ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (22)
2013

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), Д. Д. Зербіно (Львів), В. М. Казаков (Донецьк), Анелія Дімітрова Клісарова (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 Хабібулла (Індія), Ральф Хусс (Німеччина), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (22) 2013
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
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвігун

Художній редактор
А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
В. М. Попов
Ю. В. Гречанов

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 06.12.2013.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 150 пр. Зам. 1715.

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

ПОШКОДЖЕННЯ ДНК КУМУЛЮСНИХ КЛІТИН
В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ІМУННОГО УШКОДЖЕННЯ ЯЄЧНИКІВ У МИШЕЙ
Т. Ю. Вознесенська, О. А. Шепель, Т. В. Блашків 4

АНАЛІЗ ТОКОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ
ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-А]АЗЕПІНІЮ
М. А. Мохорт, І. В. Геращенко 6

ОСНОВНИЙ АЕРОПАЛІНОЛОГІЧНИЙ
СПЕКТР МІСТ ЦЕНТРАЛЬНОЇ,
ПІВДЕННОЇ ТА СХІДНОЇ УКРАЇНИ
В. В. Родінкова 11

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ
ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ
В РЕАЛЬНОМУ ЧАСІ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ РИКЕТСІЙ
ГРУПИ КЛІЩОВИХ ПЛЯМИСТИХ ГАРЯЧОК
О. Б. Семенишин, О. З. Зарічна, В. А. Дацюк 16

ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД
МОНОАЦИЛГЛІЦЕРОЛІВ І ДІАЦИЛГЛІЦЕРОЛІВ
ПЛАЗМИ КРОВІ КРОЛІВ ЗА ГОСТРОГО
АРГІНІНОВОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ
О. О. Гопаненко 20

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ
ХІМІОІМУНОТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ
ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН І НИЗЬКИХ ДОЗ
ДОКСОРУБІЦИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ
О. І. Горбач, Н. М. Храновська,
О. В. Скачкова, Р. І. Сидор, В. К. Позур 23

Одеса
Одеський медуніверситет
2013

Оригінальні дослідження

ЗНАЧЕННЯ СІМЕЙНОГО АНАМНЕЗУ У ПРОБАНДІВ ІЗ ВИСОКИМ РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ, ПОВ'ЯЗАНОГО ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТОВСТОЇ КИШКИ
М. Р. Лозинська, Ю. С. Лозинський, Г. С. Чайковська 29

ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ ГІБРИДИЗАЦІЇ *IN SITU* ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЧАСТОТИ УТВОРЕННЯ НЕЗБАЛАНСОВАНИХ ГАМЕТ У НОСІЇВ РЕЦИПРОКНИХ ТРАНСЛОКАЦІЙ
Л. Я. Пилип, В. Д. Зукін, Н. М. Білько 32

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СИСТЕМИ НЕЙРОНАВІГАЦІЇ ПРИ СТЕРЕОТАКСИЧНІЙ БІОПСІЇ ВОГНИЩЕВИХ УТВОРЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
І. Ю. Кирпа, Д. В. Кубряк 36

КОРРЕКЦИЯ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДИСМИКРОЭЛЕМЕНТОЗОМ, У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
Н. В. Пац 39

ПРОФИЛАКТИКА ВАЛЕОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ РИСКОВ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ СПОРТИВНОЙ ФОРМОЙ ОДЕЖДЫ
Н. В. Пац, Е. И. Кухарчик, Д. С. Демко 43

ВИКОРИСТАННЯ АНТАГОНІСТІВ ВІТАМІНУ B_1 ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ПОРУШЕНЬ НЕРВОВО-М'ЯЗОВОЇ ПЕРЕДАЧІ, ЗУМОВЛЕНИХ ТІАМІН-ДЕФІЦИТНИМ СТАНОМ
О. В. Романенко, С. Є. Шепелєв 49

ВПЛИВ ІЗОНІАЗИДУ НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ
П. Б. Антоненко 53

ГІГІЄНА РЕКРЕАЦІЙНИХ ЗОН: СУЧАСНИЙ СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ
В. Ю. Левковська, Л. Й. Ковальчук 57

Нові медико-біологічні технології

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ІМПЛАНТАТА ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ ЗНІМНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ
О. О. Фаренюк, В. Г. Шутурмінський 60

Огляди

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА СИНДРОМУ ЧАРДЖА — СТРОССА НА ФОНІ ЕОЗИНОФІЛІЇ
Х. О. Ліщук-Якимович 64

ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ПРОЦЕСАХ АДАПТАЦІЇ
І. К. Нурметова 68

РОЛЬ ТРОМБІН-ПЛАЗМІНОВОЇ СИСТЕМИ В АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ДО ФІЗИЧНИХ ТА ЕМОЦІЙНИХ НАВАНТАЖЕНЬ
(огляд літератури з елементами власних досліджень)
З. І. Коритко 71

ПІДРУЧНИК, ГІДНИЙ ВИЩОЇ ОЦІНКИ
Г. І. Степанюк 77

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» 79

УВАГА!

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: ГУДКСУ 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 № 1 від 31.08.2013 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

© Досягнення біології та медицини, 2013

УДК 576.8.097.5,591.465.1,615.27

Т. Ю. Вознесенська, *канд. біол. наук,*
О. А. Шепель, *канд. біол. наук,*
Т. В. Блашків, *канд. біол. наук*

ПОШКОДЖЕННЯ ДНК КУМУЛЮСНИХ КЛІТИН В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІМУННОГО УШКОДЖЕННЯ ЯЄЧНИКІВ У МИШЕЙ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ

Автоімунні патології жіночої репродуктивної системи, зокрема яєчників, широко розповсюджені й негативно позначаються на народжуваності. У клініці ці патології трапляються як окреме захворювання та як компонент поліендокринних автоімунних синдромів, зокрема недостатності кори надниркових залоз автоімунного генезу, автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, гломерулонефрит. Оскільки причини автоімунної патології яєчників залишаються точно не встановленими в більшості випадків, а кількість жінок з даними розладами в усьому світі збільшується [1–3], актуальними є дослідження, які проводяться на моделях з використанням тварин, спрямовані на з'ясування молекулярно-генетичних механізмів регуляції оваріальної функції та визначення як можливої етіології автоімунної патології яєчників, так і механізмів їх супресії. Новітні стратегії оцінки, що включають геноміку, транскриптоміку, протеоміку та метаболоміку, профілів ооцитів, гранулярних і кумулюсних клітин й ембріонів надають виняткові переваги та виявляють приховані сьогодні обмеження допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні певних видів жіночої безплідності. Такими можуть бути пошкодження інтегральної цілісності ДНК клітин кумулюсного оточення ооцитів за умов імунного ушкодження яєчників і впливу цитокінів. Як експериментальна модель імунного ушкодження яєчників використовується імунізація тварин алогенним антигеном яєчників [4]. Ця модель найбільш відповідно відтворює етіологію автоімунної патології яєчників у жінок.

Метою роботи стало визначення оцінки інтегральної цілісності та рівня пошкодження ДНК клітин кумулюсного оточення ооцитів у мишей в умовах впливу експериментального імунного ушкодження яєчників і цитокіноподібного ендотеліального та моноцит-активуючого поліпептиду (ЕМАР ІІ).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на статевозрілих самках мишей лінії СВА. Кількість дослідних тварин у кожній експериментальній групі дорівнювала 10. Модель експериментального імунного ушкодження яєчників відтворювали за допомогою імунізації мишей антигеном алогенного яєчника білих лабораторних мишей. На першому етапі мишей імунізували підшкірно суспензією антигену яєчника (2 мг білка на мишу 20 г) у повному ад'юванті Фрейнда. Далі тварин імунізували за зростаючою кількістю антигену внутрішньовенно (0,5; 0,75; 1,0 та 1,4 мг білка на мишу 20 г). Через 6 діб після останнього введення антигену тварин наркотизували нембуталом і забирали яєчник для подальших досліджень. Контрольними були тварини, яким вводили фізіологічний розчин за цією ж схемою.

У другій експериментальній групі тварин проводили вивчення дії цитокіноподібного пептиду ЕМАР ІІ у концентрації 2 мкг/мл. Об'єктом дослідження були клітини кумулюсного оточення ооцитів мишей лінії СВА. Критеріями оцінки ступеня фрагментації ДНК у клітині є довжина «хвоста» комети, частка ДНК, що мігрувала, й інтегральний показник — момент «хвоста». Вважається, що розміри «хвоста» ДНК-комети позитивно корелюють зі ступенем фрагментації ДНК [5].

Метод ДНК-комет полягає в мікроелектрофорезі лізованих клітин, за яким у флуоресцентному мікроскопі фрагментова-

не ядро утворює на електрофореграмі своєрідний ореол у вигляді електрофоретичного сліду, так званої комети. В основі методу лежить опосередкована впливом постійного електричного поля міграція ДНК ізольованих клітин в агарозному гелі. Електрофорез проводили при напруженості 0,6 В/см протягом 25 хв. Розчин для забарвлення (5 % пропідіум йодид) готували безпосередньо перед використанням. Забарвлення пропідіумом йодидом достатньо чітко виявляє форму комет клітин кумулюсного оточення ооцитів. Кількість комет підраховували при збільшенні × 200–400. Рахували у зразку не менше 500 клітин. Комети поділяли на 5 класів залежно від співвідношення матеріалу ДНК у «голові» та «хвості» комети [5; 6].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати кількісного кометного аналізу клітин кумулюсного оточення ооцитів мишей в умовах експериментального імунного ушкодження яєчників і впливу ендотеліального та моноцит-активуючого поліпептиду (ЕМАР ІІ) наведено в табл. 1.

Встановлено, що експериментальне імунне ушкодження яєчників спричиняє загибель ~27 % кумулюсних клітин, кількість клітин із пошкодженою ДНК становить 85,5 %, більшість комет кумулюсних клітин із двонитковими розривами ДНК зараховано до 2–3 класу.

Цитокіноподібний пептид ЕМАР ІІ в концентрації 2 мкг/мл зумовлює загибель 46 % кумулюсних клітин, кількість клітин із двонитковими розривами ДНК — 57,5 %, більшість комет зараховано до 0/1 класу.

Відомо, що надлишкова продукція цитокінів та інших медіаторів запалення (монооксиду азоту, ейкозаноїдів) викликає порушення регулювальної функції імунної системи, призводить до їх безконтрольного виділення не тільки в осередку запалення, але і в циркулюючій крові, порушення балансу між прозапальними та протизапальними цитокінами на користь прозапальних [7]. Отже, медіатори запалення із чинників, що захищають організм, стають пошкоджувальними, порушують мікроциркуляторну систему органів і тканин за межами первинного осередку запалення. Порушується функція органів і систем, починає розвиватися синдром системної реакції на запалення, що призводить до виникнення поліорганної дисфункції.

Експериментальне імунне ушкодження яєчників мишей викликає активацію імунної системи [8], призводить до виникнення генералізованого запалення, опосередкованого медіаторами запалення, зокрема каскадом цитокінів [9], що спричинює розвиток синдрому системної реакції на запалення. Це є причиною виникнення поліорганної дисфункції в органах репродуктивної системи, яка проявляється порушенням оваріальної функції, дисрегуляцією скоротливості яйцепроводів і міометрія, пригніченням розвитку ембріонів [10].

У нашій роботі оцінка співвідношення матеріалу ДНК у «голові» та «хвості» комети як показника функціонування геному клітин кумулюсного оточення ооцитів дає підстави стверджувати, що експериментальне імунне ушкодження яєчників, так само як і вплив цитокіноподібного пептиду, може змінювати активність експресії генів і процеси пошкодження ДНК у кумулюсних клітинах.

Таблиця 1

Кількісна оцінка впливу експериментального імунного ушкодження яєчника та цитокіноподібного пептиду ЕМАР ІІ на цілісність ДНК клітин кумулюсного оточення ооцитів мишей

Розподіл комет за класами, %	Вплив	
	Імунізація	ЕМАР ІІ
0/1	14,5	52
2	28	19
3	54	21
4	3,5	8

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на оцінку якості ооцитів за станом геному клітин їх кумулюсного оточення. Отримані результати мають надати експериментальне обґрунтування для створення нових тест-систем для передбачення якості ембріона та наслідку вагітності у жінок, зокрема з автоімунною патологією репродуктивної системи, в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Висновок

Нами вперше проведена оцінка співвідношення матеріалу ДНК у «голові» та «хвості» комети клітин кумулюсного оточення ооцитів як показника інтегральної цілісності геному. Отримані результати дають підстави стверджувати, що експериментальне імунне ушкодження яєчників у мишей і цитотоксичний вплив пептиду ЕМАР ІІ можуть посилювати процеси ушкодження та репарації, що проявляється як двонитковий розрив у ДНК кумулюсних клітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Inhibin* α gene promoter polymorphisms in Korean women with idiopathic premature ovarian failure / S. H. Yoon, Y. M. Choi, M. A. Hong [et al.] // Hum Reprod. – 2012. – Vol. 27, N 6. – P. 1870–1873.

2. *Anti-Mullerian* hormone serum level as a predictive marker of ovarian function in Taiwanese women / K. C. Chao, C. H. Ho, W. Y. Shyong [et al.] // J Chin Med Assoc. – 2012. – Vol. 75, N 2. – P. 70–74.

3. *Psychosocial* adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey / E. Mann, D. Singer, J. Pitkin [et al.] // Climacteric. – 2012. – Vol. 15, N 5. – P. 481–489.

4. *Створення* і порівняльний аналіз двох моделей автоімунного ушкодження яєчників у мишей / І. М. Алексєєва, Т. Ю. Вознесенська, Н. В. Макогон [та ін.] // Гомеостаз: физиология, патология, фармакология и клиника : тез. докл. 2-й междунар. науч. конф. – Одесса, 2005. – С. 95–100.

5. *Application* of single-cell gel electrophoresis (comet) assay for assessing

levels of DNA damage in canine and feline leukocytes / P. R. Heaton, R. Ransley, C. J. Charlton [et al.] // J. Nutr. – 2002. – Vol. 132, N 6. – P. 1598–1603.

6. *Каменський В. О.* Аналіз фрагментації ДНК індивідуальних клітин методом гель-мікрофорезу: модифікація фарбування солями срібла для одержання постійних препаратів / В. О. Каменський, М. Д. Луцик, Р. С. Стойка // Український біохімічний журнал. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 105–108.

7. *Биохимические* изменения в тканях внутренних органов крыс при развитии системного воспалительного ответа / Е. Д. Якубенко, А. В. Савустьяненко, В. В. Оленич [и др.] // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2009. – Вип. 13, Т. 13. – С. 94–101.

8. *Изменения* в тимусе и лимфоузлах при иммунном повреждении яичников у мышей / И. Н. Алексеева, Т. М. Брызгина, В. С. Сухина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 38–41.

9. *Продукція* імунорегульованих цитокінів при автоімунному ураженні яєчників у ссавців / Р. І. Янчій, Т. Ю. Вознесенська, О. А. Шепель [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 35–41.

10. *Сердюк О. Н.* Экспериментальное иммунное поражение яичников: особенности сократительной активности яйцеводов и миометрия, пре- и постимплантационная смертность эмбрионов у мышей / О. Н. Сердюк, Ю. П. Бидзиля, Р. И. Янчий // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 19–23.

Робота виконана у рамках програми «Функціональна геноміка, протеоміка та метаболоміка в системній біології» Пост. Президії НАН України № 11 § 39 від 11.11.2011 р.

УДК 576.8.097.5,591.465.1,615.27

Т. Ю. Вознесенська, О. А. Шепель, Т. В. Блашків

ПОШКОДЖЕННЯ ДНК КУМУЛЮСНИХ КЛІТИН В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІМУННОГО УШКОДЖЕННЯ ЯЄЧНИКІВ У МИШЕЙ

Вперше наводиться співвідношення матеріалу ДНК у «голові» і «хвості» комети як показник інтегральної цілісності геному клітин кумулюсного оточення ооцитів. Встановлено, що експериментальне імунне ушкодження яєчників у мишей і надлишкова продукція цитокінів можуть змінювати процеси ушкодження та репарації, що проявляється як двонитковий розрив ДНК.

Ключові слова: ДНК-комети, експериментальне імунне ушкодження яєчників, кумулюсні клітини.

UDC 576.8.097.5,591.465.1,615.27

T. Yu. Voznesenska, O. A Shepel, T. V. Blashkiv

CUMULUS CELLS DNA DAMAGE UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL IMMUNE DESTRUCTION OF OVARIES IN MICE

Evaluation of integrated genome integrity, the ratio of DNA material in the "head" and "tail" of the comet, as an indicator of the functioning oocyte cumulus cell genome, gives reason to believe that immune ovarian failure as well as cytokines can alter the activity of gene expression and processes damage and repair, manifested as double-stranded DNA.

Key words: DNA comet, immune ovarian failure, cumulus cells.

УДК 615.256;615.3

М. А. Мохорт, *д-р мед. наук, проф.,*
І. В. Геращенко

АНАЛІЗ ТОКОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-А]АЗЕПІНІЮ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Незважаючи на постійне вдосконалення знань про причини, фактори та механізми розвитку передчасних пологів, сьогодні кількість передчасно народжених дітей, а разом із тим і процент пренатальної захворюваності та смертності неуклінно зростають [6].

Шляхи для розв'язання проблеми передчасних пологів можуть мати три напрямки: запобігання, лікування та догляд за передчасно народженою дитиною. Кожен із напрямків має свої позитивні та негативні сторони. Широта впливу різних етіологічних факторів, що характеризуються лише як ті, що були притаманні жінкам, які передчасно народили, не дозволяє лікарям ефективно вдаватися до профілактичних заходів. Натомість, створення перинатальних центрів не викликає подібних практичних проблем, але високовартісне обладнання є перешкодою для їх відкриття в економічно нерозвинутих країнах. У арсеналі медикаментозних препаратів лікарі сьогодні мають засоби різних фармакологічних груп, які характеризуються утеролітичною активністю. Однак поряд із необхідною утеролітичною активністю більшість із відомих препаратів проявляють значні побічні ефекти, що потребують фармакологічної корекції як для матері, так і для плода. У зв'язку зі складністю та комплексністю токолітичної терапії актуальним стає пошук нового селективного й ефективного утеролітичного препарату, який би задовольняв потреби практичної медицини.

Одними з перших на початку XXI ст. здійснили пошук нового токолітичного препарату

Akira Matsuhisa et al. [5]. Вони вважали перспективними препаратами блокатори окситоцинових рецепторів. Проведені ними фармакологічні дослідження підтвердили той факт, що більшість біологічно активних речовин, які блокують окситоцинові рецептори, також впливають на рецептори вазопресину (наприклад атозибан). Саме тому ці автори здійснили синтез ряду хімічних структур, похідних 4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1-бензоазепіну. За результатами фармакологічних досліджень, сполуки цього ряду рекомендуються як перспективні речовини для лікування передчасних пологів, а також ендометріозу, порушень пам'яті, гіпертрофії передміхурової залози та раку молочної залози.

Натомість американський учений Matias Schwarz [7] разом зі своїми колегами досліджував похідні трьох класів: естеру піролідину, тріазолу, піперазину. Серед сполук цих рядів були відібрані біологічно активні речовини, які у подальших дослідженнях виявляли утеролітичну активність. Дослідження механізму дії похідних естеру піролідину показали, що їхня ефективність досягається в результаті блокади окситоцинових рецепторів. Найактивнішою сполукою цього класу виявилася структура, яка в ортоположенні містила атом фтору, IC_{50} 0,1 мкмоль/л (за впливом на тонус міометрія).

У Національному фармацевтичному університеті проводилися пошуки токолітиків серед похідних триптаміну. Дослідження були здійснені на ізольованому міометрії вагітних щурів і мишей у діапазоні концентрацій від $5 \cdot 10^{-6}$ до $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Активність даного ряду сполук порівнювали з активністю мелатоніну, тому що похідні триптаміну за своєю структурою є аналогами цього гормону. Серед 13 сполук 9 проявили токолітичну активність, а 3 сполуки були активнішими за мелатонін.

Нами також було обрано ряд сполук серед похідних імідазо[1,2-а]азепінію [4]. Дослідження активності похідних з одним радикалом показали перспективність даного ряду сполук і визначили подальший напрямок роботи.

Метою даного дослідження було дослідити й проаналізувати токолітичну активність похідних імідазо[1,2-а]азепінію (табл. 1) при введенні до структури додаткових радикалів.

Матеріали та методи дослідження

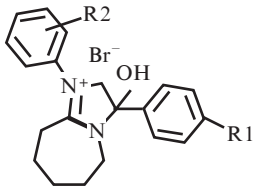
Дослідження токолітичної активності було здійснено на ізольованих поздовжніх смужках рогів матки щура. В експеримент були взяті самиці, що народжували, під час стадії естрального циклу — діеструс. Стадію естрального циклу вивчали під час аналізу вагінальних мазків. Після декапітації тварин під легким ефірним наркозом проводили взяття біологічного матеріалу — рога матки, зразки поміщали на парафіновому предметному столику у товщі розчину Кребса, очищували від сполучної та жирової тканини та нарізали на поздовжні смужки, що розміщені краніально до маткових труб. Поздовжні смужки фіксували на гачках у проточній камері з попереднім навантаженням10 мН. Камера перфузувалася зі швидкістю 0,7 мл/хв аерованим розчином Кребса такого складу (в ммоль/л): NaCl — 132; KCl — 4,7; NaH_2PO_4 — 1,4; $NaHCO_3$ — 16,3; $CaCl_2$ — 2,5; $MgCl_2$ — 1,05; глюкоза-6,5. Аерацію розчину здійснювали карбогеном (газова суміш 5 % CO_2 / 95 % O_2) [1]. Після попереднього навантаження здійснювали адаптацію ізольованих препаратів до стабілізації фазних скорочень не менше 40 хв, після чого протягом 20 хв реєстрували вихідні спонтанні скорочення ізольованих смужок.

Вихідне тонічне скорочення викликали за допомогою розчину Кребса із додаванням до нього гормону окситоцин (гормон гіпоталамуса є ініціатором пологів) у концентрації 0,1 МО/мл протягом 20 хв. Потім на фоні констриктора додавали до буферного фізіологічного розчину досліджувану речовину в концентраціях 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4} моль/л.

Під час експерименту реєстрували скоротливу активність міометрія та вимірювали п'ять основних параметрів скорочення-розслаблення: серед горизонтальних («часових») параметрів, що вимірювалися в секундах, — тривалість фази скорочення (АВ) і розслаблення (ВС),

Таблиця 1

Похідні броміди імідазо[1,2-а]азепінію

Основна формула	Шифр структури	Радикали	
		R1	R2
	IFT_000193	– H	п– Cl
	IFT_000177	– H	п– NO_2
	IFT_000233	– H	п– F
	IFT_000176	– H	п– OCH_3
	IFT_000178	– H	п– CH_3
	IFT_000198	– H	п– C_6H_5
	IFT_000209	– OCH_2CH_3	п– H
	IFT_000197	– OCH_2CH_3	п– OCH_2CH_3
	IFT_000199	– OCH_2CH_3	п– C_6H_5
	IFT_000200	– OCH_2CH_3	п– F
	IFT_000203	– OCH_2CH_3	п– Cl
	IFT_000208	– OCH_2CH_3 м– OCH_3	п– OCH_3

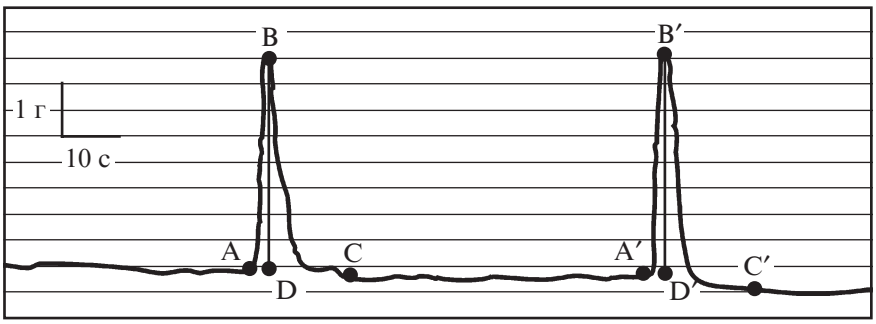


Рис. 1. Оригінальна механограма окремих маткових скорочень

інтервал між циклами скорочень (Ca′) та тонус з одиницею вимірювання в міліметрах ртутного стовпчика (мм Hg), а також один вертикальний («енергетичний») параметр — амплітуду скорочення (BD, мм Hg) (рис. 1) [3].

Експеримент проведено за умов дотримання вимог біоетики згідно з Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин (Страсбург, 1986).

Результати дослідження та їх обговорення

У попередніх дослідженнях нами було вивчено токолітичну активність однозаміщених похідних імідазо[1,2-a]азепінію, а саме структури з радикалами в параположенні другого бензольного кільця (R2 — Cl (IFT_000193), F (IFT_000233), NO_2 (IFT_000177), CH_3 (IFT_000178), OCH_3 (IFT_000176), C_6H_5 (IFT_000198)). За аналізом одержаних результатів, було виявлено найефективнішу сполуку, що за концентрації 10^{-7} моль/л знижувала тонус маткових скорочень майже на 30 % [2]. Наступна серія експериментів передбачала дослідження аналогічних структур з введеним у параположення першого бензольного кільця $–OCH_2CH_3$ радикалом, а також порівняння їх активності зі сполукою, що має лише оксіетильний радикал у вищезгаданому положенні.

Серед досліджуваних сполук не було відмічено чітко вираженої тенденції до зниження амплітуди (BD, див. рис. 1) маткових скорочень на фоні окситоцинової констрикції (0,1 МО/мл). Максимально цей параметр зменшувала сполука IFT_000208 — на 26,8 %. Наявність в її структурі одного оксіетильного та двох оксиметильних радикалів приводить до значного впливу на амплітуду маткових скорочень порівняно з монозаміщеними аналогами. Так, для сполуки з оксиметильним радикалом (IFT_000176) зовсім не відмічено впливу на амплітуду маткових скорочень, тимчасом як сполука з одним оксіетильним радикалом мала незначний вплив на цей параметр (максимальне зниження амплітуди скорочення досягло 14 %). Одержані дані свідчать про підсилення впливу на силу скорочень гладком'язових структур міометрія оксіетильного радикала, введеного в структуру оксиметильного радикала.

Амплітуда скорочення за наявності одного радикала в положенні R2 майже не змінювалася з нагромадженням концентрації (табл. 2).

При введенні оксіетильного радикала в структуру з галогеновим радикалом (IFT_000203, IFT_000200) й ароматичним (IFT_000199) відмічається значне зростання амплітуди скорочення із наростанням концентрації досліджуваних сполук, а для інших тенденція інертного впливу на цей параметр зберігається сталою, незважаючи на оксіетильний радикал.

Ефективне збільшення часу фази скорочення (AB, див. рис. 1) викликала сполука IFT_000199 з двома радикалами, тимчасом як структури-аналоги достовірно не змінювали цей показник, наприклад сполука IFT_000209 зменшувала інтервал скорочення, а IFT_000198 на цей параметр не впливала.

