterm Birth / B. W. Kramer, U. Kaemmerer, M. Kapp et al. // *Pediatr. Res*. — 2005. — Vol. 58. — P. 607-612.
37. Кожухар Г. В. Вміст фактора 1 α , що індукується гіпоксією, білка bcl-2 та сателітні індикатори процесів внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції у плаценті жінок з затримкою внутрішньоутробного розвитку // *Інтегративна антропологія*. — 2005. — № 1-2 (5-6). — С. 27-31.
38. Nitric oxide impairs normoxic degradation of HIF-1 α by inhibition of prolyl hydroxylases / E. Metzen, J. Zhou, W. Jelrmann et al. // *Mol. Biol. Cell*. — 2003. — Vol. 14, N 8. — P. 3470-3481.
39. Translation of ischemic preconditioning to the patient. Prolyl hydroxylase inhibition and hypoxia-inducible factor-1 as a targets for stroke therapy / R. R. Ratan, A. Siddiq, L. Aminova et al. // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 2687-2689.
40. Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain / M. Bergeron, J. M. Gidday, A. Y. Yu et al. // *Ann. Neurol.* — 2000. — Vol. 48. — P. 285-296.

КИСЕНЬЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ ПЛАЦЕНТИ: РОЛЬ ФАКТОРА 1, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ ГІПОКСІЄЮ

У ранні терміни гестації диференціювання трофобласта відбувається в умовах відносно низької напруги кисню, що є ключовим фактором для нормального ембріонального і плацентарного розвитку. До 12 тиж вагітності міжворсинчастий простір стає відкритим для циркуляції материнської крові й PO_2 зростає. Це підвищення чітко корелює з піком інвазії позаворсинчастого трофобласта в материнську децидуальну оболонку і верхню третину ендометрія, що є необхідною умовою гестаційної перебудови спіральних артеріол. Одним із факторів, що забезпечують адаптивну відповідь на зміну концентрації кисню шляхом активації транскрипції генів, є індукований гіпоксією фактор 1. Це гетеродимерний комплекс, що складається з індукбельної HIF-1 α й експресованої конститутивно HIF-1 β /ARNT субодиниць. У даному огляді представлено дані про механізми регуляції та роль HIF-1 у плаценті протягом вагітності.

Ключові слова: індукований гіпоксією фактор 1, кисень, формування плаценти.

OXYGEN REGULATION OF PLACENTAL DEVELOPMENT AND FUNCTION: ROLE OF HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 1

During early pregnancy, trophoblast differentiation occurs in an environment of relative low oxygen tension which is essential for normal embryonic and placental development. By the term 10–12 weeks of gestation, when the intervillous space opens to maternal blood, there is an increase in PO_2 . This increase correlates with the time of maximal trophoblast invasion into the maternal decidua, which allows extravillous trophoblast cells to access and remodel the maternal spiral arteries. Hypoxia Inducible Factor 1 (HIF-1) is a transcription factor which activates gene transcription in response to varying oxygen concentration of cells. HIF-1 is a heterodimer composed of the inducible HIF-1 α and the constitutively expressed HIF-1 β /ARNT subunits. In this review we will focus on the regulation of the HIF-1 pathway and the cellular oxygen sensor in the placenta during pregnancy.

Key words: hypoxia inducible factor 1, oxygen, placental development.

УДК 618.5-089.888.61-002.3-084

Е. В. Шамік

ДЕЯКІ ПЕРСПЕКТИВИ В ПРОФІЛАКТИЦІ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

*Одеський державний медичний університет***Вступ**

Кесарів розтин (КР) — невід’ємна частина акушерської практики, що стало особливо помітно в останнє десятиріччя. Частота цієї операції в пологових стаціонарах у нашій країні й за кордоном коливається в широких межах, хоч лише частота абдомінального розродження 8–12 % обумовлене оптимальне співвідношення між материнською та дитячою захворюваністю і смертністю [1; 2]. Незважаючи на технічну простоту, кесарів розтин належить до складних операцій зі значною часткою післяопераційних ускладнень (від 3,3 до 54,4 %) [3]. Найрозповсюдженішим ускладненням

кесаревого розтину є ендометрит, частота якого сягає близько 45 %, а в групах високого ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) — 85 % [4].

Отже, профілактика гнійно-септичних ускладнень після кесаревого розтину залишається дуже актуальною проблемою. Велике значення в профілактиці має методика виконання кесаревого розтину та тривалість операції, доведено доцільність використання захисних варіантів КР, деякі автори рекомендують обов’язкове відновлення крововтрати, важливе значення має застосування антибіотиків.

Незважаючи на удосконалення хірургічних методів і

використання потужних антибактеріальних та імунокорегувальних засобів, частота ускладнень при загоєнні ран після кесаревого розтину залишається досить високою. Найгрізнішим ускладненням є перитоніт, що виникає переважно через неспроможність швів на матці. Для удосконалення методу відновлення стінки матки запропоновано багато модифікацій, суть яких полягає в зіставленні однорідних тканин та їх повній кооптації [5–10]. На сучасному етапі в Україні існує тенденція до застосування чітких алгоритмів лікування, методик обстеження, проте немає чіткої, загальноновживаної методики зашивання матки при кесаревому

розтині в нижньому матковому сегменті.

Залишаються дискусійними питання:

— використання м'язово-м'язових або м'язово-слизових швів;

— однорядний або дворядний шов;

— вузловий або обвивний шов;

— відновлення маткової фасції;

— шовний матеріал.

Загальні рекомендації щодо вживання однорядного шва з використанням синтетичного шовного матеріалу — реальний резерв зниження відсотка післяопераційних ускладнень, однак потрібен пошук, вдосконалення та застосування чіткої хірургічної техніки, яка забезпечує відновлення нормального функціонування ушкоджених тканин і реальні репродуктивні перспективи.

Розроблена оригінальна методика відновлення передньої стінки шляхом використання однорядного, безперервного зашивання матки в нижньому сегменті, яке виконується двоповерхово, без перитонізації матки (патент № 10107/1 від 1.08.05), що сприяє повній герметизації матки, надійному гемостазу та суттєво знижує рівень післяопераційних ускладнень. Суть методики така: перший укол роблять на 1,5–2 см від краю рани без захоплення міхурово-маткової складки, проходячи міометрій до порожнини матки, викол виконують у напрямку знизу доверху на рівні уколу також на 1,5–2 см від краю рани, вдруге укол тією ж ниткою роблять із краю рани на матці на відстані 2 мм до середини міометрія на протилежний бік, викол — аналогічно уколу, після чого ініціальний кінець нитки зав'язують. Нитка фіксується формуванням вузла з таким розрахунком, що один кінець використовується як «тримач», а другий — для формування подальшого безперерв-

ного шва. Довжина кроку між вузлами дорівнює 1 см. На заключному етапі нитку фіксують формуванням вузла та зрізанням «тримачів». Перитонізацію не виконують. Шовний матеріал — кетгут, вікріл, дексон. Для пояснення виконання способу на рисунку подана схема накладання маткового шва, де 1 — міхурово-маткова складка, 2 — міометрій, 3 — порожнина матки.

Мета дослідження — оцінка результатів кесаревого розтину залежно від методики відновлення передньої стінки матки із застосуванням синтетичного шовного матеріалу в комплексі з використанням при плановому кесаревому розтині у жінок із високим ризиком виникнення гнійно-запальних ускладнень у передопераційній підготовці препаратів мератин комбі та лактовіт.

Матеріали та методи дослідження

Шляхом кесаревого розтину були розроджені 53 жінки з доношеною вагітністю з високим ризиком виникнення ГЗУ, яких розділили на 3 групи. Перша група — 19 жінок, яким було застосовано комплекс лікувально-профілактичних заходів (допологова підготовка із прийомом мератину ком-

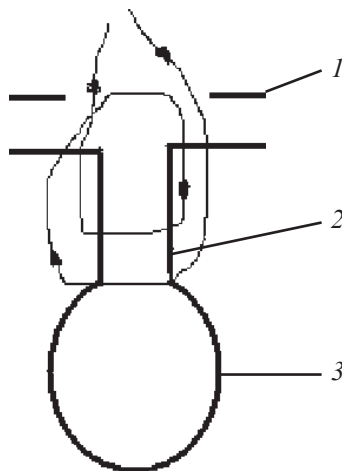


Рисунок. Спосіб накладання маткового шва під час кесаревого розтину: 1 — міхурово-маткова складка; 2 — міометрій; 3 — порожнина матки

бі по 1 таблетці інтравагінально на ніч, лактовіту — по 2 капсули на день за 40 хв до їди 7–10 діб напередодні операції), інтраопераційна профілактика — розтин матки за Дефлером, ушивання нижньоматкового сегменту за запропонованою методикою (див. рисунок). Друга група — 34 жінки, до яких застосовано стандартний підхід (обробка піхви хлоргексидином біглюконатом, антибіотикопрфілактика інтраопераційно та через 12 і 24 год після операції, інтраопераційно — розтин за Гусаковим — Занченко, ушивання нижньоматкового сегмента одноповерховим однорядним вузловим швом, перитонізація окремо). Третя група — 54 жінки з потенційною інфекцією, пологи у яких відбулися самостійно. Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням пакета прикладних програм для статичної обробки даних “Microsoft Excel-2000”. Вірогідність різниці між порівнюваними групами оцінювали за критерієм Стьюдента. Розбіжності порівнюваних величин визнавали вірогідними при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік жінок у 1-й групі становив $(30,6 \pm 4,8)$, в 2-й — $(30,2 \pm 5,5)$, в 3-й — $(24,3 \pm 4,3)$ року. При вивченні акушерсько-гінекологічного анамнезу щодо чисельності медичних абортів, самовільних викиднів, пологів (включаючи оперативні) статистичної різниці між порівнюваними групами не було. Незважаючи на значний відсоток жінок із ризиком розвитку післяпологових гнійно-септичних ускладнень, планова госпіталізація у жінок 1-ї групи була реалізована лише у 8 (42,1 %); 11 (57,9 %) жінок госпіталізовано за екстремними показаннями, із них 5 (45,5 %) — з початком пологової діяль-

Висновки

Комплексний підхід до профілактики гнійно-запальних ускладнень при абдомінальному розродженні з використанням сучасних антибактеріальних засобів є доцільнішим. Попередні результати дослідження запропонованої методики зашивання передньої стінки матки при кесаревому розтині дозволяють зробити висновок про необхідність і перспективність оптимізації хірургічного забезпечення абдомінального розродження з метою інтраопераційної профілактики ускладнень у післяопераційному періоді у жінок із високим ризиком розвитку інфекції, що відкриває перспективу консервативних пологів у жінок із рубцем на матці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шаршенов А. К., Рыбалкина Л. Д., Джаскилова А. К. Современные взгляды на роль абдоминального родоразрешения в снижении перинатальных потерь // Рос. вестн. акушеров-гинекологов. — 2004. — № 2. — С. 41-44.
2. Коханевич Е. В., Дудка С. В., Суханова А. А. Оперативные методы родоразрешения // Вісн. асоціації акушерів-гінекологів України. — 2001. — № 5-6. — С. 28-44.
3. Комиссарова Л. М., Чернуха Е. А., Пучко Т. К. Оптимизация кесарева сечения // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 2. — С. 14-16.
4. Ананьев В. А., Побединский Н. М., Чернуха Е. А. Осложнения и заболеваемость после кесарева сечения в послеродовом и отдаленном периодах // Там же. — 2005. — № 2. — С. 52-53.
5. Марчук Н. І., Соколова І. І., Луньов О. Г. Варіант ушивання тіла матки при кесаревому розтині // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2001. — № 3. — С. 125-126.

Таблиця

Інтраопераційні показники при різних варіантах кесаревого розтину

Показники	1-ша група, n=19	2-га група, n=34	P
Середній час до вилучення плода, хв	7,7±0,2	7,2±0,3	>0,05
Тривалість операції, хв	36,2±0,3	44,2±0,3	>0,05
Середній розмір крововтрати, мл	432±35	609±42	<0,05

ності, 1 (9,1 %) — через передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, 4 (36,4 %) — з приводу гестозу, 1 (9,1 %) — інші причини. У жінок 2-ї групи планова госпіталізація була реалізована лише у 20 (58,8 %) випадках; 14 (41,2 %) жінок госпіталізовано за екстремими показаннями, із них 11 (55 %) — з початком пологової діяльності, 2 (10 %) — через передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, 5 (25 %) — з приводу гестозу, 2 (40 %) — інші причини. У групі 3 планова госпіталізація відбулася у 21 (38,9 %) пацієнтки.

У 1-й групі 13 (68,4 %) жінок прооперовано в плановому порядку, 6 (31,6 %) — ургентно, в 2-й групі — 29 (85,3 %) жінок прооперовано в плановому порядку, 5 (14,7 %) — ургентно; фізіологічні пологи відбулись у 26 (48 %) та у 28 (52 %) жінок відповідно.

У 1-й групі жінок віком до 20 років було 7 (36,8 %), 20–24 роки — 5 (26,3 %), 25–29 років — 4 (21,1 %), 30–34 роки — 2 (10,6 %), старше 35 років — 1 (5,3 %), першороділь було 11 (57,9 %), повторнородящих — 8 (42,1 %). Відповідно в 2-й групі жінок віком до 20 років було 11 (32,4 %), 20–24 роки — 12 (35,3 %), 25–29 років — 7 (20,6 %), 30–34 роки — 2 (5,9 %), старше 35 років — 2 (5,9 %), першороділь було 14 (41,2 %), повторнородящих 20 (58,8 %). У 3-й групі жінок віком до 20 років було 3 (16,7 %), 20–24 роки — 20 (57,4 %), 25–29 років — 11 (20,4 %), 30–34 роки — 7 (13 %), старше 35 років — 3 (5 %), першороділь було 34 (63 %), повторнородящих — 20 (37 %). При цитологічному дослідженні метрoаспірату на 3-тю добу післяопераційного періоду у жінок 1-ї та 2-ї груп виявлено запальний тип мазка. При цьому показники нейтрофілів і лімфоцитів вірогідно не відрізнялися, становили відповідно в 1-й групі (75,3±0,4) % та (7,6±0,3) %, у 2-й групі —

(77,8±0,3) % та (6,9±0,2) %, у 3-й групі — (34,4±0,6) % та (9,7±0,2) % (P<0,05). Проте на 5-ту добу після операції в 1-й групі зберігався запальний тип мазка (нейтрофілів — (72,2±0,2) %, лімфоцитів — (6,9±0,2) %), у 2-й групі відмічено запально-регенеративний тип мазка з вірогідною зміною нейтрофілів і лімфоцитів (відповідно (62,2±0,3) % та (19,2±0,3) %) та появою фібробластів і моноцитів. У 2-й групі виявлено «запізнення» репаративних процесів; у 3-й групі відповідно — нейтрофілів (42,2±0,3) % та лімфоцитів — (4,3±0,3) % (P<0,05).

Ускладнення у жінок 1-ї та 2-ї груп були ідентичними — продовження розтину, поранення судинного пучка, гіпотонічна кровотеча, у відсотковому співвідношенні вони практично не відрізнялися.

Середній ліжко-день після кесаревого розтину в 1-й та 2-й групах становив відповідно (7,6±0,5) та (8,2±0,5) доби. У жінок 2-ї групи перебіг післяопераційного періоду ускладнився в 5 (14,7 %) випадках, у жінок 1-ї групи ускладнень не спостерігалось (P<0,05), у 3-й групі гістологічно підтверджено в 3 випадках хоріонамніоніт, в 3 — інтервілезит; післяпологовий період ускладнився у 3 (5,5 %) породіль: у 1 (1,9 %) — лохіометра, у 1 (1,9 %) — гематометра, у 1 (1,9 %) — залишки посліду. У 1-й та 2-й групах у жодному випадку не виникло потреби у повторній лапаротомії внаслідок кровотечі чи неспроможності швів.

Інтраопераційні показники при різних варіантах кесаревого розтину наведено в таблиці.

6. Зелинский А. А., Венцовский Б. М., Шаповал Н. В. Кесарево сечение. — Одесса, 1999.

7. Каримов З. Д. Ближайшие и отдаленные результаты кесарева сечения с применением специальной техники однорядного восстановления нижнего сегмента матки // Рос. вест. акушеров-гинекологов. — 2001. — № 2. — С. 35-38.

8. Семенюта О. М., Плахотин Г. В. Наш досвід застосування одноповерхового безперервного шва на стінку матки кетгутум при операції кесаревого розтину // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 5. — С. 125-127.

9. Корідзе А. Ш., Херодинашвілі Ш. Ш., Габіадзе Т. А. Відновлення стінки матки однорядним швом при

кесаревому розтині з застосуванням нового методу перитонізації // Там же. — 1999. — № 3. — С. 131-132.

10. Могилевкина И. А., Шпатусько Н. И., Ханча Ф. А. Кесарево сечение по методике Misgav Ladach для повышения безопасности оперативного родоразрешения // Репродуктивное здоровье женщины. — 2003. — № 3. — С. 51-55.

УДК 618.5-089.888.61-002.3-084

Е. В. Шамік

ДЕЯКІ ПЕРСПЕКТИВИ В ПРОФІЛАКТИЦІ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

У жінок із високим ризиком інфікування часто відбувається порушення мікробіоценозу статевих шляхів. Враховуючи недостатню ефективність загальнозовживаних лікувально-профілактичних заходів, запропонована нова методика корекції мікробіоценозу статевих шляхів напередодні кесаревого розтину з використанням препаратів мератін комбі, лактовіт. У 19 жінок після абдомінального розродження проаналізована ефективність використання способу відновлення нижнього сегмента матки запропонованим швом.

Отримані клінічні, функціональні, лабораторні результати підтверджують ефективність подібного комплексного підходу.

Ключові слова: вагітність, післяпологовий період, гнійно-септичні ускладнення.

UDC 618.5-089.888.61-002.3-084

E. V. Shamik

SOME PERSPECTIVES IN PROPHYLAXIS OF PYO-SEPTIC COMPLICATIONS AFTER CESAREAN SECTION

Women with high risk of infection suffer from often infringements of the reproductive tract. Taking into account poor efficiency of common treatment-and-prophylactic measures we offer a new technique of correction of microbiocenosis of the reproductive tract at the eve of cesarean section with the use of the preparation lactovit and the efficiency of a repair of the lower uterine segment by a proposed suture was analysed in 19 puerperal women after cesarean delivery.

Key words: pregnancy, post-natal period, pyo-septic complication.

УДК 618.145-006.5:092.9

А. І. Лучков, канд. мед. наук, доц.

РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ В ЖІНОК ІЗ МІОМОЮ МАТКИ ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ МЕДІАТОРІВ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

Одеський державний медичний університет

Міома матки є справжньою доброякісною пухлиною матки, яка, в свою чергу, є гормонально залежним органом [1–3]. Міома матки — найрозповсюдженіша пухлина в жінок пізнього репродуктивного (до 45 років — 30–35 %) і премопаузального (до 55 років — 37–39 %) віку [4]. Вона здатна до зростання, регресії та навіть повного зникнення в менопаузі. Захворюваність на міому матки посідає нині провідне місце серед усіх гінекологічних захворювань [1; 3; 5; 6]. Будучи доброякісним реактивно виникаючим гормо-

нально залежним пухлиноподібним утворенням із подальшим фіброзуванням за умов перш за все тканинної гіпоксії [7], міома матки невеликих розмірів (до 10 тиж вагітності) за відсутності впливу провокуючих факторів (запальний процес матки та придатків, вишкрібання матки, тривале венозне повнокров'я органів малого таза тощо) маніфестує безсимптомно [2]. Проте за умов прогресування захворювання досить швидко спостерігається поява низки патологічних ознак і клінічних симптомів (так званий стрибок зро-

стання): зміна та/або порушення менструальної функції за типом менорагії, порушення репродуктивної функції, поява больового синдрому різного ступеня вираженості та симптомів, характерних для стискання органів малого таза [1; 4; 5; 7].

Сьогодні у зв'язку з погіршенням навколишнього середовища, психоемоційним навантаженням, а також із розвитком діагностичних можливостей спостерігається зростання захворюваності з цією патологією в жінок у цілому та, в особливості, у більш мо-

лодого контингенту жінок. Показано, що початок виникнення вузлів міоми матки є наслідком нагромадження у жінок соматичних, гінекологічних захворювань і нейроендокринних порушень. За умов сумарної патологічних факторів у вказаному віці триває соматична мутація клітин в органах репродуктивної системи, що, ймовірно, відіграє провідну роль на стадії формування проліферативного компонента при процесах регенерації уражених клітин міометрія [2; 4; 7]. Окрім цього, показано залучення імунної системи організму до патологічного процесу при міоматозі, з одного боку, та наявність латентного (частіше за все, крім випадків швидко зростаючих фіброматозних вузлів при гострому запальному процесі) хронічного запалення в організмі жінок — з другого [4; 8]. Зазначені патофізіологічні процеси сприяють розвитку ланцюгових процесів — активації нейтрофільних лейкоцитів, збільшенню проникності судинної стінки та зростанню рівня представників сімейства прозапальних цитокінів тощо, а також подальшому прогресуванню патологічного стану, розвитку гормональних і гуморальних зрушень і пухлинно-прогресуванню [9; 10].

Враховуючи вищевикладене, з класичних позицій патофізіології неможливо уявити перебіг гострого або хронічного запального процесу без впливу ендогенних медіаторів запалення переважно клітинного походження. Особливу увагу ми звернули на пептидні сполуки, які належать до сімейств прозапальних і протизапальних цитокінів і факторів росту. Враховуючи швидкий синтез цитокінів і факторів росту під час багатьох гострих патологічних станів, ми припустили можливість їхнього залучення до неспецифічних патогенетичних ланок фіброміоматозу. З метою перевірки на-

шого припущення про зростання активності окремих представників сімейства прозапальних цитокінів і факторів росту в крові пацієток із міомою матки нами проведена серія клініко-лабораторних спостережень, в яких визначали вміст цитокінів фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і факторів росту — трансформуючого фактора росту 1-бета (ТФР-1 β) і гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулювального фактора (ГМ-КСФ) в сироватці крові жінок із міомою матки.

Метою роботи стала розробка діагностичного алгоритму міоми матки через визначення концентрації певних представників сімейства цитокінів і факторів росту.

Матеріали та методи дослідження

Клінічні спостереження проводилися протягом 2002–2006 рр. Було обстежено 112 жінок віком від 21 до 62 років, яким ще не було поставлено діагноз «міома матки» та які звернулися за консультацією до пологового об'єднання № 2 м. Одеси. Всі жінки не вперше лікувалися у медичних гінекологічних закладах, тобто з цього приводу мали ускладнений гінекологічний анамнез. Переважними скаргами пацієток були такі: розлади менструального циклу — 91 (81 %) жінка, болісні та надмірні менструації — 74 (66 %) жінки, болі нез'ясованого походження в проекції малого таза — 103 (92 %) жінки та болі, які розповсюджувалися до черевної порожнини, — 21 (19 %) жінка. Пацієток ретельно обстежили, їм проводили загальне гінекологічне обстеження, діагностичне вишкрібання з гістероскопією та кольпоскопією. У 84 (75 %) жінок із 112 були визначені концентрації статевих гормонів у крові.

За результатами проведених клініко-лабораторних обстежень, за згодою жінок, а також за їх можливістю приходити на консультації та/або лікування протягом тривалого терміну нами ретроспективно обрано 43 жінки до дослідної групи. На початку клінічного спостереження за обраними 43 пацієтками в них ще не було діагностовано міоми матки. У цих жінок методом ензимозв'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA-тест) із використанням вторинних видоспецифічних моноклональних антитіл при довжині хвилі 405 нм на автоматичному обчислювальному приладі (Immunosoft Software Package, США) визначали в сироватці крові концентрацію ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ТФР-1 β і ГМ-КСФ.

Вміст цитокінів і факторів росту визначали один раз на місяць упродовж 30 міс спостереження. Після ретроспективного аналізу нами виділено такі терміни спостереження відносно розвитку міоматозних вузлів:

- за 12 міс до розвитку міоми матки (-12);
- за 6 міс до розвитку міоми матки (-6);
- за 3 міс до розвитку міоми матки (-3);
- за 1 міс до розвитку міоми матки (-1);
- термін діагностики наявності фіброматозного вузла (чи вузлів) (0);
- 1 міс після початку хвороби та проведеного лікування (+1);
- 6 міс після початку хвороби та проведеного лікування (+6) — перше контрольне обстеження;
- 12 міс після початку хвороби та проведеного лікування (+12) — друге контрольне обстеження.

Міома матки протягом терміну обстеження сформувалась у 29 (67 %) жінок. Жінкам було проведено відповідне й адекватне їхньому клінічному стану лікування. За згодою

пацієнок, після проведеного комплексного клініко-лабораторного обстеження у 14 (48 %) із 29 хворих за клінічними показаннями було виконано хірургічне малоінвазивне втручання за методикою рентгеноендоваскулярної хірургії (РЕВХ): проводили рентгеноендоваскулярну емболізацію маткових артерій, які живлять фібротозні вузли, після чого вводили спіраль Чігогідзе шляхом пункції стегнової артерії — введенням катетера селективно до внутрішньої клубової артерії. Детально хід операції нами вже описано раніше [11; 12].

Розміри матки й вузлів до операції рентгеноендоваскулярної емболізації маткових артерій, а також після неї визначали при динамічному ультразвуковому обстеженні з застосуванням ультразвукової багатоцільової скануючої системи “Echovision SSD-250” (“Aloka”). Проводили УЗД також і після РЕВХ-операції з частотою 1 раз на 3 міс упродовж першого року після операції та 2 рази на рік згодом.

Отримані дані обробляли із застосуванням критерію Крушкала — Валіса, $P < 0,05$ обирали критерієм вірогідності.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані щодо визначення концентрації цитокінів і факторів росту в крові жінок, які підлягали клінічному обстеженню, наведені в таблиці. Так, у жінок, які звернулися до клініки з метою обстеження (-12 міс спостереження), вміст у крові ФНП- α становив у середньому ($2,3 \pm 0,2$) пг/мл. Упродовж 11 міс спостереження концентрація цього цитокіну не відрізнялася суттєво від початкового рівня. Але вже за 1 міс до початку захворювання (-7 міс спостереження) концентрація в крові досліджуваного цитокіну становила ($48,3 \pm 5,2$) пг/мл, що було в 21 раз більше тієї величини, що ми її отримали на -12 міс обстеження ($P < 0,001$). На момент визначення діагнозу міоми матки (початок захворювання, 0) відмічено зростання сироваткового вмісту ФНП- α в 30 разів ($P < 0,001$, див. таблицю).

Через 1 міс після проведеної РЕВХ-операції (+7 міс) вміст ФНП- α в крові становив ($2,2 \pm 0,3$) пг/мл, що майже не відрізнялося від початкового рівня, зареєстрованого на початку дослідження. Контрольні перевірки, зроблені через 6 і

12 міс після проведеного малоінвазивного втручання, також не виявили значних змін у концентрації ФНП- α в крові жінок, у яких лікували міому матки.

При спостереженні за зміною концентрації ІЛ-1 β в крові жінок, які звернулися до клініки для обстеження, не було виявлено значних змін рівня вказаного цитокіну впродовж цілого 12-місячного періоду спостереження. Проте на початку захворювання вміст ІЛ-1 β у сироватці крові становив ($10,1 \pm 1,2$) пг/мл, що було в 3,1 разу більше тих даних, які нами зареєстровані за 12 міс до початку захворювання ($P < 0,05$, див. таблицю).

У всіх жінок протягом наступної доби після малоінвазивного РЕВХ-втручання відмічалось порушення живлення фібротозних вузлів (чи вузла), яке супроводжувалося наявністю ішемічних болів, та наступне розсмоктування вузлів через 5–6 міс. На 2–3-тю добу після операції стан хворих був задовільним. Ніч спали спокійно. Шкірні покриви звичайного кольору, АТ і пульс — у межах норми, перистальтика кишечника — в нормі, виділення зі статевих органів відсутні, діурез достатній. Усі

Таблиця

Зміна вмісту цитокінів у хворих на фіброміому матки упродовж їх завчасного обстеження та подальшого лікування

Показник	Вміст цитокінів і факторів росту, %, відносно 12 міс до розвитку міоми матки, що було прийнято за 100 %							
	-12, n=43	-6, n=43	-3, n=43	-1, n=43	0, розвиток міоми матки, n=43	+1, n=39	+6, n=33	+12, n=29
TNF α	100	104	109	2100**/100 (n=29/14)	3000**/101 (n=29/14)	98	100	101
ІЛ-1 β	100	97	103	100	310*/102 (n=29/14)	99	99	103
ІЛ-6	100	101	102	98	190**/96 (n=29/14)	104	94	96
ТФР-1 β	100	102	98	260*/99 (n=29/14)	480**/101 (n=29/14)	103	97	100
ГМ-КСФ	100	100	95	107	103	98	100	101

Примітка: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,001$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників відповідно до тих, що були на -12 міс спостереження та прийняті за 100 % (критерій Крушкала — Валіса). У разі подання даних у вигляді дробу: в чисельнику — значення для тих осіб, у котрих розвинулася міома матки, в знаменнику — значення для тих жінок, у яких міома матки не сформувалася; n — кількість осіб у групах спостереження, у разі подання даних у вигляді дробу: в чисельнику — значення для тих осіб, у котрих розвинулася міома матки, в знаменнику — значення для тих жінок, у яких міома матки не сформувалася.

жінки на 3–5-ту добу були виписані у задовільному стані для подальшого спостереження в жіночих консультаціях. При контрольному обстеженні через 1, 3, 6 і 12 міс скарг не було. Протягом операцій і при контрольних УЗД відмічалися: стійка стабілізація (у 3 випадках) і зменшення розмірів тіла матки в середньому в 1,5–2 рази, спочатку зменшення, а потім розсмоктування та зникнення внутрішньоматкових фіброматозних вузлів (у 13 жінок). При цьому не було зареєстровано будь-яких ознак несприятливого впливу проведеного оперативного РЕВХ-втручання на функціонування органів малого таза й очеревини.

Відповідним чином змінювалася концентрація іншого цитокіну — ІЛ-6. На початку захворювання його вміст у крові жінок із міомою матки зріс на 91 % відносно аналогічних значень за 12 міс до захворювання ($P < 0,05$, див. таблицю). При подальших дослідженнях вміст ІЛ-6 у крові жінок після лікування міоми матки не відрізнявся суттєво від початкового значення.

Було встановлено підвищену концентрацію ТФР-1 β за 1 міс до розвитку захворювання (в 2,6 рази, $P < 0,05$). На початок захворювання вказаний показник перевищував початковий уже майже в 5 разів ($P < 0,001$). При подальших дослідженнях вміст ТФР-1 β в крові жінок після лікування міоми матки також не відрізнявся суттєво від початкового значення.

Протягом усіх вказаних термінових інтервалів концентрація ГМ-КСФ не відрізнялася суттєво від початкових даних ($P > 0,05$; див. таблицю).

Таким чином, дані цієї роботи знову підтверджують швидкий позитивний ефект застосування рентгеноендоваскулярної емболізації маткових артерій при лікуванні міоми матки, що також описано раніше [11].

Іншим важливим результатом цієї роботи є дані щодо

вмісту цитокінів і факторів росту протягом тривалого часу до розвитку міоми матки та після її лікування. Важливість отриманих результатів ми не бажаємо переоцінювати, але, на нашу думку, йдеться про початкові моменти розробки нового діагностичного алгоритму при комплексному обстеженні жінок із підозрою на розвиток міоми матки.

