

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (17)
2011

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний медичний університет

Головний редактор

В. М. Запорожан

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), В. К. Гринь (Донецьк),
Д. Д. Зербіно (Львів), В. М. Казаков (Донецьк), Анелія Дімітрова Кліссарова (Болгарія),
Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ), В. А. Кордюм (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), А. М. Романенко (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса),
М. Д. Тронько (Київ), Чіттур Мохаммед Хабібупла (Індія),
Ральф Хусс (Німеччина), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 1 (17) 2011

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58
(048) 723-29-63

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвигун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов
А. В. Попов
О. А. Шамшуріна

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

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

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 17.05.2011.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 150 пр. Зам. 1515.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ПОРІВНЯЛЬНА СПАЗМОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ
ДРОТАВЕРИНУ, ПІНАЦИДИЛУ ТА ЙОГО АНАЛОГА
ФЛОКАЛІНУ
М. А. Мохорт, О. В. Пупишева 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ
ВИКИДУ ПИЛКУ РОСЛИНАМИ
В «ІДЕАЛЬНИХ УМОВАХ»
О. Б. Приходько, Т. І. Ємець 7

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ
МІКРОБНИХ ЦЕНОЗІВ ФАСОВАНОЇ
НЕГАЗОВАНОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ
ЛІКУВАЛЬНО-СТОЛОВОЇ ВОДИ
О. М. Хмелєвська, А. В. Мокієнко, С. І. Ніколенко 11

Оригінальні дослідження

ОЦІНЮВАННЯ МІСЦЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ
ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ
ЗА ДАНИМИ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ
СПЕКТРОСКОПІЇ КОНДЕНСАТУ ВОЛОГИ
ВИДИХУВАНОГО ПОВІТРЯ
Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, В. В. Шишкін 15

ПОКРАЩАННЯ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО
ДИХАННЯ У ХВОРИХ НА ІНТЕРМІТУЮЧУ
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
І. М. Григус 18

ЗАЛЕЖНІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ІНФІКУВАННЯ
ВІД ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ДІТЕЙ
З ВРОДЖЕНОЮ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ
М. В. Дубковська 22



Одеса
Одеський медуніверситет
2011

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

КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЯ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ О. О. Лосєв, І. Р. Діланян, К. О. Лосєва	26
РОЛЬ СПАДКОВИХ ФАКТОРІВ У ЕТІОЛОГІЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ В. Г. Марічереда	30
ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ ІЗ КИСЛОТОЗАЛЕЖНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ Л. А. Пономаренко, О. А. Лихолат, О. А. Пономаренко	33
КЛІНІЧНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПСЕВДОПОЛІПОЗУ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ І ХВОРОБІ КРОНА М. Р. Лозинська, Ю. С. Лозинський, О. О. Монько	37
БІОІНДИКАЦІЯ ІНТЕНСИВНОСТІ ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ФЕРТИЛЬНОСТІ ПИЛКОВИХ ЗЕРЕН РІЗНИХ РОСЛИН Л. С. Швець	41

Нові медико–біологічні технології

ОТРИМАННЯ АНТИТОКСИЧНИХ АНТИТІЛ ДО КОН'ЮГОВАНИХ ЕНТЕРОТОКСИНІВ <i>ESCHERICHIA COLI</i> Ю. С. Сухарєв, С. О. Гужвинська	45
DESIGN AND IMPLEMENTING AN INSTRUMENT FOR PSYCHOPHYSIOLOGICAL DIAGNOSIS (CASE OF ELECTRODERMAL ACTIVITY EDA) Daton Medenou, Marnie Vodounou	48

Огляди

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ С. П. Польова, Е. І. Богачов, Р. Ф. Макулькін	52
ФІБРИНОЛІТИЧНА ЛАНКА ГЕМОСТАЗУ Й ОКСИД АЗОТУ ЗА ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В. О. Куровська	57
ПАТОГЕНЕЗ РЕНАЛЬНИХ ДИСФУНКЦІЙ ПРИ МЕТАБОЛІЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И. А. Кузьменко, В. А. Кузьменко	62

Ювілеї

АКАДЕМІК М. Д. СТРАЖЕСКО ТА ЙОГО НАУКОВА СПАДЩИНА (до 135-річчя з дня народження М. Д. Стражеска) О. О. Якименко	67
--	----

МАГНУС БОГДАНОВИЧ БЛАУБЕРГ (до 145-річчя з дня народження) О. В. Шальнова-Козаченко	71
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ «ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ»	77

УВАГА!

Починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.); e-mail: vera@odmu.edu.ua.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 6 від 24.02.2011 р.*

До відома авторів!

Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

Передплатний індекс 08205

УДК 615.015.13;615.217.5;615.015.23

М. А. Мохорт, д-р мед. наук, проф.,
О. В. Пушишева

ПОРІВНЯЛЬНА СПАЗМОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ДРОТАВЕРИНУ, ПІНАЦИДИЛУ ТА ЙОГО АНАЛОГА ФЛОКАЛІНУ

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Спазм — патологічний стан, що характеризується стійким і довготривалим скороченням гладеньких м'язів. Спастичні реакції супроводжують значну кількість захворювань, основу фармакологічної терапії яких становлять спазмолітики [1]. За механізмом дії спазмолітичні препарати поділяють на нейротропні та міотропні [2].

Зважаючи на те, що спазм розвивається внаслідок надмірного скорочення гладеньком'язових клітин, широкого розповсюдження набули саме міотропні спазмолітики, що впливають на біохімічні внутрішньоклітинні процеси, зумовлюючи, таким чином, зменшення м'язового тонуусу [3].

Вміст кальцію всередині м'язової клітини та за її межами відіграє провідну роль у патогенезі спастичної реакції. За механізмом впливу на рівень кальцію та скоротливу активність гладеньком'язових клітин спазмолітичні препарати можна поділити на дві основні групи:

— засоби, що впливають на іонні канали (активатори калієвих і блокатори кальцієвих каналів);

— препарати, що змінюють активність внутрішньоклітин-

них ферментів (донатори оксиду азоту, інгібітори фосфодіестерази) [2].

Сучасні дані поглибленого вивчення вже відомих лікарських засобів групи міотропних спазмолітиків свідчать, що розвиток спазмолітичного ефекту різних груп препаратів має спільні ланки механізму дії.

Зокрема, донатори оксиду азоту [4–6] та інгібітори фосфодіестерази [7] сприяють нагромадженню в клітині вторинного посередника цГМФ, який через протеїнкіназу G активує калієві канали [8; 9]. Відкриття калієвих каналів призводить до гіперполяризації клітинних мембран і закриття потенціал-залежних кальцієвих каналів [10], унаслідок чого вміст внутрішньоклітинного кальцію зменшується, що призводить до розслаблення гладеньком'язової клітини.

Метою нашого дослідження, враховуючи спільні ланки механізму дії міотропних спазмолітиків, був порівняльний аналіз спазмолітичної активності дротаверину й активаторів АТФ-чутливих калієвих каналів пінацидилу та його фторованого аналога флокаліну.

Сьогодні дротаверин вважають класичним спазмолітиком, що широко використовується в клінічній практиці. Його спазмолітичні властивості зумовлені інгібуванням фосфодіестерази 4-го типу й опосередкованим впливом на калієві канали, а також на кальцій-кальмодуліновий взаємозв'язок [11].

Активатори АТФ-чутливих калієвих каналів зарекомендували себе як вазотропні препарати, однак останнім часом спектр їх спазмолітичної активності розширився і вони є перспективним класом сполук для лікування сечокам'яної хвороби, гіперактивності сечового міхура, захворювань дихальних шляхів [12].

Нова сполука флокалін є аналогом пінацидилу за структурою та фармакологічною активністю. Препарат виявляє кардіопротекторні, гіпотензивні властивості, але на відміну від пінацидилу є потенційною детрузороселективною сполукою [13].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження спазмолітичної активності дротаверину, пінацидилу та флокаліну дослі-

джували на сегментах грудної аорти та смужках сечового міхура шурів обох статей (лінія Вістар) масою 140–220 г. Після умертвіння тварин шляхом цервікальної дислокації ізольовану аорту та сечовий міхур розміщували в модифікованому розчині Кребса такого складу (в мМ/л): 132 NaCl; 4,7 KCl; 1,4 NaH₂PO₄; 1,05 MgCl₂; 2,5 CaCl₂; 16,3 NaHCO₃; 6,5 глюкози, рН 7,4 підтримували шляхом продування газовою сумішшю 5 % CO₂ / 95 % O₂. Ізольовані препарати очищували від жирової та сполучної тканини та розрізали на кільця завширшки 1–2 мм (аорту) або смужки завдовжки 4–5 мм та завширшки 1–2 мм (сечовий міхур).

Фрагменти аорти та сечового міхура фіксували в проточній камері на двох сталевих гачках із попереднім навантаженням 15 та 2,5 мН відповідно. Камеру перфузували розчином Кребса (1,5 мл/хв) з постійною температурою на рівні (37,0±0,5) °С.

Вихідне тонічне скорочення ізольованих фрагментів аорти та сечового міхура викликали відповідно до протоколу гіперкалієвим (60 ммоль/л) розчином чи розчином фенілефрину концентрацією 10–6 моль/л. Досліджувані сполуки використовували в концентраціях 10⁻⁸–3·10⁻³ моль/л.

Силу скорочувальних реакцій судин вимірювали в ізометричному режимі за допомогою емкісних тензометричних датчиків (ФТК-0.1). Запис скорочень здійснювали на персональному комп'ютері із застосуванням програми "DataTrax2" за допомогою аналогово-цифрового перетворювача ("WPI LabTrax 4/16", США).

Вимірювання амплітуди скорочень ізольованих препаратів проводили після стабілізації їх реакції на періодичну стимуляцію гіперкалієвим розчином Кребса (KCl, 60 мМ) протягом 40–60 хв. Величину дилататорних реакцій обчислювали у

відсотках відносно рівня максимального тонічного напруження в стаціонарній фазі (від 0 до 100 %).

Середню ефективну концентрацію (EC₅₀) та рівень максимального розслаблення (E_{max}) було розраховано на основі графічно побудованих кривих «доза–ефект», апроксимованих кривою Хіла.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за методом t-тесту Стьюдента для непарних вимірів. Розходження вважали статистично вірогідними по відношенню до дротаверину при p<0,05. Усі розрахунки проводили з використанням комп'ютерних програм "Origin 7.5" ("OriginLab Co.", США) та "Excel 2002" ("Microsoft", США).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження спазмолітичної активності дротаверину, пінацидилу та флокаліну на ізольованих кільцях аорти проводили на моделі гіперкалієвого спазму та адреностимуляції.

На тлі фенілефринової констрикції активатори калієвих каналів пінацидил (EC₅₀ (0,618±0,100) μМ, p<0,001; E_{max} (100,07±3,74) %) та флокалін (EC₅₀ (0,11±0,02) μМ, p<0,001; E_{max} (89,54±5,61) %, p<0,05) ефективніше усували спазм порівняно з дротаверином (EC₅₀ (26,80±3,52) μМ; E_{max} (113,60±5,19) %).

Реакція судин на дію флокаліну мала фазний характер: у

низьких концентраціях (0,01–10 μМ) спостерігалось розслаблення ізольованих кілець аорти шурів, а починаючи з концентрації 30 μМ було відмічено тенденцію до констрикції (рис. 1).

За умов K⁺-деполяризації рівень максимального розслаблення дротаверину та пінацидилу був майже однаковий (E_{max} (84,44±3,03) та (80,98±9,53) % відповідно), натомість флокалін продемонстрував меншу здатність усувати спазм (E_{max} (72,20±4,92) %). Про більшу чутливість судин до дії неселективного інгібітора фосфодіестерази свідчить і показник середньої ефективної концентрації, який дорівнював (5,16±0,57) μМ порівняно з (24,7±8,8) та (44,60±8,29) μМ для пінацидилу та флокаліну.

В експериментах на сечовому міхурі (рис. 2) було виявлено однаковий рівень ефективності пінацидилу (E_{max} (89,42±8,93) %; EC₅₀ (36,10±10,98) μМ) та флокаліну (E_{max} (81,24±6,28) %; EC₅₀ (23,30±6,63) μМ). Однак активатори калієвих каналів не приводили до повного усунення спазму, на відміну від дротаверину (E_{max} (107,47±5,21) %; EC₅₀ (7,72±1,15) μМ).

Слід відмітити, що на тлі гіперкалієвої констрикції ізольованої аорти та сечового міхура при використанні великих концентрацій (більше 30 μМ) флокаліну тенденції до констрикції, що була відмічена на попередньо скорочених фе-

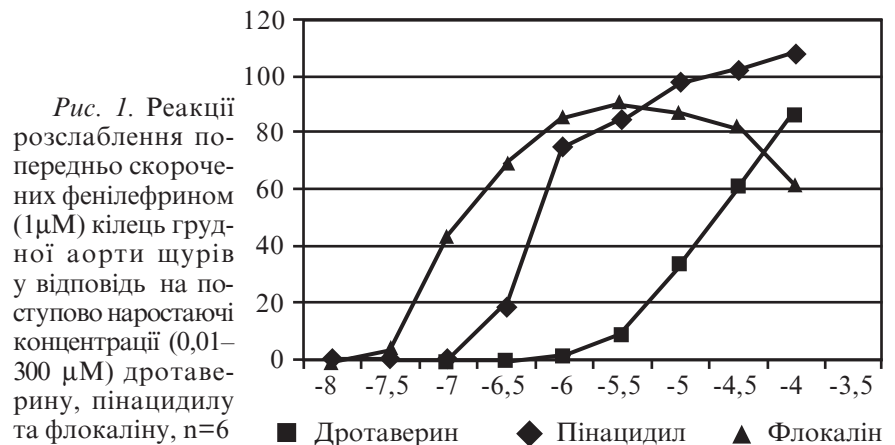


Рис. 1. Реакції розслаблення попередньо скорочених фенілефрином (1 μМ) кілець грудної аорти шурів у відповідь на поступово наростаючі концентрації (0,01–300 μМ) дротаверину, пінацидилу та флокаліну, n=6

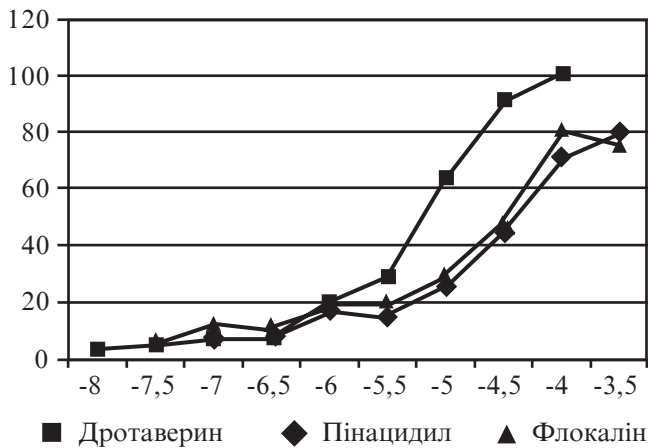


Рис. 2. Спазмолітична активність дротаверину, пінацидилу та флокаліну (0,01–1мМ) на ізольованих, попередньо скорочених гіперкалієвим (60 мМ) розчином Кребса, смужках сечового міхура щурів, n=6

нілефринином кільцях аорти, не спостерігалось. Враховуючи те, що середня ефективна концентрація активатора АТФ-чутливих калієвих каналів флокаліну на сечовому міхурі дорівнює 23,3 μМ, а на попередньо скорочених фенолефринином кільцях аорти спостерігається зменшення дилататорного ефекту у великих концентраціях, цей препарат потенційно може бути селективним спазмолітиком вісцеральних органів, зокрема сечового міхура.

У проведених експериментах були використані ізольовані препарати гладеньком'язових органів, що належать до двох функціональних типів — тонічні (аорта) та фазнотонічні (сечовий міхур). Отримані результати свідчать, що класичний інгібітор фосфодіестерази дротаверин здатний більш ефективно знімати спазм, викликаний неспецифічним констриктором (гіперкалієвим розчином), на відміну від специфічного α-адреноміметика фенолефрину, що й обумовлює часте використання дротаверину в клінічній практиці при спазмах вісцеральних органів і його меншу ефективність при вазоспазмах [5]. На відміну від дротаверину, пінацидил проявляв більшу активність за умов фенолефринового спазму та селективність по відношенню до судин. Фторований аналог пінацидилу флокалін був здатний досить ефективно знімати

спазм сечового міхура в концентраціях, в яких, на попередньо скорочених фенолефринином ізольованих кільцях аорти щурів, спостерігалась тенденція до констрикції.

Висновки

Таким чином, отримані дані свідчать про можливу селективність до окремих органів активаторів калієвих каналів порівняно з неспецифічною дією інгібіторів фосфодіестерази, що доцільно враховувати при використанні зазначених сполук у клінічній практиці та здійснюючи пошук нових спазмолітиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гуревич К. Г. Миотропные спазмолитики / К. Г. Гуревич, Е. Г. Лобанова // Consilium Provisorum. – 2001. – Т. 1, № 2. – С. 38–41.
2. Пчелинцев М. В. Спазмолитики: от клинической фармакологии до фармакотерапии / М. В. Пчелинцев // Лечащий врач. – 2008. – № 7. – С. 74–77.
3. Гуревич К. Г. Неспецифические миотропные спазмолитики: применение в современной медицинской практике / К. Г. Гуревич, Е. Г. Лобанова // Фарматека. – 2001. – № 8. – С. 40–47.
4. Evidence that different mechanisms underlie smooth muscle relaxation to nitric oxide and nitric oxide donors in the rabbit isolated carotid artery / F. Plane, K. E. Wiley, J. Y. Jeremy [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 1998. – Vol. 123. – P. 1351–1358.
5. Murphy M. E. Nitric oxide hyperpolarizes rabbit mesenteric arteries via ATP-sensitive potassium channels

/ M. E. Murphy, J. E. Brayden // Journal of Physiology. – 1995. – Vol. 486, N 1. – P. 47–58.

6. Ferdinandy P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning / P. Ferdinandy, R. Schulz, G. F. Baxter // Pharmacological Reviews. – 2007. – Vol. 59, N 4. – P. 418–458.

7. Boswell-Smith V. Phosphodiesterase inhibitors / V. Boswell-Smith, D. Spina, C. P. Page // British Journal of Pharmacology. – 2006. – Vol. 147, N S1. – P. S252–S257.

8. Physiological roles of K⁺ channels in vascular smooth muscle cells / E. A. Ko, J. Han, I. D. Jung, W. S. Park // J. Smooth Muscle Res. – 2008. – Vol. 44, N 2. – P. 65–81.

9. Guanylyl Cyclases and Signaling by Cyclic GMP / K. A. Lucas, G. Pitari, S. Kazeronian [et al.] // Pharmacological Reviews. – 2000. – Vol. 52, N 3. – P. 375–413.

10. Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells / T. F. McDonald, S. Pelzer, W. Trautwein, D. J. Pelzer // Physiol. Rev. – 1994. – Vol. 74, N 2. – P. 365–507.

11. Белоусов Ю. Б. Но-шпа: классика спазмолитической терапии / Ю. Б. Белоусов // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 15. – С. 669–674.

12. Jahangir A. KATP channel therapeutics at the bedside / A. Jahangir, A. Terzic // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 39, N 1. – P. 99–112.

13. Мохорт Н. А. Модуляция сократительной активности мочевого пузыря и сосудов новыми фторсодержащими аналогами пинацидила / Н. А. Мохорт, Л. М. Ягупольский, И. В. Лимаренко // Биомедицинский журнал. – 2005. – Т. 6. – С. 725–742.

ПОРІВНЯЛЬНА СПАЗМОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ДРОТАВЕРИНУ, ПІНАЦИДИЛУ ТА ЙОГО АНАЛОГА ФЛОКАЛІНУ

В експериментах *in vitro* на ізольованих кільцях аорти та сечового міхура щурів вивчена спазмолітична активність інгібітора фосфодіестерази дротаверину й активаторів калієвих каналів пінацидилу та флокаліну. Встановлено, що пінацидил був найбільш ефективним на попередньо скорочених фенілефріном ізольованих кільцях аорти (EC_{50} $(0,618 \pm 0,100)$ μM); флокалін в концентрації $(23,30 \pm 6,63)$ μM викликав 50 % розслаблення смужок сечового міхура, не проявляючи значної активності на судинах. Дротаверин був найбільш ефективним за умов неспецифічної констрикції ізольованих гладеньком'язових препаратів. Отримані результати доцільно враховувати при використанні зазначених препаратів у клінічній практиці.

Ключові слова: дротаверин, пінацидил, флокалін, міотропні спазмолітики, *in vitro*, аорта щурів, сечовий міхур щурів.

COMPARATIVE SPASMOlyTIC ACTIVITY OF DROTAVERIN, PINACIDIL AND ITS FLUORINATED ANALOG FLOCALIN

In the *in vitro* experiences on the isolated rat aortic rings and urinary bladder strips the spasmolytic activity of the phosphodiesterase inhibitor drotaverine and the ATP-sensitive (K_{ATP}) potassium channel openers pinacidil and flocalin were studied. It was found that the K_{ATP} potassium channel opener pinacidil was the most effective in the phenylephrine precontracted isolated rat aortic rings (EC_{50} (0.618 ± 0.100) μM); the flocalin caused 50% relaxation of urinary bladder strips at concentration (23.30 ± 6.63) μM and has no considerable effect on the vessels. The phosphodiesterase inhibitor drotaverin was the most effective at nonspecific constriction of isolated smooth muscle preparations. Our results can be taken into account when these drugs are used in clinic.

Key words: drotaverin, pinacidil, flocalin, myotropic spasmolytics, *in vitro*, rat aorta, rat urinary bladder.

УДК 614.715

О. Б. Приходько, канд. фарм. наук, доц.,

Т. І. Ємець, канд. фарм. наук, доц.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ВИКИДУ ПИЛКУ РОСЛИНАМИ В «ІДЕАЛЬНИХ УМОВАХ»

Запорізький державний медичний університет

У наш час важливою проблемою є запобігання масовим загостренням алергічних реакцій, значна частина яких обумовлена рослинним пилком. Для запобігання поленовим алергіям — полінозам і бронхіальній астмі — необхідний комплекс профілактичних дій, розробка якого неможлива без дослідження закономірностей викиду пилку рослинами (палінації), тому актуальності набуває така проблема, як статистично вірогідна обробка даних багаторічних аеробіологічних спостережень. Зазвичай вона включає визначення середніх показників, які характеризують палінацію. Наприклад, у Європейській базі аероалергенного спостереження використовують такі показники [1]: старт, пік, фініш та ін.

Але при усередненні добових багаторічних показників

виникають певні труднощі, які пов'язані з тим, що кожен рік має свої особливості палінації, які не збігаються. Так, при узгаляненні не піків, що не збігаються, шляхом визначення середньоарифметичної добової концентрації пилку за декілька років неможливо оцінити максимальні показники. Також не буде відповідати дійсності і термін палінації, він буде подовжений за рахунок років, коли палінація починалася раніше і коли затримувалася.

У сучасній літературі відсутня інформація про статистичну обробку та виявлені закономірності палінації, не визначені методологічні підходи щодо встановлення взаємозв'язку між рівнем пилку в повітрі й ендегенними особливостями палінації та умовами погоди. На наш погляд, це пов'язано з неможливістю викорис-

тання стандартних підходів. Для аналізу даних багаторічних спостережень необхідно застосовувати відповідні методи статистичних досліджень, які дозволять обробити результати з подальшою можливістю використання в алергології, але таку обробку в літературі знаходимо дуже рідко.

Пауль Комтоїс проаналізував дані аеропалінологічного моніторингу за 11 років, що становило 4070 днів. Він порівняв розподіл пилку у часі з нормальним (Гауссовим) розподілом і довів, що за рахунок різких стрибків концентрації пилку реальні дані далекі від нормального розподілу. Також він наголосив на постійній асиметрії реальних показників і запропонував використовувати гамма-розподіл як такий, що краще описує динаміку концентрації пилку у повітрі [2].

Кармен Галан (зі співавторами) у 2000 р. використовувала методи статистики при аналізі добової палінації злакових, кропивоцвітів і дуба в Англії [3]. А у 2005 р. разом із Санчез Меса надрукувала результати статистичної обробки 21-річних досліджень пилку злаків і метеорологічних даних. Вони використали кластерний аналіз, за допомогою якого 21 рік спостережень був поділений на 3 частини, згідно з їх потенційним алергеним вантажем, і визначені особливості середземноморського клімату, пов'язані з погіршенням аеропалінологічної ситуації. На основі лінійного дискримінантного аналізу була побудована модель для передбачення інтенсивності сезону палінації злаків у Середземномор'ї [4].

Методи параметричної статистики при аналізі даних палінації амброзії використовували Ласло Макра в Угорщині [5]. Він аналізував ступінь відповідності отриманих даних результатам багаторічних спостережень.

На 8-му Міжнародному конгресі з аеробіології, який проходив у серпні 2006 р. в Швейцарії, була створена «Робоча група з аналізу даних», метою якої була розробка методів статистичного аналізу, у тому числі і можливе використання нормального розподілу. Результати досліджень викладені у статті «Дані не тільки в аеробіології: наскільки є нормальним нормальний розподіл?» [6]. Автори вважають, що нормальний розподіл найбільш адекватно характеризує палінацію, але має багато недоліків, тому що на палінацію впливає безліч факторів, і наводять можливі шляхи математичного моделювання палінації взагалі.

До факторів, які впливають на концентрацію пилку у повітрі, належать метеоумови, з яких найбільш значущі вітер, опади, інтенсивність сонячно-

го випромінювання, вологість і температура. Їх зміна позначається на палінації, що значно модулює її, але для прогнозування аероалергенної ситуації треба знати базові показники, тобто палінація відбувається як би в «ідеальних умовах», коли погода не впливає на концентрацію пилку. Визначившись із цим, можна вивчати, на скільки різні фактори погоди здатні її змінити.

Метою нашого експериментального дослідження був аналіз палінації в «ідеальних умовах». Для цього було необхідно створити постійні умови для вегетації та цвітіння рослин і визначити, як буде змінюватися концентрація пилку в їх оточенні під час цвітіння.

Матеріали та методи дослідження

Провести закритий експеримент майже неможливо, тому вивчали цвітіння у період, який не збігався з цвітінням рослин у природі. Для цього кущі амброзії (*Ambrosia artemisiopholia* L.) ще до цвітіння тримали у приміщенні, з них вилучали квітконосні пагони, що приводило до розгалуження та відтворення нових пагонів із квітами. Таким чином нам вдалося затримати початок цвітіння на кілька місяців. Цвітіння амброзії спостерігали з 26 грудня 2009 р. по 16 січня 2010 р. Цвітіння вільхи (*Alnus glutinosa* L.), в'язу (*Ulmus leavis* Pall.) і берези (*Betula pendula* L.) вивчали з 14 по 30 березня 2010 р. Для цього використовували живці довжиною 50–70 см із квітковими бруньками, які швидко розкрилися у теплі. Зазвичай в'яз і береза цвітуть у квітні, а вільха у нас відсутня. Рослини були ізольовані від впливу навколишніх факторів — розміщені у теплому приміщенні під витяжкою. Були створені штучні умови, які необхідні для нормальної вегетації даних рослин: температура — 22–25 °С, відносна во-

логість — 40–70 % (контролювали за допомогою психометра), довжина світлового дня — 16 год (створювали за допомогою ламп із таймером). Оновлення повітря здійснювалося за допомогою витяжки, циркуляція — за допомогою трьох вентиляторів потужністю близько 2 Вт, які створювали постійний помірний вітер навколо рослин. Дані щодо кількості пилку у повітрі визначали приладом для моніторингу [7].

Щоб запобігти впливу суб'єктивного фактора при визначенні та забезпечити рандомізацію експерименту, для нумерації препаратів використовували шифр згідно з таблицею випадкових чисел.

Для аналізу використовували можливості “MS Excel” і “Statistica 6”. Для оцінки відповідності отриманого результату нормальному розподілу використовували критерії узгодженості Колмогорова і Пірсона (χ^2). Критерій Колмогорова — непараметричний критерій, найчастіше використовується для порівняння розподілів, але χ^2 можна наочно представити по кожному елементу вибірки, що дасть змогу зробити висновки щодо отриманих результатів.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані дані наведені у табл. 1 (великі числа округлені). Концентрація пилку з першої до сімнадцятої доби експерименту кожного з чотирьох видів рослин наведена у послідовності: середньодобова концентрація зерен у кубометрі (пилко), нормальна концентрація, згідно з Гауссовим розподілом, тієї ж кількості пилку (норм.), χ^2 — відношення квадрата різниці «норм.» — «пилко» до «норм.». Нижній рядок — сума. У табл. 2 наведено основні характеристики отриманих розподілів. На рис. 1 концентрація пилку амброзії, вільхи, в'язу та берези наведе-

Таблиця 1

Концентрація пилку, така ж сама кількість пилку за нормальним розподілом та χ^2 амброзії, вільхи, в'яза та берези з 1-го по 17-й день експерименту

№	Амброзія			Вільха			В'яз			Береза		
	пиллок	норм.	χ^2	пиллок	норм.	χ^2	пиллок	норм.	χ^2	пиллок	норм.	χ^2
1	14	51	27,1	55	58	0,2	1	10	7,8	2	5	2,1
2	121	97	6,0	135	121	1,7	10	31	13,8	13	16	0,6
3	192	167	3,6	221	216	0,1	56	74	4,5	36	40	0,4
4	366	265	38,9	375	334	5,0	174	139	8,7	76	80	0,2
5	452	383	12,6	471	446	1,4	262	201	18,6	133	133	0,0
6	537	506	1,9	545	513	2,0	246	223	2,4	205	180	3,3
7	592	612	0,6	495	510	0,5	185	191	0,2	213	201	0,7
8	535	677	29,8	410	438	1,8	86	125	12,3	202	184	1,8
9	674	685	0,2	310	325	0,7	24	63	24,5	133	138	0,2
10	520	634	20,5	189	208	1,7	22	25	0,3	66	85	4,2
11	485	537	5,0	93	115	4,1	8	7	0,0	30	43	3,8
12	495	416	15,2	49	55	0,6	3	2	1,0	5	18	9,1
13	364	294	16,5	25	23	0,3	6	0	106	1	6	4,2
14	224	191	5,8	12	8	2,0	5	0	5892	5	2	6,6
15	117	113	0,1	8	2	12,5	5	0	5677	3	0	17,9
16	59	61	0,1	9	1	107	0	0	0,0	4	0	215
17	36	30	1,1	7	0	315	1	0	44 937	6	0	3249
Σ	5783		185	3409		457	1094		51 404	1133		3519

Таблиця 2

Характеристики отриманих розподілів

Показник	Амброзія	Вільха	В'яз	Береза
Пиллок	5783	3409	1094	1133
Середнє	8,6	6,4	5,9	7,1
Дов. інт. -95 %	8,5	6,4	5,8	6,9
Дов. інт. +95 %	8,7	6,5	6,0	7,2
Медіана	9	6	6	7
Мода	9	6	5	7
Частота моди	674	545	262	213
Квартиль нижній	6	5	5	6
Квартиль верхній	11	8	7	8
Процентиль 10	4	3	4	4
Процентиль 90	13	10	8	10
Стандартне відхилення (σ)	3,3	2,6	2,0	2,2
Асиметрія	0,09	0,46	1,41	0,74
Ексцес	-0,66	0,60	4,25	2,45

на послідовно у вигляді гістограми за кожну добу спостереження з поміткою помилки, яка становить 10 % (помилка вимірювання пилкоуловлювача). Графіками зазначена така ж сама кількість пилку кожного виду згідно з нормальним розподілом. На перший погляд, згідно з прийнятими критеріями, розподіл пилку не відповідає нормальному, але при порівнянні його з розподілом, який спостерігається у природі [8], бачимо, що він значно наблизився до нормально-

го. Щодо амброзії, то отриманий результат має бімодальний вигляд, що могло бути наслідком неодноточного початку цвітіння. Розподіл симетричний і з негативним ексцесом (максимальні значення нижчі, ніж очікувані), але внаслідок різниці отриманих і очікуваних даних на 4, 8, 10-й та інші дні спостереження маємо суму $\chi^2=185$. Для визнання того, що отриманий результат відповідає нормальному розподілу з вірогідністю 90 %, ця сума не повинна бути більше

9 при 16 ступенях свободи (17 днів — 1). Зазвичай амброзія цвіте довше, але у нашому випадку рослини почали засихати, що змусило нас припинити дослідження 16 січня. Інший результат був отриманий при цвітінні вільхи, в'яза та берези. Він більш асиметричний, із значним позитивним ексцесом. Сума χ^2 також значна, але внаслідок наявності пилку, який зустрічається поза 3σ (стандартне відхилення), цей момент потребує обговорення та подальших досліджень. Зупинимося на цьому. Закон трьох сигм твердить, що вірогідність варіанта поза 3σ становить 0,0027, що є дуже малою величиною, але зустріти пиллок після цвітіння можна і після часу у 3σ . Щодо експерименту, наприклад, максимум пилку в'яза (медіана) спостерігався на 6-ту добу, $\sigma=2$, тобто після $6 + 3 \cdot 2 = 12$ діб пиллок у повітрі повинен бути відсутній, але це не так. Вочевидь, є два процеси, які спричинюють асиметрію показників і модулюють із нормального гамма-розподіл. Перший — результат фізіологічних особливостей рослини. Він не може абсолютно збігатися з нормальним розподілом викиду пилку, який залежить не від математичних закономірностей, а від динаміки дозрівання у пиляках кожного виду рослини (асиметрія різних видів не збігається). Другий — результат нагромадження пилку в оточенні рослин. Імовірність упіймати пиллок до того, як він покинув пиляк, дорівнює нулю, а от імовірність упіймати пиллок у тривалий термін після цвітіння залишається високою. На наш погляд, розглядати їх потрібно окремо для кожного виду рослин. При аналізі розподілу у межах $\pm 2\sigma$, у випадку ранньоквітучих рослин показники значно наближаються до нормального розподілу. Так, у берези при аналізі тільки 13 днів: 1115 зерен, $\sigma=1,98$, $\chi^2=5,65$, $p = 0,99$.

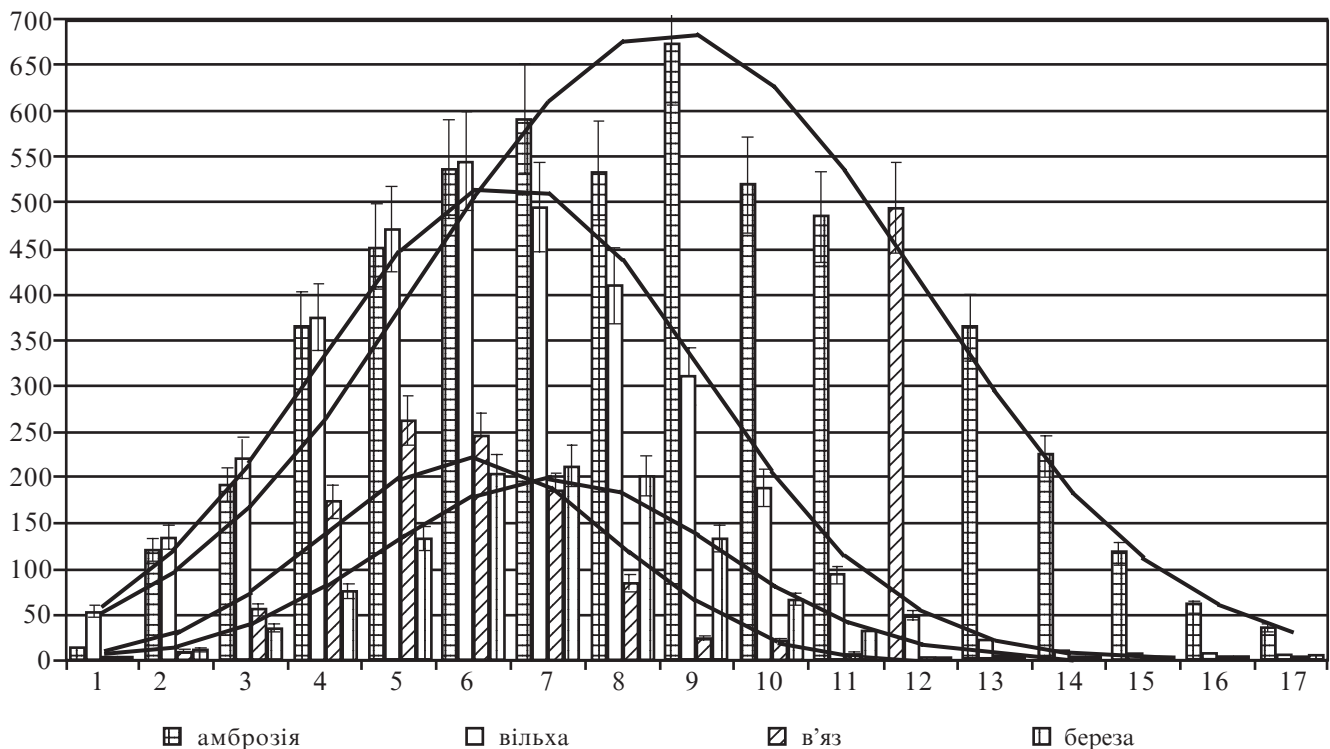


Рис. 1. Середньодобова концентрація пилку (зерен на кубометр повітря) і нормальний розподіл тієї ж кількості пилку за днями експерименту

Висновки

За відсутності змін оточуючих факторів палінація наближається до нормального розподілу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *European aeroallergen network* [Електронний ресурс] Режим доступу : <http://www.univie.ac.at/ean/index.html>
2. Comtois P. The gamma distribution as the true aerobiological probability density function (PDF) / P. Comtois // *Aerobiologia*. – 2000. – Vol. 16, N 2. – P. 171–176.

3. *Comparison of two pollen counting methods of slides from a hirst type volumetric trap* / P. Cariñanos, J. Embertin, C. Galán, E. Dominguez-Vilches // *Aerobiologia*. – 2000. – Vol. 16, N 3/4. – P. 339–346.

4. Sánchez M. The use of discriminant analysis and neural networks to forecast the severity of the Poaceae pollen season in a region with a typical Mediterranean climate / J. A. Sánchez Mesa, C. Galán, C. Hervás // *International Journal of Biometeorology*. – 2005. – Vol. 49, N 6. – P. 355–362.

5. *The history and impacts of airborne Ambrosia (Asteraceae) pollen in Hungary* / L. Makra, M. Juhasz, R. Be-

czy, E. Borsos // *Grana*. – 2005. – Vol. 44. – P. 57–64.

6. *Data, not only in aerobiology: how normal is the normal distribution?* / E. Limpert, J. Burke, C. Galan [et al.] // *Aerobiologia*. – 2008. – Vol. 24, N 3. – P. 121–124.

7. *Пам. 31216 України, МПК (2006) АОІК55/00. Пристрій для визначення пилку та спор у повітрі* / Приходько О. Б. // *Промислова власність*. – 2008. – Бюл. № 6.

8. *Приходько А. Б. Аэроаллергический календарь и основные продуценты пыльцы Запорожья* / А. Б. Приходько, Т. И. Емец, Е. Д. Кузнецова // *Довкілля та здоров'я*. – 2009. – № 4. – С. 29–33.

УДК 614.715

О. Б. Приходько, Т. І. Ємець
ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ВИКИДУ
ПИЛКУ РОСЛИНАМИ В «ІДЕАЛЬНИХ УМОВАХ»

Прогнозування аероалергенної ситуації для запобігання загостренням полінозів і бронхіальної астми потребує знань закономірностей викиду пилку рослинами. У роботі наведені результати вивчення викиду пилку в постійних оточуючих умовах. Показано, що за відсутності сторонніх факторів розподіл пилку в часі наближається до нормального (Гауссового).

Ключові слова: аеробіологія, пилок, поліноз.

UDC 614.715

О. В. Приходько, Т. І. Yemets
INVESTIGATION OF THE LAWS OF PLANTS' POLLEN DISPERSION IN "IDEAL CONDITIONS"

Prevention of exacerbation of pollinosis and bronchial asthma requires prognosis of aero-allergic condition that needs knowledge of the pollen dispersion laws. The investigation of pollen dispersion is given in this reference. It's mentioned that under absence of extraneous factors approaches the pollen distribution to the normal (Gaussian) in time.

Key words: aerobiology, pollen, pollinosis.

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ МІКРОБНИХ ЦЕНОЗІВ ФАСОВАНОЇ НЕГАЗОВАНОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ЛІКУВАЛЬНО-СТОЛОВОЇ ВОДИ

*Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації
 та курортології Міністерства охорони здоров'я України, Одеса*

Вступ

Однією із загальновідомих ознак сьогодення є ріст споживання підземних мінеральних вод, об'єм ринку яких у 2010 р. становив приблизно 2 млрд л. Це обумовлює необхідність підвищення контролю їх якості, у тому числі автохтонної (суто специфічної природної непатогенної) та алохтонної (санітарно-показової, зокрема, умовно-патогенної) мікробіоти [1].

У контексті гігієнічної оцінки мінеральних вод особливо важливим є адекватний мікробіологічний контроль готової продукції, оскільки її інфікування небезпечно для певних категорій населення, які узагальнюються в так звані групи ризику (діти, люди похилого віку, особи з тими чи іншими явищами імунодефіциту тощо) [2].

Аналіз даних літератури щодо висіюваності санітарно-показових мікроорганізмів із фасованих мінеральних вод в Україні та за кордоном свідчить про значущість проведення оцінки рівнів їх біологічної контамінації [3–6].

Окрім того, для виключення ризику погіршення якості вод у процесі тривалого зберігання необхідно вивчати автохтонну мікробіоту. Наприклад, сульфатвідновлювальні бактерії сприяють появі у воді сірководню; тіонові бактерії — стійкої опалесценції завдяки утворенню колоїдної сірки [7–9].

Згідно з вимогами Директиви 2009/54/ЄС [10], мінеральні води не підлягають будь-якій обробці, яка здатна змінити або знищити автохтонні мікроорганізми. Згідно зі статтею 5 цієї Директиви, після фасування у пляшки загальна кількість колоній бактерій природної мінеральної води не повинна перевищувати 100 колонієутворювальних одиниць (КУО) в 1 см³ при температурі 20–22 °С через 72 год та 20 КУО в 1 см³ при температурі 37 °С через 24 год.

Мета: гігієнічна оцінка динаміки мікробних ценозів фасованої мінеральної природної лікувально-столової негазованої води «Куяльник» упродовж терміну зберігання 16 міс.

Об'єкт досліджень: фасована мінеральна природна лікувально-столова вода негазована «Куяльник» у поліетиленових пляшках місткістю 1,5 дм³.

Матеріали та методи дослідження

Кількість мікроорганізмів еколого-фізіологічних груп (автохтонні мікроорганізми) та санітарно-показових (алохтонні мікроорганізми) в мінеральних водах виявляли методом посіву на щільні та рідкі поживні середовища [11–13].

Кількість сапрофітних і споруотворювальних бактерій визначали на поживному агарі; олігокарботрофних — на середовищі Горбенко, дріжджів, плісневих грибів — на середовищі Сабуро; актиноміцетів —

на середовищі Країнського; стрептоміцетів — на середовищі з органічним азотом; гетеротрофних бактерій — продуцентів амінокислот — на модифікованому середовищі Вербіної; амілолітичних — на крохмальному агарі; залізоокиснювальних і марганецьокиснювальних — за методикою Svorcova; маслянокислих — на середовищі Бейеринка; жиророзщеплювальних — на середовищі Селібера; метанутворювальних — на середовищі Баркера; вуглеводнеокиснювальних — на середовищі Таусона; сульфатвідновлювальних (*Desulfovibrio desulfuricans*) — на середовищі Штурм; тіонових (*Thiobacillus thio-parus*) — на середовищі Бейеринка; амоніфікувальних — на поживному бульйоні; денітрифікувальних — на середовищі Гільтая.

Кількість життєспроможних мікроорганізмів оцінювали за вмістом КУО в 1 см³ води.