На параметр часу фази скорочення структури з радикалом у положенні R2 та з воднем у положенні R1 впливали по-різному, зокрема сполука IFT_000177 викликала поступове збільшення вказаного інтервалу, для сполук IFT_000193 та IFT_000198 було відмічено поступове зменшення цього параметра при збільшенні концентрації досліджуваної речовини у розчині. Не змінювали достовірно вищезгаданий горизонтальний параметр сполуки IFT_000233, IFT_000176, IFT_000178.

При введенні в структуру оксіетильного радикала не змінювався вплив на час фази скорочення для сполук з галогеновими радикалами. Тенденція до зменшення зберігалася для сполуки з радикалом хлору, а при введенні фтору збільшувався часовий інтервал одразу при додаванні до розчину Кребса досліджуваної речовини в концентрації 10^{-7} моль/л. Сполука з фенільним й оксіетильним радикалами (IFT_000199), порівняно зі структурними аналогами (IFT_000209, IFT_000198), проявила протилежну дію на час фази скорочення, який вона збільшувала.

Час фази розслаблення (DC, див. рис. 1) при концентрації 10^{-7} моль/л збільшували сполуки IFT_000200, IFT_000233, IFT_000198 (рис. 2).

Таблиця 2

Амплітуда скорочення ізольованих поздовжніх смужок рогів матки щурів за попередньої констрикції окситоцином 0,1 МО/мл та за різних нагромаджувальних концентрацій досліджуваних речовин (мм Hg), n=4

Шифр сполуки	Вихідні дані на констрикцію Ок 0,1 МО/мл	Концентрація досліджуваної сполуки, моль/л		
		10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
IFT_000209	0,3980±,0101	0,3030±0,0308	0,2900±0,0349	0,3400±0,0037
IFT_000197	0,2210±0,0083	0,2360±0,0041	0,2250±0,0044	0,2480±0,0070
IFT_000233	0,727±0,055	0,785±0,100	0,619±0,082	0,818±0,400
IFT_000200	0,0450±0,0036	0,225±0,047	0,269±0,060	0,259±0,064
IFT_000193	0,430±0,050	0,5130±0,0398	0,4710±0,0368	0,4730±0,2043
IFT_000203	0,0970±0,0170	0,127±0,015	0,287±0,044	0,255±0,030
IFT_000178	0,683±0,056	0,659±0,015	0,676±0,061	0,586±0,062
IFT_000176	0,424±0,036	0,467±0,045	0,460±0,046	0,424±0,051
IFT_000208	1,038±0,150	0,81±0,21	0,664±0,200	0,759±0,360
IFT_000198	0,2790±0,0262	0,3580±0,0505	0,3490±0,0615	0,2760±0,0514
IFT_000199	0,1200±0,0067	0,1650±0,0010	0,1740±0,0121	0,1990±0,0167
IFT_000177	0,262±0,031	0,161±0,029	0,199±0,038	0,233±0,036

Поступове збільшення інтервалу фази розслаблення зі збільшенням концентрації досліджуваної речовини у розчині Кребса було характерно для сполук IFT_000200, IFT_000176, IFT_000233, IFT_000177. Несуттєве збільшення цього показника та відсутність його збільшення з ростом концентрацій досліджуваних сполук були характерними для сполук з оксіетильним радикалом — IFT_000209, IFT_000197, IFT_000199, IFT_000203, а аналогічні сполуки із заміщеним R2 радикалом і воднем у положенні R1 значно збільшували час фази розслаблення (майже вдвічі для сполук IFT_000177, IFT_000233, IFT_000178).

Введення до структури оксіетильного радикала приводило до стабільного збільшення інтервалу між скороченнями сполукою IFT_000208, зокрема максимальне збільшення досягло 10 разів. Сполука IFT_000209 збільшувала інтервал між циклами скорочення з підвищенням нагромаджувальної концентрації досліджуваної речовини у розчині Кребса. Для п'яти структур, а саме IFT_000199, IFT_000177, IFT_000233, IFT_000176, IFT_000198, було відмічено тенденцію до збільшення інтервалу між циклами маткових скорочень при концентрації досліджуваної речовини у розчині 10^{-7} моль/л та її подальшим зниженням зі збільшенням нагромаджувальної концентрації досліджуваної речовини.

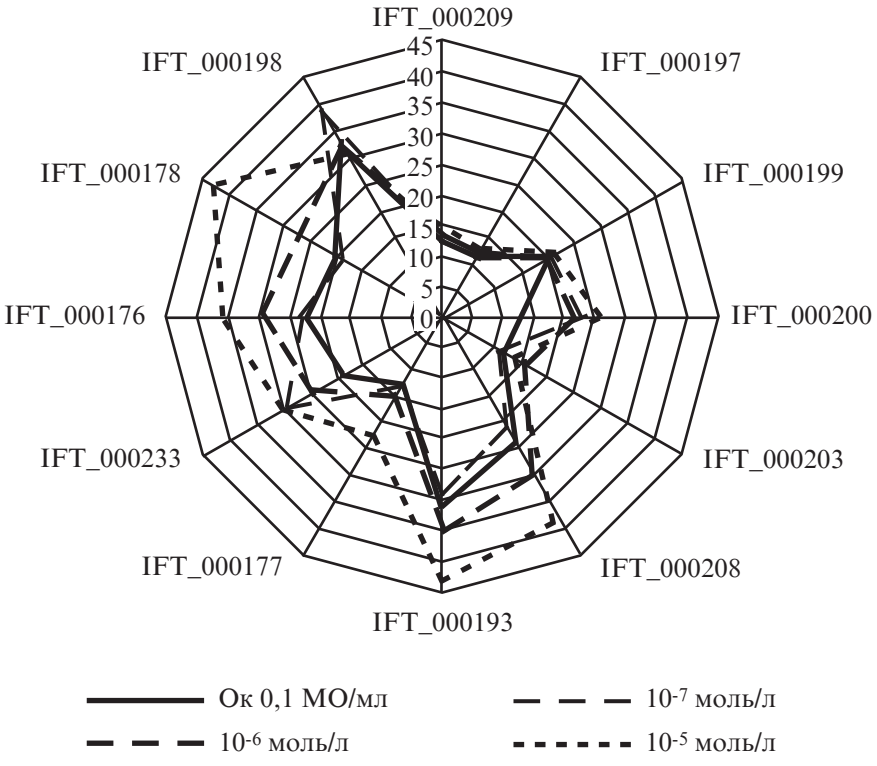


Рис. 2. Тривалість фази розслаблення (с) ізольованих смужок рогів матки щура на фоні попередньої констрикції окситоцином (0,1 МО/мл) та за різних нагромаджувальних концентрацій досліджуваних речовин (n=4)

Таблиця 3

Інтервал між циклами скорочення (с) ізольованих поздовжніх смужок рогів матки щура, n=4

Шифр сполуки	Вихідні дані на констрикцію Ок 0,1 МО/мл	Концентрація досліджуваної сполуки, моль/л		
		10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
IFT_000209	2,6	5,1	4,8	6,3
IFT_000197	5	5	5,6	6,3
IFT_000233	9,8	23,6	23,5	18,1
IFT_000200	9,4	7,7	9,7	9,7
IFT_000193	10,3	13	15,9	9,7
IFT_000203	6,3	4,9	16,2	12,1
IFT_000178	11,9	12	13,2	8,5
IFT_000176	5,8	8,6	8,5	8,2
IFT_000208	11,7	26,2	83,2	112,2
IFT_000198	12,8	16,2	14,5	13,7
IFT_000199	5,2	6,7	5,8	5,3
IFT000177	15,1	27,4	11	7,3

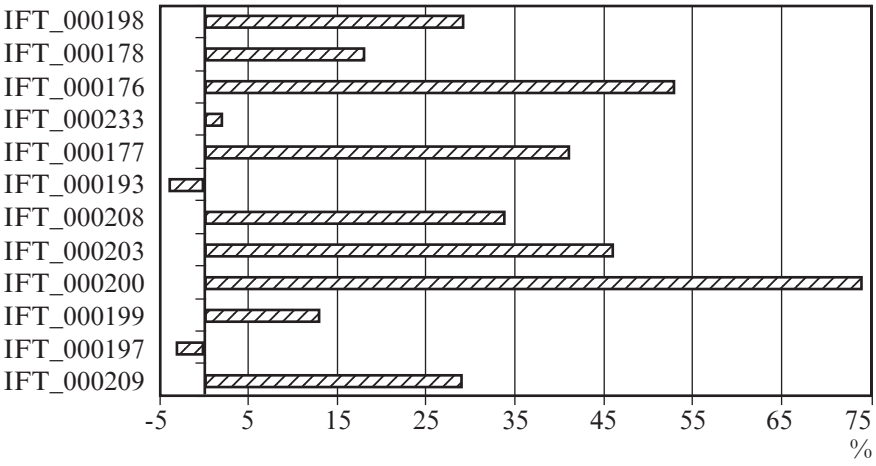


Рис. 3. Максимальне зниження тонусу при нагромаджувальній концентрації досліджуваної речовини 10^{-5} моль/л, n=4

Для всіх інших сполук відмічається неоднозначний вплив на вищезгаданий часовий параметр, а його зміна не прив'язана до концентрацій досліджуваних речовин у розчині Кребса (табл. 3).

Ефективне зниження тонусу (більше ніж на 50 %) було характерне для двох структур IFT_000208 та IFT_000200, а для IFT_000193, IFT_000197 відмічена тенденція до збільшення тонусу порівняно зі значеннями констриктора (рис. 3). У будові двох структур присутній оксиметильний радикал (параположення другого бензольного кільця), саме це й може зумовлювати наявність даного впливу на скоротливу активність міометрія.

Висновки

1. Шляхом конструювання молекул змінюється їх біологічна активність, зокрема їхні утеролітичні властивості.

2. Посилення токолітичної активності проявляється при введенні в структуру оксіетильного та двох оксиметильних радикалів (IFT_000208), сполука знижує амплітуду скорочення та подовжує інтервал між скороченнями.

3. В результаті модифікації похідних бромідів імідазо[1,2-а]азепінію було встановлено, що сполука IFT_000208, яка має три радикали (оксиетильний та два оксиметильних), ефективно змінює два «горизонтальних» (тонус, інтервал між скороченнями) й один «вертикальний» (амплітуда скорочення) параметри, що може свідчити про вплив цих радикалів на певні структурні одиниці клітин міометрія.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Эксперименты* на изолированных препаратах гладких мышц / Р. Блаттнер, Х. Классен, Х. Денерт, Х. Деринг : пер. с англ. – М. : Мир, 1983. – 208 с.

2. *Геращенко І. В.* Токолітична активність похідних імідазо[1,2-а]азепінію / І. В. Геращенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 6 (31). – С. 37–41.

3. *Экспериментальное* (доклиническое) изучение лекарственных препаратов, воздействующих на мускулатуру матки / С. М. Дороговоз, И. М. Рыженко, Г. В. Зайченко, А. Г. Цыпкун // Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова – К. : Авіценна, 2001. – С. 460–470.

4. *Мохорт М. А.* Сучасний стан терапії передчасних пологів та пошук активних токолітиків (огляд літератури та власних досліджень) / М. А. Мохорт, І. В. Геращенко // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 31–39.

5. *US Patent* N 6340678 4,4-difluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzoazepine derivatives and drug compositions containing them / A. Matsuhisa, T. Murakami, S. Sakuda [et al.]. – 01.02.2002.

6. *Ozmen S.* Tocolytics for preterm labour: RHL commentary (last revised: 27 January 2006) / S. Ozmen. – The WHO Reproductive Health Library; Geneva : World Health Organization, 2006 (http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/complications/preterm_birth/socom/en/index.html)

7. *US Patent* N 8404690 Piperazine-2-carboxamide derivatives / P. Page, C. Jorand-Lebrun; Th. Russell, M. Schwarz. – 26.03.2013.

УДК 615.256;615.3
М. А. Мохорт, І. В. Геращенко
АНАЛІЗ ТОКОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-А]АЗЕПІНІЮ

На фоні демографічного спаду кожна окрема вагітність є цінною та важливою, саме тому зусилля спрямовуються на збереження та народження здорової дитини. Проблема передчасних пологів є актуальною для кожної країни, незважаючи на її економічне становище. Існують різні шляхи розв'язання цієї проблеми, один із них — це фармакологічна корекція передчасних маткових скорочень. Серед великого арсеналу токолітичних препаратів сьогодні відсутній препарат, який, маючи високу ефективність, був би безпечним для матері та плода, що в основному пов'язано з неселективною дією медикаментів. Саме тому є актуальним пошук нових безпечних і селективних за своєю дією токолітичних препаратів. Нами було здійснено скринінгові дослідження серед похідних імідазо[1,2-а]азепінію на ізольованих поздовжніх смужках рогів матки щурів у стадії статевого циклу — діеструс. За результатами досліджень була виділена сполука-лідер під шифром IFT_000208, яка ефективно змінює два «горизонтальних» (тонус, інтервал між скороченнями) та один «вертикальний» (амплітуда скорочення) параметри.

Ключові слова: похідні імідазо[1,2-а]азепінію, поздовжні смужки рогів матки щурів, токолітична активність.

UDC 615.256;615.3
M. A. Mokhort, I. V. Herashchenko
ANALYSIS OF THE TOCOLYTIC ACTIVITY OF DERIVATIVES OF IMIDAZO[1,2-A]AZEPINE

Against the background of demographic decline every pregnancy is valuable and important. The efforts should be directed to preserve and deliver a healthy baby. The problem of premature birth is important for every country regardless of its economic status. There are different ways to solve this problem, namely one of them is the pharmacological correction of premature uterine contractions. In spite of a great number of available tocolytic drugs there is no one safe for both mother and fetus, mainly because of their nonselective effect. It is necessary to find new safe tocolytic drugs which are selective by their action. We have implemented screening study among derivatives of imidazo[1,2-a] azepine on isolated longitudinal strips of uterine horns of rats under sexual cycle — diestrus. As a result there was selected a compound leader under the designation IFT_000208, which effectively changes the two "horizontal" (tone, the interval between contractions) and one "vertical" (amplitude decrease) parameters.

Key words: derivatives of imidazo[1,2-a]azepine, longitudinal strips of rat uterine horns, tocolytic effect.

УДК 581.9(477):616-022.854

В. В. Родінкова, *канд. біол. наук*

ОСНОВНИЙ АЕРОПАЛІНОЛОГІЧНИЙ СПЕКТР МІСТ ЦЕНТРАЛЬНОЇ, ПІВДЕННОЇ ТА СХІДНОЇ УКРАЇНИ

Вінницький національний медичний університет

Аеропалінологічне спостереження у різних природно-кліматичних регіонах України сьогодні є актуальним для вітчизняних науковців-екологів і гігієністів [1]. Адже кількість хворих на сезонну алергію (поліноз) українців визнана однією з найбільших у Європі, а видовий спектр і розповсюдження чинників цієї алергії — пилку рослин і спор грибів — характеризується чіткою регіональністю [2]. Сьогодні в Україні вже зроблено чимало практичних кроків з визначення спектра регіональних алергенів для певної місцевості. Так, аеробіологічні спостереження проводились різними методами та у різний час у Києві, Вінниці, Запоріжжі, Львові, Одесі. Наразі постійний аеробіологічний моніторинг запроваджено у Вінниці, Києві, Запоріжжі та Львові [1; 3–5]. Односезонні спостереження були проведені за підтримки фармацевтичної компанії MSD (Merck Sharp and Doum) у найбільш густонаселених містах Сходу та Півдня України у 2010 р. Під час цих спостережень був організований аеромоніторинг у Полтаві, Одесі, Донецьку, Дніпропетровську та Сімферополі. Паралельно, поза проектом, спостереження за пилком проводили у Вінниці, що дало змогу одночасно порівняти аеробіологічні спектри шести українських міст. Аеропалінологічне дослідження такого масштабу здійснювалось в Україні вперше. Його метою стало визначення аеропаліноспектра густонаселених міст Центру, Півдня та Сходу України.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося у двох містах лісостепу — у Вінниці та Полтаві, у чотирьох містах степової зони — Донецьку, Дніпропетровську, Одесі та Сімферополі. Термін дослідження — з 1 березня по 15 жовтня 2010 р. Вибір пунктів спостереження зумовлений передбачуваною перед дослідом ймовірною різноманітністю пилкового спектра у містах цих двох зон, які покривають більшість території сучасної України [6].

Робота була виконана у лабораторії аероалергенних методів дослідження Вінницького національного медичного університету за підтримки фармацевтичної фірми Merck Sharp and

Doum (MSD) та Імунологічного дослідницького інституту Нової Англії IRINE (США) у 2010 р.

Зразки повітря відбирали стандартним волюметричним методом за допомогою пробовідбірників ударного типу «Буркард» (Burkard trap) у цілодобовому режимі. У кожному місті прилад був встановлений на даху певного лікувального закладу згідно з вимогами Європейського аеробіологічного товариства [7]. У всіх пунктах спостереження було відібрано по 34 щотижневих зразки повітря. Кожен із зразків був поділений на 7 однакових фрагментів, що відповідали 1 добі відбору проб повітря, та проаналізований під світловим мікроскопом зі збільшенням у 400 разів. Ідентифікація пилкових зерен (п. з.) проводилася за програмою Pollen Identification Key [8] Французької національної мережі аеробіологічного моніторингу (RNSA) та за атласом пилку Європейської частини СРСР [9]. При обробці даних щодо пилкування окремих палінологічних груп рослин використовувались потужності Європейської аероалергенної мережі (EAN), побудовані на базі програмного пакета SPSS [10].

Тривалість палінаційного періоду рослин кожного роду та родини *Poaceae* визначали вирахуванням відсотка від загальної кількості зібраних за сезон п. з. певної палінологічної категорії. За нормами, прийнятими у EAN, сезон пилкування рослини починається того дня, коли кількість її пилку у повітрі становить 1 % від загальної суми зібраних упродовж року п. з. Закінченням сезону вважається день, коли кількість зібраного за сезон пилку досягає 95 %. Піком пилкування вважається найвище значення концентрації п. з. у кубометрі повітря, зафіксоване для описуваної палінологічної категорії впродовж сезону.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняння масивності пилкування у різних містах показало, що найінтенсивніший пилковий дощ під час сезону 2010 р. спостерігався у Полтаві та у Вінниці — по 24 та 23 % від загальноукраїнської суми відповідно (рис. 1).

Донецьк, Дніпропетровськ та Одеса мали приблизно однакову кількість зібраних за сезон п. з. і частку у 14 %. Найбіднішим пилковим дощем характеризувався Сімферополь, де було зібрано лише 11 % від суми п. з. (див. рис. 1).

Порівнюючи аеропалінологічні характеристики різних міст України, бачимо, що паліноспектри всіх досліджуваних міст є подібними. У всіх із них спостерігалася літньо-осіння хвиля пилкування. У чотирьох із досліджуваних міст — Дніпропетровську, Донецьку, Одесі та Сімферополі — основним компонентом пилкового дощу сезону 2010 р. із різними часткаами були п. з. амброзії (*Ambrosia*). Усі ці міста розташовані у степовій зоні України. У Дніпропетровську та Сімферополі п. з. *Ambrosia* становили більше половини річного пилкового навантаження: 59 та 57 % відповідно. У Полтаві амброзія посіла друге, у Вінниці — сьоме місця.

Іншими пилкопродуцентами літньо-осінньої хвилі, що посідали провідні позиції у паліноспектрі кожного з міст, були кропива дводомна (*Urtica dioica*), група рослин роду щириця/родини лободові (*Amaranthus*/Chenopodiceae), полин (*Artemisia*) (табл. 1).

Такий важливий алергенний компонент повітряного контенту, як п. з. Poaceae, посідав з 4-го по 9-те місце за інтенсивністю палінації в усіх містах, крім Полтави, де тонконогові займали 11-ту позицію. Серед типових представників літньо-осінньої хвилі пилкування, які мали менш інтенсивну палінацію в Україні й увійшли до спектра більшості міст, були рослини родин Айстрові *(Asteraceae),* крім полину й амброзії, п. з. яких ідентифікуються окремо) [8], гречкові *(Polygonaceae),* конопляні *(Cannabaceae),* розоцвіті *(Rosaceae)* та подорожник *(Plantago).*

Як бачимо, більшість рослин, що знаходяться на вищих щаблях за інтенсивністю пилкування в українських містах, є представниками трав'янистої флори (див. табл. 1). Проте у містах лісостепової зони частка п. з. дерев і трав є приблизно однаковою, що збігається із клімато-географічним положенням цих міст.

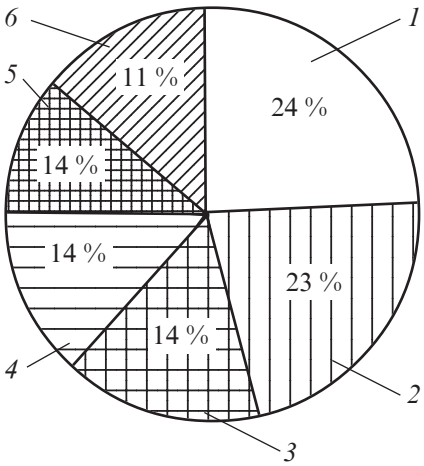


Рис. 1. Інтенсивність сумарного пилкового дощу у пунктах спостереження, 2010 р.: *1* — Полтава; *2* — Вінниця; *3* — Донецьк; *4* — Дніпропетровськ; *5* — Одеса; *6* — Сімферополь

На відміну від другої хвилі, перша, весняна, або весняно-літня, палінаційна хвиля була мало вираженою у Дніпропетровську та, особливо, у Сімферополі (див. табл. 1). Якісний спектр арбореальної палінофлори, як і трав'янистої, був подібним у всіх містах, проте мав ширшу, ніж у трав'янистих рослин, номенклатуру. Відрізнялися лише характеристики інтенсивності пилкування. Серед основних пилкопродуцентів цього періоду — береза *(Betula)*, дуб *(Quercus)*, клен *(Acer)*, ясен *(Fraxinus)*, в'яз *(Ulmus)*, сосна *(Pinus spp.)*, волоський горіх *(Juglans regia)*, граб звичайний *(Carpinus betulus)*, вільха *(Alnus spp.)*, тополя *(P. tremula + P. alba)*. Звичною для паліноспектрів усіх міст була шовковиця *(Morus)*. Проте у Вінниці, Донецьку й Одесі у 2010 році вона не увійшла до двадцятки найінтенсивніших пилкопродуцентів.

Найінтенсивнішим пилкопродуцентом арбореальної флори у більшості пунктів аероспостереження, крім Дніпропетровсь-

Таблиця 1

Порівняльна характеристика
аеропалінологічного спектра міст України, 2010 р.

Вінниця		Полтава		Дніпропетровськ		Донецьк		Одеса		Сімферополь	
Аеропалінологічна категорія	% за рік	Аеропалінологічна категорія	% за рік	Аеропалінологічна категорія	% за рік	Аеропалінологічна категорія	% за рік	Аеропалінологічна категорія	% за рік	Аеропалінологічна категорія	% за рік
Кропива дводомна *(Urtica dioica)*	32	Береза *(Betula spp.)*	28	Амброзія *(Ambrosia)*	59	Амброзія *(Ambrosia)*	26	Амброзія *(Ambrosia)*	40	Амброзія *(Ambrosia)*	57
Береза *(Betula spp.)*	24	Амброзія *(Ambrosia)*	17	**Щириця/Лободові *(Amaranthus/ Chenopodiaceae)***	6	Береза *(Betula spp.)*	23	Тополя *(P. tremula + P. alba)*	11	**Щириця/Лободові *(Amaranthus/ Chenopodiaceae)***	6
Вільха *(Alnus spp.)*	12	Кропива дводомна *(Urtica dioica)*	12	Кропива дводомна *(Urtica dioica)*	6	Тополя *(P. tremula + P. alba)*	16	Береза *(Betula spp.)*	8	Полин *(Artemisia)*	5
Тонконогові *(Poaceae)*	4	Дуб *(Quercus spp.)*	6	Полин *(Artemisia)*	5	**Щириця/Лободові *(Amaranthus/ Chenopodiaceae)***	6	**Щириця/Лободові *(Amaranthus/ Chenopodiaceae)***	7	Тонконогові *(Poaceae)*	5
Полин *(Artemisia)*	4	Тополя *(P. tremula + P. alba)*	6	Айстрові *(Asteraceae)*	5	Кропива дводомна *(Urtica dioica)*	5	Кропива дводомна *(Urtica dioica)*	7	Кропива дводомна *(Urtica dioica)*	3
Тополя *(P. tremula + P. alba)*	3	Вільха *(Alnus spp.)*	5	Тополя *(Populus alba)*	4	В'яз *(Ulmus spp.)*	5	Полин *(Artemisia)*	5	Конопляні *(Cannabaceae)*	3
Амброзія *(Ambrosia)*	3	**Щириця/Лободові *(Amaranthus/ Chenopodiaceae)***	3	Тонконогові *(Poaceae)*	3	Полин *(Artemisia)*	4	Тонконогові *(Poaceae)*	4	Волоський горіх *(Juglans regia)*	3
Ясен *(Fraxinus spp.)*	2	Полин *(Artemisia)*	3	Конопляні *(Cannabaceae)*	2	Ясен *(Fraxinus spp.)*	2	Айстрові *(Asteraceae)*	3	Айстрові *(Asteraceae)*	2
Граб звичайний *(Carpinus betulus)*	3	В'яз *(Ulmus spp.)*	3	Береза *(Betula spp.)*	2	Тонконогові *(Poaceae)*	2	Конопляні *(Cannabaceae)*	3	Ясен *(Fraxinus spp.)*	2
Щириця/Лободові *(Amaranthus/ Chenopodiaceae)*	2	Сосна *(Pinus spp.)*	3	Шовковиця *(Morus spp.)*	2	Волоський горіх *(Juglans regia)*	2	Волоський горіх *(Juglans regia)*	2	Подорожник *(Plantago spp.)*	2
Сосна *(Pinus spp.)*	2	Тонконогові *(*Poaceae*)*	3	Подорожник *(Plantago spp.)*	2	Дуб *(Quercus spp.)*	2	Гречкові *(Polygonaceae)*	1	Береза *(Betula spp.)*	2
Волоський горіх *(Juglans regia)*	2	Ясен *(Fraxinus spp.)*	3	Гречкові *(Polygonaceae)*	1	Конопляні *(Cannabaceae)*	1	Подорожник *(Plantago spp.)*	1	Дуб *(Quercus spp.)*	2
Айстрові *(Asteraceae)*	2	Конопляні *(Cannabaceae)*	2	Клен *(Acer spp.)*	1	Гречкові *(Polygonaceae)*	1	В'яз *(Ulmus)*	1	Тополя *(P. tremula + P. alba)*	1

Закінчення табл. 1

Вінниця		Полтава		Дніпропетровськ		Донецьк		Одеса		Сімферополь	
Аеропалінологічна категорія	% за рік	Аеропалінологічна категорія	% за рік	Аеропалінологічна категорія	% за рік	Аеропалінологічна категорія	% за рік	Аеропалінологічна категорія	% за рік	Аеропалінологічна категорія	% за рік
Гречкові *(Polygonaceae)*	1	Верба *(Salix spp.)*	1	Ясен *(Fraxinus spp.)*	1	Граб *(Carpinus)*	1	Граб *(Carpinus)*	1	Шовковиця *(Morus)*	1
Конопляні *(Cannabaceae)*	1	Шовковиця *(Morus)*	1	Дуб *(Quercus spp.)*	1	Вільха *(Alnus spp.)*	1	Ясен *(Fraxinus)*	1	Молочайні *(Euphorbiaceae)*	1
Клен *(Acer spp.)*	1	Гречкові *(Polygonaceae)*	1	Сосна *(Pinus spp.)*	1	Подорожник *(Plantago spp.)*	1	Вільха *(Alnus)*	1	Розоцвіті, трав'янисті *(Rosaceae, herba)*	1
Ліщина *(Corylus avellana)*	1	Розоцвіті, трав'янисті *(Rosaceae, herba)*	1	В'яз *(Ulmus spp.)*	1	Сосна *(Pinus spp.)*	1	Сосна *(Pinus spp.)*	1	Сосна *(Pinus spp.)*	1
В'яз *(Ulmus spp.)*	1	Розоцвіті, дерев'янисті *(Rosaceae, arbor.)*	1	Волоський горіх *(Juglans regia)*	<1	Верба *(Salix spp.)*	1	Дуб *(Quercus spp.)*	<1	Платан *(Platanus)*	1
Дуб *(Quercus spp.)*	1	Волоський горіх *(Juglans regia)*	1	Вільха *(Alnus spp.)*	<1	Розоцвіті, дерев'янисті *(Rosaceae, arbor.)*	<1	Олива *(Olea)*	<1	Клен *(Acer spp.)*	1
Подорожник *(Plantago spp.)*	1	Подорожник *(Plantago spp.)*	1	Граб *(Carpinus)*	<1	Розоцвіті, трав'янисті *(Rosaceae, herba)*	<1	Ліщина *(Corylus)*	<1	Кипарисові *(Cupressaceae)*	1

ка та Сімферополя, була береза (див. табл. 1). Другу-шосту позиції у п'яти містах посідала тополя. Лише у Сімферополі вона була на тринадцятому місці. На середніх позиціях за масивністю пилкування був ясен. На високих місцях — третьому та шостому — у паліноспектрах Вінниці та Полтави визначалася вільха. Сімферополь не мав вільхи у першій двадцятці паліноспектра, а у Дніпропетровську, Донецьку й Одесі вона посідала 19, 15 та 16-те місця відповідно. Дуб був присутнім у паліноспектрах усіх міст. Але якщо у Полтаві він посідав четверте місце, то у Вінниці в 2010 р. — тільки 19-те. Так само, здебільшого у другій десятці, у паліноспектрах усіх міст був присутній волоський горіх. Лише у Сімферополі він обіймав нетипово високу сьому позицію, а у Донецьку й Одесі був десятим. Важливий продуцент алергенного пилку граб звичайний був відсутнім серед найактивніших пилкопродуцентів Полтави та Сімферополя. Він обіймав дев'яте місце за масивністю пилкування у Вінниці, 14-те — у Донецьку й Одесі та був замикаючим, 20-м, у Дніпропетровську. Від 6-ї у Донецьку до 18-ї у Вінниці змінювалися позиції в'яза у паліноспектрі досліджуваних міст. Він був відсутнім лише у переліку найактивніших пилкопродуцентів Сімферополя. Мало, але здебільшого у другій десятці, коливалась і позиція сосни: її п. з. увійшли до найактивніших складників аеропаліноспектра усіх досліджуваних міст. Клен був представлений у другій десятці пилкопродуцентів тільки у Вінниці, Дніпропетровську та Сімферополі. Ліщина входила до першої двадцятки паліноспектра лише двох міст: Вінниці й Одеси. Вільха була представлена у паліноспектрах Полтави та Донецька.