Можна простежити у ретроспективному аспекті, що найбільш раннім за часом у діагностичному плані було зростання вмісту ФПН- α в сироватці крові у тих жінок, у яких потім сформувалася міома матки. Це сталося та можна було простежити вже за 1 міс до початку захворювання, причому відносні показники вмісту даного цитокіну були в 21 раз більшими порівняно з початковими значеннями. Надалі вміст ФПН- α продовжував зростати, сягаючи свого максимуму на початку захворювання. Потім унаслідок проведеного лікування концентрація ФПН- α знижувалася та досягла початкових рівнів.

Слід також відзначити суттєве зростання концентрації фактора росту ТФР-1 β , що також було очевидним ще за 1 міс до початку захворювання. Невипадковість цього ефекту було підтверджено зростанням концентрації досліджуваного фактора росту в 4,8 рази на момент встановлення діагнозу та початку захворювання. Жоден з інших використаних нами цитокінів і факторів росту, так само, як і інші засоби діагностики, які ми маємо зараз у своєму розпорядженні, не виявилися корисними в терміновому аспекті для раннього виявлення можливості розвитку патологічного процесу в міометрії матки.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у жінок, хворих на міому матки, початок захворювання супрово-

джується значним зростанням у крові вмісту прозапальних цитокінів і факторів росту, які характеризують розпал запального процесу в тканині органа. Слід відзначити, що серед усіх досліджуваних цитокінів і факторів росту лише концентрація ФПН- α та ТФР-1 β зростала завчасно, що може стати неспецифічним діагностичним критерієм можливості виникнення міоми матки у досліджуваних осіб. Саме тому серед усіх випробуваних нами діагностичних засобів тільки зростання концентрації ФПН- α і ТФР-1 β можна розглядати як найбільш вірогідний діагностичний критерій ранньої діагностики міоми матки. Всі інші мають безсумнівну високу діагностичну цінність на момент надходження хворих до стаціонару з метою проведення як безпосередньої діагностики патологічного процесу, так і проведення диференціальної діагностики. У зв'язку з цим можна рекомендувати у складних діагностичних випадках визначати вміст вказаних цитокінів (або одного з них, враховуючи значну вартість проведення цієї імунологічної реакції) для обрання подальшої тактики клінічного спостереження чи лікування конкретної хворої жінки.

Вартим уваги та досить суперечливим може стати одна з частин отриманих результатів про те, що вміст ІЛ-1 β залишається практично незмінним упродовж розвитку хвороби. Ймовірно, можливу відповідь можна обґрунтувати так: відомо, що ФНП- α індукуює синтез деяких нейротрофічних факторів, до яких належить і ІЛ-1 β [9]. При цьому логічно припустити, що при міомі матки, яка не є прикладом негайної гострої запальної реакції, синтез ІЛ-1 β значно «відстає» у терміновому аспекті від синтезу ФНП- α , котрий індукуює механізм формування вказаного патологічного стану. Слід зазначити, що

подібна послідовність синтезу цитокінів є характерною, наприклад, для хронічного панкреатиту [13], токсичного гепатиту [14], ішемії мозку [15] та деяких інших станів. Говорячи про загальнотеоретичне значення отриманих нами результатів, можна вказати на те, що при цьому розширюються наші уявлення про патогенез міоми матки з точки зору участі в ньому неспецифічної системи імуніцитів, цитокінів і факторів росту.

Висновки

На підставі отриманих даних можна зробити такі висновки:

1. Розвиток і маніфестація міоми матки супроводжуються зростанням концентрації цитокінів і факторів росту в крові.
2. З діагностичною метою, починаючи з 1-го місяця до початку захворювання, доцільним є визначення концентрації ФНП- α та ТФР-1 β у крові пацієнток.
3. Зазначений спосіб ми вважаємо найбільш раннім діагностичним критерієм у разі можливого розвитку міоми матки та рекомендуємо його застосування як діагностичний алгоритм при складних клінічних випадках.

4. Застосування малоінвазивного рентгеноендоваскулярного хірургічного втручання, впродовж якого здійснюється емболізація маткових артерій, які живлять матковий вузол (чи вузли) у жінок із міомою матки, свідчить про його високу ефективність за даних патологічних умов.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сидорова И. С. Миома матки: возможности лечения и профилактики // Рус. мед. журнал. — 2002. — Т. 10, № 7. — С. 33-37.
2. *Imaging Manifestations of Complications Associated with Uterine Artery Embolization* / Yu. Kitamura, S. M. Ascher, C. Cooper et al. // *RadioGraphics*. — 2005. — Vol. 25, Suppl. — P. 119-132.
3. *Administration of goserelin acetate after uterine artery embolization does not change the reduction rate and volume of uterine myomas* / G. A. Vilos, A. G. Vilos, B. Abu-Rafea et al. // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 85, N 5. — P. 1478-1483.
4. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки (проблема патогенеза и патогенетической терапии). — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. — 236 с.
5. Ченнам О. Современные принципы лечения фибромиом // *Леч. врач.* — 2000. — № 4. — С. 76-80.
6. *Embolisation Uterine Anatomie, technique, indications, resultats et complications* / J. P. Pelage, O. Le Dref, D. Jacob et al. // *J. Radiol.* — 2000. — Vol. 81. — P. 1863-1872.
7. Hurst B. S., Matthews M. L., Marshburn P. B. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine my-

omas // *Fertil. Steril.* — 2005. — Vol. 83, N 1. — P. 1-23.

8. *Uterine Artery Embolization for Leiomyomas: Pre- and Postprocedural Evaluation with US* / S. Ghai, D. K. Rajan, M. S. Benjamin et al. // *RadioGraphics*. — 2005. — Vol. 25. — P. 1159-1176.

9. Rothwell N. J. Sixteenth Gaddum Memorial Lecture December 1996. Neuroimmune interactions: the role of cytokines // *Br. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 121, N 5. — P. 841-854.

10. Rothwell N. J. Annual review prize lecture cytokines — killers in the brain? // *J. Physiol.* — 1999. — Vol. 514, N 1. — P. 3-11.

11. Лучков А. І. Застосування хірургічних методів при лікуванні жінок із фіброміомою матки: Збірник наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2004. — С. 243-247.

12. Лучков А. І. Комплексні діагностично-лікувальні заходи при лікуванні жінок із фіброміомою матки // *Вісн. наук. досліджень.* — 2004. — № 2 (35). — С. 277-279.

13. *Small molecule inhibition of tumor necrosis factor gene processing during acute pancreatitis prevents cytokine cascade progression and attenuates pancreatitis severity* / W. Denham, G. Fink, J. Yang et al. // *Am. Surg.* — 1997. — Vol. 63. — P. 1045-1049.

14. *Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients* / R. S. Blumenthal, I. W. Flinn, O. Proske et al. // *Hepatology.* — 1991. — Vol. 13. — P. 267-276.

15. Loddick S. A., Rothwell N. J. Neuroprotective effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in focal cerebral ischaemia in the rat // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1996. — Vol. 16. — P. 932-940.

УДК 618.145-006.5:092.9

А. І. Лучков

РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ В ЖІНОК ІЗ МІОМОЮ МАТКИ ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ МЕДІАТОРІВ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

Автори навели дані клінічних досліджень, присвячених підвищенню ефективності діагностики та лікування міоми матки шляхом використання принципово нового методу зі збереженням тіла матки — рентгеноендоваскулярної емболізації маткових артерій, що дозволяє зберегти матку та відновити репродуктивну функцію. Додатково автори вивчають зміни концентрації цитокінів і факторів росту — фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, трансформуючого фактора росту (ТФР-1 β) і макрофагально-гранулоцитарного колоніестимулювального фактора росту — в крові жінок із підозрою на міому матки. За 1 міс до початку захворювання в крові відзначається значне зростання концентрації ФНП- α і ТФР-1 β , що розглядається авторами як найбільш ранній неспецифічний діагностичний критерій міоми матки. Жоден із інших досліджуваних цитокінів і факторів росту не був корисним для раннього виявлення можливості захворювання.

Ключові слова: міома матки, малоінвазивне лікування, діагностика, цитокіни, фактори росту, фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни.

UDC 618.145-006.5:092.9

A. I. Luchkov

DIAGNOSTIC SEARCH ALGORITHM PERFORMING OUT USING INFLAMMATORY REACTION MEDIATORS LEVEL DETERMINATION IN WOMEN WITH MYOMA

The data of clinical studies are given concerning myoma diagnosis and treatment efficacy increasing through principally new approach with uterus body safening — using uterine arteries roentgenendovascular embolization that allow to preserve the uterus and reinduce the reproductive function. Additionally, authors investigated plasma levels changing of the cytokines and trophic factors — tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1, interleukin-6, transforming growth factor (TGF-1 β) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor — in women with suspicious to myoma development. TNF- α and TGF-1 β plasma levels significant increasing were shown 1 month before the disease starting that was taken by authors as the disease earliest non-specific diagnostic tool. No diagnostic criteria were useful for the earliest disease diagnosis.

Key words: myoma, miniinvasive intervention, diagnosis, cytokines, trophic factors, tumor necrosis factor, interleukins.

ОСОБЛИВОСТІ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ РОЗМІРІВ ТІЛА У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ТЕРИТОРІЇ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

Сучасні досягнення медицини дозволяють передбачати найбільшу ефективність організації індивідуальної профілактики захворювань на основі знань конституціональних особливостей дітей і виявлення осіб із морфологічними ознаками напруження та перенапруження процесів адаптації підростаючого організму. Фізичний і психофізіологічний розвиток дітей, які належать до різних конституційних типів у постнатальному онтогенезі, проходить не однаково [4]. Серед морфофункціональних показників, що визначають тип конституції у дітей, провідна роль належить масі тіла, розмірам грудної клітки, жировому та кістковому компонентам, периметрам усіх частин тіла. За співвідношенням ролі середовищних і спадкових факторів у патогенезі бронхіальну астму зараховують до групи захворювань, етіологічним фактором для якої є навколишнє середовище, а на частоту виникнення і тяжкість перебігу суттєвий вплив має спадковість [1; 6], що підтверджує її мультифакторіальну природу та необхідність вивчення при цій хворобі конституціональних особливостей організму [3; 5].

Однак, не дивлячись на значну кількість публікацій у цьому напрямку, питання зв'язку особливостей конституції лю-

дини (у тому числі антропометричних) із розвитком астми залишаються практично не вивченими як в Україні, так і в усьому світі. Все це і зумовило мету дослідження.

Мета роботи — вивчити нормативні антропометричні показники, і зокрема показники маси тіла, поперечних і поздовжніх розмірів тіла у здорових дітей подільського регіону України, та визначити відмінності цих показників у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму.

Матеріали та методи дослідження

Згідно з метою дослідження, було обстежено 405 дітей: 220 хлопчиків і 185 дівчаток віком від 7 до 12 років, що мешкали на території подільського регіону. Серед них міських дітей — 210, сільських — 195. Діти були поділені на чотири групи: 1-ша — здорові міські діти, 2-га — здорові сільські діти, а 3-тя і 4-та групи — хворі на бронхіальну астму міські та сільські діти відповідно. Здорових — 171 дитина, а хворих на бронхіальну астму — 234 дитини. У середині груп для проведення порівнянь між здоровими та хворими дітьми їх поділили за статтю та місцем проживання. За віком діти були поділені згідно з класифікацією Бунака [2; 4], яка найчастіше застосовується при антропологічних дослідженнях.

Вимірювання діаметрів тіла проводили великим товстотним циркулем: плечовий (акроміальний) діаметр, або ширина; середньогрудний поперечний діаметр грудної; нижньогрудний поперечний діаметр грудної; передньозадній (сагітальний) середньогрудний діаметр грудної клітки.

Вимірювання ширини дистальних епіфізів здійснювали штангенциркулем із точністю до 0,01 см.

Таз вимірювали тазоміром за загальноприйнятою методикою. Визначали чотири розміри таза — три поперечних і один прямий: міжостьовий розмір (*distantia spinarum*); міжгребеневий розмір (*distantia cristarum*); міжвертлюжний розмір (*distantia trochanterica*); зовнішня кон'югата (*conjugata externa*). За допомогою універсального приладу антропометра — визначали висоту п'яти антропометричних точок: верхньогрудинної, акроміальної (плечової), пальцевої, лобкової, вертлюжної.

Статистична обробка отриманих результатів проведена в пакеті "Statistica 5.5" із використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення за кожною ознакою, що вивчається, стандартні помилки та відхилення. Вірогідність різниці значень

між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стюдента, а в інших випадках — за допомогою U-критерію Манна —Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

При обстеженні груп хлопчиків і дівчаток встановлено лише вірогідне зменшення маси тіла у хворих на бронхіальну астму міських і сільських хлопчиків, а також у міських дівчаток. При порівнянні довжини тіла між відповідними групами хлопчиків і дівчаток не встановлено вірогідної різниці (табл. 1).

При аналізі отриманих даних змін поперечних розмірів тіла не встановлено вірогідної

різниці цих показників як серед міських, так і серед сільських дітей обох статей порівняно зі здоровими дітьми. Як видно з наведених у табл. 2 показників висоти окремих точок, було встановлено статистично значуще збільшення висоти пальцевої точки у хворих на бронхіальну астму міських і сільських дівчаток порівняно зі здоровими дітьми та лише тенденцію до зниження висоти плечової точки у міських хлопчиків порівняно зі здоровими однолітками.

Для величин дистальних епіфізів встановлено вірогідне зменшення ширини епіфізів плеча, стегна і, особливо, гомілки у хворих на бронхіальну астму міських хлопчиків і стегна та гомілки у сільських

дівчаток порівняно зі здоровими однолітками (табл. 3).

Висновки

1. Вивчивши отримані дані, можна зазначити, що для хворих на бронхіальну астму школярів подільського регіону характерно таке: на фоні нормальних показників зросту у міських дівчаток або хлопчиків і сільських хлопчиків спостерігається вірогідне зменшення маси тіла порівняно зі здоровими дітьми.

2. На фоні нормальних показників довжини тіла у міських підлітків досить цікавими є зміни поздовжніх розмірів тіла. Для хворих на бронхіальну астму міських хлопчиків характерна тенденція до зменшення висоти плечової точки

Таблиця 1

Показники довжини, маси та площі поверхні тіла у молодших школярів різної статі з бронхіальною астмою залежно від місця проживання, $M \pm \sigma$

Показник	Стать	Здорові діти		Хворі на БА діти		P_{1-3}	P_{2-4}	P_{3-4}
		Міські	Сільські	Міські	Сільські			
Маса тіла, кг	Хлопчики	40,83±11,26	35,62±8,43	34,51±10,48	31,49±8,67	<0,01	<0,05	>0,05
	Дівчатка	34,27±7,23	29,81±6,43	29,73±6,75	31,00±7,47	<0,001	>0,05	>0,05
Довжина тіла, см	Хлопчики	141,30±13,16	136,70±11,23	139,70±13,47	137,3±13,1	>0,05	>0,05	>0,05
	Дівчатка	133,82±9,22	134,5±11,0	134,27±8,63	132,90±9,81	>0,05	>0,05	>0,05
Площа поверхні тіла, м ²	Хлопчики	1,19±0,19	1,08±0,19	1,15±0,22	1,10±0,20	>0,05	>0,05	>0,05
	Дівчатка	1,05±0,16	1,048±0,150	1,05±0,13	1,050±0,148	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. У табл. 1–3: P_{1-3} — вірогідність відмінностей між здоровими та хворими на бронхіальну астму міськими дітьми молодшого шкільного віку; P_{2-4} — вірогідність відмінностей між здоровими та хворими на бронхіальну астму сільськими дітьми молодшого шкільного віку; P_{3-4} — вірогідність відмінностей між хворими на бронхіальну астму міськими та сільськими дітьми молодшого шкільного віку.

Таблиця 2

Показники висоти окремих точок у молодших школярів різної статі з бронхіальною астмою залежно від проживання, $M \pm \sigma$

Висота точки, см	Стать	Здорові діти		Хворі на БА діти		P_{1-3}	P_{2-4}	P_{3-4}
		Міські	Сільські	Міські	Сільські			
Верхньогрудинна	Хлопчики	120,00±9,23	116,62±7,99	117,80±8,92	117,00±8,64	>0,05	>0,05	>0,05
	Дівчатка	114,20±7,44	114,30±8,49	112,10±6,13	112,20±6,40	>0,05	>0,05	>0,05
Лобкова	Хлопчики	78,28±8,25	75,55±8,36	77,60±8,69	76,51±7,77	>0,05	>0,05	>0,05
	Дівчатка	71,71±4,89	72,30±4,87	71,55±4,58	72,12±5,46	>0,05	>0,05	>0,05
Плечова	Хлопчики	121,35±7,94	119,23±8,27	118,50±8,87	118,34±9,30	=0,060	>0,05	>0,05
	Дівчатка	114,54±4,95	114,31±6,31	112,40±5,80	112,46±6,30	>0,05	>0,05	>0,05
Пальцева	Хлопчики	54,02±6,00	51,04±5,60	53,18±5,58	53,28±5,98	>0,05	>0,05	>0,05
	Дівчатка	53,26±6,18	52,45±6,26	58,04±5,17	58,28±5,49	<0,001	<0,001	>0,05
Вертлюжна	Хлопчики	76,73±6,96	73,74±6,23	77,33±9,06	76,27±8,30	>0,05	>0,05	>0,05
	Дівчатка	73,18±5,70	73,12±5,59	72,69±5,30	73,41±5,73	>0,05	>0,05	>0,05

Показники ширини дистальних епіфізів у молодших школярів різної статі з бронхіальною астмою залежно від проживання, $M \pm \sigma$

Показник	Стать	Здорові діти		Хворі на БА діти		P ₁₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
		Міські	Сільські	Міські	Сільські			
Плече, см	Хлопчики	5,56±0,84	5,12±0,67	5,34±0,84	5,15±0,60	<0,05	>0,05	>0,05
	Дівчатка	4,59±0,60	4,74±0,79	4,79±0,55	4,61±0,47	>0,05	>0,05	>0,05
Передпліччя, см	Хлопчики	4,30±0,40	4,08±0,31	4,21±0,42	4,20±0,28	>0,05	>0,05	>0,05
	Дівчатка	4,03±0,36	3,93±0,43	3,95±0,35	3,94±0,40	>0,05	>0,05	>0,05
Стегно, см	Хлопчики	6,70±1,29	5,95±0,92	6,48±1,24	6,24±1,00	<0,05	>0,05	>0,05
	Дівчатка	6,00±0,81	6,07±0,89	5,98±0,84	5,78±0,68	>0,05	<0,05	>0,05
Гомілка, см	Хлопчики	5,13±0,74	4,77±0,48	5,05±0,71	4,84±0,49	<0,05	>0,05	>0,05
	Дівчатка	4,79±0,46	4,77±0,49	4,77±0,41	4,59±0,49	>0,05	<0,05	>0,05

та вірогідне збільшення висоти пальцевої точки у міських і сільських дівчаток.

3. Для величин дистальних епіфізів встановлено вірогідне зменшення ширини епіфізів плеча, стегна і, особливо, гомілки у хворих на бронхіальну астму міських хлопчиків і стегна та гомілки у сільських дівчаток порівняно зі здоровими однолітками.

4. Для поперечних розмірів тіла не встановлено характерних вірогідних змін як у міських хворих дітей обох статей, так і у сільських дітей (ці показники не відрізнялися від показників у здорових однолітків).

5. Привертає увагу практично повна відсутність вірогідної різниці величини антропометричних показників між хворими та здоровими сільсь-

кими хлопчиками або дівчатками та між хворими на бронхіальну астму міськими та сільськими хлопчиками або дівчатками. При порівнянні величини антропометричних показників між хлопчиками або дівчатками у більшості випадків спостерігається вірогідне зменшення або тенденція до зменшення цих показників як у здорових, так і у хворих дівчаток, що збігається з результатами інших дослідників.

У подальших дослідженнях необхідно розробити прогностичні та констатуючі критерії розвитку бронхіальної астми у дітей підліткового віку з метою виявлення схильності до цієї хвороби, з виділенням груп ризику та проведенням цілеспрямованої специфічної профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И. Значение генетических факторов в развитии аллергических реакций и заболеваний // Аллергические болезни у детей. — М.: Медицина, 1998. — С. 18-29.
2. Бунак В. В. Антропометрия. — М.: Наркомпрос РСФСР, 1941. — 384 с.
3. Вельтищев Ю. Е. Наследственное предрасположение к болезням, диатезы и пограничные состояния у детей // Педиатрия. — 1984. — № 12. — С. 3-9.
4. Никитюк Б. А., Чтецов В. П. Морфология человека. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 320 с.
5. Роль конституционального фактора в клинике бронхиальной астмы у детей / Л. С. Еременкова, Л. М. Огородова, Н. А. Корнетов и др. // Актуальные вопросы интегративной антропологии: Сб. трудов респ. конф. — Т. 1. — Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2001. — С. 101-105.
6. Demoly P. Respiratory allergic disease genes // Rev. Pneumol. Clin. — 2003. — Vol. 59, N 2. — P. 67-75.

УДК 616-071.8:616-073.65:613.958:544(077)

Т. Л. Прощок

ОСОБЛИВОСТІ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ РОЗМІРІВ ТІЛА У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ТЕРИТОРІЇ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ

У результаті дослідження, проведеного в групах школярів 7–12 років, що проживають на території подільського регіону, хворих на бронхіальну астму, визначається зменшення маси тіла в міських дітей, а також сільських хлопчиків. На фоні нормальних показників довжини тіла цікавими є зміни поздовжніх розмірів тіла.

Ключові слова: антропометрія, бронхіальна астма, школярі.

UDC 616-071.8:616-073.65:613.958:544(077)

T. L. Protsyuk

FEATURES OF THE ANTHROPOMETRICAL SIZES OF THE BODY IN CHILDREN OF SCHOOL AGE SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA, WHICH LIVE AT PODOLSK REGION

The examination of schoolboys of 7–12 years old living at Podolsk region and suffering from bronchial asthma, revealed reduction of the body weight in city children as well as in rural boys. Against a background of normal parameters of body length, changes of the longitudinal sizes of the body attract attention.

Key words: anthropometry, a bronchial asthma, schoolboys.

**МОРФОГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ ПОСЛІДУ
ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПЛІД***Одеський державний медичний університет*

Вивчаючи статистичні дані щодо розповсюдження епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні та світі, необхідно зазначити, що з кожним роком невпинно зростає кількість ВІЛ-інфікованих вагітних жінок. Неухильно збільшується кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, у 2006 р. цей показник в Україні перевищив 14 000 [1; 6]. У зв'язку з цим слід звернути увагу на той факт, що перебіг ВІЛ-інфекції може прискоритись і погіршитись під час вагітності через розвиток імуносупресії, притаманної гестаційному процесу. Саме тому перебіг вагітності дуже часто буває ускладненим, а найнебезпечнішим ускладненням є перинатальне інфікування плода [5]. При цьому можливі три шляхи перенесення вірусу до плода:

1. Трансплацентарне перенесення вільних віріонів як результат різних ушкоджень фетоплацентарного бар'єра (відшарування плаценти, розвиток плацентитів, фетоплацентарна недостатність).

2. Первинне інфікування плаценти і накопичення вірусу в клітинах Гофбауера з подальшим розмноженням і переходом його до плода.

3. Інтранатальне інфікування плода при контакті його слизових оболонок з інфікованою кров'ю чи виділеннями полового каналу [3].

З вищезазначеного зрозуміло, що нормально функціонуюча плацента запобігає передачі ВІЛ-інфекції від матері до плода, а різноманітні її ушкодження та негативно впливаючі материнські фактори

(шкідливі звички, екстрагенітальна патологія, супровідні інфекції) підвищують ризик вертикальної трансмісії ВІЛ, за даними літератури, до 15–40 % [2; 7]. Тому вивчення змін, що відбуваються в тканині плаценти й оболонки, набуває особливої актуальності та важливого значення для подальшої їх корекції та покращання прогнозу щодо стану новонародженої дитини.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження є історії вагітності й пологів, історії розвитку немовлят, тканини плацент, оболонок і пуповини (20 спостережень).

При дослідженні використовувалися такі методи:

1. Морфологічні:

а) макроскопічні методи: вимірювання розмірів, маси, площі, об'єму і товщини плацент, довжини і діаметра пуповинного канатика;

б) мікроскопічні методи: забарвлення і вивчення гістологічних препаратів (гематоксиліном і еозином, аргірофільні волокна за Футом, колагенові волокна за ван Гізоном і Малорі, фібрин за Шуєніновим). Для цього попередньо шматочки тканини плацент вирізали з крайової, середньої та центральної частин, а також із патологічно змінених ділянок. У пуповинах брали шматочки з материнського та плодового кінців, з оболонок вирізали тонкі стрічки 0,5×5 см. Матеріал додатково фіксували в суміші Ліллі, 10%-му нейтральному формаліну та заливали в парафін.

2. Гістохімічні: забарвлення і вивчення гістологічних препаратів (PAS-реакція за А. Л. Шабдашем із використанням найбільш поширених методик контролю, забарвлення толудинним і альціановим синім на кислі глікозаміноглікани з контролем шляхом постановки реакції м'якого та жорсткого метилування та деметилування з подальшою реакцією метакромазії, кальцій за Косса) [4]. Оцінка ступеня інтенсивності гістохімічних реакцій проводилася візуально та порівнювалася з контролем.

При цьому зібраний матеріал розподілили на такі групи:

1. Контрольна група (10 послідів);

2. Посліди від жінок із ВІЛ-інфекцією (10 послідів).

Результати дослідження та їх обговорення

Усі вагітні піддослідних груп знаходилися в активному репродуктивному віці, що становив у середньому (23,7±2,3) року.

Зараження ВІЛ-інфекцією, зі слів жінок, відбувалося такими шляхами:

— статевим шляхом — 4 (40 %) випадки;

— під час проведення хірургічних втручань — 5 (50 %) випадків;

— під час гемотрансфузій — 1 (10 %) випадок.

Перебіг вагітності у жінок другої групи ускладнювався раннім токсикозом у 4 (40 %) випадках, загрозою переривання в різні терміни — в 1 (10 %). Анемію різного ступеня тяжкості було діагностовано в 100 % випадків. Патологію нав-

колоплідних вод діагностовано в 2 (20 %) випадках, обидва спостереження — маловоддя. Несвоєчасний розрив плодових оболонок відбувався в 2 (20 %) випадках, в 1 (10 %) випадку — раннє відходження навколоплідних вод, а в 1 (10 %) — передчасне. Вагітність і пологи у жінок контрольної групи не ускладнювалися.

У жінок усіх груп пологи відбулися природними пологовими шляхами.

Отримані при макроскопічному дослідженні результати тканин послідів наведені в таблиці.

У другій групі зміни полягали в такому: незначне збільшення маси, об'єму та товщини плаценти; в усіх спостереженнях привертають увагу різко виражені гемодинамічні розлади. Насамперед у 100 % випадків виявлена дифузна помірна гіперемія тканини плацент у поєднанні з ретроплацентарними гематомами — 4 (40 %) спостереження, ішемічними інфарктами — 2 (20 %) спостереження. При огляді плодових оболонок спостерігається їх незначне ущільнення, колір сірувато-білуватий, а в 2 (20 %) випадках жовтуватий. Відзначається слабо виражений набряк. Пуповина у 6 (60 %) випадках має центральне прикріплення, в інших випадках вона прикріплюється парацентрально. В усіх випадках наявний набряк пуповини.

У тканині плацент другої групи можна спостерігати поодинокі невеликі щільні відкладення білястого кольору, які можна ідентифікувати як петрифікати.

При мікроскопічному дослідженні в першу чергу при-

вертає увагу той чи інший ступінь порушення дозрівання ворсинок плаценти. Ці зміни можна трактувати як дисоційований розвиток котиледонів (А. П. Мілованов, 1991), коли поряд із нормальними термінальними ворсинками трапляються зони проміжних незрілих ворсинок великого або середнього калібру з багатьма боковими гілками. У стромі цих ворсинок знаходяться доволі великі судини артеріолярного, веноулярного та капілярного типів. Вони мають дуже чітку поздовжню систему стромальних каналів із вільними клітинами Гофбауера в їх просвітах.

Інші зміни тканини плацент представлені помірно вираженими гемодинамічними розладами у вигляді нерівномірного повнокров'я судин гіллястого хоріона зі стазом у деяких окремих ворсинках як у центральних, так і в периферичних зонах у всіх (100 %) спостереженнях, в 2 (20 %) випадках ці зміни були різко виражені. Спостерігалися ділянкові крововиливи в строму ворсинок в 1 (10 %) випадку, базальну та хоріальну пластинку в 1 (10 %) випадку, а також у міжворсинчастий простір (рис. 1) у 4 (40 %) випадках. У більшості випадків у міжворсинчастому

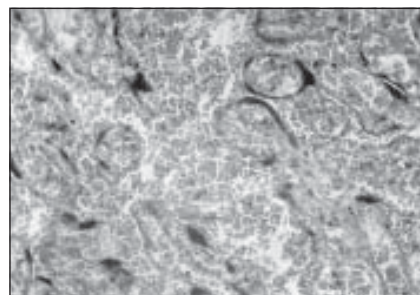


Рис. 1. Крововилив у міжворсинчастий простір плаценти. Забарвлення гематоксилін-еозином. х 90

просторі спостерігалися ділянкові скупчення фібриноїдних мас із «замурованими» в них конгломератами ворсинок, на цих ділянках в 1 (10 %) випадку виявлені множинні петрифікати. В окремих спостереженнях наявний тромбоз судин децидуальної оболонки та ворсинок. У всіх випадках спостерігався ділянковий набряк вартоних драглів.

Вищезазначені зміни супроводжувалися помірно вираженими компенсаторно-приспосувальними процесами, що представлені осередковою гіперплазією дрібних термінальних ворсинок з ангиоматозом, який супроводжується розростанням ендотелію капілярів і формуванням невеликої кількості синцитіокапілярних мембран. На окремих ділянках спостерігається проліферація синцитіального покриття ворсинок з утворенням функціонально неактивних синцитіальних вузликів.

Інволютивно-дистрофічні зміни в плацентах характеризувалися склерозом і ділянковим гіалінозом строми стовбурових і термінальних ворсинок як у крайовій, так і центральній зонах, потовщенням і колагенізацією стінок судин, провіт яких звужений, іноді повністю облітерований. Аргірофільні волокна в стромі стовбурових і термінальних ворсинок на окремих ділянках нерівномірно потовщені, фрагментовані, спостерігається їх гіпераргірія. Поодинокі великоосередкові та множинні дрібноосередкові петрифікати зустрічаються, в основному, в крайовій зоні плацент.

При мікроскопічному дослідженні оболонок привертає

Таблиця

Макроскопічна характеристика плаценти

Групи вагітних	Плацента				Пуповина	
	Маса, г	Об'єм, см ³	Товщина, см	ППК	Довжина, см	Товщина центральної частини, см
Здорові	592,7±8,1	558,0±16,2	2,13±0,14	16,8±0,6	53,20±1,99	1,57±0,01
ВІЛ-інфіковані	575,8±7,6	541,4±14,5	2,81±0,14	16,1±0,5	55,30±1,91	1,59±0,01

увагу набряк на окремих ділянках. У 2 (20 %) випадках спостерігається запальний процес (амніоніт) із лімфоцитарно-плазмоцитарними інфільтратами.

Гістохімічні зміни в тканині послідів другої групи такі: в синцитії, стромі термінальних ворсинок та у функціонально активних синцитіальних вузликах як центральної, так і крайової зон виявляється незначний ступінь інтенсивності забарвлення дифузно розташованих PAS-позитивних речовин. Значно більший ступінь інтенсивності PAS-реакції спостерігається в стінках кровоносних судин і навколо них, особливо в стовбурових ворсинках. Глибчасті PAS-позитивні речовини визначаються в окремих децидуальних клітинах базальної пластини плаценти. Помірний ступінь інтенсивності забарвлення дифузно розташованих PAS-позитивних речовин визначається в сполучнотканинній стромі оболонки. У стромі термінальних та, особливо, стовбурових ворсинок спостерігається незначний ступінь метакроматичного забарвлення, кислі глікозаміноглікани визначаються переважно у волокнистих структурах, цитоплазмі фібробластів, навколо кровоносних судин стромі (рис. 2).