Санітарно-показові мікроорганізми визначали так: загальні коліформні бактерії — на лактозо-пептонному середовищі (ЛПС), Ендо, напіврідкому ЛПС; *Pseudomonas aeruginosa* — на цетилпіридинійхлоридному (ЦПХ) агарі, Кінг А, Х'ю-Лейфсона та поживному агарі; загальне мікробне число (ЗМЧ) — на поживному агарі.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами досліджень хімічної лабораторії, мінераль-

Результати моніторингу висіюваності таксономічних груп мікроорганізмів мінеральної природної лікувально-столової води «Куяльник» негазованої на щільних поживних середовищах, КУО/см³

Мікроорганізми	Місяць зберігання																
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Сапрофітні бактерії — продуценти каталази	1,8·10 ²	64·10 ²	9,6·10 ¹	4,0	3,0	3,0	0	0	1,0	0	7,0	0	8,5·10 ¹	5,6·10 ¹	0	6·10 ¹	7,0
Мікроорганізми, які засвоюють органічний азот	3,3·10 ²	1,8·10 ³	0	5,8·10 ²	1,8·10 ³	5·10 ¹	0	1,1·10 ³	0	8,9·10 ¹	0	0	4,0	5,0	0	3,7·10 ¹	0
Олігокарботрофні бактерії	1,7·10 ²	8,1·10 ²	1,6·10 ²	6,4·10 ²	3,4·10 ³	5·10 ¹	9,6·10 ²	1,6·10 ³	0	0	1,7·10 ¹	0	7,0	6,8·10 ²	0	1·10 ²	1,0
Гетеротрофні бактерії — продуценти амінокислот	0	0	0	1,0	2,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Амілолітичні	2,0	6·10 ¹	0	0	0	3,0	0	0	0	0	0	1,0	0	0	0	1·10 ¹	0
Залізоокиснювальні	0	3,5·10 ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

на природна лікувально-столова вода «Куяльник» (далі вода) за своїм складом є хлоридною натрієвою із загальною мінералізацією 3–4 г/дм³. Тип води, формула її хімічного складу та санітарно-хімічний стан упродовж терміну зберігання (16 міс.) не змінювалися і відповідали вимогам ДСТУ 878-93 [14].

Результати досліджень таксономічних груп мікроорганізмів води свідчать про суттєві коливання їх якісного та кількісного складу (табл. 1).

Максимальну кількість сапрофітів (6,4·10² КУО/см³) спостерігали після першого місяця зберігання, відсутність росту — на 6, 9, 11-му місяці. Чисельність олігокарботрофних бактерій дещо знизилась у 1-й день дослідження, у подальшому їх кількість значно перевищувала кількість сапрофітів. Це перевищення характерне для вод, які не забруднені органічними відходами.

Мікроорганізми, які засвоюють органічний азот, інтенсивно розвивалися на 1, 4, 7-му місяці, однак їх ріст не виявлено на 2, 6, 8, 10, 11, 14-му місяці. Незначну кількість і несистематичне висіювання (у день відбору, після 1, 5, 11, 15-го місяця) спостерігали в амілолітичних бактерій. Гетеротрофні бактерії — продуценти амінокислот — почали реєструвати лише після 3-го місяця зберігання, їх кількість становила 1 КУО/см³, а після 4-го місяця — 2 КУО/см³, в останні місяці дослідження їх росту не спостерігали. Залізоокиснювальні мікроорганізми зареєстровано тільки після 1-го місяця зберігання.

Виявлено відсутність у воді актиноміцетів, стрептоміцетів, дріжджів, плісневих грибів, які здатні погіршувати органічні показники; мікобактерій (показників забруднення водоносного горизонту органічними відходами), споротворювальних, марганецьокиснювальних.

Інтенсивність розвитку представників різних еколого-фізіологічних груп оцінювали у балах за такою шкалою: виявлення росту на 5-ту добу відповідає 5 балам, на 10-ту — 4, на 20-ту — 3, на 40-ву — 2 та на 60-ту — 1 балу [11]. Результати подано на рис. 1.

Як видно із представлених даних, для маслянокислих бактерій (продуцентів масляної кислоти) ріст оцінено у 5 балів — на 1, 4, 5, 12, 14-му місяці та в день посіву; не висіювалися дані бактерії на 6, 7, 9, 11, 13-му місяці зберігання. Жиророзщеплювальні бактерії розвивалися менш інтенсивно і були оцінені у 5 балів лише на 13-й місяць; не висіювалися на 4, 5, 7, 12, 14, 15-му місяці зберігання. Метанутворювальні мікроорганізми (продуценти метану, СО₂ і вітаміну В₁₂) було оцінено у 5 балів на 1, 2, 3, 4, 5, 14-му місяці зберігання, не висіювалися на 7, 8, 11, 13-му місяці. Постійно фіксували коливання інтенсивності росту тіонових бактерій — від 2 до 5 балів: максимальною вона була на 2, 3, 14-му місяці зберігання.

Упродовж усього дослідження фіксували стабільно інтенсивний ріст амоніфікувальних аеробів та анаеробів. Амоніфікувальні аероби продукували NH₃ впродовж 16 міс. дослідження, продукування H₂S реєстрували на 5, 8, 12, 15-му місяці зберігання. Амоніфікувальні анаероби сприяли виділенню H₂S лише при посіві в день відбору з інтенсивністю у 4 бали.

Денітрифікувальні бактерії (обумовлюють процеси міграції азоту в мінеральних водах і впливають на вивільнення водної маси від нітратів і нітритів) реєстрували до 2-го місяця зберігання. Вуглеводнеокиснювальні мікроорганізми зафіксовано до 3-го місяця зберігання, сульфатвідновлювальні — лише в день відбору. Константовано відсутність росту целюлозоруйнівних аеробів й анаеробів.

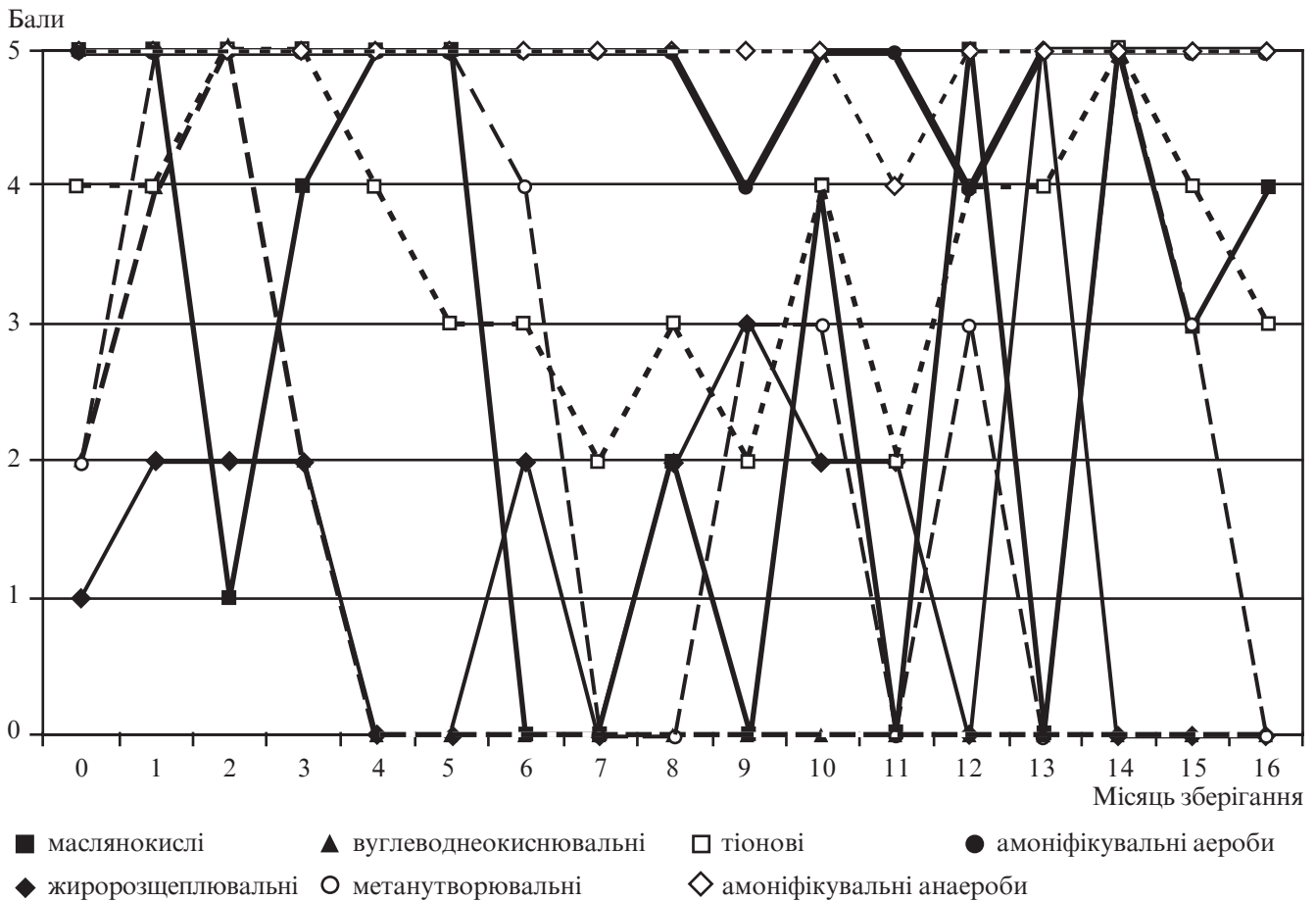


Рис. 1. Порівняльна оцінка інтенсивності росту еколого-трофічних груп мікроорганізмів мінеральної природної лікувально-столової негазованої води «Куяльник»

За санітарно-мікробіологічними показниками мінеральна природна лікувально-столова негазована вода «Куяльник» відповідає чинним вимогам до якості природних мінеральних вод [14].

Слід зазначити, що значущість гігієнічної оцінки мікробіоти мінеральних вод викликана не тільки її поширеністю, але і здатністю впливати на бальнеологічні властивості конкретної води. Так, мінеральні води, окрім загальноукріплювальної та імуномодулюючої дії, можуть специфічно впливати на перебіг деяких хвороб, що обумовлено їх антиспастичним, гіпотензивним, знеболювальним, гемопластичним і трофічним впливом. Ця біологічна дія мінеральних вод значною мірою залежить від продуктів метаболізму їх

мікробних ценозів (цукри, аміноцукри, амінокислоти), які становлять близько 1 % усієї маси органічних речовин [15]. У підземних водах виявляються амоніфікувальні, денітрифікувальні, тіонові, воденьокиснювальні, метанокиснювальні, маслянокислі, сульфатвідновлювальні, воденьпродукуючі, метанутворювальні та інші бактерії [16–20].

Враховуючи, що мікробіота, яка є у природній мінеральній воді, не повинна змінюватися під впливом будь-яких обставин [10], слід зазначити таке. При порівнянні висіюваності автохтонної мікробіоти мінеральної води «Куяльник» залежно від термінів зберігання встановлено, що впродовж трьох місяців у воді реєструвалася мікробіота, яка притаманна їй у природному стані.

Це сапрофітні бактерії-продуценти каталази, мікроорганізми, які засвоюють органічний азот, олігокарботрофні бактерії, амоніфікувальні (аероби, анаероби), маслянокислі, жиророзщеплюючі, метанутворювальні, вуглеводнеокиснювальні, тіонові бактерії (*Thiobacillus thioparus*). До 16-го місяця зберігали свою життєздатність амоніфікувальні аероби та анаероби, маслянокислі та тіонові бактерії.

Висновки

Отримані результати засвідчують повну збереженість якісного стану хлоридної натрієвої фасованої мінеральної природної лікувально-столової негазованої води «Куяльник» за вимогами нормативних документів і Директиви 2009/54/ЄС упродовж 3 міс. зберігання.

Це обумовлює необхідність відповідного скорочення чинних термінів придатності до споживання фасованих мінеральних лікувально-столових негазованих вод.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Порядок* здійснення медико-біологічної оцінки якості та цінності природних лікувальних ресурсів / К. Д. Бабов, Т. А. Золотарьова, Б. А. Насібуллін [та ін.]. – К. : КІМ, 2008. – 176 с.

2. *Guidelines for drinking water quality* // World Health Organisation. – The 3rd ed. – Vol. 1. Recommendations. – Geneva, 2004. – 495 p.

3. *Ніколенко С. І.* Динаміка висіювання санітарно-показових мікроорганізмів з газованих та негазованих фасованих мінеральних вод / С. І. Ніколенко, О. М. Хмелевська, А. В. Мокиєнко // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни : наук.-практ. конф. : матеріали. – Львів, 2008. – С. 365–367.

4. *Tsai G.* Microbiological evaluation of bottled uncarbonated mineral water in Taiwan / G. Tsai, S. Yu // *Int. J. Food Microbiol.* – 1997. – Vol. 37, N 7. – P. 137–143.

5. *Korzeniewska E.* Microbiological quality of carbonated and non-carbonated mineral water stored at different temperatures / E. Korzeniewska, Z. Filipkowska, S. Domeradzka // *Pol. J. Microbiol.* – 2005. – N 54. – P. 27–33.

6. *Influence of autochthonous bacteria on the longevity of Escherichia coli in bottled mineral water* / R. Duclezeau, J. Nicolas, J. Galpin [et al.] // *Sciences des aliments.* – 1984. – N 4. – P. 585–593.

7. The bacterial flora of non-carbonated natural mineral water from the

springs to reservoir and glass and plastic bottles / T. Bischofberger, S. Cha, R. Schmitt [et al.] // *Int. J. Food Microbiol.* – 1990. – Vol. 11, N 1. – P. 51–71.

8. *Loy A.* Diversity of Bacteria Growing in Natural Mineral Water after Bottling / A. Loy, W. Beisker, H. Meier // *Applied and Environmental Microbiology.* – 2005. – Vol. 71, N 7. – P. 3624–3632.

9. *Нікіпелова О. М.* Фізико-хімічний склад і мікробний ценоз мінеральних вод України, які містять умовно есенціальні мікроелементи: бор та кремній / О. М. Нікіпелова, С. І. Ніколенко, Л. Б. Солодова // Український бальнеологічний журнал. – 2001. – № 4. – С. 59–63.

10. *Directive 2009/54/EC of the European Parliament and of the council of 18 June 2009 on the exploitation and marketing of natural mineral waters (Recast) (Text wwith EEA relevans)* [Електронний ресурс]. – Режим доступа : http://www.fsai.ie/uploaded.Files/Legislation_Links/Water/Dir_2009_54.pdf

11. *Ніколенко С. І.* Посібник з методів контролю природних мінеральних вод, штучно-мінералізованих вод та напоїв на їх основі. Ч. 2. Мікробіологічні дослідження / МОЗ України ; УкрНДІМРтаК / С. І. Ніколенко, С. М. Глуховська, М. Л. Померанец. – Одеса : Юнеско-соціо, 2002. – 32 с.

12. Продукты пищевые. Метод определения дрожжей и плесневых грибов: ГОСТ 10444. 12-88. [Введ. 01.01.90]. – М. : Изд-во стандартов, 1988. – 10 с. – (Государственный стандарт Союза ССР).

13. Санітарно-мікробіологічний контроль якості питної води : метод. вказівки : Наказ МОЗ України № 60 від 03.02.2005 р. // Збірник нормативно-правових документів МОЗ України. – 2005. – № 2. – С. 52–82.

14. Води мінеральні фасовані. Технічні умови : ДСТУ 878-93. – [Чинний від 1995-01-01]. К. : Держстандарт України, 1994. – 88 с. – (Державний стандарт України).

15. *Мікробні* ценози деяких радонових мінеральних вод м. Хмельник / С. І. Ніколенко, С. М. Глуховська, Л. Б. Солодова [та ін.] // Наук.-практ. конф. медпрацівників Укрзалізниці та санаторно-курортних закладів України, присв. 55-річчю з дня заснування Медичного центру реабілітації залізничників Південно-Західної залізниці. Хмельник, 14–15 травня 2008 р. : матеріали. – Хмельник, 2008. – С. 112–113.

16. *Содержание* аутохтонных микроорганизмов в природных и бутилированных минеральных водах Украины / С. И. Николенко, О. Н. Хмелевская, А. В. Мокиенко [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3 (23). – Приложение 2 (часть II). – С. 441–442.

17. *Ніколенко С. І.* Микрофлора слабоминерализованных вод типа «Нафтуся» и ее влияние на бальнеологические свойства : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.07, 14.00.34 / Николенко Светлана Ивановна ; Институт микробиологии Академии наук Белорусской ССР. – Минск, 1988. – 22 с.

18. *Lorentz W.* Microbiological characteristics of natural mineral water / W. Lorentz // *Ann. Ist. Super. Sanita.* – 1976. – Vol. 12, N 2/3. – P. 92–112.

19. *Leclerc H.* Microbiological safety of natural mineral water / H. Leclerc, A. Moreau // *Microbiol. Rev.* – 2002. – Vol. 26, N 2. – P. 207–222.

20. *Reasoner D. J.* Heterotrophic plate count methodology in the United States / D. J. Reasoner // *Int. J. Food Microbiol.* – 2004. – Vol. 92, N 3. – P. 307–315.

УДК 615.327:613.3].076:579

О. М. Хмелевська, А. В. Мокиєнко, С. І. Ніколенко
ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ МІКРОБНИХ
ЦЕНОЗІВ ФАСОВАНОЇ НЕГАЗОВАНОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ
ЛІКУВАЛЬНО-СТОЛОВОЇ ВОДИ

Проведена гігієнічна оцінка динаміки мікробних ценозів фасованої лікувально-столової хлоридної натрієвої негазованої мінеральної води «Куяльник». Отримані дані контролю свіжорозливої води та щомісяця протягом 16 міс. зберігання дозволили встановити, що мінеральна вода відповідає вимогам чинного законодавства та Директиви 2009/54/ЄС. Встановлено, що до третього місяця у воді реєструвалася мікробіота, яка притаманна їй у природному стані.

Ключові слова: мінеральна вода, мікробні ценози, гігієнічна оцінка.

UDC 615.327:613.3].076:579

О. М. Khmelevska, A. V. Mokiienko, S. I. Nikolenko
HYGIENIC ESTIMATION OF THE DYNAMIC OF
MICROORGANISMS OF BOTTLED MINERAL MEDICAL-TABLE NON-AERATED WATER

The hygienic estimation of the dynamics of microbial cenoses bottled medical-table sodium chloride non-aerated mineral water “Kuyalnyk” is conducted. The obtained data of control of water that has just been poured and monthly during the sixteen months of storage revealed that the mineral water meets the requirements of current legislation and the Directive 2009/54/EC. It was established that before the third month in water microbiota was registered, which is peculiar to its natural state.

Key words: mineral water, microbial cenoses, hygienic estimation.

УДК 616.24-002.5-008.7-073.584

Ю. І. Бажора, *д-р мед. наук, проф.*,
М. М. Чеснокова,
В. В. Шишкін

ОЦІНЮВАННЯ МІСЦЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗА ДАНИМИ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ КОНДЕНСАТУ ВОЛОГИ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Клітини бронхоальвеолярних шляхів, як і клітини інших систем органів, постійно знаходяться в динамічному стані: частково відмирають (апоптоз і дистрофічні процеси), поновлюються (проліферативні процеси), підтримують високу активність обміну речовин (метаболічні процеси). Кожний із зазначених процесів супроводжується екскрецією у міжклітинний простір різноманітних за розміром біологічних субстратів — від низькомолекулярних (1–100 нм) до високомолекулярних (1000 нм і більше) [1].

При виникненні запального процесу, який є провідною патогенетичною ланкою більшості захворювань дихальної системи, порушується баланс оксидантно-антиоксидантної, імунної систем, протеолізу-антипротеолізу, гомеостазу тощо. Це супроводжується зміною вмісту численних біологічно активних сполук, які знаходяться в рідині, яка вкриває епітелій дихальних шляхів. Більшість із цих речовин може бути використана як біомаркери [2; 3], що є підставою для використання в клінічній прак-

тиці дослідження конденсату вологи видихуваного повітря (КВВП).

За даними літератури, важливу інформацію щодо гомеостазу дихальної системи можна отримати за допомогою лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) [1]. При дослідженні КВВП здорових осіб 18–20 років без наявності верифікованої патології було встановлено, що узагальнений ЛКС-спектр обстеженої групи (n=81) формується трьома основними фракціями: низькомолекулярною, середньо- і високомолекулярною. Співвідношення трьох мод цих фракцій було приблизно 1 : 1 : 1. Оскільки досліджувався КВВП значної кількості здорових людей, то такий розподіл можна вважати нормологічно зваженим [1; 4]. Таким чином, при нормальному функціонуванні дихальних шляхів інтегральний показник гомеостазу, отриманий за допомогою ЛКС, формується за рахунок внеску всіх зазначених вище процесів, які притаманні клітинно-органному рівню організму людини. Будь-які зміни супроводжуються порушенням співвідношення внеску фракцій біосубстратів у світлорозсіювання.

Такі порушення віддзеркалюють певною мірою, патогенетичні механізми ураження бронхолегеневої системи [5–8].

Метою роботи було вивчення особливостей змін біофізичних властивостей КВВП у хворих на туберкульоз для встановлення напряму та ступеня зрушення місцевого гомеостазу дихальної системи при туберкульозі.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення стану біофізичних властивостей КВВП проводили у хворих на туберкульоз легенів, які були госпіталізовані для стаціонарного лікування в Одеську обласну протитуберкульозну клінічну лікарню і дали згоду на участь у дослідженні (100 осіб). Отримували КВВП на початку лікування за допомогою стандартизованої методики [9], досліджували його методом ЛКС, результати аналізували з використанням «семіотичного» класифікатора [1; 10]. Необхідну клінічну інформацію отримували при аналізі історій хвороб. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програм Microsoft Excel та “Biostat” з визначенням кри-

теріїв χ^2 та відносного ризику (RR) та відношення шансів (OR).

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні КВВП хворих на початку лікування в стаціонарі звертає на себе увагу відображення в ЛК-спектрах патоморфологічних змін у бронхолегеневій системі, типових для туберкульозного процесу. Більшу частину становлять ЛК-спектри, характерні для дистрофічних (41 %), алергоподібних і аутоімунних (28 %), змішаних (15 %) та інтоксикаційних (11 %) змін. Таким чином, катаболічні (дистрофічні й інтоксикаційні зміни) процеси значно переважають над синтетичними (52 та 28 %, $\chi^2 = 12$, $p = 0,001$; RR 1,86, CI 1,29–2,68) (рис. 1).

Групи хворих на туберкульоз, у яких були різні типи ЛК-спектрів КВВП, не відрізнялися за гендерним і віковим складом, звичкою до куріння та наявністю супровідної туберкульозу хронічної обструкції дихальних шляхів із дихальною недостатністю (табл. 1). Це свідчить про те, що зміни у субфракційному складі КВВП обумовлені специфічним процесом у легенях. Для нього, як і для будь-якого іншого запалення, характерні альтерація, ексудація та проліферація. Залежно від вірулентності патогену, імунної реакції організму, стадії захворювання може переважати той чи інший із зазначених компонентів запалення, що призводить до маніфестації катаболічно спрямованих зрушень, які й виявляються в ЛК-спектрах КВВП.

Разом із тим, у групі хворих, ЛК-спектри КВВП яких характерні для дистрофічно-подібних змін, частіше трапляється хронічний туберкульоз (ХТБ) ($\chi^2 = 3,7$, $p = 0,05$), наявність бактеріовиділення ($\chi^2 = 3,1$, $p = 0,07$), схильність до розповсюдження туберкульозного процесу ($\chi^2 = 6,5$, $p = 0,01$) порівня-

Частота випадків, %

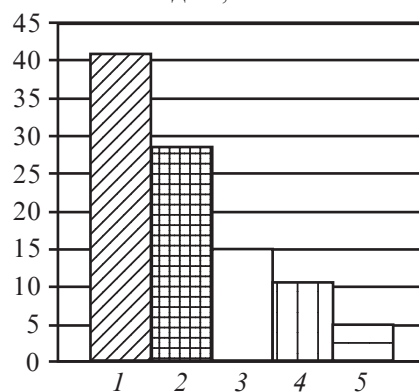


Рис. 1. Характер гомеостатичних зрушень конденсату вологи видихуваного повітря у хворих на легеневої туберкульоз: 1 — дистрофічні зрушення; 2 — алергоподібні та аутоімунні; 3 — змішані; 4 — інтоксикаційні; 5 — інші

но з групою хворих, у яких спостерігаються синтетично-спрямовані (алергічні й алерго-аутоімунні) зрушення. У хворих, у ЛК-спектрах КВВП яких переважають інтоксикаційні зміни, частіше виявляється дисемінована форма туберкульозу ($\chi^2 = 3,8$, $p = 0,05$), яка є більш тяжкою, та деструктивні процеси в легенях ($\chi^2 = 4,0$, $p = 0,04$) порівняно з хворими інших груп.

Більш несприятливий характер перебігу вперше діагностованого туберкульозного процесу (ВДТБ) на початку лікування в групі хворих, КВВП яких вказує на переважання дистрофічних зрушень місцевого гомеостазу дихальних шля-

Таблиця 1

Характеристика груп хворих з різними типами субфракційного складу конденсату вологи видихуваного повітря, абс. (%)

Група	Дистрофічні зрушення, n = 41	Інтоксикаційні зрушення, n = 11	Алергічні та алерго-аутоімунні зрушення, n = 28	Змішані, n = 15
Характеристика групи хворих				
Стать:				
чоловіки	30 (73,2)	8 (72,7)	24 (85,7)	14 (93,3)
жінки	11 (26,8)	3 (27,3)	4 (14,3)	1 (6,7)
Вік:				
до 30 років	11 (26,8)	1 (9,1)	4 (14,3)	3 (20)
30–60 років	25 (61)	9 (81,8)	20 (71,4)	11 (73,3)
більше 60 років	5 (12,2)	1 (9,1)	4 (14,3)	1 (6,7)
Куріння	33 (80,5)	9 (81,8)	23 (82,1)	14 (93,3)
Тип туберкульозного процесу				
ВДТБ	28 (68,3)	9 (81,8)	21 (75)	14 (93,3)
Резидив туберкульозу (РТБ)	5 (12,2)	1 (9,1)	6 (21,4)	—
ХТБ	8 (19,5)*	1 (9,1)	1 (3,6)	1 (6,7)
Форма туберкульозного процесу				
Дисемінована	20 (48,8)	9 (81,8)*	15 (53,6)	3 (20)
Інфільтративна	15 (36,6)	2 (18,2)	12 (42,6)	10 (66,7)
Фіброзно-кавернозна	3 (7,3)	—	—	—
Інші	3 (7,3)	—	1 (3,6)	2 (13,3)
Характеристика туберкульозного процесу				
Наявність бактеріовиділення + деструкція розповсюдження процесу	34 (82,9)*	8 (72,6)	18 (64,3)	8 (53,3)
1 частка	26 (63,4)	9 (81,8)*	13 (46,4)	10 (66,7)
2 частки	1 (2,4)*	1 (9,6)	6 (21,4)	6 (40)
3 та більше	16 (39,1)	3 (27,3)	12 (42,9)	3 (20)
Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ)	19 (46,3)	7 (63,6)	9 (32,1)	6 (40)
Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ)	21 (51,2)	5 (45,5)	11 (39,3)	6 (40)

Примітка. У табл. 1, 2: * — відмінності вірогідні за критерієм χ^2 .

Таблиця 2

**Проміжні та віддалені результати лікування
хворих на вперше діагностованих туберкульоз легенів
залежно від субфракційного складу
конденсату вологи видихуваного повітря, абс. (%)**

Результати лікування	Дистрофічні зрушення, n = 28	Алергічні та алерго-автоімунні зрушення, n = 20	Інтоксикаційні зрушення, n = 9	Змішані, n = 12
Проміжні результати ефективності лікування				
Покращання	10 (35,7)*	15 (75)	5 (55,5)	7 (58,3)
Часткове покращання	10 (35,7)	3 (15)	3 (33,4)	3 (25)
Стан без змін	5 (17,8)	1 (5)	1 (11,1)	2 (16,7)
Смерть	3 (10,8)	1 (5)	—	—
Віддалені результати				
	n = 24	n = 20	n = 8	n = 9
Одужання	7 (29,2)*	12 (60,0)	4 (50)	5 (55,6)
ХТБ чи продовження лікування	13 (54,1)	6 (30)	3 (37,5)	2 (22,2)
Смерть	4 (16,7)	2 (10)	1 (12,5)	2 (22,2)

хів, обумовлює відмінності на проміжному етапі лікування (табл. 2).

Наприкінці лікування в стаціонарі покращання при клінічному обстеженні вірогідно частіше спостерігається в групі хворих, ЛК-спектри КВВП яких характеризуються алергічними й автоімунно-алергічними зрушеннями ($\chi^2 = 7,2$, $p = 0,05$, RR 2,1, CI 1,20–3,67).

Виявлення в ЛК-спектрах КВВП дистрофічно-подібних зрушень на початку захворювання, таким чином, може мати значення для прогнозу меншої ймовірності зникнення клінічних проявів туберкульозу з припиненням бактеріовиділення на етапі стаціонарного лікування (OR 0,19, CI 0,05–0,66). Ця тенденція спостерігається і при аналізі віддалених результатів. Одужання відбувалося частіше в групі хворих з алергічними й алерго-автоімунними зсувами в ЛК-спектрах КВВП ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$, RR 0,49, CI 0,24–1,0). Дистрофічно-подібні зрушення в місцевому гомеостазі асоціюються з меншою ймовірністю одужання протягом двох років у хворих із ВДТБ легенів (OR 0,27, CI 0,08–0,96).

Виконані дослідження дозволяють констатувати, що в ЛК-спектрах КВВП хворих на туберкульоз відзначаються суттєві зрушення порівняно з такими в КВВП здорових осіб. Ці зрушення мають різну спрямованість, але переважають дистрофічно-подібні, алерго- й автоімунно-подібні, змішані та інтоксикаційно-подібні. Зазначені напрямки змін у ЛК-спектрах КВВП виникають завдяки специфічним патогенетичним особливостям розвитку туберкульозного процесу.

Висновки

Отримані результати дозволяють припустити, що ЛКС КВВП може виступити як інтегральний показник стану місцевого гомеостазу бронхолегеневої системи при туберкульозі. Саме тому дистрофічно-подібні зрушення в ЛК-спектрі КВВП хворого можна запропонувати як маркер несприятливого перебігу і менш ефективного лікування захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бажора Ю. И. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. – Одесса : Друк, 2002. – 400 с.

2. Kharitonov S. A. Exhaled markers of pulmonary disease / S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1693–1722.

3. Анаев Э. Х. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания / Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмоналогия. – 2006. – № 4. – С. 12–20.

4. *Определение уровня функциональной достаточности бронхоальвеолярной системы на основе биофизического исследования конденсата влаги выдыхаемого воздуха* / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин, М. Ю. Карганов [и др.] // Актуальные питання медичної реабілітації дітей та підлітків. Всеукраїнська наукова конференція. – Одеса, 2005. – С. 66.

5. Сазонец О. И. Исследование различных биологических жидкостей методом лазерной корреляционной спектроскопии у больных бронхиальной астмой / О. И. Сазонец, И. В. Бируля, Л. А. Хоровская // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1997. – № 5. – С. 84.

6. Чернявський В. Г. Лазерно-кореляційна спектроскопія як новий метод в оцінці ефективності лікувально-реабілітаційних заходів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів / В. Г. Чернявський // Буковинський медичний вісник. – 2007. – № 3 (Т. 11). – С. 21–24.

7. Доклиническая диагностика гомеостатического дисбаланса у работников плутониевого производства / Р. М. Тахауов, Ю. В. Семенова, А. Б. Карпов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2003. – № 5. – С. 90–95.

8. Доценко Е. К. Значение исследования конденсата влаги выдыхаемого воздуха при оценке воспалительных изменений в легких у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. К. Доценко // Терапевтический архив. – 2008. – № 3. – С. 10–14.

9. Пат. 47117 Україна, МПК⁵¹ А 61 В 10/00. Пристрій для збирання конденсату вологи видихнутого повітря / Комлевой О. М., Бажора Ю. І.; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u 2009 11258; заявл. 06.11.09; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1. – С. 26.

10. Классификация результатов исследования плазмы крови с помощью лазерной корреляционной спектроскопии на основе семиотики предклинических и клинических состояний / К. С. Терновой, Г. Н. Крыжановский, Ю. И. Музычук [и др.] // Украинский биохимический журнал. – 1998. – № 3. – С. 53–65.

ОЦІНЮВАННЯ МІСЦЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗА ДАНИМИ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ КОНДЕНСАТУ ВОЛОГИ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ

У роботі наведені результати дослідження конденсату вологи видихуваного повітря методом лазерної кореляційної спектроскопії. Встановлені спрямованість і ступінь зсувів місцевого гомеостазу дихальних шляхів при туберкульозі легенів.

Ключові слова: конденсат вологи видихуваного повітря, легеневий туберкульоз, лазерна кореляційна спектроскопія.

EXHALED AIR CONDENSATE OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS STUDYING BY METHOD OF LASER CORRELATIVE SPECTROSCOPY

Results of exhaled air condensate of patients with pulmonary tuberculosis studying by method of laser correlative spectroscopy are given. Direction and level of deviations in local homeostasis of airways are estimated.

Key words: exhaled air condensate, tuberculosis, laser correlative spectroscopy method.

УДК 616.248-003.12:612.216.2

І. М. Григус, канд. мед. наук, доц.

ПОКРАЩАННЯ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ НА ІНТЕРМІТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Міжнародний економіко-гуманітарний університет імені академіка Степана Дем'янчука, Рівне

В Україні спостерігається невинне зростання захворюваності на бронхіальну астму (БА), що мотивовано забрудненням довкілля, збільшенням алергізації населення, погіршенням генетичного фону нації [1]. Значна кількість хворих на БА є важливою соціально-медичною проблемою держави та вимагає вдосконалення діагностики, розробки і впровадження комплексних програм профілактики, лікування та реабілітації таких хворих [2; 5; 6]. Зміни функції зовнішнього дихання (ФЗД) при БА варіюють від нормальних значень при повному контролі захворювання до значних порушень при загостренні, тому в період загострення захворювання має принципове значення відновлення ФЗД, яке повинне мати довготривалий термін, а не лише під час лікування в стаціонарі. Для відновлення та підтримки нормального функціонування органів дихання застосовуються засоби і способи медичної реабілітації (МР). Така реабілітація є багатогранним поняттям і передбачає здійснення різноспрямованих заходів щодо відновлення порушених функцій організму та працездатності хворих і інвалідів, у т. ч. при БА [2].

Мета дослідження — запропонувати програму МР для відновлення та підтримки ФЗД на лікарняному етапі МР.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 70 хворих на інтермітуючу БА. Вік хворих був від 18 до 54 років. Усі хворі надійшли до стаціонару у фазі загострен-

ня. Термін спостереження за кожним пацієнтом в умовах стаціонару був не менше 20 днів.

Усім хворим було проведено комплексне обстеження в передбаченому для таких випадків обсязі [3; 4]. Оцінювали ФЗД за даними спірографії, виконаної за допомогою спіроаналізатора "Spirosift 3000" фірми "Fucuda Denshi" (Японія). Спірографічні показники реєстрували з дотриманням необхідних вимог. Для аналізу були відібрані 3 базові функціональні показники: об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁); життєва ємність легенів (ЖЄЛ); пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШВ).

За допомогою спірометрії виконувався тест зворотності бронхіальної обструкції (ЗБО). Для тесту використовувався сальбутамол дозою 200 мкг у дозуючому інгаляторі зі спейсером. Вимірювався ОФВ₁ до (ОФВ_{1до}) та через 15 хв після (ОФВ_{1після}) вдихання сальбутамолу. Визначали ЗБО за формулою:

$$\text{ЗБО} = \left\{ \left(\text{ОФВ}_{1\text{до}} - \text{ОФВ}_{1\text{після}} \right) : \text{ОФВ}_{1\text{до}} \right\} \times 100 \%$$

Тест вважався позитивним при прирості ОФВ₁ більше 15 % порівняно з початковим значенням показника.

Методом пікфлоуметрії вимірювали максимальну (пікову) швидкість повітря під час форсованого видиху (пікової швидкості видиху (ПШВ)) після повного вдиху. Вимірювали ПШВ ранком відразу ж після сну та ввечері перед сном. Якщо у хворого був напад ядухи, то відразу

ж після нього. Важливою діагностичною ознакою є різниця між ранковими та вечірніми значеннями ПШВ, що позначається як добове коливання цього показника (ПШВ_{дк}). При адекватно проведеному лікуванні та реабілітації ранкові і вечірні значення майже однакові, при погано контрольованій астмі ці показники сильно відрізняються. Нормальний графік ПШВ повинен бути майже прямим. За нормальне значення брали усереднений, найкращий показник, отриманий у період ремісії чи в період найкращого стабільного стану хворого. Показник ПШВ реєструється шкалою пікфлоуметра (л/хв, ум. од.). Для розрахунку ПШВ_{дк} брали найкращі ранкові (ПШВ_{ран}) та вечірні (ПШВ_{веч}) і обчислювали за формулою:

$$\text{ПШВ}_{\text{дк}} = \{(\text{ПШВ}_{\text{веч}} - \text{ПШВ}_{\text{ран}}) : 1/2 \times (\text{ПШВ}_{\text{веч}} + \text{ПШВ}_{\text{ран}})\} \cdot 100 \%$$

Що більше значення ПШВ_{дк}, то нижче контроль за станом пацієнта, то важче у нього перебігало захворювання.

Функціональні можливості органів дихання оцінювали за допомогою функціональних проб: проби Штанге, проби Генчі й індексу Скібінські (Скібі). Проба Штанге — тривалість затримки дихання після максимального вдиху, проба Генчі — тривалість затримки дихання після максимального видиху. Індекс Скібінські використовується для опосередкованого визначення стану забезпечення організму киснем. Визначення індексу проводили за такою формулою:

$$\text{Скібі} = \frac{\text{ЖЄЛ} \cdot \text{ЗД}}{\text{ЧСС}},$$

де ЖЄЛ — життєва ємність легень, мл; ЗД — затримка дихання, с; ЧСС — частота серцевих скорочень, уд/хв.

Оцінка функціонального стану: < 5 — дуже погано, 5–10 — незадовільно, 10–30 — задовільно, 30–60 — добре і > 60 — дуже добре.

Групи хворих формувалися методом рандомізації та були порівнянні за статтю та віком,

за складом лікування та застосованих реабілітаційних заходів. Загалом було сформовано 3 групи хворих, що наведено в табл. 1.

Медикаментозне лікування всіх хворих проводилося згідно з наказами МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. і № 128 від 19.03.2007 р. [3; 4]. Усім хворим на БА було рекомендовано базове лікування з обов'язковим прийомом інгаляційних глюкокортикостероїдів і бета₂-агоністів пролонгованої дії. Додатково до базового лікарського лікування хворим контрольних груп із традиційними методами ЛФК та усіх основних груп призначали методи фізіотерапії. Для загальнобіологічного впливу і з метою підвищення захисних властивостей організму в реабілітаційний комплекс включали ультрафіолетове опромінювання (УФО) на ділянку грудної клітки, для специфічної дії на органи дихання — галоаерозольтерапію. Опромінення грудної клітки проводили по 5 полях. В один день опромінювали тільки одне поле. Кожне поле опромінювали 3 рази (на курс 15 процедур). Курсова доза опромінювання при інтермітуючій БА становила 4 біодози. Процедури виконували кожного дня. Здійснювали УФО апаратом ОРК-21. Сеанси галоаерозольтерапії проводили у спеціально обладнаному приміщенні — камері штучного мікроклімату (УСА-1). Курс галоаерозольтерапії передбачав: підготовчий період — 1–2 дні, протягом якого хворі проходили інструктаж із техніки безпеки та методику проведення процедури; період адаптації до лікувального галоаерозолію та мікроклімату камери — 2–3 дні, упродовж яких щоденно відбувалося поступове наростання тривалості процедур від 15 до 60 хв; основний лікувальний період, який передбачав щоденні, крім неділі, сеанси галоаерозольтерапії сумарною тривалістю 60 хв. У другій половині лікування сеанси проводилися двічі на день. Загалом курс лікування становив 20–22 сеанси. Додатково до базового лікарського лікування, що включало методи ЛФК, хворим контрольних груп призначали лікувальний масаж і лікуваль-

Таблиця 1

Групи хворих на інтермітуючу бронхіальну астму (інтермітуючий ступінь тяжкості)

Група хворих	Склад програми МР
Контрольна група з медикаментозним лікуванням (МЛ) — контроль МЛ, n=20	Медикаментозне лікування
Контрольна група з традиційними методами лікувальної фізичної культури (ЛФК), n=22	Медикаментозне лікування. Фізіотерапія: ультрафіолетове опромінення (УФО) грудної клітки, галоаерозольтерапія. ЛФК: лікувальний класичний масаж, традиційна лікувальна гімнастика (ЛГ)
Основна група з модифікованими методами ЛФК — контроль ЛФК, n=28	Медикаментозне лікування. Фізіотерапія: УФО грудної клітки, галоаерозольтерапія. ЛФК: модифікований лікувальний комбінований масаж, модифікована ЛГ, циклічні тренувальні вправи (дозована ходьба по сходах, дозована ходьба по прямій місцевості), спеціальні маніпуляційні фізичні втручання. Інші складові програми МР

ну гімнастику (ЛГ) за класичними методиками. Хворим основної групи в програми МР включали ранкову гігієнічну гімнастику й оригінальні методики ЛФК — модифікований лікувальний комбінований масаж, модифіковану ЛГ, дозовану ходьбу по сходах, дозовану ходьбу по прямій місцевості та спеціальні маніпуляційні фізичні втручання з урахуванням клінічного стану.

Для статистичного опису вибірок використані стандартні методи оцінки варіаційних рядів. Тип розподілу параметрів у варіаційному ряді встановлювали за критерієм Шапіро — Уїлка. Значущість відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою параметричних (t-критерій Стьюдента) і непараметричних (Т-критерій Вілкоксона, U-критерій Манна — Уїтні) методів для залежних і незалежних вибірок. Відмінності між відносними частотами встановлювали за t-критерієм Стьюдента. Критерієм вірогідності оцінок служив рівень значущості з вказівкою вірогідності помилкової оцінки (р). Оцінка різниці середніх вважалася значущою при $p < 0,05$. При виконанні обчислень використано програмний продукт STATISTICA 5.5 (фірма StatSoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на інтермітуючу БА (70 пацієнтів, чоловіків — 40 (57,14 %) і жінок — 30 (42,86 %) осіб, середній вік хворих — $(25,85 \pm 0,87)$ року) під час лікування в стаціонарі були виявлені зміни показників ФЗД (табл. 2). В основній групі (застосування програми МР) ОФВ₁ зріс із $(76,13 \pm 3,33)$ до $(89,83 \pm 3,21)$ % ($p < 0,01$), ЖЄЛ — з $(79,52 \pm 3,23)$ до $(93,83 \pm 3,05)$ % ($p < 0,01$) і ПОШВ — з $(77,27 \pm 3,41)$ до $(91,10 \pm 3,32)$ % ($p < 0,01$). Статистично значущих змін цих по-

казників у хворих двох контрольних груп при порівнянних вихідних значеннях не сталося. Суттєві зміни відбулися і з показниками реактивності бронхів, які статистично значно зменшилися після реалізації програми МР: ЗБО з $(16,58 \pm 2,15)$ до $(9,21 \pm 2,22)$ % ($p < 0,05$), ПШВдк — з $(19,36 \pm 2,06)$ до $(9,00 \pm 2,11)$ % ($p < 0,01$). Цього не сталося у контрольних групах: у контролі ЛФК ЗБО зменшилася з $(16,12 \pm 2,88)$ до $(11,26 \pm 2,52)$ %, ПШВдк — з $(18,88 \pm 3,11)$ до $(10,70 \pm 3,32)$ %, у контролі МЛ — ЗБО зменшилася з $(16,84 \pm 2,95)$ до $(15,31 \pm 2,34)$ %, ПШВдк — з $(19,95 \pm 2,98)$ до $(13,30 \pm 2,62)$ %.

Застосування програми МР призвело до нарощування функціональних можливостей хворих, що виразилося збільшенням функціональних проб (проби Штанге з $(36,46 \pm 1,16)$ до $(54,69 \pm 1,05)$ с ($p < 0,001$) і проби Генчі з $(18,62 \pm 1,25)$ до $(27,00 \pm 1,11)$ с ($p < 0,001$) та Скібі з $(22,46 \pm 1,35)$ до $(39,31 \pm 1,25)$ ум. од. ($p < 0,001$). Подібні зміни сталися і у хворих контрольної групи з застосуванням традиційних методів ЛФК, у яких зареєстровано збільшення проби Штанге з $(35,86 \pm 1,64)$ до $(46,62 \pm 1,42)$ с ($p < 0,001$), проби Генчі з $(18,12 \pm 1,83)$ до $(23,19 \pm 1,26)$ с ($p < 0,05$) й Скібі з $(20,95 \pm 1,72)$ до $(32,47 \pm 1,77)$ ум. од. ($p < 0,001$). Лікування лише лікарськими препаратами також призвело до деяких позитивних змін цих показників: Скібі зріс з $(21,34 \pm 1,93)$ до $(28,81 \pm 1,58)$ ум. од. ($p < 0,01$), проба Штанге — з $(36,81 \pm 1,76)$ до $(41,96 \pm 1,63)$ с ($p < 0,05$).