Паліноспектр Вінниці 2010 р. є типовим для цього міста, що підтверджено багаторічними дослідженнями [3]. Тому номенклатуру пилкопродуцентів інших міст, що у більшій частині збігається між собою і з Вінниць-

кою, можна вважати такою, що відповідає дійсній аеропалінологічній ситуації кожного з пунктів спостережень. Нетиповими для загальноукраїнського спектра рослин, але такими, що відповідають кліматичним особливостям пункту спостереження, вважаємо п. з. оливи *(Olea)* в Одесі та п. з. платана *(Platanus)*, рослин родин бальзамінові *(Balsaminaceae)*, кипарисові *(Cupressaceae)*, молочайні *(Euphorbiaceae)* у Сімферополі, які увійшли до списку наймасовіших пилкопродуцентів названих міст (див. табл. 1).

Висновки

Таким чином, паліноспектри усіх міст, де проводилось аероспостереження, є подібними. У чотирьох із шести досліджуваних міст спостерігається дві хвилі пилкування рослин — веснянолітня, представлена пилком дерев, та літньо-осіння — представлена пилком трав'янистих рослин. У Дніпропетровську та Сімферополі масивність першої хвилі є низькою. Найінтенсивніший пилковий дощ під час сезону 2010 р. спостерігався у Полтаві та у Вінниці — містах лісостепової зони.

Основним компонентом пилкового дощу у містах України є п. з. трав. Це пилок амброзії, кропиви, полину, групи рослин роду щириця/родини лободових, злакових трав, трав'янистих представників родини складноцвіті. У всіх містах степової зони лідером паліноспектра за інтенсивністю пилкового дощу є амброзія.

Серед дерев'янистої аеропалінофлори України переважають п. з. берези, тополі, дуба, ясеня, в'яза, волоського горіха, клена, вільхи, сосни та граба звичайного. Нетиповими для загальноукраїнського спектра, але такими, що відповідають кліматичним особливостям пункту спостереження, вважаємо визначені п. з. оливи *(Olea)* в Одесі та п. з. платану (*Platanus*), рослин родин бальзамінові *(Balsaminaceae)*, кипарисові *(Cupressaceae)*, молочайні *(Euphorbiaceae)* у Сімферополі. Знання спектра та термінів пилкування алергенних рослин у певних містах є ефективним засобом контролю полінозів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ковтуненко І. М.* Палінологічний календар для п'яти домінуючих таксонів рослин м. Києва протягом періоду дворічних спостережень (2007–2008 рр.) / І. М. Ковтуненко, Я. П. Маркевич, О. І. Турос // Гігієна населених місць. – 2009. – № 53. – С. 60–66.

2. *Питання* поширеності та економічної ефективності лікування алергійних захворювань органів дихання в Україні / Б. М. Пухлик, Є. М. Дитятківська, І. В. Гогунська, Т. Ю. Холоденко // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2012. – № 2. – С. 5–7.

3. *Родінкова В. В.* Календар пилкування основних алергенів у Вінниці: що треба знати, щоб себе від полінозу захищати / В. В. Родінкова // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 15 (425). – С. 18–20.

4. *Моніторинг* пилку амброзії у м. Запоріжжі протягом 2005–2007 років / О. Б. Приходько, Т. І. Ємець, В. І. Павліченко, О. Д. Кузнєцова // Довкілля та здоров'я. – 2008. – № 3. – С. 30–32.

5. *Свідрак К.* Кількісна динаміка пилку *Artemisia* і *Ambrosia* в повітрі м. Львова та поза його межами / К. Свідрак, Н. Калинович, Н. Воробець // Біологічні Студії / Studia Biologica. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 123–134.

6. *Україна.* Навчальний атлас / [гол. ред. атласу Ф. В. Зузук]. – К. : Головне управління геодезії, картографії та кадастру при Кабінеті Міністрів, 1998. – С. 32–33.

7. *Galán C. S.* Minimum requirements to manage aerobiological monitoring stations included in a national network involved in the EAN / C. S. Galán, G. Frenguelly // International Aerobiology Newsletter. – 2011, Dec. – N 72. – P. 1.

8. *The pollen* content of the air identification key [Електронний ресурс]: Réseau National de Surveillance Aérobiologique / Sulmont Gerard. – Bordeaux, 2008. – 1 CD-ROM. – Назва з етикетки диска.

9. *Куприянова Л. А.* Пыльца двудольных растений флоры Европейской части СССР / Л. А. Куприянова, Л. А. Алешина. – Л. : Наука, 1978. – Т. 2. – 184 с.

10. *EAN* EPI (European Pollen Information) URL [Electronic Resource]. – Mode of access : https://ean.polleninfo.eu/Ean/en/home. – Title from the screen.

УДК 581.9(477):616-022.854

В. В. Родінкова

ОСНОВНИЙ АЕРОПАЛІНОЛОГІЧНИЙ СПЕКТР МІСТ ЦЕНТРАЛЬНОЇ, ПІВДЕННОЇ ТА СХІДНОЇ УКРАЇНИ

Питання проведення аеропалінологічного спостереження у різних регіонах України є нагальними для вітчизняних науковців. Тому метою дослідження стало визначення аеропаліноспектра міст Центру, Півдня та Сходу України. Зразки повітря відбирали стандартним волюметричним методом за допомогою апарата «Буркард» з березня по вересень 2010 р. Найінтенсивніший пилковий дощ спостерігався у містах лісостепової зони — у Вінниці та Полтаві. Основним компонентом пилкового дощу у містах були п. з. трав. Це п. з. амброзії, кропиви, полину, групи рослин роду щириця/родини лободових, злаків, представників родини складноцвіті. Серед дерев'янистої аеропалінофлори України переважали п. з. берези, тополі, дуба, ясеня, в'яза, волоського горіха, сосни. Пилковий спектр міст України є подібним. Його знання запобігає полінозу.

Ключові слова: аеропалінологічні спостереження, пилковий дощ, поліноз.

UDC 581.9(477):616-022.854

V. V. Rodinkova

THE AEROPALYNOLOGICAL SPECTRUM IN THE CITIES OF THE CENTRAL, SOUTHERN AND EASTERN UKRAINE

The problem of the aerobiological observation performing in different regions of Ukraine is important for domestic scientists. The purpose of the study was to determine pollen spectrum in the cities of Central, South and Eastern Ukraine. Air sampling was performed by volumetric method using Burkard trap from March to September 2010. Most intense pollen rain was observed in the cities of Vinnitsa and Poltava forest-steppe zone. Pollen grains of herbal plants constitute a main volume of the pollen rain for all cities. There were pollens of ragweed, nettle, mugwort, Amaranthus/Chenopodiaceae group; representatives of the Grass and Aster families. Arboreal group was represented by birch, poplar, oak, ash, elm, walnut, pine pollen grains. Pollen variety of different Ukrainian cities is similar. The knowledge of pollen spectrum can assist in hay fever control.

Key words: aeropalynological observation, pollen rain, hay fever.

УДК 579.881.11:576.895.421:577.213

О. Б. Семенишин, *канд. мед. наук,*
О. З. Зарічна,
В. А. Дацюк*

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ В РЕАЛЬНОМУ ЧАСІ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ РИКЕТСІЙ ГРУПИ КЛІЩОВИХ ПЛЯМИСТИХ ГАРЯЧОК

ДУ «Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України»,
**ДУ «Одеський обласний лабораторний центр Державної санітарно-епідеміологічної служби України»*

Рикетсії належать до збудників «нових інфекцій» та «інфекцій, що повертаються». За даними ВООЗ, у різних країнах світу відзначається активізація природних осередків ендемічних рикетсіозів, що потребує впровадження ефективного епідеміологічного нагляду за ними. Значну частину природно-осередкових рикетсіозів становлять інфекції, викликані збудниками групи кліщових плямистих гарячок (ГКПГ), які спричиняють у людей захворювання різної тяжкості, характеризуються поліморфною симптоматикою, розповсюджені на ендемічних для кожного виду територіях і поширені в усьому світі. Рикетсії ГКПГ мають статус виду класичних патогенів, нових патогенів, рикетсій з недоведеною патогенністю для людини та кандидатів у нові види, кількість яких постійно збільшується.

З точністю до виду ідентифікувати рикетсійні інфекції можна тільки за допомогою лабораторних методів, проте незважаючи на їх різноманітність, залишається актуальною проблема швидкої та високочутливої діагностики. Сьогодні одним із перспективних, але недостатньо розроблених підходів до підвищення ефективності лабораторної діагностики рикетсій ГКПГ та епідеміологічного нагляду за ними є використання технологій, що базуються на молекулярно-генетичних методах досліджень, таких як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), яка ефективно доповнює спектр традиційних методів, що використовуються в діагностиці.

Найбільш раціональним та ефективним є застосування ПЛР для виявлення мікроорганізмів, які важко культивувати у лабораторних умовах, а також мікроорганізмів, яким властиві висока антигенна різноманітність, що характерно власне для рикетсій ГКПГ. Застосування «золотого стандарту» ідентифікації збудника інфекційного захворювання, а саме виділення чистої культури патогену, в рикетсіології є складним і не завжди досяжним, оскільки мікроорганізми, що належать до порядку *Rickettsiales*, є облігатними внутрішньоклітинними паразитами, нездатними рости на штучних живильних середовищах. Інші способи встановлення етіологічного діагнозу в рикетсіології також не завжди достовірні. Серологічний метод не є досить точним, оскільки для рикетсій характерні численні та виражені перехресні серологічні реакції як між собою, так і з зовсім неспорідненими мікроорганізмами, наприклад *Proteus spp.* і *Legionella spp.* Клінічна картина захворювання найчастіше варіабельна і не має виражених диференційних критеріїв для кожного конкретного рикетсіозу.

Перевагами методу ПЛР є висока специфічність, яка грунтується на унікальності нуклеотидних послідовностей рикетсійних геномів, чутливість, універсальність процедури, простота і зручність проведення аналізу, можливість виявлення відразу кількох патогенів у одній пробі за умови наявності в реакційній суміші кількох пар відповідних праймерів (мультиплексна ПЛР). Застосування методу ПЛР в реальному часі (ПЛР-РЧ) дозволяє проводити виявлення продуктів ампліфікації в процесі реакції та вести кількісний облік нуклеїнових кислот. Подібний підхід дозволяє відмовитися від стадії електрофорезу, що призводить до різкого зменшення ймовірності контамінації досліджуваних проб продуктами ампліфікації, а також знизити вимоги до ПЛР-лабораторії.

Враховуючи наведене, сьогодні виникла нагальна необхідність застосування молекулярно-генетичних методів діагностики при дослідженні поширення рикетсій ГКПГ в Україні з метою підтвердження раніше отриманих даних і визначення повного спектра видів рикетсій, їх резервуарів і переносників, і територій, де циркулюють певні збудники.

Мета роботи — визначити поширення рикетсій ГКПГ і видовий склад їх потенційних переносників у південному регіоні України шляхом вивчення зараженості іксодових кліщів методом ПЛР-РЧ з використанням групо- та видоспецифічних праймерів.

Матеріали та методи дослідження

Методом ПЛР-РЧ досліджено 3352 екземпляри (155 проб) іксодових кліщів 6 видів: *Ixodes ricinus* Linn., *Dermacentor reticulatus* Fabr., *Dermacentor marginatus* Sulz., *Hyalomma plumbeum* Pan., *Rhipicephalus sanquineus* Lat., *Rhipicephalus rossicus* Jak., — зібраних на території 76 населених пунктів 19 адміністративних районів Одеської області в період 2010–2012 рр. Для виділення ДНК-зразків використовували комерційні набори реактивів Ultra Clean™ Tissue & Cells DNA Isolation Kit та Ultra Clean™ Microbial DNA Isolation Kit (MO BIO Laboratories, Inc., USA). Виділену ДНК використовували для проведення ПЛР-РЧ з наборами групоспецифічних праймерів — для детекції рикетсій ГКПГ: прямий RR1595F (5'-GCCGGGGAGTTGTCCAATTATCA-3') та зворотний RR1722R (5'-CCGCCGACAAGAGCAGTTT-3'), з наборами видоспецифічних праймерів — для детекції *Rickettsia conorii*: прямий For (5'-ACACATGCTGCCGAGTTACG-3') та зворотний Rev (5'-AATTGTAGCACTACCGTCTAAGGT-3 (Sigma-Aldrich, Germany), що ампліфікують фрагмент гена *ompB.* Проводили ПЛР-РЧ в об'ємі реакційної суміші 20 мкл, що містила 0,25 мкМ кожного праймера, SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (1X), 3 мкл виділеної ДНК. Ампліфікацію проводили на циклері Rotor-Gene™ 6000 у такому режимі послідовно зв'язаних програм: 94 °С — 3 хв, 94 °С — 5 с (50 циклів), 60 °С — 30 с [1]. Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення Thermal Cycler System. Статистичну обробку результатів досліджень, внесених до бази даних, проводили з використанням комп'ютерного програмного забезпечення EpiInfo™ для Windows (Version 3.5.1) та Excel [2], карти створені з застосуванням програмного забезпечення Quantum GIS/1.6.0/.

Результати дослідження та їх обговорення

Сьогодні відомості про розповсюдження патогенів ГКПГ в Україні не є повними. На території південного регіону України виявлялися інфікованість переносників рикетсіями ГКПГ і формування імунного прошарку серед населення, що свідчить про циркуляцію збудників на цих територіях [3]. Поширення середземноморської або марсельської плямистої гарячки, викликаної *R. conorii,* досліджували на Кримському півострові у зв'язку зі спалахом цієї інфекції серед людей у 1996–2001 рр. Внаслідок виявлення інфікованих рикетсіями кліщів-переносників і серопозитивних випадків серед здорового населення, станом на 2011 р. в Одеській області зареєстровано 12 ензоотичних територій з марсельської гарячки [4]. Видовий склад іксодових кліщів на території Причорномор'я налічує 16 представників, з яких високу чисельність нині зберігають 3 види: *I. ricinus* (44,8 %), *D. marginatus* (19,9 %), *R. rossicus* (10,2 %). Інші види, такі як *D. reticulatus*, *H. plumbeum*, *I. crenulatus*, *I. hexagonus*, *Rh. sanquineus*, *I. apronophorus*, *I. redicorzevi*, *I. lividus*, *I. frontalis*, трапляються з різною частотою [5].

Вперше в Україні методом ПЛР-РЧ досліджено 155 проб (3352 екз.) іксодових кліщів 6 видів: *I. ricinus* — 42 проби (685 екз.), *D. reticulatus* — 28 проб (1273 екз.), *D. marginatus* — 46 проб (633 екз.), *H. plumbeum* — 15 проб (380 екз.), *Rh. sanquineus* — 9 проб (209 екз.), *Rp. rossicus* — 13 проб (172 екз.), зібраних фахівцями Одеської обласної СЕС у період 2010–2012 рр. у трьох ландшафтно-епідеміологічних зонах: Придністерській (північна та північно-західна частини), центральній та Дунайсько-Дністерському межиріччі Причорноморської низовини.

Специфічні ділянки ДНК рикетсій ГКПГ виявлено у 51 пробі — (32,9±3,7) % шести видів кліщів: *I. ricinus* — 14 проб — (27,5±3,5) % від загальної кількості позитивних проб на ГКПГ і (33,3± ±3,7) % від кількості досліджених проб кліщів даного виду; *D. reticulatus* — 9 проб — відповідно (17,6±3,0) та (32,1±3,7) %; *D. marginatus* — 21 проба — (41,2 ±3,9) та (45,7±4,0) %; *Rp. rossicus* — 4 проби — (7,8±2,1) та (30,8±3,6) %; *H. plumbeum* — 2 проби — (3,9±1,5) та (13,3±2,7) %; *Rh. sanquineus* — 1 проба — (2,0±1,1) та (11,1±2,5) %, зібраних на території 15 районів області (рис. 1).

Окрім найвищих ($p<0,05$) показників спонтанної зараженості кліщів *D. marginatus* рикетсіями ГКПГ, встановлено також і найширший їх територіальний розподіл. Інфіковані кліщі цього виду виявлені у 9 районах, розташованих у Придністерській зоні та Дунайсько-Дністерському межиріччі. Не менш поширені на території області й інфіковані рикетсіями ГКПГ кліщі виду *I. ricinus* — у 5 районах, що знаходяться

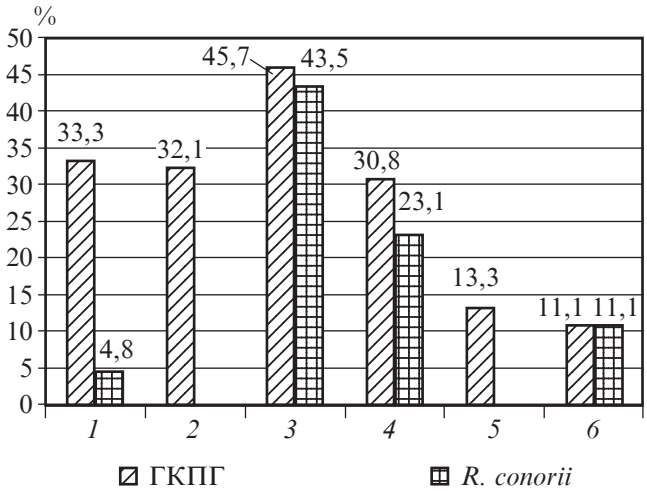


Рис. 1. Виявлення в іксодових кліщах ДНК рикетсій групи кліщових плямистих гарячок та *R. conorii* методом полімеразної ланцюгової реакції (відсоток від кількості досліджених проб кліщів): *1 — I. ricinus; 2 — D. reticulatus; 3 — D. marginatus; 4 — Rp. rossicus; 5 — H. plumbeum; 6 — Rh. sanquineus*

у Придністерській і центральній ландшафтно-епідеміологічних зонах та у Дунайсько-Дністерському межиріччі. Специфічні ділянки ДНК рикетсій ГКПГ у кліщах виду *D. reticulatus* виявлено на території чотирьох районів у Придністерській зоні та Дунайсько-Дністерському межиріччі. Значно менше територіальне поширення інфікованих кліщів родів *Rp. rossicus* — у двох районах, *H. plumbeum* — у двох районах, *Rh. sanquineus* — в одному районі, що територіально знаходяться у центральній зоні та Дунайсько-Дністерському межиріччі (рис. 2).

Таким чином, у трьох видів іксодових кліщів групоспецифічні ділянки ДНК рикетсій ГКПГ виявлено в усіх ландшафтно-епідеміологічних зонах Одеської області. Важливо, що на території деяких районів зараженість рикетсіями ГКПГ зареєстрована відразу у двох видів кліщів — *D. marginatus* та *I. ricinus*, а також *D. reticulatus* і *I. ricinus*, що вказує на існування тут полівекторних осередків кліщових рикетсіозів. Підтверджено результати досліджень попередніх років [3] про значне розповсюдження рикетсій ГКПГ на території Одеської області.

Рис. 2. Поширення рикетсій групи кліщових плямистих гарячок на території Одеської області

Отримані результати участі вищевказаних видів іксодових кліщів у циркуляції рикетсій ГКПГ узгоджуються з гіпотезою про те, що в міжепізоотичний період збудники КПГ можуть перебувати в кліщах родів *Rhipicephalus, Dermacentor*, *Hyalomma*, *Ixodes*, які слугують їх природними резервуарами та переносниками, а також з даними російських дослідників, які виявляли ДНК рикетсій ГКПГ та виділяли культури патогенних для людини збудників від кліщів трьох родів *(Dermacentor*, *Heamaphisalis* та *Ixodes)* у природних осередках цих інфекцій [6].

З метою ідентифікації патогенних для людини видів рикетсій з ГКПГ, насамперед *R. conorii* — збудника марсельської плямистої гарячки, методом ПЛР-РЧ проведено поглиблене дослідження позитивних проб кліщів. Специфічні ділянки ДНК *R. conorii* виявлено у 26 пробах іксодових кліщів (що становить (51,0±4,0) % від кількості позитивних проб на ГКПГ і (16,8±3,0) % — від загальної кількості досліджених проб) трьох видів: *I. ricinus* — 2 проби (відповідно (3,9±1,6) % від кількості позитивних проб на ГКПГ і (4,8± ±1,7) % — від кількості досліджених проб кліщів даного виду), *D. marginatus* — 20 проб (відповідно (39,2±3,9) та (43,5±4,0) %), *Rp. rossicus* — 3 проби (відповідно (5,9±1,8) та (23,1±3,4) %), *Rh. sanquineus* — 1 проба (відповідно (2,0±1,1) та (11,1± ±2,5) %), зібраних на території 10 районів області (див. рис. 1).

Видова структура природно заражених *R. conorii* кліщів, а також їх територіальний розподіл дещо відрізнялися від таких при виявленні рикетсій ГКПГ. Найчастіше ($p<0,05$) специфічні ділянки ДНК *R. conorii* виявлялись у пробах кліщів *D. marginatus* — у восьми районах Придністерської зони та Дунайсько-Дністерського межиріччя. Інфікованість збудником марсельської гарячки кліщів інших видів *(I. ricinus*, *Rp. rossicus*, *Rh. sanquineus)* встановлена лише у поодиноких районах (рис. 3). На території Придністерської зони специфічні ділянки ДНК *R. conorii* виявлено у двох видах кліщів — *D. marginatus* та *I. ricinus*, що підтверджує полівекторність природних осередків на цій території та вказує на зростання ризику інфікування людей.

Важливо відмітити, що саме завдяки використанню методу ПЛР-РЧ вдалося вперше у ландшафтах Причорноморської низовини ідентифікувати *R. conorii* у південного собачого кліща *Rh. sanquineus*, якого прийнято вважати основним переносником збудника марсельської гарячки у Середземноморському басейні [7]. Роль кліщів *D. marginatus* у трансмісії цього патогену вже доведена у подібних природно-кліматичних умовах Європи [7; 8]. Щодо інших видів іксодових кліщів, у яких виявлено ДНК збудника марсельської гаряч-

ки, то можна припустити, що вони в умовах приморського клімату є другорядними переносниками.

Зважаючи на отримані з використанням сучасних молекулярно-генетичних методів (ПЛР-РЧ) нові дані про поширення рикетсій ГКПГ та участь в їх трансмісії, крім *Rh. sanquineus*, іксодових кліщів інших видів, можна прогнозувати поширення на території України й інших видів рикетсій цієї групи, наприклад *R. slovaca*, *R. helvetica*, *R. raoultii,* переносниками яких на європейському континенті є саме кліщі *D. reticulatus*, *D. marginatus* та *I. ricinus* [9; 10]. Ця гіпотеза потребує детального вивчення та продовження досліджень із застосуванням сучасних високоспецифічних молекулярно-генетичних технологій.

Висновки

1. Застосування молекулярно-генетичних методів при вивченні поширення рикетсіозів підвищує ефективність їх виявлення та дає можливість ідентифікувати окремі види рикетсій.

Рис. 3. Поширення *R. conorii* на території Одеської області

2. Результати виявлення ДНК рикетсій ГКПГ в іксодових кліщах, зібраних на територіях південного регіону України, показали значне розширення ареалу розповсюдження цих збудників на територіях, раніше для них не притаманних, залучення в їх екологічні цикли іксодових кліщів 6 видів, у тому числі таких, як *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *I. ricinus*, *H. plumbeum*, *Rp. rossicus*, *Rh. sanquineus,* та наявність полівекторних природних осередків цих інфекцій.