Гемодинамічні розлади, компенсаторно-приспосувальні й інволютивно-дистрофічні

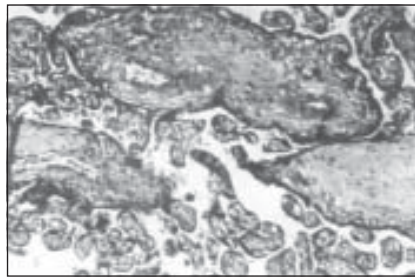


Рис. 2. Метахроматичне забарвлення у стромі стовбурових і термінальних ворсинок плаценти. Забарвлення толудіновим синім. $\times 90$

зміни шкідливо впливали на стан плода, спричинюючи його внутрішньоутробну гіпоксію. Немовлята народжувалися в стані асфіксії різного ступеня тяжкості, який оцінювали за шкалою Апгар. Згідно з історіями вагітності та пологів, середній ступінь тяжкості діагностовано в 4 (40 %) випадках, легкий ступінь — в 6 (60 %).

Висновки

1. При ВІЛ-інфекції дуже характерними є такі макроскопічні зміни, як збільшення маси, об'єму і товщини плацент, і значно виражені гемодинамічні розлади, а саме: дифузна гіперемія, ретроплацентарні гематоми, ішемічні інфаркти.

2. Виявлені при мікроскопічному дослідженні множинні поєднані гемодинамічні, інволютивно-дистрофічні зміни, недостатньо виражені компенсаторно-приспосувальні про-

цеси, порушення плацентарного метаболізму сприяли розвитку вторинної хронічної відносної недостатності плаценти в усіх спостереженнях, що несприятливо відобразилося на стані плода.

3. Запальні ураження у вигляді хоріонамніоніту з лімфоцитарно-плазмоцитарним інфільтратом діагностовано в 20 % випадків, що значно підвищило ризик вертикальної трансмісії ВІЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стан проблеми ВІЛ-інфекції при вагітності в Україні / В. М. Запорожан, Т. К. Іркіна, Н. М. Нізова та ін. / Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 1. — С. 3-4.
2. Перинатальные инфекции / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. — СПб.: Элбиз СПб., 2002. — 352 с.
3. Вирусные инфекции у беременных / Н. В. Долгушина, А. Д. Макацария. — М.: Триада-Х, 2004. — 144 с.
4. Лупта Х. Основы гистохимии. — М.: Мир, 1980. — 343 с.
5. Запорожан В. Н., Аряев Н. Л. ВІС-інфекція і СПІД. — К.: Здоров'я, 2003. — 624 с.
6. Котова Н. В., Старець О. О. Аналіз причин смертності дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками в Одеській області у 2000–2004 рр. // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 4. — С. 58-61.
7. Pathology of placenta in HIV-1 infection / S. Chandwani, M. A. Greco, K. Krasinski, W. Borkovski // Prog. AIDS patol. — 1992. — N 3 (1). — P. 66-69.

УДК 616.36-091-02:616.98:578.828.6]-06:618.33

А. І. Даниленко, Е. С. Бурячківський

МОРФОГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ ПОСЛІДУ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПЛІД

Вивчена морфогістохімія послідів при ВІЛ-інфекції. Виявлено множинні гемодинамічні, інволютивно-дистрофічні та недостатньо виражені компенсаторно-приспосувальні процеси, порушення плацентарного метаболізму, що призвело до розвитку вторинної хронічної відносної недостатності плаценти в усіх спостереженнях. Вищевказані патологічні процеси в окремих випадках поєдналися з запальними ураженнями в тканинах посліду, що в комплексі негативно позначилося на стані плода.

Ключові слова: морфогістохімія, послід, ВІЛ-інфекція.

UDC 616.36-091-02:616.98:578.828.6]-06:618.33

A. I. Danilenko, E. S. Buryachkivsky

MORPHOHISTOCHEMICAL CHANGES OF THE PLACENTA AT HIV-INFECTION AND THEIR INFLUENCE ON THE FETUS

Morphohistochemistry of the placentas at HIV-infection has been studied. Numerous hemodynamic, involutive, dystrophic and not so much expressed compensative, adaptive processes, malfunctions of the placental metabolism were observed, which led to development of the secondary chronic relative insufficiency of the placenta in all cases. Above mentioned pathological processes in some cases combined with inflammatory injures of placenta's tissues, which totally had a negative influence on fetus' condition.

Key words: morphohistochemistry, placenta, HIV-infection.

КОРЕЛЯЦІЯ ХРОНОТРОПНО-ІНОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА, ДОБОВОЇ АРИТМОГЕННОСТІ, ШЕМІЧНОГО СИНДРОМУ В ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Вступ

Відомо, що добові коливання артеріального тиску (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС) позначаються на аритмогенності міокарда [1]. У свою чергу, серцеві аритмії впливають на його хронотропно-інотропні можливості. Взаємна залежність аритмогенності міокарда, хронотропно-інотропної активності, барорефлекторна чутливість хворих на серцево-судинну патологію є актуальною проблемою кардіології.

Мета дослідження — встановлення кореляційних зв'язків між хронотропно-інотропною активністю серця, позитивними барорефлекторними реакціями серцево-судинної системи та класом надшлуночкових і шлуночкових аритмій за Singh у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ХІХС) та гіпертонічну хворобу (ГХ).

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 70 хворих на ХІХС у поєднанні з ГХ (основна група). Їх клінічна характеристика: 40 хворих мали стабільну стенокардію напруги II–III функціональних класів, у 46 ІХС мала вигляд атеросклеротичного кардіосклерозу з порушенням ритму і міокардіальною недостатністю, 49 хворих мали ГХ II ст., 21 із 70 — ГХ III ст. Постінфарктний кардіосклероз визначили у 21 пацієнта. Па-

роксизмальна фібриляція передсердь діагностована у 5 хворих, фібриляція передсердь постійної форми — у 1, монотопна надшлуночкова екстрасистоля з частотою до 30 за 1 год спостерігалась у 10, більше 30 за 1 год — у 6, політопна суправентрикулярна екстрасистоля — у 3, групова суправентрикулярна екстрасистоля — у 5; монотопна шлуночкова екстрасистоля з частотою до 30 позачергових скорочень за 1 год — у 34, більше 30 шлуночкових екстрасистол за 1 год — у 3, політопна шлуночкова екстрасистоля — у 11, групова шлуночкова екстрасистоля — у 2 із 70 хворих. Серцева недостатність (СН) була ускладненням у 56 пацієнтів, у тому числі СН I, ФК II — у 32; СН II А, ФК III — у 21; СН II Б, ФК III — у 1; СН II Б, ФК IV — у 2 із 70 хворих. Вік досліджуваних основної групи — 45–75 років, контрольної — 43–72 роки. За статтю хворі на ХІХС у поєднанні з ГХ розподілилися так: 45 — чоловіки, 25 — жінки; в контрольній групі — 18 і 16 осіб відповідно.

Цілодобове моніторування електрокардіограми й артеріального тиску (АТ) проводилося за допомогою амбулаторного моніторування за системою «Кардіотехніка 4000АТ». Аналіз результатів моніторування полягав у визначенні таких величин: середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС) удень і вночі, цир-

кадного індексу ЧСС (відношення середньої денної ЧСС до нічної), денного та нічного хронотропного резерву, середнього денного та нічного діастолічного АТ, середнього денного та нічного систолічного АТ, «ішемічних» змін сегмента ST вдень і вночі (підйом або зниження сегмента ST на 1,5–2,5 мм і більше), барорефлекторні реакції (співвідношення ЧСС та АТ, причому позитивним барорефлексом вважають одночасне збільшення ЧСС і систолічного АТ).

Ехокардіоскопічно вивчали систолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ), стан клапанів, співвідношення гіпертрофії та дилатації порожнин серця.

Комплексне ультразвукове обстеження серця проводили з використанням апарата «Sim-5000 plus» з механічним датчиком 3,5 МГц у положенні хворого на лівому боці за загальноприйнятою методикою [2–4].

Кінцево-діастолічний і кінцево-сistolічний об'єми ЛШ вимірювали за формулою L. Teichholtz [5]. Фракцію викиду обчислювали як співвідношення різниці кінцево-діастолічного і кінцево-сistolічного об'ємів до кінцево-діастолічного об'єму ЛШ. Ударний об'єм (у мілілітрах) ЛШ вираховували як різницю між кінцево-діастолічним і кінцево-сistolічним об'ємами [6].

Масу міокарда ЛШ (у грамах) визначали за формулою

L. Teichholz [5] в модифікації Ю. Н. Беленкова [7] і Deveureux [2].

Проводили визначення кореляції параметричним (за Pearson) і непараметричним (за Spearman) методами (за програмою SPSS for Windows Release 8.00, SPSS Inc., 1989–1997) між хронотропно-інотропною активністю серця, позитивними барорефлекторними реакціями серцево-судинної системи та класом надшлуночкових і шлуночкових аритмій за Singh.

Результати дослідження та їх обговорення

Параметричний і непараметричний кореляційний аналіз показників хронотропно-інотропною активності серця, позитивних барорефлекторних реакцій серцево-судинної системи і класу надшлуночкових і шлуночкових аритмій за Singh у хворих на ішемічну хворобу серця й есенциальну артеріальну гіпертензію дозволив визначити між ними певні зв'язки (таблиця).

За даними параметричного кореляційного аналізу, надшлуночкові екстрасистоли вдень і вночі за класифікацією Singh мають пряму кореляцію (середня сила зв'язку); прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між ішемічними змінами вдень і вночі, мм; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між шлуночковими екстрасистолами вдень і вночі за класифікацією Singh; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між надшлуночковими та шлуночковими екстрасистолами за класифікацією Singh за добу. За даними параметричного і непараметричного кореляційного аналізу, прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між надшлуночковими екстрасистолами вдень за класифікацією Singh і нічним барорефлексом; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між надшлуночковими екстрасистолами вночі за класифікацією Singh і нічним барорефлексом; зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між хро-

нотропним нічним резервом і шлуночковими екстрасистолами вдень за класифікацією Singh; зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між хронотропним нічним резервом і шлуночковими екстрасистолами за класифікацією Singh за добу. За даними непараметричного кореляційного аналізу, надшлуночкові екстрасистоли за класифікацією Singh за добу мають пряму кореляцію (середня сила зв'язку) з нічним барорефлексом.

Нами з'ясовано, що виразні коливання ЧСС уночі мають зворотний кореляційний зв'язок із виразністю шлуночкових порушень ритму, зростанням їх за класом Singh за добу, а ще більше — вдень. За літературними даними, хронотропний нічний резерв характеризується незначним рівнем коливанням ЧСС за рахунок підсилення парасимпатичної активності. Посилення активності симпатичної нервової системи сприяє збільшенню хронотропного нічного резерву, а активність симпатичної нервової системи в ранковий

Таблиця

Параметрична і непараметрична кореляція хронотропно-інотропною активності серця, позитивних барорефлекторних реакцій серцево-судинної системи і класу надшлуночкових і шлуночкових аритмій за Singh у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою

Показники	Кореляція за Пірсоном	P — вірогідність за Пірсоном	Кореляція за Спірменом	P — вірогідність кореляції за Спірменом
Надшлуночкові екстрасистоли вдень і вночі за класифікацією Singh	0,577	0,001	—	—
Ішемічні зміни вдень і вночі, мм	0,531	0,001	—	—
Шлуночкові екстрасистоли вдень і вночі за класифікацією Singh	0,464	0,026	—	—
Надшлуночкові екстрасистоли вдень за класифікацією Singh і нічний барорефлекс	0,420	0,011	0,420	0,011
Надшлуночкові екстрасистоли вночі за класифікацією Singh і нічний барорефлекс	0,413	0,015	0,413	0,015
Надшлуночкові та шлуночкові екстрасистоли за класифікацією Singh за добу	0,341	0,036	—	—
Хронотропний нічний резерв і шлуночкові екстрасистоли вдень за класифікацією Singh	-0,404	0,022	-0,506	0,003
Хронотропний нічний резерв і шлуночкові екстрасистоли за класифікацією Singh за добу	-0,395	0,014	-0,420	0,009
Надшлуночкові екстрасистоли за класифікацією Singh за добу та нічний барорефлекс	—	—	0,421	0,010

час — аритмогенності міокарда [8].

Збільшення класу порушень надшлуночкових і шлуночкових аритмій за Singh вдень і вночі мають прямі кореляційні зв'язки. Порушення добової вегетативної регуляції сприяє появі аритмій вночі та вдень [1].

Визначено прямий зв'язок між нічним позитивним барорефлексом і рівнем суправентрикулярних екстрасистол за добу. Поєднання підвищення ЧСС і систолічного АТ вночі (позитивний барорефлекс) відображає напруженість вегетативної регуляції, збільшення симпатичної активації, що сприяє аритмогенності міокарда [8].

З'ясовано позитивний кореляційний зв'язок між ішемічними змінами вдень і вночі. Поєднання ІХС і ГХ сприяє ішемічним проявам нападів абсолютної та відносної вінцевої недостатності [9].

Висновки

1. Збільшення амплітуди коливання частоти серцевих скорочень уночі сприяє збільшенню класу аритмій за Singh протягом доби.

2. Поєднання збільшення частоти серцевих скорочень і

систолічного артеріального тиску вночі є фактором ризику аритмогенності міокарда.

3. Поєднання ІХС із ГХ сприяє ішемічним проявам болювих і безболівих нападів абсолютної та відносної вінцевої недостатності, класу аритмій за Singh.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати мають значення для діагностики передвісників аритмогенності міокарда у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця й есенциальну артеріальну гіпертензію як передумова корекції медикаментозної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Интерпретация в клинической физиологии сердца. Для настоящих врачей / Н. И. Яблчанский, И. П. Вакуленко, А. В. Мартыненко, В. Е. Шляховер.* — Х.: Нац. ун-т внутренних дел, 2001. — 168 с.

2. *Абдуллаев Р. Я.* Клиническая эхокардиография при ишемической болезни сердца. — Х.: Факт, 2001. — 240 с.

3. *Бобров В. О., Антоненко Л. М., Стадниок Л. А.* Сучасна діагностика порушень діастолічної функції міокарда: Метод. рекомендації. — К., 1995. — С. 14.

4. *Шиллер Н., Оситов М. А.* Клиническая эхокардиография. — М.: Медицина, 1993. — 347 с.

5. *Problems in echocardiographic volume determination: echocardiographic correlation / L. E. Teichholz, T. N. Kreulen, M. V. Herman et al.* // *Circulation.* — 1972. — Vol. 46. — P. 120-220.

6. *Shiller N. B.* Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function and mass summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography // *Circulation.* — 1991. — Vol. 84 (Suppl. 3). — P. 1-280.

7. *Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. Н.* Ультразвуковая диагностика в кардиологии. — М.: Медицина, 1981. — 158 с.

8. *Weber M. A.* The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89. — P. 27A-33A.

9. *Бобров В. О., Кулішов С. К.* Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії. — П.: Дивосвіт, 2004. — 240 с.

УДК 616.12-005.4-002.2-008.331.1-06
К. Є. Вакуленко

КОРЕЛЯЦІЯ ХРОНОТРОПНО-ІНОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА, ДОБОВОЇ АРИТМОГЕННОСТІ, ІШЕМІЧНОГО СИНДРОМУ В ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Добові коливання артеріального тиску, частота серцевих скорочень сприяють аритмогенності міокарда. Мета дослідження — визначення кореляційних зв'язків між хронотропно-інотропною активністю серця, позитивними барорефлекторними реакціями серцево-судинної системи, класом надшлуночкових і шлуночкових аритмій за Singh у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу. Об'єкт дослідження — 70 хворих із вищезгаданою патологією. Параметричний і непараметричний кореляційний аналіз отриманих результатів дослідження показав, що поєднання збільшення частоти серцевих скорочень і систолічного артеріального тиску вночі є фактором ризику аритмогенності міокарда.

Ключові слова: коронарна і гіпертонічна хвороби, аритмогенність міокарда.

UDC 616.12-005.4-002.2-008.331.1-06
K. Ye. Vakulenko

CORRELATION OF CHRONOTROPIC-INOTROPIC MYOCARDIAL ACTIVITY, DAYTIME-RELATED ARRHYTHMOGENITY, ISCHEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE AND HYPERTENSION

Daytime-related arterial pressure fluctuations, heart rate cause myocardial arrhythmogenity. The goal of the study was to establish correlative connections between chronotropic-inotropic heart activity, positive baroreflexor reactions of cardiovascular system, type of supraventricular and ventricular arrhythmias by Singh in patients with ischemic heart disease and hypertension. An object of study were 70 patients with the above mentioned pathology. Parametric and nonparametric correlation analysis of obtained results of investigation showed that heart rate increase and systolic arterial pressure combination at night time is a risk factor for myocardial arrhythmogenity.

Key words: coronary and hypertensive diseases, myocardial arrhythmogenity.

АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ У ЕРИТРОЦИТАХ І СИРОВАТЦІ КРОВІ В ОСІБ З АЛКОГОЛЬНОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Одеський державний медичний університет

Алкоголізм — важлива медична і соціальна проблема. Вживання алкоголю зростає в усьому світі, особливо в Росії, Україні, США, Європі. Відповідно збільшуються і кількість хворих на алкогольні захворювання печінки та витрати на їх лікування. Неприятливі соціально-побутові умови та низький економічний рівень розвитку суспільства сприяли поширенню алкоголізму серед населення України. Відомо, що кожний рік від термінальної стадії алкогольної хвороби печінки помирає до 20 тис. чоловік [1; 2].

Алкогольна хвороба печінки — це ураження печінки, що виникає під впливом систематичного вживання алкоголю. Ця патологія належить до токсичних уражень печінки. Пошкоджуючими факторами, які впливають на структуру і функцію печінки, є компоненти, що містяться в алкогольних напоях: етанол (головний компонент), інші спирти, альдегіди, органічні сполуки [3]. У різних країнах небезпечність для здоров'я внаслідок зловживання алкоголем оцінюється по-різному. Небезпечною для людини Національна академія медицини Франції [4] вважає добову дозу етанолу 38–60 г для чоловіків і 16–38 г — для жінок. Департамент охорони здоров'я Великої Британії [5] встановив, що небезпечна добова доза етанолу становить не більше 24 г для чоловіків і 16 г — для жінок. Згідно з даними ВООЗ [6], зазначені дози дорівнюють 20–40 г/д для чоловіків і до 20 г/д — для жінок. Згідно з існуючими дани-

ми, гепатотоксичність різних доз алкоголю для чоловіків така: відносно небезпечна — 30 мл (75 мл горілки) на добу, загрозна — 80–160 мл спирту (200–400 мл горілки) на добу і дуже загрозна — більше 160 мл (400 мл горілки) на добу. Дози для жінок дорівнюють 2/3 від зазначених для чоловіків.

Відомо [7; 8], що метаболізм етанолу відбувається у гепатоцитах за участі трьох спеціальних ензимних систем: цинкмісний фермент — алкогольдегідрогеназа (локалізована у цитозолі — рідкій частині цитоплазми); цитохром P450-залежна мікросомальна етанолокиснювальна система (нормалізується у мікросомах гладкого ендоплазматичного ретикулу), яка поряд із метаболізмом алкоголю бере участь у дезінтоксикації лікарських препаратів; каталазна система, що окиснює алкоголь (знаходиться у цитоплазмі й мітохондріях). При низьких концентраціях етанолу в крові вмикається алкогольдегідрогеназа і цитохром P450-залежна мікросомальна етанолокиснювальна система. За умов високих концентрацій алкоголю в крові метаболізм етанолу відбувається за рахунок цитохром P450-залежної та каталазної систем [9].

Нині вивчені патологічні впливи алкоголю на органи і системи людського організму. Вони досить різнобічні й складаються з ураження печінки, серцево-судинної та нервової систем. Проте необхідно зазначити, що найбільше при цьому порушуються структу-

ра і функція печінки. Систематичне вживання алкоголю призводить до гіперфункції ензимних систем, що, в свою чергу, спричинює цілу низку інших порушень [10]. Так, гіперфункція ферменту алкогольдегідрогенази призводить до гіперацидемії, кетонемії, кетонурії та гіпоксимії печінки. Гіперфункція мікросомальної етанолокиснювальної системи призводить до гепатомегалії, гіперліпідемії та жирового гепатозу (надлишкової продукції ліпідів і нейтрального жиру, при блокаді вилучення їх із печінки призводить до надмірного їх нагромадження). Накопичення ацетальдегіду в гепатоцитах спричинює стимуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів і появу надмірних кількостей вільних радикалів, що сприяє ушкодженню гепатоцитів. У печінці при ушкодженні гепатоцитів знижується синтез ДНК, альбуміну і білків. Відбувається утворення і нагромадження алкогольного гієліну, який, у свою чергу, сприяє посиленню аутоімунних реакцій, гіперпродукції протизапальних цитокінів і підтримці запалення та стимуляції процесів фіброгенезу. При активному перебігу запального процесу відбувається масовий некроз гепатоцитів і заміна печінкової тканини фіброзною або циротичною [11].

Найбільшого ушкодження зазнавали клітинні мембрани гепатоцитів. Молекулярні механізми ушкодження клітинних мембран гепатоцитів включають: зниження плинності та підвищення їх пору-

шення включення глюкопротеїдів до мембрани, зв'язування і включення великих лігандів, транспорту малих лігандів, зміна функції мембранних ферментів, утворення аномальних мітохондрій, зміни антигенних властивостей мембрани. Такі зміни відбуваються на фоні різкого зростання активності вільнорадикального окиснення, нагромадження надмірної кількості продуктів перекисного окиснення ліпідів, і, навпаки, рівень антиоксидантів у крові й багатьох органах різко знижений, а активність ферментів антиоксидантної системи змінена, при цьому направленість змін не однакова для різних ферментів і в різних органах залежить від тривалості вживання алкоголю [12]. Водночас необхідно підкреслити, що наведені дані стосуються кількох окремих ферментів антиоксидантної системи і не віддзеркалюють механізми функціонування, якщо не всієї АОС, то, принаймні, вузлових її механізмів. Однак необхідно підкреслити, що наведені результати стосуються переважно крові та не підтверджені дослідженнями цієї системи у самій печінці.

У багатьох дослідженнях стану антиоксидантної системи клітин імунофагоцитарної системи при алкоголізмі вдалося виявити ряд відхилень. У цілому ряді захворювань, при яких спостерігається імносупресія, в імунних клітинах також відбуваються значні зміни активності антиоксидантних ферментів [13], що ще раз підтверджує існуючу думку про неспецифічність такої реакції. Очевидно, що такі дослідження потребують уточнення і виявлення взаємозв'язку зі змінами органоспецифічних процесів.

Алкогольна хвороба печінки включає кілька клінічних форм: адаптивну гепатопатію (гепатомегалію), алкогольний жировий гепатоз, алкогольний

гепатит, алкогольний фіброз печінки, алкогольний цироз печінки і гепатоцелюлярну карциному алкогольного генезу. Згідно з сучасними даними [14; 15], за поширеністю зазначені клінічні форми мають досить істотні відмінності. Найчастіше діагностують жировий гепатоз — у 60–70 % випадків, на частку алкогольного гепатозу і цирозу припадає по 30 % усіх випадків алкогольної хвороби печінки, адаптивна гепатопатія і гепатоцелюлярна карцинома — 20 і 5–15 % відповідно.

Стійка і патологічна тяга до алкоголю — один із основних специфічних симптомів алкоголізму. Сьогодні встановлено [16], що схильність до зловживання алкоголю у людей пов'язана з інтенсивністю обміну етанолу в організмі. При цьому важлива роль у механізмах розвитку залежності та прояву поведінкових ефектів етанолу належить першому проміжному продукту його обміну — ацетальдегіду як психофармакологічному агенту, що бере участь у синтезі ендогенних морфоподібних сполук. Досліджена підсилююча дія ацетальдегіду і його здатність викликати позитивний емоційний стан — ейфорію, яка лежить в основі патологічної тяги до алкоголю. Існує думка [17], що механізм цієї тяги пов'язаний із локальним рівнем ацетальдегіду в мозку, який виникає при вживанні етанолу і залежить від активності систем метаболізму етанолу й ацетальдегіду в печінці та головному мозку. З іншого боку, ацетальдегід є високотоксичною сполукою, стимуляція якого в організмі може гальмувати подальше вживання алкоголю.

У медико-біологічних проблемах алкоголізму сьогодні розрізняють його передумови і наслідки. З генетичної точки зору, передумови — це контроль метаболізму етанолу в організмі людини, тобто на-

явність спадкових факторів, які сприяють виникненню алкоголізму як хвороби, а наслідки — це безпосередньо ушкоджуюча дія алкоголю на організм у цілому. Психічні й соматичні розлади у хворих на алкоголізм виникають унаслідок тривалого прийому алкоголю у великих дозах, оскільки етанол має виразну органотропність. Патогенетичні механізми ураження органів і систем численні, багатоваріантні, динамічні й до кінця не досліджені. Ушкоджуються практично всі види обміну — енергії, білків, жирів і вуглеводів. Уражуються функції всіх органів — мозку, серця, печінки, нирок, легень; страждають усі види регуляції діяльності організму — нервової, ендокринної, метаболічної та інші. Через поліорганну патологію з'ясувати всі патогенетичні механізми, синтезувати цю інформацію і контролювати її у динаміці практично неможливо.

Алкогольне ураження печінки — найважливіший наслідок патологічної дії алкогольної інтоксикації. Причина найбільшої схильності печінки до токсичного впливу етилового спирту полягає в тому, що саме цей орган, який виконує бар'єрну функцію, відіграє ключову роль у процесах детоксикації ксенобіотиків. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду, існує кілька нозологічних проявів алкогольної хвороби печінки: жирова дистрофія печінки, гепатит, цироз печінки об'єднуються єдиними етіологічними і патогенетичними зв'язками з алкогольною інтоксикацією. Етанол вважають прямим гепатотоксичним агентом і його небезпечні й безпечні дози, як зазначалося, визначені. Проте прямої корекції між ступенем ураження печінки і кількістю вжитого алкоголю не було виявлено. Більшість дослідників вважає [16], що вживання щоденно 40–

80 г етанолу протягом 10–12 років призводить до ризику виникнення алкогольної хвороби печінки. Проте від тяжких уражень печінки — гепатиту і цирозу — страждає майже 50 % осіб, які вживали алкоголь у небезпечних дозах. Ці факти, очевидно, є свідченням того, що на патогенез алкогольної хвороби, окрім прямого токсичного ефекту етанолу, впливають спадкові фактори і стан навколишнього середовища.

У жінок алкогольне ушкодження печінки розвивається при менших дозах алкоголю, за більш короткий період і перебігає важче, ніж у чоловіків. Летальність від цирозу печінки у жінок також вища. Припускають, що це пов'язано з нижчою концентрацією шлункової фракції ферменту алкогольдегідрогенази, через що до печінки жінки надходить більша кількість етанолу, ніж у чоловіків. На цей процес впливають і гормональні фактори. Дефіцит харчування не відносять до серйозних факторів ризику розвитку алкогольної хвороби печінки. Проте в експерименті було виявлено, що деякі зрушення у дієті, зокрема вживання тугоплавких жирів і низький вміст у їжі вуглеводів, сприяють розвитку ураження печінки. Необхідно відзначити, що зловживання алкоголем підвищує ризик інфікування вірусом гепатиту С, який впливає на розвиток ураження печінки з важкими морфологічними ознаками і висою летальністю порівняно з неінфікованими особами.

Відомо [2], що етанол окиснюється, головним чином, у печінці, де метаболізується 75–98 % введеного в організм алкоголю. Швидкість розщеплення у печінці до кінцевих продуктів — вуглекислоти і води — становить 0,1 г чистого алкоголю на 1 кг маси тіла за 1 год у чоловіків, тоді як у жінок вона на 10 % нижча. Доросла людина масою 70 кг

може метаболізувати протягом доби до 160 г чистого алкоголю, при цьому утворюється 1200 кКал. Біологічне знешкодження алкоголю у печінці відбувається у трьох напрямках і є складним біохімічним процесом.

Виділяють прямі й непрямі ефекти впливу етанолу на печінку, який є основою алкогольних уражень органа: дезорганізація структури ліпідів клітинних мембран, яка призводить до адаптивних змін у їхній структурі; ушкоджувальний ефект ацетальдегіду; порушення знешкоджувальної функції печінки по відношенню до ендогенних токсинів; порушення імунних реакцій; підвищення колагенозу; стимуляція канцерогенезу [15].

Хоча зміни імунітету нерідко обумовлюються бактеріальними і вірусними інфекціями у осіб, які зловживають алкоголем, останнім часом значна увага приділяється дослідженням імунної системи і встановленню її ролі у розвитку алкогольної хвороби печінки.

Мета дослідження — з'ясувати особливості активності каталази, глутатіонтрансферази, уроканінази, малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів у сироватці крові та еритроцитах осіб, які протягом тривалого часу (10 років і більше) зловживали алкогольними напоями.

Матеріали та методи дослідження

Під час виконання дослідження було обстежено 60 осіб з алкогольною хворобою печінки та 40 донорів віком від 30 до 60 років.

Основними клінічними ознаками були наявність жовтяниці, гепатомегалія, у деяких випадках вона виявлялася надмірною, з наявністю щільного нижнього краю органа. У таких хворих виявлялася також спленомегалія, симптоми портальної гіпертензії.

При біохімічних дослідженнях знайдено збільшення вмісту білірубіну, підвищення активності АСТ та АЛТ (активність АСТ була у кілька разів вищою за АЛТ). Підвищеною також була активність лужної фосфатази. Спостерігалися також збільшення протромбінового часу, тромбоцитопенія, гіпергаммаглобулінемія, гіпоальбумінемія. Зростала швидкість осідання еритроцитів, макроцитоз еритроцитів, незначний лейкоцитоз, виявлялася гіперурекемія, різко знижувався вміст α -фетопротеїну. Сироваткові маркери вірусів гепатиту В і С були в усіх випадках негативні та методом ланцюгової полімеразної реакції HBV DNA та HCV RNA не виявлені.

Під час езофагогастроуденоскопії у більшості випадків виявлявся ерозивний гастрит та езофагіт нижньої третини стравоходу. У більшості випадків УЗД органів черевної порожнини дозволило виявити сплено- і гепатомегалію, розширені судини системи ворітної вени.

При надходженні до стаціонару у таких хворих були скарги на слабкість, втрату апетиту, схуднення.

Із анамнестичних даних встановлено, що більшість обстежених вживали алкоголь протягом 10–15 років щодня у загрозливих дозах (більше 40 г етанолу).

У крові хворих на алкогольну хворобу печінки досліджували процеси перекисного окиснення ліпідів, стан антиоксидантної системи.

Для визначення вмісту дієнових кон'югатів брали 0,2 мл досліджуваного зразка, потім вносили 2 мл суміші гексанізопропанол. Герметично закриті пробірки спочатку інтенсивно струшували впродовж 15 хв. Отриманий супернатант вносили до чистих скляних пробірок і додавали 0,5 мл 0,1N HCl і 1 мл гексану, струшували і залишали на 30 хв

для розшарування доз. Відібравши верхній гексанвмісний шар, вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 233 нм в 1 см³ у кюветі на спектрофотометрі «СФ-46». Розрахунки проводили на основі закону Бугера — Ламберта — Бера:

$$E_{233} = \epsilon \cdot c \cdot l; c = E_{233} / \epsilon \cdot l,$$

де $\epsilon = 2,20 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{М}^{-1}$ — молярний коефіцієнт оптичної густини для дієнових кон'югатів; E_{233} — оптична густина досліджуваного розчину; c — вміст дієнових кон'югатів; l — довжина оптичного шляху.