У цілому можна відмітити, що в усіх хворих лікування привело до нормалізації показників ФЗД. За Скібі, який опосередковано вказує на стан забезпечення організму киснем, виходить, що у хворих із застосуванням програми МР і традиційних методів ЛФК стан забезпечення організму киснем є добрим, а при

Таблиця 2

Динаміка показників функції зовнішнього дихання і дихальних функціональних проб у хворих на бронхіальну астму інтермітуючого перебігу за результатами медичної реабілітації, $M \pm m$

Показник	Група хворих на БА інтермітуючого перебігу					
	Контроль МЛ		Контроль ЛФК		Основна	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До програми МР	Після програми МР
ОФВ ₁ , %	77,72±4,61	81,61±4,13	78,32±4,13	86,15±4,24	76,13±3,33	89,83±3,21**
ЖЄЛ, %	80,83±4,55	84,87±4,31	78,35±4,25	86,19±4,14	79,52±3,23	93,83±3,05**
ПОШВ, %	78,13±4,73	82,04±4,22	76,52±4,23	84,17±4,10	77,27±3,41	91,10±3,32**
ЗБО, %	16,84±2,95	15,31±2,34	16,12±2,88	11,26±2,52	16,58±2,15	9,21±2,22*
ПШВдк, %	19,95±2,98	13,30±2,62	18,88±3,11	10,70±3,32	19,36±2,06	9,00±2,11**
Скібі, ум. од.	21,34±1,93	28,81±1,58**	20,95±1,72	32,47±1,77***	22,46±1,35	39,31±1,25***
Проба Штанге, с	36,81±1,76	41,96±1,63*	35,86±1,64	46,62±1,42***	36,46±1,16	54,69±1,05***
Проба Генчі, с	17,94±2,06	20,45±2,13	18,12±1,83	23,19±1,26*	18,62±1,25	27,00±1,11***

Примітка. * — статистично значущі відмінності порівняно зі значеннями до лікування (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$).

Таблиця 3

Досягнуті ефекти показників функції зовнішнього дихання (різниця між значеннями до і після лікування) у хворих на бронхіальну астму під час лікування в стаціонарі, $M \pm m$

Показник	Група хворих		
	Контроль МЛ	Контроль ЛФК	Основна
ОФВ ₁ , %	3,89±3,21	7,83±3,62	13,70±3,13 [#]
ЖЄЛ, %	4,04±3,54	7,84±3,45	14,31±3,24 [#]
ПОШВ, %	3,91±1,74	7,65±3,67	13,91±3,64 [#]
ЗБО, %	-1,53±1,11	-4,86±2,51	-7,37±2,46 [#]
ПШВдк, %	-6,65±2,46	-8,18±2,15	-10,36±2,57

Примітка. [#] — статистично значущі відмінності порівняно з групою контролю МЛ ($p < 0,05$).

застосуванні лише лікарських препаратів — задовільним.

Ефективність впливу лікування та розробленої програми МР на хворих вивчена шляхом аналізу досягнутих зсувів показників ФЗД (табл. 3).

Із цієї таблиці випливає, що програма МР була більш ефективною у відновленні стану ФЗД. Її застосування у хворих з інтермітуючою БА призвело до зростання ОФВ₁ на (13,70±3,13) % (контроль ЛФК — на (7,83±3,62) %, контроль МЛ — на (3,89±3,21) %, $p < 0,05$), ЖЄЛ — на (14,31±3,24) % (контроль ЛФК — на (7,84±3,45) %, контроль МЛ — на (4,04±3,54) %, $p < 0,05$), ПОШВ — на (13,91±3,64) % (контроль ЛФК — на (7,65±3,67) %, контроль МЛ — на (3,91±1,74) %, $p < 0,05$). Також при застосуванні програми МР більш значущо зменшилася реактивність бронхів, про що засвідчило зниження ЗБО на (7,37±2,46) % (контроль ЛФК — на (4,86±2,51) %, контроль МЛ — на (1,53±1,11) %, $p < 0,05$) та ПШВдк — на (10,36±2,57) % (контроль ЛФК — на (8,18±2,15) %, контроль МЛ —

на (6,65±2,46) %). Указані зсуви показників при виконанні програми МР порівняно з контролем МЛ були статистично значущими.

Висновки

Застосування спеціальної програми МР з урахуванням ступеня тяжкості БА, що включає модифіковані методи ЛФК, фізіотерапевтичні засоби (УФО грудної клітки, галоаерозольотерапію), дозволяє суттєво покращити ФЗД та зменшити реактивність бронхів. При інтермітуючій БА застосування такої програми приводить до збільшення ОФВ₁ на (13,70±3,13) % (контроль МЛ — на (3,89±3,21) %, контроль ЛФК — на (7,83±3,62) %) і зменшення ПШВдк на (10,36±2,57) % (контроль МЛ — на (6,65±2,46) %, контроль ЛФК — на (8,18±2,15) %).

Перспективи подальших досліджень вбачаємо у вивченні віддалених наслідків проведеної медичної реабілітації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Клінічна пульмонологія* / [ред. І. І. Сахарчук]. – К. : Книга плюс, 2003. – 368 с.
2. *Малявін А. Г.* Респираторная медицинская реабилитация : [практ. рук. для врачей] / А. Г. Малявин. – М. : Практическая медицина, 2006. – 416 с.
3. *Наказ* Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”» № 128 від 19.03.2007 р.
4. *Наказ* Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження інструкції щодо діагностики, клінічної класифікації та лікування бронхіальної астми» № 499 від 28.10.2003 р.
5. *Фещенко Ю. И.* Достижение контроля — современная стратегия ведения бронхиальной астмы / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // *Астма та алергія*. – 2007. – № 1/2. – С. 5–9.
6. *Global Initiative for Asthma (GINA).* Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2007. – Mode of access: <http://www.ginasthma.org> (last accessed 25 March 2008).

УДК 616.248-003.12:612.216.2

І. М. Григус

ПОКРАЩАННЯ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ НА ІНТЕРМІТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Для лікування загострення та реабілітації хворих на бронхіальну астму в стаціонарі запропонована спеціальна програма медичної реабілітації, що включає модифіковані методи лікувальної фізичної культури, фізіотерапевтичні засоби — ультрафіолетове опромінювання грудної клітки, галоаерозольотерапію. Застосування цієї програми привело до суттєвого покращання функції зовнішнього дихання, що виражалось у зростанні об'єму форсованого видиху за 1 с, життєвої ємності легенів, пікової об'ємної швидкості видиху та зниженні тесту зворотності бронхіальної обструкції, добових коливань пікової швидкості видиху.

Ключові слова: бронхіальна астма, загострення, функція зовнішнього дихання, медична реабілітація.

UDC 616.248-003.12:612.216.2

I. M. Grygus

IMPROVEMENT OF FUNCTION OF EXTERNAL BREATHING FOR PATIENTS ON INTERMITTENT BRONCHIAL ASTHMA

For the treatment and rehabilitation of patients with acute bronchial asthma in the hospital a special program of medical rehabilitation, including the modified methods of therapeutic physical training and physical therapy facilities — chest ultraviolet irradiation, haloaerosoltherapy, is offered. Application of this program had led to significant improvement of respiratory function, expressed in the forced expiratory volume in 1 s, vital capacity, peak expiratory volume rate growth and in the test of reverse bronchial obstruction and in the daily peak expiratory rate.

Key words: bronchial asthma, intensifying, function external breathing, medical rehabilitation.

ЗАЛЕЖНІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ІНФІКУВАННЯ ВІД ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНОЮ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Одеський національний медичний університет

Переконливі дані вітчизняних і зарубіжних учених свідчать, що інфікування цитомегаловірусом (ЦМВ) є однією з найбільш розповсюджених причин розвитку патології вагітності та плода [1], уражаючи 0,5–2,5 % живих новонароджених [2]. Встановлена залежність між гестаційним віком плоду під час інфікування та ступенем ушкодження — що менше гестаційний термін, то більше генералізованим є процес і значніші ушкодження [3; 4].

Трансплацентарна передача вірусу трапляється в однієї третини матерів з первинною інфекцією [5] та лише у 10–15 % дітей наявні клінічні прояви інфікування при народженні [6]. В останніх більш імовірний розвиток нейросенсорної тугоухості (НСТ), порушень психомоторного розвитку та зорових дефектів [7]. Клінічна форма вродженої цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) у дітей може супроводжуватись ураженням центральної нервової системи (ЦНС) вже при народженні, що підвищує ризик несприятливого неврологічного прогнозу.

За даними іноземних авторів, приблизно у половини дітей з клінічно вираженою вродженою ЦМВІ розвивається тугоухість, у більшості з них спостерігається і подальше прогресування порушень слуху [8; 9]. У випадку, якщо діти з вродженою ЦМВІ мали задовільні показники нервово-психічного розвитку протягом першого року життя, ризик неврологіч-

них розладів і порушень інтелектуальної сфери зменшується [10]. За окремими дослідженнями, вміст ДНК ЦМВ у кількості більше $5 \cdot 10^3$ у 1 мл сечі асоціюється з підвищеним ризиком розвитку тугоухості, тимчасом як її кількість менше вказаної зменшує шанси розвитку порушень слуху [11]. Чіткі критерії, які б допомогли встановити, у яких саме дітей розвинуться віддалені наслідки інфікування, не визначені. Практичне значення проблеми та відсутність наукових досліджень зумовили актуальність вивчення головних, найбільш вагомих клінічних проявів ЦМВІ у дітей з внутрішньоутробною трансмісією.

Метою даного етапу дослідження стало вивчення залежності клінічних проявів ЦМВІ від вірусного навантаження, а також визначення вагомості клінічних ознак інфікування у дітей раннього віку з внутрішньоутробною трансмісією ЦМВ.

Матеріали та методи дослідження

До когортного дослідження були включені 94 дитини, народжені від серопозитивних за ЦМВ матерів. Встановлення інфекційного статусу новонароджених проводили шляхом дослідження крові та сечі методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі за методикою R. Higuchi et al. [12]. Біологічний матеріал збирали безпосередньо у пологовій залі до першого прикладання

до грудей, що виключало можливість інфікування ЦМВ через грудне молоко. Критерієм розподілу дітей на групи стали результати ПЛР у реальному часі, яку проводили за допомогою ампліфікатора з флуоресцентною детекцією у режимі реального часу "iQ5 iCycler" ("Bio-Rad", США).

Для підтвердження внутрішньоутробного інфікування визначали IgG з оцінкою їх авідності. Виявлення анти-ЦМВ-IgG проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) за стандартними методиками [13]. Авідність IgG визначали методом імунохемілюмінесцентного аналізу (CLIA) [14]. Оцінку стану органа слуху проводили із застосуванням об'єктивної аудіометрії з реєстрацією стовбурових викликаних потенціалів [15] на електронейроміографі Нейрософт із програмою «Нейро-МВП».

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою пакетів STATISTICA 7.0 та Microsoft EXCEL 2003 з інтеграцією AtteStat 9.7.1, інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Для визначення закономірностей між великою кількістю якісних ознак використовували модулі інтелектуального аналізу даних (Data mining) [16; 17].

Результати дослідження та їх обговорення

Із 94 обстежених дітей до основної групи увійшли 57 осіб, інфікованих шляхом трансмісії

ЦМВ від матері до дитини з підтвердженою наявністю ДНК вірусу у біологічному матеріалі — крові або сечі. Діти з кількістю копій ДНК ЦМВ більше 5000 у 1 мл сечі утворили групу 1 (високого навантаження, n = 22). До групи 2 (низького навантаження, n = 35) увійшли діти з кількістю ДНК вірусу менше 5000 копій в 1 мл сечі. До контрольної групи (без навантаження, група 3, n = 37) увійшли умовно здорові діти, у яких наявність вірусу не була підтверджена лабора-

торними методами (ПЛР у реальному часі, ІФА). Вік обстежених дітей становив від народження до 13 міс.

Вивчення антропометричних даних виявило, що показники середньої маси та довжини тіла при народженні у дітей групи 1 були вірогідно нижчими порівняно з дітьми групи 2 (p<0,05) та контрольної групи (p<0,05). Середні показники окружності голови та грудної клітки у дітей групи 1, групи 2 та групи 3 не мали статистично вірогідної різниці (p>0,05) (табл. 1).

У дітей групи 1 оцінка за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині була вірогідно нижчою порівняно з показниками групи 2 (p<0,05) та групи 3 (p<0,05). Вірогідної різниці між показниками за шкалою Апгар, терміном гестації та віком матері у дітей різних груп доведено не було, p>0,05 (табл. 2).

Клінічні ознаки вродженої ЦМВІ проявлялися як при народженні, так і у ранньому неонатальному періоді. Зустрічальність клінічних ознак у дітей різних груп наведена у табл. 3.

Таблиця 1

Антропометричні дані дітей з вродженою цитомегаловірусною інфекцією при народженні, M±m

Ознака	Високе навантаження, група 1, n = 22	Низьке навантаження, група 2, n = 35	Без навантаження, група 3, n = 37
Маса тіла, г	3075,45±112,30*#	3528,00±92,93	3326,13±57,03
Окружність голови, см	33,04±0,52	34,72±0,24	32,32±0,31
Окружність грудної клітки, см	32,50±0,50	33,85±0,31	31,59±0,28
Довжина тіла, см	49,77±0,76*#	53,11±0,48	51,54±0,32

Примітка. У табл. 1, 2, 5: * — статистична значущість відмінностей з показниками групи без навантаження (p<0,05); # — статистична значущість відмінностей з показниками групи з низьким навантаженням (p<0,05).

Таблиця 2

Оцінка деяких показників у різних групах дітей з цитомегаловірусною інфекцією при народженні, M±m

Ознака	Високе навантаження, група 1, n = 22	Низьке навантаження, група 2, n = 35	Без навантаження, група 3, n = 37
Оцінка за шкалою Апгар, перша хвилина	5,86±0,26*#	7,31±0,14	7,40±0,15
Оцінка за шкалою Апгар, п'ята хвилина	7,59±0,20*#	8,62±0,09	8,35±0,11
Термін гестації, тиж.	38,90±0,40	39,42±0,21	39,40±0,19
Вік матері, роки	27,95±1,00	27,88±0,85	28,08±0,95

Таблиця 3

Клінічні прояви вродженої цитомегаловірусної інфекції у ранньому неонатальному періоді у різних групах досліджуваних дітей

Ознака	Високе навантаження, n = 22		Низьке навантаження, n = 35		Без навантаження, n = 37	
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)
Затримка внутрішньоутробного розвитку	7	31,8 (12,3–51,2)	5	14,3 (2,7–25,8)	4	10,8 (0,7–20,8)
Гепатомегалія	12	54,5 (33,6–75,3)	7	20,0 (6,7–33,2)	2	5,4 (-1,8–12,6)
Спленомегалія	9	40,9 (20,3–61,4)	4	11,4 (0,8–21,9)	1	2,7 (-2,5–7,9)
Жовтяниця	13	59,0 (38,4–79,5)	11	31,4 (16,0–46,7)	7	18,9 (6,2–31,5)
Петехії	11	50,0 (29,1–70,8)	13	37,2 (21,1–53,2)	4	10,8 (0,7–20,8)
Судоми	6	27,2 (8,6–45,7)	1	2,8 (-2,6–8,2)	0	0
Мікроцефалія	2	9,1 (-2,9–21,1)	0	0	0	0
Тромбоцитопенія	9	40,9 (20,3–61,4)	4	11,4 (0,8–21,9)	1	2,7 (-2,5–7,9)

Ознака	Високе навантаження, n = 22		Низьке навантаження, n = 35		Без навантаження, n = 37	
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)
Гепатит	9	40,9 (20,3–61,4)	1	2,8 (-2,6–8,2)	0	0
Анемія	6	27,2 (8,6–45,7)	4	11,4 (0,8–21,9)	2	5,4 (-1,8–12,6)
Геморагічний синдром	10	45,5 (24,6–66,3)	4	11,4 (0,8–21,9)	2	5,4 (-1,8–12,6)
Диспептичний синдром	10	45,5 (24,6–66,3)	5	14,3 (2,7–25,8)	3	8,1 (-0,6–16,8)
Гідроцефалія	1	4,5 (-4,1–13,1)	0	0	0	0
Ураження нирок	8	36,3 (16,2–56,3)	7	20,0 (6,7–33,2)	2	5,4 (-1,8–12,6)
Порушення серцевого ритму	4	18,1 (2,0–34,1)	4	11,4 (0,8–21,9)	1	2,7 (-2,5–7,9)
Нейросенсорна туговухість	6	27,2 (8,6–45,7)	1	2,8 (-2,6–8,2)	0	0
Зниження фізіологічних рефлексів	11	50,0 (29,1–70,8)	14	40,0 (23,7–56,2)	5	13,5 (2,4–24,5)
М'язова гіпотонія	14	63,6 (43,4–83,7)	11	31,4 (16,0–46,7)	5	13,5 (2,4–24,5)
Кісти у мозку	7	31,8 (12,3–51,2)	2	5,7 (-1,9–13,3)	0	0
Кальцифікати у мозку	6	27,2 (8,6–45,7)	1	2,8 (-2,6–8,2)	0	0
Розширення шлуночків мозку	8	36,3 (16,2–56,3)	3	8,5 (-0,7–17,7)	2	5,4 (-1,8–12,6)
Внутрішньочерепні гематоми різної локалізації	11	50,0 (29,1–70,8)	5	14,3 (2,7–25,8)	4	10,8 (0,7–20,8)

У процесі дослідження проводилась оцінка значущості та частоти зустрічальності головних клінічних симптомів серед новонароджених із внутрішньоутробною трансмісією ЦМВ (табл. 4. Встановлено, що на першому місці, за частотою виявлення та значущістю, згідно з отриманими результатами, знаходиться гепатит, а на другому — гепатомегалія (див. табл. 4).

Лабораторні методи досліджень включали вивчення показників специфічних IgG з оцінкою авідності, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), білірубину та його фракцій, загального білка, тромбоцитів (табл. 5).

Згідно з даними табл. 5, середні показники лабораторних досліджень у дітей групи 1 вірогідно відрізнялися від показників у дітей інших двох груп ($p < 0,05$). Окрім того, у дітей групи 2 рівні анти-ЦМВ-IgG, індекс авідності IgG, середній показник рівня тромбоцитів вірогідно відрізнялися від показників групи контролю ($p < 0,05$).

Тромбоцитопенія належить до частих гематологічних проявів у дітей з вродженою формою ЦМВІ. Розвиток тром-

Таблиця 4
Ієрархічність головних клінічних проявів цитомегаловірусної інфекції у новонароджених за результатами методу “Feature Selection and Variable Filtering” модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining)

Клінічний прояв	F-значення	P-значення
Гепатит	26,24363	0,000002
Гепатомегалія	22,01471	0,000009
М'язова гіпотонія	18,10121	0,000050
Тромбоцитопенія	16,91290	0,000085
Спленомегалія	16,91290	0,000085
Кісти у головному мозку	16,80967	0,000089
Геморагічний синдром	16,00516	0,000128
Судоми	14,74281	0,000226
Нейросенсорна туговухість	14,74281	0,000226
Кальцифікати у мозку	14,74281	0,000226
Диспептичний синдром	12,34491	0,000688
Петехії на шкірі	12,32963	0,000693

боцитопенії при ЦМВІ пов'язують із репродукцією вірусу у мегакаріоцитах кісткового мозку, що призводить до появи петехіального висипу на шкірі [18]. У представленому дослідженні тромбоцитопенією вважалося падіння кількості тромбоцитів нижче $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Висновки

1. У дітей з високим вірусним навантаженням встановлено вірогідно нижчі показни-

ки середньої маси та довжини тіла, оцінки за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилинах життя, ніж у дітей інших двох груп ($p < 0,05$), що вказує на несприятливий вплив вірусного навантаження ЦМВ на внутрішньоутробний стан дитини.

2. До головних клінічних проявів ЦМВІ у дітей з внутрішньоутробною трансмісією належать гепатит ($F = 26,24363$; $P = 0,000002$) та гепатомегалія ($F = 22,01471$; $P = 0,000009$).

**Показники лабораторних даних
у різних групах новонароджених
з цитомегаловірусною інфекцією, М±m**

Ознака	Високе навантаження, n = 22	Низьке навантаження, n = 35	Без навантаження, n = 37
IgG, Од/мл	1,71±0,08**	1,20±0,03*	0,29±0,02#
Авідність IgG	0,55±0,02**	0,38±0,01*	0,07±0,01#
АЛТ, Од/л	30,00±4,76**	13,65±1,29	15,67±0,85
АСТ, Од/л	41,59±5,25**	20,11±1,25	19,67±1,14
Загальний білок, г/л	47,50±1,67**	51,14±0,90	50,02±0,69
Білірубін загальний, мкмоль/л	54,68±3,23**	38,00±1,13	40,29±1,57
Білірубін непрямий, мкмоль/л	33,04±2,86**	22,28±1,26	23,35±1,87
Білірубін прямий, мкмоль/л	21,54±2,02**	15,71±0,87	16,97±0,92
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	126,95±8,44**	161,71±7,89*	210,97±8,27#

3. Нейросенсорна туговухість у ранньому неонатальному періоді була встановлена лише у дітей з доведеною наявністю ДНК вірусу цитомегалії (серед дітей групи 1 у 27,2 % (95 % ДІ 8,6–45,7 %); серед дітей групи 2 у 2,8 % (95 % ДІ 2,6–8,2 %)).

4. Доведено, що у дітей групи 1 вірогідно відрізняються рівні анти-ЦМВ-IgG, індекс авідності IgG, показники АЛТ, АСТ, тромбоцитів, загального білка, білірубину та його фракцій порівняно з дітьми групи 2 (p<0,05) та групи 3 (p<0,05). У дітей групи 2 вірогідно вищі рівні IgG, індекс авідності IgG та нижчі показники тромбоцитів порівняно з дітьми групи 3 (p<0,05).

5. Зважаючи на доведену залежність клінічних проявів від вірусного навантаження, доцільно рекомендувати визначення кількості копій ДНК вірусу у сечі та крові з метою прогнозування перебігу захворювання у дітей з внутрішньоутробною трансмісією ЦМВ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. Н. Акушерство и гинекология / В. Н. Запорожан. – К., Здоров'я, 2001. – Кн. 2. – 328 с.

2. Орехов К. В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция / К. В. Орехов, М. В. Голубева, Л. В. Барычева // Детские инфекции. – 2004. – № 1. – С. 49–55.

3. Безнощенко Г. Б. Внутритропные инфекции: вопросы диагностики и врачебной тактики / Г. Б. Безнощенко, Т. И. Долгих, Г. В. Кривчик. – М.: Медкнига; Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 88 с.

4. Rayner B. D. Cytomegalovirus infection in pregnancy / B. D. Rayner // Seminars in perinatology. – 1993. – Vol. 17. – P. 394–402.

5. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity / S. B. Voppana, L. B. Rivera, K. B. Fowler [et al.] // The New England journal of medicine. – 2001. – Vol. 3, N 344 (18). – P. 1366–1371.

6. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality / S. B. Voppana, R. F. Pass, W. J. Britt [et al.] // The Pediatric infectious disease journal. – 1992. – Vol. 11, N 2. – P. 93–99.

7. Bale J. F. Outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection / J. F. Bale, J. A. Blackman, Y. Sato // Journal of child neurology. – 1990. – Vol. 5, N 2. – P. 131–136.

8. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? / K. B. Fowler, A. J. Dahle, S. B. Voppana [et al.] // The Journal of pediatrics. – 1999. – Vol. 135, N 1. – P. 60–64.

9. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus / A. J. Dahle, K. B. Fowler, J. D. Wright [et al.] // Journal of the American Academy of Audiology. – 2000. – Vol. 11, N 5. – P. 283–290.

10. Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age / S. A. Ivarsson, B. Lernmark, L. Svanberg // Pediatrics. – 1997. – Vol. 99, N 6. – P. 800–803.

11. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss / S. B. Voppana, K. B. Fowler, R. F. Pass [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2005. – Vol. 146, N 6. – P. 817–823.

12. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences / R. Higuchi, G. Dollinger, P. S. Walsh, R. Griffith // Biotechnology (N. Y.). – 1992. – Vol. 10, N 4. – P. 413–417.

13. Таранов А. Г. Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики) / А. Г. Таранов. – М.: Издатель Можеев, 2002. – 288 с.

14. Revello M. G. Clinical evaluation of a chemiluminescence immunoassay for determination of immunoglobulin G avidity to human cytomegalovirus / M. G. Revello, G. Gorini, G. Gerna // Clinical and diagnostic laboratory immunology. – 2004. – Vol. 11, N 4. – P. 801–805.

15. Колкер И. А. Детский церебральный паралич. Инструментальная диагностика. Лечение / И. А. Колкер, В. Е. Михайленко, И. П. Шмакова. – Одесса: ПЛАСКЕ ЗАО, 2006. – 312 с.

16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

17. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL: учеб. пособие / Э. А. Вуколов. – М.: Форум, 2008. – 464 с.

18. Цинзерлинг А. В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А. В. Цинзерлинг, В. А. Цинзерлинг. – СПб.: Сotis, 2002. – 352 с.

ЗАЛЕЖНІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ІНФІКУВАННЯ ВІД ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНОЮ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Наведені результати обстеження 94 дітей, народжених від серопозитивних за ЦМВ матерів. Встановлені статистично вірогідні відмінності між показниками маси, довжиною тіла, оцінкою за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині життя, лабораторними показниками у дітей групи високого вірусного навантаження (кількість копій ДНК ЦМВ більше 5000 у 1 мл сечі) порівняно з аналогічними показниками груп низького навантаження та без нього. Доведено, що до найбільш вагомих клінічних проявів вродженої ЦМВІ належать гепатит і гепатомегалія.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, діти, вірусне навантаження, нейросенсорна туговухість.

DEPENDANCE OF CLINICAL MANIFESTATIONS ON VIRUS BURDEN IN CHILDREN WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Results of 94 investigated children born from CMV seropositive mothers are represented in the article. The statistically significant differences of mass, length of body, indexes of Apgar scale at the first and fifth minutes of life, laboratory indexes for the children with high viral load (DNA viral load 5000 copies/ml in urine) were obtained compared to similar indexes from groups with low viral load and without viral load. The most influential clinical manifestations of congenital CMV are hepatitis and hepatomegalia.

Key words: cytomegalovirus infection, children, viral load, sensorineural hearing loss.

УДК 616-053.31-089-07

О. О. Лосєв, д-р мед. наук, проф.,

І. Р. Діланян, канд. мед. наук,

К. О. Лосєва, канд. мед. наук, доц.

КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЯ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Одеський національний медичний університет

Прогнозування та профілактика ускладнень післяопераційного періоду є одним із важливих завдань хірургії новонароджених, тому що лікування вже виниклих ускладнень — досить складний і не завжди успішний процес, збільшує його терміни, тягне за собою погіршення якості життя дітей, призводить до інвалідизації [5–7; 10]. Різні патологічні процеси перебігають не ізольовано, а часто, взаємно обтяжуючи один одного, погіршують післяопераційний прогноз. Отже, у новонароджених переважає поєднана патологія, яка розвивається на тлі внутрішньоутробної гіпоксії плода, асфіксії новонародженого, внутрішньоутробної інфекції, морфофункціональної незрілості, метаболічних розладів, порушень гомеостазу і гемодинаміки [1–3; 9]. Перебіг і характер фонові патології, а також її вплив на організм новонародженого

з хірургічною патологією в цілому, залежить від низки причин і, в основному, від поєднання різних станів у кожній конкретній дитини [3; 5; 9]. Звідси важливий найближчий і довгостроковий прогноз впливу цих факторів на перебіг післяопераційного періоду [5; 7; 8].

Наявність фонові патології, а також висока агресивність методів корекції основного захворювання (хірургічної патології) обумовлюють високу летальність у групі новонароджених із хірургічною патологією. Саме у них нерідко виникають труднощі обстеження у зв'язку з відсутністю спеціальних адекватних об'єктивних методик [6–8]. У переді ранньому післяопераційному періоді у таких дітей розвивається катаболічна спрямованість метаболізму та стресовий рівень функціонування нервово-ендокринної регуляції го-

меостазу. У цих умовах важливими є розробка методів об'єктивної оцінки тяжкості стану дитини та прогнозування перебігу післяопераційного періоду. Одним із простих і ефективних критеріїв дослідження нерво-гуморального стану регуляції гомеостазу є метод кардіоінтервалографії (КІГ) як моніторного контролю гемодинамічного компонента системи кисневого постачання мозку у новонароджених дітей [1; 4; 8].

Метою дослідження було визначення ефективності КІГ як методу контролю вегетогомеостазу у новонароджених із хірургічною патологією для вибору передопераційної тактики і прогнозування перебігу післяопераційного періоду.

Матеріали та методи дослідження

Кардіоінтервалографію проводили за допомогою апарата «КардіоСпектр» з комп'ютер-

ною обробкою отриманих даних з метою об'єктивної оцінки тяжкості стану дитини та прогнозування перебігу захворювання. В основі цього методу лежить математичний аналіз варіабельності синусового ритму серця як маркера адаптаційно-компенсаторних механізмів організму в глобальному сенсі. Протипоказань для застосування ритмографічного дослідження немає, за винятком тих випадків, коли воно не може бути проведене через різке ослаблення пульсації крові в місцях установки датчика. Проводили КІГ новонародженим із хірургічною патологією в передопераційному періоді (група 1, n=19) і в перші 3 доби після операції (група 2, n=19). У дослідження були включені тільки новонароджені масою більше 2 кг, що знаходились у передопераційному періоді на самостійному диханні, без клініки шоку. Враховуючи, що дані норми в літературі визначені тільки для до-

рослих, з метою вірогідної оцінки отриманих результатів ми створили 2 групи порівняння: новонароджені з соматичною патологією без хірургічних захворювань, що перебували у відділенні реанімації та патології новонароджених (група 3, n=20) і здорові новонароджені в пологових будинках (група 4, n=30). За масою і терміном гестації групи були порівнянні і статистично вірогідні.

Реєструвалися 400 послідовних кардіоциклів (R-R). Основними показниками, що мають певний фізіологічний зміст, були: Mo (мода) — найбільш часте значення тривалості інтервалів R-R, с; AMo (амплітуда моди) — число значень інтервалів, що дорівнюють Mo, у відсотках до загальної кількості зареєстрованих кардіоциклів; ΔX (варіаційний розмах) — різниця між максимальним і мінімальним значенням тривалості зареєстрованих інтервалів R-R, с; ІН — індекс напруження Баєвського, ум. од.

Останній розраховується за формулою:

$$IH = \frac{AMo}{2Mo \cdot \Delta X},$$

де Mo характеризує гуморальний канал регуляції ритму серця; AMo — активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи; ΔX — активність парасимпатичного відділу; ІН — сумарний показник, що найбільш повно відображує ступінь напруження регуляторних механізмів організму. Показники в системі «КардіоСпектр» представлені в табл. 1.

Показники варіабельності ритму серця (BPC) розраховувалися програмою автоматично і виводилися на екран у вигляді цифрових значень і графіків: ритмограма, скатерограма, гістограма і спектр потужності. На підставі комп'ютерного аналізу отриманих даних за допомогою стандартизованої програми, що входить у систему «КардіоСпектр», оцінювалися такі показники: ва-

Таблиця 1

Показники, отримувані в системі «КардіоСпектр»

Показник, одиниця вимірювання	Визначення	Характеристика
Статистичний аналіз		
SDNN, с	Стандартне відхилення NN інтервалу	Відображує сумарну BPC
TI	Індекс трикутника BPC	Відображує сумарну BPC
RMSSD	Квадратний корінь середньої суми квадратів відмінностей тривалостей сусідніх інтервалів NN	Є мірою BPC з малою тривалістю циклів
pNN50, %	Відсоток сусідніх NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс	Є мірою BPC з малою тривалістю циклів
Частотний аналіз		
Загальна потужність (TP), мс ²	Варіація NN інтервалів протягом 5 хв, вимірюється в частотному діапазоні до 0,4 Гц	Міра загальної BPC
VLF, мс ²	Потужність у діапазоні дуже низьких частот (менше 0,04 Гц)	Відображує низькочастотну складову BPC
LF, мс ²	Потужність у діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц)	Відображує низькочастотну складову BPC, яка характеризує симпатичний тонус
LFn, nu	LF у нормалізованих одиницях LF/(TP-VLF)·100	—
HF, мс ²	Потужність у діапазоні високих частот (0,15–0,4 Гц)	Відображує високочастотну складову BPC. Характеризує парасимпатичний тонус
HFn, nu	HF у нормалізованих одиницях HF/(TP-VLF)·100	—
LF/HF	Відношення LF до HF	Характеризує вегетативний баланс (симпатичний тонус/парасимпатичний тонус)

ріабельність ритму серця (ВРС), парасимпатична активність (ПСА), симпатовагальний індекс (СВІ) і барорефлекторна чутливість (БРЧ) (рис. 1).

При оцінці параметричних критеріїв використовували обчислення середньоарифметичної (М) і помилки середньоарифметичної (m). При визначенні вірогідної різниці між отриманими даними і даними літератури мінімальним рівнем безпомилкового прогнозу вважали $P=0,95$ і рівнем вірогідності помилки $p<0,05$. Визначення вірогідної різниці між параметричними критеріями груп дослідження проводилося з використанням критерію надійності Стьюдента (t).

Результати дослідження та їх обговорення

Для динамічного контролю і прогнозування перебігу фонові патології та післяопераційного періоду ми застосували КІГ для визначення вегетовісцеральних розладів на основі оцінки ВРС. Результати дослідження в 4 групах наводяться в табл. 2.

У групі 1 виявлено, що в усіх випадках — 19 (100 %) — було значне зниження ВРС, що вказувало на зниження активності вегетативного контролю. Про це ж свідчило зниження ПСА від помірного в 14 (73,7 %) випадках до значної — у 5 (26,3 %) хворих. Зменшення СВІ від помірного — 7 (36,8 %) до сильного — 12 (63,2 %) також вказувало на ослаблення захисного вагусного впливу на серце і переважання симпатичних впливів. Різке зниження ВРС виявлялося при незворотних патологічних змінах у головному мозку і передувало зупинці серця — 1 (5,2 %). Порушення барорефлекторної регуляції артеріального тиску (АТ) у вигляді зниження БРЧ — від помірного 7 (36,8 %) до різкого 12 (63,2 %) — призводило до різких коливань рівня артеріального тиску. Це створювало передумови для розвитку

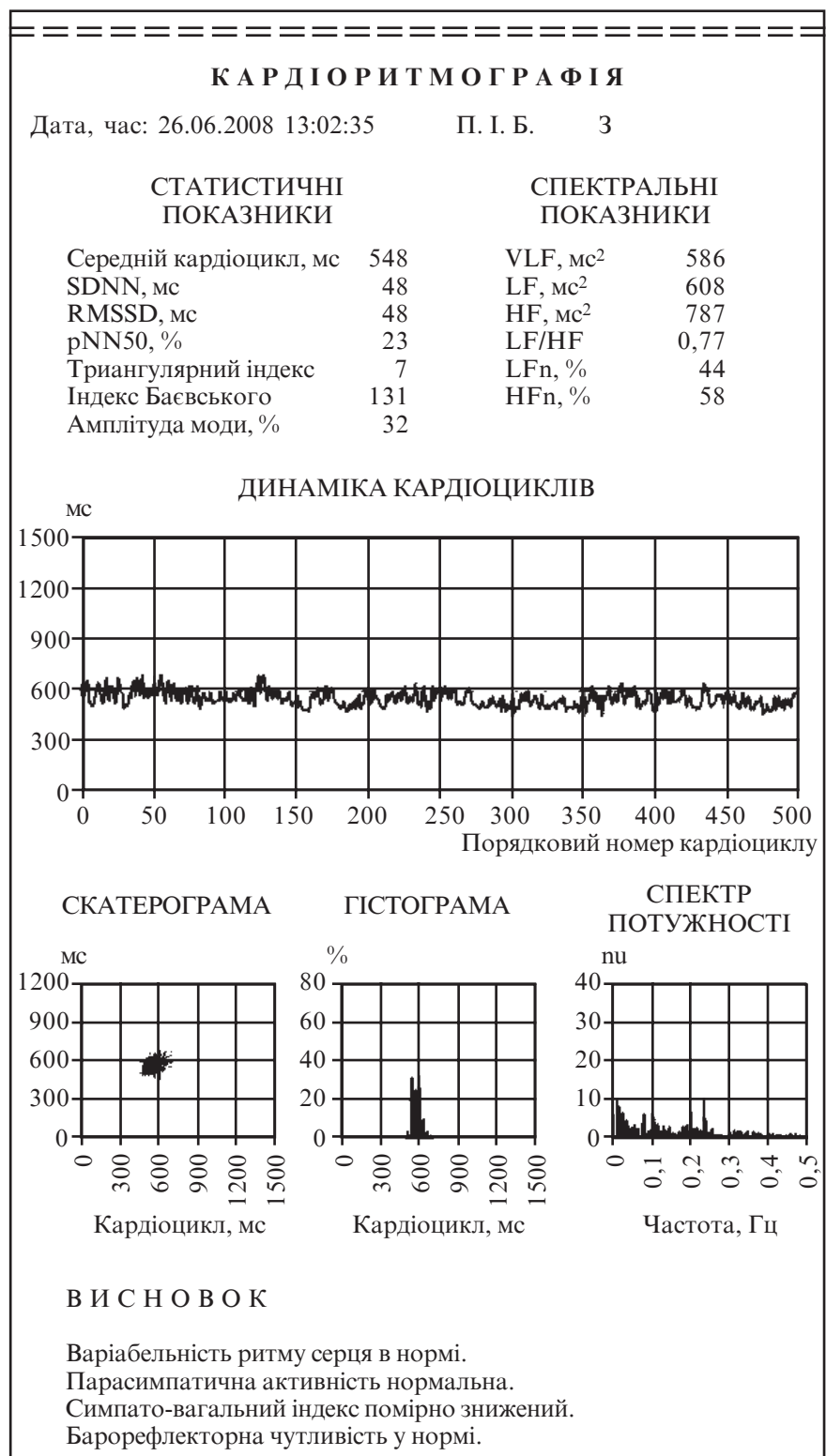


Рис. 1. Кардіоритмограма новонародженого 3. віком 3 доби

крововиливів на тлі порушення динамічного контролю мозкового кровообігу (рис. 2).

У групі 2 відзначалося деяке поліпшення КІГ (див. рис. 2). Так, значне зниження ВРС відзначалося у 11 (57,9 %) новонароджених, помірне — у 8 (42,1 %). Зниження ПСА бу-

ло помірним у більшості випадків — 15 (78,9 %), у 4 (21,1 %) дітей ПСА була в нормі. Виявлено, що СВІ був помірно знижений у 8 (42,1 %) і сильно знижений у 11 (57,9 %) новонароджених, а БРЧ була різко знижена у 10 (52,6 %) дітей, помірно — у 9 (47,4 %).

Порівняльні показники кардіоінтервалу у новонароджених із хірургічною патологією, соматичними захворюваннями і здорових дітей з використанням системи «КардіоСпектр», $M \pm m$

Група	SDNN, мс	RMSSD, мс	TP, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LFn, %	HFn, %
1, n=19	19,8±8,0	24,9±8,1	725±681	113,4±77,2	190,2±68,9	28,4±13,7	71,42±13,60
2, n=19	29,73±10,9	33,8±12,5	530±363	191,0±79,0	361,8±98,3	33,6±14,5	66,3±14,3
3, n=20	31,2±9,3	33,5±11,0	944±465	227,1±91,0	261,6±110,7	43,2±6,8	56,8±6,8
4, n=30	44,3±6,2	38,8±9,3	1747±742	643,8±58,4	470,5±118,7	57,0±1,8	43,0±1,8
Норма*	141±39	27±12	3466±1018	1170±416	975±203	54±4	29±3

Примітки:

- * — нормальні середньодобові значення показників ВРС у здорових осіб середнього віку (за даними [11; 12]).
- Статистична вірогідність в усіх групах $p < 0,05$.

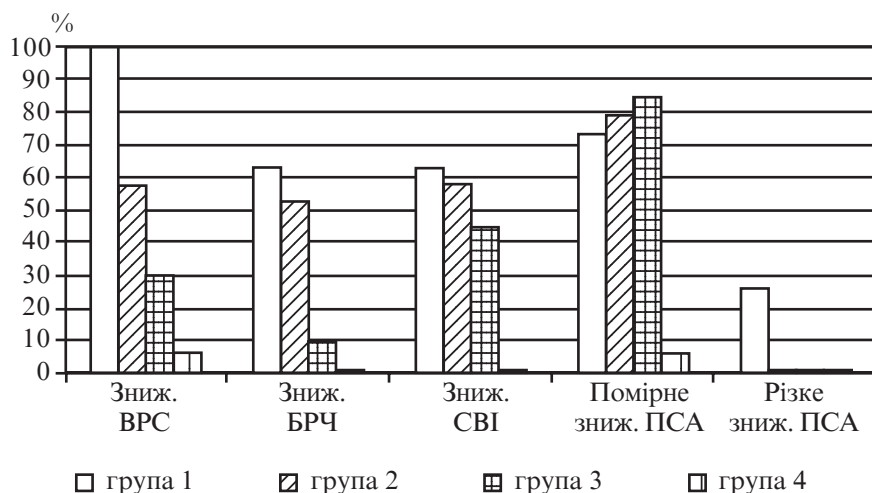


Рис. 2. Основні показники в групах порівняння ($p < 0,05$)

Виражені відхилення показників характеризували погіршення перебігу післяопераційного періоду і передували клінічним проявам (розвиток дихальної недостатності з необхідністю переведення дитини на штучну вентиляцію легенів — 4 (21,1 %), дестабілізація гемодинаміки — 3 (15,8 %), розвиток ДВЗ — 3 (15,8 %).

У групі 3 (діти з соматичною патологією) всі зміни мали помірний характер (див. рис. 1): ВРС значно була знижена лише у 6 (30 %) дітей, у 14 (70 %) — помірно, у 17 (85 %) новонароджених відмічалася помірне зниження ПСА, у 3 (15 %) вона була в межах норми; СВІ був помірно зниженим у 9 (45 %) дітей, у 11 (55 %) — нормальним. У всіх дітей даної групи відмічалася помірне зниження БРЧ (див. рис. 2).

У групі 4 (здорові новонароджені) переважали нормальні показники кардіоінтервалу

(див. рис. 1): ВРС була помірно зниженою у 2 (6,7 %) дітей, такі ж відхилення від норми спостерігалися для ПСА — помірне зниження у 2 (6,7 %), СВІ і БРЧ у дітей даної групи були в нормі.

При порівнянні показників у 4 групах відмічено, що найбільші відхилення від норми і від показників у здорових новонароджених зустрічалися в групі 1 (хворі з хірургічною і фоновою патологією перед операцією). Показники поліпшувались у групі 2 (хворі з хірургічною і фоновою патологією після корекції хірургічної патології), хоча і значно відрізнялися від таких у групі 3 (новонароджені з соматичною патологією). На підставі цього можна припустити, що на вегетативний статус новонародженого впливають не лише фонові стани, але і патологічні зміни, пов'язані з хірургічним захворюванням (запалення, електро-

літні порушення, респіраторні розлади). При цьому їх вплив більш виражений, ніж операційний стрес. Чіткіші відмінності відзначалися при порівнянні груп 1 і 2 з групами 3 та 4 (здорові новонароджені). І якщо в групі 3 показники різнилися від таких у перших двох групах незначно, але з тенденцією до нормалізації, то в групі порівняння 4 відзначалася чітка тенденція до норми з меншим варіативним розкидом за кожним показником (див. рис. 2).

Таким чином, КІГ дітей — це неагресивний метод дослідження, який дозволяє виявити особливості адаптаційно-компенсаторних механізмів на рівні цілісного організму. Цей метод відрізняється простотою реєстрації кардіоінтервалограм, швидкістю отримання інформації, а також можливістю проведення повторних досліджень навіть у тяжкохворих і в екстремальних умовах.

Висновки

1. Метод КІГ дозволив оптимізувати діагностику фонової патології до розвитку клінічних проявів патологічних порушень, виявивши зниження ВРС у 100 %, парасимпатичної активності у 73,7 %, симпатовагального індексу у 63,2 % і барорефлекторної чутливості у 63,2 % хворих.

2. Фонова патологія ізолювано надавала менш виражений вплив на функціональний стан життєво важливих систем порівняно з поєднаним впливом фонової та хірургічної пато-

логії, тобто ці два стани взаємно обтяжували один одного.