3. Вперше завдяки використанню методу ПЛР-РЧ проведено ідентифікацію збудника марсельської гарячки в іксодових кліщах чотирьох видів — *Rh. sanquineus*, *D. marginatus*, *I. ricinus* та *Rp. rossicus* — і показано розширення ареалу цього збудника на нові території Півдня України, що вказує на зростання їх епідемічного ризику та дозволяє прогнозувати активізацію епідпроцесу марсельської гарячки на цих теренах.

4. Отримані результати вказують на необхідність подальшого проведення комплексних еколого-епідеміологічних досліджень з використанням методу ПЛР-РЧ з метою одержання кількісних та якісних характеристик поширення рикетсійних інфекцій на території України для вдосконалення протиепідемічних заходів і зниження ризику інфікування населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Richards A. L.* Real-Time Polymerase Chain Reaction Assays for Rickettsial Diseases / A. L. Richards // NATO Medical Surveillance and Response, Research and Technology Opportunities and Options : RTO HFM Symposium. Budapest, Hungary, 19–21 April 2004. – RTO-MP-HFM-108.

2. *EpiInfo*, a database and statistics program for public health professionals [Electronic resource] / A. G. Dean, T. G. Arner, G. G. Sunki [et al.] // Series EpiInfo, a database and statistics program for public health professionals. – Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2002. – Access mode : http://www.cdc.gov/epiinfo.

3. *Курганова І. І.* Характеристика епідемічного процесу марсельської гарячки в Україні у 1996–2010 роках / І. І. Курганова, Ю. О. Логінов, М. Т. Гафарова // Матеріали всеукраїнського семінару-наради з актуальних питань епіднагляду за вірусними та особливо небезпечними інфекціями. – Суми, 2011. – С. 65–67.

4. *Ензоотичні* території з особливо небезпечних природновогнищевих інфекційних хвороб в Україні та заходи їх профілактики : інформ. лист. – К., 2011. – С. 51–58.

5. *Русев И. Т.* Иксодовые клещи северо-западного Причерноморья и их роль в циркуляции возбудителей природноочаговых арбовирусных инфекций / И. Т. Русев // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2008. – № 2. – С. 82–100.

6. *Ecology* and molecular epidemiology of tick-borne rickettsioses and anaplasmose with natural foci in Russia and Kazakhstan / N. Rudakov, S. Shpynov, P. E. Fournier [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1078, N 10. – P. 299–304.

7. *Sexton D. J.* Spotted Fever Group Rickettsioses [Electronic resource] / D. J. Sexton, D. H. Walker // Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice ; ed. by R. L. Guerrant, D. H. Walker, P. F. Weller. – Elsevier Health Sciences, 2011. – P. 539–547. – Access mode : http://www.elsevier.com.

8. *Basic* Biology and Geographical Dastribution of Tick Species Involved in the Transmission of Animals Pathogens, Including Zoonoses [Electronic resource] / R. Farkas, A. Estrada-Pena, G. T. Jaenson [et al.] // Ticks and Tick-Borne Diseases: Geographical Distribution and Control Strategies in the Euro-Asia Region ; ed. by Mowafak Dauod Salman. CABI, 2013. – P. 6–26. – Access mode : http://www.cabi.org

9. *Rickettsia* slovaca and R. raoultii in Tick-borne Rickettsioses / Ph. Parola, C. Rovery, J. M. Rolain [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 15, N 7. – P. 1105–1108.

10. *Detection* of Rickettsia helvetica in Ixodes ricinus ticks collected from Pyrenean chamois in France [Electronic resource] / B. Davoust, C. Socolovschi, P. Revelli [et al.] // Ticks and Tick-borne Diseases. – Available online, 7 November 2012. – Access mode : http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.10.009

УДК 579.881.11:576.895.421:577.213

О. Б. Семенишин, О. З. Зарічна, В. А. Дацюк

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ В РЕАЛЬНОМУ ЧАСІ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ РИКЕТСІЙ ГРУПИ КЛІЩОВИХ ПЛЯМИСТИХ ГАРЯЧОК

Представлено результати вивчення поширеності рикетсій ГКПГ на території Одеської області з використанням методу ПЛР-РЧ. Для детекції рикетсій ГКПГ, у тому числі *R. conorii,* досліджено 3352 екземпляри іксодових кліщів 6 видів — *I. ricinus, D. reticulatus, D. marginatus, H. plumbeum, Rh. sanquineus, Rp. rossicus*, зібраних на території південного регіону України в період 2010–2012 рр. Виявлено значне розповсюдження рикетсій ГКПГ на нові території, розширення видового спектра їх переносників і наявність полівекторних осередків. Отримані результати вказують на необхідність подальшого проведення комплексних еколого-епідеміологічних досліджень з метою одержання кількісних та якісних характеристик природних осередків рикетсійних інфекцій на території України для вдосконалення протиепідемічних заходів і зниження ризику інфікування населення.

Ключові слова: полімеразна ланцюгова реакція, рикетсії, збудники групи кліщових плямистих гарячок, іксодові кліщі.

UDC 579.881.11:576.895.421:577.213

O. B. Semenyshyn, O. Z. Zarichna, V. A. Datsuk

PERSPECTIVES OF REAL-TIME POLYMERASE CHAIN REACTION FOR STUDY OF SPOTTED FEVER GROUP RICKETTSIAE

The results of the study of the prevalence of SFG rickettsiae in the Odessa region using PCR-RT are presented. For detection of SFG rickettsiae, including *R. conorii*, there were investigated 3352 specimens ixodes ticks of 6 species — *I. ricinus, D. reticulatus, D. marginatus, H. plumbeum, Rh. sanquineus, Rp. rossicus*, collected in the South region during the 2010–2012. A significant spread of SFG rickettsiae into new territory, expansion of the species range of carriers and availability of polivektor foci are revealed. The results indicate the need for further implementation of comprehensive ecological and epidemiological research in order to obtain qualitative and quantitative characteristics of natural foci rickettsiae infections in Ukraine to improve epidemic measures and reduce risk population.

Key words: polymerase chain reaction, rickettsiae, causative agents of spotted fever group, ixodes ticks.

УДК 577.115.3:636.92:616.37-036

О. О. Гопаненко

ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД МОНОАЦИЛГЛІЦЕРОЛІВ І ДІАЦИЛГЛІЦЕРОЛІВ ПЛАЗМИ КРОВІ КРОЛІВ ЗА ГОСТРОГО АРГІНІНОВОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Інститут сільського господарства Карпатського регіону НААН України, с. Оброшино, Пустомитівський р-н, Львівська обл.

В обміні ліпідів і жирних кислот в організмі людини та тварин велику роль відіграє підшлункова залоза [1]. На функціонування підшлункової залози та секрецію нею ензимів і гормонів впливають аліментарні та хімічні фактори [2]. Зокрема, за гострого аргінінового панкреатиту в плазмі крові щурів змінюється вміст окремих класів ліпідів [3].

Разом із тим, такі класи ліпідів, як моноацилгліцероли і діацилгліцероли, та їх жирнокислотні склади відіграють важливу роль у синтезі фосфоліпідів і тріацилгліцеролів тканин людини та тварин [4]. Від вмісту моноацилгліцеролів і діацилгліцеролів та їх жирнокислотних складів залежить функціональна активність синтезованих фосфоліпідів у клітинних мембранах [5].

Метою нашої роботи було встановити рівень і жирнокислотний склад суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами у плазмі крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту та його корекції згодовуваною лляною олією.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено в умовах віварію Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького на трьох групах (по 5 тварин у кожній) кролів-самців породи Сірий велетень живою масою 3,8–4,0 кг. Кролі контрольної, I та II дослідних груп протягом одного

місяця отримували стандартний гранульований комбікорм. Однак за цей період кролі II дослідної групи щодня отримували комбікорм з нанесеною на нього лляною олією в розрахунку 1 мл/кг живої маси. Крім того, за п'ять днів до завершення досліду для моделювання гострого панкреатиту кролям I та II дослідних груп інтраперитонеально у складі 2 мл фізіологічного розчину одноразово ввели L-аргінін дозою 4 г/кг живої маси [6]. Наприкінці досліду піддослідні кролі під ефірним наркозом були забиті шляхом декапітації. Матеріалом для досліджень служили зразки крові.

Усі втручання та забій тварин проводилися з дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей» (Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

У плазмі крові методом хроматографії в тонкому шарі силікагелю визначали концентрацію суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами. Виділену наведеним вище методом із плазми крові суміш моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами також піддавали швидкій переетерифікації для отримання метилових ефірів жирних кислот [7].

Для досліджень метилових ефірів жирних кислот використано газорідинний хроматографічний апарат "Chrom-5" (Laboratorni pristroye, Praha), який має колонку із нержавіючої сталі завдовжки 3700 мм і внутрішнім діаметром 3 мм. Колонку заповнювали Chromaton-N-AW, зернінням 0,120–0,140 мм, силанізованим гексаметилдисилізаном і покритим полідіетиленглікольадипінатом у кількості 10 %.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента [8]. Вираховували середні арифметичні величини (M), помилку середнього арифметичного (m) та вірогідність різниць між досліджуваними середньоарифметичними величинами (p). Зміни вважали вірогідними за $p<0,05$. Для розрахунків використано спеціальну комп'ютерну програму Microsoft Excel for Windows XP.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що в плазмі крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту, порівняно з інтактними кролями, є тенденція до зростання вмісту суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами — (0,320±0,011) проти (0,290±0,011) г/л ($p>0,05$), мабуть, з причини погіршення їх засвоєння. За згодовування лляної олії в плазмі крові кролів з гострим аргініновим панкреатитом, порівняно з інтактними кролями, проявляється тенденція до зменшення концентрації суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами — (0,260±0,011) проти (0,290±±0,011) г/л ($p>0,05$), можливо, тому що зростає їх перетворення у фосфоліпіди та тріацилгліцероли.

Разом із тим, виявлено, що в жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту, порівняно з інтактними кролями, зростає відносний вміст насичених і мононенасичених жирних кислот, але зменшується — поліненасичених (табл. 1). Відносний вміст насичених жирних кислот у суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові зростає за рахунок жирних кислот з парною (30,45 проти 25,85 %) та непарною (0,36 проти 0,27) кількістю вуглецевих атомів у ланцюгу, а мононенасичених — жирних кислот родин ω-7 (1,40 проти 1,26) і ω-9 (38,03 проти 35,50 %).

Відносна кількість поліненасичених жирних кислот у жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові досліджуваних кролів зменшується за рахунок жирних кислот родин ω-3 (12,64 проти 15,85 %) і ω-6 (17,12 проти 21,27 %). При цьому у жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів не змінюється відношення поліненасичених жирних кислот родини ω-3 до поліненасичених жирних кислот родини ω-6 (див. табл. 1). Водночас у жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові зменшується вміст більш довголанцюгових і більш ненасичених похідних ліноленової кислоти (1,43 проти 1,36), але не змінюється — ліноленової (0,48 проти 0,48).

У жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту, корегованого згодовуваною лляною олією, порівняно з інтактними кролями, зменшується відносний вміст мононенасичених жирних кислот, але зростає — поліненасичених (див. табл. 1). Відносний рівень мононенасичених жирних кислот знижується за рахунок жирних кислот родини ω-9 (31,19 проти 35,50 %). Відносна кількість поліненасичених жирних кислот у жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові збільшується з боку жирних кислот родин ω-6 (22,44 проти 21,27 %) і, особливо, ω-3 (19,02 проти 15,85 %). Відношення поліненасичених жирних кислот родини ω-3 до поліненасичених жирних кислот родини ω-6 при цьому не змінюється (див. табл. 1). Водночас у жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові не змінюється вміст більш довголанцюгових і більш ненасичених похідних ліноленової кислоти (0,48 проти 0,48), але зростає — лінолевої (1,30 проти 1,36).

Переважаючий відносний вміст насичених і мононенасичених жирних кислот у суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту може вказувати на покращання забезпечення тканин організму кролів енергетично більш цінними жирами. Навпаки, переважаючий відносний рівень поліненасичених жирних кислот у суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плаз-

Таблиця 1

Жирнокислотний склад суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів, % (M±m, n=5)

Жирні кислоти та їх код	Інтактні кролі	Кролі з гострим аргініновим панкреатитом	Кролі з гострим аргініновим панкреатитом, корегованим згодовуваною лляною олією
Каприлова, 8:0	0,300±0,015	0,390±0,015***	0,330±0,016
Капринова, 10:0	0,200±0,014	0,520±0,088***	0,240±0,013
Лауринова, 12:0	0,310±0,019	0,410±0,013***	0,330±0,016
Міристинова, 14:0	0,500±0,022	0,620±0,018***	0,540±0,021
Пентадеканова, 15:0	0,270±0,014	0,360±0,014***	0,300±0,011
Пальмітинова, 16:0	13,990±0,499	16,150±0,247***	14,290±0,492
Пальмітоолеїнова, 16:1	1,260±0,063	1,400±0,055	1,350±0,055
Стеаринова, 18:0	10,240±0,444	11,940±0,214***	9,770±0,400
Олеїнова, 18:1	35,370±1,397	37,880±1,290	31,100±1,445
Лінолева, 18:2	12,260±0,438	10,090±0,321***	12,700±0,397
Ліноленова, 18:3	5,160±0,188	4,110±0,135***	6,190±0,153***
Арахінова, 20:0	0,300±0,015	0,400±0,018***	0,200±0,016***
Ейкозаєнова, 20:1	0,120±0,007	0,150±0,008*	0,100±0,005*
Ейкозадієнова, 20:2	0,220±0,014	0,160±0,005***	0,240±0,016
Ейкозатрієнова, 20:3	1,320±0,075	0,970±0,041***	1,490±0,090
Ейкозатетраєнова (арахідонова), 20:4	4,670±0,204	3,750±0,098***	4,890±0,242
Ейкозапентаєнова, 20:5	1,090±0,075	0,800±0,025***	1,540±0,077***
Докозадієнова, 22:2	0,760±0,026	0,620±0,021***	0,810±0,024
Докозатрієнова, 22:3	0,780±0,028	0,620±0,020***	0,940±0,025***
Докозатетраєнова, 22:4	2,030±0,100	1,540±0,065***	2,310±0,099
Докозапентаєнова, 22:5	4,040±0,160	3,200±0,092***	4,980±0,155***
Докозагексаєнова, 22:6	4,800±0,186	3,910±0,109***	5,370±0,154*
Загальний відносний вміст жирних кислот	100,00	100,00	100,00
У т. ч.			
насичені	26,12	30,81	26,00
мононенасичені	36,76	39,43	32,54
поліненасичені	37,12	29,76	41,46
ω-3/ω-6	0,75	0,74	0,85

Примітка. * — p<0,02–0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001 порівняно з інтактними тваринами.

ми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту, корегованого згодовуваною лляною олією, може свідчити про покращання забезпечення тканин організму кролів більш цінними в біологічному та біологічно-функціональному сенсі жирами.

Переважання поліненасичених жирних кислот родини ω-3 над поліненасиченими жирними кислотами родини ω-6 у жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту, корегованого згодовуваною лляною олією, може свідчити про те, що в їх організмі відбувається синтез більш цінних і активних жирних кислот.

Висновки

1. У плазмі крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту є тенденція до зростання вмісту суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами (p>0,05). За згодовування лляної олії в плазмі крові кролів із гострим аргініновим панкреатитом проявляється тенденція до зменшення концентрації наведеного вище класу ліпідів (p>0,05).

2. У жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту зростає відносний вміст насичених і мононенасичених жирних кислот, але зменшується — поліненасичених (p<0,05–0,01). Водночас у жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами їхньої плазми крові зменшується вміст більш довголанцюгових і більш ненасичених похідних лінолевої кислоти (p<0,05).

3. У жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту, корегованого згодовуваною лляною олією, зменшується відносний вміст мононенасичених жирних кислот, але зростає — поліненасичених (p<0,05–0,01).

4. Вміст більш довголанцюгових і більш ненасичених похідних лінолевої кислоти у жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів за гострого аргінінового пан-

креатиту зменшується, а за гострого аргінінового панкреатиту, корегованого згодовуваною лляною олією, — зростає ($p<0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Чернобровий В. М.* Роль шлункової секреції в патогенезі хронічного панкреатиту / В. М. Чернобровий, І. В. Феджага // Буковинський медичний вісник. – 2008. – № 1 (12). – С. 156–162.

2. *Konturek S. J.* Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control / S. J. Konturek, J. Pepera, K. Zabielski [et al.] // Journal of Physiology and Pharmacology. – 2003. – Vol. 54, N 3. – P. 293–317.

3. *Привроцька І. Б.* Жирнокислотний склад ліпідів крові за гострого аргінінового панкреатиту у щурів / І. Б. Привроцька, О. С. Покотило // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2011. – № 4. – С. 19–24.

4. *Coleman R. A.* Mammalian triacylglycerol metabolism: synthesis, lipolysis, and signalling / R. A. Coleman, D. G. Mashek // Chemical Reviews. – 2011. – Vol. 111, N 10. – P. 6359–6386.

5. *Guo Y.* Lipid droplets at a glance / Y. Guo, K. R. Cordes, R. V. Farese [et al.] // Journal of Cell Science. – 2009. – Vol. 122, N 6. – P. 749-752.

6. *Іващук І. О.* Морфологічне та біохімічне обгрунтування деяких способів моделювання гострого деструктивного панкреатиту на дрібних лабораторних тваринах / І. О. Іващук, І. С. Давиденко, І. К. Морар // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – № 4 (38). – С. 40–45.

7. *Рівіс Й. Ф.* Кількісні хроматографічні методи визначення окремих ліпідів і жирних кислот у біологічному матеріалі / Й. Ф. Рівіс, Р. С. Федорук. – Львів : Сполом, 2010. – 109 с.

8. *Лопач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excel / С. Н. Лопач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Мартон, 2001. – 410 с.

УДК 577.115.3:636.92:616.37-036

О. О. Гопаненко

ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД МОНОАЦИЛГЛІЦЕРОЛІВ І ДІАЦИЛГЛІЦЕРОЛІВ ПЛАЗМИ КРОВІ КРОЛІВ ЗА ГОСТРОГО АРГІНІНОВОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Встановлено, що в плазмі крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту є тенденція до зростання вмісту суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами. За згодовування лляної олії в плазмі крові кролів з гострим аргініновим панкреатитом проявляється тенденція до зменшення концентрації наведених вище класів ліпідів. У жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту зростає відносний вміст насичених і мононенасичених жирних кислот, але зменшується — поліненасичених. У жирнокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцеролами плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту, корегованого згодовуваною лляною олією, зменшується відносний вміст мононенасичених жирних кислот, але зростає — поліненасичених.

Ключові слова: кролі, панкреатит, моноацилгліцероли, діацилгліцероли, жирні кислоти.

UDC 577.115.3:636.92:616.37-036

O. O. Hopanenko

FATTY ACID COMPOSITION OF MONOACYLGLYCEROLS AND DIACYLGLYCEROLS IN THE BLOOD PLASMA OF RABBITS WITH ACUTE ARGININE PANCREATITIS

It was found that there is a tendency to increase the content of the mixture of monoacylglycerols and diacylglycerols in the blood plasma of rabbits with acute arginine pancreatitis. And there is a tendency to reduce concentration of the above mentioned classes of lipids in the blood plasma of rabbits with acute arginin pancreatitis. The relative content of saturated and monounsaturated fatty acids increases but polyunsaturated fatty acids reduced in the fatty acid composition of the mixture of monoacylglycerols and diacylglycerols in the blood plasma of rabbits with acute arginine pancreatitis. In the fatty acid composition of the mixture of monoacylglycerols and diacylglycerols the relative content of monounsaturated fatty acids reduced but polyunsaturated fatty acids grows in the blood plasma of rabbits with acute arginine pancreatitis corrected by the linseed oil.

Key words: rabbits, pancreatitis, monoacylglycerols, diacylglycerols, fatty acids.

УДК 616-006-085:615.37

О. І. Горбач
Н. М. Храновська, *канд. біол. наук,*
О. В. Скачкова,
Р. І. Сидор
В. К. Позур, *д-р біол. наук, проф.*

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ХІМІОІМУНОТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН І НИЗЬКИХ ДОЗ ДОКСОРУБІЦИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Національний інститут раку, Київ
Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Вступ

Імунотерапія сьогодні вважається перспективним напрямом підвищення ефективності лікування хворих на злоякісні новоутворення. Проте результати клінічних випробовувань класичних методів імунотерапії залишаються незадовільними, що ставить перед дослідниками завдання пошуку нових підходів до підвищення її ефективності [1]. Останнім часом активно розвивається напрям комбі-

нованої хіміоімунотерапії (ХІТ), зокрема поєднання вакцинотерапії на основі дендритних клітин (ДК) і низьких доз хіміопрепаратів [2; 3]. Хіміотерапія та імунотерапія раніше, як правило, розглядалися як не пов'язані або, частіше, як антагоністичні форми лікування, але нині все більше уваги приділяють поєднанню цих двох підходів [4; 5].

Хіміопрепарати застосовують у метрономному режимі, що включає використання медикаментів низькими дозами щодня або кілька разів на тиждень протягом тривалого часу [6]. Низькі дози хіміопрепаратів істотно впливають на мікрооточення пухлини за рахунок антиангіогенного ефекту, а не на проліферативну активність пухлинних клітин [7]. Показано, що під впливом низьких доз хіміопрепаратів відбувається зменшення популяції $CD4^+CD25^+FoxP3^+$-клітин, які чинять імуносупресорну дію, внаслідок чого може значно посилюватися протипухлинний вплив вакцини [8]. Виходячи з цього, розробка ефективної схеми ХІТ є актуальною проблемою сучасної онкології.

Метою дослідження було розробити схему комбінованої ХІТ на основі ДК-вакцини та низьких доз доксорубіцину в експерименті та дослідити її вплив на ріст перещепленої пухлини і стан імунної системи мишей-пухлиноносіїв.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті використано 50 мишей лінії СВА, самці масою 18–22 г віком 1,5–2 міс., розведення віварію Національного інституту раку. Всі процедури з тваринами проводили з дотриманням принципів гуманності, викладених у директиві Ради Європейського Союзу 86/609/ЄС «Про зближення законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей» від 24 листопада 1986 р.

Як експериментальну пухлинну модель використовували лінію пухлинних клітин саркома-37 (С-37). Клітини вводили внутрішньом'язово в концентрації $2 \cdot 10^6$ клітин на тварину. В експерименті було застосовано два режими метрономного введення доксорубіцину (рис. 1).

Тварини були розподілені на такі групи:

— контрольна група (тварини з перещепленою С-37);

— ДК1 (тварини з С-37, що отримували тільки ДК-вакцину на 15, 18-ту та 22-гу добу після перещеплення пухлини);

— ДК2 (тварини з С-37, що отримували тільки ДК-вакцину на 23-тю, 26, 30-ту добу після перещеплення пухлини);

— DOX1 (тварини з С-37, що отримували доксорубіцин (доза 0,2 мг/кг) на 7, 8-му, 9, 10 та 11-ту добу після перещеплення пухлини);

— DOX2 (тварини з С-37, що отримували доксорубіцин (доза 2 мг/кг) на 7-му, 10, 13, 16, 19-ту добу після перещеплення пухлини);

— DOX1+ДК1 (рис. 1, *а*);

— DOX2+ДК2 (рис. 1, *б*).

ДК-вакцину вводили внутрішньовенно, $0{,}2 \cdot 10^6$ ДК на тварину, починаючи з 15-ї або 23-ї доби після перещеплення пухлини, тричі з інтервалом 3–4 доби (див. рис. 1). Протягом експерименту проводили заміри об'єму первинної пухлини у трьох проекціях з інтервалом у 2–3 доби, починаючи з 10-ї доби після перещеплення пухлинних клітин, та визначали її об'єм за формулою:

$$V=0{,}52D^3, \qquad (1)$$

де V — об'єм пухлини; 0,52 — коефіцієнт; D — діаметр пухлини, мм.

На 35-ту добу після перещеплення С-37 тварин девіталізували, брали біологічний матеріал для подальших імунологічних досліджень.

Отримання ДК-вакцини. Як джерела ДК використовували спленоцити інтактних сингенних

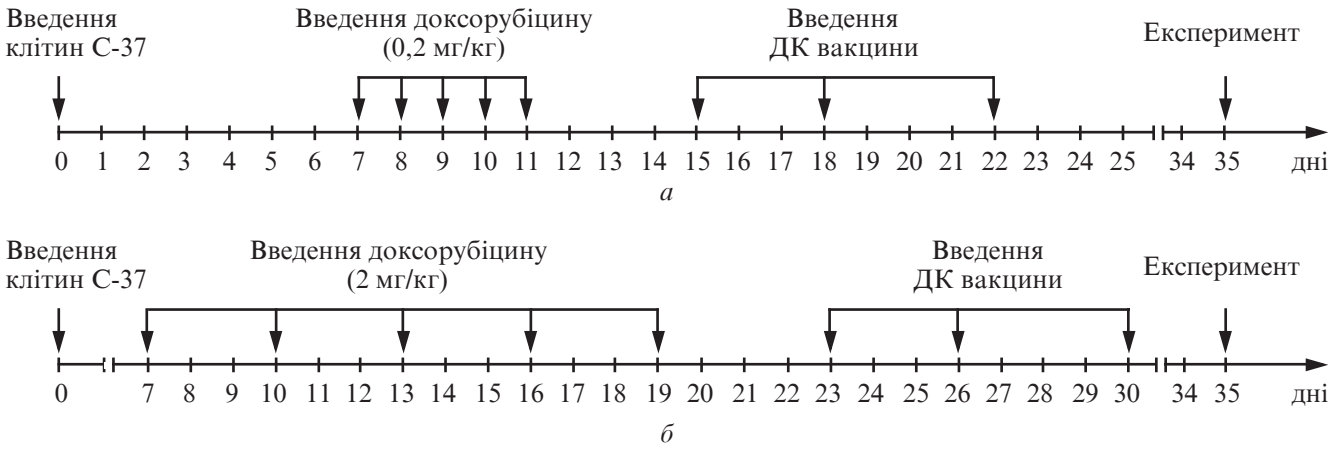


Рис. 1. Схема експерименту: *а* — схема ХІТ з доксорубіцином дозою 0,2 мг/кг; *б* — схема ХІТ з доксорубіцином дозою 2 мг/кг

мишей. Дендритні клітини отримували за методикою [10] з деякими модифікаціями. Усі маніпуляції з клітинами проводили з дотриманням правил асептики. Суспензію спленоцитів у концентрації $5 \cdot 10^6$/мл інкубували при 37 °С і 5 % CO_2 протягом доби в повному культуральному середовищі RPMI-1640. Клітини концентрували шляхом центрифугування протягом 15 хв при 1000 об/хв на градієнті щільності 14,5 % метризаміду. «Навантажували» ДК пухлинним антигеном так: клітини інкубували в концентрації $1 \cdot 10^6$/мл у середовищі RPMI-1640 протягом 4 год при 37 °С і 5 % CO_2 в присутності механохімічно активованих ліофілізованих пухлинних клітин. Потім ДК відмивали, доводили концентрацію до $1 \cdot 10^6$/мл і використовували як ДК-вакцини.