При визначенні вмісту малонового діальдегіду до 0,4 мл гомогенату додавали 0,8 мл дистильованої води; 0,06 мл 5N HCl і 0,3 мл 17%-ї трихлор-оцтової кислоти. Центрифугували при 4000 об/хв протягом 20 хв, після чого супернатант виливали у чисті пробірки та додавали 0,5 мл 0,8%-ї тіобарбітурової кислоти. Після перебування на водяній бані при 100 °C протягом 10 хв пробірки переносили до крижаної бані. Вимірювання оптичної густини проводили при довжині хвилі 532 нм в 1 см³ у кюветі на спектрофотометрі «СФ-46» проти контролю, до якого замість гомогенату вносили 0,4 мл дистильованої води. Розрахунки проводили на основі закону Бугера — Ламберта — Бера за формулою:

$$E_{532} = \epsilon \cdot c \cdot l; c = E_{532} / \epsilon \cdot l,$$

де $\epsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{М}^{-1}$ — молярний коефіцієнт оптичної густини для малонового діальдегіду; E_{532} — оптична густина досліджуваного розчину; c — вміст малонового діальдегіду; l — довжина оптичного шляху.

При визначенні активності каталази до приготовленого *ex tempore* 2 мл 0,03%-го перекису водню додавали 0,05 гомогенату. Через 10 хв від початку реакції додавали 1 мл 4%-го молібдату амонію. Одноразово проводили холосту

пробу, в якій замість гомогенату використовували 0,05 мл дистильованої води. Вимірювання оптичної густини проводили на спектрофотометрі «СФ-46» в 1 см³ у кюветі при довжині хвилі 410 нм для холостої (E_{410O}) та дослідної (E_{410D}) проб проти контролю, в якому була лише дистильована вода. Активність каталази розраховували за формулою:

$$\text{Каталаза} = E_{410O} - E_{410D} / \epsilon,$$

де $\epsilon = 2,22 \cdot 10^4 \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ — мілімолярний коефіцієнт оптичної густини до перекису водню.

Глутатіонтрансферазну (GSH-трансферазну) активність в еритроцитах крові визначали за утворенням кон'югатів глутатіону з 1-хлор-2,4-динітробензонатом. Реакційна суміш містила 100мМ к-фосфатного буфера рН 7,01, 1мМ EDTA. Кінетику утворення кон'югованого глутатіону вимірювали за зміною оптичної густини при 340 нм і виражали в наномолях на грам чи 1 мл еритроцитів.

У сироватці крові визначали активність уроканінази. Для цього до дослідної пробірки наливали 0,35 мл калійфосфатного буфера і 0,1 мл уроканату, до пробірки з холостою пробою № 2 — 0,35 мл буфера, а до пробірки з холостою пробою № 1 — 0,45 мл буфера. Потім до всіх пробірок підливали по 0,05 мл досліджуваного зразка й інкубували проби 4 год при 37 °C. Після інкубації до пробірки з холостою пробою № 2 додавали 0,1 мл розчину уроканату і відразу до дослідної та холостої проб вносили по 0,25 мл 0,05 М розчину NaOH. Потім вимірювали оптичну густину дослідної та холостої проб № 2 проти холостої проби № 1 на спектрофотометрі при довжині хвилі 280 нм в кюветі з товщиною робочого шару 1 см. Концентрацію уроканінової кислоти в пробі визначали за калібрувальним графіком. Для

побудови калібрувального графіка 0,001М розчин уроканінової кислоти розводили у 20 раз 0,05М NaOH, потім за допомогою цього розчину лу-гу готували розведення, що містять 25–150 нмоль у 3 мл. Оптичну густину кожної проби вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 280 нм проти холостої проби.

Результати дослідження та їх обговорення

Цілий ряд досліджень [10; 12] свідчить, що феномен надання переваги вживання етанолу тваринами і схильність до вживання алкоголю у людей можуть бути пов'язаними з інтенсивністю його обміну в організмі, а ферментні системи метаболізму етанолу відіграють не останню роль у механізмах потягу до алкоголю. Існують припущення [14], що механізм такого потягу пов'язаний із локальним рівнем ацетальдегіду в мозку, який утворюється при вживанні алкоголю і залежить від активності систем метаболізму етанолу й ацетальдегіду та стану систем неспецифічної резистентності організму. Тому здається актуальним дослідження процесів адаптації окиснюючих продуктів метаболізму алкоголю — каталази, глутатіонтрансферази, а також з'ясування функціонального стану органоспецифічного ферменту уроканінази.

Проведеними дослідженнями (таблиця) встановлено, що вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові осіб, які протягом 10 років вживали алкоголь, доволі істотно відрізнявся від аналогічних показників у здорових донорів, а також були виявлені суттєві відмінності у осіб різної статі. Так, у сироватці крові жінок, які вживали спиртні напої 10 років і більше, вміст дієнових кон'югатів був вищим за аналогічні показники контролю на 60,7 %. Водночас вміст ма-

Вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та активність глутатіонтрансферази і каталази у осіб, які тривалий час вживали алкоголь, $M \pm m$; $n = 30$

Групи обстежених		Вміст продуктів ПОЛ у сироватці крові		Активність ферментів в еритроцитах	
		ДК, нмоль/мл	МДА, нмоль/мл	Каталаза, МО/мл	ГТ, нмоль/мл
Донори	жінки	3,4 ± 0,8	4,6 ± 0,5	2,3 ± 1,6	89,4 ± 4,3
	чоловіки	2,6 ± 0,7	3,3 ± 0,9	19,3 ± 1,1	73,3 ± 5,4
Хворі	жінки	5,5 ± 0,8	8,1 ± 0,7	15,2 ± 1,3	45,8 ± 3,2
	чоловіки	3,6 ± 0,6	5,3 ± 0,8	14,6 ± 1,2	56,7 ± 2,9

Примітка. $P < 0,05$ стосовно контролю в усіх випадках.

лонового діальдегіду у сироватці крові жінок цієї групи перевершував рівень контролю на 75,6 %.

У сироватці крові чоловіків, які тривалий час вживали алкоголь, вміст дієнових кон'югатів був вищим за аналогічні показники донорів на 40,2 %. Також у сироватці крові цих чоловіків спостерігалось збільшення кількості малонового діальдегіду, який перевершував аналогічні значення у сироватці крові донорів на 61,7 %. Досить цікавими були результати дослідження активності антиоксидантних ферментів у еритроцитах крові людей з алкогольною хворобою печінки. Встановлено, що в еритроцитах крові жінок, які 10 років вживали алкоголь, активність каталази відносно контролю вірогідно знижувалася (дорівнювала 60,3 %). Також встановлено, що в еритроцитах крові цих жінок знижувалась активність глутатіонтрансферази порівняно з контролем на 48,2 %. У чоловіків з алкогольною хворобою печінки в еритроцитах крові активність каталази щодо контролю дорівнювала 75,9 %. У цій групі хворих чоловіків також було встановлено, що активність глутатіонтрансферази була нижчою за аналогічні значення здорових донорів на 22,6 %. Дослідження активності уроканінази у сироватці крові жінок з алкогольною хворо-

бою печінки показали, що вона дорівнювала (10,3±0,9) мкмоль/мл, що свідчило про деструктивні зміни гепатоцитів.

Активність цього ферменту виявлялася при зрушенні структури біологічної мембрани гепатоцитів. У чоловіків з алкогольною хворобою печінки у сироватці крові також була виявлена активність уроканінази, яка дорівнювала 4,7 мкмоль/мл. Отже, виявлені відмінності у показниках активності уроканінази свідчать, що у печінці жінок відбувалися глибші зміни, ніж у чоловіків.

Висновки

1. У жінок і чоловіків, які понад 10 років щоденно вживали алкоголь, у сироватці крові вміст дієнових кон'югатів малонового діальдегіду був вищим за рівень аналогічних показників донорів. В абсолютних значеннях вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в сироватці крові вірогідно перевищував рівень показників у чоловіків ($P < 0,05$).

2. Обстеження жінок і чоловіків, які щоденно протягом понад 10 років вживали алкогольні напої, показали, що активність каталази і глутатіонтрансферази в еритроцитах крові була нижчою за показники донорів. В абсолютних значеннях активність каталази у жінок і чоловіків майже

не відрізнялася, а глутатіонтрансфераза у жінок була нижчою. Крім цього, у сироватці крові цих жінок і чоловіків виявлялась активність уроканінази, яка у жінок була більшою як у 2 рази вищою, ніж у чоловіків. Останнє є ознакою того, що у алкоголізованих жінок деструктивні процеси у печінці мали виразніший характер.

ЛІТЕРАТУРА

1. Калинин А. В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени (АБП): Обзор // Клини. перспективы в гастроэнтерол., гепатологии. — 2001. — № 4. — С. 8-14.
2. Фадеенко Г. Д. Алкогольная болезнь печени: современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение // Укр. терапевт. журнал. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 19-23.
3. Подымова С. Д. Алкогольная болезнь печени: механизмы прогрессирования, патогенетическая терапия // Леч. врач. — 2001. — № 5-6. — С. 21-23.
4. Hepatic mitochondrial DNA deletion in alcoholics: Association with microvesicular steatosis / B. Fromenty, S. Grimbert, A. Mansouri et al. // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 193-200.
5. Подымова С. Д. Печеночная энцефалопатия // Рус. мед. журнал. — 1997. — Т. 5, № 3. — С. 140-148.
6. Подымова С. Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1998. — 701 с.
7. Excessive in vitro bacterial polysaccharide induced production of monokine in cirrhosis / J. Deviere, J. Content, C. Denys et al. // Hepatology. — 1990. — N 11. — P. 628.
8. Бабак О. Я. Клиническое значение системы фермента цитохром P450 // Укр. терапевт. журнал. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 44-47.
9. Дей К. Алкогольная патология печени // Наркология. — 2002. — № 4. — С. 21-23.
10. Виноградова С. В. Роль полиморфизма в развитии заболеваний печени // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 5 (19). — С. 15-20.
11. Логинов П. С., Блок Ю. Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. — М.: Медицина, 1987. — 269 с.
12. Калинин А. В. Алкогольная болезнь печени // Фарматека. — 2005. — № 1. — С. 48-54.
13. Влияние вирусом гепатита на продолжительность жизни больных алкогольным циррозом печени / М. В.

Маевская, О. П. Шарофеева, А. В. Ведерникова, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2004. — Т. 14, № 2. — С. 22-28.

14. Increase in alcohol elated deaths: is hepatitis C a factor? / J. A. Henry, C. Moloney, C. Rivas, R. D. Goldin //

J. clin. Pathol. — 2002. — Vol. 55, N 9. — P. 120-124.

15. Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 239 с.

16. Хронический вирусный гепатит и алкогольная печень: клинико-морфологические корреляции / Е. Л. Та-

нашук, С. М. Секамова, В. В. Серов, И. В. Попова // Арх. патологии. — 2000. — № 3. — С. 37-42.

17. Билибин Д. П., Дворников В. Е. Метаболизм этанола в организме // Патофизиология алкогольной болезни и наркомании. — М.: Изд-во ун-та дружбы народов, 1991. — С. 22-29.

УДК 616.36-004:615.9:577.151.4

О. А. Герасименко

АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ У ЕРИТРОЦИТАХ І СИРОВАТЦІ КРОВІ В ОСІБ З АЛКОГОЛЬНОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих, які тривалий час вживали алкоголь, спостерігалось різке посилення утворення дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду порівняно з однокровним контролем і зниження активності каталази, глутатіонтрансферази щодо показників донорів. На основі таких змін у системі ПОЛ-АОС у жінок і чоловіків у сироватці крові визначалась активність уроканінази, що є неперпустимим фактом і ознакою розвитку оксидативного стресу внаслідок надмірного нагромадження продуктів ПОЛ і низької активності антиоксидантних ферментів. Це чинить вплив на деструктивні зміни в паренхімі печінки, підтвердженням чого є поява уроканінази в сироватці крові.

Ключові слова: алкоголь, ферменти, донори.

UDC 616.36-004:615.9:577.151.4

O. A. Gerasymenko

ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN ERYTHROCYTES AND BLOOD SERUM IN PERSONS WITH ALCOHOLIC HEPATIC DISEASE

The results of researches showed that patients who had been taking alcohol for a long time were observed to have sharply intensified formation of dien conjugates and malonic dialdehyde in comparison with the control of the same age as well as reduced activity of catalase, glutathione transferase compared with donors' indices on the basis of these changes activity of urokaninase was determined in the system of POL-AOS in blood serum of females and males which is in impermissible fact and a sign of oxidative stress due to excessive accumulation of POL products and low activity of antioxidant enzymes. It results in destructive changes in the hepatic parenchyma which is confirmed by appearance of urokaninase in blood serum.

Key words: alcohol, enzymes, donors.

УДК 616-08:616.12-007.1:57.2

О. В. Беляков, д-р мед. наук, доц.,

В. Т. Селиваненко, д-р мед. наук, проф.,

Ф. І. Костев, проф.,

П. П. Шипулін, канд. мед. наук,

О. В. Добруха, З. П. Мойсейченко

ПОРІВНЯЛЬНА ДИНАМІКА ГОРМОНІВ СТРЕСУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ НЕФРЕКТОМІЇ ТА ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ

Одеський державний медичний університет

Після оперативного втручання високий рівень стресових гормонів у судинному руслі є одним із пускових механізмів руйнування клітинних мембран із клінічним проявом функціональних порушень внутрішніх органів. При цьому факторами загрози при гіперкатехоламініемії є концентрація стресових гормонів у крові, тривалість експозиції руйнівної дії та вибір найбільш

слабкого органа-мішені [2]. Внаслідок цих процесів часто спостерігається ураження серцевого м'яза [1; 3], особливо фаза діастоли [4]. Тому важливе завдання післяопераційного періоду полягає у посиленні ниркової екскреції катехоламінів, тим самим, у зниженні процесу їх метаболізації [6]. Проте прихована серцева недостатність і підвищений судинний тонус, що вже виникли,

можуть цьому перешкоджати [1; 5]. Одночасний контроль у динаміці за рівнем гіперкатехоламініемії та екскрецією стресорних гормонів у найближчому післяопераційному періоді у хворих різних груп залишається мало вивченим.

Мета дослідження — вивчити динаміку катехоламінів у найближчому післяопераційному періоді у хворих із супровідною артеріальною гіпер-

тензією (АГ) після нефректомії та пульмонектомії.

Матеріали та методи дослідження

Нами досліджено 34 хворих (І група) після нефректомії. Друга група (n=22) — пацієнти після пульмонектомії. У всіх хворих (віком 48–57 років) в анамнезі реєструвалася супровідна гіпертонічна хвороба. Показники центральної гемодинаміки визначали методом тетраполярної реографії, показники внутрішньосерцевої гемодинаміки — методом правошлуночкової катетеризації за допомогою апарата МХ-01 (Росія) до операції, а також у 1, 2, 3 і 5-ту добу після операції. Значення показників максимальної швидкості зниження правошлуночкового тиску (dp/dt min), фракції вигнання (ФВпш) і жорсткості міокарда (ЖМпш) розраховували за правошлуночковою кривою тиску [6]. Концентрацію адреналіну (А) та норад-

реналіну (НА) в плазмі крові визначали, використовуючи методику Shjw в модифікації А. М. Утевського. Наявність катехоламінів у сечі визначали методом В. О. Осинської в модифікації А. М. Бару. Статистична обробка результатів проведена на IBM PC XT із застосуванням непараметричного критерію Вілкоксона — Манна — Уїтні та факторного дисперсійного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

До операції у хворих обох груп значення АДсер перевищували нормальні значення (табл. 1), а показники гемодинаміки вказували на помірне зниження скоротності та розслаблення серцевого м'яза, що відповідало стрес-нормі [2]. На 1-шу добу після операції відмічалася зниження фракції вигнання (ФВ), особливо у хворих після пульмонектомії (на 15 %). Водночас зниження серцевого викиду супроводжувалося зро-

станням жорсткості міокарда (ЖМ) правого шлуночка у хворих І та ІІ груп відповідно на 19 і 32 %, що вказувало на суттєве обмеження гетерометричного механізму регуляції серця. Аналогічні відхилення показників від норми утримувалися протягом трьох діб. На 5-ту добу ФВ і ЖМ наближувалися до початкового рівня, проте не досягали нормальних значень. При цьому зниження швидкості падіння правошлуночкового тиску підтверджувало наявні порушення фази діастолі міокарда внаслідок хірургічного стресу. Однак, не дивлячись на менш виражені зміни діастолічної дисфункції міокарда у хворих після нефректомії, ці порушення утримувалися у них значно довше (до 10 діб), ніж у хворих другої групи.

До операції у хворих обох груп рівень катехоламінів був практично однаковим і значно перевищував норму (табл. 2). Після операції у хворих І гру-

Таблиця 1

Зміни показників гемодинаміки, М±m

Показники	Група	До операції	Доба після операції				Норма
			1	2	3	5	
АД ср., мм рт. ст.	I II	116±8 109±4	108±4 108±6	112±7 108±7	110±6 107±5	108±7 104±6	97±2
dp/dt min, мм рт. ст.	I II	213,4±6,4 217,7±21,4	200,7±7,3* 201,8±21,1*	205,3±13,2 208,4±14,1	210,7±13,1 210,6±10,4	214,5±12,5 215,3±26,4	223,8±10,4
ФВ, од.	I II	0,65±0,05 0,63±0,03	0,63±0,03 0,54±0,07*	0,63±0,03 0,58±0,10*	0,61±0,06* 0,58±0,08*	0,65±0,07* 0,64±0,08*	0,73±0,02
СІ, л/(хв·м ²)	I II	3,1±0,2 2,9±0,2*	2,9±0,3* 2,9±0,3*	2,9±0,3* 2,9±0,3*	3,1±0,3 2,9±0,4*	3,0±0,2* 2,9±0,2*	3,6±0,2
ЖМ, од.	I II	0,043±0,003 0,044±0,003	0,051±0,003* 0,058±0,005*	0,051±0,003* 0,054±0,003*	0,053±0,003* 0,050±0,003*	0,052±0,003* 0,048±0,003	0,041±0,005

Примітка: У табл. 1–3: * — вірогідні відхилення показників від нормативних значень (P<0,05).

Таблиця 2

Динаміка стресових гормонів у плазмі крові, М±m

Гормон	Група	До операції	Доба після операції				Норма
			1	2	3	5	
А, нмоль/л	I II	8,61±0,20 8,11±0,36	19,61±0,20* 10,64±0,45*	15,32±0,16* 7,12±0,62	13,73±0,34* 6,66±0,31*	10,33±0,24 7,35±0,33*	4,62±0,17
НА, нмоль/л	I II	7,14±0,32 7,86±0,41	26,38±0,56* 18,72±0,51*	25,91±0,31* 10,05±0,52*	18,68±0,34* 6,13±0,89	14,45±0,69* 6,98±0,67	4,28±0,22
НА/А	I II	0,8 1,0	1,3 1,8	1,6 1,4	1,4 0,9	1,4 0,9	

пи концентрація А і НА в плазмі крові зростала відповідно у 2,3 і 3,7 разу. На 5-ту добу рівень А і НА залишався високим і перевищував початкові значення на 15 і 100 % відповідно. При цьому індекс НА/А=1,4. Це свідчило про різку стресову реакцію симпатoadреналової системи (САС) після нефректомії, що призвело до збільшення судинного тону у великому колі кровообігу та підтверджувалося величиною загального периферичного опору.

У хворих II групи у 1-шу добу після операції також відмічалася значне підвищення концентрації у плазмі стресових гормонів, однак індекс НА/А після різкого підвищення (до 1,8) до 3-ї доби знижувався до початкового рівня. Це підтверджувало можливість прямої дії катехоламінів на серцевий м'яз, однак процес «стресової» метаболізації гормонів був менш тривалим, ніж у хворих I групи. На 5-ту добу індекс НА/А у хворих після пульмонектомії відповідав початковій величині, що вказувало на переважну участь адреналіну в післяопераційній реакції.

Найбільш виражену екскрецію катехоламінів із сечею спостерігали у 1-шу добу після операції (табл. 3). Після нефректомії збільшення А у сечі було у 2 рази, а НА — у 3,7 разу. Це підтверджувало високий тонус САС протягом тривалого періоду після операції та вказувало на переважну участь судинної ланки у реакції післяопераційної адап-

тації. При цьому індекс НА/А зростав до 5-ї доби (рис. 1). Можливо, цим пояснюється тривала та стійка артеріальна гіпертензія у хворих після нефректомії, що викликало необхідність збільшення дози гіпотензивних засобів у 47 % пацієнтів.

У хворих після пульмонектомії у 1-шу добу зростав переважно НА — на 220 %. Потім індекс НА/А мав тенденцію до зниження (рис. 2). Одержані результати вказували на високу інформативність показників А і НА у сечі, а також ступінь гормональної стресової агресії у найближчому післяопераційному періоді.

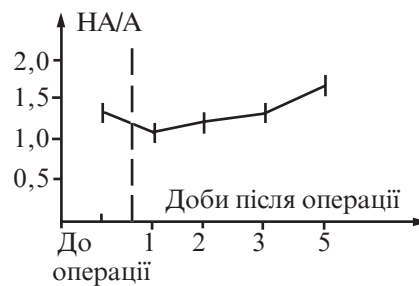


Рис. 1. Динаміка коефіцієнта НА/А у сечі у хворих I групи після нефректомії

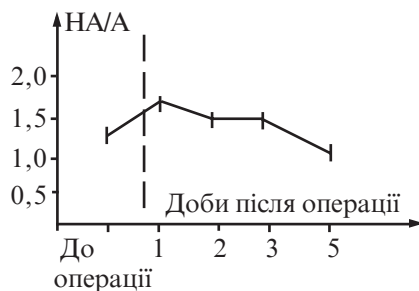


Рис. 2. Динаміка коефіцієнта НА/А у сечі хворих II групи після пульмонектомії

Таким чином, найбільші порушення пропульсивної функції міокарда співпадали з піком концентрації катехоламінів у сечі, що сприяло діагностиці та профілактиці серцевої недостатності.

Різностямованість динаміки індексу НА/А у сечі хворих після нефректомії та пульмонектомії вказує на особливості перебігу післяопераційного стресу у хворих з АГ: найбільш виражені стресові ураження міокарда у хворих II групи і тривалість процесу судинної адаптації у хворих I групи.

Висновки

1. У хворих із вихідною артеріальною гіпертензією гіперкатехоламінемія утримується більше 5 днів після операції.

2. Найбільші значення індексу НА/А у сечі співпадають із найбільш вираженим після операції періодом функціональних порушень міокарда, що має діагностичне значення у найближчому післяопераційному періоді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляков А. В., Селиваненко В. Т., Шипулин П. П. Феномен острой легочной гипертензии у больных с диастолической дисфункцией миокарда в ближайшем послеоперационном периоде // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2000. — № 4. — С. 42-46.
2. Беляков О. В. Особливості симпатико-адреналової активності гемодинаміки у хірургічних хворих у найближчому післяопераційному періоді // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 6. — С. 28-32.
3. Коркушко О. В., Мороз Г. З. Возрастные особенности изменения систолической и диастолической функ-

Таблиця 3

Динаміка екскреції стресових гормонів із сечею, $M \pm m$

Гормон	Група	До операції	Доба після операції				Норма
			1	2	3	5	
А, нмоль/л	I	111,3±0,4	224,2±0,5*	228,3±0,4*	128,7±0,4*	91,4±0,7*	58,2±12,0
	II	109,3±0,6	124,3±0,7*	94,4±0,4*	76,7±0,5*	63,3±0,6*	
НА, нмоль/л	I	151,5±0,5	566,3±0,4*	504,3±0,6*	401,3±0,5*	187,4±0,7*	106,4±19,0
	II	144,2±0,4	318,2±0,5*	101,2±0,7*	108,3±0,6*	107,2±0,4*	
НА/А	I	1,4	1,1	1,2	1,3	1,7	
	II	1,3	1,6	1,5	1,5	1,1	

ции сердца под воздействием адрено-стимуляторов изадрина и мезатона // Кардиология. — 1998. — № 8. — С. 97-99.

4. Кузнецова Б. А., Сапругин Д. Б. Гормональные сдвиги и течение раннего послеоперационного периода у

кардиохирургических больных // Анестезиология и реаниматология. — 1994. — № 2. — С. 26-31.

5. Селиваненко В. Т., Беляков А. В., Дюжиков А. А. Гемодинамика и регионарный кровоток после корригирую-

щих операций. — Ростиздат, 2000. — С. 422.

6. Яльченко Н. А. Симпатико-адреналовая активность в процессе лечения больных раком желудка и толстой кишки // Врачеб. дело. — 1997. — № 2. — С. 40-43.

УДК 616-08:616.12-007.1:57.2

О. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, Ф. І. Костев, П. П. Шипулін, О. В. Добруха, З. П. Мойсейченко

ПОРІВНЯЛЬНА ДИНАМІКА ГОРМОНІВ СТРЕСУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ НЕФРЕКТОМІЇ ТА ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ

На прикладі 56 хворих із супровідною артеріальною гіпертензією після пульмонектомії та нефректомії була вивчена динаміка стресових гормонів у плазмі крові та сечі. Результати досліджень показали збіг періоду найбільших значень індексу НА/А у сечі з найбільш вираженим після операції періодом функціональних порушень міокарда, що має діагностичне значення.

Ключові слова: гіперкатехоламініємія, стрес, нефректомія, пульмонектомія.

UDC 616-08:616.12-007.1:57.2

O. V. Belyakov, V. T. Selivanenko, F. I. Kostev, P. P. Shipulin, O. V. Dobrukha, Z. P. Moysitchenko

THE COMPARATIVE DYNAMICS OF STRESS HORMONES FOR PATIENTS AFTER NEPHRECTOMY AND PULMONECTOMY

In this work the dynamics of stress hormones in blood and urina was studied on example of 56 patients with co-existing arterial hypertension after nephrectomy and pulmonectomy. The results demonstrated the coincidence of two periods: the period of the greatest values of A/NA index in urina and the most expressed period of functional myocardial disturbance after operation. It has the diagnostical importance.

Key words: hypercatecholaminemy, stress, nephrectomy, pulmonectomy.

УДК 616.61:546.173:599.323.4

С. И. Долматов, канд. биол. наук, В. С. Лапай, канд. мед. наук, В. С. Шпак, канд. мед. наук

ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ НИТРИТА НАТРИЯ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС

Одесский государственный медицинский университет

Введение

Актуальность исследований биологических эффектов малых доз неорганических нитритов на организм человека и животных обусловлена тем, что данные соединения постоянно присутствуют во внеклеточной жидкости организма вследствие их поступления с продуктами питания и водой [10], а также в результате окисления молекулы оксида азота [8]. Установлено, что нитрит-анион, в отличие от физиологически малоактивных нитратов, обладает собственными регуляторными эффектами и служит субстратом для ресинтеза NO в нитрит-редуктазных комплексах на системном [4] и внутриор-

ганном [11] уровнях. При этом темпы почечного клиренса нитритов и нитратов положительно коррелируют с величинами системной продукции NO [5]. Анализ кинетики нитритов (NO_2^-) в организме человека демонстрирует, что наличие сложных, до конца не изученных механизмов рециркуляции и биотрансформации эндогенных NO_2^- обеспечивает поддержание безопасных для жизнедеятельности органов и тканей концентраций данных веществ в биологических жидкостях [10]. В то же время продолжительное поступление в организм относительно невысоких уровней экзогенных NO_2^- способствует нарушению обменных процессов, повышению риска возник-

новения онкологических заболеваний и т. д. [10]. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований биологических эффектов экзогенных NO_2^- и ужесточения норм допустимого содержания NO_2^- в пищевых продуктах и воде.

Цель работы — изучение особенностей деятельности почек белых крыс, а также состояние почечного транспорта нитритов в условиях продолжительного потребления водных растворов нитрита натрия.

Материалы и методы исследования

В эксперимент отбирали беспородных белых крыс-самцов с массой тела 130–170 г. Животные контрольной группы ($n=15$) в течение 10 сут по-

лучали в качестве корма зерно при свободном доступе к воде. Крысы экспериментальных групп содержали в аналогичных условиях, однако вместо воды животные 1-й группы (n=10) в течение 10 сут получали водный раствор нитрита натрия в концентрации 20 мг/л, а во 2-й группе (n=10) — 60 мг/л. Дня приготовления растворов использовался химически чистый нитрит натрия производства фирмы “Acros organics” (США). На 11-е сутки эксперимента функциональное состояние почек животных изучали в условиях 5%-й водной нагрузки [1]. Мочу собирали в течение 2 ч, затем животных выводили из эксперимента путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Образцы цельной крови стабилизировали гепарином и центрифугировали при 3000 об/мин в те-

чение 15 мин. В полученных пробах плазмы крови и мочи определяли следующие показатели: концентрацию креатинина в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия); концентрацию нитритов с использованием реактива Грисса на СФ-46; величину осмоляльности — криоскопическим методом на осмометре 3D3 производства компании “Advanced Instruments” (США). Кроме того, в пробах мочи определяли концентрацию белка в реакции с сульфосалициловой кислотой на СФ-46.

Расчетные величины параметров деятельности почек вычисляли с использованием опубликованных в литературе формул [1]. Статистический анализ полученных данных проводили в соответствии с общепринятыми методами с

использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследований не выявлено существенных изменений объема диуреза у крыс, потреблявших растворы нитрита натрия, в сравнении с контрольной группой (табл. 1). В то же время концентрация креатинина в моче животных, получавших нитрит натрия, была несколько выше, чем в контроле. Однако значение концентрационного индекса креатинина, рассчитываемого как отношение величин концентраций вещества в моче и плазме крови, достоверно уменьшается только во 2-й группе. Установлено, что потребление растворов нитрита натрия сопровождается отчетливым повышением концентрации бел-

Таблица 1

Влияние продолжительного потребления растворов нитрита натрия на показатели деятельности почек белых крыс, $M \pm m$

Исследуемые показатели	Контроль, n=15	Нитрит натрия, 20 мг/л (1-я группа), n=10	Нитрит натрия, 60 мг/л (2-я группа), n=10
Диурез, мл/ч на 100 г м. т.	2,0±0,2	1,9±0,2	1,9±0,3
Концентрация креатинина в моче, мкмоль/л	1147±28	1371±35	1420±37 P ₁ <0,01
Концентрация белка в моче, мг/л	17±2	133±19	41±5 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	105±5	97±8	141±17 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Концентрация нитритов в моче, мкмоль/л	1,7±0,2	3,9±0,2	14,3±0,6 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Экскреция белка, мг/ч на 100 г м. т.	0,038±0,003	0,247±0,014	0,079±0,006 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч на 100 г м. т.	0,211±0,007	0,207±0,009	0,275±0,018 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч на 100 г м. т.	0,0037±0,0004	0,0067±0,0008	0,0280±0,0011 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Концентрационный индекс креатинина, ед.	18,2±0,4	23,6±0,7	11,3±0,6 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01

Примечание. P₁ — показатель достоверности отличий параметров между контрольной группой и животными, получавшими раствор нитрита натрия 60 мг/л; P₂ — показатель достоверности отличий параметров между группами животных, получавших растворы нитрита натрия 20 и 60 мг/л; n — количество наблюдений.