3. Тенденція до поліпшення показників у післяопераційному періоді свідчила про правильну тактику терапії і дозволила коригувати останню до розвитку клінічних проявів патологічних змін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атаджанова Ф. Н. Суточный ритм показателей вегетативной регуляции у новорожденных с внутриутробной гипоксией / Ф. Н. Атаджанова, Ф. С. Шамсиев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 6. – С. 44.

2. Студеникина М. Я. Гипоксия плода и новорожденного / М. Я. Студеникина, Н. Халман; под ред. М. Я. Студеникина. – М.: Медицина, 1984. – 240 с.

3. Гомелла Т. Л. Неонатология / Т. Л. Гомелла, М. Д. Каннигам; ред. Т. Л. Гомелла. – М.: Медицина, 1998. – 636 с.

4. Евсюкова И. И. Особенности кардиоинтервалографии во время сна у новорожденных детей / И. И. Евсюкова, М. В. Кондратьева // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, № 2. – С. 90–95.

5. Красовская Т. В. Диагностика и интенсивная терапия в хирургии новорожденных / Т. В. Красовская, Т. Н. Кобзев. – М.: Мокеев, 2001. – С. 23–28.

6. Особенности организации предоперационной подготовки при хирургической патологии новорожденных детей / В. А. Гераськин, Н. А. Окунев, В. А. Трофимов [и др.] // Детская хирургия. – 2002. – № 6. – С. 32–34.

7. Оценка тяжести состояния и оперативного риска у новорожденных с врожденными пороками разви-

тия / Е. Ц. Цыденжатов, И. Д. Беляева, С. М. Степаненко, В. А. Михельсон // Детская хирургия. – 2009. – № 6. – С. 37–41.

8. Шкурупий Д. А. Оценка тяжести состояния оперированных новорожденных по данным кардиоинтервалографии / Д. А. Шкурупий // Хирургия дитячого віку. – 2003. – № 3. – С. 40–45.

9. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy / P. Shah, S. Riphagen, J. Beyene, M. Perlman // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2004. – Vol. 89. – P. 152–155.

10. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborns / G. B. Avery, M. A. Fletcher, M. G. MacDonald [et al.]. – 5th ed. – Baltimore, 1999.

11. // European Heart Journal. – 1996, March. – Vol. 17. – P. 354–381.

12. // Circulation. – 1996 March. – Vol. 93. – P. 1043–1065.

УДК 616-053.31-089-07

О. О. Лосев, І. Р. Діланян, К. О. Лосєва

КАРДИОІНТЕРВАЛОГРАФІЯ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

У статті наведені результати дослідження ефективності кардіоінтервалографії за допомогою комп'ютерної системи «КардіоСпектр» як методу контролю вегетогомеостазу з метою доклінічної діагностики та прогнозування розвитку патологічних станів для своєчасної їх корекції у новонароджених із хірургічною та фоновою патологією. Дослідження проведено в 4 групах новонароджених. Виявлено, що фонова патологія ізолювано надавала менш вираженого впливу на функціональний стан життєво важливих систем порівняно з поєднаним впливом фонової та хірургічної патології. Тенденція до поліпшення показників у післяопераційному періоді свідчила про правильну тактику терапії.

Ключові слова: кардіоінтервалографія, новонароджені, вроджені вади розвитку.

UDC 616-053.31-089-07

O. O. Losyev, I. R. Dilanyan, K. O. Losyeva

THE CARDIOINTERVALOGRAPHY IN PROGNOSIS OF POSTOPERATIVE COURSE IN NEWBORNS WITH SURGICAL PATHOLOGY

The results of investigation of efficiency of cardiointervalography with computer system "CardioSpectr" as method of control of vegetative homeostasis for early diagnostic and prognosis of development of pathologic conditions in newborns with surgical and background somatic pathology are described in this article. The investigation was performed in 4 groups of newborns. As a result of investigation there was found that isolated somatic pathology causes less expressed influence on functional condition of vital systems in comparison with combined influence of somatic and surgical pathologies. The tendency of improvement of vital indexes in postoperative course testified about correct treatment management.

Key words: cardiointervalography, newborns, congenital malformations.

УДК 618.3-008.6:616.151.5:612.6.05

В. Г. Марічереда, канд. мед. наук, доц.

РОЛЬ СПАДКОВИХ ФАКТОРІВ У ЕТІОЛОГІЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Одеський національний медичний університет

Частота прееклампсії (ПЕ) сягає 16–17 % і продовжує залишатися стабільно високою, незважаючи на дослідження,

що проводяться, впровадження сучасних засобів діагностики і лікування, заснованих на принципах доказової ме-

дицини [1]. Попри відсутність єдиної теорії виникнення ПЕ, ендотеліальна дисфункція (ЕД) вважається одним із встанов-

лених основних механізмів розвитку ПЕ [2]. До найбільш значущих молекулярних маркерів ЕД належать гомоцистеїн, надлишок якого призводить до функціональних змін ендотеліоцитів, стимулює проліферацію гладком'язових клітин артеріальних судин, викликаючи їх ремоделювання, активацію деяких чинників гемостазу й інгібування експресії тромбомодуліну на поверхні клітин [3]. Гомоцистеїн, за даними різних досліджень, сприяє підвищенню агрегаційної здатності тромбоцитів, стимулює їх адгезивні властивості, порушує функцію тканинного активатора плазміногену, а також інгібує функцію природних антикоагулянтів, таких як антитромбін III і протеїн С, підвищуючи тим самим активність тромбіну [3]. Наведені дані дозволяють припускати наявність тісного зв'язку між гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) із ПЕ. Однією з головних причин ГГЦ є зміна активності або зниження концентрації ферментів, що беруть участь у його метаболізмі, яке виникає в результаті мутацій у генах ферментів метаболізму метіоніну, зокрема, метилентетрагідрофолатредуктаза (МТФР) [4]. Гомозиготна недостатність цього ферменту трапляється в 9,3 % випадків серед популяції, а гетерозиготна форма генетичного дефекту — у 40 % випадків. Відомо 9 мутацій гена *MTHFR*, найчастішою з них є заміна 677C3→T (у білку МТФР — заміщення аланіну на валін). Наявність цієї мутації проявляється зниженням активності ферменту МТФР і формуванням ГГЦ [5]. Проте чітких даних про взаємозв'язок спадкових чинників тромбофілії, зокрема мутацій гена *MTHFR* і розвитку ПЕ, не існує.

Метою дослідження було оцінити вплив спадкових факторів на формування ГГЦ у вагітних із ПЕ, вивчити частоту генетично обумовленої ГГЦ у розвитку ПЕ, а також вста-

новити доцільність спрямованого виявлення генетичних чинників ГГЦ у групі ризику щодо розвитку ПЕ.

Матеріали та методи дослідження

До когортного дослідження увійшли вагітні жінки зі встановленою ПЕ різного ступеня тяжкості (основна група, n=172) і вагітні жінки без патології (контрольна група, n=95). Діагноз ПЕ визначали на підставі діагностичних критеріїв згідно з клінічними і лабораторними даними (наказ МОЗ № 676). Для оцінки стану плода проводили УЗД, доплерометрію матково-плацентарно-плодового кровотоку (МППК), кардіотокографію. Визначали рівень гомоцистеїну в плазмі крові методом високоефективної рідинної хроматографії [6] і виявляли поліморфізм у гені *MTHFR* 677C3→T (використовували венозну кров, виділення ДНК і постановку полімеразної ланцюгової реакції) [7]. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакетів програм Statistica 7.0, Microsoft Excel 2003 з інтеграцією AtteStat 9.7.1 [8].

Результати дослідження та їх обговорення

В основній групі легкий ступінь ПЕ було встановлено у 78 (45 %) випадках, середній ступінь — у 70 (41 %) випадках і тяжку ПЕ — у 24 (14 %) випадках. Мутація гена *MTHFR* C677T була виявлена у 12 (7 %) жінок з основної групи, у 5 (5,3 %) жінок із контрольної групи. Більше половини жінок із мутацією гена *MTHFR* 677C3T, а саме 7 (58,3 %) — входили у підгрупу тяжкої ПЕ основної групи; у 3 (25 %) випадках указана мутація була виявлена у жінок із легким і у 2 (12,7 %) — із середнім ступенем тяжкості ПЕ. Рівень гомоцистеїну у жінок із наявністю мутації мав тенденцію до підвищення в групі ПЕ в цілому, проте статистичної вірогідності відмін-

ностей цих показників не виявлено ($p>0,05$). При цьому підвищення вмісту гомоцистеїну в підгрупі тяжкої ПЕ основної групи у жінок із вказаною мутацією — $(15,4\pm 3,1)$ вірогідно відрізнялося від показника цієї підгрупи — $(10,17\pm 1,70)$ ($p<0,05$).

Загальний рівень супровідної акушерської патології у жінок із наявністю мутації був вищим. Загроза переривання вагітності у першому триместрі зареєстрована у 8 (67 %) вагітних — носіїв гомозиготної мутації *MTHFR* C677T (у групі гетерозиготних — у 35 (45 %) жінок). Дисфункція плаценти встановлена у 75 % випадків носійства мутації (у групі гетерозиготних — у 43 (55 %) жінок). Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) був виявлений тільки у 3 (25 %) вагітних — носіїв мутації, у гетерозиготних — 1 (1,3 %). Транзиторні порушення МППК, за даними доплерометрії (1а і 1б ступенів), встановлені у 8 (67 %) жінок із наявністю мутації, з тенденцією до погіршення в 1 (8,3 %) випадку. У групі вагітних із гетерозиготним генотипом порушення МППК, за даними доплерометрії (1а і 1б ступенів), встановлені у 23 (29,5 %) жінок, тенденції до погіршення не спостерігалось. У вагітних — носіїв мутації та гомозиготних вагітних не встановлено кореляції між рівнем гомоцистеїну і масою новонародженого, а також масою посліду й оцінкою за шкалою Апгар при народженні.

У групі ПЕ було встановлено екстрагенітальну патологію у 69 % (n=54) вагітних, що становило 1,27 захворювання на 1 жінку, у контрольній групі — 51 % (n=40), або 1,1 захворювання на 1 жінку. Екстрагенітальна патологія серед вагітних — носіїв мутації встановлена у 9 (75 %) жінок — артеріальна гіпертензія у 7 (із них у 2 (16,7 %) — легкий ступінь, у 4 (33,3 %) — середній, у 1 (8,3 %) — тяжкий); ожиріння

Розподіл генотипів *MTHFR C677T* у вагітних із преєклампсією

Генотип <i>MTHFR C677T</i>	Преєклампсія, абс. (%)	Контрольна група, абс. (%)	ВШ (95 %)	Довірчий інтервал
Гомозиготний дикий тип	82 (47,7)	38 (40)	—	—
мутація	12 (7)	5 (5,3)	1,35	0,47–3,95
Гетерозиготний	78 (45,3)	52 (54,7)	—	—

— у 3 (25 %); анемія — у 5 (41,7 %); захворювання нирок — у 5 (41,7 %). У 5 жінок спостерігалися різні поєднання вищезгаданих нозологій. У середньому коефіцієнт екстрагенітальної патології в групі гомозиготних жінок становив 1,67, що вірогідно вище за показники групи гетерозиготних носіїв ($p < 0,05$) і контрольної групи ($p < 0,05$).

Таким чином, проведене дослідження показало, що в групі жінок із ПЕ наявність патологічної копії гена *MTHFR* трапляється тільки у 7 % випадків, у контрольній групі — 5 %. У всіх жінок, що є носіями патологічного алеля гена *MTHFR*, рівень гомоцистеїну був підвищений, що особливо виражено в підгрупі тяжкої ПЕ ($p < 0,05$). Можна припустити, що у цих жінок причиною ГГЦ є мутація в гені *MTHFR 677C3→T*. У групі цих жінок частіше трапляються акушерські ускладнення. Встановлено, що на першому місці, за частотою зустрічальності та значущістю, згідно з отриманими результатами, знаходиться дисфункція плаценти, а на другому — ЗВУР. Рівень екстрагенітальної патології у цій групі також вищий, ніж у гетерозиготних осіб ($p < 0,05$), що дозволяє зарахувати наявність вказаної мутації та пов'язаної із нею ГГЦ до додаткових факторів ризику розвитку ПЕ.

Відношення шансів (ВШ) розвитку преєклампсії у носіїв мутації становить 1,35 (95 %), при цьому довірчий інтервал знаходиться у межах 0,47–3,95 (табл. 1), що свідчить про наявність вірогідності розвитку цієї патології у вагітних, які є носіями патологічного алеля, але дещо нижчим, ніж в інших популяційних дослідженнях [9]. Отримані нами дані підтверджують припущення про те, що мутації *MTHFR 677C3→T*

і ГГЦ, безумовно, відіграють важливу роль у розвитку ПЕ, що відповідає даним інших досліджень [10–12]. Отже, у групах ризику потрібно проводити скринінг рівня ГЦ та наявності мутації *MTHFR 677C3→T*, що дозволить встановити причину і проводити патогенетично обґрунтовану профілактику акушерських ускладнень, пов'язаних із генетично детермінованими тромбофілічними станами, зокрема преєклампсією.

Висновки

1. Мутація гена *MTHFR 677C3→T* асоціюється з підвищенням ризику ПЕ, ВШ становить 1,35 (0,47–3,95; ДІ 95 %).

2. Частота генетично обумовленої ГГЦ у розвитку ПЕ дорівнює 7 %, що дозволяє підтвердити припущення про те, що мутація *MTHFR 677C3→T* і гіпергомоцистеїнемія відіграють важливу роль у розвитку преєклампсії та є одними з факторів ризику преєклампсії.

3. Збільшення частоти акушерських ускладнень підвищене у носіїв мутації гена *MTHFR* на тлі преєклампсії ($p < 0,05$). Найбільш значущі за частотою ускладнення, що пов'язані з наявністю алельного варіанта гена *MTHFR*, представлені дисфункцією плаценти і ЗВУР.

4. Рівень екстрагенітальної патології з наявністю мутації гена *MTHFR* вищий, ніж у інших жінок із ПЕ ($p < 0,05$).

5. Можна рекомендувати визначення рівня гомоцистеїну в прекоцепційній підготовці жінок із групи ризику щодо розвитку преєклампсії з метою проведення ранньої профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гестозы* : рук. для врачей / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. – М. : МИА, 2005. – 312 с.

2. *Иткина Л. В.* Методы коррекции эндотелиальной дисфункции беременных с гестозом / Л. В. Иткина, Е. В. Мозговая // *Трудный пациент*. – 2008. – № 8. – С. 18–23.

3. *Соболева Е. В.* Новые возможности в терапии ишемической болезни сердца / Е. В. Соболева // *Справочник поликлинического врача*. – 2008. – № 8. – С. 13–15.

4. *Запорожан В. М.* Набуті та генетичні форми тромбофілії у патогенезі акушерської патології / В. М. Запорожан, В. І. Лінніков // *Інтегративна антропологія*. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 3–7.

5. *Айламазян Э. К.* Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.

6. *Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology* / R. de Usandizaga, M. Sancha, F. Magdaleno [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 107. – P. 125–134.

7. *A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects?* / N. M. van der Put, F. Gabreëls, E. M. Stevens [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1998. – Vol. 62 (5). – P. 1044–1051.

8. *Вуколов Э. А.* Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов

STATISTICA и EXCEL : учеб. пособие / Э. А. Вуколов. – М. : Форум, 2008. – 464 с.

9. Heiskanen N. Obstetric prognosis in sisters of preeclamptic women — implications for genetic linkage studies / N. Heiskanen, S. Heinonen, P. Kirki-

nen // BMC Women's Health. – 2003. – Vol. 3. – P. 1.

10. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women / J. M. Said, J. R. Higgins, E. K. Moses [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115, N 1. – P. 5–13.

11. Migliacci R. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism / R. Migliacci, C. Becattini // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 97. – P. 444–504.

12. Sibai B. M. Thrombophilia and severe preeclampsia / B. M. Sibai // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1252.

УДК 618.3-008.6:616.151.5:612.6.05

В. Г. Марічереда

РОЛЬ СПАДКОВИХ ФАКТОРІВ У ЕТІОЛОГІЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Мета цього дослідження — оцінка впливу спадкових факторів на формування гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) у вагітних із преєклампсією (ПЕ). До когортного дослідження увійшли вагітні зі встановленою ПЕ різного ступеня тяжкості (основна група, n=172) і вагітні жінки без патології (контрольна група, n=95). Визначали рівень го-моцистеїну в плазмі крові методом високоефективної рідинної хроматографії та виявляли поліморфізм у гені *MTHFR 677C3T*. Встановлено, що мутації гена *MTHFR* асоціюються з підвищенням ризику ПЕ, відношення шансів становить 1,35 (0,47–3,95; ДІ 95 %). Визначення рівня го-моцистеїну повинне бути включене в преграві-дарну підготовку жінок із групи ризику з розвитку пре-еклампсії.

Ключові слова: преєклампсія, гіпергомоцистеїнемія, вагітні жінки, спадкові фактори.

UDC 618.3-008.6:616.151.5:612.6.05

V. Marichereda

ROLE OF THE INHERITED FACTORS IN ETIOLOGY OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN PREECLAMPSIA

The aim of this research was to estimate influence of the inherited factors on forming hyperhomocysteinemia (HHcyE) for pregnant women with preeclampsia (PE). Cohort research was conducted with pregnant women with established PE of different degree of severity (main group, n=172) and pregnant women without pathology (control group, n=95). It was determined the level of homocystein in plasma by the method of high-efficiency liquid chromatography and polymorphism in the gene *MTHFR 677C3T*. It is established the mutations of gene *MTHFR* associate with the increase of risk of PE, the ratio is 1.35 (0.47–3.95; CI 95%).

Key words: preeclampsia, hyperhomocysteinemia, pregnant women, congenital factors.

УДК 616.329-008.843.3:616.34-002.44

Л. А. Пономаренко¹,

О. А. Лихолат², д-р біол. наук, проф.,

О. А. Пономаренко³, канд. мед. наук

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ ІЗ КИСЛОТОЗАЛЕЖНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпропетровськ,

² Академія митної служби України, Дніпропетровськ,

³ Міська лікарня № 9, Дніпродзержинськ

Вступ

У сучасній гастроентерології залишається актуальним питання патогенезу таких кислотозалежних захворювань (КЗЗ), як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) і виразкова хвороба (ВХ), що, насамперед, пов'язане з широкою розповсюджені-

стю та соціальною значущістю цих хвороб. Незважаючи на той факт, що ГЕРХ і ВХ є окремими нозологічними одиницями, до формування цих захворювань причетні деякі спільні патологічні механізми. Згідно з сучасною точкою зору, важливу роль у розвитку ГЕРХ і ВХ відіграє переважаєння факторів агресії (водневих іонів,

жовчних кислот, пепсину, гелікобактерій та ін.) над факторами захисту слизової оболонки (СО) травного каналу, порушення моторної діяльності верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), розлади у психоемоційній та вегетативній сферах [1]. Дія зазначених патогенетичних чинників призводить до змін мікро-

циркуляції, гіпоксії, порушення трофіки СО з подальшою активацією катаболічних процесів. Зниження активності біоенергетичних процесів, що розвиваються внаслідок гіпоксії, супроводжується не лише інгібіцією протективних властивостей СО, але й включенням іншого компонента патологічного процесу — інтенсифікації вільнорадикальних реакцій, посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Дані літератури вказують, що кінцевою ланкою численних складових патогенезу ГЕРХ і ВХ є дисбаланс роботи прооксидантних та антиоксидантних систем, результатом чого стає розвиток оксидативного стресу, який найчастіше вважають домінуючим фактором при утворенні ерозій і виразок СО верхніх відділів ШКТ [2; 3].

Тому метою роботи стало вивчення показників ПОЛ і систем антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих із КЗЗ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані у 58 пацієнтів із КЗЗ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» у відділенні захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки. Середній вік пацієнтів — $(44,1 \pm$

$\pm 2,6)$ року. Діагноз встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів, фізикального, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Усіх обстежених було поділено на 2 групи залежно від нозологічної форми захворювання верхніх відділів ШКТ. До I групи увійшли 33 пацієнти із ГЕРХ, до II — 25 хворих із ГЕРХ у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки. Контрольну групу утворили 15 осіб, порівнянних за віком і статтю, без гастроентерологічної патології.

У крові пацієнтів усіх груп визначали кількість ТБК-активних продуктів (ТБКАП) [4], концентрацію відновленого глутатіону (ВГ) [5], активність каталази (Кат) (КФ 1.11.1.6) [4], супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.11) [6], глутатіонредуктази (ГР) (КФ 1.6.4.2) [4], глутатіонпероксидази (ГПО) (КФ 1.11.1.9) [7]. Концентрацію гемоглобіну досліджували з використанням уніфікованого гемоглобінціанідного методу. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізи результатів вивчення прооксидантно-антиоксидантних систем свідчать, що в крові хворих із КЗЗ спостерігалась активація ПОЛ, яка су-

проводжувалась збільшенням кількості токсичних продуктів перекисного каскаду в плазмі й еритроцитах (табл. 1).

Було встановлено, що у 42,4 % хворих I групи концентрація ТБКАП плазми крові зростала на 31,6 % ($p < 0,004$) порівняно з контрольною групою. У II групі у 60,0 % пацієнтів рівень ТБКАП плазми був збільшений на 35,2 % ($p < 0,01$) щодо контрольних індексів. У I групі показник кількості ТБКАП еритроцитів мав тенденцію до збільшення, тоді як у хворих II групи рівень ТБКАП еритроцитів був вищим на 30,7 % ($p < 0,001$) щодо контрольних показників у 80,0 % хворих. Наявність вірогідних розбіжностей ($p < 0,005$) між показниками ТБКАП еритроцитів I та II груп свідчить про більший ступінь інтенсифікації ПОЛ у крові хворих II групи.

Причиною збільшення продуктів ПОЛ у крові хворих, можливо, є недостатня ефективність внутрішньоклітинних і плазмових антиоксидантних механізмів. Так, у хворих обох груп наявна інактивація СОД — ензиму, що здійснює рекомбінацію радикалів супероксиду з утворенням перекису водню (H_2O_2) і триплетного кисню. Встановлено, що у пацієнтів I групи у 72,7 % випадків спостерігалось інгібування СОД на 27,9 % ($p < 0,001$) щодо показників групи контролю. У

Таблиця 1

Показники перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту крові в обстежених хворих

Показник	Контрольна група, n = 15	I група, n = 33	II група, n = 25
ТБКАП, нмоль/мл крові плазма	$2,50 \pm 0,12$	$3,29 \pm 0,21^*$	$3,38 \pm 0,28^*$
еритроцити	$11,38 \pm 0,48$	$13,02 \pm 0,66^\#$	$14,88 \pm 0,59^{**}$
СОД, ум. од.	$0,104 \pm 0,003$	$0,075 \pm 0,003^{**}$	$0,068 \pm 0,002^{**}$
Каталаза, ммоль H_2O_2 / (гНв·хв)	$4,70 \pm 0,19$	$4,41 \pm 0,11$	$4,22 \pm 0,12^*$
ГПО, мкмоль H_2O_2 / (гНв·хв)	$62,28 \pm 2,65$	$47,71 \pm 3,64^{**}, \#$	$38,04 \pm 3,20^{**}$
ВГ, ммоль/л	$2,08 \pm 0,06$	$1,81 \pm 0,05^*$	$1,71 \pm 0,05^{**}$
ГР, нмоль NADPH / (гНв·хв)	$0,2930 \pm 0,0097$	$0,237 \pm 0,009^*$	$0,236 \pm 0,009^*$

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ — вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей між I та II групами.

II групі у 84 % хворих даний показник був знижений на 34,6 % ($p < 0,001$) щодо контрольних даних. Відомо, що регуляція активності СОД здійснюється всією багатокомпонентною редокс-системою клітини. Інтермедіати окиснювально-відновлювального метаболізму, які є генераторами супероксиду, можуть виконувати тригерну роль: індукувати синтез ензиму при збільшенні концентрації донорів електронів або пригнічувати його активність при зсуві донорно-акцепторної рівноваги у бік нагромадження акцепторів. Активність СОД пов'язана з інтенсивністю процесів ПОЛ і залежить від нагромадження токсичних перекисних продуктів [8]. Можливо, інактивація СОД, наявна у пацієнтів обох груп, зумовлена надмірним збільшенням кількості H_2O_2 — відомого інгібітора даного ензиму, за надлишку якого СОД може утворювати $\cdot OH$, який атакує саму ферментну молекулу, призводячи до її фрагментації. Крім того, нагромаджені інтермедіати ПОЛ, взаємодіючи з іонами металів в активному центрі ензиму або впливаючи на ступінь їх відновленості, також можуть призводити до зниження активності СОД. Для ефективного функціонування СОД потребує узгодженої роботи інших компонентів АОЗ — насамперед, пероксидаз. Це стосується синергіста СОД — Кат, ензиму, що перешкоджає нагромадженню продукту супероксиддисмутаційної реакції — перекису водню. Якщо у пацієнтів I групи у 60,6 % випадків активність Кат залишалася в межах нормальних індексів, то в II групі зафіксоване вірогідне зниження даного показника більш ніж у половині хворих на 10,3 % ($p < 0,05$) щодо контрольних даних. Іншим антиперекисним ферментом в еритроцитах є ГПО, що

входить до складу глутатіонової системи, впливає на метаболізм H_2O_2 та відновлює нестійкі гідропероксиди клітинних мембран. Зміни активності ГПО в I групі були різноспрямованими: у 54,5 % пацієнтів спостерігалась інактивація даного ензиму на 30,6 % ($p < 0,005$) щодо контрольних індексів, тоді як у 21,2 % випадків даний показник мав тенденцію до збільшення. Описаний феномен є характерним для компенсаторно-адаптивної реакції в умовах інтенсифікації вільнорадикальних процесів. У II групі у 64 % пацієнтів відбувалася інактивація ГПО на 63,7 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольними даними, що свідчить про пригнічення відновлювального потенціалу клітин. Слід зазначити, що ГПО має більшу спорідненість до H_2O_2 , ніж Кат, тому ГПО ефективніше працює за низьких, фізіологічних концентрацій H_2O_2 . Крім того, ГПО не тільки запобігає виникненню органічних пероксидів, а й ефективно їх відновлює. В еритроцитах дефіцит саме ГПО, а не Кат, призводить до передчасного старіння та гемолізу цих формених елементів крові [9]. Водночас, за даними деяких авторів [10], Кат, крім знешкодження H_2O_2 , бере участь у процесі оксигенації гемоглобіну.

Лімітуючим фактором для прояву активності ГПО може виступати знижена кількість ВГ, що зафіксовано у пацієнтів обох груп. Так, у I групі даний показник був знижений на 15 % ($p < 0,05$) щодо контрольних індексів у 39,4 % хворих. У II групі вірогідне зниження кількості ВГ на 21,6 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками групи контролю зафіксоване у 48 % обстежених пацієнтів. До того ж, виснаження внутрішньоклітинного пулу ВГ надалі дезорганізує роботу антиокси-

дантних ензимів: у цитозолі та мітохондріях нагромаджується H_2O_2 . Певною мірою концентрація H_2O_2 стримується Кат, але її захисний ефект є недостатнім. Акумуляція H_2O_2 інгібує СОД, а зростання кількості $\cdot O_2$ інгібує Кат. Крім того, ВГ безпосередньо здійснює регулювальний вплив на активність СОД, відновлюючи Cu^{2+} за допомогою SH-групи глутатіону, що спричинює прискорення окиснювально-відновлювального циклу $Cu^{2+} - Cu^+$ і як наслідок — збільшення ферментативної дисмутації. Так, в обох групах виявлений прямий кореляційний зв'язок між активністю СОД і кількістю ВГ: $r = 0,56$ ($p < 0,005$) у I групі та $r = 0,69$ ($p < 0,005$) у II групі.

Відновлення окисної форми глутатіону, насамперед, залежить від активності ГР. За умов окиснювального стресу внаслідок високої потреби клітин у ВГ збільшується навантаження на ГР. Водночас у пацієнтів обох груп відбувалося зниження активності ГР: у I групі у 63,6 % хворих наявне інгібування ГР на 19,2 % ($p < 0,001$), у II групі інгібіція активності ензиму — 19,5 % ($p < 0,001$), що спостерігалось у 64 % пацієнтів. Інактивація ГР у хворих обох груп, можливо, пов'язана з недостатньою кількістю його коферменту — відновленого NADPH.

Результати кореляційного аналізу в I групі довели наявність прямої кореляції між показниками системи глутатіону, а саме, ВГ і ГПО ($r = 0,55$, $p < 0,005$), а також ВГ і ГР ($r = 0,87$, $p < 0,005$), що, на нашу думку, свідчить про збережену збалансованість роботи даної антиоксидантної ланки. Крім того, у I групі виявлений зворотний кореляційний зв'язок між активністю ГПО і кількістю ТБКАП плазми ($r = -0,68$, $p < 0,005$). У II групі за-

фіксована пряма кореляція між показниками активності Кат і ГР ($r = 0,53$, $p < 0,005$).

Порушення балансу прооксидантів-антиоксидантів у клітинах крові може мати важливі патофізіологічні наслідки як для функціонування еритроцитів, так і для всього організму в цілому. Так, зниження потенціалу системи АОЗ, збільшення вмісту АФК в еритроцитах, активація ПОЛ можуть супроводжуватися гемолізом еритроцитів, а як результат — зниженням транспорту кисню до тканин, порушенням мікроциркуляції, розвитком гіпоксії. Виявлені зміни вмісту продуктів ПОЛ і компонентів АОЗ у крові хворих обох дослідних груп свідчать про генералізацію патологічного процесу. Тому у плазмі й еритроцитах крові показники ТБКАП і компонентів антиоксидантної системи, що об'єктивно відображають стан захисних систем організму і тяжкість патологічного процесу, можуть бути використані як додатковий тест при оцінці результатів лікування хворих із досліджуваною патологією.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Отже, результати, отримані в ході дослідження процесу ПОЛ та антиоксидантного ста-

тусу пацієнтів із КЗЗ, дають підстави стверджувати про порушення в них окиснювального гомеостазу. Про це свідчить вірогідне збільшення рівня ТБКАП крові на тлі дисбалансу в активності антиоксидантних ензимів і вірогідного виснаження пулу ВГ. Це дає змогу для обґрунтування та розробки терапевтичних заходів, що мають покращити показники окиснювального метаболізму у СО езофагогастроудоденальної зони, сприяючи загоєнню ерозивно-виразкових уражень, та запобігти розвитку ускладнень у пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Циммерман Я. С. Особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при их сочетанном течении / Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина // Клиническая медицина. – 2007. – № 3. – С. 53–58.
2. Нейко Є. М. До питання етіології і патогенезу виразкової хвороби на сучасному етапі / Є. М. Нейко, Н. Р. Матковська // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13, № 1. – С. 122–128.
3. Oxidative damage in an experimentally induced gastric and gastroduodenal reflux model / Y. Erbil, U. Turkoglu, U. Barbaros [et al.] // Surgical Innovation. – 2005. – Vol. 12, N 3. – P. 219–225.
4. Овсяннікова Л. М. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб,

що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС (методичні рекомендації) / Л. М. Овсяннікова, С. М. Альохіна, О. В. Дробінська. – К., 1999. – 20 с.

5. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. – О. : Астропринт, 1998. – 608 с.

6. Переслегина И. А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей / И. А. Переслегина // Лабораторное дело. – 1989. – № 11. – С. 20–23.

7. Разыграев А. В. Определение глутатионпероксидазной активности в сыворотке крови человека с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) / А. В. Разыграев, А. В. Арутюнян // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 13–16.

8. Милякова М. Н. Возможный механизм и патофизиологическая значимость регуляции активности супероксиддисмутазы свободными радикалами кислорода / М. Н. Милякова, В. В. Шабанов // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 130–137.

9. Коржов В. И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы) / В. И. Коржов, В. Н. Жадан, М. В. Коржов // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 3–19.

10. Сторожук П. Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в иницировании процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток / П. Г. Сторожук // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 3. – С. 8–13.

УДК 616.329-008.843.3:616.34-002.44
Л. А. Пономаренко, О. А. Лихолат, О. А. Пономаренко
ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ ІЗ КИСЛОТОЗАЛЕЖНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Досліджено стан систем перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) крові у 33 хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) і 25 пацієнтів із ГЕРХ, поєднаною з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки. Встановлено, що посилення ПОЛ відбувалося на тлі дисбалансу в роботі АОЗ. Досліджені показники систем ПОЛ і АОЗ можуть бути використані як додатковий тест для оцінки результатів лікування хворих із кислотозалежною патологією.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, виразкова хвороба, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

UDC 616.329-008.843.3:616.34-002.44
L. A. Ponomarenko, O. A. Lykholat, O. A. Ponomarenko
PECULIARITIES OF THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE PATIENTS WITH ACID-DEPENDENT DISEASE

We studied the system of lipid peroxidation (LP) and system of antioxidant protection (AOP) in 33 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and 25 patients with GERD combined with duodenal ulcer. The high activation of LP took place against AOP disbalance. The system of lipid peroxidation and system of antioxidant protection may be used as a supplementary test of treatment quality of the patients with acid-dependent disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, lipid peroxidation, antioxidant protection.

КЛІНІЧНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПСЕВДОПОЛІПОЗУ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ І ХВОРОБІ КРОНА

¹ ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів,

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

³ Обласна клінічна лікарня, Львів

Вступ

Дві форми запальних захворювань товстої кишки (ЗЗТК) — хвороба Крона (ХК) і неспецифічний виразковий коліт (НВК) — характеризуються хронічним рецидивним запаленням кишечника, що призводить до деструктивних змін його стінки. Внаслідок виразково-некротичного процесу у кишкової стінці порушується всмоктування життєво важливих продуктів, наростає ендотоксикоз, відбуваються поліорганні розлади. Серед місцевих змін, які часто супроводжують ці захворювання, слід назвати псевдополіпоз [1]. Псевдополіпи (ПП) переважно мають циліндричну форму і бувають різні за розмірами — від малих множинних <5 мм до гігантських >15 мм. Вони виникають у результаті репараційних процесів, що призводить до утворення острівців грануляційної тканини навколо слизової оболонки з виразками. Псевдополіпи містять найбільш змінені епітеліальні базофільні клітини зі збільшеними ядрами. Вони вдвічі частіше виникають при НВК порівняно з ХК і рідко трапляються при тяжкому запаленні, зумовленому інфекцією чи ішемією. При НВК ПП переважно локалізуються у низхідній, попереочно-ободовій, а також у сигмоподібній кишці. При ХК їх інколи знаходять у стравоході, шлунку та тонкій кишці. Гігантські ПП

частіше трапляються при ХК, ніж при НВК. Як рідкісне ускладнення ЗЗТК вони можуть призводити до обструкції та кровотечі [2]. За результатами деяких досліджень, із ПП при ХК не розвивається карцинома [3], а згідно з іншими — наявність ПП є важливим фактором, асоційованим із раком товстої кишки (РТК) на ґрунті ЗЗТК (поряд з обтяженим РТК сімейним анамнезом). Високу ступінь достовірності цього твердження доведено також за допомогою метааналізу [4; 5]. Описано рідкісний випадок виникнення аденокарциноми з гігантського ПП [6]. Відмічено прямо пропорційну залежність частоти розвитку псевдополіпозу від тяжкості клінічного перебігу захворювання, що доводить зв'язок явища з більш деструктивними формами захворювання [1]. Один із молекулярних шляхів канцерогенезу на ґрунті ЗЗТК пов'язаний із хромосомною нестабільністю, що характеризується аномальною сегрегацією хромосом і виникненням анеуплоїдії [7]. Тому анеуплоїдію використовують серед інших тканинних молекулярних і цитогенетичних маркерів для виділення групи високого ризику виникнення раку, пов'язаного із ЗЗТК [8].

Метою роботи є вивчення клінічних особливостей псевдополіпозу й оцінка інформативності цитогенетичного аналізу біоптатів безпосередньо із ПП

товстої кишки для раннього виявлення ознак малігнізації при НВК і ХК.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2001–2010 рр. було проведено клінічне обстеження, генеалогічний аналіз та опрацювання медичної документації 111 пацієнтів із ЗЗТК. Із них у 69 хворих було діагностовано НВК і у 42 — ХК; ПП виявлено у 26 хворих на НВК віком від 19 до 70 років та у 14 хворих на ХК віком від 20 до 72 років. Діагноз було підтверджено за допомогою таких методів дослідження: загальноклінічного, лабораторного, ендоскопічного, іригоскопії та комп'ютерної томографії.

Хромосомний аналіз ПП у пацієнтів із НВК і ХК проводили за авторським методом [9]. Зразки біоптатів було взято у 26 пацієнтів із ЗЗТК. Біоптат із ПП подрібнювали і поміщали в середовище Ігла з подвійним набором амінокислот для інкубації у термостаті при 37,0 °С із розчином колхіцину (концентрація 0,5 мкг/мл) протягом 2 год. Потім зразок переносили у розчин суміші хлористого калію (0,075 М) і 1%-го цитрату натрію у співвідношенні 2 : 1 та інкубували при 37,0 °С. Клітини фіксували в суміші етилового спирту та крижаної оцтової кислоти (3 : 1) при t = 5–8 °С. Мацерацію клітин проводили на на-

грітому предметному скельці. Препарати забарвлювали розчином барвника Романовського — Гімзи у фосфатному буфері (рН = 6,8) з додаванням трипсину. Аналізували 5–10 метафазних пластинок зі зразка.

Препарати метафазних хромосом отримано у 19 хворих: у 11 — з НВК у 8 — із ХК. У 7 осіб аналіз не вдалося виконати у зв'язку з низьким мітичним індексом або ж із неякісною морфологією хромосом.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 111 обстежених хворих на ЗЗТК ПП було виявлено у 26 (37,6 %) пацієнтів із НВК та у 14 (33,3 %) — із ХК. У хворих на НВК ПП знаходилися у різних відділах товстої кишки з переважанням в ободовій кишці. В одного пацієнта з НВК спостерігали гігантські ПП прямої кишки. У 3 пацієнтів із ХК малі дифузно розміщені ПП виявили й у термінальному відділі тонкої кишки, яка була залучена у запальний процес.

Результати порівняльного дослідження псевдополіпозу у групі пацієнтів із НВК і ХК, не ускладнених РТК, наведено в табл. 1. На основі статистичних розрахунків (див. табл. 1) можемо стверджувати про відсутність достовірної різниці щодо кількості хворих із ПП при НВК і ХК.

У 5 (4,5 %) хворих розвинувся РТК: у 1 (1,4 %) — із НВК та у 4 (9,5 %) — із ХК. У хворого на НВК С. А. С. (табл. 2) виявлено ПП сигмоподібної кишки з ознаками дисплазії, аденоматозний поліп і діагностовано первинно-множинний РТК (сигмоподібної, ректосигмоїдного згину, прямої) — Т4N1M1G3R0. Це підтверджує літературні дані стосовно асоціації псевдополіпозу із РТК на ґрунті НВК [2; 4]. У хворого А. Б. Й. на пов'язаний із ХК спадковий РТК з легкою формою ХК у стадії загострення поряд з аденоматозним полі-

Таблиця 1
Порівняння псевдополіпозу у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона, не ускладнених раком товстої кишки

ЗЗТК	Кількість хворих	Кількість хворих із ПП, абс. (%)	P
НВК	68	25 (36,8)	>0,05
ХК	38	13 (34,2)	

пом сигмоподібної кишки було виявлено синхронні новоутворення: рак селезінкового кута (Т4N0M0G3R0), сигмоподібної кишки (Т2N0M0G1R0) та ПП ободової кишки (див. табл. 2). У трьох інших хворих на пов'язаний із ХК РТК ПП на момент виникнення раку не було. Статистичні узагальнення стосовно виникнення ПП у хворих на асоційовані з РТК ЗЗТК неможливо було провести у зв'язку з невеликою групою уражених раком осіб. Для проведення таких досліджень найбільш коректним методом є метааналіз, з допомогою якого вдається порівняти великі групи хворих на РТК на ґрунті ЗЗТК.

Виявлення ділянки дисплазії при ЗЗТК становить певні труднощі. На відміну від спорадичного РТК, новоутворення на основі ЗЗТК можуть виникати з плоского диспластично зміненого епітелію, у якому вда-

ється виявити ознаки нестабільності геному. Зокрема, у результаті цитогенетичного аналізу зразків тканини слизової оболонки товстої кишки з ознаками дисплазії при НВК було виявлено анеуплоїдію і поліплоїдію у 77 % випадків, тимчасом як у не диспластичних тканинах вони становили 6 % [10]. У зв'язку з тим, що виникнення новоутворень часто супроводжують ПП, як свідчать літературні дані, ми провели аналіз препаратів хромосом безпосередньо у цих утворах. У групу для цитогенетичного аналізу брали зразки біоптатів від пацієнтів із множинними ПП, у тому числі з гігантськими.

Клінічну характеристику хворих на ЗЗТК та результати дослідження хромосом ПП пацієнтів із ЗЗТК, не ускладнених раком, наведено в табл. 3.

У пацієнтів із НВК і ХК, не ускладнених раком, у ПП переважали метафазні пластинки з мозаїчним каріотипом із 2 клонами клітин (див. табл. 3). Найчастіше втрачалися хромосоми груп А (1, 3) та D (15). Кількість анеуплоїдних клонів клітин у межах зразка була незначною, тому встановити закономірності втрат певних хромосом не вдалося. У 2 пацієнтів із НВК і ХК у метафазних пластинках було виявлено множинні хромосомні аберації. Зокрема, у пацієнта К. Б. П. (див. табл. 3) з ХК у ме-

Таблиця 2
Особливості каріотипу псевдополіпів пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки, ускладненими раком товстої кишки

Показники	Прізвище, ім'я та по батькові пацієнта	
	С. А. С.	А. Б. Й.
Вік, роки	35	63
Діагноз	НВК стадія ремісії, РТК	ХК, стадія загострення, РТК
Локалізація і розміри ПП	Тотальне ураження, малі множинні	Ободова, малі дифузно розміщені
Особливості хромосом ПП	46,XY [4]/3n±[4]/4n±[2]	46,XX [5]/3n±[2]
Наявність дисплазії	+	—

**Мозаїчність каріотипу псевдополіпів пацієнтів
із запальними захворюваннями товстої кишки, не ускладненими раком**

Прізвище, ім'я та по батькові пацієнта	Вік, роки	Діагноз	Локалізація і розміри ПП	Особливості хромосом ПП	Наявність дисплазії
М. М. П.	63	НВК, стадія загострення	Сигмоподібна кишка, малі множинні	<46,XX [2]/46,XX [5]	—
С. Р. М.	43	НВК, стадія загострення	Пряма кишка, малі множинні	<46,XY [3]/46,XY [3]	—
П. Б. С.	54	НВК, стадія загострення	Пряма кишка, гігантські (> 1,5 см)	<46,XY [2]/47-56,XXY [6]/46,XY [2]	+
М. М. В.	39	НВК, стадія загострення	Пряма кишка, малі множинні	<46,XY [3]/46,XY [3]	—
П. В. Д.	45	НВК, стадія загострення	Пряма кишка, малі множинні	<46,XY [2]/46,XY [4] Множинні хромосомні аберації	—
Ч. І. М.	48	НВК, стадія загострення	Ободова кишка, малі дифузно розміщені	<46,XX [2]/46,XX [3]	—
Г. С. В.	73	НВК, стадія загострення	Пряма і сигмоподібна кишки, малі дифузно розміщені	<46,XY [3]/46,XY [4]	—
К. О. Л.	34	ХК, безперервний перебіг	Пряма кишка, малі множинні	<46 [2]/46,XX [4] Поодинокі хромосомні аберації	—
К. Б. П.	37	ХК, безперервний перебіг	Тотальне ураження, малі множинні	<46,XY [3]/46,XY [3] Множинні хромосомні аберації	—

жах метафази виявилася найбільша кількість — 11 хромосомних аберацій як хромосомного, так і хроматидного типів. Виникнення множинних хромосомних аберацій, що в 4 рази перевищує рівень норми у лімфоцитах периферійної крові, вказує на нестабільність геному у клітинах ПП, особливо при безперервному перебігу хвороби, що підтверджує можливість малігнізації ПП при ЗЗТК. Аналогічні множинні хромосомні дефекти виявляють у культурі лімфоцитів периферійної крові осіб, які піддавалися дії іонізуючого випромінювання або ж мутагенному впливу хімічних чинників, а також при деяких спадкових захворюваннях із високим ризиком злоякісного переродження, таких як хвороба Німейгена, атаксія-телеангіектазія та ін.