Імунологічні методи. Кількість активованих лімфоцитів селезінки окремих субпопуляцій визначали з використанням проточного цитофлуориметра та моноклональних антитіл (МкАТ) анти-CD69, -CD54 FITC (BD, США).

Функціональну активність природних кілерних клітин (ПКК) і цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ) селезінки мишей оцінювали з використанням проточного цитофлуориметра. Як неспецифічні клітини-мішені використовували лімфому мишей ОН-1, отриману з трансплантованої лімфоми, індукованої *B. megaterium*. Як специфічні клітини-мішені використовували клітинну лінію саркоми-37.

Показник фагоцитарної активності (ФА) спленоцитів визначали за допомогою проточної цитометрії на основі оцінки відносної кількості спленоцитів, що фагоцитували бактерії *St. aureus*, мічені флуоресцеїнаізотіоціанатом (ФІТЦ) [9].

Здатність спленоцитів до продукції активних форм кисню (АФК) визначали за допомогою проточної цитометрії в реакції взаємодії дигідродаміну 123 (ДГР 123) з перекисом водню і пероксинітритом, внаслідок якої утворюється флуоресцентна сполука (ділянка зеленого спектра). В результаті аналізу отримували показники спонтанної та стимульованої флуоресценції та розраховували коефіцієнт стимуляції (k=стимул. флуор./спонт. флуор.) окремо для нейтрофілів і моноцитів.

Усі проточноцитометричні дослідження проводили на приладі FACS Calibur (“Becton Dickinson”, США), який обладнаний двома лазерами (довжиною хвилі 488 та 625 нм) з використанням програми CellQuest-PRO для аналізу даних.

Статистичну обробку даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента для параметричних даних і критерію Манна — Уїтні для непараметричних даних. Для аналізу об’єму первинної пухлини використовували дисперсійний аналіз для повторних вимірів.

Дослідження виконували в рамках науково-дослідної роботи Національного інституту раку України за темою «Розробити метод специфічної та неспецифічної імунотерапії в експерименті та визначити показання до його застосування в комплексному лікуванні хворих на злоякісні новоутворення» (шифр теми — В.Н.14.01.07.122-10, № державної реєстрації 010U002206, 2010–2012 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що монотерапія DOX2 та комбінована XIT сприяють достовірному зменшенню об’єму первинної пухлини у тварин порівняно з контролем (рис. 2). Максимальний пригнічувальний вплив на ріст пухлини було зареєстровано у тварин, що одержували комбіновану XIT. Так, у тварин, які отримували XIT за схемою DOX1+ +ДК1, зафіксовано достовірне зменшення об’єму пухлини порівняно як з контролем ($p = 0{,}007$), так і монотерапією ДК1 ($p = 0{,}001$) та DOX1 ($p = 0{,}007$). Схожу тенденцію спостерігаємо у тварин, що одержували XIT за другою схемою — DOX2 + ДК2, у яких також відмічено статистично достовірне зменшення об’єму пухлини як порівняно з контролем ($p = 0{,}001$), так і монотерапією ДК-вакциною ($p = 0{,}00037$) і DOX дозою 2 мг/кг ($p = 0{,}011$). У тварин, що одержували ДК1, ДК2 та DOX1, не спостерігали статистично достовірного зменшення об’єму первинної пухлини.

Відповідно до одержаних даних, застосування двох схем XIT, а саме DOX1+ДК1 та DOX2+ +ДК2, однаковою мірою підвищує протипухлинну ефективність ДК-вакцини. Разом із тим відомо, що хіміотерапія не тільки сприяє елімінації регуляторних клітин-супресорів, але спричинює також певні негативні ефекти, а саме здатна негативно впливати на стан імунної системи. Тому для розробки найбільш ефективної схеми комбінованої XIT й обґрунтування рекомендацій для застосування в клініці ми дослідили стан імунної системи тварин-пухлиноносіїв після застосування комбінованої XIT.

Протипухлинна імунна відповідь залежить від функціонування як природної ланки імунітету (макрофаги та ПКК), так і специфічної ланки імунітету (цитотоксичні Т-лімфоцити та плазматичні клітини). Тому наступним завданням було дослідити цитотоксичну активність (ЦА) Т-лімфоцитів щодо алогенних клітин-мішеней С-37 і ЦА ПКК — щодо сингенних пухлинних клітин ОН-1.

Результати досліджень показали, що підвищення ЦА щодо сингенних клітин-мішеней спостерігали у тварин усіх груп,

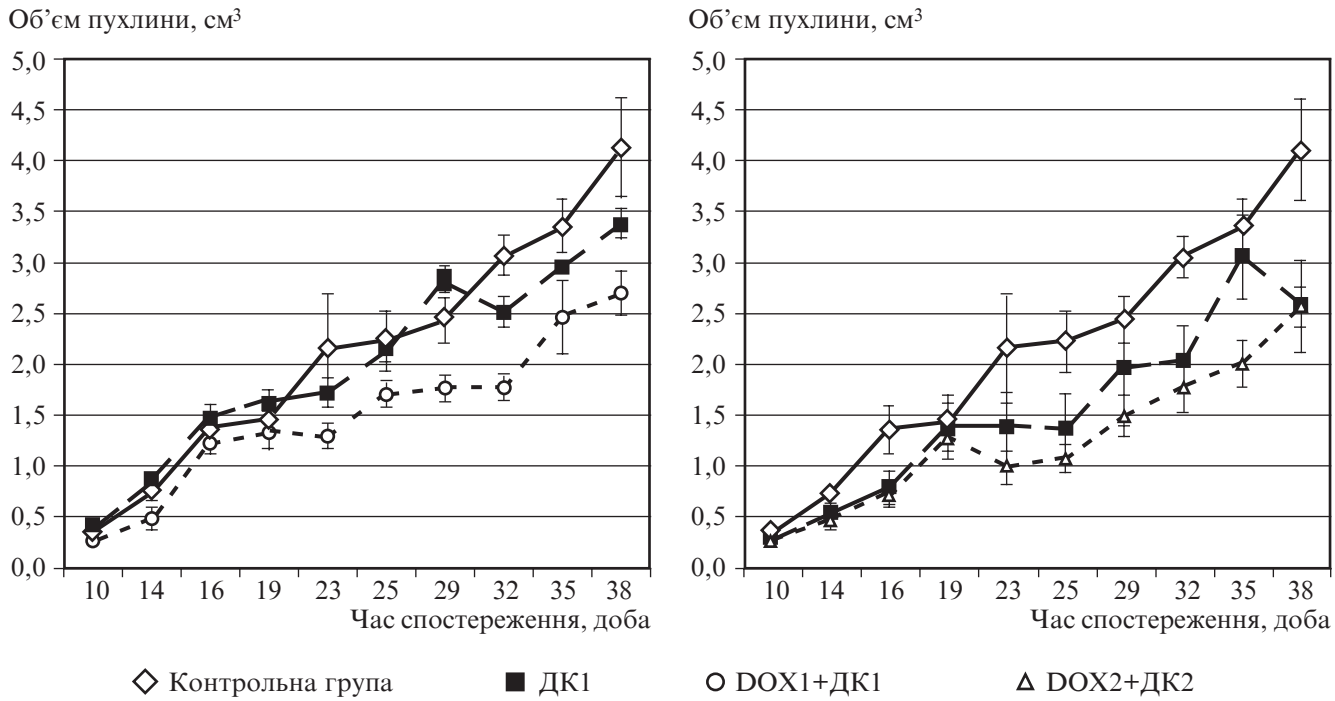


Рис. 2. Об'єм пухлини у мишей лінії СВА із саркомою-37, що одержували комбіновану хіміотерапію

найбільш істотно збільшувався цей показник у тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX1+ +ДК1, — до (59,33±9,00) проти (38,33±3,67) % у контролі (p=0,004). У тварин, які отримували ХІТ за схемою DOX2+ +ДК2, також відмічено статистично достовірне збільшення ЦА — до (48,67±2,60) % (p=0,049) порівняно з контролем.

При взаємодії ефекторних клітин з алогенними клітинами-мішенями відмічено статистично достовірне підвищення ЦА лише у тварин, що отримували ХІТ за схемою DOX1+ДК1, — до (48,67±5,33) проти (29,67± ±4,10) % у контрольній групі (p=0,018).

Як ранній маркер проліферації лімфоцитів використовували рівень експресії антигену CD69 на поверхні клітин. Виявлено, що кількість $CD69^+$-клітин збільшується у 4 рази в групі тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX1+ДК1 порівняно з групою тварин, що не отримувала терапію (p=0,017). У тварин, які отримували ХІТ за схемою DOX2+ДК2, не відмічено статистично достовірних змін у кількості $CD69^+$-клітин порівняно з контрольною групою.

Здатність клітин до діапедезу визначали за експресією молекули CD54 (ICAM-1) на поверхні клітин селезінки. Як відомо, молекула ICAM-1 експресується на поверхні Т-, В-лімфоцитів, макрофагів і ДК і, зв'язуючись з LFA, що експресується на поверхні ендотеліоцитів, сприяє проникненню клітин у місце запалення з кров'яного русла. У тварин, що одержували комбіновану терапію за схемою DOX1+ДК1, відмічено збільшення на 10 % кількості клітин, які експресують CD54 на своїй поверхні, порівняно з групою тварин, що не одержували терапію. Разом із тим, у тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX2+ДК2, не відмічено істотних змін у кількості $CD54^+$-клітин у селезінці порівняно з контрольною групою.

Фагоцитарна активність нейтрофілів і моноцитів є важливою характеристикою природної ланки протипухлинного імунітету. Після проведеного лікування ми спостерігали значне збільшення ФА нейтрофілів і моноцитів у тварин, що отримували комбіновану терапію за схемою DOX1+ДК1. При цьому істотних змін ФА фагоцитів у тварин, у яких застосовували ХІТ за схемою DOX2+ДК2, не спостерігали. Так, ФА нейтрофілів у тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX1+ДК1, збільшується на 16 % порівняно з контрольною групою (p= =0,044). Також у даній групі статистично достовірно збільшувалася ФА моноцитів — до (51,00±9,05) проти (7,67±2,85) % у контролі (p=0,003).

Головну роль у функціональній активності фагоцитів відіграє кисневий вибух, внаслідок якого генеруються активні форми кисню в системі НАДФН-оксидази [9]. Статистично достовірну відмінність продукції активних форм кисню зафіксовано тільки у тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX1+ +ДК1, а у тварин, у яких застосовували іншу схему ХІТ, істотних відмінностей досліджуваного показника порівняно з контрольними значеннями не спостерігали (рис. 3).

Так, коефіцієнт стимуляції продукції активних форм кисню нейтрофілами у тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX1+ДК1, збільшується на 77 % відповідно до контрольної групи (p=0,046). Аналогічно збільшувався коефіцієнт стимуляції у моноцитів на 63 % порівняно з групою тварин, що не одержували лікування (p=0,05).

Отже, застосування низьких доз доксорубіцину сприяє підвищенню ефективності ДК-вакцинотерапії, результатом чого є достовірне зменшення первинного об'єму перещепленої пухлини. Доза доксорубіцину 0,2 мг/кг не має негативного впливу на функціональний стан імунної системи, навпаки, деякою мірою навіть підсилює функціональну активність клітин імунної системи.

Таким чином, запропонована схема ХІТ показала високу протипухлинну активність та імуномодулюючу дію на організм пухлиноносія, що свідчить про доцільність її використання у подальших клінічних дослідженнях з метою профілактики розвитку рецидивів і метастазів.

Висновки

1. Комбінована ХІТ на основі ДК-вакцини та низьких доз доксорубіцину має суттєвий протипухлинний ефект при її застосуванні у тварин із перещепленою пухлиною.

2. Ескалація дози доксорубіцину не призводить до підвищення ефективності ХІТ. Найбільш оптимальним є комбінування ДК-вакцини та доксорубіцину дозою 0,2 мг/кг.

3. Використання доксорубіцину дозою 0,2 мг/кг у схемі ХІТ сприяє підвищенню функціональної активності імунної системи тварин-пухлиноносіїв, а саме фагоцитарної та цитотоксичної активності клітин-ефекторів. Доза доксорубіцину 2 мг/кг є імуносупресивною.

4. Одержані результати є підґрунтям для подальших досліджень ефективності застосування комбінованої ХІТ у лікуванні злоякісних новоутворень.

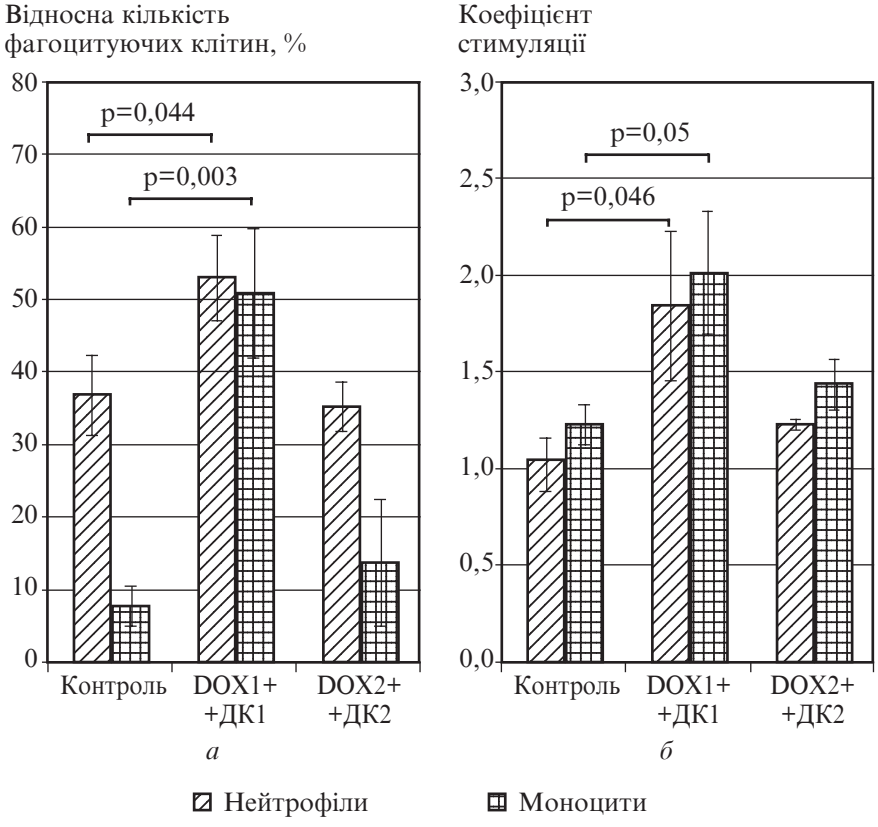


Рис. 3. Показники неспецифічної резистентності клітин селезінки: *а* — фагоцитарна активність; *б* — коефіцієнт стимуляції продукції активних форм кисню

ЛІТЕРАТУРА

1. *Finn O. J.* Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer / O. J. Finn // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23 (8). – P. viii6–viii9.

2. *Immunomodulatory* effects of cyclophosphamide and implementations for vaccine design / A. Sistigu, S. Viaud, N. Chaput [et al.] // Semin Immunopathol. – 2011. – Vol. 33. – P. 369–383.

3. *Slovin S.* Chemotherapy and immunotherapy combination in advanced prostate cancer / S. Slovin // Clinical Advances in Hematology & Oncology. – 2012. – Vol. 10 (2). – P. 90–100.

4. *Autophagy*-Dependent Anticancer Immune Responses Induced by Chemotherapeutic Agents in Mice / M. Michaud, I. Martins, A. O. Sukkurwala [et al.] // Science. – 2011. – Vol. 334. – P. 1573–1577.

5. *Toll-like* receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy / L. Apetoh, F. Ghiringhellil, A. Tesniere1 [et. al.] // Nature Medicine. – 2007. – Vol. 13 (9). – P. 1050–1059.

6. *Чубенко В. А.* Перспективные методы лечения злокачественных новообразований / В. А. Чубенко // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 228–234.

7. *TRAIL* and Doxorubicin Combination Induces Proapoptotic and Antiangiogenic Effects in Soft Tissue Sarcoma In vivo / Wang Suizhao, Ren Wenhong, Liu Jeffery [et. al.] // Clin Cancer Res. – 2010. – Vol. 16 (9). – P. 2591–2604.

8. *Penel N.* Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: After 10 years of experience, where do we stand and where are we going? / N. Penel, A. Adenis, G. Bocci // Critical Reviews in Oncology / Hematology. – 2012. – Vol. 82 (1). – P. 40–50.

9. *Применение* проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека : пособие для врачей-лаборантов / Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин, А. В. Симонова [и др.]. – М., 2001. – 56 с.

10. *The Surface* Phenotype of dendritic cells Purified from mouse thymus and Spleen i Investigation of the CD8 Expression by a Subpopulation of Dendritic cells / D. Vremec, M. Zobras, R. Scollay [et al.] // J. Exp. Med. – 1992. – Vol. 176. – P. 47–58.

УДК 616-006-085:615.37

О. І. Горбач, Н. М. Храновська, О. В. Скачкова, Р. І. Сидор, В. К. Позур

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ХІМІОІМУНОТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН І НИЗЬКИХ ДОЗ ДОКСОРУБІЦИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Досліджено протипухлинну та імуномодулюючу активність хіміоімунотерапевтичного режиму із застосуванням вакцини на основі дендритних клітин і низьких доз доксорубіцину у мишей лінії СВА з саркомою-37. Встановлено, що схема комбінованої терапії на основі ДК-вакцини та доксорубіцину дозою 0,2 мг/кг сприяє суттєвому зменшенню об'єму первинної пухлини у тварин з перещепленою пухлиною. Використання даного терапевтичного режиму сприяє підвищенню функціональної активності імунної системи тварин-пухлиноносіїв, а саме фагоцитарної та цитотоксичної активності клітин-ефекторів. Збільшення дози доксорубіцину до 2 мг/кг не сприяє підвищенню протипухлинної ефективності хіміоімунотерапії, але разом з тим має імуносупресивну дію. Одержані результати вказують на доцільність комбінування хіміо- та імунотерапевтичних методів при розробці більш ефективних підходів для профілактики рецидивів і метастазів у хворих на злоякісні новоутворення після основного лікування.

Ключові слова: ДК-вакцина, доксорубіцин, хіміоімунотерапевтичний режим, комбінована терапія, саркома-37.

UDC 616-006-085:615. 37

O. I. Gorbach, N. M. Khranovska, O. V. Skachkova, R. I. Sydor, V. K. Pozur

USING THE COMBINED CHEMO-IMMUNOTHERAPY BASED ON DENDRITIC CELLS AND LOW-DOSE DOXORUBICIN IN EXPERIMENT

The antitumor and immunomodulatory activity of chemo-imunotherapy regimen based on dendritic cells and low-dose doxorubicin has been investigated in CBA mice with sarcoma-37. We have found that scheme of combination therapy based on DC vaccine and doxorubicin at a dose of 0.2 mg/kg significantly contributes to the reduction of the primary tumor volume in animals with transplanted tumor. Application of this therapeutic regimen enhances the functional activity of the immune system of tumor-bearing animals, in particular phagocytic and cytotoxic activity of effector cells. We have found that the doxorubicin dose escalation up to 2 mg/kg doesn't improve the antitumor effect of chemo-imunotherapy immunosuppressive but nevertheless has immunosuppressive effects. The obtained results indicate the feasibility of combining chemo- and immunotherapeutic methods for developing more effective approaches for the prevention of recurrence in patients with malignant neoplasms after primary treatment.

Key words: DC vaccine, doxorubicin, chemo-immunotherapeutic regimen, combined therapy, sarcoma-37.

Передплачуйте і читайте журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

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

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 08205

УДК 616.345-002:616-006.6

М. Р. Лозинська, *канд. біол. наук,*
Ю. С. Лозинський*, *канд. мед. наук,*
Г. С. Чайковська, *канд. мед. наук*

ЗНАЧЕННЯ СІМЕЙНОГО АНАМНЕЗУ У ПРОБАНДІВ ІЗ ВИСОКИМ РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ, ПОВ'ЯЗАНОГО ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТОВСТОЇ КИШКИ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів,
** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Запальні захворювання товстої кишки (ЗЗТК) — неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК) разом із синдромами спадкового поліпозу і синдромом Лінча вважаються захворюваннями з найвищим ризиком виникнення раку товстої кишки (РТК). Цей ризик є більшим порівняно із загальнопопуляційним у 3–20 разів [1; 2]. При НВК-асоційованому РТК знайдено ті ж самі молекулярні шляхи канцерогенезу, однак час і частота деяких ключових ґенетичних змін є іншими порівняно зі спорадичною формою раку [1; 3]. Сьогодні повідомлення щодо частоти виникнення злоякісних новоутворень (ЗН) при НВК і ХК досить суперечливі [2; 4; 5], а прогнозування виникнення РТК, пов'язаного зі ЗЗТК, потребує більш чіткого визначення групи високого ризику. Не приділяється достатньої уваги сімейному анамнезу підвищеної схильності до виникнення новоутворень у пробандів із ЗЗТК і можливості виникнення синхронних пухлин.

Метою роботи було порівняти клінічні особливості ЗН товстої кишки у пацієнтів із НВК і ХК, оцінити фактори ризику виникнення неоплазій із врахуванням сімейного анамнезу пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2004–2012 рр. було проведене клінічне обстеження, генеалогічний аналіз та опрацювання медичної документації 90 хворих на НВК (із них чоловіків було 47, жінок — 43) віком від 16 до 70 років, 50 пацієнтів із ХК (із них чоловіків було 26, жінок — 24) віком від 20 до 72 років і 87 осіб контрольної групи (із них чоловіків було 37, жінок — 40) віком від 30 до 72 років. Пацієнти були мешканцями Львівської, Тернопільської та Івано-Франківської областей України. У всіх пацієнтів діагноз було встановлено з допомогою загальноклінічного, лабораторного, ендоскопічного та радіологічного методів дослідження. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням методу χ^2 та обчисленням коефіцієнта Emery ("Statistica", 2001).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження схильності до виникнення РТК у пацієнтів із ЗЗТК проводили шляхом встановлення частоти хворих на РТК та інші ЗН серед родичів I і II ступенів спорідненості пробандів із НВК і ХК порівняно з контрольною групою, оцінки клінічних особливостей пробандів із ЗЗТК, у яких розвинувся РТК, і характеристики новоутворень, аналізу родоводів сімей пацієнтів із ЗН, що виникли на ґрунті ЗЗТК. Родоводи 140 сімей пробандів із ЗЗТК налічували 2411 осіб — їх близько споріднених родичів. У 7 (7,8 %) пробандів із НВК та у 9 (18,0 %) пробандів із ХК було виявлено «позитивний» сімейний анамнез (повторення випадків патології у родичів I ступеня спорідненості). У двох пацієнтів — в одного із НВК, у другого — з ХК обоє батьків мали РТК. Провели порівняння кількості близько споріднених родичів хворих на РТК та ЗН іншої локалізації серед пробандів із НВК і ХК. Результати дослідження наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Частота виникнення злоякісних новоутворень серед близькоспоріднених родичів пробандів із неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона

Кількість пробандів із ЗЗТК	Кількість хворих								Загальна кількість хворих на злоякісні новоутворення	
	на РТК у родичів I ступеня спорідненості		на РТК у родичів II ступеня спорідненості		на рак іншої локалізації у родичів I ступеня спорідненості		на рак іншої локалізації у родичів II ступеня спорідненості			
	n	*q*	*n*	*q*	*n*	*q*	*n*	*q*	*n*	*q*
НВК, nI=90	8 n1=427	0,02	6 n2=1135	0,05	13 n1=427	0,03	16 n2=1135	0,02	43 n1 + n2= =1562	0,03
p1	< 0,01*		< 0,001**		—		—		—	
ХК, nII=50	9 n3=234	0,04	9 n4=615	0,02	11 n3=234	0,05	23 n4=615	0,04	52 n3 + n4= =8 49	0,06
p2	< 0,001*		< 0,001**		—		—		< 0,001**	
Контрольна група, nIII=87	3 n5=455	0,007	2 n6=822	0,003	17 n5=455	0,04	22 n4=822	0,03	50 n5 + n6= =1277	0,03

Примітка: p1 — достовірність різниці між частотою хворих на РТК серед родичів пробандів із НВК і контрольною групою; p2 — достовірність різниці між частотою хворих на РТК серед родичів пробандів із ХК і контрольною групою, *q* — частота випадків; n1 — кількість родичів I ступеня спорідненості пробандів із НВК; n2 — кількість родичів II ступеня спорідненості пробандів із НВК; n3 — кількість родичів I ступеня спорідненості пробандів із ХК; n4 — кількість родичів II ступеня спорідненості пробандів із ХК; n5 — кількість родичів I ступеня спорідненості осіб контрольної групи; n6 — кількість родичів II ступеня спорідненості осіб контрольної групи.

На основі проведених досліджень і статистичних розрахунків можемо стверджувати про достовірно вищу частоту хворих на РТК серед родичів I і II ступенів спорідненості пробандів із ЗЗТК порівняно з контрольною групою, а також серед пробандів із ХК. Результати, наведені в табл. 1, вказують на достовірно вищу частоту загальної кількості хворих на ЗН у родичів пробандів із ХК порівняно з контрольною групою, на відміну від НВК.

Серед обстеженої групи осіб із ЗЗТК РТК розвинувся у 9 (6,4 %): із них рак на ґрунті НВК було встановлено у 3 (3,3 %) пацієнтів, а на основі ХК — у 6 (12,0 %). В обстеженій групі хворих на НВК, що пов'язаний із РТК, була тяжка форма захворювання, середній вік маніфестації НВК становив 31,3 року, РТК — 36,6 року, а тривалість хвороби (НВК) — 10–20 років. Одна пацієнтка захворіла у віці 22 роки (табл. 2). У зв'язку з цим особливу увагу у пацієнтів із ЗЗТК слід приділяти віку виникнення захворювання. У пацієнта СА (див. табл. 2) діагностували синхронний РТК. Згідно з даними літератури, аденокарциноми, що виникають при ЗЗТК, у половині випадків мають мультицентричний характер. Крім того, ракові пухлини більш «агресивні» і складніше виявляються при колоноскопії [1; 6].

Більшість пухлин, що виникли на ґрунті НВК, класифікувалися як T3–T4 і мали низький ступінь диференціації. Серед інших новоутворень у даній групі пацієнтів було виявлено лише поліп тонкої кишки. У двох пацієнтів із НВК, пов'язаним із РТК (МТ і СА, див. табл. 2) було діагностовано псевдополіпи (ПП), які також вважаються факторами ризику виникнення РТК, що доведено з допомогою метааналізу [5]. Тривалість ХК, на ґрунті якої розвинувся РТК, мала більш широкий віковий діапазон порівняно із НВК і становила від 5 до 30 років, а вік маніфестації РТК — 64,5 років. У цій групі осіб було виявлено ХК від легкої до тяжкої форми з різною протяжністю ураження. Більшість пухлин, що виникли на ґрунті ХК, класифікувалися як T4 та мали низький ступінь диференціації або ж неоплазії належали до недиференційованого клітинного раку. В одного пацієнта з ХК (АБ, див. табл. 2) розвинувся синхронний рак. У 2/3 пацієнтів було виявлено ПП.