ка в моче в 7,8 и 2,4 раза у крыс 1-й и 2-й группы соответственно и усилением экскреции белка в 6,5 и 2 раза. Показано также, что величина осмоляльности мочи и экскреция осмотически активных веществ достоверно превышает контрольные уровни только во 2-й группе. Отметим, что продолжительное потребление нитрита натрия приводит к достоверному повышению концентрации нитритов в моче (в 2,3 и 8,4 раза соответственно в 1-й и 2-й группах) и к увеличению выведения почками нитритов в 1,8 и 7,6 раза в 1-й и 2-й группах животных соответственно.

В свою очередь, использование клиренс-метода для расчета параметров деятельности почек (табл. 2) позволяет утверждать, что поступление в организм экзогенного нитрита натрия оказывает зависимое от дозы влияние на состояние процессов фильтрации и канальцевый транспорт веществ. В частности, выявлено, что на фоне потребления жи-

вотными раствора с более низкой концентрацией нитрита натрия происходит уменьшение концентрации креатинина в плазме крови и прирост клиренса креатинина — маркера величины скорости клубочковой фильтрации. Между тем, назначение животным раствора нитрита натрия в более высокой концентрации приводит к уменьшению величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Достоверное увеличение уровня нитритов в плазме крови, а также значительный стандартизированной на 1 мл клубочкового фильтрата (КФ) экскреции почками нитритов наблюдается только у крыс 2-й группы. Отметим, что усиление выделения почками белка в расчете на 1 мл КФ регистрируется в обеих экспериментальных группах в сравнении с интактными животными, однако отчетливый рост стандартизированной экскреции осмотически активных веществ (ОАВ) зафиксирован только во 2-й группе.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют, что продолжительное потребление растворов нитрита натрия (NaNO_2) оказывает существенное воздействие на функциональное состояние почек белых крыс. Установлено, что более низкие темпы поступления NaNO_2 в организм крыс 1-й группы индуцируют повышение СКФ и усиление протеинурии. В то же время абсолютные и стандартизированные параметры экскреции почками ОАВ существенно не отличаются от контрольных показателей. Уместно напомнить, что высокие уровни почечных потерь протеинов (протеинурия) — широко признанный индикатор патологических изменений ренальной паренхимы. При этом отчетливое повышение стандартизированных величин экскреции белка позволяет предположить, что понижение эффективности его канальцевой реабсорбции вносит существенный вклад в развитие протеинурии.

Таблица 2

Состояние почечного транспорта нитритов у белых крыс в условиях продолжительного потребления растворов нитрита натрия, $M \pm m$

Исследуемые показатели	Контроль, n=15	Нитрит натрия, 20 мг/л (1-я группа), n=10	Нитрит натрия, 60 мг/л, (2-я группа), n=10
Концентрация креатинина в плазме крови, мкмоль/л	61±3	52±3	126±8 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Клиренс креатинина, мкл/мин	619±27	763±39	359±23 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Концентрация нитритов в плазме крови, мкмоль/л	3,7±0,2	4,5±0,3	13,1±0,7 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Стандартизированная на 1 мл КФ экскреция нитритов, мкмоль/мл	$(1,39 \pm 0,04) \cdot 10^{-4}$	$(1,47 \pm 0,09) \cdot 10^{-4}$	$(13,76 \pm 0,14) \cdot 10^{-4}$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Стандартизированная на 1 мл КФ экскреция белка, мг/мл	$(1,3 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	$(5,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$	$(3,20 \pm 0,02) \cdot 10^{-3}$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Стандартизированная на 1 мл КФ экскреция ОАВ, мосмоль/мл	$(3,9 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$	$(3,2 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$	$(11,8 \pm 0,7) \cdot 10^{-3}$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$

Примечания. 1. КФ — клубочковый фильтрат; ОАВ — осмотически активные вещества; 2. P_1 — показатель достоверности отличий параметров между контрольной группой и животными, получавшими раствор нитрита натрия 60 мг/л; P_2 — показатель достоверности отличий параметров между группами животных, получавших растворы нитрита натрия 20 и 60 мг/л; n — количество наблюдений.

Между тем, необходимо подчеркнуть, что рост протеинурии в 1-й группе животных происходит на фоне повышенных значений СКФ, незначительных изменений экскреции ОАВ и концентрационного индекса креатинина. Возможно, применявшийся способ нагрузки организма животных 1-й группы экзогенными нитритами не приводит к патологическим изменениям почечной паренхимы. Нельзя исключать, что близкие к физиологическим дозы экзогенных нитрит-анионов могут оказывать прямой регуляторный эффект на деятельность почек [9], а также усиливать продукцию молекулы оксида азота, включаясь в нитрит-редуктазные механизмы ресинтеза NO [4].

В литературе имеются сообщения о том, что стимуляция эндогенной продукции NO и нитритов у интактных животных вызывает усиление почечных потерь белка и повышение СКФ [3].

По мнению некоторых авторов, системная активация цикла оксида азота может индуцировать повышение проницаемости базальной мембраны для белков плазмы [7] и снижение их канальцевой реабсорбции [6] в неповрежденной почке. Косвенным подтверждением таких рассуждений может служить анализ динамики нитритов в плазме крови и состояние их почечного транспорта у крыс 1-й группы. Установлено, что в данной группе животных регистрируется умеренное увеличение концентрации нитритов в моче и их экскреции. Однако содержание нитрит-анионов в плазме крови и значения их стандартизированной экскреции существенно не отличаются от контрольных показателей. Следовательно, 10-суточное выпаивание животных раствором NaNO_2 в концентрации 20 мг/л не приводит к накоплению экзогенных нитритов во внеклеточной жидкости

организма, а их клиренс обеспечивается приростом канальцевой нагрузки на фоне незначительных изменений канальцевой реабсорбции нитрит-анионов.

Несколько иная картина наблюдается при изучении деятельности почек животных 2-й группы. Установлено, что у крыс, потреблявших раствор NaNO_2 в концентрации 60 мг/л, признаки протеинурии носят умеренный характер, в сравнении с животными 1-й группы. Вместе с тем, к особенностям реакции почек на экзогенный NaNO_2 , обнаруженным в данной группе животных, по нашему мнению, следует отнести уменьшение СКФ, концентрационного индекса креатинина и повышенные значения осмоляемости мочи и экскреции ОАВ.

Возможно, относительно высокие темпы поступления экзогенного NaNO_2 оказывают прямое негативное действие на состояние канальцевой реабсорбции ОАВ и воды, обуславливая вторичный адаптивный характер понижения СКФ [2]. При этом величина стандартизированной на 1 мл КФ экскреции белка сохраняется на достаточно высоком уровне. Кроме того, отмечается отчетливое увеличение содержания нитритов в образцах мочи и плазмы крови животных 2-й группы, в то время как величины абсолютных и стандартизированных параметров их выделения почками резко возрастают не только в сравнении с контролем, но и при сопоставлении с данными в 1-й группе. Полученные результаты не позволяют сделать окончательный вывод о механизмах нефротропного воздействия экзогенного NaNO_2 . И все же особенности деятельности почек крыс 2-й группы дают основание предполагать наличие токсического воздействия повышенной концентрации нитритов на проксимальный сег-

мент нефрона. Следствием таких событий может рассматриваться уменьшение реабсорбции ОАВ и жидкости. Подтверждением таких рассуждений считаем снижение концентрационного индекса креатинина и прирост экскреции ОАВ [2].

Заключение

Установлено, что 10-суточное потребление белыми крысами растворов нитрита малой концентрации (20 мг/л) сопровождается увеличением скорости клубочковой фильтрации и резким усилением протеинурии. Использование более высокой концентрации нитрита натрия (60 мг/л) вызывает отчетливое уменьшение скорости клубочковой фильтрации, умеренную протеинурию, прирост почечных потерь осмотически активных веществ и двукратное уменьшение концентрационного индекса креатинина. Показано, что использование раствора нитрита натрия в концентрации 20 мг/л приводит к двукратному повышению концентрации нитритов в моче и их экскреции, однако уровень нитритов в плазме крови не изменяется. Использование раствора нитрита натрия в концентрации 60 мг/л способствует увеличению их содержания в плазме крови и значительному приросту почечного клиренса нитритов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Б. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул.: Алтайс. кн. изд-во, 1972. — 199 с.
2. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис. ... д-ра мед. наук. — Черновцы, 1987. — 368 с.
3. Ренальные механизмы поддержания осмотического гомеостаза при солевой нагрузке / В. Н. Запорожан, А. И. Гоженко, С. И. Доломатов и др. // Авиакосм. и эколог. медицина. — 2004. — Т. 38, № 5. — С. 58-59.

4. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Каюшин Л. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков // Вопросы мед. химии. — 1994. — Т. 40, № 6. — С. 31-35.

5. Godfrey M., Majid D. S. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F68-F73.

6. Gunduz F., Kuru O., Senturk U. K. Effect of nitric oxide on exercise-in-

duced proteinuria in rats // J. Appl. Physiol. — 2003. — Vol. 95, N 5. — P. 1867-1872.

7. Nitric Oxide Increases Albumin Permeability of Isolated Rat Glomeruli via a Phosphorylation-Dependent Mechanism / B. Li, J. Yao, T. Morioka, T. Oite // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — N 12. — P. 2616-2624.

8. Liang M., Knox F. G. Production and functional roles of nitric oxide in the proximal tubule // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2000. — Vol. 278, N 5. — P. R1117-R1124.

9. Liang M., Berndt T. J., Knox F. G. Mechanism underlying diuretic effect of L-NAME at a subpressor dose // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2001. — Vol. 281, N 3. — P. F414-F419.

10. Mensinga T. T., Speijers G. J., Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds // Toxicol. Rev. — 2003. — Vol. 22, N 1. — P. 41-51.

11. Nitrite-derived nitric oxide formation following ischemia-reperfusion injury in kidney / M. Okamoto, K. Tsuchiya, Y. Kanematsu et al. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2005. — Vol. 288, N 1. — P. F182-F187.

УДК 616.61:546.173:599.323.4

С. И. Долوماتов, В. С. Лапай, В. С. Шпак
ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ НИТРИТА НАТРИЯ
НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС

Изучались особенности деятельности почек белых крыс, а также состояние почечного транспорта нитритов в условиях продолжительного потребления водных растворов нитрита натрия. Белых крыс-самцов с массой тела 130–170 г выпаивали в течение 10 сут водными растворами нитрита натрия в концентрации 20 и 60 мг/л (1-я и 2-я группы). Деятельность почек исследовали в условиях 5%-й водной нагрузки. У крыс 1-й группы увеличивалась скорость клубочковой фильтрации и резко усиливалась протеинурия, а у крыс 2-й группы регистрировали уменьшение скорости клубочковой фильтрации, умеренную протеинурию, пророст почечных потерь осмотически активных веществ и двукратное уменьшение концентрационного индекса креатинина.

Ключевые слова: нитрит натрия, почки, водная нагрузка, крысы.

UDC 616.61:546.173:599.323.4

S. I. Dolomatov, V. S. Lapai, V. S. Shpak
INFLUENCE OF SODIUM NITRITE MINOR DOSES
ON THE WHITE RATS' RENAL ACTIVITY

The peculiarities of white rats' renal activity as well as the condition of renal transport under condition of prolonged usage of sodium nitrite water solutions were researched. The white rats with the body weight of 130–170 g were given sodium nitrite water solutions in concentration of 20 and 60 mg/l (1st and 2nd group) during 10 days. The renal activity was examined under conditions of 5% water load. The rats of the 1st group had increased speed of glomerular filtration and sharply strengthened proteinuria. The 2nd group rats had decreased speed of glomerular filtration, moderate proteinuria, increment in renal losses of the osmotically active substances and two-fold decrease in creatinine concentration index.

Key words: sodium nitrite, kidneys, water load, rats.

УДК 616.97-053.6.-036.22

М. М. Лебедюк, д-р мед. наук, проф.,
Ю. О. Баранівська

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ, У НЕПОВНОЛІТНІХ

Одеський державний медичний університет

Події останніх років показали, що наше суспільство виявилось не готовим до глибоких змін, які відбуваються в ньому. Лібералізація взаємостосунків на фоні девальвації морально-етичних цінностей обернулася цілим букетом соціальних хвороб. Молодь не стала виключенням. Тяга до всього нового, «експеримен-

тальні форми» поведінки, з одного боку, і соціальна незрілість, невміння тверезо оцінити ризик — з другого, призвели, зокрема, до зростання венеричних захворювань серед дітей і підлітків. Необхідно відзначити, що інфекції, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), в середовищі молоді є об'єктом пильної уваги і в

країнах, які традиційно зараховуються нами до категорії благополучних. Так, у дослідженні американського вченого J. M. Miller (1998) [1] показано, що єдиним виявленим фактором ризику рецидивної хламідійної інфекції є вік <20 років. У вагітних підлітків вірогідність рецидивної інфекції була ще вищою.

Схожі дані можна знайти і в роботах російських дослідників. Так, Л. І. Ахметова і співавтори (2000) [2] показали, що найчастіше генетичні маркери хламідій виявляються у жінок віком 16–21 рік, тимчасом як мікоплазма і уреоплазма — однаково часто у жінок різного віку.

У роботі Н. В. Waldman (1998) [3] указується, що, за повідомленнями ряду федеральних установ США, останнім часом спостерігається значне зниження захворюваності на ІПСШ серед дітей і підлітків. На користь цього свідчить робота М. Welsh et al. (1997) [4], в якій показано, що алгоритми оцінки захворюваності на ІПСШ, які включають дані про соціальний, економічний, поведінковий і клінічний статус пацієнтів, які давали добрі результати в одному географічному регіоні, не забезпечували необхідну точність в іншому.

Ю. К. Скрипкин і співавтори (1996) [5] провели аналіз епідеміологічної ситуації захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), в Росії та встановили тенденцію до її погіршення. Рівень зареєстрованої захворюваності на сифіліс у 1994 р. порівняно з показником за попередній рік збільшився в 2,6 рази (з 33,8 до 86,1 випадків на 100 тис. населення), на хламідіоз — на 70,2 % (з 37,0 до 61,8), на уреоплазмоз — на 57,2 % (з 24,3 до 38,2), на гарднерельоз — у 2,3 рази (з 44,8 до 102,5), на уrogenітальний кандидоз — на 60,55 % (з 76,8 до 123,3), на гострокінцеві конділоми — на 14,69 % (з 17,7 до 20,3), на трихомоніаз — на 2,9 % (з 326,4 до 338,0). Рівень захворюваності на генітальний герпес зменшився на 11,91 % (з 8,4 до 7,4), на гонорею — на 11,53 % (з 229,9 до 203,4). При цьому в 2,4 рази (з 1,7 до 4 випадків на 100 000 дитячого населення) збільшилася кількість хворих дітей, у яких діагностовані го-

норея, — на 16,3 % (з 4,9 до 5,7), трихомоніаз — в 1,7 рази (з 2,5 до 4,2), хламідіоз — у 5 разів (з 0,2 до 1,0), уреоплазмоз — у 3 рази (з 0,1 до 0,3), уrogenітальний кандидоз — у 2,8 рази (з 1,0 до 2,8), гарднерельоз — в 3 рази (з 0,2 до 0,6).

Тенденція до підвищення частоти ЗПСШ у подальші роки в цілому в Росії та на деяких її територіях зростатиме з року в рік. Цьому сприяє: зменшення державного фінансування охорони здоров'я, зокрема дерматовенерологічної служби, потреби якої забезпечуються лише на 40–50 %; відсутність участі страхових компаній у фінансуванні відповідних програм із профілактики ЗПСШ, у результаті цього різко знизилась активність установ охорони здоров'я щодо виявлення хворих серед населення, зокрема у вогнищах захворювань і групах ризику.

Крім того, автори вказують на ряд факторів, які сприяють погіршенню епідеміологічної ситуації: відсутність санітарно-епідеміологічного та медичного нагляду за контингентами сексуальних меншин і повіями, особами без певного місця проживання і наркоманами та зміну стереотипів поведінкових реакцій дітей і підлітків, що виявилось головною причиною раннього початку статевого життя, зокрема з метою проституції, внаслідок статевого насильства, проміскуїтетних статевої зв'язків; активну пропаганду засобами масової інформації сцен сексуального насильства, порнографії та збочень; процвітання приватної підприємницької діяльності юридичних і фізичних осіб, що не мають відповідних ліцензій на лікування ЗПСШ, та інші фактори морального й соціального стану населення Росії. У результаті взаємодії цих несприятливих факторів створюється відомий ефект їх взаємного посилення, що спричинює

«вибух» ЗПСШ. Небезпека криється не тільки в самому факті безпрецедентного зростання ЗПСШ, але і в тому, що сьогодні формуються ніби постійні епідеміологічні канали розповсюдження сексуальних інфекцій, що в недалекому майбутньому створить умови для швидкого розповсюдження захворюваності на СНІД. От чому контроль за розповсюдженням ЗПСШ, на думку авторів, слід включити в число пріоритетних заходів національного характеру [5].

Н. В. Лузан (1996) повідомляє про високий рівень ЗПСШ у підлітків і тенденції до їх подальшого зростання, які є одним із найбільших негативних наслідків лібералізації статевої моралі нашого суспільства. Такі вікові особливості, як психологічна й емоційна незрілість, прагнення до самоствердження і залежність від групових інтересів, соціальний нігілізм, є підставою для включення підлітків у групу ризику із ЗПСШ і СНІДу. Протестійкий стереотип «ганебності» звернення до шкірно-венерологічного диспансеру і боязнь розголосу через традиційні примусові заходи диспансеризації, психологічно невірна модель профілактики венеричних захворювань шляхом залякування, у тому числі й кримінальною відповідальністю, призвели до широкого розповсюдження самолікування в молодіжному середовищі. Все це послужило основою для розробки й апробації у 1993 р. в Новосибірську нових підходів щодо організації допомоги неповнолітнім із ЗПСШ, а саме: проведення спеціалізованих прийомів із діагностики та лікування ЗПСШ на базі відділення дитячої гінекології та урології муніципального консультативно-діагностичного центру для дітей і підлітків «Ювентус»; добровільність, безкоштовність, строга конфіденційність через часткову анонімність і кодування

амбулаторної карти пацієнта; спільна з венерологом робота сексологів і психотерапевтів, спрямована на формування відповідальної сексуальності та позитивних установок щодо репродуктивного здоров'я; активне виявлення хворих на ЗПСШ з-поміж осіб, що звернулися в Центр з іншими проблемами (контингент дитячого гінеколога — 31 %, жертви згвалтування — 39 %); реабілітація репродуктивної функції у дівчат-підлітків уже на етапі лікування ЗПСШ і контроль виліковності в кабінетах підліткового гінеколога і гінеколога-ендокринолога.

Також автор вважає важливим проведення опосередкованої профілактики ЗПСШ за навчальною програмою «Підліток — підлітку: пряме спілкування» через неповнолітніх пацієнтів Центру, що поширюють одержані знання у середовищі своїх однолітків. За 1994–1995 рр. до центру «Ювентус» звернулися й одержали лікування з приводу ЗПСШ 2373 підлітки, частота 3-го контролю вилікування дорівнювала у хлопців 76 %, у дівчат — 91,2 %. Дана модель організації допомоги неповнолітнім із ЗПСШ є комплексним підходом до таких захворювань, як «хвороби поведінки», і впливає на найсприятливішу до формування позитивних установок групу ризику — підлітків, що робить можливим розвиток тенденцій до зниження захворюваності на ЗПСШ і поліпшення репродуктивного здоров'я молоді [6].

D. Petzoldt et al. (2002) повідомляють про епідеміологічний стан, пов'язаний із ІПСШ у колишній Західній Німеччині, де згідно зі спеціальним законом, прийнятим у 1953 р., до венеричних захворювань, що підлягають обов'язковій реєстрації, належали тільки сифіліс, гонорея, м'який шанкр і венерична лімфогранульома. При цьому частка неврахова-

них випадків сифілісу становила 75 %, а частка неврахованих випадків гонореї сягала 90 %. За останні 10 років епідеміологічні дані були одержані тільки в рамках наукових досліджень окремих популяцій. У колишній Східній Німеччині існувала обов'язкова централізована реєстрація ІПСШ, у зв'язку з чим частка неврахованих захворювань, мабуть, була низкою. У 1990 р. після об'єднання країни в Східній Німеччині почало діяти західнонімецьке законодавство. З 1982 р. всі випадки СНІДу реєструються в Центрі СНІДу на базі Інституту Роберта Коха в Берліні. У 2001 р. в країні було прийнято нове Положення про захист від інфекційних захворювань, згідно з яким клінічні діагнози всіх ІПСШ, за винятком гепатиту В, не підлягають обов'язковій реєстрації. Разом із тим введено правило про обов'язкову реєстрацію станів, результатів лабораторних досліджень на сифіліс. Головним чином, сифіліс і ВІЛ-інфекція є обов'язково реєстрованими ІПСШ, тимчасом як контроль за всіма іншими ІПСШ здійснюється в рамках систем епідеміологічного нагляду. Згідно з новим законодавством, місцеві органи охорони здоров'я повинні забезпечувати консультування й обстеження пацієнтів з ІПСШ. За необхідності ці послуги надаються безкоштовно [7].

У дослідженні Moi H. Olafiaklinikken (2001) обговорюються проблеми епідеміології ІПСШ і контролю цих захворювань у скандинавських країнах. Тут реєструється невисокий рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію і досягнуті серйозні успіхи в галузі контролю гонореї та сифілісу. Тим же часом в останні декілька років відзначається зростання захворюваності на всі ІПСШ (з дуже низьких рівнів). Ця тенденція, зокрема, характерна для генітальної хламідійної

інфекції. Спеціалізовану допомогу хворим на ІПСШ надають дерматовенерологи, проте основну частину пацієнтів ведуть сімейні лікарі та гінекологи [8].

Аналізуючи епідеміологію ЗПСШ в Італії, Dal Conte I. et al. (2001) повідомляють, що кількість випадків гонореї та сифілісу, зареєстрованих в Італії в 1936 р., перевищувала відповідно 240 і 500 тис. До початку 90-х рр. минулого століття захворюваність знизилася до 200–300 випадків на рік. Автори припускають, що показники захворюваності на ІПСШ, оприлюднені сьогодні, не відображають істинного положення справ і занижені на 100–150 %. Причиною такого явища можуть бути неефективність системи реєстрації, перемикання суспільної уваги на інші проблеми і поступове зниження інтересу до діяльності дерматовенерологічних центрів. Епідемія ВІЛ-інфекції, протягом якої в Італії було зареєстровано більше 47 000 випадків захворювання, призвела до того, що нечисленні заходи щодо контролю за традиційними ІПСШ позбулися джерел фінансування. Сьогодні окремі групи медиків намагаються розробляти альтернативні підходи до профілактики і лікування ВІЛ-інфекції / ІПСШ, проте перспективність цих експериментів потребує вивчення. Тільки корінні зміни в медичній державній політиці, стверджують автори, зможуть підтримати зусилля медиків, адміністраторів і менеджерів, направлені на створення та здійснення відповідних програм контролю ІПСШ [9].

J. Noell et al. (2001) у своєму дослідженні звернулися до бездомних підлітків, серед яких поширені незахищені статеві контакти і вживання наркотиків і які є потенційними переносниками захворювання. Автори вважають, що частота і поширеність ІПСШ у цій

мігруючій групі населення має велике значення. Проведено тривале дослідження частоти і поширеності *Chlamydia trachomatis*, ВПГ-2, вірусів гепатиту В і С (ВГВ, ВГС), ВІЛ, а також психосоціальних корелятивних факторів ризику зараження ІПСШ серед 536 підлітків (319 хлопців і 217 дівчат). Оцінку виконано на початку дослідження, через 3 і 6 міс. На початку дослідження поширеність *C. trachomatis* і ВПГ-2 серед підлітків чоловічої та жіночої статі становила 4,17 і 6,30 % і 5,73 і 12,50 % відповідно. Поширеність ВГВ, ВГС і ВІЛ дорівнювала 3,6; 5,0 і 0,3 % відповідно. Дівчата значно частіше хворіли на ІПСШ, ніж хлопці (16,7 і 9,8 % відповідно). Висока захворюваність корелювала з незахищеним сексом (без презерватива) і великою кількістю статевих партнерів (у дівчат), як правило, старшого віку. Захворюваність на гепатити В і С сягала 3,44 і 6,61 % відповідно й асоціювалася з вживанням внутрішньовенних наркотиків. Серед дівчат наголошувалася відносно висока захворюваність на ВПГ-2-інфекцію (> 25 %) і хламідіозом (12 %) [10].

Дані про захворюваність на сифіліс, гонорею та хламідіоз були зібрані С. Ranchaud et al. (2000) у 16 розвинених країнах із використанням офіційної статистики, опублікованих національних джерел, наукової статті, і неопублікованих урядових даних. Кількість випадків на 100 тис. осіб була підрахована для підлітків, повнолітніх молодят і в цілому для населення. Ці підрахунки можуть розглядатися як занижені через загальну тенденцію заниження кількості випадків ЗПСШ, вважають автори. Загалом, захворюваність на сифіліс, гонорею та хламідіоз знизилася за останнє десятиріччя як серед усього населення, так і серед підлітків. Проте важливим виключенням є Росія: у 90-ті рр. ХХ ст. захво-

рюваність на сифіліс у цій країні істотно зросла. За винятком Росії та Румунії, у розвинених країнах рівень захворюваності сифілісом у середині 90-х рр. становив менше 7 зареєстрованих випадків на 100 тис. підлітків. У деяких країнах захворюваність на гонорею у багато разів вища, ніж на сифіліс, і гонорея непропорційно частіше реєструється серед молоді. Так, у Росії та США захворюваність серед молоді може доходити до 600 випадків на 100 тис., хоча в більшості країн реєстрована захворюваність на гонорею серед підлітків становить менше 10 випадків на 100 тис. У всіх країнах із добре налагодженою реєстрацією хламідіозу виявляється високий рівень захворюваності на цю інфекцію серед підлітків (між 563–1081 випадком на 100 тис.). У цілому, реєстрована захворюваність на всі три ЗПСШ (особливо на хламідіоз) вища серед дівчат-підлітків, ніж серед хлопців того ж віку. Статистичні дані, наведені М. J. Blythe (1998), підтверджують, що у підлітків запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) виявляються частіше, ніж в інших вікових групах. У більшості підлітків симптоматика ЗЗОМТ виражена слабо, що потребує від лікаря підвищеної уваги [11].

Для зменшення захворюваності на ЗПСШ серед підлітків необхідно проводити скринінг, здійснювати програми з профілактики та підвищити доступність лікування [12].

Аудит, що стосується безпечного сексу (БС), проводився G. Vanhegan, A. Wedgwood (1999) у трьох консультативних центрах Лондона для оцінки якості послуг із подання інформації клієнтам про ризик зараження ІПСШ, яка б дозволила їм ухвалити відповідне рішення щодо власної сексуальної поведінки, й огляду реєстраційних записів для документального підтвердження,

проводилося чи ні обговорення правил БС під час попереднього візиту. Для оцінки ставлення клієнтів до БС використовували анкету з відповідною шкалою оцінок. Спочатку критично оцінювалося положення, а потім виявлялися поліпшення якості обслуговування після внесення відповідних змін у роботу служб. Наголошується, що обговорення правил БС із молодими людьми ще не гарантує того, що вони дотримуватимуться цих правил. Навіть якщо вони знатимуть про небезпеку зараження і розумітимуть, що ризикують, зовсім необов'язково, що вони прагнуть змінити свою сексуальну поведінку. Просвітницька робота повинна проводитися з кожним клієнтом, а відповідна анкета допоможе заощадити час для виявлення його готовності слідувати правилам БС.

Метою другого аудиту було визначення відсотка звернень молодих людей в урогенітальні клініки (УГК) після отримання направлення для обстеження на ІПСШ у консультативному центрі. Одержані дані показали, що лише невеликий відсоток молодих людей звертається в УГК. У лютому 1999 р. в Лондоні відкрився новий центр, який забезпечуватиме повний спектр послуг із сексуального здоров'я для молоді, включаючи скринінг на ІПСШ. Цитомегаловірус і герпес «уподобали» період із 14 до 17 років. Перший у цьому віці трапляється майже вчетверо частіше, ніж до 14 років (відповідно 27,8 і 7,7 %), другий — в 2,5 рази частіше (26,3 і 11,1 %). «Золотим віком» трихомоніаза став період від 18 до 20 років — 17 % (в 1,5 рази частіше, ніж у популяції). Дослідження частоти виявлення *Candida albicans* і *Gardnerella vaginalis* були не такими показовими. Необхідно відзначити, вважають автори, що в ранні вікові періоди «чималий внесок» у збільшення

відсотка виявлення ІПСШ робили дівчата, молоді жінки з чотирма, п'ятьма і навіть шістьма одночасно виявленими інфекціями. Власне, ідея даного дослідження виникла в результаті того, що дослідники почали звертати увагу на те, що виявлення відразу кількох позитивних результатів в одній пацієнтки звичайно корелювало з її юним віком.

Наведені факти не можуть не викликати занепокоєння через широку розповсюдженість ІПСШ у середовищі молоді. Результати дослідження приводять до думки про необхідність розробки й упровадження медичних та інших програм збереження репродуктивного здоров'я молоді. Оскільки дослідження проводилося серед достатньо великої популяції, воно може стати відправною точкою для контролю ефективності реалізації згаданих вище програм [13].

Епідеміологію ЗПСШ у Східній Європі розглядає L. Thomas (1998). На відміну від інших європейських країн, доповідає автор, у Росії та країнах Балтії зареєстровано різке зростання захворюваності на сифіліс і гонорею. За період із 1990 по 1997 рр. захворюваність на сифіліс у країнах Балтії зросла з 5 до 70–100 випадків на 100 000 населення. За той же період часу захворюваність на гонорею підвищилася більш ніж на 50 % і сягнула 150–200 випадків на 100 тис. населення. Офіційній реєстрації в цих країнах підлягають тільки такі ЗПСШ, як ВІЛ-інфекція, сифіліс і гонорея. Причини різкого зростання захворюваності не зовсім зрозумілі, адже вона підвищилася після отримання вказаними країнами незалежності. Тим же часом аналогічна тенденція не простежується в таких країнах, як Польща або Чеська Республіка. Серед причин зростання захворюваності можуть бути розповсюдження західного

стилю життя, легалізація індустрії сексу та підвищення рівня проституції. Іншою причиною може бути розширення потоку мандрівників через відкриті кордони. З 1994 р. відзначається тенденція до зниження захворюваності на гонорею. Не виключено, що це пояснюється збільшенням кількості приватно практикуючих лікарів, які повідомляють не про всі випадки захворювання. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію і СНІД у більшості вказаних країн усе ще залишається на відносно низькому рівні. Проте високий рівень захворюваності на сифіліс і гонорею дозволяє висловлювати різні припущення щодо майбутнього розповсюдження ВІЛ-інфекції в цьому регіоні [14].