Хромосомну нестабільність у слизовій оболонці товстої

кишки виявляють при спорадичних новоутвореннях товстої кишки і РТК на ґрунті ЗЗТК у 80 % хворих [11]. Лише в одного хворого на НВК (див. табл. 3) з дисплазією у гігантському ПП було виявлено 3 клони клітин, з яких 2 були патологічними і містили додаткові копії хромосом 3, 6, 7, 16, 17, 22, X та неідентифіковані делетовані маркерні хромосоми (пацієнт П. Б. С.). Через рік після лікування у пацієнта настала ремісія, і під час повторної колоноскопії ПП не виявлено. У решти пацієнтів каріотип був нормальним. Деякі дослідники вважають, що при НВК анеуплоїдія у клітинах епітелію виявляється дифузно вздовж кишки і часто, однак не завжди, передую дисплазії або з'являється одночасно з нею [12]. При передракових станах, наприклад у коло ректальних аденомах з ознака-

ми дисплазії, частими хромосомними аномаліями є анеуплоїдії певних хромосом (+7, +13, +20, +16 та ін.) та клональна різноманітність [13].

У 2 пацієнтів із ЗЗТК, ускладнених РТК, каріотип ПП був мозаїчним із геномними мутаціями у патологічних клонів клітин (див. табл. 2). Домінування поліплоїдних клонів клітин (3n, 4n), у яких часто спостерігається вибіркова дуплікація певних хромосом з одночасною моносомією за іншими, є характерною ознакою аденокарцином товстої кишки [14]. Тому переважання у каріотипі ПП клонів клітин із геномними мутаціями є поганою прогностичною ознакою. У каріотипі ПП пацієнта із НВК С. А. С. (див. табл. 2) було виявлено клони клітин зі збільшеною плоідністю, а на незначній відстані від ПП (15–20 см) — злоякісні новоутворення. Це

вказує на те, що у клітинах ПП можуть відбуватися зміни на хромосомному рівні, подібні до перебудов, характерних для аденокарцином.

Висновки

1. У хворих на НВК ПП виявляли у різних відділах товстої кишки з переважанням в ободовій кишці, а при ХК — й у термінальному відділі тонкої кишки. У хворих на НВК не виявлено достовірної різниці щодо кількості ПП порівняно з ХК.

2. У 40 % пацієнтів із ЗЗТК, у яких розвинувся РТК, було виявлено ПП товстої кишки.

3. Каріотип ПП при ЗЗТК, ускладнених раком, був мозаїчним із геномними мутаціями у патологічних клонах клітин. Виникнення клітин зі зміненою плоідністю в ПП при ЗЗТК потребує ретельного огляду слизової оболонки товстої кишки для виявлення ділянок дисплазії.

4. У каріотипі ПП при НВК і ХК, не ускладнених РТК, траплялися множинні хромосомні аберації, а у мозаїчних клонах переважали анеуплоїдні (гіпоплоїдні) метафазні пластинки.

5. За допомогою цитогенетичного аналізу зразків біопта-

тів ПП можна виявити хромосомні перебудови, які мають різне діагностичне значення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Наврузов С. Н.* Неспецифический язвенный колит / С. Н. Наврузов, Б. С. Наврузов. – Ташкент : Шарк, 2008. – 464 с.

2. *Obstructing giant post-inflammatory polyposis in ulcerative colitis: case report and review of the literature* / J. R. L. Maggs, L. C. Browning, B. F. Warren, S. P. L. Travis // *J. Crohn's Colitis*. – 2008. – Vol. 2 (2). – P. 170–180.

3. *Katz S.* Giant pseudopolyps in Crohn's colitis / S. Katz // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 76 (3). – P. 267–271.

4. *Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study* / F. S. Velayos, E. V. Loftus, T. Jess [et al.] // *Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1941–1949.

5. *Metaanalysis: cancer risk of low grade dysplasia in chronic ulcerative colitis* / T. Thomas, K. A. Abrams, R. J. Robinson, J. F. Mayberry // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25. – P. 657–668.

6. *Occult cancer in localized giant pseudopolyposis* / M. Kusunoki, T. Nishigami, H. Yanagi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 87. – P. 379–381.

7. *Lakatos P.* Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies / P. Lakatos, L. Lakatos // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 14 (25). – P. 3937–3947.

8. *A high degree of aneuploidy, loss of p53 gene, and low soluble p53 protein serum levels are detected in ulcerative colitis patients* / M. Rosman-Urbach, Y. Niv, Y. Birk [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. – 2004. – Vol. 47 (3). – P. 304–313.

9. *Пам. на корисну модель № 22280.* Україна. Спосіб приготування препаратів метафазних хромосом із псевдополіпів при запальних захворюваннях товстої кишки для визначення генетичних критеріїв злоякісного переродження / М. Р. Лозинська, Ю. С. Лозинський. – 2007.

10. *Carcinoma and DNA aneuploidy in Crohn's colitis* / R. Lofberg, O. Brostrom, P. Karlen [et al.] // *Gut*. – 1991. – Vol. 32. – P. 900–904.

11. *Genomic instability is an early event during the progression pathway of ulcerative-colitis-related neoplasia* / R. F. Willenbacher, D. E. Aust, G. G. Chang [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 154. – P. 1825–1830.

12. *Sipos J.* The pathogenesis of ulcerative colitis-associated CRC / J. Sipos // *Magy Oncol.* – 2004. – Vol. 48 (1). – P. 35–43.

13. *Cytogenetic analysis of intestinal polyps in polyposis syndromes: comparison with sporadic colorectal adenomas* / C. A. Griffin, S. Lazar, S. R. Hamilton [et al.] // *Cancer Genet Cytogenet.* – 1993. – Vol. 67 (1). – P. 14–20.

14. *Lozynska M.* The prognostic value of cytogenetic markers for early diagnosis of colorectal cancer / M. Lozynska // *Exp. Oncol.* – 2009. – Vol. 31 (4). – P. 237–241.

УДК 616.345-006:575.1

М. Р. Лозинська, Ю. С. Лозинський, О. О. Менько
КЛІНІЧНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПСЕВДОПОЛІПОЗУ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ І ХВОРОБИ КРОНА

У роботі наведено результати клінічного дослідження та цитогенетичного аналізу псевдополіпів (ПП) хворих на запальні захворювання товстої кишки (ЗЗТК) на основі авторського методу. При неспецифічному виразковому коліті (НВК) ПП виявляли у різних відділах товстої кишки з переважанням в ободовій кишці, а при хворобі Крона (ХК) — і у термінальному відділі тонкої кишки. Не було встановлено достовірної різниці щодо кількості ПП при НВК порівняно з ХК. У 40 % пацієнтів із ЗЗТК, у яких розвинувся рак товстої кишки (РТК), виявляли ПП товстої кишки. Каріотип ПП при ЗЗТК, ускладнених раком, був мозаїчним із геномними мутаціями у патологічних клонах клітин. Виникнення клітин зі зміненою плоідністю в ПП при ЗЗТК потребує ретельного огляду слизової оболонки товстої кишки для виявлення ділянок дисплазії. У каріотипі ПП при НВК і ХК, не ускладнених РТК, траплялися множинні хромосомні аберації, а у мозаїчних клонах переважали анеуплоїдні (гіпоплоїдні) клітини.

Ключові слова: псевдополіпи, хромосоми, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, рак товстої кишки.

UDC 616.345-006:575.1

М. Р. Lozynska, Yu. S. Lozynskyy, O. O. Monko
CLINICAL AND THE GENETICAL FEATURES OF PSEUDOPOLYPOSIS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE

The results of the clinical and the cytogenetical analysis of pseudopolyps (PP) in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) are given in this work. In ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) the PP were found in different parts of the large bowel and in CD the PP are also located in terminal part of the colon. The results of our study showed not significant differences in quantity of PP in patients with UC and CD. PP of large bowel were identified in 40% of patients with IBD, who developed cancer. The karyotype of PP in the cases of IBD-related cancer were mosaical with the genomic mutation in the pathologic clones of the cells. The metaphasal plates with polyploid cell's clones, which are found in PP, require accurate examination of the large bowel mucous for the detection of displasia and malignization area in patients with IBD. In the karyotype of PP in patients with IBD without cancer were found the multiply chromosome aberrations. Aneuploid (hypoploid) karyotypes prevailed in the mosaical clones of these patients.

Key words: pseudopolyps, chromosomes, ulcerative colitis, Crohn's disease, colorectal cancer.

БІОІНДИКАЦІЯ ІНТЕНСИВНОСТІ ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ФЕРТИЛЬНОСТІ ПИЛКОВИХ ЗЕРЕН РІЗНИХ РОСЛИН

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Нині доведено, що для виявлення впливу шкідливих факторів довкілля на генетичний апарат людини необхідно встановлювати наявність потенційних мутагенів на всіх рівнях організації спадкового матеріалу. З цією метою проводяться моніторингові експерименти із застосуванням різних тест-систем [1]. У переважній більшості такі дослідження довготривалі, потребують великих фінансових витрат. Тому перспективними є скринінгові програми на основі рослинних тест-об'єктів, які дозволяють визначати різні типи мутацій, не потребують значних капіталовкладень, а експерименти *in vivo* та *in vitro* можуть бути проведені у порівняно короткі терміни [2]. Позитивним є також здатність рослинних об'єктів-індикаторів реагувати навіть на відносно слабкі навантаження внаслідок ефекту кумуляції дози, фіксувати швидкість змін у довкіллі та розкривати тенденції розвитку середовища [3]. Відомі роботи з оцінювання інтенсивності мутагенного забруднення за частотою явищ інтрахромосомної гомологічної рекомбінації у трансгенних рослин *Arabidopsis thaliana* і *Nicotiana tabacum* [4; 5], за показниками порушення мітозу в клітинах первинної меристеми корінців *Allium cepa*, пророщених на різних зразках води і ґрунтів [6]. Важливою ланкою індикації мутагенної напруженості довкілля є дослідження репродуктивних структур рослин (насамперед, чоловічого гаметофіту), які чутливіші до шкідливих чинників, ніж рослини в цілому [7].

Мета дослідження — вивчення гонадотоксичних ефектів ґрунтів і води різних районів Івано-Франківської області за показниками фертильності пилкових зерен рослин.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були квіткові суцвіття яблуні лісової (*Malus silvestris*), кінського каштану звичайного (*Aesculus hippocastanum*), чистотілу великого (*Chelidonium majus*) і грициків звичайних (*Capsella bursa-pastoris*). Взяття матеріалу здійснено у різних містах Івано-Франківської області: умовно екологічно чистих — Рогатині, Косові, Яремчі, Долині; хімічно забруднених (за даними СЕС) — Калуші, Надвірній, Бурштині; зоні посиленого радіологічного контролю — с. Стецева Снятинського району.

Взяття зразків пилку проводили в період масового цвітіння з однорічних пагонів дерев (на висоті двох метрів) і трав'яних рослин. З цією метою з кожної рослини відбирали квіткові суцвіття. Фертильність і стерильність пилкових зерен визначали йодним методом виявлення крохмалю у зрілих пилкових зернах [8]. Фертильні пилкові зерна відрізнялися темно-фіолетовим забарвленням. Стерильні пилкові зерна залишалися незабарвленими, оскільки не містили крохмалю або мали його сліди. У кожній рослині з досліджуваного міста було переглянуто 2500–2900 пилкових зерен із 5 квіток. Визначали відсоток стерильних пилкових зерен від їх загальної кількості та коефіцієнт

стерильності пилку за формулою:

$$K_{\text{сп}} = C_{\text{рд}} / C_{\text{к}},$$

де $K_{\text{сп}}$ — коефіцієнт стерильності пилку;

$C_{\text{рд}}$ — стерильність пилку в районі дослідження;

$C_{\text{к}}$ — стерильність пилку на контрольній території.

Статистичну обробку здійснено за загальноприйнятими методами математичної статистики за програмою Microsoft Excel. Для аналізу груп порівняння застосовували t-критерій Стьюдента, який дозволяє відповісти на питання, чи є суттєвими відмінності між середніми показниками у цих групах.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка інтенсивності забруднення довкілля у різних містах Івано-Франківської області за стерильністю пилкових зерен рослин дозволила встановити кількісні відмінності чоловічого гаметофіту залежно від екологічної ситуації досліджуваних територій і виду рослин.

Насамперед, з'ясовано величину показника стерильності пилкових зерен у деревних рослин (яблуні лісової та каштану кінського звичайного). Встановлено, що ці дві рослини відрізняються різною чутливістю до факторів довкілля незалежно від пункту спостереження (рис. 1).

Як видно з даних, представлених на рис. 1, у яблуні лісової показник стерильності пилку коливався від $(4,03 \pm 0,09) \%$ у місті Косові до $(31,49 \pm 0,65) \%$ у місті Калуші. Цей показник виявився відносно невисоким

для рослин з Рогатина — $(12,13 \pm 0,47)$ % та Яремчі — $(4,22 \pm 0,23)$ %. Середніми за величиною та майже ідентичними були значення фертильності пилкових зерен рослин із Долини — $(20,05 \pm 0,81)$ % та Надвірної — $(20,07 \pm 0,53)$ %. Порівняльною оцінкою стерильності генеративних клітин у досліджуваних рослин доведено, що високу індивідуальну чутливість має яблуня лісова на відміну від каштану кінського. Стерильність пилку останнього була значно вищою у рослин із Бурштина, ніж у рослин із Косова і становила відповідно $(26,05 \pm 0,61)$ та $(4,16 \pm 0,12)$ %. Водночас показник стерильності пилкових зерен цієї рослини не відрізнявся в екологічно чистих містах Яремча і Косів. Порівняно високим він виявився у рослин із хімічно забруднених населених пунктів: Калуша — $(25,01 \pm 0,21)$ %, Надвірної — $(20,72 \pm 0,41)$ %.

Нами також був вивчений коефіцієнт чутливості (відношення фертильних пилкових зерен до стерильних) органів чоловічої репродукції до техногенного забруднення — Ф/С. У контрольному регіоні коефіцієнт чутливості реєструвався на рівні 23,81. У хімічно забрудненому місті Калуш даний показник знизився в 11 разів порівняно з таким в екологічно чистому районі. Отриманий результат може свідчити про вибіркочну чутливість генеративних органів яблуні лісової до рівня забруднення довкілля, що узгоджується з даними про різну чутливість плодових рослин до мутагенних чинників [7].

Наступним етапом досліджень було визначення показника стерильності пилкових зерен у трав'яних рослин, які характеризуються коротким життєвим циклом і більше піддаються впливу факторів довкілля (рис. 2). Серед цих рослин стійким до дії гонадотоксичних чинників виявився чистотіл великий, що засвідчили

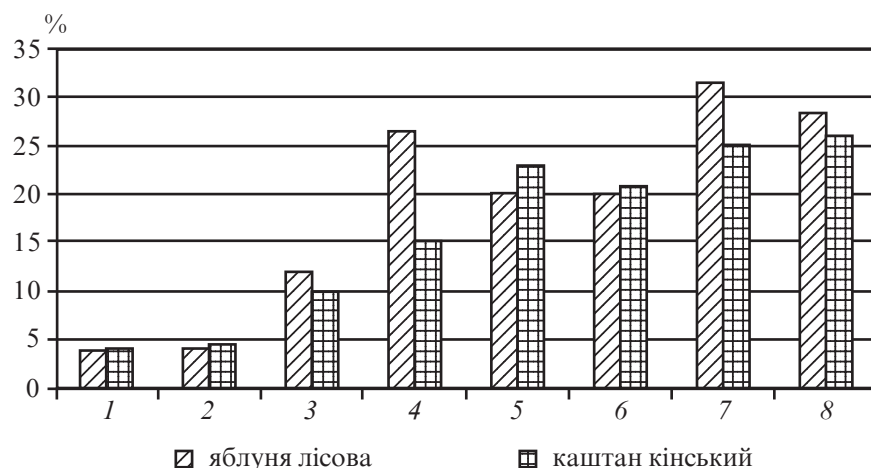


Рис. 1. Відсоток стерильності пилкових зерен у деревних рослин із різних пунктів дослідження в Івано-Франківській області. На рис. 1, 2: 1 — Косів; 2 — Яремча; 3 — Рогатин; 4 — Стецева; 5 — Долина; 6 — Надвірна; 7 — Калуш; 8 — Бурштин

невисокі показники стерильності генеративних клітин у рослин з усіх досліджуваних населених пунктів. За результатами фертильності, найсприятливіша екологічна ситуація склалася у Косові, найбільшу гонадотоксичність зареєстровано у Бурштині: коливання відповідного показника становили від $(1,48 \pm 0,04)$ до $(7,79 \pm 0,21)$ %. Виявлено високу і майже ідентичну стерильність пилкових зерен рослини чистотілу великого з міст Калуша і Долини, відповідно $(6,89 \pm 0,32)$ і $(6,18 \pm 0,17)$ %. У рослин з міст Надвірної та Рогатина досліджуваний показник дорівнював $(5,06 \pm 0,19)$ та $(4,32 \pm 0,12)$ %, а із зони посиленого радіологічного контролю с. Стецева — $(3,69 \pm 0,27)$ %.

У результаті досліджень другого тест-об'єкту — грициків звичайних — відмічено аналогічну тенденцію щодо інтенсивності мутагенного фону на досліджуваних територіях. Так, найнижчий відсоток стерильності генеративних клітин зареєстровано у рослин з Косова — $(2,44 \pm 0,15)$ %, а вищий — у 11 та 9 разів відповідно — у рослин з міст Бурштина і Калуша. У рослин з Надвірної та Стецева він коливався в межах $(12,05 \pm 0,08)$ і $(14,08 \pm 0,11)$ %. Поряд зі збільшенням відсотка стерильних пилкових клітин спостерігалися різноманітні їх аномалії: утворення маленьких зморщень, відходження вмісту пилкового зерна від оболонки. Невисока гонадотоксичність виявлена в рослин з Яремчі —

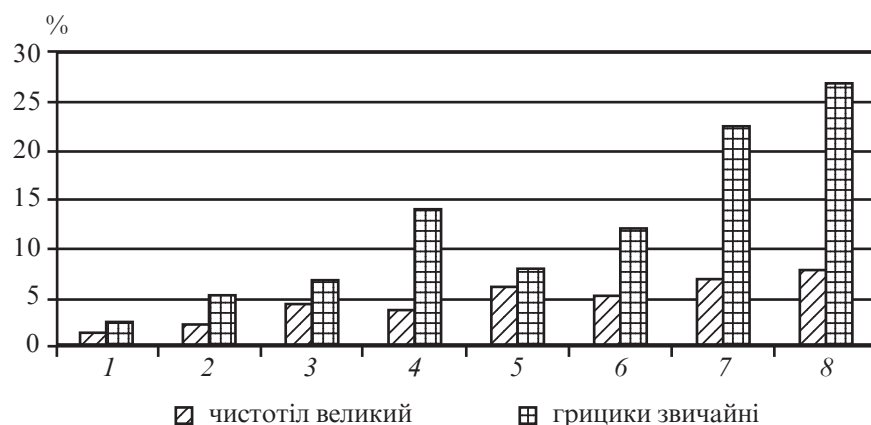


Рис. 2. Відсоток стерильності пилкових зерен у трав'яних рослин із різних пунктів дослідження в Івано-Франківській області

Коефіцієнт стерильності рослин у різних пунктах дослідження
Івано-Франківської області, ум. од.

Вид рослини	Пункт дослідження							
	Косів	Яремча	Рогатин	Стецева	Долина	Надвірна	Калуш	Бурштин
Яблуна лісова	1	1,27	1,49	2,85	2,09	2,10	3,29	2,96
Каштан кінський	1	1,08	2,75	3,61	5,71	5,14	6,20	6,46
Чистотіл великий	1	1,88	2,91	2,49	4,17	3,42	4,65	5,26
Грицик звичайний	1	2,14	2,76	5,77	3,15	4,94	9,09	10,97

(5,23±0,13) %, Рогатина — (6,72±0,32) % та Долини — (7,68±0,20) %.

Зведений аналіз показників фертильності генеративних клітин усіх досліджуваних видів рослин засвідчив, що ґрунти і вода з Косова мали найнижчий гонадотоксичний ефект за відсотком стерильності пилоквих зерен. Саме тому цей пункт дослідження було прийнято за контрольний при встановленні коефіцієнта стерильності серед тестованих рослин (табл. 1).

Із отриманих результатів видно, що коефіцієнт стерильності у рослин з Яремчі був невисоким порівняно з контрольним і коливався від 1,08 у каштану кінського до 2,14 у грициків звичайних. Величина цього показника у трьох рослин (каштану кінського, чистотілу великого і грициків звичайних) із Рогатина була майже однаковою, а за стерильністю пилоквих зерен яблуні лісової (1,49) він істотно не відрізнявся від такого у Яремчі. Даний факт може свідчити про відносно сприятливу екологічну ситуацію, яка склалася у вищеприказаних пунктах дослідження.

Найвищі показники коефіцієнта стерильності були характерні для рослин з міст Калуша та Бурштина. Зокрема, у грициків звичайних, які росли на ґрунтах цих міст, він дорівнював відповідно 9,09 та 10,07. Водночас у чистотілу великого коефіцієнт стерильності був удвічі нижчим порівняно з попередньо аналізованою рослиною. Майже ідентичними були досліджувані показники у каш-

тану кінського з Калуша (6,20) та Бурштина (6,46).

Порівняльна оцінка коефіцієнта стерильності у досліджуваних рослин з різних територій області засвідчила високий рівень забруднення довкілля у Бурштині та Калуші, низький — у Яремчі.

Таким чином, для розробки та здійснення заходів із запобігання негативним генетичним наслідкам забруднення довкілля для майбутніх поколінь необхідна об'єктивна інформація не лише про стан генофонду населення, але й про гонадотоксичність мутагенного забруднення довкілля [7].

Висновки

1. Встановлено порушення функціонування репродуктивної системи деревних (*Malus silvestris*, *Aesculus hippocastanum*) і трав'яних рослин (*Chelidonium majus*, *Capsella bursa-pastoris*) під впливом техногенних навантажень у різних районах Івано-Франківської області.

2. Доведено зниження фертильності пилоквих зерен рослин з хімічно забруднених міст Калуша та Бурштина, зони посиленого радіологічного контролю (с. Стецева Снятинського району). Близькими до контрольних можна вважати гонадотоксичні ефекти факторів довкілля у Косові та Яремчі.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у вивченні цитогенотоксичних ефектів води, ґрунтів різних регіонів Прикарпаття за допомогою анатоло-

фазного аналізу клітин апікальної меристеми корінців *Allium cepa*.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Комплексна* рослинна тест-система визначення мутагенів у довкіллі та ризику для здоров'я населення / Л. Є. Ковальчук, В. М. Случик, Н. О. Орел [та ін.] // *Environment and Health*. – 2003. – № 2 (25). – С. 74.
2. *Ma T. H.* Genotoxic agents detected by plant bioassays / T. H. Ma, G. L. Cabrera, E. Wmens // *Rev. Environ. Health*. – 2005. – Vol. 20. – P. 1–13.
3. *Вишеньська І. Г.* Біоіндикація територій методом аналізу стерильності пилку / І. Г. Вишеньська, О. В. Сом // *Наукові записки. Біологія та екологія*. – 2001. – Т. 19. – С. 74–76.
4. *Орел Н. О.* Клонування конструкцій генів SIR2, RPD3 та отримання трансгенних ліній *Arabidopsis thaliana* для тестування хімічних мутагенів / Н. О. Орел, Л. Є. Ковальчук // *Вісник Львів. ун-ту. Серія біологічна*. – 2003. – № 34. – С. 128–134.
5. *Ilnytskyy Y.* Luciferase-based transgenic recombination assay is more sensitive than beta-glucuronidase-based / Y. Ilnytskyy, A. Boyko, I. Kovalchuk // *Mutat. Res.* – 2004. – Vol. 559. – P. 189–197.
6. *Kovalchuk O.* Novel Plant bioassays for monitoring of the genotoxicity of drinking water from the inhabited areas of Ukraine affected by the Chernobyl accident / O. Kovalchuk, P. Telyuk, L. Kovalchuk // *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. – 2003. – Vol. 70, N 5. – P. 847–853.
7. *Вивчення* наслідків техногенного навантаження на фертильність пилку деревних / Т. М. Пересипкіна, Т. В. Веселова, О. В. Самарська, О. В. Ушата // *Сучасні проблеми біології, екології та хімії: матеріали міжнар. конф. Запоріжжя, 29 березня – 01 квітня 2007 р.* – Запоріжжя, 2007. – С. 481–482.
8. *Паушева З. П.* Практикум по цитології рослин / З. П. Паушева. – М.: Агропромиздат, 1988. – 211 с.

УДК 504.054+581.35

Л. С. Швець

БІОІНДИКАЦІЯ ІНТЕНСИВНОСТІ ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ФЕРТИЛЬНОСТІ ПИЛ- КОВИХ ЗЕРЕН РІЗНИХ РОСЛИН

Досліджено гонадотоксичні ефекти факторів довкілля різних районів Івано-Франківської області за показниками фертильності пилоквих зерен чотирьох видів рослин. Встановлено зниження фертильності пилоквих зерен рослин з хімічно забруднених міст Калуша та Бурштина і зони посиленого радіологічного контролю (села Стецева Снятинського району) порівняно з показником у рослин з відносно екологічно чистих міст Яремча та Косів. Тест на стерильність пилку може використовуватись як один з біоіндикаційних показників забруднення довкілля.

Ключові слова: репродуктивна система рослин, стерильність пилку, техногенне навантаження довкілля.

UDC 504.054+581.35

L. S. Shvets

BIOINDICATION OF THE ENVIROMENTAL POL- LUTION INTENSITY ACCORDING TO FORTILITY IN- DICES OF DIFFERENT POLLER PLANTS SEEDS

Gonadotoxic effects of the environmental factors in different districts of Ivano-Frankivsk region according to fertility indices of pollen plants of four kinds have been investigated. The reduction of the pollen plants seeds fertility from such chemically polluted towns as Kalush and Bershtyn and the region of a doubled radiologic control (Stetseva village, Snyatyn district) in comparison with the same plants from the eco-friendly towns of Yaremcha and Kosiv has been noticed. The pollen sterility test may be used as one of the bio-indicative indices of the environmental pollution.

Key words: reproductive system of plants, pollen sterility, technological inloading of environment.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 619:579.842.11

Ю. С. Сухарєв¹, канд. біол. наук,
С. О. Гужвинська², канд. с.-г. наук

ОТРИМАННЯ АНТИТОКСИЧНИХ АНТИТІЛ ДО КОН'ЮГОВАНИХ ЕНТЕРОТОКСИНІВ *ESCHERICHIA COLI*

¹ Харківська державна зооветеринарна академія,

² ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»
НААН України, Харків

Найпоширенішим серед новонароджених сільськогосподарських тварин інфекційних захворювань, спричинюваних *Escherichia coli*, є колібактеріоз, що створює одну з найсерйозніших проблем для сучасної ветеринарної медицини [1–3].

За даними світової літератури, одним із головних критеріїв оцінки патогенності збудника колібактеріозу є наявність у нього генів, детермінуючих синтез ентеротоксинів: термостабільного (ST) і термолабільного (LT), з експресією яких і пов'язаний розвиток діарейного синдрому при цьому захворюванні [4].

Гіперімунні сироватки, що застосовуються при колібактеріозі, на жаль, не містять у повному обсязі комплекс специфічних антитоксичних антитіл, які забезпечують якісний захист тварин від зараження токсигенними штамми кишкової палички, а також роблять неможливим їх використання при проведенні діагностичних досліджень [5; 6]. Завдання ускладнюється тим, що

з двох видів ентеротоксинів тільки LT має імуногенні властивості, тоді як ST — гаптен, що робить неможливим одержання імунізуючого препарату на його основі.

Оскільки сьогодні в Україні не виробляють протиколібактеріозні діагностичні сироватки, які дозволяють ідентифікувати збудника захворювання за його основними факторами патогенності [7], для їх отримання пропонують використовувати кон'югат LT/ST-ентеротоксинів *E. coli*, індукуючий синтез антитоксичних антитіл, специфічних як до LT, так і до ST [8].

Більшість антисироваток, призначених для вивчення певних антигенів, потребують попереднього видалення антитіл із небажаною специфічністю. Це неминуче при використанні навіть найчистішого імуногена, якщо у нього є спільні епітопи зі спорідненими молекулами. Крім того, зазвичай сироватка містить антитіла до контамінуючих молекул, що знаходяться в імунізуючому препараті, які

можуть бути присутніми в досліджуваних зразках.

Метою досліджень було одержання очищених антитоксичних антитіл до кон'югованих ентеротоксинів *E. coli*.

Матеріали та методи дослідження

Новизна запропонованого рішення полягала в тому, що виділення специфічних антитоксинів проводили методом афінної адсорбційної хроматографії за допомогою сконструйованого імуносорбента на основі гаптenu з гіперімунних антитоксичних сироваток крові кролів і молозива 1-го надою корів, вакцинованих кон'югатом ентеротоксинів *E. coli*.

Результати дослідження та їх обговорення

Приготування імуносорбента на основі гаптenu: 250 мг ST розчиняли в 5 мл фосфатного буфера, рН 7,0. Додавали по краплях 1–2 мл 2,5%-го водного розчину глутаральдегіду при перемішуванні, до початку утворення гелю. Витри-

мували гель при кімнатній температурі 3 год, а потім руйнували його в гомогенізаторі Поттера або продавлювали через ін'єкційні голки різного діаметра, до утворення дрібних частинок. Промивали гель великою кількістю води, а потім 0,2 М фосфатним буфером, рН 7,4; 0,1 М гліцин-НСІ буфером, рН 3,2 і далі кілька разів фосфатним буфером, рН 7,4. Блокували залишені ділянки зв'язування додаванням 1%-го (вага/об'єм) розчину БСА у фосфатному буфері в об'ємі, рівному об'єму гелю; реакцію проводили протягом 2 год при кімнатній температурі або протягом ночі при 4 °С.

Адсорбція антитоксичних антитіл містила два етапи:

1. Інкубація імуносорбента з гіперімунною сироваткою для формування комплексу антиген-антитіло.

2. Руйнування комплексу імуносорбент-антитіло й елюція антитіл.

Імуносорбент додавали до антитоксичної гіперімунної сироватки крові кролів і молозива корів у співвідношенні: 10 мг вихідного антигену в сорбенті на 1 мл антисироватки. Суміш ретельно розтирали і перемішували у магнітній мішалці при кімнатній температурі протягом 1–2 год, потім переносили в холодильник і залишали на 12–15 год при 4 °С.

Після цього антисироватки відокремлювали центрифугуванням при 5000 г протягом 15 хв і контролювали повноту їх виснаження в реакції пасивної гемаглютинації (РПГА) за допомогою еритроцитів великої рогатої худоби (ВРХ), сенсibiliзованих ST-ентеротоксином *E. coli*.

Після видалення виснажених антисироваток імуносорбент суспендували не менше 4 разів у 10-кратному об'ємі фізіологічного розчину (рН 7,2),

із проміжним центрифугуванням при 2000 г протягом 15 хв, для відмивання від незв'язаних антитіл.

Елюцію антитіл проводили гліцин-НСІ буфером (рН 2,5), послідовно 3–4 рази, енергійно перемішуючи осад із 2,5 мл буфера при кімнатній температурі протягом 5–10 хв. Елюат відокремлювали центрифугуванням при 5000 г протягом 10 хв і відразу нейтралізували до рН 7,0 сухим гідрокарбонатом натрію.

Після елюції імуносорбент відмивали 3–4 рази в 10-кратному об'ємі фізіологічного розчину (рН 7,2), центрифугували при 2000 г протягом 15 хв і консервували азидом натрію (1:10 000), зберігали при температурі 4 °С. Імуносорбент використовували від 3 до 5 разів. Вихід специфічних антитіл, елюйованих з імуносорбента, сягав 60–90 %.

Адсорбція специфічних антитіл із гіперімунних антитоксичних сироваток крові кролів і молозива 1-го надою корів, імунізованих кон'югатом ентеротоксинів *E. coli*, приводила до різкого зниження титру антитіл у сироватках. Збільшення кількості циклів вико-

ристання імуносорбента до 4–5 разів повністю виснажувало сироватки від антитоксичних антитіл (табл. 1).

Специфічність антитіл визначали у реакції дифузної преципітації (РДП) на предметному склі в 0,85%-му агарі “Difco”. У центральну лунку вносили антитіла до кон'югату, а в периферійні — 2-кратні розведення ST- і LT-ентеротоксинів. У контролі використовували культуральний безклітинний фільтрат токсигенного штаму *Proteus vulgaris* і стерильне середовище культивування токсигенних штамів *E. coli*. Реакцію проводили при кімнатній температурі у вологій камері протягом 48 год. При позитивному результаті реакції навколо лунок із гомологічними антигенами з'являлися зони преципітації у формі концентричних кілець. Специфічними вважали антитоксини, що давали негативні результати з контрольними антигенами (табл. 2 і 3).

Висновки

1. Методом афінної адсорбційної хроматографії, використовуючи імуносорбент на ос-

Таблиця 1

Титр антитіл (реакція дифузної преципітації) у виснажених за допомогою імуносорбента гіперімунних антитоксичних сироватках крові кролів і молозива корів, імунізованих кон'югатом ентеротоксинів *E. coli*

Досліджувана сироватка	Вихідний титр антитіл у сироватці ($X \pm s \log_2$), n=4	Кратність використання сорбенту	Титр антитіл у виснаженій сироватці ($X \pm s \log_2$), n=4	P
Антитоксична крові кролів	4,00±1,82	1	2,60±0,18	≤0,05
		2	1,30±0,21	≤0,05
		3	0,10±0,03	≤0,05
		4	—	—
Молозива 1-го надою імунізованих корів	6,66±0,69	1	5,10±1,26	≤0,05
		2	3,80±0,71	≤0,05
		3	2,30±0,09	≤0,05
		4	1,10±0,22	≤0,05
		5	—	—

Таблиця 2

Титр ентеротоксинів гомологічних і гетерологічних штамів *E. coli*, що визначався у реакції дифузної преципітації за допомогою антитіл до кон'югату, адсорбованих з антитоксичної гіперімунної сироватки крові кролів

Антитіла до кон'югату ентеротоксинів, адсорбовані з антитоксичної гіперімунної сироватки крові кролів (РДП)	Значення
Титр ST-ентеротоксину гомологічного штаму ($X \pm s \log_2$), n=4	3,76±0,30
Титр ST-ентеротоксину гетерологічного штаму ($X \pm s \log_2$), n=4	2,65±0,27
Титр LT-ентеротоксину гомологічного штаму ($X \pm s \log_2$), n=4	4,00±0,35
Титр LT-ентеротоксину гетерологічного штаму ($X \pm s \log_2$), n=4	3,55±0,30
Контроль — безклітинний фільтрат <i>Proteus vulgaris</i>	—

Таблиця 3

Титр ентеротоксинів гомологічних і гетерологічних штамів *E. coli*, що визначався у реакції дифузної преципітації за допомогою антитіл до кон'югату, адсорбованих з антитоксичної гіперімунної сироватки молозива 1-го надою корів

Антитіла до кон'югату ентеротоксинів, адсорбовані з антитоксичної гіперімунної сироватки молозива 1-го надою корів (РДП)	Значення
Титр ST-ентеротоксину гомологічного штаму ($X \pm s \log_2$), n=4	6,26±0,98
Титр ST-ентеротоксину гетерологічного штаму ($X \pm s \log_2$), n=4	4,50±0,81
Титр LT-ентеротоксину гомологічного штаму ($X \pm s \log_2$), n=4	6,67±0,53
Титр LT-ентеротоксину гетерологічного штаму ($X \pm s \log_2$), n=4	6,00±0,81
Контроль — безклітинний фільтрат <i>Proteus vulgaris</i>	—

нові гаптену, з гіперімунних антитоксичних сироваток крові кролів і молозива 1-го надою корів, вакцинованих кон'югатом ентеротоксинів *E. coli*, виділені антитоксини.

2. Отримані антитіла мали специфічність як до LT-, так і до ST-ентеротоксинів.

3. Висока специфічність антитоксинів дає підставу використовувати їх при конструю-

ванні тест-систем для ідентифікації ентеротоксигенних *E. coli* за їх основними факторами патогенності, при діагностиці колібактеріозу. Цей метод досить простий, не потребує багато часу і забезпечує ефективний вихід антитіл.

ЛІТЕРАТУРА

1. Олійник Л. В. Фактори патогенності шиготоксинпродукуючих ешерихій, виділених від здорової великої рогатої худоби / Л. В. Олійник, Л. В. Зоценко // Вісник Білоцерківського ДАУ. — Біла Церква, 2004. — № 28. — С. 166–171.
2. Липин А. В. Диспепсія телят / А. В. Липин // Ветеринарний консультант. — 2002. — № 15. — С. 6–7.
3. Ломако Ю. В. Эпизоотический мониторинг колибактериоза новорожденных телят в Республике Беларусь / Ю. В. Ломако, Н. Н. Андросик // Ветеринарная медицина Беларуси. — 2002. — № 2. — С. 15–17.
4. Wingate D. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea / D. Wingate, S. E. Phillips, S. J. Lewis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 773–782.
5. Искра И. Ю. Гипериммунные сыворотки, их применение. Краткая история / И. Ю. Искра // Сеть ветеринарных клиник «Алден-Вет». — 2007. — С. 10–15.
6. Малов В. А. Антибактериальные препараты в лечении острых кишечных (диарейных) заболеваний / В. А. Малов, А. Н. Горобченко // Лечащий врач. — 2006. — № 5. — С. 5–6.
7. Thielman N. M. Acute infectious diarrhea / N. M. Thielman, R. L. Guerrant // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350 (1). — P. 38–47.
8. Сухарев Ю. С. Энтеротоксины *Escherichia coli* (методы получения, очистки, изготовление иммунизирующих препаратов, антитоксических сывороток и диагностических тест-систем на их основе) / Ю. С. Сухарев. — Харьков: Коллегиум, 2009. — 92 с.

УДК 619:579.842.11

Ю. С. Сухарев, С. О. Гужвинська

ОТРИМАННЯ АНТИТОКСИЧНИХ АНТИТІЛ ДО КОН'ЮГОВАНИХ ЕНТЕРОТОКСИНІВ *ESCHERICHIA COLI*

Методом афінної адсорбційної хроматографії за допомогою імуносорбента на основі гаптену з гіперімунних антитоксичних сироваток крові кролів і молозива 1-го надою корів, вакцинованих кон'югатом ентеротоксинів *Escherichia coli*, виділені антитоксини. Отримані антитіла мали високу специфічність, що дає підставу використовувати їх при конструюванні тест-систем для ідентифікації ентеротоксигенних *E. coli*, при діагностиці колібактеріозу сільськогосподарських тварин.

Ключові слова: *Escherichia coli*, антитоксини, імуносорбенти, ентеротоксини, гіперімунні антитоксичні сироватки.

UDC 619:579.842.11

Yu. S. Sukharev, S. O. Guzhvinska

GETTING ANTITOXIC ANTIBODIES TO ENTEROTOXIN'S CONJUGATED *ESCHERICHIA COLI*

Using immunosorbent-based hapten, by affinity adsorption chromatography of hyperimmune antitoxic rabbit sera and colostrum 1st milking cows vaccinated with the conjugate enterotoxin *Escherichia coli*, antitoxins were isolated. Production of antibodies is highly specific, which gives reason to use them in the design of test systems for identification of enterotoxigenic *E. coli*, while diagnosing colibacteriosis of agricultural animals.

Key words: *Escherichia coli*, antitoxins, immunosorbent, enterotoxins, hyperimmune antitoxic serum conjugate.

DESIGN AND IMPLEMENTING AN INSTRUMENT FOR PSYCHOPHYSIOLOGICAL DIAGNOSIS (CASE OF ELECTRODERMAL ACTIVITY)

EPAC / University of Abomey — Calavi, Benin

I. Introduction

The observation that changes in electrical activity of the skin can be produced by various physical and emotional stimuli was reported in 1888 by Charles Fere. Since then, EDA (Electrodermal activity) measures have been applied to a wide variety of questions ranging from basic research examining attention, information processing, and emotion, to more applied clinical research examining predictors and/or correlates of normal and abnormal behavior. Currently, different types of devices exist for EDA detection. They consist of PIC microcontroller or DSP, analog to digital converter, precision operational amplifiers, etc. By using an Atmega168 microcontroller, we reduce the number of component and propose a circuit easy and cheaper to implement.

II. Conditioning circuit for EDA and Implementation

Figure 1 shows the conditioning circuit for EDA. The circuit uses three Op amps: first of them (U1A) together with R3 and skin resistance build up a non-inverter assembly which maintains a constant voltage of 500 mV applied to the subject; The second (U1C) together with resistances R4 and R5 build up a differential amplifier which allows to obtain an output voltage (VS2) directly proportional to the skin conductance (1/skin resistance). U1B is used as a follow assembly. R6 together with C1 build up an order 1 low-pass filter. The output of the filter gives the analog voltage (V_{analog}) which will be sampled. R1 together with R2 build up a voltage divider assembly which produces 500 mV from a 5 V precision voltage generator.

The equations of V_{REF} , V_{S1} , V_{S2} and V_{analog} are:

$$V_{analog} = \frac{1}{1 + j\omega \cdot R_6 C_1} V_{S2} \quad (1)$$

$$V_{S2} = \frac{R_5}{R_4} \cdot \frac{R_3}{R_{skin}} \cdot V_{REF} \quad (2)$$

$$V_{S1} = V_{REF} \cdot \left(1 + \frac{R_3}{R_{skin}}\right) \quad (3)$$

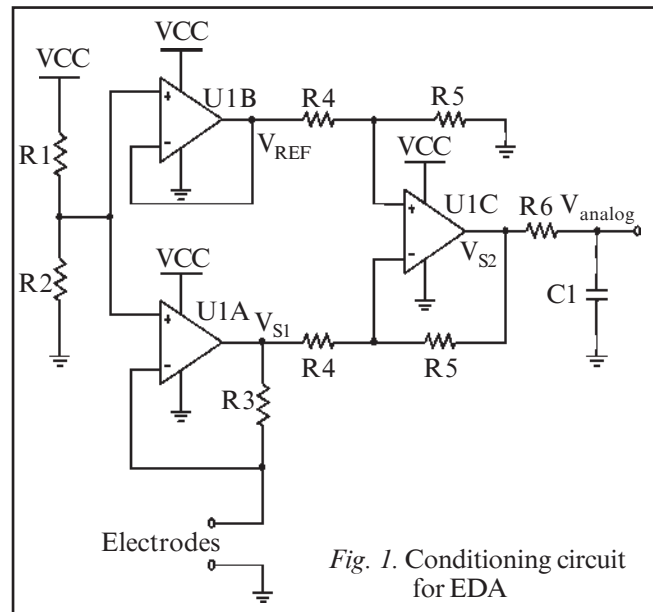


Fig. 1. Conditioning circuit for EDA

$$V_{REF} = \frac{R_2}{R_1 + R_2} V_{CC} \quad (4)$$

Where V_{CC} is a constant voltage equals to 5V, R_{skin} is the skin resistance, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are resistances.

In order to determine the range of the resistance that the circuit can measure with a negligible error, R_{skin} is replaced by a test resistance whose values are presented in Table 1.

Table 1

Measurements errors

R_{skin} (k Ω)	VS1 calculated (V)	VS1 measured (V)	Err_1 (%)	VS2 calculated (V)	VS2 measured (V)	Err_2 (%)
4.3	4.34	4.12	1.12	1.74	1.68	0.21
10	2.15	2.20	0.12	0.75	0.78	0.12
20	1.325	1.359	0.09	0.375	0.394	0.09
91	0.681	0.702	0.06	0.082	0.088	0.04
220	0.575	0.589	0.03	0.034	0.037	0.03
330	0.55	0.565	0.04	0.023	0.0256	0.03
560	0.529	0.544	0.04	0.013	0.016	0.07
1000	0.5165	0.531	0.04	0.0075	0.0099	0.08
2200	0.5075	0.522	0.04	0.0034	0.0061	0.21

Where circuit in which it is added the microcontroller and the adaptation circuits. The microcontroller is an Atmega168 which consist of an integrated 10 bit ADC and an USART (Universal Synchronous and Asynchronous serial Receiver and Transmitter). The pin 28 of Atmega168 receives the analog signal which is then sampled at 1500 Hz. After computing the digital value, it is then sent to the transmitter pin of the USART (pin 3). By using an adaptation circuit (max232), it is easy to convert TTL output of the microcontroller to EIA-232 voltage levels used by serial ports. Pin 3 of Atmega168 is connected to pin 11 of max232 and its pin 14 is connected to the transmitter pin (pin 2) of DB9 serial connector.