Відомо, що ЗЗТК належать до системних захворювань, тобто таких, що супроводжуються широким спектром позакишкових симптомів (ПКС), які можуть виникати при загостренні хвороби, передувати їй чи розвиватися в періоді ремісії. Серед обстеженої групи хворих на ЗЗТК, у яких розвинувся РТК, у всіх було виявлено ПКС. У групі пацієнтів із ЗЗТК переважали ураження суглобів, гастроентерологічна патологія, захворювання нирок. У пацієнта ЛР (див. табл. 2) із НВК і РТК було діагностовано первинний склерозивний холангіт (ПСХ),

Таблиця 2

Характеристика новоутворень товстої кишки, пов'язаних із неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона

Код пацієнта	Вік маніфестації РТК, роки/стать	Локалізація пухлин у товстій кишці	TNM-класифікація пухлин	Інші новоутворення
Група пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом				
СА	35/ч	Анальний канал; ректосигмоїдний вигин; сигмоподібна кишка	T4N1M1G3Ro	—
МТ	22/ж	Пряма кишка	T3N0Mx Аденоскваматозна карцинома	Поліп тонкої кишки
ЛР*	47/ч	Поперечно-ободова кишка	T4N2M1G3	—
Група пацієнтів із хворобою Крона				
ТП*	65/ч	Сигмоподібна кишка	T4NxMoG2Ro	—
ЗІ	57/ч	Печінковий вигин	T4NoM1G3 Недиференційований рак	Поліп тонкої кишки
АБ*	60/ч	Селезінковий кут; сигмоподібна кишка	T4NoMoG3Ro T2NoMoG1Ro	Тубулярно-вільозна аденома
ТВ*	67/ч	Сигмоподібна кишка	T3NoMoG1Ro	Папілярна аденома, рак простати
БІ*	72/ж	Низхідний відділ	T4NxMoG2Ro	—
ЛМ*	70/ч	Пряма кишка	T1NoMoG1Ro	—

Примітка. * — пацієнти з позитивним сімейним анамнезом за РТК або ЗЗТК.

а батько помер від РТК у віці 53 роки. Наявність ПСХ є вагомим фактором ризику виникнення РТК при НВК, при якому ймовірність появи неоплазій зростає у 3–7 разів [1; 7]. Крім того, у пробанда було встановлено «позитивний» сімейний анамнез за НВК і РТК. Етіологія ПСХ є невідомою, хоча існують повідомлення про генетичну схильність до цього захворювання.

Згідно з даними літератури, внесок генетичної компоненти вищий для ХК порівняно з НВК, а показник співвідношення ризику виникнення ЗЗТК серед родичів I ступеня спорідненості (λs) для ХК становить від 13 до 42, а для НВК — від 7 до 17; ризик виникнення РТК при ЗЗТК за наявності у родичів I ступеня спорідненості РТК зростає у 2–5 разів [8]. У дослідній групі пацієнтів із ЗЗТК, пов'язаними з раком, на основі аналізу родоводів було оцінено кількість близькоспоріднених родичів пробандів I і II ступенів спорідненості із НВК, ХК, РТК та іншими ЗН. Серед родичів I ступеня спорідненості серед пробандів із ХК, у яких розвинувся РТК, було встановлено більш часте успадкування ХК і РТК порівняно з частотою успадкування НВК і РТК у родичів пробандів I ступеня спорідненості із НВК, у яких розвинувся рак. У родичів пробандів із ХК I та II ступенів спорідненості було виявлено поряд із РТК інші ЗН на відміну від родичів пробандів із НВК. У групі пацієнтів із ЗЗТК, що захворіли на РТК, переважали чоловіки як при НВК — 2 : 1 осіб, так і при ХК — 5 : 1 осіб. За даними Бюлетеня Національного канцер-реєстру № 13 — «Рак в Україні» за 2010–2011 рр., захворюваність на РТК від цього захворювання в Україні та у світі вища у чоловіків порівняно з жінками [9], хоча різниця є меншою, ніж при неоплазіях, пов'язаних із ЗЗТК, а співвідношення кількості чоловіків і жінок у групах хворих на НВК і ХК, що не захворіли на РТК, практично однакове.

Висновки

1. Установлено достовірно вищу частоту хворих на РТК серед родичів I і II ступенів спорідненості пробандів із ЗЗТК порівняно з контрольною групою.

2. У родичів пробандів із ХК установлена достовірно вища частота РТК, а також загальна частота злоякісних новоутворень порівняно з контрольною групою.

3. В обстеженій групі пацієнтів із ЗЗТК РТК розвинувся у 9 (6,4 %). Із них рак, асоційований із НВК, було встановлено у 3 (3,4 %) пацієнтів, а з ХК — у 6 (12,0 %). Більшість пухлин, що виникли на ґрунті ЗЗТК, класифікувалися як T3–T4, мали низький ступінь диференціації або ж неоплазії, належали до недиференційованого клітинного раку. У третини пацієнтів із ЗЗТК діагностували синхронні злоякісні новоутворення товстої кишки.

4. Групою високого ризику виникнення ЗН при НВК були пацієнти молодого віку з тяжкою формою тотального коліту, тривалістю захворювання більше 10 років, з вираженими позакишковими симптомами хвороби, псевдополіпами та «позитивним» сімейним анамнезом за РТК.

5. Групою високого ризику виникнення ЗН при ХК були пацієнти, особливо чоловіки, з вираженими позакишковими симптомами хвороби, псевдополіпами, із «позитивним» сімейним анамнезом за ЗЗТК, РТК та ЗН іншої локалізації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Xie J.* Cancer in inflammatory bowel disease / J. Xie, S. H. Itzkowitz // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14 (3). – P. 378–389.

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

3. *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.

4. *Strategies* of cancer prevention in gastroenterology // K. Schulman Who has an increased risk for colorectal cancer? – Mainz, Germany : Falk workshop, 2008. – P. 109.

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. *Warren E.* Genetic risk for colitis-associated colorectal cancer / E. Warren // Gut. – 2009. – Vol. 58. – P. 1177–1179.

7. *Velayos F. S.* 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.

8. *Family* history as a risk for colorectal cancer in inflammatory bowel disease / J. Askling, P. W. Dickman, P. Karlen [et al.] // Gastroenterol. – 2001. – Vol. 120. – P. 1356–1362.

9. «Рак в Україні» : Бюлетень Національного канцер-реєстру № 13. – 2010–2011. – К., 2012.

УДК 616.345-002:616-006.6

М. Р. Лозинська, Ю. С. Лозинський, Г. С. Чайковська

ЗНАЧЕННЯ СІМЕЙНОГО АНАМНЕЗУ У ПРОБАНДІВ ІЗ ВИСОКИМ РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ, ПОВ'ЯЗАНОГО ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТОВСТОЇ КИШКИ

Проведено клінічне обстеження, генеалогічний аналіз сімей та опрацювання медичної документації 140 пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки (ЗЗТК). Установлено вірогідно вищу частоту хворих на рак товстої кишки серед родичів I і II ступенів спорідненості пробандів із ЗЗТК порівняно з контрольною групою. Рак товстої кишки розвинувся у 9 (6,4 %) осіб. Групою високого ризику виникнення злоякісних новоутворень при запальних захворюваннях виявилися пацієнти чоловічої статі з тривалістю хвороби більше 10 років, з «позитивним» сімейним анамнезом за колоректальним раком, з вираженими позакишковими симптомами хвороби і псевдополіпами.

Ключові слова: ґенеалогічний аналіз, групи ризику, рак товстої кишки, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона.

UDC 616.345-002:616-006.6

M. R. Lozynska, Yu. S. Lozynskyy, H. S. Chaykovska

THE SIGNIFICANCE OF THE FAMILIAL ANAMNESIS IN THE PROBANDS WITH HIGH RISK OF IBD-ASSOCIATED COLORECTAL CANCER

It was carried out the clinical observation, the assessment of medical documentation and the pedigree analysis of 140 patients with inflammatory bowel disease (IBD). The frequency of patients with colorectal cancer among the relatives of probands with inflammatory bowel disease was significantly higher than in patients of control group. Colorectal cancer was diagnosed in 9 (6.4%) persons. The males with disease history of more than 10 years with pronounced extraintestinal manifestations, pseudopolyps and positive familial anamnesis to colorectal cancer formed the group of high risk of IBD-associated cancer.

Key words: pedigree analysis, group of high risk, colorectal cancer**,** ulcerative colitis, Crohn's disease.

УДК 575.616.697

Л. Я. Пилип,
В. Д. Зукін, *канд. мед. наук,*
Н. М. Білько, *д-р мед. наук, проф.*

ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ ГІБРИДИЗАЦІЇ *IN SITU* ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЧАСТОТИ УТВОРЕННЯ НЕЗБАЛАНСОВАНИХ ГАМЕТ У НОСІЇВ РЕЦИПРОКНИХ ТРАНСЛОКАЦІЙ

Клініка репродуктивної медицини «Надія», Київ,
Центр молекулярних і клітинних досліджень
Національного університету «Києво-Могилянська академія», Київ

Репродуктивні проблеми, у тому числі первинна безплідність через чоловічий фактор, а також мимовільні викидні, можуть бути зумовленими носійством збалансованих хромосомних перебудов. Реципрокні транслокації — найчастіший тип структурних перебудов хромосом серед пацієнтів із безплідністю [1]. Збалансовані реципрокні транслокації виникають у

результаті обміну ділянками між хромосомами без втрати генетичного матеріалу, причому точки розриву та сполучення, як правило, є випадковими, а реципрокні транслокації — індивідуальними. Гетерогенність реципрокних транслокацій унеможливлює індивідуальне прогнозування частот утворення незбалансованих гамет, ускладнюючи медико-генетичне консультування, зокрема оцінку репродуктивних ризиків і прогнозування успішності проведення передімплантаційної генетичної діагностики (ПГД) у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Відомо, що від 30 до 70 % сперматозоїдів носіїв реципрокних транслокацій мають незбалансований хромосомний набір [2–4]. Частота утворення незбалансованих гамет залежить від розмірів транслокованих районів хромосом, що визначають особливості формування тетравалентів — мейотичних структур із дериватних хромосом та їх гомологів у профазі I, тип анафазного розходження яких зумовлює утворення нормальних/збалансованих (сегрегація за альтернативним типом, Alt) або незбалансованих (сегрегація за сумісним типом-1, Adj-1), спільним типом-2 (Adj-2; 3:1) гамет (рис. 1). Флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH) на деконденсованих ядрах сперматозоїдів дозволяє визначати частку гамет із незбалансованим хромосомним набором.

Метою даної роботи було дослідити особливості сегрегації хромосом у носіїв реципрокних транслокацій з використанням FISH і проаналізувати переваги й обмеження даного методу.

Матеріали та методи дослідження

Реципрокні транслокації у 8 чоловіків із безплідністю були виявлені при проведенні цитогенетичного дослідження лімфоцитів периферичної крові за стандартним методом; точки розриву і сполучення ідентифіковані при аналізі GTG-забарвлених метафазних хромосом із мінімальною роздільною здатністю 550 дисків на гаплоїдний геном.

Для проведення FISH фракцію сперматозоїдів із прямолінійно-поступальним рухом фіксували за допомогою фіксатора Карнуа, проводили деконденсацію ядер в 1 N розчині NaOH з подальшою дегідратацією у 70 та 96 % розчинах етилового спирту. Суміш проб для гібридизації підбирали індивідуально. Використовували триколірну FISH із комбінаціями центромерних, субтеломерних і локусспецифічних комерційних зондів (Vysis, Cytocell), що дозволяла виявляти усі незбалансовані варіанти хромосомного набору. Зразки денатурували в 0,25 % розчині формаміду в 2xSSC. Гібридизацію проводили за допомогою HybriMax (Abbott Molecular). Післягібридизаційна обробка предметних скелець включала промивання у 0,4xSSC/0,3 % NP-40 (pH=7) протягом 2 хв при температурі 72 °C та в 2xSSC/0,1 % NP-40 (pH=7) протягом 1 хв при кімнатній температурі. Предметні скельця покривали DAPI II (Vysis). Мікроскопічне дослідження проводили за допомогою AxioImager M1 (Zeiss), результати документували у Isis (MetaSystems). Оцінювали препарати із гібридизаційною ефективністю понад 99 %. Сперматозоїди з ядрами, що перекривалися, та із порушенням цілісності головки не враховували.

Статистичний аналіз проводили в MS Excel. Для порівняння частот використовували критерій χ^2. Варіацію частот утворення сегрегаційних продуктів оцінювали з використанням коефіцієнта варіації (V).

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом проаналізовано 7659 сперматозоїдів 8 носіїв збалансованих реципрокних транслокацій, що звернулися до Клініки репродуктивної медицини «Надія» для лікування безплідності. У пацієнтів виявлено порушення сперматогенезу від астенозооспермії (АТ) до тяжкої олігоастенотератозооспермії (ОАТ) (табл. 1).

Визначення частки сперматозоїдів із нормальним/збалан-

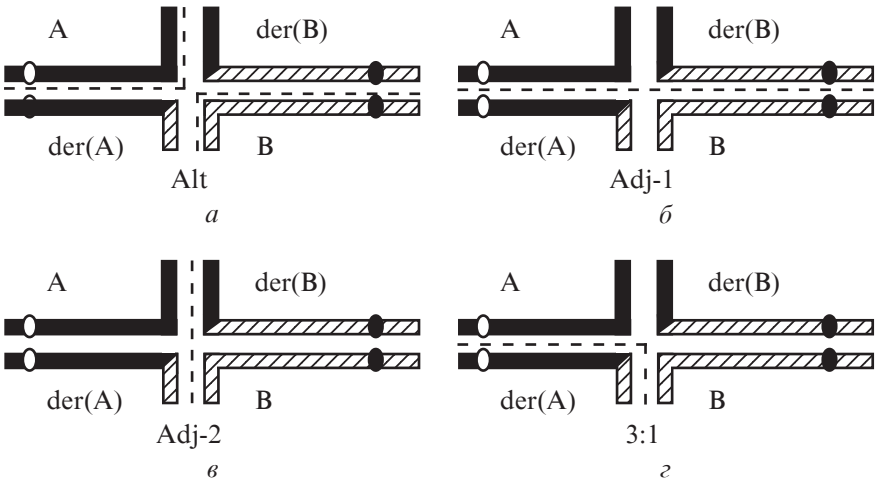


Рис. 1. Схема утворення тетравалентів у пахітені та варіанти сегрегації хромосом у гаметах носіїв реципрокних транслокацій (пунктиром позначено осі сегрегації): *а* — альтернативний тип сегрегації (Alt); *б* — сегрегація за сумісним типом-1 (Adj-1); *в* — сегрегація за сумісним типом-2 (Adj-2); *г* — сегрегація за типом 3:0 (3:0)

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика носіїв реципрокних транслокацій

Каріотип	Вік, років	Тип порушення сперматогенезу	Анамнез
1. 46,XY,t(6;7)(q12;p15)	34	ОАТ	Два мимовільні викидні
2. 46,XY,t(10;19)(p14;p12)	35	ОАТ	Первинна безплідність
3. 46,XY,t(5;19)(q11.1;q12)	36	АТ	Один мимовільний викидень
4. 46,XY,t(2;17)(q31;p13)	39	ОАТ	Один мимовільний викидень
5. 46,XY,t(1;10)(p36.1;p11.2)	34	ОАТ	Два мимовільні викидні
6. 46,XY,t(15;22)(q24;q11.2)	31	ОАТ	Первинна безплідність
7. 46,XY,t(1;5)(p13;q11.2)	40	АТ	Первинна безплідність
8. 46,XY,t(2;15)(q21.2;q25)	32	ОАТ	Первинна безплідність

Таблиця 2

Результати дослідження мейотичної сегрегації хромосом у сперматозоїдах носіїв збалансованих реципрокних транслокацій

Проба	Alt, %	Adj-1, %	Adj-2, %	3:1	Інші	N
1. CEP6, Tel6q, Tel7p	38,3	43,5	10,3	4,0	1,8	1149
2. CEP10, Tel10p, Tel19q	31,9	52,2	6,0	8,0	0,2	1072
3. CEP5, Tel5q, Tel19q	41,4	25,8	23,5	7,9	1,1	1106
4. CEP2, Tel2q, Tel17p	34,8	20,6	30,4	12,0	1,9	785
5. CEP1, Tel1p, Tel10p	51,0	24,0	20,8	2,9	1,1	1000
6. CEP15, Tel15q, Tel22q	49,7	23,2	22,4	3,9	0,2	985
7. CEP1, Tel1p, Tel5q	38,2	28,9	25,9	3,3	3,3	1033
8. CEP2, Tel2q, Tel15q	46,3	26,5	20,8	4,3	1,5	529
Середнє	41,5± ±7,0	30,6± ±11,0	20,0± ±8,1	5,8± ±3,2	1,4± ±1,0	957± ±204
V, %	17	37	40	50	—	—

сованим і незбалансованим хромосомним набором проводили методом FISH. Частота сперматозоїдів із нормальним/збалансованим хромосомним набором варіювала від 31,9 до 51 % — у середньому (41,5±7,0 %); V=17 % (табл. 2).

У сперматозоїдах носіїв реципрокних транслокацій виявлено переважне утворення незбалансованих гамет (від 49,7 до 68,1 %; у середньому (58,6± ±7,0) %, V=11 %). Зареєстровано значну варіабельність частот утворення гамет із сегрегаційними варіантами, що призводять до незбалансованого каріотипу: Adj-1 — від 20,6 до 52,2 % (V=36 %); Adj-2 — від 6,0 до 30,4 % (V=40 %); 3:0 — від 4 до 12 % (V=55 %). Імовірно, різниця у частотах утворення продуктів окремих типів сегрегації зумовлена особливостями транслокації, що впливають на топографію тетраваленту у профазі I, призводячи до утворення *cis*- або *trans*-конфігурації, які мають схильність до певного типу сегрегації.

Існує кілька підходів до визначення частот сегрегаційних варіантів у гаметах носіїв структурних хромосомних перебудов. Один із них — гетеровидове запліднення ооцитів хом'яка сперматозоїдами носіїв реципрокних транслокацій із подальшим дослідженням каріотипу зигот [5]. Висока трудомісткість і аналіз обмеженої кількості гамет унеможливлюють широке використання даного підходу у лабораторній практиці. Альтернативою гетеровидовому заплідненню є FISH, що дозволяє проводити експрес-діагностику збалансованості хромосомного набору значної кількості сперматозоїдів. Однак FISH допомагає ідентифікувати лише окремі хромосомні райони та не дає повного уявлення про каріотип сперматозоїдів. Тому для використання FISH сперматозоїдів із діагностичною метою критичним є створення індивідуального протоколу для дослідження сегрегації хромосом із підбором зондів, що дозволяють правильно ідентифікувати усі незбалансовані варіанти хромосомного набору [6]. Комбінація із щонайменше трьох проб дає можливість виявити дані варіанти, однак не дає змоги розділити продукти альтернативного типу сегрегації — сперматозоїди із нормальним хромосомним набором і сперматозоїди зі збалансованою транслокацією. Незважаючи на дані обмеження, доступність комерційних проб для більшості районів хромосом і надійність методу FISH сприяють проведенню ефективного та швидкого скринінгу частот утворення незбалансованих гамет у носіїв реципрокних транслокацій.

Сьогодні описано більше 100 досліджень сегрегації хромосом у носіїв індивідуальних реципрокних транслокацій, за результатами яких частота утворення незбалансованих гамет варіює від 18,6 до 62,8 % — у середньому (42,5±10,7) % [7]; у досліджуваній нами групі — від 49,7 до 68,1 % — у середньому (58,6±7,0) %.

Висока частота утворення гамет із хромосомними аноma-

ліями у носіїв реципрокних транслокацій зумовлює підвищений ризик невиношування та народження дітей із незбалансованим каріотипом. Природна селекція гамет для запліднення та селекція ембріонів під час розвитку до стадії бластоцисти у програмах з використанням ДРТ знижують імовірність настання вагітності плодом із незбалансованим хромосомним набором. Проте у носіїв реципрокних транслокацій емпіричні ризики невиношування досягають 20–40 %, а народження дитини із хромосомною аномалією — від 4 %, залежно від транслокації [8]. Тому носіям реципрокних транслокацій показано проведення ПГД для перенесення у порожнину матки ембріонів із нормальним/збалансованим хромосомним набором з метою не лише зниження ризику невиношування, але й підвищення ймовірності настання вагітності [9]. У таких випадках результати дослідження сегрегації хромосом сперматозоїдів можуть бути використані для прогнозування частки нормальних/збалансованих ембріонів та відповідно успішності циклів ДРТ із ПГД.

Отже, носії реципрокних транслокацій характеризуються індивідуальними частотами утворення незбалансованих гамет залежно від особливостей перебудови. Хоча флуоресцентна гібридизація *in situ* на інтерфазних ядрах сперматозоїдів носіїв транслокацій не дає повного уявлення про каріотип гамет, даний метод дозволяє швидко й ефективно визначати частку гамет із аномаліями хромосом, що залучені до транслокації. Результати дослідження сегрегації хромосом носіїв реципрокних транслокацій дають можливість індивідуалізувати репродуктивні ризики та підходи до лікування безплідності із використанням допоміжних репродуктивних технологій.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Comprehensive* 5-year study of cytogenetic abberations in 668 infertile men / A. N. Yatsenko, S. A. Yatsenko, J. W. Weedin [et al.] // J Urol. – 2010, Apr. – N 183 (4). – P. 1636–1642.

2. *DNA* fragmentation and meiotic segregation in sperm of carriers of a chromosomal structural abnormality / A. Perin, E. Caer, M. Oliver-Bonet [et al.] // FertilSteril. – 2009, Aug. – N 92 (2). – P. 583–589.

3. *Sperm* fluorescence *in situ* hybridization study in nine men carrying a Robertsonian or a reciprocal translocation: relationship between segregation modes and high-magnification sperm morphology examination / N. G. Cassuto, N. L. Foll, S. Chantot-Bastaraud [et al.] // FertilSteril. – 2011, Oct. – N 96 (4). – P. 826–832.

4. *The effect* of the swim-up and hyaluronan-binding methods on the frequency of abnormal spermatozoa detected by FISH and SCSA in carriers of balanced chromosomal translocations / M. Vozdova, K. Kasikova, E. Oracova [et al.] // Hum Reprod. – 2012, Jun. – N 27 (3). – P. 930–937.

5. *Rudak E.* Direct analysis of the chromosome constitution of human spermatozoa / E. Rudak, P. A. Jacobs, R. Yanagimachi // Nature. – 1978, Aug. – N 274. – P. 911–918.

6. *ESHRE PGD* consortium best practice guidelines for fluorescence in situ hybridization-based PGD / G. L. Harton, J. C. Harper, E. Coonen [et al.] // Hum Reprod. – 2010, Oct. – N 1 (0). – P. 1–8.

7. *Anton E.* Role of sperm FISH studies in the genetic reproductive advice of structural reorganization carriers / E. Anton, F. Vidal, J. Blanco // Hum Reprod. – 2007, Sep. – N 22 (8). – P. 2088–2092.

8. *Gardner R. J.* Chromosome abnormalities and genetic councelling. Fourth edition / R. J. Gardner, G. R. Sutherland, L. G. Shaffer. – Oxford University Press, 2011. – 634 p.

9. *Preimplantation* genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses / J. Fischer, P. Colls, T. Escudero [et al.] // FertilSteril. – 2010, Jun. – N 94 (1). – P. 283–289.

УДК 575.616.697

Л. Я. Пилип, В. Д. Зукін, Н. М. Білько

ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ ГІБРИДИЗАЦІЇ *IN SITU* ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЧАСТОТИ УТВОРЕННЯ НЕЗБАЛАНСОВАНИХ ГАМЕТ У НОСІЇВ РЕЦИПРОКНИХ ТРАНСЛОКАЦІЙ

Проведено оцінку особливостей сегрегації хромосом у сперматозоїдах носіїв реципрокних транслокацій методом флуоресцентної гібридизації *in situ* на інтерфазних ядрах сперматозоїдів. Виявлено значне варіювання частот утворення незбалансованих гамет. Розглянуто переваги й обмеження використання методу FISH для дослідження частот незбалансованих гамет і можливості його застосування для індивідуалізації репродуктивних ризиків та підходів до лікування безплідності у носіїв реципрокних транслокацій.

Ключові слова: реципрокні транслокації, сегрегація хромосом, флуоресцентна гібридизація *in situ*.

UDC 575.616.697

L. Ya. Pylyp, V. D. Zukin, N. M. Bilko

FLUORESCENCE *IN SITU* HYBRIDIZATION FOR THE DETECTION OF THE AMOUNT OF UNBALANCED SPERM IN RECIPROCAL TRANSLOCATION CARRIERS

Fluorescence *in situ* hybridization on decondensed interphase sperm nuclei was used to detect the amount of unbalanced sperm of reciprocal translocation carriers. A wide range in frequencies of unbalanced sperm formation was observed. Advantages and limitations of FISH studies on sperm for individualization of reproductive risks and infertility treatment protocols of reciprocal translocation carriers were discussed.

Key words: reciprocal translocations, chromosome segregation, fluorescence *in situ* hybridization.

УДК 616.831-006-079.11-073.788.9

І. Ю. Кирпа,
Д. В. Кубряк

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СИСТЕМИ НЕЙРОНАВІГАЦІЇ ПРИ СТЕРЕОТАКСИЧНІЙ БІОПСІЇ ВОГНИЩЕВИХ УТВОРЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»

Біопсія новоутворень головного мозку показана у випадках, коли відкрите видалення патологічного осередку пов'язане з високим ризиком наростання неврологічного дефіциту, а призначення комбінованого чи комплексного лікування потребує точної гістологічної верифікації типу пухлини.

Стереотаксична біопсія внутрішньочерепних новоутворень є надійною, достатньо розробленою та відносно безпечною нейрохірургічною методикою. Загальна діагностична точність методу коливається від 79 до 99 % [1; 6]. Стереотаксична пункційна біопсія потребує не тільки точної локалізації мішені, але й чіткого планування безпечної, стабільної траєкторії проходження біопсійної голки. Найбезпечнішим способом досягнення такої цілі є жорстка стабілізація біопсійної голки по відношенню до черепа хворого під час маніпуляцій з інструментом, що використовується для фактичного проведення біопсії. Саме ця перевага завжди вигідно відрізняла стереотаксичну біопсію від біопсії з інтраопераційним використанням комп'ютерного томографа [3].