А. Gromyko (1998) повідомляє, що останніми роками в деяких країнах Східної Європи, особливо в незалежних державах, які щойно утворилися, оголошено про епідемію ЗПСШ, зокрема, сифілісу та гонореї. За останні роки в Білорусі, Казахстані, Російській Федерації та в Україні також різко зросла захворюваність на ВІЛ-інфекцію. Практично в усіх нових незалежних державах захворюваність на сифіліс досягла 200 на 100 тис. населення, а в деяких регіонах — 700 і вище. Виникнення епідемії зумовлено глибокими соціальними й економічними змінами, застарілим законодавством, вживанням несучасних підходів до ведення пацієнтів та їх лікування, низьким рівнем фінансування й іншими причинами. Нещодавно ВООЗ у тісному контакті з UNAIDS почала організувати міжнародну підтримку країн Східної Європи з тим, щоб сприяти переходу до сучасних методів ведення випадків ЗПСШ, організації «сразкових лікувальних установ», упровадження принципів синдромного підходу та якнайменшої шкоди для хворого, а також підвищення

безпеки гемотрансфузій і зменшення вірогідності розповсюдження ВІЛ-інфекції. Впродовж 1997 р. у декількох країнах уже повідомлялися результати підтримки ВООЗ, що привела до зниження темпів зростання захворюваності на сифіліс та інші ЗПСШ. З метою допомоги країнам Східної Європи здійснювати контроль за епідемією ЗПСШ були розроблені Положення ВООЗ і UNAIDS про термінові заходи щодо контролю за епідемією ЗПСШ у Східній Європі. Кілька міжнародних організацій, зокрема Міжнародні донорські організації, а також уряди деяких країн погодилися об'єднати свої зусилля для підтримки заходів, спрямованих на профілактику і лікування ЗПСШ в країнах Східної Європи.

Таким чином, у країнах Східної Європи вже працюють такі важливі механізми контролю за епідемією ЗПСШ, як упровадження інтегрованого підходу до профілактики ВІЛ-інфекції та ЗПСШ, а також взаємодія з організаторами охорони здоров'я з проблемами ЗПСШ [15]. Вже отримані перші позитивні результати.

R. Vogatireva et al. (1998) повідомляє, що в Україні підвищується захворюваність на сифіліс. У 1997 р. було зареєстровано 74 511 пацієнтів зі свіжим сифілісом. У цілому, захворюваність у популяції становила 147,1 на 100 тис. населення. Тривожне зростання захворюваності на ЗПСШ у нових незалежних державах Східної Європи примусило ВООЗ сформулювати низку пропозицій щодо контролю за епідемією. Проект, який планується реалізувати в Україні, включає кілька заходів. Рекомендується розробити план оцінки системи контролю ЗПСШ і провести оцінку системи медичної допомоги в Україні. Крім того, пропонується: розширити й удосконалити систему анонімного тестуван-

ня і лікування, а також систему нагляду за ЗПСШ і реєстрації захворювань; удосконалити пошук і лікування контактних осіб на основі принципу конфіденційності; провести дослідження чутливості збудників ЗПСШ до антибіотиків; широко упроваджувати в практику використання сучасних діагностиків; проводити лікування хворих на ЗПСШ переважно в амбулаторних умовах, за винятком певних контингентів пацієнтів — це вагітні жінки й особи з дуже низьким соціально-економічним статусом; забезпечити допомогу службам ЗПСШ у постачанні відповідними антибіотиками, наприклад, бензатинбензилпеніциліном; підтримати створення двох зразкових клінік, які працюватимуть за технологіями, рекомендованими ВООЗ; застосовувати синдромний підхід у лікуванні ЗПСШ; організувати службу нагляду відповідно до методології, рекомендованої ВООЗ [16].

За останні 5–7 років проблема наркоманії, ВІЛ/СНІДу, ЗПСШ, алкоголізму в суспільстві, а в молодіжному середовищі особливо, стоїть дуже гостро і це не випадково, тому що в даний час суспільство переживає соціальну кризу. Найбільше від цього страждають найуразливіші в психологічному відношенні вікові групи: дошкільники, підлітки, молодь. Підлітки особливо потребують медико-соціально-психологічної підтримки, в першу чергу, з боку батьків, педагогів, психологів, лікарів, тобто свого найближчого оточення. Сьогодні різко збільшилася кількість неблагополучних, асоціальних сімей, в яких не тільки не розв'язуються, а, навпаки, збільшуються проблеми підлітків. Хлопці з неблагополучного соціального середовища складають групу ризику, поповнюючи лави наркоманів й алкоголіків. Вони не бачать перспектив у житті,

їх ніхто не навчив гідно долати труднощі, практично відсутні позитивні моделі поведінки. Неблагополучна ситуація в молодіжному середовищі потребує нових підходів до розв'язання проблем наркоманії, ВІЛ/СНІДу, алкоголізму, ЗПСШ, саморуйнуючої поведінки.

За даними О. Л. Гутневої (2002), аналіз вікової структури пацієнтів із сифілісом та іншими хворобами, що передаються статевим шляхом, свідчить про стабільну перевагу осіб, які захворіли у віці 20–29 років, проте останнім часом відзначається тенденція до «омолодження» сифілісу. Особливу занепокоєність викликає той факт, що кількість дітей, хворих на сифіліс, збільшилася в 4 рази порівняно з 1994 р. Більшість дітей, які захворіли на сифіліс, із соціально-неблагополучних і неповних родин.

Різко зросла кількість дітей із природженим сифілісом. Якщо у 1993 р. всього було зареєстровано 7 випадків природженого сифілісу, то у 2000 р. — вже 63 випадки, найбільше у 1997 р. — 83 випадки. Захворюваність на природжений сифіліс в Україні за роками становить: 1993 р. — 7 випадків; 1994 р. — 14; 1995 р. — 35; 1996 р. — 71; 1997 р. — 83; 1998 р. — 79; 1999 р. — 76; 2000 р. — 63. У 2000 р. найбільша кількість випадків природженого сифілісу зареєстрована: у Луганській області — 9, у Донецькій та Київській — по 7, у Рівненській — 6, у Волинській та Одеській — по 5. Слід зазначити, вказує автор дослідження, що у 2000 р. в Україні захворіли на сифіліс 472 дитини у віці до 14 років, тимчасом як у 1995 р. — 366 (збільшення на 29 %). У 1997 р. захворюваність на сифіліс серед підлітків у віці 15–17 років становила 35,7 на 100 тис. осіб відповідного віку, а у 2000 р. — 81,6 на 100 тис. населення. Таким чином, відзна-

чено підвищення захворюваності у 2,3 рази. У кількох областях (Дніпропетровська, Запорізька, Кіровоградська, Луганська, Херсонська, Полтавська) цей показник в 1,52 рази перевищує середньостатистичний. Він коливається від 100,6 до 129,0 на 100 тис. населення. Серед хворих на сифіліс переважають особи жіночої статі (у віці 15–17 років — утричі).

Підвищення захворюваності на сифіліс зумовлене, на думку дослідника, багатьма соціальними причинами: збільшенням кількості безробітних, осіб без певного місця проживання, зубожінням населення, зловживанням алкоголем, наркоманією, негативним впливом засобів масової інформації, неконтрольованою проституцією тощо [17].

Цієї ж думки дотримується І. І. Мавров (2002), який у своєму дослідженні наводить цікаві статистичні дані щодо рівня захворюваності на ЗПСШ в Україні серед підлітків. Так, найбільш високим був рівень захворюваності у 1996 р., коли в Україні захворюваність на сифіліс у підлітків становила 218,1 на 100 тис. населення. У Дніпропетровській області цей показник дорівнював 371,1; у Донецькій — 362,0; у Запорізькій — 286,2; в Миколаївській — 276,2; у Сумській — 240,5. Дані про захворюваність на сифіліс серед підлітків в Україні в цілому по роках виглядають так: у 1996 р. на дану загрозливу патологію захворіли 4787 підлітків; у 1997 — 4047; у 1998 — 3997; у 1999 — 2514; у 2000 — 2000 [18].

В. М. Волкославська і О. Л. Гутнев (2005) провели моніторинг захворюваності на сифіліс в Україні за період із 1990 по 2003 рр. за даними статистичних звітів у дітей і підлітків та вивчили деякі епідеміологічні особливості сифілісу в різних регіонах України. Автори наголошують, що найви-

щого рівня захворюваність на сифіліс підлітків 15–17 років досягла в цілому по Україні в 1996 р., коли було зареєстровано 218,1 на 100 тис. населення. Далі почалося стрімке зменшення цього показника — у 2003 р. майже у 5,8 разу. На думку авторів, даний стан свідчить про погану реєстрацію випадків захворювання. Найбільші рівні захворюваності визначались у Донецькій, Дніпропетровській, Одеській та Чернівецькій областях — вони перевищували середньостатистичні по Україні. У 2003 р. захворюваність на сифіліс серед підлітків 15–17 років у Донецькій області знизилася в 1,7 разу, тимчасом як у Луганській — збільшилася в 1,2 разу. Автори також наголошують на тенденції до зростання кількості випадків прихованих форм захворювання і наводять дані Чернівецького обласного шкірно-венерологічного диспансеру, які зросли з 36,4 до 66,7 %. За анамнезом, кожна третя дитина в Чернівецькій області, хвора на сифіліс, походила з неповної сім'ї, у кожній другій — батьки не мали постійного місця роботи. У Донецькій області, за даними авторів, 47 % підлітків, що страждали на венеричні хвороби, виховувалися без батька чи матері, сиріт було 4 %, а 46 % батьків зловживали алкоголем [19].

За останні 5–7 років проблема наркоманії, ВІЛ/СНІДу, ЗПСШ, алкоголізму в суспільстві, а в молодіжному середовищі особливо, постає дуже гостро, і це не випадково, тому що нині суспільство переживає соціальну кризу.

З метою оцінки стану фізичного й етичного здоров'я підлітків, їх ставлення до здорового способу життя та ступеня забезпечення знаннями про ЗПСШ [20] проведено анкетне опитування 322 підлітків від 13 до 18 років. Під час опитування встановлено, що статевим життям у віці 13–

14 років живе 29 %, 15–16 років — 52 %, 17–18 років — 65 % підлітків, причому 15 % опитуваних мають по кілька статевих партнерів. Алкогольні напої вживає 65 % дівчат і 59,8 % хлопців, окремі респонденти вказали на прийом наркотичних засобів. Головною причиною недотримання вимог здорового способу життя підлітки у віці 13–14 років називають соціально-економічні проблеми, а старші — недостатню інформованість і негативний вплив оточення (71 % у віці 15–18 років). На думку групи опитаних у віці 13–14 років, основною причиною зараження ЗПСШ і ВІЛ-інфекцією є наркоманія (72 %), а старша група (15–18 років) — випадкові статеві зв'язки (84 %), що може вказувати на придбання ними негативного досвіду. Всі респонденти вважають себе малоінформованими про здоровий спосіб життя, шляхи передачі та перші клінічні ознаки ЗПСШ і СНІДу. На думку більшості підлітків, про це слід говорити у середніх класах школи, що можна розцінювати як соціальне замовлення [20].

Таким чином, аналіз даних літературних досліджень, дозволяє нам дійти висновку, що епідеміологія захворювань, які передаються статевим шляхом, поширюється в усьому світі, у тому числі й у нашій країні. Великою проблемою в цьому плані стає розповсюдження даних загрозливих захворювань серед дітей і молоді. Тому на сучасному етапі актуальним і своєчасним є вивчення епідеміологічного стану, клінічного перебігу ЗПСШ і розробка нових методів лікування, діагностики та їх профілактики у неповнолітніх.

ЛІТЕРАТУРА

1. Miller J. M. Jr. Recurrent Chlamydial colonization during pregnancy // *Am. J. Perinatol.* — 1998. — Vol. 15, N 5. — P. 307-309.

2. Диагностика урогенитальных инфекций методом полимеразной цепной реакции / Л. И. Ахметова, Т. В. Плотникова, Е. Ю. Перевалова, Н. А. Девянина // «Генодиагностика в современной медицине»: Сб. тез. докл. 3-й Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2000. — С. 94-95.

3. Waldman H. B. Sexually transmitted diseases and children: there is good news but // *J. Dent. Child.* — 1998. — Vol. 65, N 1. — P. 60-64.

4. Welsh M., Feldblum P., Chen S. Sexually transmitted disease risk assessment used among low-risk populations in east central Africa: a review // *East Afr. Med. J.* — 1997. — Vol. 72, N 12. — P. 764-771.

5. Социально-эпидемиологические особенности заболеваний, передаваемых половым путем, в Российской Федерации / Ю. К. Скрипкин, Л. И. Тихонова, А. А. Кубанова и др. // Тез. докл. 7-го Рос. съезда дерматол. и венерологов. — Казань, 1996. — С. 19-21.

6. Лузан Н. В. Новые подходы к организации помощи несовершеннолетним с заболеваниями, передаваемыми половым путем // Там же. — С. 13-14.

7. Sexually transmitted diseases in Germany // D. Petzoldt, U. Jappe, M. Hartmann, O. Hamouda // *Int. J. STD. AIDS.* — 2002. — Vol. 13, N 4. — P. 246-253.

8. Moi H. Olafiaklinikken. Care of sexually transmitted infections in the Nordic countries // *Int. J. STD AIDS.* — 2001. — Vol. 12, N 12. — P. 819-823.

9. Sexually transmitted infections in Italy: an overview / I. Dal Conte, A. Lucchini, E. Contuzzi et al. // *Int. J. STD AIDS.* — 2001. — Vol. 12, N 12. — P. 813-818.

10. Incidence and prevalence of chlamydia, herpes, and viral hepatitis in a homeless adolescent population / J. Noell, P. Rohde, L. Ochs et al. // *Sex. Transm. Dis.* — 2001. — Vol. 28, N 1. — P. 4-10.

11. Blythe M. J. Pelvic inflammatory disease in adolescent population // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 7, N 1. — P. 43-51.

12. Sexually transmitted diseases among adolescents in developed countries / C. Panchaud, S. Singh, D. Feivelson et al. // *Fam. Plann. Perspect.* — 2000. — Vol. 32, N 1. — P. 24-32, 45.

13. Vanhegan G., Wedgwood A. Young peoples' understanding of safer sex and their attitude to referral for STI screening — two audits from London Brook Advisory Centres // *Br. J. Fam. Plann.* — 1999. — Vol. 25, N 1. — P. 22-23.

14. *Thomas L.* Epidemiology of STD in Eastern Europe // IUSTI Europ. Congr. 1998 on STDs and Genital Dermatol. — Goteborg, Sweden, 4–5 September, 1998. — P. 24.

15. *Gromyko A.* Challenge of STD rising trends of sexually transmitted diseases in Eastern Europe // IUSTI Europ. Congr. on STDs and Genital Dermatol. — Goteborg, Sweden, 4–5 September, 1998. — P. 28.

16. *Bogatireva R., Kaliuzhnaia L., Subbotin Yu.* The ways of improving of

the situation with STD in Ukraine // IUSTI Europ. Congr. on STDs and Genital Dermatol. — Goteborg, Sweden, 4–5 September, 1998. — P. 33.

17. *Гутнев О. Л.* Хвороби, що передаються статевим шляхом: захворюваність в Україні // Дерматол. та венерологія. — 2002. — № 1 (15). — С. 55-57.

18. *Мавров И. И.* Состояние проблемы заболеваний, передающихся половым путем // Дерматол. та венерологія. — 2002. — № 3 (17). — С. 3-10.

19. *Волкославська В. М., Гутнев О. Л.* Деякі статистичні дані про захворюваність на сифіліс дітей та підлітків в Україні: Тези доп. I (VIII) з'їзду Укр. асоц. лікарів-дерматовенерологів і косметологів // Укр. журн. дерматол., венерол. і косметології. — 2005. — № 3. — С. 205.

20. *Рубцов Д. Н., Цысс А. В., Лесницкий М. А.* Возрастные запросы подростков в отношении информации об образе жизни и ИППП // Там же. — С. 220.

УДК 616.97-053.6.-036.22

М. М. Лебедюк, Ю. О. Баранівська

СУЧАСНІ ПИТАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ, У НЕПОВНОЛІТНІХ

Розглянута проблема епідеміології захворювань, що передаються статевим шляхом, у дітей й підлітків. Аналіз вітчизняних й іноземних літературних джерел показує, що причиною виникнення епідемії є глибокі соціальні та економічні зміни в країнах світу, застосування застарілих методів ведення пацієнтів і їх лікування, низький рівень фінансування тощо. Проведений аналіз літературних даних свідчить про необхідність розробки і впровадження сучасних медичних програм лікування й профілактики даної патології з метою збереження репродуктивного здоров'я молоді.

Ключові слова: епідеміологія, захворювання, що передаються статевим шляхом, діти, підлітки, неповнолітні.

UDC 616.97-053.6.-036.22

М. М. Lebedyuk, Yu. O. Baranivska

MODERN QUESTIONS OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES EPIDEMIOLOGY AT UNDER-AGE PATIENTS

The problem of sexually transmitted diseases epidemiology in children and teenagers is considered in the article. The analysis of Ukrainian and foreign literature sources shows that the reason of origin of epidemic are the deep social and economic changes in the countries of the world, application of obsolete methods of conducting patients and their medical treatment, low level of financing and other reasons. The literature data analysis testifies to the necessity of development and introduction of the modern medical programs of medical treatment and prophylaxis of this pathology with the aim of reproductive health care of young people.

Key words: epidemiology, sexually transmitted diseases, children, teenagers, under-age patients.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 08204;
- для індивідуальних передплатників — 08205

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

УДК 614.876:616-066

С. В. Калинин, канд. мед. наук, доц., М. Р. Баязітов, канд. мед. наук, доц.

ІНФОРМАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В РОБОТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ

Одеський державний медичний університет

Основні поняття та завдання, які вирішують засоби інформаційних технологій. Ознакою сучасного етапу розвитку медицини є впровадження в практику лікарських закладів сучасних засобів збору, передачі, обробки й аналізу, а також збереження відповідної медичної інформації.

ВООЗ визначає поняття телемедицини як «надання медичних послуг, в яких критичним фактором є відстань між консультантом і місцем надання самої допомоги за умови використання спеціалістом засобів інформаційних і комунікаційних технологій задля обміну критичною інформацією щодо відповідного діагнозу, лікування та запобігання захворюванням і травмам». Крім того, в це визначення сьогодні включено положення про забезпечення постійного дистантного навчання персоналу, який відповідає за надання безпосередньої медичної допомоги.

Найпоширенішою формою телемедичного обслуговування — телеконсультування [5; 8; 14; 18]. Йдеться про таку форму висновків, як «друга точка зору», тобто відповідальність за, наприклад, виконання хірургічного втручання несе безпосередньо лікар, обізнаний із цією точкою зору. Варто зазначити, що «друга точка зору» висловлюється дуже стисло і не вважається

вичерпною відповіддю на питання щодо стану здоров'я пацієнта, якому надається консультативна допомога [5]. Крім того, сторона, яка генерує другу точку зору, не несе юридичної відповідальності за лікування пацієнта.

Теледіагностика може бути проведена як з урахуванням результатів дистантного інструментального обстеження — реєстрації відповідних фізіологічних параметрів діяльності організму хворого, так і без нього.

Надання термінової медичної допомоги шляхом телеконсультування та теледіагностики в критичних ситуаціях — це такий напрямок ІТ, до якого можна віднести вирішення питань термінової консультативної допомоги хворим на інфаркт міокарда й інсульт, консультування хворих із тяжкими ушкодженнями й травмами [11; 16; 17].

Телемедичний диспансерний огляд, або скринінг, швидке інструментальне обстеження великої кількості населення для виявлення певних захворювань — наприклад, визначення діабетичної ретинопатії за даними офтальмологічного дистанційного обстеження [10].

Телемоніторинг можна застосувати для людей похилого віку, які мають високий ризик виникнення інфаркту міокарда. Також ця методика є корисною для хворих упродовж

їх реабілітаційного періоду для встановлення ефективності застосованих методів реабілітації. Біометричні дослідження, наприклад, дистантне визначення рівня цукру крові, яке становить основу підвищення якості життя цієї категорії хворих, теж може входити до цієї категорії. Найпоширенішим різновидом телемоніторингу можна вважати моніторування ЕКГ для виявлення аритмічних станів [1], причому сьогодні можна здійснювати моніторування за бажанням пацієнта безперервно протягом значного проміжку часу, який визначається самим хворим і може бути необхідним постійно, тобто відбуватися протягом десятків років.

Телехірургія — напрямок сучасної телемедицини, який передбачає використання робототехніки, керованої дистанційно.

Теленавчання та підтримка можуть застосовуватися для пацієнтів, які бажають більше знати про своє захворювання.

Зважаючи на досить вичерпний характер самого поняття «телемедицина», слід зазначити, що вона, тим не менш, доповнюється засобами так званої системи «електронного здоров'я», до якої належать абсолютно всі фактори віртуального електронного середовища, які стосуються стану здоров'я населення [4; 6; 15]:

З позицій «електронного здоров'я» важливими є:

— госпітальні інформаційні системи, які мають на меті комп'ютеризацію адміністративної частини лікарень і спрощення обігу відповідної інформації (поточної та звітної) між відділами лікарень;

— система електронної реєстрації стану здоров'я, яка має також назву «електронні дані пацієнтів»;

— лабораторні інформаційні системи — комп'ютеризація процесів лабораторної діагностики, розташування результатів у відповідних базах даних, спрощення доступу до результатів обстежень;

— телерадіологія, або система доступу до зображень і комунікаційних систем. Йдеться про рентгенівські та інші зображення, які обробляють і пересилають за допомогою сучасних методів аналізу та комунікацій;

— телефармація — комп'ютеризація відповідної галузі.

Загалом можна характеризувати телемедичний напрямок як наближення спеціалізованої медичної допомоги до хворого. Причому йдеться про низьку вартість надання подібних послуг, здешевлення лікування найбільш розповсюджених і тяжких захворювань населення. Саме такими є ураження серцево-судинної системи — ішемічна хвороба тощо. На це вказують дані загальної статистичної звітності Одеського регіону — в структурі смертності осіб працездатного віку провідне місце належить хворобам системи кровообігу (61,2 %), друге та третє місця — відповідно новоутворення (12,5 %) і травми та нещасні випадки (11,2 %) [3]. Що стосується останнього фактора, то за умов надання своєчасної високоспеціалізованої медичної допомоги більшу частину хворих, яка загинула від травм, отруєнь, серцево-судинної та мозкової патології, можна було б врятувати. Тобто основна перевага телемедицини — скорочення

часу надання спеціалізованої медичної допомоги — вирішальний момент для підвищення ефективності лікування відповідних категорій хворих.

Слід зазначити, що й у розвинутих країнах телемедичні технології також значно поліпшують наведені показники. Так, у США через те, що медична допомога хворим на інфаркт міокарда запізнюється більш ніж на 30 хв від початку розвитку захворювання, щорічно гине 300 тис. пацієнтів. Здавалося б, чим можна допомогти хворим дистанційно? Але за умов виникнення інфаркту, коли хворий унаслідок зниження власної критики не здатний визнати захворювання, навіть проста порада максимально обмежити фізичну активність може мати вирішальне значення. Таким чином, монітування хворих із високим ризиком виникнення інфаркту міокарда — найрозповсюдженіший приклад ефективного втілення телемедичних технологій у життя суспільства.

Ще один важливий резерв телемедичної практики — проведення диспансерних обстежень населення. Зрозуміло, що сьогодні, коли виникла епідемічна ситуація із захворюванням на туберкульоз, СНІД та інші інфекційні захворювання, проведення подібних обстежень може мати критичний вплив на стан здоров'я населення в цілому.

Зважаючи на те, що в сільських районах Одеської області наявний низький рівень забезпечення лікувально-профілактичних закладів медичними кадрами, а також на те, що близько 80 % апаратури й обладнання морально та фізично застаріли, виникла нагальна потреба у впровадженні в практичну діяльність нових сучасних технологій, націлених на наближення високоспеціалізованої медичної допомоги населенню області. Йдеться, згідно світової практики вирішення подібних пи-

тань, про впровадження телемедичних технологій.

Застосування цих технологій попередньо сприяє значному зниженню витрат на санітарну авіацію та транспорт, тобто дозволяє зберегти матеріально-технічні ресурси [1; 12]. Згодом мобільні телемедичні системи можуть стати основою оснащення фельдшерсько-акушерських пунктів і лікарняних закладів, де працюють лікарі загальної практики. Тобто відносно дешеві засоби передачі відповідної інформації можуть і повинні лягти в основу подальшого вирішення питання ефективного реформування медичної галузі, оскільки випускники вузів можуть отримувати відповідні консультації дистантно й уникати помилок на початку своєї кар'єри.

Сьогодні визнаними є досягнення телемедичних технологій у нейрохірургічній галузі [4; 6; 10; 18]. Саме у хворих на інсульт, коли людина не повинна рухатися, стає актуальним проведення дистанційного обстеження мозку, визначення питань коректної діагностики і тяжкості стану пацієнтів. Тут на допомогу приходять мобільні засоби реєстрації та передачі відповідних параметрів діяльності нервової тканини. На захист рутинного методу, яким є енцефалографія, можна сказати, що, на відміну від інших засобів дистанційного обстеження пацієнтів із захворюванням мозку, ця методика є добре визнаною і достатньо інформативною. Окремою проблемою, яка також вирішується телемедичними засобами, є передача зображень у разі травматичного ушкодження мозку, обробка їх комп'ютерними засобами з наданням відповідних рекомендацій. Звичайно, до вирішення цієї проблеми можна було б залучити й мобільні відеотелефони. Але ж медичні технології потребують детальнішого представлення відповідних компонентів зображень і тому відеозасоби широч-

кого призначення можна вважати лише допоміжними [10; 18].

Завдяки перспективі включення вчених України до Європейської наукової спільноти, ми можемо констатувати, що сьогодні доопрацювання потребують такі питання, як створення відповідного юридичного простору, сприятливого для динамічного розвитку телемедицини. Це, перш за все, стосується прийняття закону про страхову медицину.

Навряд чи на сучасному етапі розвитку та впровадження телемедицини технологій варто їх відокремлювати від подібних за своїми характеристиками засобів дистанційного навчання [2; 7]. Хоча ці напрямки є різними, дистанційне медичне навчання досить ефективно може бути реалізовано у напрямку застосування ресурсів, набутих протягом телемедицинського дистанційного консультування.

Сьогодні тимчасове технічне об'єднання цих напрямків має позитивні наслідки і в світовій практиці. Так, Інститут Креативних та Інтерактивних Досліджень (Швеція) (<http://www.icisab.com/>) спрямував свою активність у напрямку формування дослідницької дистантної мережі, тобто проведення та контролю відповідних досліджень засобами сучасних комунікаційних технологій. Причому на першому місці в роботі біомедицинського центру, який об'єднує понад 40 наукових центрів більшості розвинутих країн Європи, визначено дослідження структури енцефалограми. Відповідно створюються умови до більш високої інтеграції науковців до Європейської співдружності, а, зважаючи на Болонську декларацію та впровадження кредитно-модульної системи навчання у вузах України, — взаємного визнання наукової кваліфікації на основі дистантних засобів навчання.

Тимчасове поєднання стратегічних напрямків розвитку телемедицини та дистанційного навчання є виправданим і з точки зору подібності головних технологічних компонентів, необхідних для їх впровадження. Так, для дистанційного навчання такими компонентами є створення юридичного поля, впровадження інформаційно-технологічних засобів проведення навчання та контролю рівня знань, підготовка кваліфікованих фахівців із питань дистанційного навчання, а також наявність сучасного обладнання та комунікаційних технологічних мереж для здійснення дистанційного навчання.

Впровадження телемедицини технологій у роботу Одеської обласної клінічної лікарні й ОДМУ

Слід підкреслити, що з урахуванням зазначених особливостей, при опікуванні адміністрації Одеського державного медичного університету питаннями розвитку телемедицини і дистанційних навчальних технологій, 17 грудня 2004 р. було вперше проведено телемедицинний міст у форматі Голландія — Литва — Польща — Іспанія — Україна. Також 15 квітня 2006 р. відбувся телеміст Голландія — Україна (кафедра біофізики, інформатики та медичної апаратури) за підтримки Одеської філії «Укртелекому». У ході тестування можливостей впровадження високотехнологічних методів обстеження пацієнтів йшлося про визначення якості зображень у реальному часі. Вже 22–23 травня за участі співробітників кафедри шпитальної хірургії вперше в Україні було передано в реальному режимі часу картину УЗ-дослідження жовчного міхура та кардіограми. Також було здійснено передачу електроенцефалограми та рентгенограми черепа. Загалом йшлося про дистантне консультування пацієнтів Центральної лікарні

м. Ізмаїла — найвіддаленішого куточка Одеської області фахівцями Одеського державного університету й Обласної клінічної лікарні.

Нині розроблено державну програму впровадження телемедицинської консультативної системи в Одеській області. Згідно з нею, передбачається створення постійної консультативної допомоги на базі відділення ургентної допомоги ООКЛ, а також проведення планового медичного консультування населення віддалених районів за затвердженим графіком та у відповідності до профілю консультації. За час пілотного дослідження подібної системи консультування було визначено, що проведення телемедицинської консультації в реальному режимі часу, із залученням технологій передачі картини ультразвукового сканування внутрішніх органів, електрокардіограми, а також зображень рентгенівського обстеження пацієнтів дозволяє поставити вірний діагноз, який у більшості з обстежених пацієнтів було виставлено вперше (табл. 1). Не менше ніж у 20 % пацієнтів було визначено показання до екстреного оперативного лікування, яке згодом було успішно проведено. У більшості пацієнтів фіксувався задовільний стан при повторному їх обстеженні, що проводилося не раніше, ніж через місяць після телемедицинської консультації. Також привертає увагу факт підвищення популярності телемедицинського консультування пацієнтів, про що свідчить збільшення кількості планових записів на консультування (див. табл. 1).

Також за цей період роботи було проаналізовано результати ургентного консультування пацієнтів (табл. 2).

Проведений аналіз показав, що у більшості випадків консультування дозволило набгато швидше поставити вірний діагноз і визначитися з відповідними лікувальними

**Планове консультування хворих Ізмаїльського району
Одеської області засобами телемедичної мережі в 2006 р.**

Період часу	Кількість пацієнтів	Вперше встановлено діагноз	Екстрені оперативні втручання	Додаткове обстеження	Консервативне лікування	Позитивні віддалені результати
Січень–лютий	15	7	3	4	9	14
Березень–квітень	32	21	9	10	18	29
Травень	40	27	14	11	25	37

заходами. Це, в свою чергу, забезпечило стабілізацію стану пацієнтів на ранньому етапі розвитку захворювання, зберегло матеріально-технічні ресурси, необхідні у разі відсутності телемедичного консультування (див. табл. 2).

Подальші перспективи розвитку ІТ в охороні здоров'я. ІТ у планах розвитку системи охорони здоров'я країн Європи

Природним розвитком систем ІТ у медицині й зокрема телемедицини є інтегрування телемедичних ресурсів Одеського регіону до Єдиної Європейської програми телемедичної допомоги населенню Євросоюзу (<http://teti.lbmi.org>). Набуття подібного досвіду дозволить не тільки підвищити якість обслуговування населення України, але й залучити вітчизняних фахівців до медичного телеконсультування пацієнтів у інших країнах.

Слід підкреслити, що сьогодні ІТ визначають стратегічні напрямки розвитку системи охорони здоров'я у країнах-членах Євросоюзу [9; 13]. Цікаво навести основні характеристики еволюції та органі-

зації роботи системи охорони здоров'я Данії, особливо у зв'язку з впровадженням сучасних систем ІТ. Система охорони здоров'я Данії охоплює 5,3 млн жителів. При цьому 90 % усіх контактів медичного характеру припадає на діяльність лікарів загальної практики (сімейні лікарі), яких у країні 3500. Понад 90 % усіх сімейних лікарів користуються електронними системами реєстрації пацієнтів. При цьому йдеться про державне фінансування роботи сімейного лікаря. У Данії 65 шпиталів перебувають на утриманні 14 регіональних адміністративних центрів і корпорації Шпиталів Копенгагена. Слід зазначити, що в країні немає достатньо великих приватних шпиталів. За рік відбувається близько 4,6 млн звертань на амбулаторних прийомах і близько 1,3 млн пацієнтів виписують зі стаціонарного лікування. За цих умов тільки 13 % шпитальних ліжок обслуговуються системою електронної реєстрації пацієнтів (дані на середину 2003 р.).