Vcc (5V) is obtained by using a 5 V precision regulator which is itself supplied by a 9 V battery.

III. Results

Once the implementation is completed, it was experimented on five people during the first minutes of their thesis defense. There were chosen assuming that there were under stress.

By recalling equation (2), we can find the value of skin conductance (Y_{skin}), knowing that conductance is the inverse of resistance. So

$$Y_{skin} = \frac{1}{R4} \cdot \frac{V_{S2} \cdot R4}{V_{REF} \cdot R3 \cdot R5}$$

In this equation, R3, R4, R5 and V_{REF} are known. V_{S2} is the value measured by the ADC (because $V_{S2} \approx V_{analog}$). This value of Y_{skin} is static. However, skin conductance values vary as a function of the arousal level of the subject, electrode size and contact with the skin, humidity, temperature, and a number of other variables. These variables vary with time. This allows us to model these parameters by introducing the term $\theta(t)$ in formula (6) which becomes:

$$Y_{skin}(t) = \frac{V_{S2} \cdot R4}{V_{REF} \cdot R3 \cdot R5} \cdot \theta(t)$$

Table 2 below summarizes the results of the measures.

The average conductance is between 2 and 20 μ Siemens. From an emotional context, the candidate CA3 appears to be the less emotional or less stressed in the current context as Figure 3 (C) shows

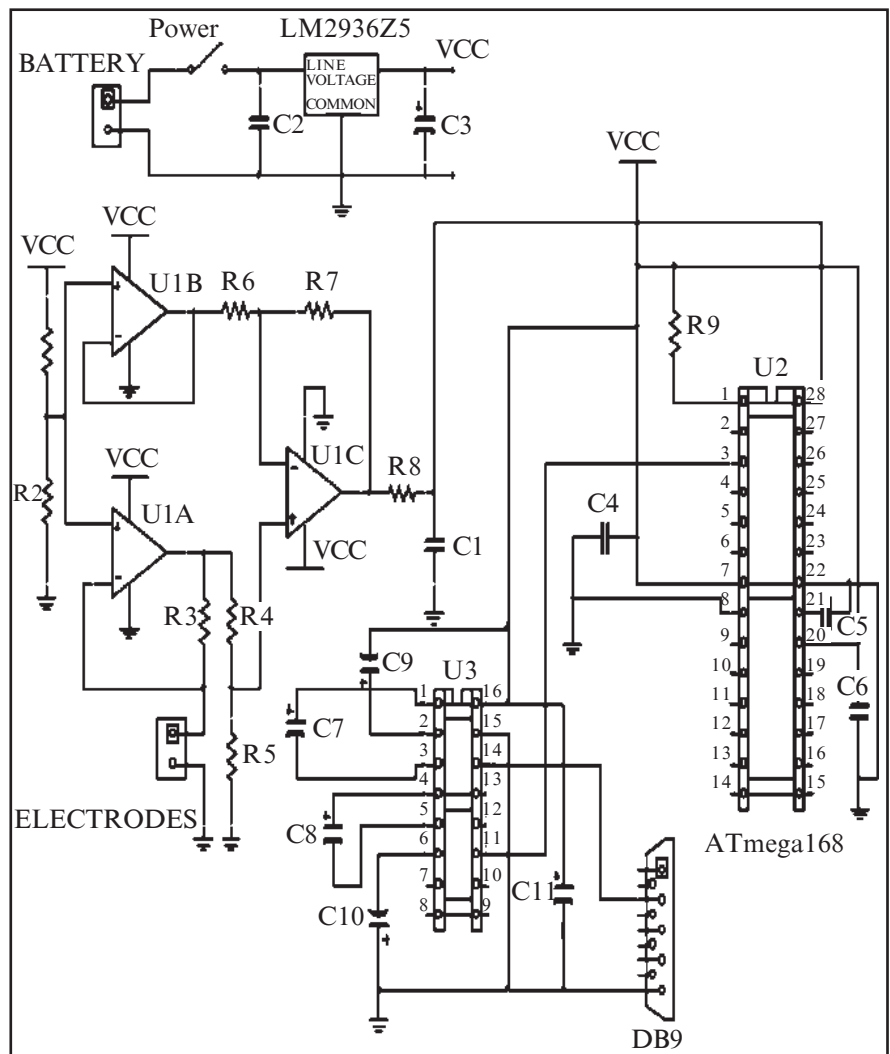


Fig. 2. MV Circuit for EDA detection

little fluctuation (peak) around its average value (2.51 mS). In fact, graph of the conductance is relatively stable around the mean value. Similarly, the candidate CA4 also presents a relatively flat curve around its average value (2.55 mS). During the first minutes of the recording time (up to 100 seconds or 120 seconds), the conductance is low (2.8 mS to 3 mS) but after the one hundred twentieth second (120th seconds) it decreases and remains fairly stable, with little oscillations around 2.5 mS. However, the evolution of EDA for candidates CA1, CA2 and CA5 are less stable than that of CA3. They appear to be more stressed

Table 2

Record of EDA observations in the first 5 minutes of candidate defense

Candidate ID	Age	Y_{skin_moy}
CA1	23	1.92E-06
CA2	27	4.18E-06
CA3	23	2.51E-06
CA4	26	2.55E-06
CA5	23	1.76E-06

Note. Y_{skin_moy} = Conductance mean in Siemens (S).

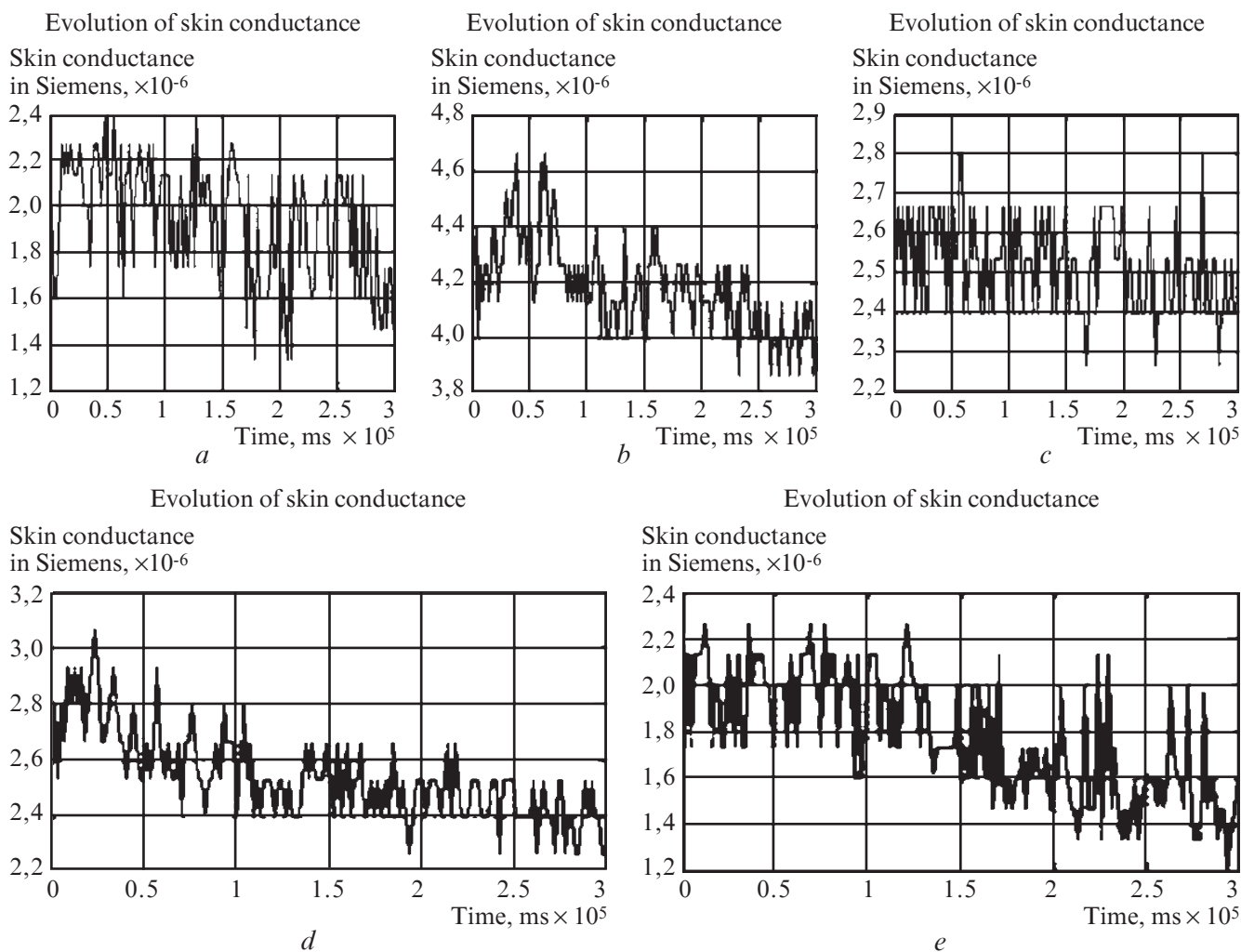


Fig. 3. Electrodermal activity of candidates

than CA3. However, despite the emotional state of CA2, the graph of its conductance shows some stability over candidates CA1 and CA5.

Then a correlation study was performed and the results are presented in Table 3, where p -values are probabilities for correlation between skin conductance and a particular characteristic be significant.

The analysis of these results reveals a positive correlation and significant at 10% between skin conductance and age of candidates. In other words electrodermal conductance increases while age increases. Similarly, there is a positive and signifi-

cant correlation at 1% between electrodermal conductance and body mass of candidates. Thus, the conductance increases while age and/or body mass of the candidate increase.

IV. Conclusion

This paper presented a circuit able to record electrodermal activity and the results obtained after experiencing the device. The proposed circuit is built around FERE's model and conductance measures are ranging between 1 mS and 100 μ S. Electrodermal activity is a good indicator of stress level. It is based on the variation of dermal conductivity, which is dependent on the emotional state of the person and his age.

Table 3

Correlations between electrodermal conductance and personal characteristics

Individual Characteristics	Skin Conductance ($Y_{\text{skin-Moy}}$)
Age of candidates	0.841 (0.074)*
Size	0.482 (0.411)**
Body mass	0.967 (0.007)***

Note. p -values are in brackets; (*), (**), (***) significant at 10%, 5%, 1%.

REFERENCES

1. John L. Andreassi, 2000. *Psychophysiology: Human behavior and physiological response*, fourth edition. Mahwah, New Jersey, Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 458 p.
2. David T. Lykken, Peter H. Venables, 1971. *Direct measurement of skin conductance: a proposal for standardization*. The Society for Psychophysiology Research 8 (5): pp. 656-672.

3. Fowles, Margaret J. Christie, R. Edelberg, William W. Grings, David T. Lykken, Peter H. Venables, 1981. *Publication Recommendations for Electrodermal Measurements*. The Society for Psychophysiological Research 18 (3): pp. 232–239.

4. Hugo Filipe Silveira Gamboa, 2008. *Multi-modal behavioral biometrics based on hci and electrophysiology*. PhD's thesis, Technical University of Lisbon. – 2008. – 192 p.

5. Mahendra H. Gaushal, 2007. *Utility of Biomedical Instrumental Parameters in Homeopathic Therapy For Depression*. Modern Homeopathy monthly Newsletter. http://www.modernhomeopathy.com/utility_of_biomedical_instrument.htm

6. The HandWave Bluetooth Skin Conductance Sensor <http://affect.media.mit.edu/pdfs/05.strauss-etal.pdf>

УДК 616.716-089

Датон Медену, Марни Водуну

ДИЗАЙН І ЗАСТОСУВАННЯ ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ (ЕЛЕКТРОДЕРМАЛЬНА АКТИВНІСТЬ)

Досягнення в електроніці, й особливо в інструментарії, зробили можливою модернізацію медичного обладнання та появу нейровізуалізації. Однак незважаючи на ґрунтовну роботу, яка проводилася Фере і Тархановим з 1888 р., у галузі психофізіології у подальшому спостерігалось відставання. У цій статті ми описуємо нове обладнання, засноване на методі Фере, спроектоване і впроваджене для реєстрації та аналізу показників електродермальної активності. Усі частини цього обладнання зроблені на основі мікроконтролера АТmega168.

Ключові слова: електродермальна активність, ендосоматичний метод, метод Фере, АТmega168, психофізіологія.

UDC 616.716-089

Daton Medenou, Marnie Vodounou

DESIGN AND IMPLEMENTING AN INSTRUMENT FOR PSYCHOPHYSIOLOGICAL DIAGNOSIS (CASE OF ELECTRODERMAL ACTIVITY EDA)

Advances in electronics, and particularly in instrumentation have made possible the modernization of medical equipment and the emergence of neuroimaging. However despite the groundwork laid by Fere and Tarchanoff since 1888, a delay occurs in the field of psychophysiology. In this paper we describe a new instrument based on FERE's method, designed and implemented for EDA's record and analysis. The hard and soft parts of the instrument are based on the skills of microcontroller ATmega168. An amplitude analysis achieves the diagnosis skills of the instrument.

Key words: EDA, endosomatic method, FERE method, ATmega 168, psychophysiology.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



**ДОСЯГНЕННЯ
БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 618.3-06:616.155.194+616.24-002.5

С. П. Польова, *д-р мед. наук, доц.*,
Е. І. Богачов, *канд. мед. наук*,
Р. Ф. Макулькін*, *д-р мед. наук, проф.*

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,
* Одеський національний медичний університет*

Проблема туберкульозу у вагітних за своєю значущістю в акушерстві посіла провідне місце в період значного підвищення захворюваності на туберкульоз в Україні. Серед причин, що викликають ускладнення вагітності та пологів у жінок, хворих на туберкульоз, є залізодефіцитна анемія (ЗДА).

За даними ВООЗ, 20–56 % населення Землі хворіють на ЗДА. У практиці акушерів-гінекологів трапляються різні форми анемії, але найбільша їх кількість (90 %) є залізодефіцитного характеру.

У вагітних, хворих на туберкульоз, ЗДА виникає у 2,2–2,8 рази частіше, порівняно з іншими вагітними [1; 2]. Це пов'язано з туберкульозною інтоксикацією, витратами заліза на процеси гестації та побудову плаценти.

Д. З. Мухтаров, Р. А. Султанова (2009) зазначають, що у жінок репродуктивного віку, хворих на вперше виявлений туберкульоз, ЗДА II ступеня спостерігається у 83 %, а ЗДА III ступеня — у 18,1 %. Лише 37,3 % жінок з-поміж обстежених знають про наявність у них анемії. Зміни крові обстежених пацієнток характеризуються порушеннями синтезу

гемоглобіну при значному зниженні кількості еритроцитів. Морфологічно у 97 % жінок виявляють зміни форми еритроцитів: пойкилоцитоз, анізохромні форми еритроцитів, овоцити, але найчастіше трапляються гіпохромні та зірчасті їх форми [15].

За середнім діаметром еритроцитів у 50 % пацієнток виявлено мікроцитоз на тлі анемії (6,07–7,00 мк). Рівень сироваткового заліза більше як у половини хворих (57,4 %) різко знижений і помірно знижений лише у 42,7 % пацієнток, хворих на туберкульоз.

Показники гемограми, залежно від фази туберкульозного процесу, змінюються: рівень гемоглобіну і вміст еритроцитів мають мінімальні значення у фазі інфільтрації і дещо підвищуються в період розпаду. Зниження цих показників пояснюють глибоким гіпоксичним станом у жінок, хворих на туберкульоз, внаслідок якого у кровотік вивільняються неповноцінні еритроцити, змінені за розмірами та морфологією. Крім того, у жінок, хворих на туберкульоз, виявлено різке зниження сироваткового заліза у крові, наявність мікроцитозу, пойкилоцитозу, овало-

цитозу та гіпохромії [15; 18; 20].

Вивчення динаміки зазначених показників, залежно від фази туберкульозу, дає можливість поглиблено досліджувати патогенез захворювання і підвищити ефективність лікування ЗДА у жінок репродуктивного віку, особливо в період гестації.

В. А. Серов (2006) зазначає, що у половини всіх жінок, ще до настання вагітності, резерви заліза незначні. Відповідно дефіцит заліза наприкінці гестаційного процесу наявний у всіх без винятку вагітних у прихованій або явній формах. За рахунок механізмів пристосування та запасного резерву заліза у матері плід забезпечується залізом у достатній кількості, однак при цьому у вагітних виникає залізодефіцит. Основними критеріями ЗДА, що вирізняє її від інших патогенетичних варіантів анемії, є низький кольоровий показник, гіпохромія еритроцитів, зниження вмісту сироваткового заліза, підвищення загальної залізов'язувальної здатності сироватки та клінічні ознаки гіпосидерозу [24].

Усе це підтверджує актуальність проблеми залізодефі-

цитних станів і спонукає до пошуку нових шляхів профілактики й оптимізації лікування вагітних, хворих на туберкульоз, із залізодефіцитною анемією [19; 20].

За період вагітності, пологів і лактації вагітна втрачає близько 700–800 г заліза, а часті повторні пологи призводять до значного його дефіциту в організмі. Залізодефіцитна анемія середнього та тяжкого ступенів реєструється утричі частіше за деструктивних форм туберкульозу, ніж при затихлому специфічному процесі [5; 10; 12–14].

А. Я. Сенчук і співавт. (2010) діагностували анемію вагітних I та II ступенів у 7,4 % випадків у вагітних, хворих на туберкульоз із розпадом легеневої тканини, і у 2,9 % вагітних — без розпаду легеневої тканини. При цьому в окремих випадках анемія вагітних I ступеня поєднувалася із загрозою переривання вагітності та гестозами [23].

Ступінь тяжкості ЗДА тісно корелює з активністю і розповсюдженням туберкульозного процесу. Виявлена пряма залежність складу периферичної крові від кількості вагітностей та проміжком між пологами: у жінок, що мали три вагітності і більше, рівень гемоглобіну, еритроцитів і кольоровий показник значно нижчі порівняно з першороділлями [4; 9; 17].

За умов анемії зміни гемограми у вагітних, хворих на туберкульоз, нашаровуються на відхилення, що притаманні вагітності (анемія, прискорення ШОЕ, незначний лейкоцитоз), а, загалом, зміни гемограми у вагітних, ідентичні таким, як при відповідних формах туберкульозу легень у невагітних [12; 13].

В. А. Серов (2006) показав, що в першому триместрі вагітності потреба в залізі знижується за рахунок припинення втрати його з менструаціями. На початку вагітності жінка

витрачає мінімальну кількість заліза — 0,8 мг/добу. У другому триместрі потреба зростає до завершення вагітності. Це пов'язано з підвищенням об'єму циркулюючої плазми (на 50 %), маси еритроцитів (на 35 %), на забезпечення яких витрачається майже 450 мг заліза. У подальшому потреба в залізі виникає пропорційно зі збільшенням маси плода. За умови, що маса плода більша 3 кг, вміст заліза в його організмі становить близько 270 мг, а в плаценті — 90 мг. Під час пологів жінка втрачає близько 150 мг заліза з кров'ю, і, таким чином, за період вагітності та пологів потреба в залізі становить більше 1000 мг. У другому і третьому триместрах вагітності добова потреба в залізі дорівнює 4–6 мг, а за останні 6–8 тиж. сягає 10 мг. Таким чином, під час вагітності поглиблюється або розвивається дефіцит заліза [24–26].

Перебіг пуерперального періоду у жінок, хворих на туберкульоз, показав зростання рівня ЗДА до 34,5–54,0 %, що призводить до акушерських ускладнень: гіпогалактії (10,9 %), лохіометри (5,5 %), пізньої післяпологової кровотечі (5,5 %) тощо [8; 9; 11].

В. А. Стаханов и соавт. (2004) післяпологову анемію реєстрували у 50 % роділей, хворих на активний туберкульоз, і у 10 % — хворих на неактивний туберкульоз легень [25].

У вагітних, хворих на активний туберкульоз, обов'язково є супровідний загальноанемічний синдром, зумовлений тривалим застосуванням хіміотерапії, хронічною інтоксикацією, хронічною гіпоксемією та гіпоксією. Сукупність клінічних проявів ЗДА може проявлятися різноманітним у кожному конкретному випадку і залежить від рівня гемоглобіну до вагітності, адаптаційних можливостей, функціонування серцево-судинної та дихальної систем. До загальноанемічних синдромів належить і сидеро-

пенічний синдром, причиною якого є зниження рівня гемоглобіну, гіпоксія та недостатність заліза у тканинах і ферментах, до складу яких входить залізо.

Збільшення об'єму циркулюючої крові у вагітних обумовлює затрати заліза на утворення нових еритроцитів (близько 500 мг), через плаценту до плода проникає близько 200 мг, а у пологах втрачається майже 50 мг заліза. Таким чином, впродовж вагітності роділля через плаценту віддає близько 800 мг заліза, особливо активно цей процес перебігає впродовж 28–32-го тижня вагітності та зростає зі збільшенням маси плода (близько 22 мг на тиждень).

Залізо — абсолютно життєво необхідний і водночас високотоксичний елемент, якщо його концентрація в організмі вища порівняно з ємністю залізотранспортних білків. Вільне залізо — потенційно токсичне, оскільки може запускати ланцюгові вільнорадикальні реакції, що призводить до окиснювальних ушкоджень біологічних мембран, білків, нуклеїнових кислот тощо. З'ясувавши особливості патогенезу ЗДА, можна дійти висновку, що ця проблема у вагітних, хворих на туберкульоз, стоятиме перед людством ще тривалий час, якщо не довічно [22].

Постачання заліза від матері до плода порушується за умов фетоплацентарної дисфункції, яка наявна практично у всіх вагітних, хворих на активний туберкульоз, та, частково, у вагітних, із залишковими явищами туберкульозного процесу [17; 18].

Анемія як важливий фактор стану здоров'я вагітних, хворих на туберкульоз, залежить і від наявності екстрагенітальної патології, захворювань серцево-судинної системи, часто свідчить про неповноцінне харчування.

Існує тісний кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості

анемії, активністю і розповсюдженістю туберкульозного процесу та частотою післяпологових ускладнень. За тривалого перебігу анемії у вагітних порушується функція плаценти, часто приєднується гестоз. Анемія ускладнює пологи, негативно впливає на скоротливу діяльність матки, призводить до слабкості пологової діяльності і, як наслідок, — до післяпологових кровотеч. На тлі тяжкої анемії у вагітних виникають гіпотонічні кровотечі, а післяпологовий період здебільшого ускладнюється гнійно-септичними захворюваннями. Зважаючи на те, що туберкульозний процес погіршує перебіг вагітності, а його лікування поглиблює залізодефіцитні стани, все це призводить до ускладнень в акушерській практиці [7; 10; 12; 19; 20].

Анемія вагітних, хворих на туберкульоз, переважно має змішаний характер за рахунок підвищених потреб у залізі та негативного впливу хронічної туберкульозної інтоксикації.

Виявлення та лікування ЗДА у вагітних, хворих на туберкульоз, рекомендовано доповнити цілою низкою заходів із метою ранньої профілактики анемії та її ускладнень на тлі явищ інтоксикації й активації вогнищ туберкульозу. З огляду на це слід детально збирати анамнез життя (професійний, сімейні контакти), ретельно вивчати перебіг вагітності, особливо з вираженою ЗДА, через те, що перші місяці вагітності є несприятливими для туберкульозного процесу [18].

Пізній гестоз вагітних на тлі анемії трапляється в 1,3 рази частіше у жінок, хворих на туберкульоз, внаслідок нагромадження продуктів пероксидного окиснення ліпідів та одночасного зниження рівня ендогенних антиоксидантів.

Анемія на тлі туберкульозу важко піддається лікуванню, особливо у вагітних із довготривалою протитуберкульоз-

ною терапією, набуває хронічного характеру і тому заслуговує на особливу увагу.

Літературні дані засвідчують фрагментарність і відсутність цілісної уяви щодо лікувально-профілактичних заходів ЗДА у вагітних, хворих на туберкульоз.

Аналіз літературних джерел показав, що зі зниженням рівня заліза сироватки крові вагітної погіршується функціональний стан плаценти і плода. Забезпечити збереження та посилення окиснювальних перетворень у тканинах при кисневому голодуванні, особливо за умов туберкульозу, можливо за рахунок збільшення вмісту заліза, яке входить до стапу дихальних металоферментів і переносить електрони у дихальному ланцюгу. Недостатність іонів заліза посилює патологічну дію гіпоксії на фетоплацентарну систему. Встановлено, що за латентного дефіциту заліза у вагітних розвивається хронічна дисфункція плаценти з одночасним зниженням активності окисно-відновних процесів, порушенням синтезу гормонів у плаценті та розвитком гіпопротеїнемії у плода [16; 24; 26].

У літературі з'являється все більше даних про негативний вплив анемії на перебіг патологічних фетоплацентарних змін. Анемія у ранні терміни вагітності збільшує ризик передчасних пологів. Дослідження клінічних наслідків для новонароджених залежно від запасів заліза показали, що більш висока кореляція існує між концентрацією феритину (а не рівнем гемоглобіну) і затримкою внутрішньоутробного росту плода. Існують дані, що більш високий рівень феритину пов'язаний, вочевидь, з наявністю супровідної туберкульозної інфекції, асоціюється з високою частотою асиметричної внутрішньоутробної затримки росту плода, тимчасом як низькі концентрації феритину свідчать про виснаження запасів

заліза й асоціюються з симетричною внутрішньоутробною затримкою розвитку плода [20; 21].

Негативний вплив анемії на перебіг вагітності у хворих на туберкульоз можна пояснити гіпоксією і дефіцитом заліза, який призводить до зростання концентрації норепінефрину в плазмі крові, стресом організму матері і плода, що спільно стимулюють синтез кортикотропного релізінг-гормону (КРГ). Підвищення концентрації КРГ — основний фактор ризику передчасних пологів, гестозу та передчасного виливання навколоплідних вод у вагітних, хворих на туберкульоз. Дефіцит заліза також збільшує ризик інфекційних ускладнень у матері, несприятливо впливає на розвиток скоротливої діяльності матки (можлива слабкість пологової діяльності або надмірна пологова діяльність), що може призвести до швидких і стрімких пологів [23].

За таких умов передчасні пологи настають у 11,0–42,0 %; гіпотонія та слабкість пологової діяльності відмічається у 10,0–15,0 %; гіпотонічні кровотечі в пологах виникають у 10,0 % породілей; післяпологовий період ускладнюється гнійно-септичними захворюваннями — у 12,0 % і гіпогалактією — у 38,0 % породілей. Анемії вагітних провокують порушення коагуляційних властивостей крові, що також є причиною масивних крововтрат [20; 23; 25].

Під час вагітності у хворих на туберкульоз із супровідною анемією у 3,1–3,2 рази частіше трапляються ознаки гіпотрофії плода на тлі дисфункції плаценти, яка діагностується майже у 100 % випадків.

А. Н. Иванян і соавт. (2009) вважають, що рівень гемоглобіну, середній об'єм еритроцитів і вміст гемоглобіну з розрахунку на один еритроцит малоспецифічні для діагностики ЗДА. Під час гестації без дефіциту

заліза є характерним збільшення відсотка юних великих еритроцитів. Тому мікроцитоз не слід розглядати як ознаку дефіциту заліза під час вагітності. Збільшення об'єму еритроцитів супроводжується одночасно зменшенням їх діаметра і збільшенням товщини. Більш виражена сферична форма еритроцита, набута під час вагітності, частково пояснює їх меншу осмотичну стійкість і тривалість життя [4].

У період фізіологічної вагітності кількість гіпохромних еритроцитів становить менше 5 % від загальної кількості. У разі клінічно значущої ЗДА, наприклад, як за умов активного туберкульозу легень, при яких для синтезу гемоглобіну у перерахунку на кожний еритроцит недостатньо заліза, рівень гіпохромних еритроцитів може перевищувати 50 %. Підрахунок кількості гіпохромних еритроцитів доцільний для діагностики залізодефіцитних станів і для оцінки ефективності лікування, оскільки їх частка швидко зменшується за умов ефективної терапії препаратами заліза.

Визначення рівнів заліза у сироватці крові і трансферину під час вагітності є недостатнім для діагностики дефіциту заліза.

«Золотим стандартом» лабораторної діагностики ЗДА є визначення рівня феритину у сироватці крові, оскільки його зниження вказує на дефіцит запасів заліза в організмі. Проте за умов туберкульозу рівень гексидину може блокувати транспорт заліза у різних місцях, включаючи клітини кишкового епітелію, плаценти, макрофагів. Дефіцит гексидину в організмі може призвести до тяжкого переваження залізом [24].

Важливо, що при середньому зниженні розмірів еритроцитів відмічається посилене варіювання їх розмірів, що об'єктивно виявлено за допомогою двох статистичних методів: F-критерію Фішера та критерію Ле-

вена, які показали подібні величини вірогідності відмінностей усіх груп дослідження від фізіологічної вагітності в діапазоні 0,042–0,008.

Сироваткове залізо є об'єктом багатьох факторів добових ритмів, індивідуальних особливостей та ін. За ознаку латентної стадії дефіциту заліза приймають зниження насичення трансферином менше 15 % при нормальному рівні феритину, оскільки більша кількість заліза звільняється з циркуляторного трансферину для підтримки еритропоезу [5–7].

Важливим доповненням дослідження рівня феритину є визначення кількості розчинного трансферину, вміст якого зростає за умов залізодефіцитних станів або підвищеної потреби в залізі. Проте деякі дослідники не вказують на незначні розбіжності концентрацій сироваткових трансферинових рецепторів за умов анемії або підвищеної потреби у залізі.

В окремих дослідженнях не виявлено значних розбіжностей щодо концентрації сироваткових трансферинових рецепторів за умов анемії, що пов'язані із запальними захворюваннями та ЗДА. У пацієнтів за умов анемії та хронічних захворювань, таких як туберкульоз, концентрація рецепторів розчинного трансферину може залишатися нормальною навіть при виснаженні запасів заліза. Це явище обумовлено пригніченням еритропоезу внаслідок дії протизапальних цитокінів або зниження продукції еритропоетину [6].

Якщо стан матері (анемія і дефіцит кисню) реактивно впливає на гемопоез плода, спостерігають незалежну регуляцію його гемопоезу. Відбувається різке зростання об'єму крові в організмі вагітної з одночасним збільшенням еритроцитарної маси, що прямо пов'язано з надходженням в організм жінки достатньої кількості заліза. Аналіз даних літе-

ратури підтвердив, що без замісної терапії залізом збільшення еритроцитарної маси сягало 18 %, а на тлі прийому препаратів заліза — 30 %.

Зміни гематологічних показників під час неускладненої вагітності асоціюються з негативним балансом заліза. За даними літератури, за весь період вагітності та пологів організм жінки витрачає близько 1200 мг заліза (500 мг — для збільшення еритроцитарної маси, 300 мг — на розвиток фетоплацентарного комплексу, 190 мг — на поточні потреби в залізі, 230 мг — під час крововтрати в пологах). З їжею надходить 760 мг заліза, решта — 460 мг (50 мкг/л сироваткового феритину, оскільки 8–10 мг заліза відповідає 1 мкг/л сироваткового феритину) організм отримує за рахунок феритинового заліза або шляхом застосування препаратів заліза. Тому рівень сироваткового феритину до настання вагітності не повинен бути нижче 50–60 мкг/л [3; 5; 6].

У період ембріогенезу дефіцит заліза призводить до тяжких вад розвитку. Вміст елементарного заліза на 1 кг маси плода становить 70–75 мг, причому більша його частина (50–55 мг/кг маси тіла) входить до складу гемоглобіну. Залізо активно переноситься через плаценту проти градієнта концентрації. Плід може отримати нормальну кількість заліза навіть за умов дефіциту заліза у матері і, навпаки, у плода може розвинути дефіцит заліза за нормальних умов його запасів у матері.

Транспорт заліза від матері до плода може порушувати компенсована та декомпенсована плацентарна недостатність і хронічна гіпоксія плода, що трапляються у вагітних, хворих на туберкульоз. Для синтезу 1 г гемоглобіну плід потребує 3,5 мг заліза. Вважають, що активність плацентарного транспорту заліза визначається не запасами заліза

у матері, а його запасами у плоді [6; 7; 20].

Перехід заліза через плаценту контролюється трансфериновими рецепторами матері і плода, які знаходяться в апікальній та базальній мембранах синцитіотрофобласта. Трансферин матері приєднується до трансферинового рецептора і таким чином проникає у клітину. Потрапляючи всередину синцитіотрофобластної клітини, залізо, яке звільняється, захоплюється для зберігання феритином із подальшим утворенням апоферитину матері, який виводиться із клітини. Залізо, яке надійшло у клітину, досягає трансферинових рецепторів на поверхні базальної мембрани, після чого з'єднується з фетальним апо-трансфериним і у вигляді комплексу трансферину з двовалентним залізом потрапляє в кровотік плода.

Основну роль у зв'язуванні циркулюючого трансферину відіграють трансферинові рецептори, за допомогою яких залізо проникає через плаценту. Залізо, у свою чергу, нарівні з цинком і фолієвою кислотою відіграє важливу роль щодо посилення активності супероксиддисмутази, яка є природним інгібітором вільних радикалів, здатних нейтралізувати негативний вплив перекисних радикалів на фетоплацентарний комплекс, що виявляється у вагітних, хворих на туберкульоз. Дефіцит заліза, анемія та гіпоксія індукують компенсаторні плацентарні механізми, які потребують подальших наукових досліджень.

Щодо взаємодії ЗДА і хронічної дисфункції плаценти за наявності туберкульозу у вагітних, маловивченою залишається проблема впливу плаценти на стан материнських еритроцитів, яка виникає у зв'язку зі спробами пояснити особливості утворення інтервільозного фібрину та фібриноїду плаценти. Відомо, що

при ЗДА суттєво змінюється агрегатний стан крові, проте залишаються нез'ясованими процеси посиленого відкладання фібрину саме в інтервільозних прошарках плаценти. Потребує вивчення гіпотеза, що за умов ЗДА еритроцити, які надходять у систему міжворсинкових каналів крові плаценти (інтервільозних прошарків), суттєво змінюють свою морфологію та посилено руйнуються, у результаті чого вивільняються еритроцитарні фактори, які значно посилюють фібрино- та фібриноїдоутворення в плаценті.

Тому в умовах епідемії туберкульозу слід впроваджувати нові науково обґрунтовані методи профілактики і лікування ЗДА у вагітних, хворих на туберкульоз.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Базелюк О. М.* Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок, хворих на активний туберкульоз легень : автореф. дис. на здобуття наук ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «акушерство та гінекологія» / О. М. Базелюк. – К., 2008. – 22 с.

2. *Бондарь Е. В.* Ранняя диагностика гестоза у беременных с риском развития железодефицитной анемии / Е. В. Бондарь // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 100–101.

3. *Зайков С. В.* Беременность и туберкулез / С. В. Зайков // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 3. – С. 5–11.

4. *Иванян А. Н.* Современный взгляд на анемию у беременных / А. Н. Иванян, И. И. Никифорович, А. В. Литвинов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 17–20.

5. *Казакова Л. М.* Генетические аспекты дефицита железа / Л. М. Казакова, А. В. Шабалдин, В. В. Устюжанина // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 15–16.

6. *Регуляция метаболизма железа* / Т. В. Казюкова, А. А. Левина, Н. В. Цветаева [и др.] // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 94–98.

7. *Ковганко П. А.* Исходы беременности и родов у женщин с выполненным по поводу туберкулезного процесса оперативным вмешательством на легких / П. А. Ковганко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 2. – С. 45–47.

8. *Ковганко П. А.* Исходы беременности и родов у женщин, больных туберкулезом / П. А. Ковганко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 6. – С. 60.

9. *Ковганко П. А.* К проблеме туберкулеза и материнства / П. А. Ковганко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 4. – С. 46–48.

10. *Ковганко П. А.* Новый подход к профилактике и лечению перинатальных осложнений у беременных с активным туберкулезом легких / П. А. Ковганко, С. В. Евстигнеев, В. А. Петрухин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 1. – С. 62–65.

11. *Ковганко П. А.* Течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с внелегочным туберкулезом / П. А. Ковганко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 2. – С. 38–44.

12. *Ковганко П. А.* Туберкулез и беременность / П. А. Ковганко // Новые грани. – 2007. – № 12. – С. 11–14.

13. *Лечение дефицита железа у родильниц рекомбинантным эритропоэтином* / Е. Н. Коноводова, В. А. Бурлев, Н. В. Орджоникидзе [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 35–38.

14. *Макаров О. В.* Беременность и туберкулез / О. В. Макаров, С. И. Каюкова, В. А. Стаханов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 23–26.

15. *Мухтаров Д. З.* Особенности клинического течения и повышения эффективности лечения туберкулеза легких у женщин фертильного возраста с наличием железодефицитной анемии / Д. З. Мухтаров, Р. А. Султанова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – № 1. – С. 45–50.

16. *Писков Г. Г.* Стан фетоплацентарной системы при латентному дефициту заліза в організмі жінки / Г. Г. Писков, І. Д. Іванський, С. С. Дем'яненко // Здоровье женщины. – 2007. – № 2 (30). – С. 72–76.

17. *Польова С. П.* Анемія як фактор ризику ускладнень вагітності у жінок, хворих на туберкульоз / С. П. Польова // Інтегративна антропологія. – 2007. – № 1 (9). – С. 41–45.

18. *Польова С. П.* Клінічно-морфологічні особливості плацентарної недостатності у вагітних з анемією, інфікованих мікобактеріями туберкульозу / С. П. Польова, І. С. Давиденко // Вісник морфології. – 2007. – № 13 (1). – С. 63–66.

19. *Польова С. П.* Поліморфізм гена *HLA-DRB1* у вагітних із залізодефіцитною анемією, хворих на туберкульоз / С. П. Польова, Ю. І. Ба-

жора // ПАГ. – 2009. – № 5 (435). – С. 88–89.

20. Савула М. М. Туберкульоз і вагітність / М. М. Савула // Мистецтво лікування. – 2004. – № 4. – С. 54–57.

21. Савула М. М. Туберкульоз і вагітність / М. М. Савула, М. І. Сахелашвілі, Ю. І. Сливка. – Тернопіль : ТДМУ, 2007. – 192 с.

22. Савула М. М. Частота хіміорезистентного туберкульозу і ефективність його лікування у вагітних жінок / М. М. Савула, М. І. Сахелашвілі // Практична медицина. – 2005. – Т. XI, № 1. – С. 41–43.

23. Сенчук А. Я. Вагітність і активний туберкульоз легень: сучасний погляд на стару проблему / А. Я. Сенчук, О. М. Базелюк // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2010. – С. 297–305.

24. Серов В. Н. Анемія при вагітності / В. Н. Серов // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 63–68.

25. Стаханов В. А. Влияние туберкулеза органов дыхания на течение беременности и перинатальные исходы / В. А. Стаханов, О. В. Макаров, С. И. Каюкова // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 22–25.

26. Швецов М. В. Дискуссионные вопросы применения препаратов железа при анемии беременных / М. В. Швецов, Н. В. Старцева // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 6. – С. 821–826.

УДК 618.3-06:616.155.194+616.24-002.5

С. П. Польова, Е. І. Богачов, Р. Ф. Макулькін

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

У статті наведені літературні дані щодо перебігу анемії у вагітних, хворих на туберкульоз. Виявлена суттєва залежність ускладнень вагітності від ступеня анемії та активності туберкульозного процесу. Показано, що за умов туберкульозу еритроцити крові вагітної змінюють свою форму і структуру.

Ключові слова: анемія, туберкульоз, вагітність, діагностика.

UDC 618.3-06:616.155.194+616.24-002.5

S. P. Polyova, E. I. Bogachov, R. F. Makulkin

PROBLEMATIC QUESTIONS OF ASIDEROTIC ANEMIA IN PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM TUBERCULOSIS

Literature data according to the anemia course in pregnant women suffering from tuberculosis are presented in the article. The essential dependence of complications of pregnancy on stage of anemia and activity of tubercular process were established. It is shown that erythrocytes of pregnant women under conditions of tuberculosis change their form and structure.

Key words: anemia, tuberculosis, pregnancy, diagnosis.

УДК 616.831-005.4:616.15:577.1

В. О. Куровська

ФІБРИНОЛІТИЧНА ЛАНКА ГЕМОСТАЗУ Й ОКСИД АЗОТУ ЗА ШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Не виникає сумнівів, що однією з основних причин виникнення ішемічних інсультів є тромбоз церебральних артерій: більшість гострих порушень мозкового кровообігу за ішемічним типом є тромботичними чи емболічними ускладненнями атеросклеротичного процесу в артеріях великого і середнього калібру.

У нормі адгезії тромбоцитів до неушкодженого ендотелію не відбувається. Це пов'язано з утворенням ендотеліальними клітинами таких атромбогенних чинників, як простагліцин і оксид азоту.

У виникненні інфаркту мозку значна роль належить зміні мозкового і магістрального кровотоку артерій голови і шиї з формуванням стенозів,

оклюзій, патологічної звислості. При цьому причиною ішемії мозку є обмеження кровотоку в атеросклеротично звужених судинах на фоні тимчасової зміни системного артеріального тиску під впливом екстрацеребральних чинників, що призводить до виникнення зон так званого турбулентного типу кровотоку, який є однією з умов зсідання формених елементів крові, у першу чергу тромбоцитів. Це супроводжується ушкодженням судинної стінки, зміною реологічних властивостей крові, сприяє розвитку тромботичного ішемічного інсульту [1; 2].

Фібрин становить структурну основу тромбу. Саме з ним взаємодіють тромбоцити

в ділянці ушкодження ендотелію. Фібриноген, іммобілізований на поверхні ендотеліальних клітин, виконує роль містків, зв'язуючи активовані тромбоцити між собою і з колагеном субендотеліальних шарів, взаємодіючи з глікопротеїном Пб/Ша — специфічним рецептором мембрани тромбоцитів (ГПР Пб/Ша). Зауважимо, що оксид азоту (NO) запобігає агрегації, впливаючи саме на ГПР Пб/Ша комплекси, змінюючи їх конфігурацію так, що вони не можуть зв'язати фібриноген [3; 4].

Механізм активації системи гемостазу та розвиток її подальших порушень за ішемічного ушкодження мозку такий.

Внаслідок запуску прокоагулянтної системи відбуваєть-

ся прогресуюче зростання коагуляційного потенціалу крові, стійка гіперкоагуляція, за якою неминуче настає зрив протизгортальних механізмів, зумовлених розбалансуванням системи гемостазу в цілому. Такий розлад адаптаційних можливостей може характеризуватися нормокоагуляцією внаслідок поєднання, з одного боку, підвищеного коагуляційного потенціалу (коротка активація факторів VIII, V, наявність активного фактора X і тромбіну), а з іншого — використання плазмових факторів згортання (протромбіну, фібриногену) і тромбоцитів.

Ці процеси дуже швидкоплинні і за звичайного перебігу переходять у стадію вираженої гіпокоагуляції та коагулопатії споживання. Механізм розвитку гіпокоагуляції складний. Швидке зростання концентрації тромбіну призводить до утворення з фібриногену великої кількості фібрин-мономерів, деякі з них не встигають полімеризуватися і можуть з'єднуватися з батьківськими молекулами фібриногену з утворенням макромолекулярних комплексів. Паралельний процес активації фібринолізу досягає на цій стадії свого максимуму; в усіх судинах спостерігається активний лізис тромбів, внаслідок чого в кровотоку нагромаджуються продукти деградації фібрину. Водночас частина плазміну йде по «шляху найменшого опору», розщеплює фібриноген та інші нестабілізовані продукти його перетворення — фібрин-мономери, комплекси фібрин-мономерів із фібриногеном, що іноді помилково називають «патологічним фібринолізом», гострим фібринолітичним станом, тоді як це побічний ефект цілеспрямованої фібринолітичної реакції. Одночасно відбуваються фібриноліз і фібриногеноліз, що спричинює ще більше нагромадження в кровотоці продуктів деградації фібриногену і фібрину. Так

формується розчинні фібрин-мономерні комплекси, причому деякі з них повільно згортаються, а решта — не згортаються тромбіном взагалі. Внаслідок цього тромбін позбавляється субстрату, на який він повинен впливати; цей стан іноді помилково вважають повною афібриногенемією. Спостерігається також своєрідна дисфункція тромбоцитів, зумовлена тим, що в кровотоці залишаються найменш активні у функціональному відношенні клітини, а також тим, що утворені продукти деградації фібрину інгібують агрегацію тромбоцитів [5; 6].

У наших дослідженнях на щурах із використанням моделі неповної глобальної ішемії головного мозку було поставлено за мету встановити вплив оксиду азоту на тканинну фібринолітичну активність. Як донора NO використали амінокислоту L-аргінін.