Протягом майже 30 років рамкова стереотаксична біопсія була головним методом гістологічної верифікації пухлин головного мозку. З кінця 80-х років минулого століття в нейрохірургічній практиці починає використовуватися навігаційна техніка. З початку свого існування безрамкова стереотаксична техніка була неконкурентоспроможною порівняно з рамковою через недосконале програмне забезпечення, громіздкий інструментарій і в зв'язку з цим — більш високий відсоток неінформативних біопсій. Але з удосконаленням навігаційних станцій, розробкою більш зручних у використанні інтерфейсів програми та сучасного біопсійного інструментарію безрамкова стереотаксична біопсія (БСБ) набуває широкого розповсюдження в нейрохірургічних центрах по всьому світу.

Оскільки хірургічні навігаційні системи з візуальним наведенням стають усе більш доступними, відсоток застосування рамкового стереотаксису при біопсії знижується. Безрамкові стереотаксичні технології мають багато переваг порівняно з традиційним рамковим стереотаксисом. Dorward порівнював безрамкову та рамкову методики біопсії й виявив, що метод безрамкового стереотаксису дає більш якісні зображення, візуалізацію цілі та гнучкість порівняно з наявними на даний момент першокласними методами рамкового стереотаксису [5].

Проте залишаються і прихильники рамкової стереотаксичної техніки, що наполягають на більш високій точності даної методики [4].

На нашу думку, кожен з методів стереотаксичної біопсії має як свої переваги, так і свої недоліки. Диференційоване використання методик може привести до покращання результатів біопсії — зменшити кількість ускладнень, збільшити відсоток інформативних біопсій. Безпечність та інформативність біопсій також залежать від чіткої візуалізації патологічного осередку та судинної системи головного мозку, тому розширення можливостей нейровізуалізаційних методів діагностики є актуальним.

Мета роботи — покращити ефективність БСБ новоутворень головного мозку супратенторіальної локалізації шляхом її застосування за розробленою нами методикою.

Матеріали та методи дослідження

Використовували навігаційну систему Stealth Station® TREON®Plus фірми Medtronic (США). З лютого 2009 р. по грудень 2012 р. у відділенні церебральної нейрохірургії № 2 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» у 107 хворих проведено безрамкову стереотаксичну біопсію вогнищевих утворень головного мозку супратенторіальної локалізації. Розподіл хворих за локалізацією новоутворень наведено у табл. 1.

Серед пацієнтів було 60 чоловіків і 47 жінок. Вік хворих коливався від 18 до 72 років. Оцінка за шкалою Карнавського до операції становила від 50 до 90 балів — у середньому (76,4±4,5) бала. Розміри ново-

Таблиця 1

Локалізація патологічного осередку

Діагноз	Кількість хворих
Мозолисте тіло	5
Медіальні відділи лобної частки	30
Підкіркові ганглії	7
Таламус	10
Потилична частка	3
Тім'яна частка	15
Передцентральна звивина	14
Селярна ділянка	5
Ділянка 3-го шлуночка	3
Скронева частка	13
Усього	107

утворення коливалися від 2,8 до 5 см у найбільшому вимірі — у середньому (3,55±0,70) см. У 104 хворих виявлено поодинокі вогнищеві новоутворення, у 3 — численні.

Координати точки входу, траєкторію проходження біопсійної голки та місце взяття матеріалу розраховували на підставі математичної обробки даних спіральної комп'ютерно-томографічної ангіографії (СКТА) головного мозку, виконаної за методикою, розробленою в нашій клініці. За 15 хв до початку сканування внутрішньовенно вводили 40 мл ультравісту-370 через периферичний катетер діаметром 1,4 мм в одну з кубітальних вен. Хворого транспортували до кабінету спіральної комп'ютерної томографії. Внутрішньовенно за допомогою інфузомата вводили 60 мл ультравісту-370 зі швидкістю 4 мл/с. На двозрізовому спіральному комп'ютерному томографі CTe-Dual, GE або чотиризрізовому TOSHIBA, система Asteon, проводили покрокове сканування у площині, паралельній до твердого піднебіння, з товщиною зрізу 1 мм. На обох томографах існує спеціальний протокол сканування, головне в ньому — затримка сканування 18 с (різниця у часі між початком уведення контрастної речовини та початком сканування). При цьому нижня межа сканування — кінчик носа, а верхня — вище м'яких тканин тім'яної ділянки. З комп'ютерного томографа отримані дані за допомогою локальної комп'ютерної мережі переводили на персональний комп'ютер. Отримані дані у форматі Dicom записували на CD (DVD) диск у форматі Dicom і переносили на навігаційну станцію Stealth Station Treon Plus.

Оперативні втручання виконували під загальною анестезією. До фіксації голови пацієнта у скобі Mayfield проводили моделювання положення голови відповідно до точки трефінаційного отвору таким чином, щоб остання була найвищою точкою під час проведення біопсії (профілактика витікання ліквору з подальшим зміщенням мозку та зниженням точності біопсії). До скоби кріпилися рухомі тримачі для контрольної рамки з чотирма оптичними мітками (small passive cranial frame) й тримач біопсійної голки.

Для реєстрації пацієнта використовували режим "tracer", що включає збір «точок» з голови пацієнта контрольним інструментом (planar blant); збір «точок» проводили переважно в фронтоназальній ділянці [7; 8].

На поверхні шкіри ідентифікували точку входу та відповідно до неї креслили майбутній розтин, операційне поле обробляли антисептиком й обкладали стерильною білизною. Після розтину шкіри завдовжки 2,5 см та встановлення ранорозширювача повторно уточнювали точку входу. Виконували трефінаційний отвір діаметром 8 мм з урахуванням ходу біопсійного інструментарію. До розтину твердої мозкової оболонки проводили встановлення напрямного фіксатора таким чином, щоб відбувся повний збіг доопераційно запланованої траєкторії з фактичною інтраопераційною. Цю маніпуляцію виконували з допомогою vertek probe. Після затвердження траєкторії vertek probe видаляли, а на його місце встановлювали напрямний фіксатор з біопсійною голкою passive biopsy needle (голка з боковим зрізом 2×10 мм). У проекції входу біопсійної голки в тверду мозкову оболонку проводили розтин, достатній для проходження біоптора. Більший розтин твердої оболонки головного мозку може призвести до надмірного витікання спинномозкової рідини та зміщення мозкових структур і цілей. Матеріал брали на 3 рівнях: у місці найбільшого нагромадження контрастної речовини, у центрі вогнищевого утворення та на межі з навколишнім мозком. Розрідження у шприці Luer доводили до 5 см^3 і тільки після цього проводили зріз матеріалу. На кожному рівні брали біопсію на 3-й, 6, 9 та 12-й годинах. Отриманий біопсійний матеріал направляли для експрес-діагностики за замороженими зрізами та проводили патогістологічне й імуногістохімічне дослідження. Біопсійну голку видаляли. Операційну рану пошарово зашивали. Усім хворим виконували контрольну комп'ютерну томографію відразу після операційного втручання для виключення геморагічних ускладнень.

Результати дослідження та їх обговорення

У 107 (100 %) випадках на доопераційному етапі ми проводили спіральну комп'ютерну томографію головного мозку з внутрішньовенним підсиленням йодорозчинною контрастною речовиною. У 46,7 % пацієнтів виконували магнітно-резонансну томографію з внутрішньовенним підсиленням. У хворих проводили взяття патологічної тканини на 3 рівнях у кількості від 8 до 15 фрагментів (у середньому 11,0±1,2). Позитивний

результат отримано у 101 (94,4 %) випадку.

При позитивному результаті БСБ були отримані дані, наведені у табл. 2.

При негативному результаті в описі матеріалу вказується на наявність мозкової та сполучної тканини з невеликим кістозним вмістом.

Післяопераційної летальності не відзначено. Зареєстровані окремі ускладнення при біопсії. У 3 випадках спостерігалася кровотеча з біопсійної голки. У зв'язку з цим взяття матеріалу було припинено, а біоптор не видаляли, доки не припинилася кровотеча. На контрольних спіральних комп'ютерних томограмах (СКТ) відзначалися імбібіція кров'ю пухлинної тканини, пневмоцефалія. Але це не погіршило загального стану хворих і не потребувало невідкладного оперативного втручання. У всіх хворих на контрольних СКТ головного мозку відразу після операції відмічалася пневмоцефалія у проекції пухлини. У трьох хворих зареєстрована внутрішньошлуночкова пневмоцефалія, але це не позначалося на стані хворих. У одного хворого (пухлина лівої задньолобної частки, гістологічний висновок — астроцитома II ст. злоякісності) у післяопераційному періоді розвинулися явища правостороннього геміпарезу, які повністю регресували через 7 діб на тлі інфузійної терапії та лікувальної фізкультури. У всіх хворих відзначалася пневмоцефалія в проекції біопсії, а за ходом біоптора — у 4 хворих. Пневмоцефалія в проекції пухлини розцінювалася нами як позитивний результат точного влучення у ціль.

Множинні новоутворення головного мозку, неоперабельні пухлини глибинної локалізації та функціонально важливих ділянок головного мозку потребують точної діагностики для вибору оптимальної лікувальної тактики.

Незважаючи на стрімкий розвиток сучасної техніки для нейровізуалізації, стереотаксична біопсія досі є «золотим стандартом» для точного встановлення природи патологічних процесів головного мозку.

Таблиця 2

Розподіл хворих за гістологічною структурою

Пухлинні процеси	Кількість хворих	
	n	P±m, %
Астроцитома I–II ст.	14	17,3±3,2
Олігоастроцитома II ст.	1	0,7±0,7
Олігодендрогліома II–III ст.	6	4,3±1,7
Анапластична астроцитома III ст.	10	9,4±2,5
Гліосаркома	1	0,7±0,7
Гліобластома	27	26,6±3,7
Метастаз	10	14,4±3,0
Медулобластома	1	0,7±0,7
Лімфома	1	0,7±0,7
Нейрофіброма	1	0,7±0,7
Менінгіома	1	0,7±0,7
Епендимома	2	1,4±1,0
Анапластична епендимома	3	2,2±1,2
Краніофарингіома	3	2,2±1,2
Аденома гіпофіза	1	0,7±0,7
Гермінома	1	0,7±0,7
Токсоплазмовий енцефаліт	2	1,4±1,0
Туберкулома	3	2,2±1,2
Кавернома	3	2,2±1,2
Гліальний рубець	1	0,7±0,7
Абсцес	8	6,5±2,1
Енцефаліт	3	2,2±1,2
Не отримано гістологічної верифікації процесу	6	4,3±1,7
Усього	107	16,5±3,2

Оскільки розмір матеріалу, що відбирається, вкрай малий, для покращання діагностичного висновку необхідна корелляція з клінічними та радіографічними даними. Обробка заморожених зразків і цитологічних мазків є швидкою й використовується частіше для інтраопераційного отримання результату біопсії, ніж стандартні зрізи, виготовлення яких потребує більше часу. Такі діагностичні методики в процесі операції, в остаточному підсумку, допомагають не тільки підтвердити факт досягнення влучення у ціль, але й встановити досить надійний діагноз [3].

Висновки

1. Спіральна комп'ютерна томографія-ангіографія за спеціальною програмою з кроком 1 мм дозволяє одночасно чітко візуалізувати межі патологічного осередку та судинну систему головного мозку, що дає можливість розрахувати найбільш безпечну траєкторію проходження біоптора для отримання позитивної гістологічної відповіді.

2. Доопераційне проведення "fusion" на підставі порівняння спіральної комп'ютерної томографії-ангіографії та магнітно-резонансної томографії зображень головного мозку допомагає точніше ідентифікувати місце взяття матеріалу.

3. Місцем вибору біопсії має бути та ділянка патологічного осередку, де відзначається най-

інтенсивніше нагромадження контрастної рідини.

4. Взяття матеріалу на різних ділянках патологічного осередку (частіше гліом) має важливе значення для подальшого розрахунку зони променевої терапії або радіохірургічного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Comparative* analysis of diagnostic accuracy of different brain biopsy procedures / D. Jain, M. S. Sharma, C. Sarkar [et al.] // Neurology India. – 2006. – Vol. 54. – P. 394–398.

2. *Frame-based* stereotactic biopsy remains an important diagnostic tool with distinct advantages over frameless stereotactic biopsy / J. S. Smith, A. Q. Hinojosa, N. M. Barbaro [et. al.] // J. of Neuro-Oncol. – 2005. – Vol. 73. – P. 173–179.

3. *Linskey M. E.* The changing role of stereotaxis in surgical neuro-oncology // J. Neurooncol. – 2004. – Vol. 69. – P. 35–54.

4. *Stereotactic* biopsy for multifocal, diffuse, and deep-seated brain tumors using Leksell's system / K. Yamada, S. Goto, M. Kochi [et. al.] // J. of Clin. Neurosc. – 2004. – Vol. 11. – P. 263–267.

5. *The advantages* of frameless stereotactic biopsy over frame-based biopsy / N. L. Dorward, S. N. Paleologos, O. Alberti // Br. J. Neurosurg. – 2002. – Vol. 18. – P. 110–118.

6. *Анализ* результатов стереотаксической биопсии по данным магнитно-резонансной томографии и гистологического исследования при очаговом поражении головного мозга / О. Ю. Чувашова, А. Б. Грязов, К. Р. Костюк [и др.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 40–43.

8. *Применение* навигационной системы Stealth Station® Treon®Plus в хирургии внутричерепных менингиом / А. Г. Сирко, Н. А. Зорин, Ю. Е. Новик [и др.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 39–47.

9. *Розуменко В. Д.* Применение мультимодальной нейронавигации в хирургии опухолей головного мозга / В. Д. Розуменко, А. В. Розуменко // Український нейрохірургічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 51–58.

УДК 616.831-006-079.11-073.788.9

І. Ю. Кирпа, Д. В. Кубряк

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СИСТЕМИ НЕЙРОНАВІГАЦІЇ ПРИ СТЕРЕОТАКСИЧНІЙ БІОПСІЇ ВОГНИЩЕВИХ УТВОРЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Проведено аналіз 107 випадків використання навігаційної системи Stealth Station® TREON®Plus фірми Medtronic (США) при виконанні безрамкової стереотаксичної біопсії (БСБ) вогнищевих утворень головного мозку супратенторіальної локалізації. Достатньо ретельно описана технологія безрамкової біопсії новоутворень з висвітленням власних технологічних розробок.

Ключові слова: вогнищеві утворення головного мозку, нейронавігація, безрамкова стереотаксична біопсія, спіральна комп'ютерно-томографічна ангіографія, магнітно-резонансна томографія.

UDC 616.831-006-079.1-073.788.9

I. Yu. Kirpa, D. V. Kubryak

AN EXPERIENCE OF THE USE OF FRAMELESS STEREOTACTIC TECHNIQUE AT THE BIOPSY OF SUPRATENTORIAL LESIONS

There was used the navigation system Stealth Station® TREON®Plus Medtronis (USA) in 107 patients with frameless stereotactic biopsy of focal structures of the brain supratentorial localization. The management of frameless stereotactic biopsy including own researches was described.

Key words: brain lessions, frameless stereotactic biopsy, spiral computer-tomographic angiography, magnetic resonance imaging.

УДК 616.594.14-08-053.2/.6:616-099:[549.252+549.281+546.47]

Н. В. Пац, *канд. мед. наук, доц.*

КОРРЕКЦИЯ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДИСМИКРОЭЛЕМЕНТОЗОМ, У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Возросшая антигенная нагрузка на растущий детский организм, обусловленная широким спектром производства химических продуктов, поставляемых в окружающую среду, изменила иммунобиологическую реактивность организма ребенка, который и так достаточно чувствителен к изменениям, даже незначительным, поскольку все органы и системы находятся в состоянии роста и развития. В детском организме создаются большие возможности для накопления токсических веществ. Детский организм чувствителен даже к допороговым концентрациям. Среди экопатогенов одно из ведущих мест отводится солям тяжелых металлов [1].

Растущий организм наиболее подвержен патологическому действию тяжелых металлов и реагирует развитием микроэлементного дисбаланса с повышением токсических и снижением эссенциальных микроэлементов.

Дети, у которых развивается дисмикроэлементоз с клиническими проявлениями алопеции, составляют особую группу экологического риска, относящуюся к синдрому низкодозовой химической гиперчувствительности. У них дисмикроэлементоз с увеличением солей тяжелых металлов и снижением эссенци-

альных микроэлементов в организме сопровождается изменениями со стороны придатков кожи: ломкостью ногтей, шероховатостью, исчерченностью их поверхности, выпадением волос волосистой части головы, начиная с очагов, вплоть до тотальной алопеции с сопутствующим выпадением бровей, ресниц и кожных волос [1; 2].

Принимая во внимание токсикологическую причину алопеции у детей, учитывая роль микроэлементного дисбаланса в развитии алопеции [1–3], а также особенность реакции детей с синдромом химической гиперчувствительности, очень важно на ранних этапах развивающейся патологии, то есть при появлении даже незначительного выпадения волос, изменения со стороны ногтей, не ожидая глубоких атрофических изменений, принять соответствующие меры по детоксикации детского организма и коррекции вызванных дисмикроэлементозом изменений.

Учитывая то, что алопеция возникает на фоне дефицита микроэлементов меди и цинка в организме, многие исследователи высказали предположение о целесообразности применения этих микроэлементов. Поскольку есть сообщения, что заболеваемость очаговой алопецией выше у лиц, проживающих в местности, в почве которой отмечается низкое содержание цинка, авторы предлагают применять микроэлементы цинка и меди в форме неорганических соединений окиси цинка, сульфата меди или препарат цинктераль.

Известно лечение детей с распространенными формами гнездной алопеции с использованием окиси цинка, а с различными формами гнездного облысения и различной длительностью заболевания — применение препаратов цинка в сочетании с сернокислой медью в виде 0,5 % раствора по 15 капель 3 раза в день после еды, запивая молоком, курсом 20–40 дней [4].

При снижении в плазме крови и волосах цинка у 49 больных назначение сульфата цинка по 0,05 (2–3 раза в сутки) дало эффект отрастания волос. Клинический эффект наблюдали при очаговой алопеции через 3 мес. [5].

На кафедре дерматовенерологии Минского медицинского института предложена методика введения микроэлементов цинка и меди в организм больного с алопецией в виде неорганических их соединений в составе пищевых продуктов с высоким содержанием цинка и меди в сочетании с пиридоксином и раздражающей терапией [6].

Разработан также метод лечения [7], предполагающий замену неорганических форм цинка и меди диетой, содержащей оптимальное количество этих микроэлементов в сочетании с пиридоксином, витамином А, препаратами железа, сосудорасширяющими медикаментами и местной раздражающей терапией. При наблюдении 106 больных с длительностью заболевания от двух недель до трех лет, оздоравливаемых по данной методике, в течение 8,1 мес. в 75 % случаев получены положительные результаты, у 7,6 % — наступил рецидив [7].

Есть предложения по комплексу диетотерапии, включающей желатинсодержащие блюда в комбинации с очищенной серой, фитином, глицерофосфатом кальция, сульфатом меди, окисью цинка, препаратами железа, арсенатом натрия в сочетании с апилаком, преднизолоном, тренталом [8]. Так, ученые Казахстана [9] на фоне диеты, состоящей из желатинсодержащих блюд (холодца, поджаренного хлеба, сырых яиц, овсяной крупы), применяли в течение 2 мес. по 0,1–1 г 3 раза в день очищенной серы (предварительно следует выпить за 30–40 мин до еды 1/2 стакана воды), а также назначали 0,2–0,5 глицерофосфата кальция, 0,5 % раствор сульфата меди по 20–25 капель 3 раза в сутки, окись цинка по 0,02–0,05 два раза в сутки после еды, ферроплекс по 1 драже 1–2 раза в сутки, 20–30 инъекций 1 % раствора арсената натрия в мышцу, питуитрин 0,1–0,4 мл 1 раз в день в течение месяца. Применяли апилак, теоникол, трентал, пассит, мепротан, седуксен и втирание 2 % цинковой мази с 0,25 % диперзолоном. Имеются данные об использовании биологически активных добавок в комплексном лечении гнездной плешивости у детей [10].

В настоящее время лечение детей с алопецией не имеет общепринятой методики и порой не оправдывает ожиданий. Известные способы не всегда эффективны, трудоемки, требуют больших материальных затрат.

Для повышения эффективности лечения очаговой алопеции у детей и подростков, обусловленной дисмикроэлементозом, нами разработан новый способ коррекции, включающий комплекс, состоящий из экстракта чеснока Kyolic, Spirulina platensis и японской софоры.

Целью данной работы было оценить результативность разработанного нами способа.

Материалы и методы исследования

Способ осуществляют следующим образом. После обследования пациента дерматологом и исключения у него очаговой алопеции грибковой этиологии проводят определение уровня экскреции с мочой Pb, Cu, Zn. При наличии у детей и подростков очагов облысения, появившихся не позже 2 мес. назад, и увеличения выведения с мочой свинца в пределах от 0,1 до 0,2 мг/л, увеличения выведения с мочой меди и цинка, пациенту назначают комплекс, состоящий из следующих препаратов: Kyolic, содержащий экстракт чеснока в пудре — 600 мг и 100 мг накопитель — по 1 капсуле 0,7 г 3 раза в сутки, Spirulina platensis по 1 таблетке 0,4 г 3 раза в сутки (детям до 6 лет) и по 2 таблетки (детям после 6 лет), а также Sofora (японская) по 1 чайной ложке отвара 3 раза в сутки. Весь комплекс принимают во время еды в течение 2 мес.

Средства, входящие в схему лечения, действуют на различные звенья патогенеза развития

алопеции, обусловленной дисмикроэлементозом.

Препараты чеснока обладают следующими лечебными свойствами: антитромботическим, гиполипидемическим, гипотензивным, антиканцерогенным, антиоксидантным, противовоспалительным, фунгицидным. Суточная доза Kyolic (три капсулы в день) была рассчитана по дозис фактору [11], она оптимальна для достижения положительного эффекта, при этом не оказывает никаких побочных действий.

Spirulina platensis — биологически активная добавка из сине-зеленой водоросли, выращенной в чистых акваториях Тихого океана, содержащей 60–70 % белка, все незаменимые аминокислоты, комплекс витаминов, микроэлементов, минеральные соли, полиненасыщенные жирные кислоты; назначена согласно инструкции к применению биодобавки из сине-зеленой водоросли, применяемой для коррекции питания детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях с целью выведения радионуклидов и солей тяжелых металлов из организма.

Sofora (японская) содержит аскорутин, отвар плодов растения используется при сахарном диабете, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка.

Всего обследовано и пролечено данным способом 32 пациента, контрольную группу составили 18 детей и подростков с очаговой алопецией и наличием микроэлементного дисбаланса по цинку, свинцу и меди в организме, не получавших в первые два месяца указанного комплекса.

Все дети имели одинаковое 4-разовое рациональное питание.

У всех детей до и после курса методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на аппарате "Varian", тип AAS–250 PLUS в моче определен уровень тяжелых металлов (свинца) и эссенциальных микроэлементов цинка и меди. Определение микроэлементов в моче является показательным методом, более доступным при отборе проб, неинвазивным. В связи с доступностью сбора материала для исследования у детей этот метод более обоснован для скрининг-тестконтроля за изменением окружающей среды и состоянием здоровья детей. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Статистика», версия 6.1 [12].

Результаты исследования и их обсуждение

Положительный эффект (полное восстановление роста волос в участках выпадения) наблюдался у 29 пациентов, отмечен также положительный результат по детоксикации организма, о чем свидетельствует микроэлементный состав мочи до и после приема комплекса (табл. 1). Наблюдение за пациентами в течение 7 лет не выявило рецидивов в нарушении роста волос. Побочных эффектов при применении комплекса не обнаружено.

Использование комплекса способствует нормализации экскреции с мочой свинца, цинка и меди, прерывает патогенетическое звено цепи патогенеза развития очаговой алопеции у детей и подростков.

Приводим конкретный пример, подтверждающий возможность использования метода.

Пример 1. Ребенок М. (учетная карта № 52), 12 лет, постоянно проживает в сельской местности Гродненской области. Из анамнеза выяснено, что за 2 мес. до обследования у ребенка начали выпадать волосы на волосистой части головы в теменной и височной областях, достигнув округлых очагов, диаметром 4 см. Обследование у дерматолога не обнаружило грибковой этиологии данного заболевания. Ребенку проведен анализ мочи на содержание Pb, Cu и Zn (Pb — 0,179 мг/л, Cu — 0,711 мг/л, Zn — 1,052 мг/л). Выявлено увеличенное выведение с мочой свинца, меди и цинка. Амбулаторно назначена схема, состоящая из Kyolic, Spirulina platensis, Sofora (японская). Через 1 мес. приема комплекса видимых изменений на участках облысения не обнаружено, новых участков облысения не выявлено. На 2-м месяце приема комплекса начался рост волос в очагах облысения. К концу 2-го месяца произошло полное восстановление роста волос на участках облысения. При осмотре очагов алопеции на волосистой части головы не обнаружено. Побочных эффектов при приеме схемы не отмечено. Проведен контрольный анализ мочи на содержание Pb, Cu и Zn (Pb — 0,04 мг/л, Cu — 0,695 мг/л, Zn — 0,557 мг/л). Наблюдение за ребенком в течение 7 лет показало положительный эффект проведенной терапии, рецидива выпадения волос не наблюдалось. Комбинация трех компонентов привела к положительному клиническому эффекту в

Таблица 1

Микроэлементный состав мочи детей до и после назначения комплекса

Показатели	Клиническая группа	
	Основная	Контрольная
Zn		
До назначения	1,048±0,009*	1,086±0,012
После назначения	0,566±0,011*	1,092±0,006
Cu		
До назначения	0,706±0,021*	0,578±0,014
После назначения	0,265±0,012*	0,732±0,015
Pb		
До назначения	0,188±0,016*	0,145±0,011
После назначения	0,041±0,001*	0,152±0,014

Примечание. * — различия между группами статистически значимы (p<0,05).

достаточно непродолжительный срок лечения.

Способ неинвазивен, нетравматичен, не имеет противопоказаний, применим в амбулаторных условиях, чем снижаются затраты на оказание медицинской помощи, а также все составляющие схемы лечения доступны и не являются дорогостоящими. Применение разработанного способа способствует повышению эффективности лечения очаговой алопеции, обусловленной дисмикроэлементозом свинца, меди и цинка у детей и подростков.

Эффективность нового способа доказывает то, что через 2 мес. восстанавливается рост волос на участках выпадения, нормализуется микроэлементный состав мочи по содержанию свинца, меди и цинка. Одного месяца недостаточно для достижения клинического эффекта, так как экскреция с мочой определяемых микроэлементов значительно увеличивается, а отрастание волос незначительное.

Выводы

1. При наличии у детей и подростков очагов облысения, появившихся не позже 2 мес. назад на фоне микроэлементного дисбаланса: увеличения выведения с мочой свинца в пределах от 0,1 до 0,2 мг/л, увеличения выведения с мочой меди и цинка, — обосновано применение в течение 2 мес. комплекса препаратов, включающего экстракт чеснока Kyolic, Spirulina platensis и отвар Sofora (японская).

2. Применение комплекса препаратов, включающего экстракт чеснока Kyolic, Spirulina platensis и отвар Sofora (японская), способствует коррекции микроэлементного дисбаланса свинца, меди, цинка в организме детей и подростков, прерывает патогенетическую цепь развития у них очаговой алопеции.