У програмі розвитку системи охорони здоров'я Данії, яка прийнята та виконується в

2003–2007 рр., зазначено, що для ефективного задоволення потреб населення з питань покращання здоров'я необхідним елементом є отримання коректної інформації щодо стану здоров'я пацієнтів, її аналіз і користування цією інформацією персоналом, причетним до розв'язання відповідних проблем. Це коло питань визначає технологію ефективного вирішення проблем охорони здоров'я країни загалом. Ключовим питанням також є забезпечення ефективної взаємодії структур державної та приватної систем охорони здоров'я. Це передбачає вільний доступ і користування відповідними інформаційними даними лікарняними закладами та медичними працівниками.

Тому **стратегічною метою** програми розвитку системи охорони здоров'я є «повне оцифрування медичної інформації». Нинішня програма впровадження ІТ у медичну практику є розвитком попередньої програми, яка мала назву «Національна стратегія втілення ІТ в роботу шпитальних систем» і яка була виконана протягом 2000–2002 рр. Сьогоднішній етап вирішує такі зав-

Таблиця 2

**Екстрене консультування хворих Ізмаїльського району
Одеської області засобами телемедичної мережі в 2006 р.**

Нозологічна форма	Загальна кількість хворих	Термінові лікувальні заходи		Економія часу, год	Економія кількості виїздів спец. транспорту
		З госпіталізацією	Без госпіталізації		
Травма	17	4	13	2–3	11
Гострі серцево-судинні стани	10	2	8	1–2	2
Патологія в пологах	14	5	9	1–5	8
Отруєння	5	4	1	>3	3
Гострі інфекційні захворювання	4	3	1	>5	2

дання, як встановлення високої професійної якості охорони здоров'я, отримання чітких та ясних медичних рішень, скорочення часу на діагностичні процедури, підвищення рівня задоволення потреб пацієнтів, краще інформування населення про можливості медичного сервісу та його якості, ефективне використання медичних ресурсів, а також забезпечення свободи вибору пацієнтами лікарняних закладів й окремих спеціалістів.

Вказана стратегія повинна базуватися на певному порядку відповідних пріоритетів використання ІТ у системі надання медичних послуг:

— ІТ повинні безпосередньо впливати на показники якості життя пацієнтів, медичний сервіс і покращання всієї системи надання медично-консультативної допомоги окремому пацієнту;

— ІТ повинні сприяти розвитку діалогу між усіма сторонами, задіяними в наданні медичних послуг;

— ІТ повинні сприяти швидкому та безпечному доступу окремих громадян до своїх медичних даних, а також до даних, які характеризують можливість медичного сервісу відповідних лікувально-профілактичних закладів;

— ІТ у медичній практиці повинна мати чіткий і координативний зв'язок із політичними цілями, такими як оцифрування гуманітарного та соціального секторів регіону та країни в цілому.

Отже, зважаючи на досвід втілення ІТ у систему охорони здоров'я країн — членів Євросоюзу, можна зробити висновки, які окреслюють першочергові напрямки розвитку ІТ у медичній практиці:

1. Проблема впровадження ІТ у роботу обласних лікарняних закладів повинна мати певну послідовність і на першому етапі має бути налаштована на забезпечення питань електронної реєстрації пацієнтів.

2. Система електронної реєстрації пацієнтів є передумо-

вою формування високоефективних внутрішньосекторних зв'язків — як на рівні самого обласного закладу, так і горизонтальних міжсекторальних зв'язків, у тому числі з залученням відповідно міжгалузевих інформаційних систем користувачів.

3. Використання стандарту електронної реєстрації, у разі інформованого погодження пацієнта, передбачає включення відповідних інформаційних частин реєстру для поточних потреб бази даних статистичних управлінь різного рівня.

4. Формування «розгалуженого» варіанта системи реєстрації створює передумову оперативного високоефективного користування поточною інформацією медичних і соціальних служб, страхових компаній, а також для оперативного «відгуку» щодо оцінки ефективності економічних рішень і фінансових витрат.

5. Найефективнішим втілення систем ІТ є на рівні середнього медичного працівника, зважаючи на роль цієї ланки в практичній системі реєстрації пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Медицинская техника: Учебник для медвузов* / У. А. Байзаков, Н. Р. Баязитов, Л. С. Годлевский и др. — Казахстан, Алматы: Білім, 2005. — 405 с.

2. *Деякі особливості дистанційного навчання в викладанні медико-біологічних дисциплін* / Л. С. Годлевський, О. М. Мацко, В. А. Голяк, К. І. Степаненко // *Медична освіта*. — 2002. — № 2. — С. 25-27.

3. *Перспективы внедрения телемедицинских технологий для лиц пожилого возраста в Одесском регионе* / Л. С. Годлевский, В. В. Дець, К. И. Степаненко и др. // *Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині*. — Одеса, 2004. — С. 48-52.

4. *Дитцель Г.* Проект G8 «глобальные приложения» в здравоохранении как отправная точка сотрудничества (e-health) // *Клин. информатика и телемедицина*. — 2004. — № 1. — С. 107-112.

5. *Дюк В., Эмануэль В.* Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. — СПб.: Питер, 2003. — 528 с.

6. *Майоров О. Ю., Белов Л. Б., Негженский С. А.* Информационные сис-

темы здравоохранения (госпитальные информационные системы) — дань моде или необходимость // *Клин. информатика и телемедицина*. — 2004. — № 1. — С. 1-13.

7. *Interactive telemedical applications in OP 2000 via satellite* / G. Graschew, T. A. Roelofs, S. Rakowsky, P. M. Schlag // *Biomed. Tech.* — 2002. — Vol. 47, Suppl. 1. — P. 330-333.

8. *Feasibility of remote echocardiography with satellite transmission and real-time interpretation to support medical activities in the austere medical environment* / L. L. Huffer, T. D. Bauch, J. L. Furgerson et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2004. — Vol. 17, N 6. — P. 670-674.

9. *Jenkins R. L., McSweeney M.* Assessing elderly patients with congestive heart failure via in-home interactive telecommunication // *J. Gerontol. Nurs.* — 2001. — Vol. 27, N 1. — P. 21-27.

10. *Multi-purpose HealthCare Telemedicine Systems with mobile communication link support* / E. Kyriacou, S. Pavlopoulos, A. Berler et al. // *Biomed. Eng. Online*. — 2003. — Vol. 24, N 1. — P. 7-17.

11. *Telemedicine of the heart: real-time telescreening of echocardiography using satellite telecommunication* / T. Miyashita, M. Takizawa, K. Nakai et al. // *Circ. J.* — 2003. — Vol. 67, N 6. — P. 562-564.

12. *Survey and analysis of satellite-based telemedicine projects involving Japan and developing nations: investigation of transmission rates, channel numbers, and node numbers* / I. Nakajima, M. Natori, M. Takizawa, S. Kaihara // *Medinfo*. — 2001. — Vol. 10. — P. 844-848.

13. *Robbins C. W.* Remote Communities Services Telecentre Project // *Stud. Health Technol. Inform.* — 1999. — Vol. 64. — P. 241-244.

14. *Shimizu K.* Telemedicine by mobile communication // *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* — 1999. — Vol. 18, N 4. — P. 32-44.

15. *The attitudes, expectations and needs of elderly people in relation to e-health applications: results from a European survey* / V. N. Stroetmann, T. Husing, L. Kubitschke, K. A. Stroetmann // *J. Telemed. Telecare*. — 2002. — Vol. 8, Suppl. 2. — P. 82-84.

16. *Takahashi T.* The present and future of telemedicine in Japan // *Int. J. Med. Inf.* — 2001. — Vol. 61, N 2-3. — P. 131-137.

17. *Mobile hospital-real time mobile telehealthcare system with ultrasound and CT van using high-speed satellite communication* / M. Takizawa, T. Miyashita, S. Murase et al. // *Igaku Butsuri*. — 2003. — Vol. 23, N 1. — P. 51-58.

18. *Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke* / S. Wang, S. B. Lee, C. Pardue et al. // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34, N 10. — P. 188-191.

Розглянуто основні характеристики інформаційних технологій і зокрема телемедицини та стан телемедичної системи, яка на пілотному етапі обслуговує віддалені населені пункти у режимі консультування у реальному часі та ургентного медичного консультування. Наведено результати консультування хворих за п'ятимісячний термін роботи. Розглянуто концепцію розвитку інформаційних медичних технологій у країнах Євросоюзу й обговорено доцільність споріднення розвитку дистанційного навчання у межах «телемедичних» проектів.

Ключові слова: інформаційні медичні технології, телемедицина, дистанційне навчання.

Main characteristics of informational technologies with the emphasis on telemedical care as well as the general state of pilot telemedicine service for remote population have been analyzed. Thus, urgent and planned approaches to medical consultations were compared as well. The results on patient's consultations in the course of five month work have been reported. The conception on the development of hi-tech in medicine in Europe was delivered along with the discussion on the combined educational purposes of "telemedical" projects.

Key words: informational medical technologies, telemedicine, distant education.

UDC 617.57/58-009.3-073

Krzysztof Kwiatos, Jacek Jakubowski, Marek Kuchta

MEASUREMENT AND SIGNAL PROCESSING OF HAND TREMOR

Military University of Technology, Warsaw, Poland

1. Introduction

Semantically tremor belongs to involuntary movements and in early periods of disease may be considered as a physiological. Similar kind of tremor is found in over fifty percent of healthy populations. Tremor constitutes one of the most important symptoms of neurological disorders. However, its objective assessment is very difficult (Barbeau 1984). The methods used for objectivisation require application of such devices as Schottky photodetectors, piezoelectric detectors or kymographs. The best results are achieved with the use of spectral analysis. To meet requirements of objective tremor measurement the Institute of Fundamental Electronics of Military University of Technology, Warsaw, Poland, designed a measurement set consisting of acceleration transducers, preamplifiers and multichannel A/D converter, plugged into the ISA slot of a microcomputer (Fig. 1). The set includes a special software (Pakszys et al. 1990, Pakszys et al. 1997).

The software for tremor signals measurement, digital data processing and display of results was prepared in DASYLab software environment from DASYTEC GmbH from Germany. Readings and analysing results can be displayed graphically and/or numerically. The acquired data and processing results can also be saved to the files so that they can be retrieved for further

processing with the use of more sophisticated analysis i.e. in Matlab environment (Bobrowicz et al. 1999).

2. Method

The used method for the daily tremor profile investigations were aimed at:

1. Determination of the daily profile of tremors among the patients not treated up to now.
2. Determination of the pharmacodynamic effect of used drugs, among the treated patients.
3. Correction of the used drugs or their doses, if it necessarily.
4. Investigations of the treatment progress.

The investigations comprised the group of 49 patients volunteers (30 male and 19 female) aged from 40 to 75 years. They were informed and after acceptance of the protocol of investigations by sign, the patients were able to undertake the daily tremor profile investigations. The patients come from outpatients of neurologic polyclinic. Their feeling of tremor of hands of upper arms as one of the most important symptoms was the reason of medical treatment. Investigations were carried out among the patients presented tremor as an important sign and disease symptom which distributed their living conditions.

They were being invited for observations and investigations day after day from 8.00 to 13.00 or from 13.00 to 18.00. Every investigations started

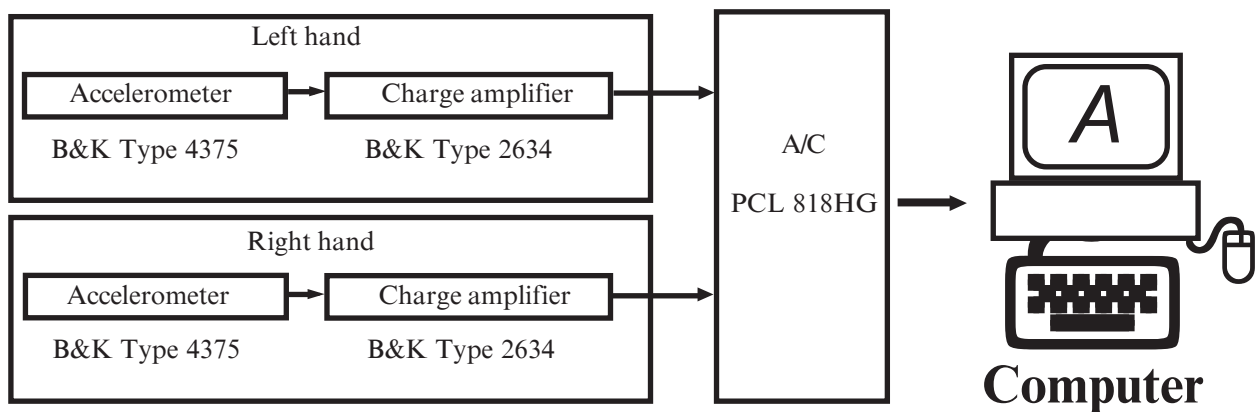


Fig. 1. Measurement set

before ingestion of morning dose of drugs or were performed among the patients with tremor not treated up to now. Among investigated group 49 patients were:

- 15 persons with physiological tremor;
- 14 persons with essential tremor;
- 20 persons with parkinsonian syndrome and P. D.

Accelerometers were placed on nail plate, middle fingers both side hands. After short time of adaptation, after arterial pressure and heart rate rhythm normalized to own personal value, the tremor investigations were started 8 times by 10 sec.

The daily tremor profile was performed in sitting position on the arm-chair as a:

1. resting tremor of hands;
2. positional tremor of hands with supported forearms;
3. positional tremor of hold out of upper arms.

The obtained measurement results (time series of accelerometer's signals) were saved on a disk in ASCII format. A disk could be simply attached to patients treatment card. Moreover, during the measurement the following values are displayed on the computer monitor:

- root-mean-square value of acceleration signal;
- correlation function of both hands;
- power spectrum of tremor (Fig. 2);
- power of acceleration signal;
- mean power of tremor

$$P_{dr} = \frac{1}{T} \int_0^T |a(t)v(t)| dt$$

were: $a(t)$ — acceleration, $v(t)$ — velocity, T — time of observation,

- signal energy (in fixed period of time).

Moreover, the saved signals were analysed with the use of more advanced methods i.e. time-frequency analysis (Fig. 3) or blind identification.

Obtained results lead to following conclusions:

1. Usefulness of the proposed method in clinical and experimental medicine.

2. The undertaken investigations indicate the validity of the proposed method for determination of tremorolytic and tremorogenic effects of applied drugs, as pharmacodynamic effect.

3. Spectrum of pathological and physiological tremor have different shape.

4. Energy of pathological tremor is more higher than energy of physiological tremor.

5. In advanced stages of extrapyramidal disease predominates a single frequency of tremor different by different patients.

3. Possibilities of using higher-order statistics in blind system identification of hand tremor

3.1. Discussion of the problem

Consider the linear system identification problem: the received discrete-time signal $y(n)$ is a linear process corrupted by additive noise, i. e.:

$$y(n) = \sum_k h(k)u(n-k) + g(n) \quad (1)$$

The model is depicted in Fig. 4. If we have access to input $u(n)$ and some knowledge of the properties of noise $g(n)$, we can use conventional techniques i.e. cross-correlation based to reconstruct $h(n)$, the impulse response of the system. However, in many "real world" problems and in the analysis of tremor particularly we do not have access to the input $u(n)$ but there is still the need to estimate the impulse response. This problem is known as blind system identification. For the problem to be well-posed some assumption must be taken. The input is unknown, but is assumed to be stationary, non-Gaussian, independent and identically distributed (the so called i. i. d). Writing (1) in terms of 2nd order statistics (autocorrelation sequence $c_{2y}(k)$ and power spectrum $S_{2x}(f)$) we have:

$$c_{2y}(k) = c_{2u}(0) \sum_n h^*(n)h(n+k) \quad (2)$$

$$S_{2y}(f) = c_{2u}(0) |H(f)|^2 \quad (3)$$

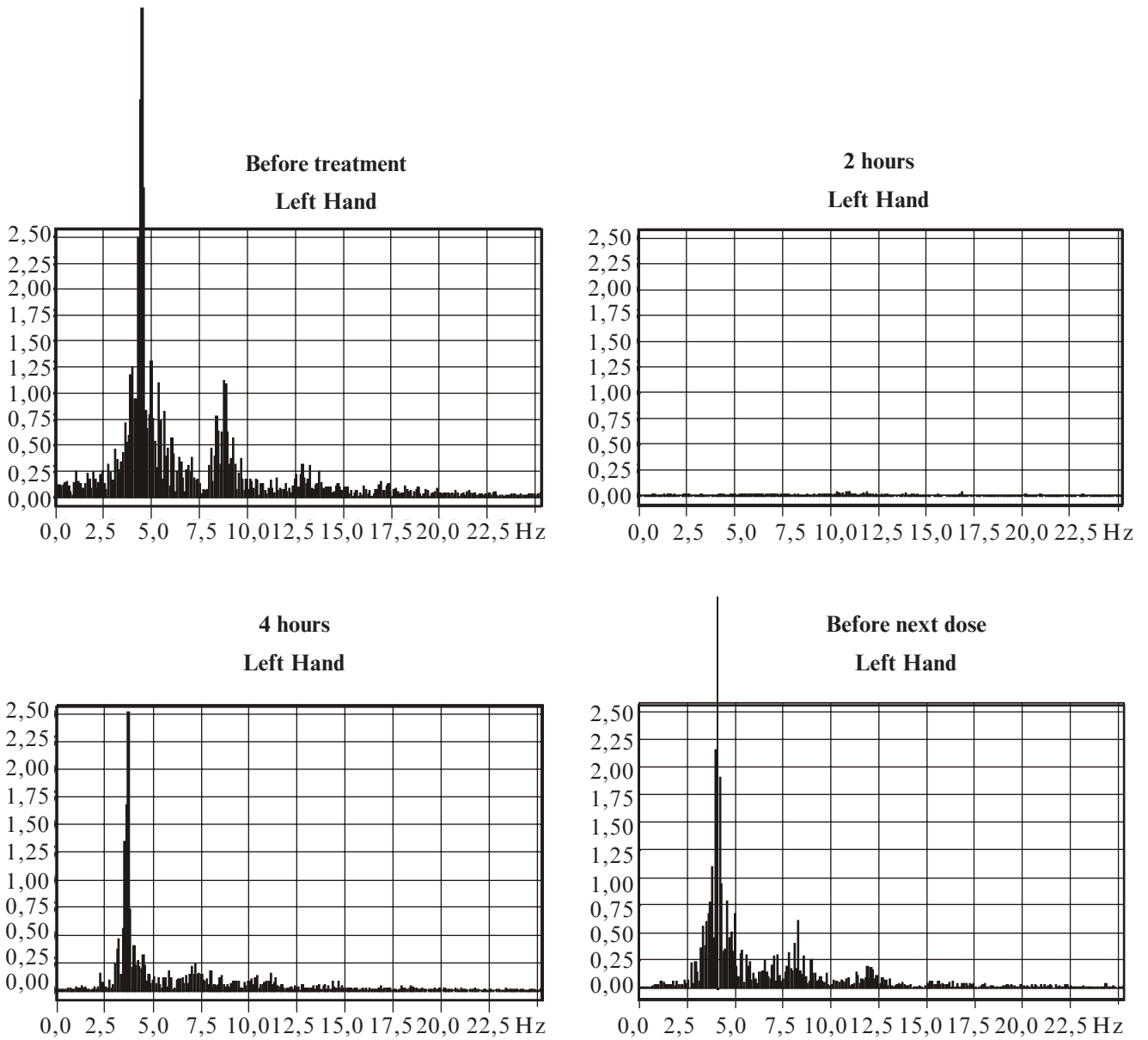


Fig. 2. Daily profile of parkinsonian tremor and pharmacodynamic drug effects. Patient A. R., male, 61 years, diagnosed as: vasogenic parkinsonism

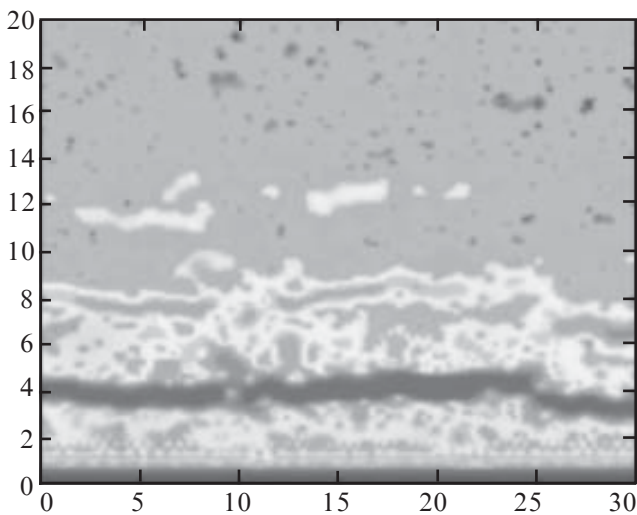


Fig. 3. Spectrogram (STFT) of tremor signal. Patient A. R. male, 61 years

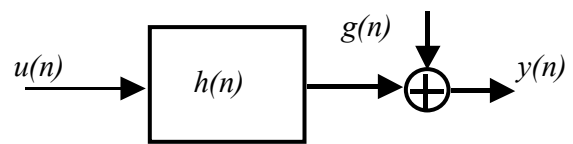


Fig. 4. A single channel model of a system

Note that they do not carry any information about the phase of the system. When the 2nd order output statistics are used, one may obtain only the spectrally equivalent minimum phase part of it. The underlying reason is that they are unaffected by all-pass factors, and as such are “phase-blind” sequences. To recover a general non-minimum phase model of hand tremor one need phase sensitive higher-order statistics — cumulants and polyspectra. The relationship with

equation (1) is described by (Brillinger and Rosenblatt (1967)):

$$c_{ky}(m_1, \dots, m_{k-1}) = c_{ku}(0, 0, \dots, 0) \sum_n h(n)h(n+1) \dots h(n+m_{k-1}) \quad (4)$$

$$S_{ky}(f_1, \dots, f_{k-1}) = c_{ku}(0, 0, \dots, 0) H(f_1) \dots H(f_{k-1}) H\left(\sum_{n=1}^{k-1} f_n\right), \quad (5)$$

where c_{ky} , c_{ku} denotes respectively the output and input k -th order cumulants (for zero lag called sometimes skewness γ_{3u} and kurtosis γ_{4u}), S_{ky} is the output k -th order spectrum. The above statistics do contain the information about the phase of the system and there are several interesting algorithms for both parametric (e.g. Swami and Mendel (1990)) and non-parametric (e.g. Pan and Nikias (1988)) estimation of non-minimum phase system based on them.

Besides, there are two very useful properties of higher-order statistics: a) all cumulants c_{yk} for $k > 2$ of any kind of Gaussian process y are zero, be they coloured or white (it also holds for symmetrically distributed random processes in third-order statistic) and b) the cumulant of two statistically independent random processes equals the sum of the cumulants of the individual ones. These properties are of paramount importance when the acceleration based methods and A/D converters are used because the quantization noise is assumed to be symmetrically distributed and we can then suppress the effect of additive noise when the signal is non-Gaussian.

To summarise, the blind system identification with the use of higher-order statistics is possible if a hand tremor acceleration signal is non-Gaussian and linear. If it is not linear one can use non-linear models also based on higher-order statistics (e.g. Volterra system).

3.2. Testing procedure

To test the data for non-Gaussianity and linearity we have used the procedure developed by Hinich (Hinich (1982)). The basic idea is that if the third-order cumulant of a process is zero, then its bispectrum and bicoherence bic_{3y} :

$$bic_{3y} = \frac{S_{3y}(f_1, f_2)}{S_{2y}(f_1)S_{2y}(f_2)S_{2y}(f_1 + f_2)} \quad (6)$$

are also zero. If the bispectrum is not zero, then the process is non-Gaussian. If the process is linear and non-Gaussian then combining (5) for $k=2$ and $k=3$ with (6) we have that the magnitude of bicoherence should be a non-zero constant:

$$bic_{3y} = \frac{\gamma_{3u} H(f_1)H(f_2)H^*(f_1 + f_2)}{\sqrt{\gamma_{2u}|H(f_1 + f_2)|^2 \gamma_{2u}|H(f_1)|^2 \gamma_{2u}|H(f_2)|^2}} = \frac{\gamma_{3u} H(f_1)H(f_2)H^*(f_1 + f_2)}{\gamma_{2u}^{3/2}|H(f_1)H(f_2)H(f_1 + f_2)|} = \frac{\gamma_{3u}}{\gamma_{2u}^{3/2}} e^{j\theta(f_1, f_2)} = \lambda_0 e^{j\theta(f_1, f_2)} \quad (7)$$

The test result for non-Gaussianity is reported as probability of false alarm, the so called PFA, i. e., the probability that one will be wrong in assuming that the data have a non-zero bispectrum. If this value is small, say 0.05, we accept the assumption of non-zero bispectrum which means that the data are non-Gaussian. Care must be taken if the PFA is high since it means that the process is symmetrically distributed and may be Gaussian but does not have to be.

The test result for linearity is achieved by comparison of two inter-quartile ranges of a test statistic — theoretical and estimated ones. If the estimated value is much larger or much smaller than the theoretical value, the linearity assumption should be rejected. In this paper we accept linearity hypothesis if the inter-quartile ratio lies between 1/2 and 2.

3.3. Results and conclusions

Time series of hand tremor have been collected by light-weight piezoresistive accelerometers and a simple data acquisition system. During recordings subjects were sittings comfortably with forearms supported. Their hands were slightly raised. The sensors were fixed on subjects' fingers, one on each hand. The acceleration signals were digitised with a rate of 100 Hz. The length of each record was 10 s so that 1024 data points were obtained. The time series have been normalised to unity variance and zero mean. The data set consisting of 15 time series of physiological, 14 time series of parkinsonian and 4 time series of essential tremor was used in testing.

The results of testing for Gaussianity are depicted in Fig. 5a whereas for linearity in Fig. 5b. Physiological, parkinsonian and essential tremor generally appear to be non-Gaussian with no strong evidences of non-linearities, so that the higher-order statistics seem to be very useful in the blind system identification of them. As an example of this kind of analysis we present parameters of 2nd order AR parkinsonian and essential tremor models obtained respectively when the 2nd order (Fig. 6a) and the 3rd order (Fig. 6b) statistics were used. Note the ability of the latter to separate the diseases on the a(1)-a(2) AR parameter plane.

REFERENCES

1. Barbeau A. Diagnostic problems in Parkinson's disease // Clin. Neurol. Neurosurg. — 1984. — Vol. 86, N 3. — P. 164.

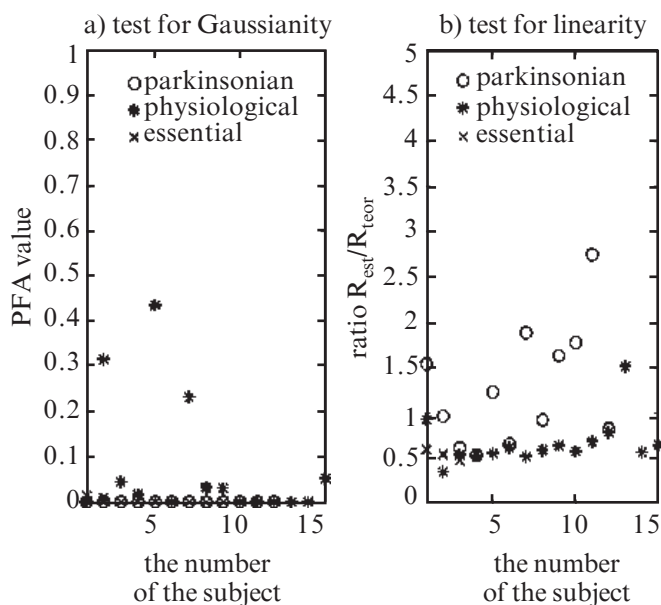


Fig. 5. Results of the test for non-Gaussianity and linearity

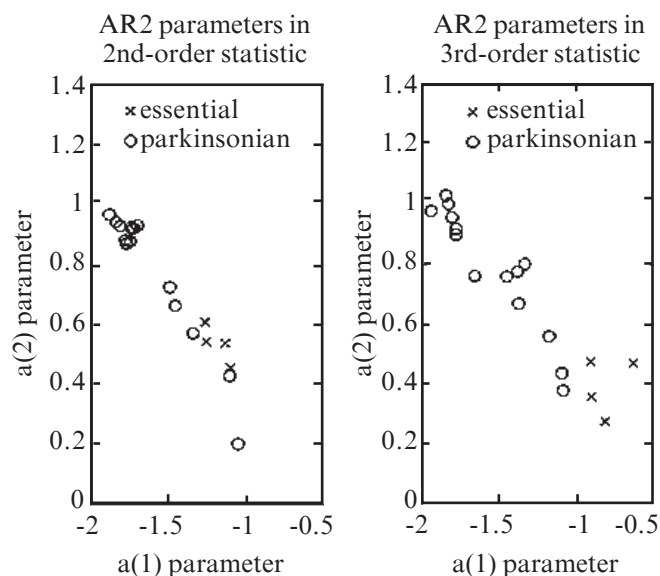


Fig. 6. Parameters of the 2nd order AR hand tremor models obtained with the use of the 2nd and 3rd order statistics

2. Possibilities of Using Higher — Order Statistics in Blind System Identification of Hand Tremor / R. Bobrowicz, A. Chwaleba, J. Jakubowski, K. Kwiatos // 2nd International Conference 'Measurement'99' Bratislava, April 26-29. — 1999.

3. Brillinger D., Rosenblatt M. Asymptotic Theory of kth Order Spectra // Spectral Analysis of Time Series. Ed. B. Harris. — N. Y., 1967.

4. Hinich M. J. Testing for Gaussianity and Linearity of Stationary Time Series // J. of Time Series Analysis. — 1982. Vol. 3. — P. 169-176.

5. Pathophysiology and assessment of tremor in extrapyramidal disorders / W. Pakszys, H. Sobierajski, L. Iskra,

K. Kococ // Materials. XIV Congress Polish Neurological Soc. 4-6.04. — Warszawa, 1990.

6. Assessment and measuring of tremor in extrapyramidal diseases / W. M. Pakszys, A. Chwaleba, K. Kwiatos, K. Kococ // Materials Symposium Tremor: Basic mechanism and clinical aspects. — Kiel, Germany, 11-12.07.1997.

7. Pan R., Nikias C. L. The complex cepstrum of higher-order cumulants and non-minimum phase system identification // IEEE Trans. ASSP. — 1988. — Vol. 36. — P. 186-205.

8. Swami A., Mendel J. M. ARMA parameter estimation using only output cumulants // IEEE Trans. ASSP. — 1990. — Vol. 38. — P. 1257-1265.

УДК 617.57/58-009.3-073

К. Квятос, Я. Якубовський, М. Кухта

ВИМІРЮВАННЯ І ОБРОБКА СИГНАЛУ ТРЕМОРУ КІНЦІВОК

У роботі подано загальний опис діагностичного методу для аналізу патологічного тремору кінцівок людини разом з інструментальними та технічними засобами. Система вимірювання ґрунтується на п'єзоелектричних акселерометрах. Їх сигнали виходу передаються через підсилювачі заряду до входу карти конвертора А/С, діючої як комп'ютерний інтерфейс. Спеціально розроблене програмне забезпечення здатне визначати кілька параметрів сигналів тремору як діагностичних при хворобах нервової системи.

Подано можливості застосування статистики вищого порядку в моделюванні ручних часових серій тремору. Були проведені початкові випробування для фундаментальних властивостей серій часу. Результати дозволяють зробити вибір відповідної моделі, а також знайти методи його ототожнення.

Ключові слова: тремор людських кінцівок, часові серії.