Ми встановили підвищення сумарної фібринолітичної активності в полях гіпокампа за 20-хвилинної ішемії, причому активність неферментативної ланки фібринолізу переважала над ферментативною. Після 1-годинної реперфузії отримали зниження фібринолітичної активності, суттєве падіння показників усіх ланок в усіх полях гіпокампа. Ця тенденція характеризувала і 24-годинну реперфузію [7]. Таке пригнічення фібринолізу є неочікуваним, оскільки він є складовою протеолітичних механізмів, а ми отримали їх посилення за цих періодів [8], хоча, можливо, це має своє пояснення через недоступність субстратів для фібринолізу.

Уведення L-аргініну без ішемічно-реперфузійних втручань показало підвищення сумарної фібринолітичної активності в полях CA₂ і CA₃ за рахунок неферментативної ланки, що свідчить про власне антикоагулянтні ефекти L-аргініну.

Уведення L-аргініну, поєднане з 20-хвилинною ішемією,

показало зростання фібринолізу в полях гіпокампа, характеризуючись подібними значеннями до показників за 20-хвилинної ішемії. За введення L-аргініну та наступної 1-годинної реперфузії ми отримали зростання фібринолізу ферментативної та неферментативної ланок в усіх полях гіпокампа. Уведення L-аргініну та 24-годинна реперфузія також мають підвищені показники фібринолітичних значень, причому вони досягають максимуму серед усіх дослідних груп. Отже, L-аргінін сприяє активації процесів фібринолізу [7].

Вважають, що під впливом гострої гіпоксії відбувається стимуляція синтезу оксиду азоту, що має протективний характер, оскільки перешкоджає адгезії тромбоцитів до ендотелію. Однак крім гіпоксії на клітини органа за ішемії впливають і продукти метаболізму, такі як молочна і піровиноградна кислоти, які викликають розвиток ацидозу. Це може мати самостійне значення, оскільки розвиток ацидозу за ішемії порушує утворення оксиду азоту. Це пояснюється тим, що за цих умов відбувається зміна конформації та полегшується ушкодження протеазами внутрішньоклітинних білків, зокрема ендотеліальної форми синтази NO (eNOS), що супроводжується зниженням утворення оксиду азоту. При цьому стимуляція синтезу NO не дає бажаного результату через відсутність ферменту eNOS.

Однак доведено, що ендотеліальна вазодилатація на початку реперфузії є універсальною відповіддю судин на відновлення кровотоку. Разом з активацією синтезу оксиду азоту під впливом напруження зсуву відбуваються зменшення синтезу ендотеліну-1, активація синтезу тромбомодуліну, тканинного активатора плазміногену, що сприяє покращанню реологічних влас-

тивостей крові та посиленню кровотоку. Отже, гемодинамічні чинники за реперфузії посилюють утворення оксиду азоту в ендотелії.

Для оцінки ролі порушення синтезу NO проведені дослідження реактивності, тромбогенності та тромборезистентності судин за реперфузії головного мозку на фоні внутрішньовенного уведення L-аргініну безпосередньо перед реперфузією. Тромборезистентність і реактивність судин (переважно артеріол) наближалися до контролю порівняно з результатами досліджень судин за реперфузії мозку без уведення L-аргініну [9]. За постішемичної реперфузії дія L-аргініну позитивна.

Як відомо, оксид азоту впливає на процеси зсідання крові. Механізм антитромбогенної дії зумовлений інгібуванням експресії адгезивних молекул судинного ендотелію, внаслідок чого знижується адгезія формених елементів крові і пригнічується дія тромбоцитарних вазоконстрикторів (тромбоксану A_2 і серотоніну). У тромбоцитах людини виявлені дві ізоформи NOS: конститутивна ендотеліальна й індукційна (iNOS) синтази, які відрізняються молекулярною структурою, біохімічними характеристиками і рівнем ферментативної активності. Генерація NO тромбоцитами на порядок вища його генерації лейкоцитами. Цікаво, що для реалізації гіпотензивного ефекту необхідна NO-залежна активація гуанілатциклази, а для інгібування агрегації тромбоцитів механізм активації ферменту несуттєвий [10].

Встановлено, що тривале вживання щурами 0,3%-го водного розчину натрію нітриту призводить до збільшення часу кровотечі до 10 хв, а також до множинних крововиливів у внутрішні органи [11]. До того ж за тривалого надходження натрію нітриту продовжувало спостерігатися збільшення по-

тенційної активності плазміногену відносно інтактних тварин. На цьому фоні зменшувалася кількість фібриногену в плазмі крові, однак зростали продукти деградації фібрину. У дослідженнях підсумовується, що збільшення в крові пулу NO в результаті екзогенного уведення і наступного його включення в цикл оксиду азоту в організмі з одночасною стимуляцією продукування ендогенного NO зумовлює встановлені ефекти: гіпокоагуляційний зсув гемостатичного потенціалу.

Отримане в наших дослідженнях зростання неферментативної ланки фібринолізу вказує на його роль у досліджуваних процесах. Хоча гепарин як діюча речовина неферментативного фібринолізу традиційно належить до системи крові, можна припустити, що він або інші речовини, відповідальні за фібриноліз, синтезуються і місцеві в мозковій тканині. Адже встановлено синтез тканинного активатора плазміногену (tPA) та самого плазміногену в мозку. Також цілком можливо, що відомі нам речовини з встановленими функціями можуть проявляти себе і як складові неферментативної ланки фібринолізу.

Понад 80 років після відкриття гепарину все ще існують сумніви щодо того, чи є уведення його за гострого ішемічного інсульту шкідливим або ж забезпечує позитивні ефекти у пацієнтів. Це стосується як нефракційних, так і фракційних гепаринів. Експериментальні дослідження, проведені на моделях ішемічного інсульту, розкривають інші, ніж антитромботичні, ефекти гепарину [12]. Як антитромботичне покращання, так і ризик геморагій пов'язані з гепарином. Виникає необхідність аналізувати дози гепарину, які зменшують інфаркт або можуть сприяти геморагіям [13].

Антикоагулянтні властивості нефракційного гепарину,

особливо еноксапарину, можуть пояснити його антиішемічний ефект на експериментальних моделях. Однак еноксапарин, крім антикоагулянтних ефектів, зменшує внутрішньоклітинне вивільнення кальцію, має антиоксидантні, протизапальні, нейротрофічні властивості, що також можуть пояснювати його нейропротекцію.

Еноксапарин зменшував набряк після інсульту в експериментах на щурах за оклюзії мозкових артерій, коли лікування розпочато впродовж 5 год після інсульту. Автори дійшли висновку, що еноксапарин нейропротективний у негеморагічних дозах [14]. Зменшуючи набряк і ушкодження, покращуючи моторні та когнітивні функції, цей препарат має велике терапевтичне вікно.

Детальні дослідження, присвячені ферментативному фібринолізу на клітинах гіпокампа за впливу ексайтотоксичних та ішемічних чинників, велику увагу приділяють ролі тканинного активатора плазміногену.

Тканинний активатор плазміногену (tPA) є сериною протеазою, необхідною для процесів фібринолізу. Він також функціонує в ЦНС як медіатор ексайтотоксичності в гіпокампі, корелює з гіпокампальною функцією, оскільки рівень мРНК tPA швидко зростає в щурів і мишей, у яких стимулюють нейрональну активність гіпокампа.

Надмірна нейрональна активність може призводити до загибелі нейронів, що вказує на можливий зв'язок між tPA і дегенеративними процесами. Логічно продовжує цю ідею те, що миші, дефіцитні за tPA (tPA^{-/-}), є стійкими до нейрональної деструкції, зумовленої ексайтотоксичною дією через три субтипи глутаматних рецепторів (каїнатних, AMPA і NMDA). Функціонуючи як протеаза в гіпокампі, tPA реалізує свою дію через активацію плазміногену, його відо-

мого субстрату, отже, плазміноген-дефіцитні миші (plg-/-) також мають бути стійкими до ексайтотоксичності подібно tPA-/- . Так, доведено, що гетерозиготні plg-/- миші чутливі до ушкодження, а гомозиготні — стійкі до ексайтотоксичності.

Вважають також, що участь tPA у нейрональній загибелі зумовлена не його протеолітичною активністю, а неферментативною взаємодією з іншими гіпокампульними білками, оскільки, на додаток до протеолітичної активності, tPA може зв'язуватися через N-термінальну некаталітичну ділянку з низкою молекул, включаючи анексин, низької щільності ліпопротеїн рецептор-зв'язувальний білок і гепарин [15].

У гіпокампульних нейронах виробляється мРНК плазміногену, тимчасом як мРНК tPA синтезується і в нейронах, і в глії.

Антитіла проти tPA виявили присутність tPA білка в CA₂-CA₃ пірамідному шарі та зубчастій звивині як у нейронах, так і в мікрогліальних клітинах. Ін'єкція каїнату призвела до посилення продукування tPA мікроглією на іпсилатеральній стороні — це свідчить, що tPA активність регулюється через активацію мікроглії. Щодо присутності плазміногену в нейронах пірамідного шару, то хоча мРНК плазміногену присутня в більшості пірамідних нейронів, тільки незначна їх кількість містить білок плазміноген. Після ін'єкції каїнату рівень білка плазміногену зростає, що є результатом посттранскрипційної регуляції контролю цієї експресії.

Плазміноген синтезується в печінці й потрапляє до мозку з течією крові. Ця молекула є досить великою, присутність її у мозку має спостерігатися тільки в патологічних ситуаціях, коли руйнується гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Відтак, синтезовані гіпокампуль-

но plg і tPA, ймовірно, свідчать, що функціонування tPA/plg протеолітичної системи має фізіологічне значення в пластичності та ремоделюванні нейронів, оскільки всі компоненти каскаду присутні локально. Це може бути одним із прикладів загального феномена, що мозкова паренхіма потребує локального синтезу об'язкових білків, оскільки доступ до речовин кров'яного походження є обмеженим [15].

Щодо досліджень у цьому напрямку в людини, є дані, що концентрація плазматичного tPA і плазматичного інгібітора tPA (PAI-1) у пацієнтів з інсультом упродовж перших 3 діб є вищою, ніж у контрольній групі, що вказує на гіперкоагуляцію і наступну активацію ендогенного фібринолізу. За нормальних умов макромолекули не можуть проникнути через ГЕБ, але є кілька ділянок на дні третього і четвертого шлуночків, які втратили цей бар'єр, речовини можуть транспортуватися між кров'ю і спинномозковою рідиною вільно. Отже, tPA, PAI-1, plg не можуть проникнути через ГЕБ, а проникають селективно через ці ділянки невідомим механізмом. Той результат, що концентрація цих речовин у крові і цереброспінальній рідині відповідна, підтверджує цю точку зору. Внаслідок гіпоксії й ішемії ГЕБ руйнується, і ці молекули також з'являються в цереброспінальній рідині. Впродовж ішемічного інсульту коагуляційні фактори не можуть вивільнятися в цереброспінальну рідину безпосередньо, і тому складно пояснити гіперфібриноліз у цій рідині [16].

Пероксинітрид (ONOO⁻), tPA і NO залучені до руйнування ГЕБ упродовж ексайтотоксичного ушкодження і корелюють з його ступенем. Миші, дефіцитні за tPA, мають знижену NOS активність і генерують менше NO і пероксинітриду. Ін'єкція донора NO перед ін'єкцією каїнату відновлює

токсичний ефект каїнату у tPA-дефіцитних мишей.

Помічено, що tPA може протеолізувати під впливом зростання надходження кальцію, NR1 субодиниці NMDA рецепторів, зумовлюючи потенціювання сигналів через NMDA до активності NOS. Пригнічення цих рецепторів блокує активацію NOS. Блокада NMDA рецепторів запобігала не тільки нейродегенерації, але й також руйнуванню ГЕБ у гіпокампі.

Пригнічення NOS активності захищає гіпокампульні нейрони від tPA-зумовленої ексайтотоксичності. Власне NO не спричинює нейродегенерації, тільки на тлі уведення каїнату в tPA-дефіцитних мишей. Автори підсумовують, що пероксинітрид опосередковує токсичні ефекти NO в гіпокампульній нейродегенерації, NO і ONOO⁻ є необхідними ефекторами для tPA в каїнотно-зумовленої ексайтотоксичності [17].

Дослідження токсичної ролі tPA на тваринах підтверджуються повідомленнями про наслідки застосування його в клініці. Тромболітик із tPA використовувався для лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. При цьому, крім покращання від тромболітичної активності tPA, виявлено несприятливі ефекти на ішемізований мозок, зокрема цитотоксичність і збільшення проникності нейросудинної одиниці з розвитком церебрального набряку. Складається tPA з 5 доменів (finger, EGF-like, K1, K2 і каталітичний домен), що може означати плейотропність функцій молекули. Шкідливості tPA можна запобігти втратою домену K2 [18].

Існує високий діагностичний зв'язок між імунозапальною і тромботично/фібринолітичною системою в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Високу прогностичну цінність показав tPA, оскільки його рівень корелював із діагнозом інсульту [19]. На протива-

гу, в експериментах на тваринах протекторні ефекти зумовлені уведенням статинів — інгібіторів нормолімітуючого ферменту біосинтезу холестеролу, пов'язані з підвищенням tPA і NOS активності. Автори вважають, що NOS і tPA належить ключова роль у модуляції ішемічного ушкодження, вони можуть регулювати поодинокі чи у комбінації запобігання інсульту внаслідок уведення статинів [20].

Підсумовуючи, звернемо увагу на можливість перспективи застосування модуляції системи гемостазу щодо ішемічного інсульту.

Зважаючи на впровадження терапевтичних заходів щодо зменшення частоти смертності й інвалідації від ішемічного інсульту, найдоцільнішими є ефективні профілактичні заходи. Проведено експериментальні дослідження з використанням вакцинації стосовно, головним чином, судинних порушень не неврологічного характеру. Наприклад, імунізація проти окиснених ліпопротеїнів низької щільності суттєво сповільнює прогресування атеросклерозу і зменшує ризик виникнення захворювань коронарної артерії. Однак активна імунізація, спрямована на запобігання серцево-судинним захворюванням, залишається експериментальною *tabula rasa*.

Термін «вакцина проти інсульту» використовували колись у змодельованому на тваринах дослідженні з вивчення автоантитіл проти NMDA-субодиниці, спрямованому, скоріше, на зменшення об'єму ураження, ніж на частоту виникнення інсультів.

Деякий час тому велика кількість досліджень із вивчення антитромбоцитарних антитіл (проти тромбоцитарного рецептора глікопротеїну П_в, П_{Іа}) у гострій фазі ішемічного інсульту була призупинена через високий відсоток симптоматичних внутрішньочерепних крововиливів, що підтвердило

таке: пряме втручання в систему гемостазу шляхом застосування зовнішніх антитіл чи навіть імунізації проти її компонентів (наприклад, автоантитіла проти протромботичних протеїнів) небезпечно. Однак останні досягнення протеоміки в сукупності зі знаннями феномена імунологічної мімікрії повинні враховувати поєднання автоантитіл, дія яких спрямована тільки на певні антигени чи епітопи, щоб уникнути побічних ефектів (наприклад, кровотечі при запобіганні розвитку ішемічного інсульту чи постінсультне погіршення, спричинене інгібуванням протромботичних протеїнів, спрямованим на автоантитіла) [21].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом* / Е. И. Гусев, О. О. Фаворова, М. А. Судомоина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2008. – № 4. – С. 91–98.
2. *Иванов К. П. Восстановление микроциркуляции в мозгу во время ишемии* / К. П. Иванов, Н. Н. Мельникова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 4. – С. 420–429.
3. *Reinhard M. Actin-bases motility: stop and go with Ena / Vasp proteins* / M. Reinhard, T. Jarchau, U. Walter // Trends Biochem. – 2001. – Vol. 26. – P. 243–249.
4. *Schawarz U. R. Taming platelets with cyclic nucleotides* / U. R. Schawarz, U. Walter, M. Eigenthaler // Biochem. Pharmacol. – 2001. – Vol. 2. – P. 15–28.
5. *Фибринолитическая и антикоагулянтная терапия в остром периоде ишемического инсульта* / Н. А. Пряникова, Н. М. Ефремова, Л. В. Стаховская [и др.] // Лечение инсульта. – 2005. – № 5. – С. 14–19.
6. *Ионова В. Г. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения* / В. Г. Ионова, З. А. Суслина // Неврологический журнал. – 2002. – № 3. – С. 4–10.
7. *Куровська В. О. Вплив NO-залежних механізмів на показники фібринолітичної активності в гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії головного мозку* / В. О. Куровська // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 111–114.
8. *Куровська В. О. NO-залежні механізми змін протеолітичної актив-*

ності в гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії головного мозку / В. О. Куровська, І. Р. Тимофійчук // Львівський медичний часопис. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 117–121.

9. *Власов Т. Д. Тромбогенность и тромборезистентность сосудов при постишемической реперфузии* / Т. Д. Власов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 168–172.

10. *Абакумов М. М. Оксид азота и свертывающая система крови в клинике* / М. М. Абакумов, П. П. Голиков // Вестник Российской АМН. – 2005. – № 10. – С. 53–57.

11. *Гоженко А. И. Коагуляционный гемостаз и окислы азота* / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, В. П. Бабий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 108–113.

12. *Chamorro A. Heparin in acute ischemic stroke: the case for a new clinical trial* / A. Chamorro // Cerebrovascular diseases. – 1999. – Vol. 9. – P. 16–23.

13. *Cerebral hemorrhage due to heparin limits its neuroprotective effects: studies in a rabbit model of photothrombotic middle cerebral artery occlusion* / В.-Q. Zhao, Y. Suzuki, K. Kondo [et al.] // Brain research. – 2001. – Vol. 902, Is. 1. – P. 30–39.

14. *Neuroprotective profile of enoxaparin, a low molecular weight heparin in vivo models of cerebral ischemia or traumatic brain injury in rats: a review* / J.-M. Stutzmann, V. Mary, F. Wahl [et al.] // CNS drug reviews. The authors journal compilation. – 2006/2007. – Vol. 8, Is. 1. – P. 1–30.

15. *An extracellular proteolytic cascade promotes neuronal degeneration in the mouse hippocampus* / S. E. Tsirka, A. D. Rogove, T. H. Bugge [et al.] // The journal of neuroscience. – 1997. – Vol. 17, N 2. – P. 543–552.

16. *Li F. A. Coagulation and fibrinolytic activity in patients with acute cerebral infarction* / F. A. Li, G. Zhang, W. Zhao // Chinese medical journal. – 2003. – Vol. 116, N 3. – P. 475–477.

17. *Parathath S. R. Nitric oxide mediates neurodegeneration and breakdown of the blood-brain barrier in tPA-dependent excitotoxic injury in mice* / S. R. Parathath, S. Parathath, S. E. Tsirka // Journal of cell science. – 2005. – Vol. 119, N 2. – P. 339–349.

18. *Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic* / M. Yepes, B. D. Rousel, C. Ali [et al.] // Trends in neurosciences. – 2009. – Vol. 39, N 1. – P. 48–55.

19. *Immuno-inflammatory and thrombotic/fibrinolytic variables associated with acute ischemic stroke diagnosis*

/ A. Tuttolomondo, A. Pinto, S. Corrao [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 203, N 2. – P. 503–508.

20. *Protective effects of statins after embolic focal cerebral ischemia in endo-*

thelial nitric oxide synthase knockout mice / M. Asahi, S. Thomas, S. Yoshimura [et al.] // *J. cereb blood flow metab.* – 2005. – Vol. 25, N 6. – P. 722–729.

21. *Karaszewski B.* Предотвращение ишемического инсульта вакцинацией: пропущенный вызов? / В. Karaszewski // *Международный неврологический журнал*. – 2010. – № 1 (31). – С. 126–127.

УДК 616.831-005.4:616.15:577.1

В. О. Куровська

ФІБРИНОЛІТИЧНА ЛАНКА ГЕМОСТАЗУ Й ОКСИД АЗОТУ ЗА ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Модуляції параметрів гемостазу приділяється важлива роль при лікуванні ішемічного інсульту. Ризик виникнення геморагій обмежує застосування засобів, які безпосередньо впливають на фібринолітичну ланку гемостазу. Пошук нових підходів в експериментах на тваринах розкриває нові властивості нефракційних гепаринів, тканинного активатора плазміногена, тромбоцитів та інших складових гемостатичної та фібринолітичної систем. Активна участь оксиду азоту в цих процесах дозволяє глибше зрозуміти механізми нейропротекції і використовувати їх з метою корекції порушень кровотоку.

Ключові слова: оксид азоту, фібриноліз, ішемія, головний мозок.

UDC 616.831-005.4:616.15:577.1

V. O. Kurovska

FIBRINOLYTIC PART OF HAEMOSTASIS AND NITRIC OXIDE UNDER ISCHEMIA OF BRAIN

Haemostasis parameters modulation is important for treatment of stroke. The risk of development of haemorrhage limits using of means which directly have influence on the fibrinolytic part of haemostasis. The search for new strategies in the experiments with animals reveal new properties of unfractionated heparins, tissue activator of plasminogen, thrombocytes and other constituents of haemostatic and fibrinolytic systems. The active participation of nitric oxide in these processes make possible deeper understanding mechanisms of neuroprotection and use it with aims of blood circulation disturbance correction.

Key words: nitric oxide, fibrinolysis, ischemia, brain.

УДК 612.466:612.015.33:613.24:616.379-008.64

И. А. Кузьменко, канд. мед. наук,

В. А. Кузьменко, канд. мед. наук

ПАТОГЕНЕЗ РЕНАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Одесский национальный медицинский университет

Введение

Термин «метаболический синдром» достаточно прочно вошел в современную медицинскую литературу. В качестве характерных симптомов заболевания выделяют прежде всего резистентность тканей-мишеней к инсулину, гиперинсулинемию, дислипидемию, устойчивое повышение артериального давления и избыточную массу тела [1–3]. Полагают, что метаболический синдром (МС) не является заболеванием, а представляет собой комплекс специфических изменений в обменных процессах, повышающих риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [4]. Актуальность исследований данной проблемы продиктована стремительным рас-

пространением МС, преимущественно в индустриально развитых странах. Кроме того, по данным медицинской статистики, более половины населения США в возрасте свыше 20 лет страдают избыточной массой тела, этот показатель более чем на порядок превышает количество граждан страны с избыточным весом в начале XX ст. [2; 5]. Очевидно, что существенный рост данной проблемы среди населения приведет к тому, что МС займет свое не последнее место в списке «болезней цивилизации».

Между тем, установлено, что течению МС сопутствует резистентность к инсулину, выявленная более чем у 70 млн граждан США, тесно коррелирующая с патологическими изменениями сердечно-сосудис-

той системы, ренальными дисфункциями, патологическими изменениями обменных процессов в печени и мышцах [6]. В связи с этим, наряду с разработкой системы комплексного диагностического обследования населения, позволяющей эффективно выявлять МС на ранних этапах, проводилось более углубленное изучение патофизиологических механизмов МС, на основе которых экспериментально подтверждена актуальность раннего выявления эндотелиальных дисфункций и нарушений гомеостатических функций почек для ранней диагностики МС [5; 7]. Показана важная роль адипоцитокинов в патогенезе структурно-функциональных нарушений органов и тканей на фоне течения МС, что обуславливает формиро-

вание очагов хронического воспаления и стимуляцию образования активных форм кислорода через усиление секреции адипонектина, фактора некроза опухоли альфа. Совокупность указанных факторов не только усиливает нарушения основного обмена и резистентность тканей к инсулину, но и способствует нарастанию степени повреждения эндотелия и миокарда через перестройку работы внутриорганных гуморальных систем ауторегуляции [8]. Отчасти раскрыты патофизиологические механизмы МС при избыточном потреблении углеводов, что причастно к индуцированию МС, сахарного диабета 2 типа и затрагивает механизмы функционирования генетического материала на ранних этапах эмбрионального развития организма [9–12].

Таким образом, проблема патогенеза МС, во-первых, актуальна как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения. Во-вторых, отсутствие в литературе единой точки зрения на патогенез МС приводит к выводу о необходимости поиска единых универсальных патофизиологических механизмов МС. В-третьих, изучение этих механизмов, непосредственно вовлеченных в формирование основных симптомов МС, позволит успешно прогнозировать и разрешать эту проблему на самых ранних стадиях ее развития. Вместе с тем, у крыс, в условиях модели МС, на ранних этапах течения экспериментальной патологии регистрируются отчетливые признаки структурных повреждений нефрона на уровне сосудисто-клубочкового и канальцевого отделов [13; 14]. С одной стороны, на ранних сроках течения экспериментальной модели МС наблюдается существенное прогрессирование нефропатии у животных со сниженным объемом действующей

щей ренальной паренхимы, с другой — активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) усиливает резистентность тканей к инсулину, при этом одно из ключевых мест в патогенезе нарушений обменных процессов при МС занимает ангиотензин-2 [6; 8; 15; 16]. Кроме того, наряду с ролью почек в формировании устойчивого повышения величины артериального давления при МС, существует большая вероятность участия в этом эпигеномных механизмов модуляции экспрессии компонентов РАС [17–19]. По-видимому, патофизиологические механизмы ренальных дисфункций, сопутствующих течению МС, тесно вовлечены в становление основных симптомов заболевания: резистентности тканей к инсулину, повышению артериального давления и нарушению обменных процессов. Возможно, что ремоделирование генетического материала эмбриона предопределяет возникновение МС в зрелом возрасте, что, в первую очередь, затрагивает системы, обеспечивающие водно-солевой гомеостаз [3].

1. Особенности функционального состояния почек при метаболическом синдроме

Актуальность разработки эффективных методов препятствия развитию почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом в современной литературе — общепризнанный факт. Объектом нашего внимания послужила функция почек при МС — состоянии, предшествующем развитию сахарного диабета 2 типа. Интерес обусловлен тем, что уже на ранних сроках течения МС выявляются отчетливые признаки патологических изменений ренальной паренхимы: альбуминурия, повышение внутриклубочкового давления, снижение клиренса креатинина,

гломерулосклероз, структурные повреждения нефроцитов проксимального отдела нефрона [13; 14; 20–22]. Кроме того, выявлены глубокие изменения в работе гуморальных механизмов регуляции гомеостатических функций почек, включая РАС, систему NO-синтазы почки и пути метаболизма атриального натрийуретического пептида [7; 15; 23].

2. Патогенез ренальных дисфункций при метаболическом синдроме

На основании результатов популяционных исследований авторами установлено, что интенсивность ренальных потерь альбумина тесно коррелирует со степенью нарушения функционального состояния почек при МС, при этом микроальбуминурия — один из универсальных диагностических критериев МС [24; 25]. Запуск патофизиологических механизмов ренальных дисфункций при МС обусловлен системными нарушениями обменных процессов с определенной последовательностью событий: отложение липидов во внутренней медулле → рост внутрипочечного давления → снижение скорости тока люминальной жидкости → усиление реабсорбции натрия нефроцитами петли Генле → повышение объема внеклеточной жидкости → устойчивое повышение артериального давления [26]. Наряду с этим, на самых ранних этапах течения МС происходят изменения параметров ренальной гемодинамики с усилением кровотока в мозговом слое почки и, соответственно, перераспределение функциональной нагрузки между популяциями суперфициальных и юкстамедуллярных нефронов, что неизбежно приводит к усилению активности внутрипочечной РАС [13]. Кроме того, в условиях экспериментальной модели МС в почечной

паренхиме снижается активность эндотелиальной NO-синтазы в мозговом слое на фоне незначительных изменений канальцевого транспорта натрия и экспрессии протеинов NO-синтазных комплексов [7]. Изменения почечного транспорта натрия при МС происходят вследствие сдвигов экспрессии транспортных белков в нефроцитах различных сегментов нефрона, что имеет латентный характер и выявляется только при использовании специальных функциональных нагрузок [5; 6; 27]. Перестройка системы внутрипочечной гуморальной ауторегуляции на начальных стадиях МС подтверждается результатами клинических наблюдений и данными экспериментальных исследований, в которых наибольшее внимание привлекает состояние почечной системы оксида азота и внутрирениальной РАС [13; 28; 29]. Вместе с тем, патофизиологические механизмы этих изменений изучены не до конца, при этом в практической медицине с успехом используются способы коррекции кардиоваскулярных, ренальных синдромов, базирующихся на использовании селективных блокаторов РАС, а также фармакологических препаратов, способствующих восстановлению активности конститутивных изоформ NO-синтаз [29–31]. По нашему мнению, дисбаланс нефротропных регуляторных эффектов РАС и системы оксида азота формирует основу патогенетических механизмов ренальных дисфункций при МС, обуславливая нарушения почечной гемодинамики, канальцевого транспорта веществ, индуцируя отчетливые структурные повреждения различных отделов нефрона, снижая эффективность антиоксидантной защиты паренхимы почек. Кроме того, изменения активности указанных гуморальных систем контроля за деятельностью почки способству-

ет усилению резистентности тканей к инсулину [4; 13; 28–30].

3. Состояние ренин-ангиотензиновой системы при метаболическом синдроме

Известно, что внутрирениальная РАС — один из базовых физиологических механизмов регуляции функциональной активности основного эффекторного органа контроля водно-солевого гомеостаза организма. С другой стороны, патофизиологическая роль РАС в становлении и прогрессировании ренальных дисфункций различного генеза подтверждается результатами многолетнего клинического использования фармакологических блокаторов РАС. По-видимому, существует необходимость внедрения ингибиторов РАС в систему способов терапевтической коррекции МС, учитывая участие РАС в формировании резистентности тканей к инсулину и патогенезе полиорганной недостаточности при МС, с прямой зависимостью между уровнем активности РАС и снижением чувствительности тканей к инсулину. Кроме того, в патогенезе МС важную роль играет локальная РАС адипоцитов, с механизмами прооксидантного, провоспалительного действия ангиотензина-II [4–8; 32]. В связи с этим, назначение блокаторов РАС при МС с целью предотвращения структурно-функциональных повреждений ренальной паренхимы является перспективным направлением, позволяющим обеспечивать нормализацию обменных и транспортных процессов в почечной паренхиме, восстанавливать активность эндотелиальной изоформы NO-синтаз в почке. Эффективное противодействие ингибиторов РАС в ретенции жидкости, на наш взгляд, открывает перспективы для ограничения или пол-

ного отказа от применения тиазидовых диуретиков, достаточно широко используемых в терапии гипертонической болезни, однако имеющих ряд существенных противопоказаний при МС [28].

4. Состояние системы оксида азота при метаболическом синдроме

На начальных этапах становления МС происходит снижение активности эндотелиальной NO-синтазы в почке, ослабление натрийуретического и вазотропного влияния NO, простагландина E2 и атриального натрийуретического пептида при МС, что создает угрозу ретенции натрия и жидкости в организме, формируя предпосылки для устойчивого роста артериального давления [7]. Кроме того, низкий уровень продукции NO сопутствует избыточному образованию мочевой кислоты, тогда как ингибиторы ксантиноксидазы способствуют восстановлению регуляторных эффектов NO, предотвращая структурные повреждения ренальной паренхимы [33]. Помимо этого, существует целый ряд причин, способных вызывать резкое снижение темпов секреции NO при МС, включая повышение концентрации в крови эндогенных ингибиторов NO-синтаз, эндотелиальную дисфункцию, нарушение метаболизма эйкозаноидов и ослабление стимулирующего влияния инсулина на NO-синтазные комплексы [34; 35].

Выводы

1. Изменения гомеостатических функций почек на ранних этапах течения МС приводит к сдвигам параметров внутрипочечной гемодинамики с перераспределением функциональной нагрузки между суперфициальными и юкстамедуллярными нефронами, модификации транспортных протеинов

в эпителии канальцевого отдела нефрона.

2. Перестройка параметров внутрипочечной гемодинамики и ренального транспорта веществ приводит к нарушению баланса внутриорганных гуморальных механизмов ауторегуляции гомеостатических функций почек — РАС и системы NO.

3. Дисбаланс регуляторных эффектов ангиотензина-II и оксида азота на ранних сроках течения МС индуцирует ретенцию натрия и жидкости в организме, способствуя повышению артериального давления.

4. Высокая активность РАС лежит в основе патофизиологических механизмов, отвечающих за структурно-функциональные нарушения ренальной паренхимы при МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56–62.
2. Романцева Т. И. Патогенетический подход к лечению ожирения и сахарного диабета 2-го типа / Т. И. Романцева // Ожирение и метаболизм. – 2008. – Т. 4, № 17. – С. 2–8.
3. Нагаева Е. В. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдрома задержки внутриутробного развития / Е. В. Нагаева, Т. Ю. Ширяева // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 6. – С. 32–40.
4. Берштейн Л. М. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? / Л. М. Берштейн, И. Г. Коваленко // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 3. – С. 47–51.
5. Гоженко А. И. Дизрегуляція як основа патофізіології гомеостазу / А. І. Гоженко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 191–193.
6. Гоженко А. И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А. И. Гоженко, Н. И. Куксань, О. А. Гоженко // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 70–73.
7. Air E. L. Diabetes, the Metabolic Syndrome, and Ischemic Stroke. Epidemiology and possible mechanisms / E. L. Air, B. M. Kissela // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, N 12. – P. 3131–3140.
8. Bantle J. P. Dietary Fructose and Metabolic Syndrome and Diabetes / J. P. Bantle // J. Nutr. – 2009. – Vol. 139, N 6. – P. 1263–1268.
9. Ketohehexokinase-Dependent Metabolism of Fructose Induces Proinflammatory Mediators in Proximal Tubular Cells / P. Cirillo, M. S. Gersch, W. Mu [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20, N 3. – P. 545–553.
10. Epigenetic regulation of transcription: A mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? / G. C. Burdge, M. A. Hanson, J. L. Slater-Jefferies, K. A. Lillycrop // Br. J. – 2007. – Vol. 7, N 6. – P. 1036–1046.
11. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance / Sh. A. Cooper, A. Whaley-Connell, J. Habibi [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 293, N 4. – P. H2009–H2023.
12. Dietary Fructose Inhibits Intestinal Calcium Absorption and Induces Vitamin D Insufficiency in CKD / V. Douard, A. Asgerally, Y. Sabbagh [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 21, N 2. – P. 261–271.
13. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome / Sh. S. Elliott, N. L. Keim, J. S. Stern [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 2002. – Vol. 76, N 5. – P. 911–922.
14. Fructose, but not dextrose, accelerates the progression of chronic kidney disease / M. S. Gersch, W. Mu, P. Cirillo [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2007. – Vol. 293. – P. F1256–F1261.
15. Chronic infusion of angiotensin-1 improves insulin resistance and hypertension induced by a high-fructose diet in rats / J. F. Giani, M. A. Mayer, M. C. Muoz [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 296, N 2. – P. E262–E271.
16. Long-term AT-1 receptor blockade improves metabolic function and provides renoprotection in Fischer-344 rats / Sh. Gilliam-Davis, V. S. Payne, Sh. O. Kasper [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 293, N 3. – P. H1327–H1333.
17. Gnudi L. Mechanical Forces in Diabetic Kidney Disease: A Trigger for Impaired Glucose Metabolism / L. Gnudi, S. M. Thomas, G. Viberti // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 18. – P. 2226–2232.
18. Components of the “Metabolic Syndrome” and Incidence of Type 2 Diabetes / R. L. Hanson, G. Imperatore, P. H. Bennett, W. C. Knowler // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, N 10. – P. 3120–3127.
19. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil / M. J. Heerwagen, M. R. Miller, L. A. Barbour, J. E. Friedman // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 299, N 3. – P. R711–R722.
20. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice / A. Hirata, N. Maeda, A. Hiuge [et al.] // Cardiovascular Research. – 2009. – Vol. 84, N 1. – P. 164–172.
21. Allopurinol, rutin, and quercetin attenuate hyperuricemia and renal dysfunction in rats induced by fructose intake: renal organic ion transporter involvement / Q.-H. Hu, Ch. Wang, J.-M. Li [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2009. – Vol. 297. – P. F1080–F1091.
22. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease / R. J. Johnson, M. S. Segal, Y. Sautin [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 2007. – Vol. 86, N 4. – P. 899–906.
23. Direct Renin Inhibition Improves Systemic Insulin Resistance and Skeletal Muscle Glucose Transport in a Transgenic Rodent Model of Tissue Renin Overexpression / G. Lastra, J. Habibi, A. T. Whaley-Connell [et al.] // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, N 6. – P. 2561–2568.
24. Natriuretic Peptides /cGMP/ cGMP-Dependent Protein Kinase Cascades Promote Muscle Mitochondrial Biogenesis and Prevent Obesity / K. Miyashita, H. Itoh, H. Tsujimoto [et al.] // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, N 12. – P. 2880–2892.
25. Independent and Additive Impact of Blood Pressure Control and Angiotensin II Receptor Blockade on Renal Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: Clinical Implications and Limitations / M. A. Pohl, S. Blumenthal, D. J. Cordonnier [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 3027–3037.
26. Prasad A. Renin-Angiotensin System and Angiotensin Receptor Blockers in the Metabolic Syndrome / A. Prasad, A. A. Quyyumi // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1507–1512.
27. Thiazide Diuretics Exacerbate Fructose-Induced Metabolic Syndrome / S. Reungjui, C. A. Roncal, W. Mu [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 18. – P. 2724–2731.
28. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats / L. G. Sanchez-Lozada,

- E. Tapia, A. Jimnez [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. F423–F429.
29. *Effects of febxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome* / L. G. Snchez-Lozada, E. Tapia, P. Bautista-Garca [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. F710–F718.
30. *Sugary Soda Consumption and Albuminuria: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004* / D. A. Shoham, R. Durazo-Arvizu, H. Kramer [et al.] // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3, N 10. – P. e3431.
31. *Effects of dietary fat NaCl and fructose on renal sodium and water transporter abundances and systemic blood pressure* / J. Song, X. Hu, M. Shi [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. F1204–F1212.
32. *Tappy L. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity* / L. Tappy // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90. – P. 23–46.
33. *Tiwari S. Insulin’s impact on renal sodium transport and blood pressure in health, obesity, and diabetes* / S. Tiwari, Sh. Riazi, C. A. Ecelbarger // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2007. – Vol. 293, N 4. – P. F974–F984.
34. *Increased CYP2J3 Expression Reduces Insulin Resistance in Fructose-Treated Rats and db/db Mice* / X. Xu, Ch. X. Zhao, L. Wang [et al.] // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59, N 4. – P. 997–1005.
35. *Increased Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression Reduces Hypertension and Hyperinsulinemia in Fructose-Treated Rats* / Ch. X. Zhao, X. Xu, Y. Cui [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. – Vol. 328, N 2. – P. 610–620.

УДК 612.466:612.015.33:613.24:616.379-008.64

И. А. Кузьменко, В. А. Кузьменко

ПАТОГЕНЕЗ РЕНАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ В УСЛОВИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Анализируются патофизиологические механизмы возникновения и развития ренальных дисфункций в условиях метаболического синдрома (МС). Рассматриваются результаты популяционных клинических исследований деятельности почек у лиц с МС, а также механизмы, вызывающие нарушения гомеостатических функций почек в условиях течения МС. Проведен обзор литературы о роли ренин-ангиотензиновой системы и оксида азота в патогенезе ренальных дисфункций при МС.

Ключевые слова: функция почек, метаболический синдром, ренин-ангиотензиновая система, оксид азота.

UDC 612.466:612.015.33:613.24:616.379-008.64

I. A. Kuzmenko, V. A. Kuzmenko

RENAL DYSFUNCTIONS PATHOGENESIS UNDER CONDITIONS OF METABOLIC SYNDROME

Analysis of pathophysiological mechanisms of renal dysfunctions development was carried out during metabolic syndrome. Results of clinic researches of renal activity in patients with metabolic syndrome (MS) and disturbances of homeostatic renal functions during MS were established. The literature review about research of renin-angiotensin system’s role and nitric oxide in pathogenesis of renal functions during MS was conducted.

Key words: renal function, metabolic syndrome, renin-angiotensin system, nitric oxide.



УДК 616.1(477)(092)

О. О. Якименко, з. д. н. т. України, д-р мед. наук, проф.

АКАДЕМІК М. Д. СТРАЖЕСКО ТА ЙОГО НАУКОВА СПАДЩИНА

(до 135-річчя з дня народження
М. Д. Стражеска)

Одеський національний медичний університет

Серед найвідоміших учених-медиків нашої країни одне з перших місць по праву належить видатному терапевтові, блискучому клініцисту, який продовжував славетні наукові традиції корифеїв вітчизняної медицини С. П. Боткіна, Г. А. Захар'їна, В. П. Образцова, фундатору великої наукової школи, академіку Академії наук СРСР, Академії наук УРСР, Академії медичних наук СРСР Миколі Дмитровичу Стражеску.

М. Д. Стражеско народився 17 (29) грудня 1876 р. в Одесі. Середню освіту дістав у Рішельєвській гімназії (Одеса). Після закінчення гімназії поступив на медичний факультет Київського університету, який закінчив у 1899 р., отримавши диплом лікаря з відзнакою. Свою трудову діяльність Микола Дмитрович розпочав у терапевтичному відділенні Київської міської лікарні під керівництвом видатного вітчизняно-

го клініциста В. П. Образцова. Тісний контакт із відомим фахівцем і допомога, яку той надавав молодому лікареві на перших кроках його наукової та лікувальної роботи, визначили подальший життєвий шлях М. Д. Стражеска. В. П. Образцов помітив неабиякі здібності молодого лікаря, який став його найкращим учнем, а потім протягом багатьох років — помічником і однодумцем [1–3].

У 1902 р. Стражеско успішно склав докторантські іспити і відправився до Петербурга в лабораторію І. П. Павлова. Протягом двох років він працював у цій лабораторії, опановував методику фізіологічного експерименту і біохімічних досліджень. Згадуючи цей період, Микола Дмитрович писав: «Робота в Петербурзі остаточно, на все життя укріпила в мені переконання, що без фізіології і біохімії клініцист не тільки не може займатися на-

уковою роботою, але і не може стати освіченим медиком-практиком» [4].

Під керівництвом І. П. Павлова М. Д. Стражеско виконав експериментальне дослідження з фізіології травлення. Отриманий матеріал був узагальнений у монографії «До фізіології кишок», у якій автор вирішив низку важливих питань хімізму травлення і засвоєності продуктів у тонкій і товстій кишках, визначив значення соку сліпої кишки в акті травлення, роль баугінієвої заслінки та ін. У 1904 р. у Військово-медичній академії (Петербург) ця робота була представлена як дисертація, після захисту якої претендент дістав науковий ступінь доктора медицини (нині доктор медичних наук).

У 1904 р. після захисту дисертації М. Д. Стражеско повернувся до Києва, де працював на посаді старшого орди-

натора, старшого асистента і приват-доцента факультетської терапевтичної клініки проф. В. П. Образцова в Київському університеті. У 1908 р. він очолив кафедру приватної патології та терапії Київського жіночого медичного інституту, а в 1917 р. — кафедру пропедевтичної терапії того ж інституту. Одночасно він обіймав посаду завідувача терапевтичного відділення Київської міської лікарні, на базі якої широко розгорнув свою клінічну роботу. Почалася абсолютно самостійна багатогранна наукова та лікувальна діяльність М. Д. Стражеска. Незабаром колектив, керований Миколою Дмитровичем, значно поповнився: прийшли лікарі, що працювали у В. П. Образцова, який у зв'язку з тяжким захворюванням залишив клініку в 1918 р.

Всесвітньо відомий терапевт, кардіолог, ревматолог професор М. Д. Стражеско з 1919 по 1922 рр. завідував кафедрою факультетської терапії медичного факультету Новоросійського університету — нині вона у складі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб і терапії Одеського національного медичного університету.

У ті голодні роки в Одесі лютували епідемії холери, черевного і висипного тифів. Професор М. Д. Стражеско брав участь в організації боротьби з епідеміями разом із професорами Д. К. Заболотним, В. К. Стефанським, В. В. Вороніним, В. П. Філатовим, Я. Ю. Бардахом — керівником бактеріологічної станції, заснованої ще І. І. Мечниковим. М. Д. Стражеско консультував хворих у клініці, а також в Одеському військовому госпіталі, де став основоположником лікувальної справи в Червоній Армії. Він очолював комісії губернського відділу охорони здоров'я, організував медичну пресу в Одесі.

Академік М. О. Ясиновський, що очолив кафедру пізні-

ше, у студентські роки був учнем проф. М. Д. Стражеска. Наукова співдружність великих учених зберігалася все життя. Саме М. Д. Стражеско в перші повоєнні роки залучив Михайла Олександровича до керівництва ревматологічною службою в республіці. «...Вважаю, що Вам потрібно організувати Одеський ревматологічний комітет, який увійде до Українського ревматологічного комітету», — писав він у липні 1946 р.