UDC 617.57/58-009.3-073

K. Kwiatos, J. Jakubowski, M. Kuchta

MEASUREMENT AND SIGNAL PROCESSING OF HAND TREMOR

In this paper, a general description of diagnostic method for analysing pathological tremors of human limbs is presented along with hardware and software tools. Measurement system is based on piezoelectric accelerometers. Their output signals are transmitted through charge amplifiers to the input of A/C converter card acting as a computer interface. Specially designed software is capable of determining several parameters of tremor signals as diagnostic parameters in diseases of nervous system.

The possibilities of the application of higher-order statistics in modelling of hand tremor time series have been presented. Initial tests for fundamental properties of time series, i. e. gaussianity and linearity have been conducted. The results enable the choice of the proper model as well as the methods of its identification.

Key words: tremors of human limbs, time series.

Л. В. Тихохід,
 Б. А. Насібуллін, *д-р мед. наук, проф.*,
 Н. О. Алексєнко, *канд. мед. наук*

МОДЕЛЮВАННЯ ЛАТЕНТНОГО ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА

Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології, Одеса

Вступ

Незважаючи на те, що вивчення обміну заліза має давню історію, ця проблема зберігає свою актуальність. Дефіцит заліза в організмі людини та його крайній ступінь — залізодефіцитна анемія (ЗДА) спричинює гіпоксію, сидеропенію та зумовлені ними морфологічні, біохімічні й функціональні зміни майже в усіх органах і системах організму [3; 4; 11].

Значне поширення залізодефіциту, необхідність глибшого вивчення особливостей порушень метаболізму заліза в організмі, недостатня ефективність залізозамісної терапії, можливість профілактики розвитку ЗДА, використання з метою корекції дефіциту заліза залістистих мінеральних вод як факторів малої інтенсивності (порівняно з ліками), а також неможливість проведення відповідних досліджень на людині та деякі інші недостатньо вивчені питання роблять актуальною розробку адекватних моделей залізодефіциту на лабораторних тваринах, зокрема на білих щурах.

У формуванні дефіциту заліза в широкому розумінні цього терміну розрізняють такі стадії: прелатентний дефіцит заліза (вичерпання запасів заліза, в першу чергу, в депонуючих органах), латентний дефіцит заліза, з якого надалі розвивається залізодефіцитна анемія [5; 11].

Під латентним (прихованим) дефіцитом заліза (ЛДЗ) розуміють ізольований тканинний дефіцит заліза без анемії (ВООЗ, 1973). Він патогене-

тично зумовлений вичерпанням запасів заліза та зниженням вмісту метаболічного заліза (ферментів, що містять його) в клітинах людського організму [10; 11; 13].

Існує незначна кількість методів утворення експериментального дефіциту заліза (гіпосидерозу):

— повторні кровопускання, достатньо часті, що ускладнюють відновлення резерву всмоктуванням;

— часткова гепатектомія в поєднанні з їжею;

— зменшення кількості заліза в їжі [13].

Виходячи з вищесказаного, ми поставили перед собою завдання вдосконалити спосіб моделювання прихованого залізодефіцитного стану, який завдяки зміненому складу раціону дозволить скоротити час відтворення моделі та підвищити точність відтворення прихованих порушень обміну заліза з наближенням до перебігу патології в людині.

Мета даної роботи — створення нової моделі латентного залізодефіцитного стану.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження слугували дані, отримані від піддослідних тварин (45 самок білих щурів масою 140–160 г). Щурів було розміщено в спеціальних клітках (пластмасових, без будь-яких залізовмісних деталей), і впродовж 1 міс вони щодня отримували як корм експериментальний раціон. Корм, використаний в експерименті, було виготовлено на дистильованій воді, з

рафінованих продуктів, які не містять залізо, але було збережено життєво необхідне співвідношення білків, жирів і вуглеводів (казеїн, соняшникова олія, крохмаль). Життєво необхідні макро- та мікроелементи щури отримували за рахунок штучної сольової суміші, що складалася з таких елементів, як натрій, хлор, калій, кобальт і фосфор у фізіологічній кількості. Особливість цієї суміші — наявність у ній міді та цинку в дозах, що перевищують фізіологічні норми, оскільки надлишок цинку та міді підвищує можливість виникнення залізодефіциту [6]. Кількість сольової суміші дорівнювала 100 мг / на щура на добу і мала такий склад: NaCl — 40 мг, ZnCl₂ — 25 мг, CuCl₂ — 10 мг, CoCl₂ — 5 мг, KН₂РO₄ — 20 мг. Питна вода була дистильованою.

Для підтвердження відтворення латентного залізодефіцитного стану застосовували діагностичні тести: визначали концентрацію гемоглобіну геміглобінціанідним методом, кількість еритроцитів у периферичній крові (уніфікований метод підрахунку за допомогою лічильної камери); кольоровий показник крові, концентрацію заліза у плазмі крові, загальну залізовв'язуючу здатність сироватки; обраховували приховану (ненасичену або латентну) здатність організму зв'язувати залізо та коефіцієнт насичення трансферину залізом (набір реактивів Філісит-діагностика).

Визначення концентрації заліза в сироватці крові дає уявлення про рівень транспор-

тованого заліза у плазмі крові, яке зв'язане з трансферином. Трансферин належить до β -глобулінів, його головна функція — транспорт заліза, що всмокталася, до його депо (печінки та селезінки). Загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові (ЗЗЗСК) також є показником концентрації у сироватці трансферину [9]. На підставі визначення рівня заліза в сироватці та ЗЗЗСК розраховується коефіцієнт — відсоток, який складає залізо сироватки від ЗЗЗСК.

Важливу інформацію надає морфологічне дослідження, проведене в процесі експерименту та після його закінчення, що дозволяє прослідкувати розвиток патологічних і відновлювальних процесів, зрозуміти їх сутність і значущість (патологія, компенсація, адаптація) [12]. Органами-мішенями вважали тонкий кишечник і печінку.

Для оцінки біохімічних показників функціонального стану печінки також визначали активність трансаміназ — ала-

нінової та аспарагінової (АлТ і АсТ). Використовували стандартну методику визначення активності аспартат-аміно-трансферази АсАТ (AST) і аланін-аміно-трансферази АлАТ (ALT) у сироватці крові (динітрофеніл-гідразиним методом) (набір «Біо-Латест», Чехія). Також вимірювали білірубін у сироватці крові за діазореакцією в присутності акселератора за допомогою набору реактивів, що випускаються фірмою «Lachema» (Чехія) [1; 2; 8].

Контролем були показники щурів, що перебували в звичайних умовах віварію на стандартному раціоні.

Одержаний матеріал оброблявся за допомогою математичної статистики, що дозволяло робити обґрунтовані, надійні висновки щодо досліджуваного процесу в цілому [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Правильність і відповідність отриманої моделі латентному залізодефіциту було під-

тверджено отриманими результатами (таблиця).

З наведених даних видно, що у тварин, які перебували впродовж 1 міс на спеціальній дієті, рівень гемоглобіну не змінюється і залишається вище нижньої межі норми. Але при цьому, порівняно з вихідним фоном, суттєво знижується кольоровий показник крові за рахунок вірогідного збільшення кількості еритроцитів у периферійній крові ($P < 0,001$).

За отриманими даними, наведеними в таблиці, ЗЗЗСК при моделюванні патологічного процесу вірогідно підвищується ($P < 0,05$) і вірогідно знижується концентрація заліза в плазмі крові ($P < 0,01$). Тому у тварин спостерігається зниження коефіцієнта насичення трансферину залізом ($P < 0,001$). Прихована здатність сироватки зв'язувати залізо також підвищена, що, вочевидь, пов'язане з прогресуючим використанням депо заліза.

Як видно з даних таблиці, утримання щурів протягом

Таблиця

Вплив залізодефіцитної дієти на показники крові при моделюванні латентного дефіциту заліза

Показники	Регресійні рівняння						D	P
	$M_1 \pm m_1$	n	$y = a \pm k \cdot x_n$	P	$(y_{cp}; y_{30}) \pm m$	n		
Гемоглобін, г/л	143,00 \pm 2,34	11	$y = 142,768 + 0,032 \cdot x$	>0,5	143,26 \pm 0,07	12	+0,26	>0,5
Еритроцити, т/л	7,49 \pm 0,13	11	$y = 7,485 + 0,026 \cdot x$	<0,001	8,260 \pm 0,004	12	+0,77	<0,001
Колірний показник, од.	0,57 \pm 0,01	11	$y = 0,556 - 0,001 \cdot x$	<0,01	0,526 \pm 0,001	12	-0,04	<0,001
Загальна здатність сироватки зв'язувати залізо, мкмоль/л	149,20 \pm 10,53	11	$y = 147,603 + 0,855 \cdot x$	<0,01	173,25 \pm 0,21	12	+24,05	<0,05
Концентрація заліза, мкмоль/л	70,00 \pm 5,62	11	$y = 68,711 - 0,556 \cdot x$	<0,05	52,03 \pm 0,22	12	-17,97	<0,01
Насичення трансферину залізом, %	46,90 \pm 3,10	11	$y = 46,549 - 0,557 \cdot x$	<0,01	29,84 \pm 0,15	12	-17,06	<0,001
Прихована залізо зв'язувальна здатність крові, мкмоль/л	79,30 \pm 6,70	11	$y = 78,892 + 1,410 \cdot x$	<0,001	121,19 \pm 0,28	12	+41,89	<0,001
АлТ, ммоль/(год·л)	1,72 \pm 0,11	8	$y = 1,664 - 0,023 \cdot x$	<0,001	0,970 \pm 0,002	12	-0,75	<0,001
АсТ, ммоль/(год·л)	2,22 \pm 0,08	8	$y = 2,126 - 0,009 \cdot x$	<0,01	1,860 \pm 0,002	12	-0,36	<0,001
Загальний білірубін, ммоль/л	8,91 \pm 0,53	8	$y = 8,685 - 0,013 \cdot x$	>0,2	8,480 \pm 0,015	12	-0,43	>0,2

Примітка. ($M \pm m$) — середні значення показників; $y = a \pm k \cdot x$ — регресійні рівняння, де y — показник; a — розрахована величина; $\pm k$ — коефіцієнт регресії; x — день курсу навантаження; y_{cp} — середня величина показника за курс при відсутності вірогідної динаміки; y_{30} — значення показника за курс при наявності вірогідної динаміки; D — різниця значень показника з контролем; P — ступінь вірогідності.

місяця на залізодефіцитній дієті викликає зміни активності ферментів трансамінування. Так, після місячного курсу дієти активність ферментів АлТ і АсТ вірогідно знижується ($P < 0,001$). Разом із тим, вміст загального білірубину в цих умовах експерименту зберігається на рівні контрольних показників.

У результаті проведених гістологічних досліджень було виявлено деякі зміни в слизовій оболонці тонкого кишечника та печінки піддослідних щурів. Так, гістологічне дослідження тонкого кишечника виявило зниження кількості мікроворсинок, сплюснення високого циліндричного епітелію подекуди до кубічного. Ядра епітеліоцитів розташовуються ближче до базальної поверхні клітини, цитоплазма блідо-еозинофільна; ядро середніх розмірів з однорідним вмістом, забарвлено не яскраво. Судини ворсинок розширені, застійно повнокровні, еритроцити блідо-золотистого забарвлення.

Гістологічне дослідження печінки показало, що збережена часточкова структура, центральна вена повнокровна, а навколо неї — скупчення лімфоцитів. Невеликі, поодинокі скупчення лімфоцитів визначаються в печінковій часточці ближче до тріади. Гепатоцити блідо забарвлені, їх ядра набряклі, середніх розмірів. У деяких гепатоцитах визначаються дрібні та середні вакуолі. Отримані результати свідчать про наявність змін, характерних для латентного залізодефіцитного стану [11].

Отже, утримання піддослідних щурів на залізодефіцитному казеїновому раціоні з підвищеною кількістю та якісно зміненою сольовою сумішшю впродовж місяця призводить до виникнення в них латентного залізодефіцитного стану. Цю модель можна використувати для глибшого вивчення особливостей порушень метаболізму заліза в організмі та корекції дефіциту заліза природними факторами [14].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Посібник з методів досліджень природних та преформованих засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їхній основі; штучно-мінералізовані води; порошки, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі* / Н. О. Алексєєнко, О. С. Павлова, Б. А. Насібуллін, А. С. Ручкіна // Ч. 3. Експериментальні та доклінічні дослідження. — Одеса, 2002. — 120 с.

2. *Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині* / Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. О. Боброва та ін. — Полтава: Полімет, 2003. — 320 с.

3. *Видиборець С. В.* Клінічне значення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові хворих із залізодефіцитною анемією // Лікарська справа. — 2002. — № 1. — С. 60-63.

4. *Гайдукова С. М., Видиборець С. В., Колесник І. В.* Залізодефіцитна анемія: Навч. посіб. для студ. мед. університетів та лікарів. — К.: Наук. світ, 2001. — 129 с.

5. *Гусєва С. А., Вознюк В. П., Дубкова А. Г.* Анемии: принципы диагностики и лечения. — К.: Фахівець, 1999. — 288 с.

6. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Основы общей патологии. Ч. 2. Основы патохимии. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 688 с.

7. *Каминский Л. С.* Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. — Л.: Медицина, 1964. — 250 с.

8. *Лабораторные методы исследования в клинике* / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 364 с.

9. *Назаренко Г. И., Кишкун А. А.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. — М.: Медицина, 2000. — 544 с.

10. *Петров В. Н.* Физиология и патология обмена железа. — Л.: Наука, 1982. — 224 с.

11. *Темник І., Ковалів Ю.* Латентний дефіцит заліза і залізодефіцитна анемія. — Л., 1998. — 136 с.

12. *Методи изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей* / И. М. Трахтенберг, Л. А. Тимофеевская, И. Я. Квятковская. — Рига: Знатье, 1987. — 172 с.

13. *Железодефицитные состояния* / М. М. Щерба, В. Н. Петров, Е. С. Рысс и др. — Л.: Наука, 1975. — 267 с.

14. *Деклараційний патент «Спосіб моделювання латентного дефіциту заліза»* / Л. В. Тихохід, Н. О. Алексєєнко, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуца. 14473 (11). Бюл. № 5 15.06.2006.

УДК 612.392.45:616-092.9.001.57

Л. В. Тихохід, Б. А. Насібуллін, Н. О. Алексєєнко
МОДЕЛЮВАННЯ ЛАТЕНТНОГО ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА

На 45 білих щурах-саміцях представлено спосіб отримання моделі латентного залізодефіцитного стану та підтвердження її реалізації. Отриману модель можна використовувати для вивчення патогенетичних механізмів корегування латентного залізодефіцитного стану.

Ключові слова: модель, дієта, латентний залізодефіцитний стан.

UDC 612.392.45:616-092.9.001.57

L. V. Tykhokhid, B. A. Nasibullin, N. O. Alekseyenko
MODELLING OF LATENT DEFICIENCY OF IRON

The way of reception of model latent iron deficiency conditions and acknowledgement of its realization is presented on 45 white rats-female. The received model can be used for studying pathogenetic mechanisms of its correction.

Key words: model, diet, latent iron deficiency conditions.

РОЗРОБКА РАНОВОГО ГІДРОГЕЛЕВОГО ПОКРИТТЯ З ІММОБІЛІЗОВАНОЮ ЛУЖНОЮ ПРОТЕАЗОЮ *BACILLUS SUBTILIS* НА ОСНОВІ МОДИФІКОВАНОГО ПОЛІ-N-ВІНІЛПІРОЛІДОНУ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

В останні роки одним із пріоритетних напрямків розвитку біотехнології є дослідження з розробки медичних препаратів на основі іммобілізованих ферментів і ферментних систем, що прискорюють загоєння ран [1–3].

Процес загоєння рани — природний феномен. При цьому організм діє за достатньо стандартною схемою, що починається зі згортання крові, утворення струпа, очищення рани від загублених тканин, чужорідних тіл і мікроорганізмів, а наприкінці формує для заповнення дефекту нову грануляційну тканину, що з часом перетворюється і може виконувати всі функції, властиві шкірним покривам. У зв'язку з цим особлива увага приділяється розробкам сучасних ранових пов'язок, застосування яких відповідно з фазами загоєння суттєво розширює спектр терапевтичних можливостей [4; 5]. Викликають інтерес полімерні гідрогелеві ранові покриття плівкового типу з біологічно активними речовинами (БАР), що мають низку переваг: пластичність, що забезпечує моделювання на рані, можливість візуального контролю за її станом, охолоджуючу дію, запобігаючи розвитку гноєтворної інфекції, створення на рані вологого середовища, оптимального для нормалізації процесів регенерації. Вони розм'якшують і лізують некротичні утворення, сприяють елімінації ексудату, пригніченню мікрофлори.

Одним із найбільш перспективних носіїв для створення таких матеріалів є полі-N-вінілпіролідон (ПВП), що має виражену терапевтичну дію та дозволений до медичного застосування.

Підставою для вивчення іммобілізації лужної протеази в модифікований ПВП стали роботи [6; 7] щодо створення ранових і опікових покриттів на основі ферментів і ферментних систем.

Метою роботи була розробка гелевого ранового покриття з лужною протеазою *B. subtilis* на основі модифікованого золам полікремнієвої кислоти полі-N-вінілпіролідону.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували внутрішньоклітинну лужну серинову протеїназу *Bacillus subtilis* (К.Ф. 3.4.21.14), штам 72, виробництва ВО «Ензим», Україна, з протеолітичною активністю 65 ОД/г ферменту; полі-N-вінілпіролідон (М. м. 2·10⁶).

Протеолітичну активність протеази визначали модифікованим методом Ансона [8]. За одиницю протеолітичної активності брали таку кількість ферменту, що за 1 хв при 37 °С каталізує розщеплення казеїну до продуктів, що не осаджуються трихлороцтовою кислотою, вміст яких виражено в мікромолях тирозину. Вміст білка контролювали методом Лоурі — Хартрі [9].

Іммобілізацію здійснювали, попередньо модифікуючи ПВП [10]. У ході модифікації при постійному перемішуванні вносили 135 мг лужної протеази (65 ОД/г). Суміш перемішували до однорідної консистенції та виливали у форми, сушили при кімнатній температурі до вмісту води 45 %, герметично пакували та піддавали γ-стерилізації дозою 15 кГр.

ІЧ-спектри модифікованого ПВП знімали у твердих плівках і таблетках КВг на спектрофотометрі Specord IR 75.

Для вивчення залежності протеолітичної активності лужної протеази від рН рівні за активністю проби іммобілізованого і вільного ферменту інкубували у відповідних буферних розчинах (рН 4,0–10,0) з подальшим визначенням активності. Вплив температури на залишкову активність гідролізу казеїну вільним та іммобілізованим ферментом вивчали в діапазоні від 10 до 70 °С при рН 7,4. Для вивчення термостабільності рівні за активністю проби термостатували при 50 °С і визначали залишкову активність з інтервалом 10–20 хв. Константи швидкості інактивації обчислені з використанням кінетичної схеми дисоціативної термоінактивації для іммобілізованого препарату і за тангенсом кута нахилу прямої графіка залежності натурального логарифма величини залишкової активності від часу методом лінійної регресії — для вільного.

**Характеристика ферментного препарату лужної протеази,
імобілізованої в модифікований полі-N-вінілпіролідон**

Показники	Результати визначення
Протеолітична активність, ПО/г препарату	65,3±1,3
Вміст ферменту, мг/г препарату	24,3±0,7
Вміст води, %	45,2
Органолептичні характеристики	Однорідні, еластичні плівки, без запаху
Площа, см ²	64,1±1,9
Товщина, мм	3,5±0,4
Маса, г	5,5±0,2
Розчинність у воді, фіз. розчині	Нерозчинні

Примітка. У табл. 1–3: P>0,001; n=6.

Результати дослідження та їх обговорення

Матриця для імобілізації представлена співробітниками Московської державної академії тонкої хімічної технології ім. М. В. Ломоносова. Модифікований ПВП являє собою органонеорганічний гібрид — продукт сполучення кремнійвмісного продукту і високомолекулярного ПВП у цілісній структурі. Слід зазначити, що при модифікації ПВП втрачає здатність розчинятись у воді, що дозволяє одержати нерозчинні покриття.

Одержанню вищеописаної матриці сприяють численні водневі зв'язки між киснем карбонільної групи лактамного кільця ПВП і воднем силанольної групи золю полікремнієвої кислоти, що підтверджується методами ІЧ-спектроскопії.

В ІЧ-спектрах модифікованого ПВП спостерігається зменшення інтенсивності смуги поглинання 3750 см⁻¹, що характеризує вільні силанольні групи, і поява широкої смуги з максимумом близько 3350 см⁻¹, що відповідає силанольним групам, які беруть участь в утворенні водневого зв'язку.

У результаті імобілізації були отримані однорідні плівки, характеристики яких наведені в табл. 1.

При імобілізації відзначене кількісне включення ферменту і 100%-не збереження протеолітичної активності (65 ОД/г) у діапазоні масових співвідно-

шень ПВП: фермент 1:0,1–1:0,2 (табл. 2). Максимум активності ферменту спостерігається через 4 год, і протягом доби вона залишається постійною, виконуючи тим самим пролонговану протеолітичну дію. Отриманий імобілізований препарат стабільний при зберіганні в умовах низьких температур (0–4 °С) протягом 12 міс.

Вивчення залежності протеолітичної активності отриманого препарату від рН інкубаційного середовища показало розширення рН-профілю активності в зону нейтральних значень рН і підвищення рН-стабільності (при рН 5,5), що пояснюється впливом високого значення рН у ході імобілізації.

Температурні залежності швидкості гідролізу казеїну вільною та імобілізованою лужною протеазою подані на рис. 1. Дослідження термічної інактивації отриманого препарату показало значне підвищення його термостабільності, константи термоінак-

тивації становлять відповідно 2,76·10⁻² хв⁻¹, 8,417·10⁻⁴ М⁻¹хв⁻¹ для вільного й імобілізованого ферменту.

Досліджено кінетичну криву початкових швидкостей гідролізу казеїну вільною та імобілізованою лужною протеазою (рис. 2). Кінетичні параметри гідролізу наведені в табл. 3.

Імобілізація ферменту приводить до зміни константи Міхаеліса, що можна пояснити збільшенням в умовах гетерогенного каталізу спорідненості ферменту до субстрату або ж локальним збільшенням концентрації субстрату в мікроточечній ферменту. Зниження швидкості всього процесу може відбуватися внаслідок дифузійних обмежень, що виникають у присутності полімеру.

У діапазоні концентрацій, що перевищують 1,8 г/дм³ для вільної протеази та 0,7 г/дм³ для імобілізованої, спостерігається інгібування ферменту субстратом. Проведення кінетичних досліджень дозволяє

Вплив масового співвідношення полі-N-вінілпіролідон : протеаза на протеолітичну активність імобілізованого ферменту

Масове співвідношення ПВП : протеаза	Протеолітична активність лужної протеази	
	ПО/г, М±m	Від макс., %
1 : 0,5	19,6±0,6	30,7
1 : 0,2	65,3±1,9	100,0
1 : 0,1	64,1±1,8	98,1
1 : 0,02	53,8±1,6	82,4

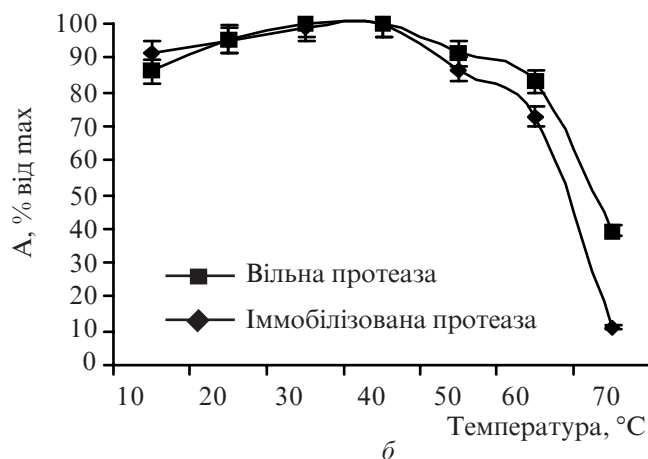
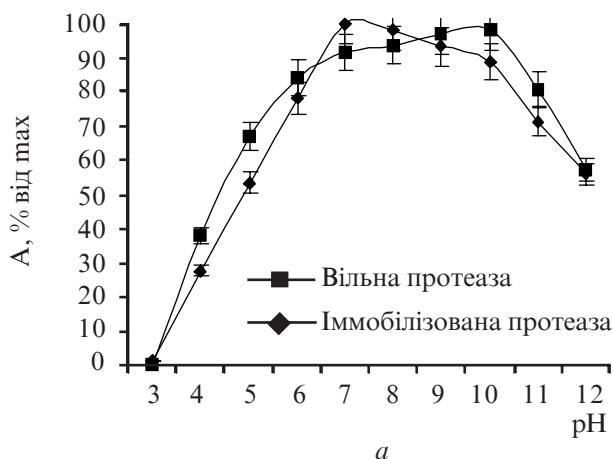


Рис. 1. Залежність активності (А) вільної та іммобілізованої лужної протеази від рН (а) і температури (б) інкубаційного середовища

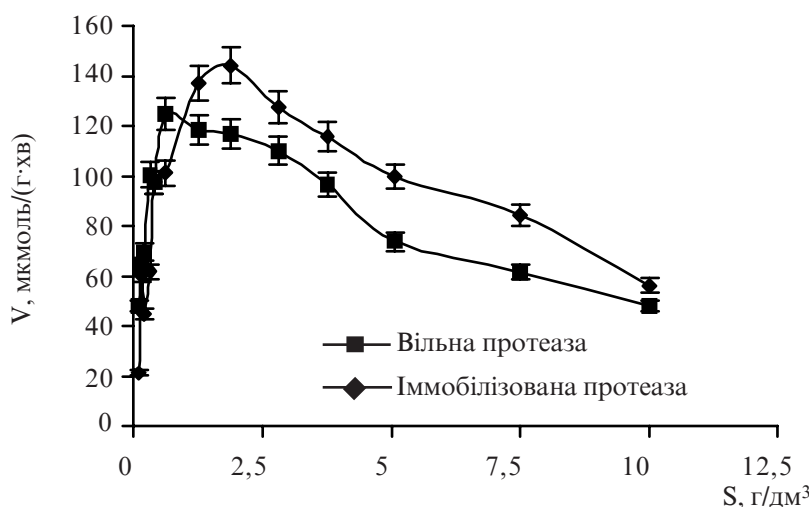


Рис. 2. Залежність спостережуваної швидкості гідролізу казеїну вільною та іммобілізованою протеазою від концентрації субстрату

Таблиця 3
Кінетичні параметри лужної протеази *Bacillus subtilis*

Лужна протеаза	K_m , г/дм ³	V_{max} , мкм/(г·хв)	K_i , г/дм ³	S_{opt} , г/дм ³	V_{opt} , мкм/(г·хв)
Вільна	0,57	193,5	5,98	1,85	147,5
Імобілізована	0,12	127,8	4,47	0,74	109,7

прогнозувати ступінь швидкості лізису некротичних утворень, а, отже, час і необхідне дозування препарату.

Проведена γ -стерилізація (15 кГр) отриманих препаратів на підприємстві ВАТ «Гемопласт». Після опромінення протеолітична активність іммобілізованого ферменту становила 60,2 % від вихідної.

Таким чином, у результаті проведеної роботи було отримане гідрогелеве ранове покриття пролонгованої протео-

літичної дії на основі модифікованого золем полікремнієвої кислоти полі-N-вінілпіролідону з іммобілізованою лужною протеазою *B. subtilis*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давиденко Т. И. Имобилизация ферментных препаратов // Вісник ОНУ. Серія хім. — 2003. — Т. 8, № 4. — С. 135-147.
2. Севастьянова Е. В., Давиденко Т. И. Имобилизация протеолитических ферментов на угольных материалах // Прикл. биохим. и микробиология. —

1993. — Т. 29, № 3. — С. 375-380.

3. Давиденко Т. И., Кравченко И. А. Лечебные пластыри с протеолитическими ферментами // Фармаком. — 1993. — № 11. — С. 46-52.

4. Юданова Т. Н., Решетов И. В. Современные раневые покрытия: получение и свойства (обзор) // Хим.-фарм. журнал. — 2006. — Т. 40, № 2. — С. 24-31.

5. Шаповалов С. Г. Современные раневые покрытия в комбустиологии // ФАРМИНДЕКС-ПРАКТИК. — 2005. — Вып. 8. — С. 38-46.

6. Давиденко Т. И., Кравченко И. А. Включение щелочной протеазы и β -галактозидазы в радиационно-сшитый поли-N-винилкапролактан // Доп. НАН України. — 1996. — № 3. — С. 120-124.

7. Експериментальна оцінка ранозагоючої ефективності, іммобілізованої на активованому вуглеволоконистому матеріалі лужної протеази / В. М. Коваленко, М. І. Козлов, Т. І. Давиденко та ін. // Ліки. — 1998. — № 2. — С. 59-61.

8. Полягаліна Г. В., Череди́ченко В. С., Рима́рева Л. В. Определение активности ферментов // М.: ДеЛи принт, 2003. — С. 230-231.

9. Hartree E. E. Determination of protein modification of the Lowry method that gives a linear photometric response // Anal. Biochem. — 1972. — Vol. 48, N 1. — P. 422-427.

10. Патент РФ 2198685 C1 Медицинский полимерный гелевый материал и лечебные средства на его основе / И. И. Пашкин, В. Ю. Богачев, В. П. Зубов. — № 2001134048/14; Заявл. 18.12.2001; Опубл. 20.02.2003.

РОЗРОБКА РАНОВОГО ГІДРОГЕЛЕВОГО ПОКРИТТЯ З ІММОБІЛІЗОВАНОЮ ЛУЖНОЮ ПРОТЕАЗОЮ *BACILLUS SUBTILIS* НА ОСНОВІ МОДИФІКОВАНОГО ПОЛІ-N-ВІНІЛПІРОЛІДОНУ

На основі модифікованого золев полікремніевої кислоти полі-N-вінілпіролідону розроблене ранове водонерозчинне гідрогелеве покриття з іммобілізованою лужною протеазою з кількісним виходом протеолітичної активності у межах масового співвідношення — матриця : фермент (1:0,1–1:0,2), стійкістю при зберіганні та γ -стерилізації, пролонгованої дії.

Відмічено 100%-не збереження протеолітичної активності після іммобілізації, розширення рН-профілю в зону нейтральних значень рН, підвищення рН і термостабільності іммобілізованого ферменту. Вивчені кінетичні параметри вільної та іммобілізованої протеази.

Ключові слова: ранові покриття, модифікація, полі-N-вінілпіролідон, іммобілізація, лужна протеаза.

THE ELABORATION OF WOUND HYDROGEL COATING WITH IMMOBILIZED ALKALINE PROTEASE FROM *BACILLUS SUBTILIS*, BASED ON MODIFIED POLY-N-VINYL PYRROLIDONE

The wound water insoluble hydrogel coating with immobilized alkaline protease, with quantitative yield of proteolytic activity within the range of mass ratio matrix: enzyme (1:0,1–1:0,2), stable at storage and γ -sterilization, with prolonged action was developed basing on the modified by polysilicic acid sol polyvinyl pyrrolidone.

It was noted the 100%-retaining of proteolytic activity after immobilization, broadening of pH-profile in the field of neutral pH values, increasing of pH- and thermostability of immobilized enzyme. The kinetic parameters of free and immobilized protease were studied.

Key words: wound coatings, modification, poly-N-vinyl pyrrolidone, immobilization, alkaline protease.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окреомому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження»,

«Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;

- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилючається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word 6.0/95 for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Exel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж че-

рез три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ➔ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ➔ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ➔ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ➔ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ➔ **інформація, хроніка, ювілеї**