У 1922 р. М. Д. Стражеско повернувся до Києва. Саме у цьому місті дістала високої оцінки наукова, педагогічна і громадська діяльність ученого. У 1922 р. М. Д. Стражеска було обрано директором пропедевтичної клініки, а в 1927 р. — завідувачем госпітальної клініки Київського університету. З 1929 р. він одночасно керував і факультетською клінікою. У цей час ще ширше розгорнулася клінічна і науководослідницька робота Миколи Дмитровича і його учнів. Керований ним колектив поповнили нові доценти, асистенти, аспіранти і лікарі-екстерни. У 1934 р. М. Д. Стражеско був обраний дійсним членом Академії наук УРСР. У 1934 р. Миколу Дмитровича запросили керувати клінічним відділенням Інституту клінічної фізіології Академії наук УРСР. У 1936 р. він очолив створений з його ініціативи Український інститут клінічної медицини, відомий далеко за межами СРСР, і плідно працював над найважливішими проблемами клініки і патології.

У роки Великої Вітчизняної війни, перебуваючи в евакуації в Уфі, М. Д. Стражеско займався проблемами патології військового часу, зокрема питаннями ранового сепсису, очолював кафедри факультетської терапії Башкирського медичного інституту (1941–1943) і І Московського медичного інституту (1942). Одночасно він був консультантом госпі-

талів Міністерства охорони здоров'я СРСР. Робота з вивчення ранового сепсису була завершена в Українському інституті клінічної медицини, куди після звільнення Києва від загарбників повернувся М. Д. Стражеско. У 1943 р. він був обраний дійсним членом Академії наук СРСР, а в 1944 р. став одним із перших членів щойно створеної Академії медичних наук СРСР. Факультетською клінікою Київського університету й Українським інститутом клінічної медицини Микола Дмитрович керував до кінця свого життя (1952).

Перу М. Д. Стражеска належать близько 200 наукових праць, присвячених різним питанням клініки та лікування внутрішніх хвороб. Важко знайти таку галузь клінічної медицини, яка була б поза увагою Миколи Дмитровича і його учнів, проте основним напрямом його наукової діяльності завжди залишалися кардіологія і гастроентерологія.

Перші за часом клінічні й експериментальні дослідження, виконані М. Д. Стражеском, присвячені питанням патології серцево-судинної системи. Серед досліджень, проведених у цей час, особливої згадки заслуговують такі*: «О колебаниях кровяного давления сердечного происхождения» (1907), «О мелодии сердца при сердечном блоке» (1907), «О происхождении и значении раздвоенных и добавочных сердечных тонов и о характере венного пульса при нейрастении сердца» (1907), «О периодических колебаниях кровяного давления, зависящих от деятельности сердца» (1908), «Об одновременной регистрации различных отделов сердца и кровяного давления» (1908), «Современная диагностика болезней сердца» (1908), «О диастолическом сердечном толчке, диастолическом добавоч-

* Усі праці М. Д. Стражеска подаються мовою оригіналу (ред.).

ном тоне и дикротизме пульса при недостаточности клапанов аорты» (1910), «К вопросу о влиянии сердечных средств на блуждающие нервы» (1910), «О клиническом значении определения кровяного давления» (1913), «Редкий случай сердечного полного блока» (1914). У цих працях він продовжував розвивати основні положення В. П. Образцова щодо клінічної оцінки деяких аускультативних феноменів при захворюваннях серця, зокрема тричленного ритму при неврозі серця, діастолічного додаткового тону при недостатності клапанів аорти та ін. Микола Дмитрович описав звукові явища при блокаді серця, зокрема періодичну появу надзвичайно гучного I-го тону, що дістав назву «гарматного тону» М. Д. Стражеска.

Понад 100 років тому на I з'їзді російських терапевтів (1909) В. П. Образцов разом із М. Д. Стражеском уперше в історії медицини доповіли про випадок прижиттєвого розпізнавання інфаркту міокарда. Опублікована спільно з В. П. Образцовим робота «К симптоматологии и диагностике тромбоза венечных артерий сердца» (1910), у якій уперше в світі подано розгорнутий опис різних клінічних форм інфаркту міокарда і виявлено його основну патогенетичну ланку, здобула йому світове визнання. Над проблемою інфаркту міокарда вчений продовжував плідно трудитися і в подальші роки: «К прижизненному распознаванию инфаркта сердечной мышцы и его последствий» (1930) — свої спостереження він науково довів у цій роботі. Така проблема цікавила його до останніх днів життя і була однією з головних, над якими працював керований ним інститут.

Велике значення мали дослідження М. Д. Стражеска, що стосуються стенокардії та серцевої астми. Результати цих досліджень опубліковані ним у

монографії «Грудная жаба и сердечная астма» (1925), у якій розглядаються суть, схожість і відмінність, а також закономірності співвідношення цих двох захворювань.

Становлять цінність роботи М. Д. Стражеска, присвячені питанням клінічної фармакології, особливо його монографія «Строфантин как сердечное средство» (1910), що є зразком клініко-експериментального дослідження. У цій праці автор докладно описав механізм дії строфантину, встановив дози і показання до його застосування, тим самим сприяючи впровадженню цього препарату в практику охорони здоров'я.

Великі заслуги М. Д. Стражеска і його учнів у вивченні запальних процесів, що трапляються в кардіологічній клініці. Його багаторічні клінічні спостереження у цій галузі викладені в роботах «О классификации эндокардитов, течения их и предсказаниях про них» (1930), «Проблема ревматизма» (1930), «Перикардит» (1932), «О заболевании сосудистой системы при хроническом сепсисе» (1932), «К вопросу о патогенезе отека» (1933), «О роли стрептококка в этиологии и патогенезе ревматизма» (1934), «Теория ревматизма» (1934), «О ревматизме» (1935) та ін.

М. Д. Стражеско та представники його школи глибоко і всебічно вивчали клініку і патогенез недостатності кровообігу. Після низки робіт, присвячених вивченню гемодинамічних процесів у здорових людей, і досліджень зі стомлення М. Д. Стражеско на з'їзді терапевтів України запропонував нову концепцію вчення про недостатність кровообігу як порушення не тільки серцево-судинної системи, але і всього організму. Основою цього захворювання, як вважав Микола Дмитрович, є порушення обміну, головним чином у протоплазмі. Він указував, що ліку-

вання недостатності кровообігу на відомих стадіях її розвитку стає неможливим без регуляції обміну у хворому організмі. Ці погляди вчений виклав у таких своїх працях: «Функциональная недостаточность сердечно-сосудистой системы» (1926), «Проблема декомпенсации кровообращения» (1934), «К проблеме расстройства циркуляции. О терминальной дистрофической форме расстройства кровообращения» (1936), «Спорные вопросы в проблеме недостаточности кровообращения» (1937), «Про патогенез хронічної недостатності кровообігу і нові шляхи в її терапії» (1940), «О принципах лечения хронической недостаточности кровообращения в связи с ее патогенезом» (1941).

У 1935 р. на XII Всесоюзному з'їзді терапевтів М. Д. Стражеско спільно зі своїм учнем В. Х. Василенком запропонував класифікацію недостатності кровообігу, яка була прийнята з'їздом і актуальна й донині.

У роботі «Шок и коллапс в клинике внутренних болезней» (1939) М. Д. Стражеско виклав результати дослідження розладів кровообігу судинного походження і довів, що хоча клінічні прояви шоку і колапсу можуть бути різними, проте патологічна сутність цих синдромів єдина.

У світлі уявлень про цілісність організму в його взаємозв'язку із зовнішнім середовищем М. Д. Стражеско трактував і гіпертонічну хворобу. У роботі «Спірні питання у вченні про гіпертонію» (1940) обговорені особливості клініки гіпертонічної хвороби і підкреслено, що це захворювання всього організму, а не тільки серцево-судинної системи. Своїми науковими працями і практичною діяльністю, спрямованими на вивчення серцево-судинної системи, Микола Дмитрович вніс багато нового і цінного у розвиток цієї галузі ме-

дицини, що дає повну підставу вважати його одним з основоположників вітчизняної кардіології.

Чільне місце у працях М. Д. Стражеска і представників його школи посідають проблеми гастроентерології, які приваблювали Миколу Дмитровича впродовж багатьох років наукової діяльності. Особливо велике значення мають дві фундаментальні праці: його докторська дисертація «К физиологии кишек» (1904) і монографія «Основы физической диагностики заболеваний брюшной полости» (1924), що надали подальшого розвитку основоположним принципам глибокої ковзної методичної пальпації В. П. Образцова. Ця класична монографія написана М. Д. Стражеском у той час, коли методична пальпація черевної порожнини була мало відома лікарям. Книга не втратила свого значення до теперішнього часу.

Кілька великих праць М. Д. Стражеска і його учнів присвячені патогенезу і лікуванню виразкової хвороби. Ця проблема є традиційною для київської терапевтичної школи. На XIII Всесоюзному з'їзді терапевтів Микола Дмитрович виступив із програмною доповіддю «Патогенез язвенной болезни» (1947). У своїх працях він неодноразово наголошував на значенні нейрогенних моментів і загальних змін в організмі у виникненні виразкової хвороби «Про патогенез та терапію пептичної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки» (1925); при цьому він указував на роль конституціональних особливостей і розладу рівноваги парасимпатичної та симпатичної нервової систем, у зв'язку з чим порушується клітинний і тканинний обмін усього організму, знижується життєдіяльність слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки, чому сприяє порушення кровообігу в слизовій оболонці; останнє він по-

яснював спазмом мускулатури підслизового відділу кишки, обумовленим рефлекторним подразненням, що надходить від якого-небудь органа черевної порожнини.

Істотну увагу в своїх роботах М. Д. Стражеско приділяє захворюванням печінки і жовчовивідних шляхів: «К вопросу о ложном циррозе печени» (1901), «О желчном перитоните» (1923), «К вопросу о прободении желчного пузыря в свободную брюшную полость при желчнокаменной болезни и показания к операции при ней» (1922), «О холецистохолангитах и их лечении» (1929), «О прижизненной диагностике закупорки правой ветви воротной вены» (1934), «Задачи и возможности функционального исследования печени» (1941), «Гепатопаренхиматозный барьер у внутренней патологии» (1944). Деякі положення, висунуті Миколою Дмитровичем, зберігають своє значення і сьогодні.

Праці М. Д. Стражеска в галузі фізіології та патології травлення численні й різноманітні. Вони значно розширили і доповнили симптоматологію багатьох захворювань черевної порожнини. Перу великого вченого належать праці: «Случай газового нарыва под грудобрюшной преградой» (1901), «О подвижной слепой кишке» (1910), «Болезни желудка» (1927), «Клініка колітів» (1927), «Желудок. Саркома» (1929), «Желудок. Язва» (1929), «Колит» (1930), «Кишкові хвороби» (1934), «Шлункові хвороби» (1934), «Хвороби очеревини» (1934), «Патогенез язвенной болезни» (1944).

Важливе значення в клінічній і науковій діяльності школи М. Д. Стражеска відводиться проблемам клінічної гематології. У своїх роботах з гематології він піддав критиці існуючі класифікації хвороб кровотворних органів і показав, що ізольованих уражень цих органів не існує, а є окремі

синдроми, що розвиваються залежно від конституції та стану всього організму. Серед його праць у цій галузі заслуговують особливої згадки такі: «Случай бледного краснокровья» (1908), «Клініка лихого недокрів'я» (1929), «Острая лейкемия и ее отношение к сепсису, лимфоидоклеточным ангинам, агранулоцитозу, алейкии и пернициозной анемии» (1940), «Атлас клинической гематологии» (совместно с Д. Н. Яновским, 1940).

Всебічно ерудований клініцист, М. Д. Стражеско був і видатним загальним патологом. Його перу належать роботи з проблем алергії, патогенезу набряків, довголіття, стомлення, а також про роль порушення гематопаренхиматозного бар'єру у внутрішній патології: «К проблеме отека» (1934), «О значении аллергии в терапевтической клинике» (1935), «К вопросу о патогенезе отека» (1933), «Изменение кровеносных капилляров кожи человека в периоде анафилактико-аллергических состояний» (1937), «Об особенностях проявления и течения болезней у стариков» (1939), «Об утомлении и усталости у лиц с нарушенным кровообращением» (1940), «Про гематопаренхиматозний бар'єр у внутрішній патології» (1944) та ін.

Слід згадати і про те, що М. Д. Стражеско стояв біля витоків зародження вітчизняної геронтології, основоположником якої в СРСР був академік О. О. Богомолец. Ще у 1939 р. в Києві відбулася перша в світі наукова конференція з проблем старіння, у якій активну участь взяли представники школи М. Д. Стражеска.

Микола Дмитрович приділяв багато уваги історії вітчизняної медицини. Він опублікував роботи: «Владимир Петрович Филатов» (спільно з О. В. Леонтовичем і Р. Є. Кавецьким, 1939), «Профессор В. П. Образцов» (спільно з М. М. Губергрідом і Ф. А.

Одинцовим, 1947), «Пути развития киевской терапевтической школы» (1947), «Советская медицина к XXX годовщине Октября» (1947), «Ученый-патриот» (пам'яті О. О. Богомольця, 1947), «Влияние И. П. Павлова на направление внутренней медицины» (1948).

Всюди, де працював Микола Дмитрович, навколо нього швидко гуртувався творчий колектив науковців і педагогів. Він не тільки проводив власні дослідження, але й уміло організовував науково-дослідну роботу в колективі, наполегливо прагнув підготувати наукову зміну, що задовольняє найвищим вимогам. Висока компетентність, непоказна діловитість, серйозність підходу до питань, що вивчаються, — ось найбільш характерні риси М. Д. Стражеска як людини і лікаря.

Під його керівництвом більше 100 науковців захистили докторські та кандидатські дисертації.

М. Д. Стражеско завжди приділяв велику увагу роботі з молодими лікарями, віддаючи багато сил і енергії навчанню і вдосконаленню кваліфі-

кованих терапевтів. Серед учнів М. Д. Стражеска — 32 керівники кафедр і доценти в різних містах СРСР. Тисячі лікарів слухали його лекції і були присутні на його обходах і обговоренні хворих, вчилися у нього клінічному мисленню, спостережливості та любові до лікарської справи.

М. Д. Стражеско брав активну участь у редагуванні медичних журналів, організації наукових конференцій, виданні poradників і підручників, був редактором розділу «Внутрішні хвороби» першого видання Великої медичної енциклопедії, почесним членом багатьох наукових товариств.

28 квітня 1952 р. постановою Ради Міністрів УРСР № 1149 Українському науково-дослідному інституту клінічної медицини (Київ) присвоєно ім'я академіка М. Д. Стражеска.

Микола Дмитрович Стражеско помер 27 червня 1952 р.

Видатний учений, талановитий клініцист, блискучий педагог і людина великої особистої привабливості — таким назавжди увійшов в історію

вітчизняної терапії Микола Дмитрович Стражеско.

У 1977 році Інститут клінічної медицини було реорганізовано в Інститут кардіології, оскільки дослідження захворювань серцево-судинної системи було пріоритетом його діяльності, а також діяльності Миколи Дмитровича [3].

Інститут кардіології по праву можна вважати творінням академіка М. Д. Стражеска, у якому його мрія втілена в життя. Сьогодні він носить назву Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України» і нині відзначає своє 75-річчя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобров В. Академік Микола Стражеско (1876–1951) / В. Бобров // Агапіт. – 1996–1997. – № 5/6. – С. 31–36.

2. Калита Б. Т. Микола Стражеско / Б. Т. Калита ; за ред. К. Ф. Дупленка. – К. : Молодь, 1977. – 200 с.

3. Коваленко В. М. Академік Стражеско та його нащадки / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К. : Четверта хвиля, 2003. – 180 с.

4. Стражеско Н. Д. От сумерек к свету (воспоминания о пройденном пути) // Врачебное дело. – 1950. — № 2. – С. 101–108.

УДК 613/615(477)(092)Блауберг

О. В. Шальнова-Козаченко, канд. мед. наук, доц.

МАГНУС БОГДАНОВИЧ БЛАУБЕРГ

(до 145-річчя з дня народження)

Одеський національний медичний університет

Вступ

Серед важливих проблем наукових досліджень кафедр одеської вищої медичної школи — історія *alma mater* (1900–2011): розвиток наук і педагогічного процесу у цілому на факультеті-в академії-інституті-університеті (державному/

національному), окремих наук і предметів викладання, кафедр, персоналії вчених, що створили ім'я університету, характеристика побуту і життя професорів минулого і студентів. Практично кожна з названих проблем передбачає розробку персоналій учених із біографічними відомостями про них з уточнен-

ням дат і місць народження і смерті, видів діяльності та державної належності; із віддзеркаленням життєдіяльності, науково-педагогічної, науково-літературної творчості й громадської діяльності, оцінкою ролі у розробці ідей і напрямів, у розвитку теорії та практики розділу медичної науки, який

вони представляли; із здійсненням джерелознавчого аналізу; використанням мовознавства [6; 11].

У рік 145-річчя з дня народження Магнуса Богдановича Блауберга (1866–1921), професора медичного факультету (МФ) Імператорського Новоросійського університету (ІНУ) в Одесі, засновника і першого завідувача однієї з кращих у країні на початку ХХ ст. кафедр фармації з фармакогнозією, що посприяв розвитку кафедри гігієни й постановці методів експериментального дослідження у профілактичній медицині (гігієнічній й санітарно-гігієнічній оцінці об'єктів спостереження), нами зроблена спроба дослідити життєвий і творчий шлях ученого, показати особистісні грані цієї дійсно душевно красивої людини.

Мета та постановка завдань: поглибити дані персоналії М. Б. Блауберга (*М. Б. Б.*) — засновника й завідувача однієї з кращих у Європі на початку ХХ ст. кафедр фармації з фармакогнозією на МФ ІНУ в Одесі (1902–1921), вченого, що також розв'язав низку проблем профілактичної медицини (санітарної та загальної гігієни), очолював кафедру гігієни.

Методи — історико-інформативний (літературний, бібліографічний та архівний пошук), системного підходу, фотографічний.

Результати дослідження та їх обговорення

Розв'язання біобібліографічних проблем, дослідження діяльності видатних медиків, у т. ч. регіонального рівня (у нашому випадку — одеських), обґрунтування їх внеску в розвиток теоретичної, експериментальної, клінічної та профілактичної медицини й розробка персоналій учених завжди займали значне місце в науковій роботі кафедри соціальної медицини та медичного менеджменту протягом усієї історії її існування [2; 4].

Так, на прохання Координаційного бюро Енциклопедії сучасної України (ЕСУ) під егідою НАНУ за № 177/1421 від 03.05.2000 р. і підписом керівника М. Г. Железняка на ім'я завідувача кафедри загальної гігієни, соціальної медицини та організації охорони здоров'я ОДМУ В. О. Колоденка за 2 міс. була складена і відправлена (вих. № 58/20-60 від 14.07.2000 р.) стаття-персоналія про М. Б. Блауберга — лідера етапу становлення МФ ІНУ з формуванням кафедри фармації з фармакогнозією, кафедри гігієни [2; 5]:

«БЛАУБЕРГ Магнус Богданович (13.03.1866, м. Вольмер Лїфлянд. губ., нині Вальмієра, Латвія — 15.01.1921, Одеса) — лікар-фармаколог. Магістр фармації (1890), д-р медицини та хірургії (1897; Берлін). Закін. Юр'єв. (нині Тартус.) ун-т (Естонія, 1884). Працював лікарем у Тульській губ. (1884–86). У 1886–88, 1891–95 навч. у Моск. ун-ті. Працював пом. провізора Старонікол. аптеки в Москві (1886–88), хіміком-аналітиком при Гігієн. ін-ті Моск. ун-ту (1891–94); першим асист. і приват-доц. при Фармакол. ін-ті Дерпт. ун-ту (1897–1901). У 1898–1900 — за кордоном (Цюрих, Вюрцбург, Берлін). Від 1902 — в. о. екстраординар. проф., засн. та зав. каф. фармації та фармакогнозії, 1906–21 — в. о. ординар. проф. каф. гігієни мед. ф-ту Новорос. ун-ту (згодом Одес. мед. ін-т). Наук. праці присвяч. питанням обміну речовин, санітарії (дослідження питних вод та їх сан. оцінка), гігієни харчування (склад продуктів і напоїв, зокрема гігієн. оцінка хересу, сидру, молока, зельтерських вод, їх фальсифікація та боротьба з нею). Автор низки статей до “Энциклопедического словаря” Ф. Брокгауза та І. Ефрона.

Пр.: Русское виноградное вино и херес. Состав, методы исследования, основы химико-



М. Б. Блауберг

санитарной оценки и фальсификация их. Москва, 1894;

Конспект лекций по фармакогнозии, читанных в Императорском Новороссийском университете в 1902/3 учебном году. О., 1903;

Первый отчет по кафедре фармации и фармакогнозии при Императорском Новороссийском университете. О., 1904.

Лит.: Борисов П. Я., Корш А. Я., Медведев А. К., Якубович В. Ф. Отзывы о работах проф. Новороссийского университета М. Б. Блауберга // Зап. Император. Новорос. ун-та. О., 1907. Т. 106.

В. О. Колоденко,
О. В. Козаченко».

Перелік того, що не увійшло у цю стислу статтю-персоналію [3; 7]:

— закінчення Дерптського (Тартуського) університету з курсу фармації (1884);

— складання провізорських екзаменів (1889);

— захист дисертації на ступінь магістра фармації на тему «Русское виноградное вино и херес» (1890);

— удосконалення знань із курсу хімічного аналізу в Німеччині (Вісбаден, 1889–1891);

— форма навчання у Московському університеті (1891–1895): слухач лекцій;

— відїзд за кордон для закінчення медичної освіти (Цюрих, Вюрцбург, Берлін);

— захист докторської дисертації з медицини і хірургії (Берлін, 1897);

— складання екзамену й отримання права лікарської практики в Російській імперії (1900);

— «магистр фармации и д-р медицины и хирургии Берлинского ун-та М. Б. Блауберг назначен в январе 1902 г. и. д. экстраорд. проф. по кафедре фармации и фармакогнозии» [7, а. 46];

— створення фармацевтичного відділення і досягнення високого рівня викладання;

— складання плану навчання студентів-медиків і фармацевтів;

— розробка основних курсів фармації для студентів-фармацевтів і медиків (для останніх фармація і фармакогнозія розглядалася М. Б. Б. як введення до курсів фармакології та гігієни);

— в. о. ординарного професора кафедри фармації і фармакогнозії медичного факультету Новоросійського університету (наказ № 2224 від 09.03.1906 р.: «Назначить исполняющим должность ординарного проф. по кафедре фармации и фармакогнозии» [7, а. 41]);

— наказом Міністерства народної освіти за № 11968 від 27.09.1906 р. «разрешено поручить чтение курса и практических занятий по гигиене (и. д. орд-го проф.)» [7, а. 49];

— галузь досліджень професора Новоросійського університету М. Б. Блауберга, відгуки на які наведені у т. 106 «Записок Императорского Новороссийского университета» (1907), — фармація і фармакогнозія;

— автор більше 40 наукових праць, присвячених переважно висвітленню санітарно-гігієнічних питань харчування (у галузі гігієни працював із 1892 р.);

— як учень Ф. Ф. Ерісмана продовжив розробку питань про склад харчових продуктів і напоїв, їх фальсифікацію і боротьбу з нею.

Ф. Ф. Ерісман — видатний гігієніст Російської імперії, представник універсальної гігієни нового часу — у вступній лекції «Основы и задачи современной гигиены» показав своє сприйняття природничо-наукової основи гігієни як широкого комплексу наук про природу (фізика, хімія та ін.), про організм (фізіологія, загальна патологія). Він доводить цілісність предмета, яка характеризує гігієну як самостійну науку: «...Современная гигиена имеет вполне определенный и научный характер. ...Неминуемой точкой отправления при всех гигиенических исследованиях является стремление найти те законы, которые управляют здоровьем человека, и исследовать как при помощи эксперимента, так и путем статистических наблюдений все те общественные и частные явления, понимание которых непосредственно или косвенно может содействовать открытию этих законов, так что все явления окружающей среды интересуют гигиениста лишь настолько, насколько они могут отражаться на здоровье человека. ...Характер науки определяется целью, задачами ее; приемы и способы исследования могут быть до некоторой степени одинаковы в родственных между собой науках вовсе не в ущерб самостоятельности данного предмета. Гигиенист, производящий химические исследования, этим отнюдь не превращается в химика: его не интересует химия сама по себе, и он пользуется химическими приемами только там, где надеется этим путем открыть причинную связь между исследуемым им явлением и каким-нибудь нарушением частного или общественного здоровья» [10, с. 335–336]. Ці сло-

ва вченого-гігієніста характеризують діяльність його учня — М. Б. Б., що професійно займався хімічними дослідженнями і в фармації з фармакогнозією, і в гігієні. Також Ф. Ф. Ерісман визначає взаємовідношення гігієни й клінічної медицини: «...Я считаю гигиену самостоятельной наукой, имеющей свои собственные, ей одной свойственные задачи и цели, и неразрывно связанной с медициной» [10, с. 338].

Наводимо перелік найбільш відомих праць із наукової спадщини М. Б. Б. з їх аналізом.

«Конспект лекций по фармакогнозии, читанных в Императорском Новороссийском университете в 1902/3 академич. году профессором М. Б. Блаубергом» (О., Типо-Литография Гладкова и Прицепова, Коблевская, д. № 34, 1903; 120 с.) був складений студентами Л. Лістенгартеном і І. Корнманом. Видання дозволено цензурою (Одеса, 13 лютого 1903 р.). На 111 сторінках наведено 218 описів лікарської сировини, її походження, методи заготовки, збереження і збагачення. Далі (с. 112–116) представлена «Программа по фармакогнозии (неофициальная): 36 квитків із запитаннями; «Index» (с. 117–119); на останній сторінці наведені найголовніші друкарські помилки.

Статті в Энциклопедический словарь Ф. А. Брокгауза (Лейпциг) і І. А. Ефрона (С.-Петербург):

«Ртуть (медико-санитарный очерк)» (1899. – Т. XXVII (53-й полутом). – С. 186–194); у першій частині розглядається ртуть та її препарати з точки зору фармакології, у другій — токсикологія ртуті та її сполук; особлива увага приділяється санітарному нагляду за продажем ртуті й використанням її у техніці; у переліку літератури — праці Ф. Ф. Ерісмана («Профессиональная гигиена», СПб., 1877; «Санитарное исследование фабричных

заведений Клинского уезда Московской губернии», 1879), М. Петтенкофера та ін.;

«Рыбный яд» (1899. – Т. XXVII (53-й полутом). – С. 403–410): описано дві групи отруйних риб, які наносять смертельні рани голками плавників, і безпосередньо отруйних риб, що спричинюють отруєння при використанні їх у їжу; дано прогноз, діагноз, лікування отруєнь; окремо виділене питання про організацію іхтіологічних лабораторій на промислах для розробки питань щодо рибної отрути за участю лікарів-гігієністів, хіміків, бактеріологів і зоологів;

«Свинец (медико-санитарный очерк)» (1900. – Т. XXIX (57-й полутом). – С. 133–139): у розділі про токсикологію свинцю та його сполук розглянуто місцеві й загальні явища при отруєнні ним (при використанні свинцевого посуду та ін.), описані симптоми гострого отруєння; у наступному розділі — про санітарне значення свинцю — автор підкреслює необхідність розгляду хронічних отруєнь, так званих професійних отруєнь; заключна частина містить відомості про хронічне отруєння (*satur-nismus* — «сатурнізм»), включає опис змін у загальному стані здоров'я та в обміні речовин (розлади травної системи, постійно прогресуюче схуднення); серед літературних джерел — праці Ф. Ф. Ерісмана («Профессиональная гигиена», СПб., 1877; «Сборник работ московской гигиенической лаборатории», вып. V);

«Светильный газ» (1900. – Т. XXIX (57-й полутом). – С. 208–212): автор описує утворення цього газу шляхом виділення при згорянні так званого газового кам'яного вугілля, зупиняється на напрямках санітарного нагляду за виробництвом щодо охорони здоров'я робітників, зайнятих на газових заводах; у використаній літературі — загальні посібники з гігієни Рубнера, Альбрех-

та, Ф. Ф. Ерісмана, а також посібники з токсикології.

Значний інтерес викликають «Отзывы о научных работах 5 кандидатов, выступивших на вакантную кафедру Гигиены при Медицинском Факультете Императорского Новороссийского Университета» в «Записках Императорского Университета» (1907. – Т. 106. – 1 часть официальная. – С. 1–84). Серед кандидатів були: приват-доцент Імператорського Харківського університету С. Т. Барташевич, в. о. ординарного професора Імператорського Новоросійського університету М. Б. Блауберг, приват-доцент Імператорського Томського університету П. Н. Бутягін, приват-доцент університету Св. Володимира І. І. Кіянцін, приват-доцент Харківського університету В. В. Фавр.

Відгуки на праці М. Б. Блауберга (с. 12–54) склали А. К. Медведєв (на 3 праці німецькою мовою; серед них зразкова, на думку рецензента, монографія про грудне вигодовування (Берлін, 1897)); П. Я. Борисов (на 4 праці, включаючи фармакологічний огляд порядку 100 нових медикаментів та описи свинцю, сурми, ртуті, таємних і патентованих засобів з енциклопедичного словника); О. В. Корш (4 праці, у т. ч. доповідь на з'їзді про фальсифікацію загальнодоступних лікарських речовин і раціональну боротьбу з нею); В. Ф. Якубович (8 праць, з яких 6 — німецькою мовою; про сурогати жіночого молока і сучасні на той час положення щодо штучного вигодовування дітей грудного віку); П. Г. Меліков (12 праць — монографії, книги, статті; про російське виноградне вино — 120 сторінок; дисертації); П. Г. Меліков і В. М. Перієв (8 праць, включаючи книги про оцет на 29 сторінках, про хімічний склад і санітарне значення виноградного соку з короткими відомостями про лікування

виноградом). Спостерігаємо увагу до деяких праць і їх розбір у різних рецензентів.

Наводимо характеристику дисертацій, захищених учнями М. Б. Б., за П. Г. Меліковим (написання відповідно до сучасних мовних норм — *авт.*): «Нам передан целый ряд исследований лиц, работавших или под руководством или по указанию М. Блауберга. Мы не считаем нужным входить в ближайшее рассмотрение этих работ, ограничимся только общими замечаниями: как выбор тем, так и разработка их указывают, что руководитель работами должен был обладать большим тактом и широким образованием, чтобы его ученики могли так успешно выполнить поставленную на разрешение задачу. Под руководством М. Блауберга написали диссертации следующие лица: П. Белоусов, Ф. Кестнер, Я. Неэдра, Л. Беркович и М. Мурадов». («Записки Императорского Университета». – О., 1907. – Т. 106. – 1 часть официальная. – С. 39–40).

Визначений нами раніше алгоритм виділення й обґрунтування формування та розвитку наукових педагогічних медичних шкіл [12] можна представити за категорією історичного періоду; країни, міста, базового вищого навчального закладу, підрозділів (кафедр); вченого-організатора та його фундаментальних теорій; колективу однодумців, учнів; послідовників; розгалуження ідей школи; вплив на створення нових шляхів розвитку галузі, медицини у цілому. З урахуванням вказаного вище, виокремлюємо одеську школу фармації і фармакогнозії за такими характеристиками формування й розвитку: ХХ ст.; Російська імперія — УРСР (СРСР) — Україна; Одеса; медичний факультет Імператорського Новоросійського університету; кафедра фармації і фармакогнозії; М. Б. Б. — засновник і завідувач (1902–1921); учень

Ф. Ф. Ерісмана; учні: Білосов, Беркович і Муратов, що виконали дисертації на ступінь доктора медицини, а на ступінь магістра — Недра, Рітер, Шиллінг, Маддісон, Кестнер.

Після смерті видатних учених із світовими, національними і регіональними пріоритетами в медицині складаються й друкуються некрологи. При написанні некрологів важливим є наведення точних дат і місць народження та смерті: ця значуща інформація міститься у важко- або недоступних документах для дослідників сьогодення і, тим більше, майбутніх часів [11]. Безперечно, некрологи — це особливі джерела, з яких ми отримуємо стислу, виважену інформацію про вченого та його досягнення, про нього як особистість, про умови, у яких він жив і творив, про причини смерті, а також про ставлення до нього колег по роботі та членів родини. Важливою є й особистість автора некролога. Це людина, яка могла близько знати померлого як колегу або була з ним у дружніх стосунках, яка передає інформацію через призму свого світогляду і сприймання подій. Таким чином, ми отримуємо додаткову інформацію і про автора. Зважаючи на вищевказані причини, а також у зв'язку з 90-ми роковинами з дня поховання М. Б. Б., які відмічаються у поточному році, некролог на смерть М. Б. Блауберга, надрукований в одеському журналі «Современная медицина» (1921, № 1), складений і підписаний професором М. К. Лисьонковим, цитуємо повністю й без корекції щодо змін у правописі, які відбулися протягом часу [8; 9].

*«Проф. М. Б. БЛАУБЕРГ
2/15 января 1921 г. скончался Магнус Богданович Блауберг, состоявший в течение 19 лет профессором фармации с фармакогнозией сначала на Медицинском Факультете Ново-*

росийского Университета, а в последнее время в Одесской Медицинской Академии. Кафедра, которую занимал покойный профессор в течение многих лет, была всецело его детищем, будучи организован им в 1902 году, в период устройства в Одессе Медицинского Факультета. При кафедре им был создан также образцовый фармацевтический институт, в котором несколько поколений фармацевтов получили законченное образование. Покойный М. Б. был широкообразованный человек — ученый, страстно обожавший науку, которую он любил называть международной религией. Будучи глубоким знатоком своего предмета, он интересовался также и другими медицинскими дисциплинами. Гигиена, можно сказать, была его второй специальностью. С особой любовью он занимался также разработкою вопросов по обмену веществ. Обладая даром красноречия и глубокой сердечностью, покойный М. Б. пользовался большой популярностью, как среди слушателей, так и среди своих коллег. По своему духовному складу он представлял собою в высшей степени симпатичный, хотя и редкий в настоящее время, тип университетского профессора, горячо любящего не только науку, но и ее храм — дорогую alma mater... М. Б. скончался сравнительно еще не старым; ему было всего только 54 года, когда под влиянием тяжелых условий переживаемого времени он добровольно ушел от жизни, отравившись цианистым калием... Мир праху твоему, дорогой друг. Да будет тебе легка земля!

Проф. Н. К. Лысенков.»

Громадянська війна в Україні — одна з форм вияву характерних особливостей перебігу української революції 1917–1921 рр. — була пов'язана зі специфічними військови-

ми способами боротьби за владу в Україні та суперечливими діями з відстоювання влади різними внутрішніми та зовнішніми політичними силами. Її проявами були: заходи щодо організації та безпосередньо протидії на території України ворожим арміям, утворення й переміщення військових фронтів і пов'язані з цим численні зміни влади, а також безперервні мобілізації місцевих економічних і людських ресурсів для ведення війни. Усе це призвело до величезних втрат, насамперед серед цивільного населення, мало тотальний негативний вплив на всі сфери суспільного життя, у т. ч. на матеріальне виробництво, культуру та побут.

Роки української революції та громадянської війни 1917–1921 рр. були визначальними для українського народу на шляху до національного самовизначення. З усіх соціальних груп і класів в Україні найбільш діяльно виявила себе інтелігенція. Для багатьох її представників, однаково тісно зв'язаних з українською і російською культурою, було психологічно важко розірвати зв'язки з Росією, що зумовило нерішучість у розв'язанні питання про незалежність і схильність до автономії чи федералізму. У ті часи багато українських інтелігентів не могли вирішити, яка мета важливіша: соціальні зміни чи національне визволення.

Знакові битви та політичні протистояння інших держав, що проходили на території України, впливали на формування політичних уподобань серед української інтелігенції, сприяли розвитку свідомості українського селянства, зумовивши розвій політичної сфери всього світу через створення Радянського Союзу — нового полюса політичної сили — на противагу капіталістичним країнам Західної Європи та Америки. Помилки та прорахунки революції загартували

інтелігенцію, її чисельність невпинно росла, українське селянство стало свідомим. Досвід державотворення відіграв велику роль у подальшому розгортанні української політичної боротьби, спонукав нові покоління до спроб розбудови власної держави та здобуття незалежності [1].

Ці важкі (психологічно й матеріально) умови виснажили *М. Б. Б.* як людину і вплинули на його вибір — піти з життя... Але ця смерть лише додала проблем родині, і 22.11.1926 р. його вдова звернулася до адміністрації Одеського медичного інституту з проханням про пенсію. У зв'язку з цим професор *М. М. Костямін*, завідувач кафедри загальної гігієни, склав відгук про науково-педагогічну діяльність померлого професора, ознайомившись зі змістом 16 наукових праць санітарно-гігієнічного спрямування, перелік яких наведений на а. 15 особової справи *М. Б. Б.* [7] (рецензія на сочинення професора Хлопина «Фальсифікація пищевих продуктів и простейшие способы ее распознавания», отзыв о сочинении *В. Е. Игнатъева* «Санитарная оценка освещения классных помещений», статьи в Энциклопедическом словаре Брокгауза — Ефрона и др.), і 15 публічних лекцій з питань харчування, фальсифікації харчових продуктів. На думку *М. М. Костяміна*: «Указанные работы, варьируя по своей форме (рецензии, отзывы, монографии и т. д.), по своему содержанию, охватывают по преимуществу вопросы питания в санитарно-гигиеническом освещении». Висунуті піонерами експериментальної гігієни — професором *Ф. Ф. Ерісманом* (Москва), під керівництвом якого працював *М. Б. Б.*, і професором *О. П. Доброславіним* (Петроград) — основні питання «...подверглись дальнейшей научной разработке, особенно со стороны состава и фальсификации пищевых веществ и напитков, ее распознавания и

мер по борьбе с фальсификацией...», що «...имело глубокое государственное и общественное значение — как со стороны санитарно-гигиенической, так и со стороны хозяйственно-экономической». «Характер печатных трудов, методология и постановка экспериментов также носят отпечаток своего учителя проф. *Ф. Ф. Эрисмана*: всюду замечается ясность и точность эксперимента, объективность и научность в составлении выводов и заключений; достоверность получаемых результатов» [7, а. 16].

Та незважаючи на всі соціально-економічні негаразди і політичні суперечки часу, вчені і медики-практики продовжували працювати, про що свідчать зміст російськомовного журналу «Современная медицина» та його спрямування, як написано на титулі: «Журнал, посвященный вопросам научной и общественной медицины. Год 1, Одесса, 1-го декабря 1921 г. № 1». Відкривають видання клінічні лекції, написані на матеріалах 2-ї госпітальної хірургічної клініки Одеської медичної академії (ОМА): «О желудочно-кишечном соуситии» (професор *В. Л. Покотило*). Далі йдуть оригінальні статті, серед яких такі: «О тяжелых кровотечениях в полость брюшины при миомах матки» *Г. І. Гіммельфарба*, професора Одеського клінічного інституту, «О клиническом течении брюшного тифа при заболевании желез внутренней секреции» *Л. Б. Бухштаба*, професора ОМА та ін. В огляді літератури надруковано статтю «Влияние условий военного времени на хирургические заболевания в Германии (на основании данных доступной литературы)» *І. Є. Корнмана*, професора ОМА. У розділі, присвяченому суспільній медицині, представлені «Материалы по статистике инфекционной заболеваемости в Одесской губернии за 1920 год» доктора *Л. І. Айхенвальда* (Одеса). Далі подані звіти медичних товариств, рецензії та рефера-

ти, некрологи [11]. Так одеський медичний науковий світ зустрічав нову еру свого становлення.

Висновки

Узагальнюючи вищесказане, можна наголосити на такому:

— започаткований опис історії кафедри фармації і фармакогнозії (1902–1921) медичного факультету Імператорського Новоросійського університету в Одесі;

— обґрунтовані наукові й організаційні основи виникнення, становлення й розвитку науково-педагогічної школи фармації і фармакогнозії;

— проведена подальша розробка персоналії видатного одеського вченого-медика *Магнуса Богдановича Блауберга*, подано більше відомостей про його життєдіяльність одеського періоду, обґрунтований внесок науковця у розвиток експериментальної та профілактичної медицини, визначені пріоритети вченого в галузі становлення вищої медичної освіти в Одесі на початку ХХ ст. та експериментальних напрямів досліджень у фармації та гігієні, більш виразно показані риси людяності, добропорядності, наукової гідності й честі вченого як особистості, його неспроможність протистояти життєвим і побутовим негараздам і моральним навантаженням свого часу.

Перспективи подальших досліджень передбачають необхідність заглиблюватись у зміст наукових праць *М. Б. Б.* фармацевтичного й гігієнічного спрямування для ретельного вивчення матеріалів з метою створення їх теоретичної бази.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Громадянська війна в Україні 1917–1921* – одна з форм вияву характерних особливостей перебігу української революції 1917–1921. ... – Режим доступу : history.org.ua/eng_index.php?l=ENU...19171921...20 Київ.

2. *Журавель В. І.* Історіографія кафедри соціальної медицини, управління та економіки охорони здоров'я ОДМУ (до 80-річчя) / *В. І. Журавель*,

О. В. Козаченко // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 3 (77). – С. 109–114.

3. *Золотарев А. Е.* Биографический словарь профессоров Одесского медицинского института имени Н. И. Пирогова (1900–1990) / А. Е. Золотарев, И. И. Ильин, Л. Г. Луки. – О. : Маяк, 1992. – С. 59, 303, 314.

4. *Кафедра* соціальної медицини та медичного менеджменту ОДМУ в період 2003–2008 рр. (до 85-річчя кафедри) / О. В. Козаченко, Б. М. Стречень, В. І. Ткачук [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 2 (112). – С. 77–83.

5. *Колоденко В. О.* Блауберг Магнус Богданович / В. О. Колоденко, О. В. Козаченко // Енциклопедія сучасної України. – К. : НАНУ, наук.

тов-во ім. Т. Г. Шевченка, Координаційне бюро ЕСУ НАНУ, 2004. – Т. 3. Біо-Бя. – 2004. – С. 68–68.

6. *Кресюн В. И.* Имя университета создают его ученые / В. И. Кресюн // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 4 (120). – С. 25–28.

7. *Личное дело* Блауберга Магнуса Богдановича. – Архив ОНМедУ. – Дело № 114. – 63 л.

8. *Лысенков Н. К.* Некрологи. Проф. М. Б. Блауберг / Н. К. Лысенков // Современная медицина. – 1921. – № 1. – С. 121–121.

9. *Современная медицина* // Науч.-практ. журнал. – 1921. – № 1. – 123 с.

10. *Эрисман Ф. Ф.* Основы и задачи современной гигиены / Ф. Ф. Эрис-

ман // Хрестоматия по истории медицины ; под ред. П. Е. Заблудовского. – М. : Медицина, 1968. – С. 334–341.

11. *Шальнова-Козаченко О. В.* Історико-медичні дослідження в публікаціях «Одеського медичного журналу» (1997–2010): підсумки та завдання / О. В. Шальнова-Козаченко // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 1 (123). – С. 54–62.

12. *Шальнова-Козаченко О. В.* Обґрунтування формування й розвитку одеської наукової педагогічної медичної школи патолофізіології / О. В. Шальнова-Козаченко // Бюлетень Х читань ім. В. В. Підвисоцького, присвячених 130-річчю з дня народження О. О. Богомольця. – О., 2011. – С. 20–21.

УДК 613/615(477)(092)Блауберг

О. В. Шальнова-Козаченко

МАГНУС БОГДАНОВИЧ БЛАУБЕРГ (до 145-річчя з дня народження)

Представлена персоналія М. Б. Блауберга. Показана роль ученого у розвитку фармації та профілактичної медицини на медичному факультеті Імператорського Новоросійського університету в Одесі.

Ключові слова: медичний факультет Імператорського Новоросійського університету в Одесі, кафедра фармації і фармакогнозії, кафедра гігієни, профілактична медицина, М. Б. Блауберг.

UDC 613/615(477)(092)Blauberg

O. V. Shalnova-Kozachenko

MAGNUS BOGDANOVICH BLAUBERG (to the 145th Anniversary on the Date of the Birth)

M. B. Blauberg's personalia is presented. The article deals with the role of the scientist in development of pharmacy and preventive medicine at the Medical Faculty of the Imperial Novorossiysk University in Odessa.

Key words: Medical Faculty of the Imperial Novorossiysk University in Odessa, Department of Pharmacy and Pharmacognosy, Hygiene Department, preventive medicine, M. B. Blauberg.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що, починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надіслати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керів-

ника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому 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 но-

вого 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 розміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

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 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 Excel, 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 ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського національного медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

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 кожную 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 через 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 національний 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**