3. Восстановление роста волос на участках выпадения, нормализация микроэлементного состава мочи по содержанию Pb, Cu и Zn и отсутствие рецидивов заболевания на протяжении 7 лет указывает на эффективность разработанного способа лечения алопеции у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Микроэлементозы* / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. – М. : Медицина, 1991. – 496 с.

2. *Скальный А. В.* Микроэлементозы человека: (диагностика и лечение) : практ. рук. для врачей и студентов мед. вузов / А. В. Скальный. – 2-е изд. – М. : КМК, 2001. – 96 с.

3. *Hamm H.* Erworbene alopezien im kindesalter / H. Hamm // Hautarzt. – 2013. – Vol. 64 (5). – P. 371–379.

4. *Динамика* состояния здоровья детей Беларуси, проживающих в экологически неблагоприятных условиях / А. Н. Аринчин, Т. В Авхачева, Н. А. Гресь, Е. И. Слобожанина // Здравоохранение. – 2002. – № 1. – С. 16–22.

5. *Гайлявичюс П. П.* Противорецидивное лечение очаговой алопеции / П. П., Гайлявичюс, Д. С. Микштене, М. Ю. Кушлейкайте. – Деп. в НПО «Союзинформ» 13.04.90 № 19594. – М., 1990. – С. 5.

6. *Павлова А. З.* Особенности структуры волос при отравлениях, сопровождающихся алопецией / А. З. Павлова, Т. Д. Загниева // Судебно-медицинская экспертиза. – 1997. – № 2. – С. 20.

7. *Раманаускайте М. Б.* Алопеция у детей — синдром тяжелого металлоза? / М. Б. Раманаускайте, Р. С. Пташекас, Ю. Р. Пташекас // Педиатрия. – 1996. – № 6. – С. 91–94.

8. *Swanson A.* Common pediatric skin conditions with protracted courses: a therapeutic update / A. Swanson, K. Canty // Dermatol. Clin. – 2013. – Vol. 31 (2). – P. 239–249.

9. *Нугманова М. Л.* Лечение кругловидной алопеции / М. Л. Нугманова, П. И. Волкова, О. Ж. Сейкетова // Здравоохранение Казахстана. – 1988. – № 3. – С. 39–41.

10. *Diffuse* alopecia in a child due to dietary zinc deficiency / E. Alhaj, N. Alhaj, N. E. Alhaj // Skinmed. – 2007. – Vol. 6 (4). – P. 199–200.

11. *Aged* garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study / D. Gómez-Arbelaez, V. Lahera, P. Oubiñã [et al.] // Mediators Inflamm. – 2013. – Vol. 2013. – P. 285795.

12. *Халафян А. А.* STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. – СПб. : Бином-Пресс, 2007. – 508 с.

УДК 616.594.14-08-053.2/.6:616-099:[549.252+549.281+546.47]

Н. В. Пац

КОРРЕКЦИЯ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДИСМИКРОЭЛЕМЕНТОЗОМ, У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

С целью повышения эффективности лечения очаговой алопеции у детей и подростков, обусловленной дисмикроэлементозом, нами разработан новый способ лечения, включающий определение уровня экскреции с мочой свинца, меди и цинка. В случае увеличения экскреции свинца в пределах от 0,1 до 0,2 мг/л, меди и цинка по сравнению с нормой при условии, что очаги облысения появились не позже 2 мес. назад, пациенту назначают одновременно в течение 2 мес. Kyolic по 1 капсуле 0,7 г 3 раза в сутки, Spirulina platensis по 1–2 таблетки 0,4 г 3 раза в сутки и отвар софоры японской по 1 чайной ложке 3 раза в сутки. С использованием метода пролечено 32 пациента. Полное восстановление роста волос на участках выпадения наблюдалось у 29 человек. Отмечен также положительный результат по детоксикации организма, о чем свидетельствует микроэлементный состав мочи до и после приема комплекса.

Ключевые слова: лечение, дети, подростки, очаговая алопеция, дисмикроэлементоз.

UDC 616.594.14-08-053.2/.6:616-099:[549.252+549.281+546.47]

N. V. Pats

TREATMENT OF CIRCUMSCRIBED ALOPECIA, WHICH WAS DETERMINED BY DYSMICROELEMENTOSIS IN CHILDREN AND TEEN-AGERS

New method of treatment including urine excretion level determination of lead, zinc, copper was developed for increasing of treatment efficiency of circumscribed alopecia caused by dysmicroelementosis at children and adolescents. The patient was prescribed Kyolic — 1 capsule 0.7 g 3 times a day; Spirulina platensis — 1–2 tablets 0.4 g 3 times a day and Sophora japonica decoction on 1 teaspoonful 3 times a day simultaneously during two months in case of lead increasing level from 0.1 mg/l to 0.2 mg/l, cooper and zinc increasing level in case of alopecia foci appearance to later than 2 months ago. 32 patients were treated with new method. 29 patients demonstrated complete hair growth regeneration. There was marked a positive result of body detoxication. It was approved by microelement urine composition before and after complex treatment.

Key words: treatment, children, adolescents, circumscribed alopecia, dysmicroelementosis.

УДК 616.5-084:[613.48:355.233.22]-057.87

Н. В. Пац, *канд. мед. наук, доц.,*
Е. И. Кухарчик,
Д. С. Демко

ПРОФИЛАКТИКА ВАЛЕОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ РИСКОВ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ СПОРТИВНОЙ ФОРМОЙ ОДЕЖДЫ

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Введение

К одним из приоритетных направлений современного периода развития Белорусского государства относится формирование у каждого гражданина здоровьесберегающего мировоззрения и поведения, воспитание физической культуры. Для молодого развивающегося организма, когда все органы и системы находятся в стадии формирования своей структуры и функций, экология тела имеет большое значение. Стало престижным в обществе быть здоровым, хорошо сложенным, обладать физическими данными, позволяющими свободно и красиво двигаться. Этому способствуют условия, организуемые государством для занятий физической культурой и спортом.

Но не менее важны обеспечение каждого человека, занимающегося физической культурой и спортом, спортивной одеждой, умение грамотно ею пользоваться. Спортивная одежда должна обеспечивать эффективную спортивную деятельность, поддерживать оптимальное тепловое равновесие организма во время занятий физическими упражнениями и спортом. Разработано множество комплектов спортивной формы с учетом специфики занятий, сезона для разных возрастных групп [6]. Важное значение имеют гигиенические свойства тканей (гигроскопичность, воздухопроницаемость, паропроницаемость, испаряемость, водоемкость, гибкость, сминаемость). Современная спортивная одежда изготавливается из эластичных тканей с высокой воздухопроницаемостью, хорошо впитывающих влагу и способствующих быстрому испарению [8]. Спортивная одежда, выполненная из синтетических волокон, при имеющихся достоинствах (легкость, прочность, стойкость к различным воздействиям) обладает недостатками: малой гигроскопичностью и способностью к электризации [1]. Плохо впитывая влагу, одежда из таких тканей может быть причиной нарушения функции потовых желез и вызывать раздражение кожи. При нарушении условий гигиенической обработки спортивной формы и условий ее хранения все отрицательные свойства тканей могут также оказывать негативное воздействие на состояние здоровья. А в сочетании с нарушением личной гигиены тела после занятий физической культурой — риск нарушения здоровья повышается.

Оптимальна для занятий физической культурой и спортом обувь, выполненная из натуральной кожи. Она прочная, достаточно мягкая, эластичная, мало теплопроводная, оптимально обеспечивает испарение пота, обладает хорошей воздухопроницаемостью, хорошо сохраняет форму и размеры после увлажнения и высушивания.

В настоящее время при разработке новых моделей спортивной обуви включаются детали из синтетических материалов. Для изготовления подошвы используются термопластичные полиуретаны, а также обувь из поливинилхлорида прямого литья с деталями, прилитыми к текстильному верху. Для верха используется искусственная кожа на трикотажной основе, пористая кожа для вкладных стелек. Капроновая ткань, поролон и трикотаж на крахмале, пасте, клее и новый латексный материал также определяют гигиенические свойства обуви [1; 2]. Использование для подкладки ткани с махровой поверхностью более благоприятно, но все же не решает проблему с потоотделением в области стоп. Для здоровья имеют значение свойства стелечных материалов, так как материал непосредственно или через носок контактирует с поверхностью стопы.

У молодежи спортивная одежда преобладает в личном гардеробе.

Плохой уход за спортивной формой может стать причиной нарушения физического развития пользователя, болезней потовых желез, заболеваний кожных покровов и спортивного травматизма [4; 9].

В повседневной жизни не рекомендуется пользоваться комплектом одежды и обуви, пред-

назначенным для занятий физической культурой и спортом. Однако в последнее время в школах, колледжах требования к обязательной сменной обуви снизились. Особенно в межсезонье, осенью и зимой подростки проводят в кроссовках, не переобуваясь, весь день. После занятий спортом и физической культурой, не снимая комплект спортивной формы, продолжают учебный процесс по другим предметам.

Отсутствие гигиенических навыков и осведомленности в вопросах гигиены спортивной формы, ухода за спортивной одеждой и обувью характерно для учащихся средних школ. Проблемы гигиены использования спортивной формы стоят остро и в учебных заведениях следующей ступени (колледжах, лицеях, вузах).

Обучение навыкам подбора комплектов одежды для занятий физической культурой и спортом, правилам ухода за ней начинается с дошкольных учреждений. Но порой эти знания не подкреплены пониманием, зачем это надо делать и как. Отсутствие знаний, приемов ухода за спортивной формой способствует развитию достаточно вредной привычки — использованию комплекта одежды, предназначенного для занятий физкультурой, не по назначению. Разработаны многие формы информационно-образовательной работы в среде подростков и молодежи по формированию здоровьесберегающего мировоззрения и поведения [3; 5; 7; 10]. Однако вопросам соблюдения гигиенических требований к использованию спортивной формы уделяется недостаточно внимания.

Цель исследования — выявить медицинские и валеолого-гигиенические риски для подростков и молодежи, обусловленные спортивной формой одежды и обуви, разработать способы профилактики патологии, вызванной несоблюдением санитарно-гигиенических требований, предъявляемых к уходу за комплектом спортивной формы, с использованием информационно-образовательных технологий.

Задачи исследования

1. Изучить осведомленность учащейся молодежи и подростков о правилах ухода за одеждой и обувью для занятий физкультурой и спортом.

2. Выявить медицинские и валеолого-гигиенические риски, обусловленные несоблюдением санитарно-гигиенических требований, предъявляемых к уходу за комплектом спортивной формы одежды, и их причины в среде подростков и молодежи.

3. Разработать способы профилактики патологии, обусловленной спортивной формой одежды, с использованием информационно-образовательных технологий в виде семинаров-акций, проводимых студентами медицинского университета, и апробировать их в исследуемых группах.

4. Оценить эффективность различных форм профилактической работы в среде учащейся молодежи при решении валеолого-гигиенических проблем, обусловленных спортивной формой одежды.

Объект исследования — учащиеся колледжей Гродно. Обследовано 340 человек в возрасте 15–18 лет (до и после проведения профилактических, разъяснительных мероприятий). Контрольную группу составили учащиеся, проживающие в общежитиях, охваченные обычной информационно-образовательной деятельностью силами воспитателей-кураторов (40 человек).

Материалы и методы исследования

Использован анкетный метод опроса подростков и молодежи. Разработана анкета, включающая 20 вопросов, отражающих отношение респондентов к подбору одежды и обуви для занятий физической культурой, выясняющих выполнение учащимися правил и требований к хранению, обработке, частоте смены всех комплектов одежды, а также гигиенических процедур после занятий физической культурой, наличие гнойничковых заболеваний кожи тела, заболеваний стоп.

Обучение приемам здоровьесберегающего поведения с целью профилактики валеолого-гигиенических рисков у подростков и молодежи, обусловленных спортивной одеждой и обувью, осуществлялось в виде разработанных нами семинаров-акций (28), проводимых силами студентов медицинского университета, бесед воспитателей в общежитиях (28), а также классных руководителей (28), кураторов. Эффективность различных форм профилактической работы в среде учащейся молодежи при решении валеолого-гигиенических проблем, обусловленных спортивной одеждой, оценивалась по отношению молодежи и подростков, обучающихся в колледжах областного центра Республики Беларусь, к подбору одежды и обуви для занятий физической культурой, уровню осведомленности о правилах ухода за одеждой и обувью для занятий физкультурой и спортом, выполнению правил личной гигиены и гигиены одежды и обуви при занятиях физической культурой.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ «Статистика 6.1».

Результаты исследования и их обсуждение

Изучена осведомленность учащейся молодежи и подростков о правилах ухода за одеждой и обувью для занятий физкультурой и медицинские и валеолого-гигиенические риски нарушения здоровья.

На первом этапе обследования анализ анкет показал достоверное преобладание в ис-

Анкета для опроса подростков и молодежи, отражающая отношение респондентов к использованию спортивной формы одежды

Анкета № ____	
Место учебы 1. Пол 2. Количество полных лет 3. Сколько времени в неделю Вы тратите на занятия спортом или физической культурой? 4. Есть ли у Вас спортивная форма для занятий физкультурой? 5. Подбираете ли Вы спортивную одежду, руководствуясь гигиеническими нормами? 6. Из какого она материала? 7. Из какого материала у Вас спортивная обувь? 8. Сколько времени в сутки Вы ходите в спортивной обуви после занятия физкультурой, не переобуваясь? 9. В чем и где Вы храните спортивную обувь и одежду? 10. Ходите ли Вы в повседневной жизни в обуви, в которой занимаетесь физкультурой? 11. Моете ли Вы загрязненную и намокшую обувь после занятия физкультурой и проветриваете ли ее на свежем воздухе?	12. Меняете ли Вы после занятия нижнее белье (мужчины — плавки; женщины — плавки, бюстгальтер)? 13. Как часто Вы проводите смену носков в сутки, если у Вас в этот день есть занятие физкультурой? 14. Стираете ли Вы форму после занятия физкультурой (как часто)? 15. Идя на занятие физической культурой, Вы берете с собой салфетки или полотенце? 16. Принимаете ли Вы после тренировки теплый или контрастный душ? 17. Были ли у Вас на теле гнойничковые заболевания? Если да, то в каких местах? 18. Можно ли это связать с интенсивной потливостью во время занятия физической культурой? 19. Наблюдался ли при этом зуд? В каких местах? 20. Сколько раз в неделю Вы принимаете душ, моете ноги, принимаете ли ванны, обливаетесь (в летний сезон, в зимний сезон)? *Спасибо*

следуемой группе лиц, которые одежду для занятий физической культурой выбирали по внешнему виду и размеру, не заостряя внимание на качественных показателях материалов и специфике использования разработанных комплектов. Отмечено, что после занятий физической культурой основная часть опрошенных не переобувается, не меняет внутреннюю обувь (носки). Отсутствует навык смены нательного белья после занятий физкультурой у 31 % опрошенных. Ответ на вопросы «Стираете ли Вы спортивную форму после спортивных занятий?», «Проветриваете, моете ли Вы спортивную обувь после занятий физкультурой?» у 72 % респондентов был утвердительно отрицательным, 12 % ответили «не знаю». При этом 86 % учащихся отметили, что после занятий физкультурой свою форму все складывают в полиэтиленовый мешок и хранят до следующих занятий, 84 % обследуемых указали на потливость и 27 % — на наличие угревой сыпи на коже спины, верхних конечностях, лице. На зуд тела указывали 56 % респондентов, зуд в области стоп — 46 %. На вопросы о гигиенических процедурах после занятий физкультурой указала только одна седьмая часть опрошенных учащихся. Душ принимают ежедневно 15 %, 2 раза в неделю — 31 %, 5 раз в неделю — 4 %, 3 раза в неделю — 22 %, 1 раз в неделю — 25 %, а 3 % принимают душ один раз в две недели (в зимний сезон), 3 % затруднились с ответом. Идя на урок физкультуры, только 31 % из числа анкетируемых берут с собой предметы личной гигиены (мыло, полотенце, салфетки). Достоверных различий по половому признаку при анализе анкет по всем пунктам не отмечено.

Полученные результаты указывают на низкий уровень осведомленности (9–12 %) молодежи, обучающейся в колледжах, о правилах личной гигиены и гигиены спортивной одежды и обуви при занятии физической культурой.

У преобладающего большинства учащихся колледжей отсутствуют навыки здоровьесберегающего поведения. Подбор одежды и обуви для занятий физической культурой молодежь и подростки, обучающиеся в колледжах областного центра, осуществляют стихийно, придавая значение только внешнему виду и размеру. Выявлено нарушение правил ухода за спортивной одеждой и обувью.

Так как после занятий физической культурой основная часть опрошенных не переобу-

вается, не меняет внутреннюю обувь ($p<0,05$), среди обследованных учащихся имеется группа риска по грибковым заболеваниям стоп (зуд в области стоп у 46 %). Выявлена прямая корреляционная зависимость с группами детей и подростков, не выполняющих требований личной гигиены, гигиены спортивной одежды и указывающих на наличие зуда тела и гнойничковых высыпаний на коже спины, зуда в области стоп.

Таким образом, студенческая молодежь, обучающаяся в колледжах, относится к группе риска по развитию дерматологической патологии (гнойничковых заболеваний кожи и грибковой патологии стоп) вследствие нарушения гигиенических требований и правил ухода за спортивной одеждой и обувью.

Нами разработана модель профилактики нарушений здоровья, обусловленных спортивной формой одежды с использованием информационно-образовательных технологий в виде семинаров-акций, проводимых студентами медицинских университетов (рис. 1).

Рис. 1. Схема модели профилактики нарушений здоровья, обусловленных спортивной формой одежды с использованием информационно-образовательных технологий в виде семинаров-акций, проводимых студентами медицинских университетов

Семинар-акция «Мы за здоровый образ жизни, мир и красоту» проводится 5 студентами. Целевая аудитория может составлять 100 человек и более. На первом этапе в каждую целевую группу направляется студент-медик. В течение 5–7 мин проводится разъяснительная беседа по вопросам формирования здорового образа жизни. Затем студенты меняют аудиторию, переходя из кабинета в кабинет. Одновременно в учебном заведении студенты-медики работают в 5 классных аудиториях по тематике информационных блоков с видеопрезентациями:

1. Основные анатомо-физиологические особенности организма подростка.

2. Правила личной гигиены при занятиях физкультурой и спортом.

3. Гигиена спортивной одежды.

4. Гигиена спортивной обуви.

5. Изменения в состоянии здоровья подростков и молодежи, обусловленные нарушением гигиенических требований к спортивной форме одежды.

На втором этапе работа проводится среди целевой аудитории. Используя анкетный метод, проводится конкурс на лучшую осведомленность в вопросах личной гигиены и ухода за спортивной формой одежды при занятиях физической культурой и спортом. Его преимущество в том, что учащиеся могут искренне продемонстрировать свои знания без нанесения морального ущерба личности каждого при наличии ошибок.

На третьем этапе в спортзале проводится спортивная эстафета между целевыми группами учащихся.

На четвертом этапе студентами оценивается практический навык выполнения правил личной гигиены и ухода за спортивной формой. Находясь в своих целевых группах в раздевалках, они сразу же корректируют ошибки, тут же дают советы по их исправлению. На этом этапе их помощь, подсказка, «равный-равному» воспринимается адекватно подростками, не вызывает отрицания.

На последнем этапе проводится заключительная 20-минутная слайд- и видеопрезентация по предупреждению здоровьеразрушающего поведения в среде подростков и молодежи

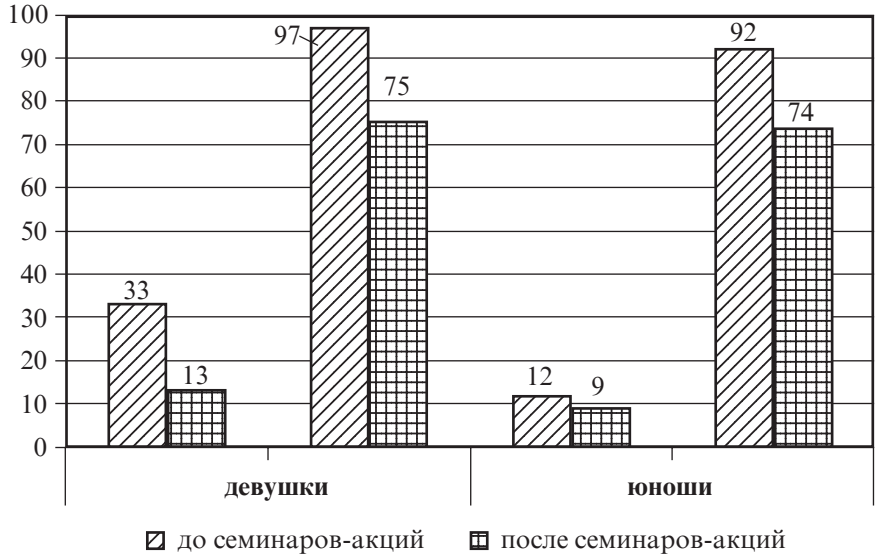


Рис. 2. Осведомленность по уходу за спортивной одеждой и обувью до и после семинаров-акций

«Береги себя» с подведением итогов конкурса.

При изучении эффективности профилактической работы в среде учащейся молодежи при решении валеолого-гигиенических проблем, обусловленных одеждой для занятий физкультурой и спортом, через 2 мес. после проведения мероприятий, включающих семинары-акции, лектории, беседы, повторный опрос показал положительную динамику в вопросах выполнения респондентами гигиенических требований к спортивной одежде и обуви (рис. 2).

Проблемной признана группа учащихся в возрасте 18 лет ($p<0,05$). Основными аргументами в отношении игнорирования советов были: «забываю сменить комплект одежды», «нет времени для стирки, проветривания обуви», «трудно носить тяжелую сумку с дополнительным комплектом сменного белья и полотенцем». Наиболее исполнительными и ответственными оказались подростки в возрастной группе 15–16 лет ($p<0,05$) (рис. 3 *а, б*).

После проведенных семинаров-акций силами студентов медуниверситета осведомленность у девушек увеличилась в два раза, в то время как результаты, отражающие здоровьесберегающее поведение, повысились значительно, более чем в 8 раз. У мальчиков и юношей отмечено ($p<0,05$) равномерное повышение показателей как по осведомленности, так и по здоровьесберегающему поведению в отношении выполнения гигиенических процедур после физкультурных занятий, а также в отношении ухода за комплектом спортивной формы одежды.

Наиболее эффективными ($p<0,05$) оказались разъяснительные беседы, организованные группами студенческой молодежи при проведении семинаров-акций, которые представлены оригинальными блоками видеопрезентаций, в которых за 2–3 мин рассказывается о проблемах, обусловленных одеждой и обувью для занятий физкультурой при нарушении гигиенических требований к ней, и правилах ухода за спортивной одеждой (рис. 4).

Пропаганда близкими по возрасту, но компетентными в определенных вопросах профилактики нарушений состояния здоровья и его сохранения сверстниками воспринимается в молодежной среде с заинтересованностью и, как показывают наши контрольные опросы, результативность проводимой

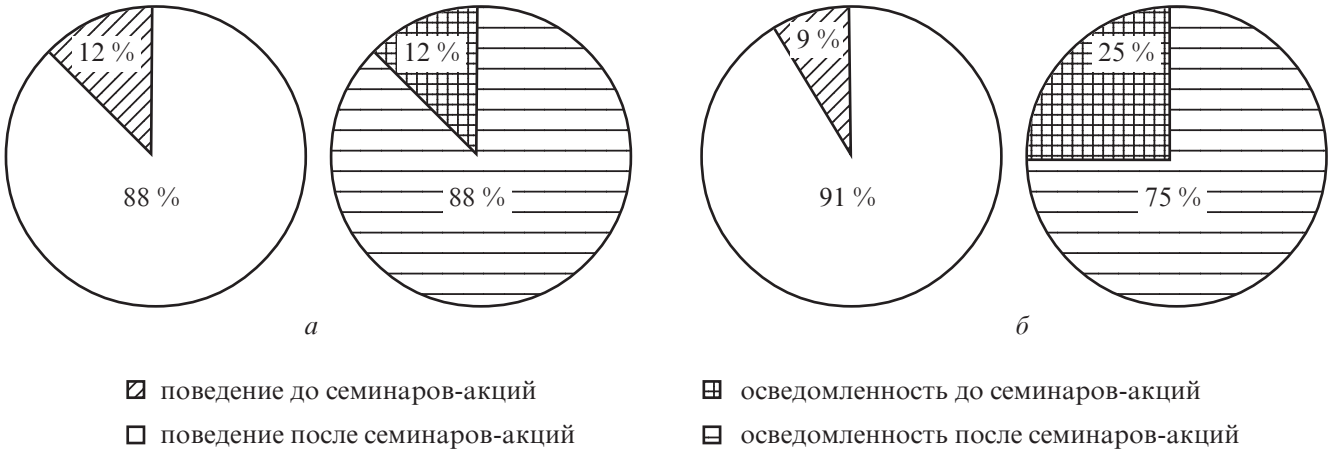


Рис. 3. Соотношение здоровьесберегающего поведения и осведомленности об уходе за спортивной формой одежды у юношей *(а)* и девушек *(б)* до и после семинар-акций (возрастная группа 17 лет)

Рис. 4. Студенты Гродненского государственного медицинского университета проводят семинар с видеопрезентациями в колледже бытового обслуживания Гродно

работы по усвоению информации гораздо выше (см рис. 2, 3).

Востребованными оказались разъяснительные беседы воспитателей в общежитиях, но их эффективность была ниже ($p<0,05$) по сравнению с семинарами-акциями. Достоверных различий в эффективности деятельности классных руководителей и кураторов отмечено не было.

Обучение приемам здоровьесберегающего поведения в форме семинаров-акций силами студентов медицинского университета повысило уровень осведомленности (см. рис. 3, *а*, *б*) учащихся о валеолого-гигиенических рисках развития дерматологической патологии у подростков и молодежи, обусловленных спортивной формой одежды и обуви, способствовали привитию навыков самосохранительного поведения.

Выводы

1. Низкий уровень осведомленности о правилах личной гигиены и гигиены спортивной одежды при занятии физической культурой отмечен у молодежи, обучающейся в колледжах. Этот уровень не зависит от пола учащегося.

2. Выбор одежды и обуви для занятий физической культурой и спортом подростками и молодежью, обучающейся в колледжах, осуществляется с учетом размера и внешнего вида без учета назначений подобранных комплектов одежды для различных видов занятий.

3. У студенческой молодежи, обучающейся в колледжах, отсутствуют навыки здоровьесберегающего поведения после занятий физической культурой в части соблюдения гигиенических требований к уходу за спортивной формой одежды и обувью и соблюдения правил личной гигиены.

4. Студенческая молодежь, обучающаяся в колледжах, относится к группе риска по развитию дерматологической патологии (гнойничковых заболеваний кожи и грибковой патологии стоп) вследствие нарушения гигиенических требований и правил ухода за спортивной одеждой и обувью, что обусловлено низкой исходной валеолого-гигиенической подготовкой.

5. Обучение приемам здоровьесберегающего поведения в виде семинаров-акций силами студентов медицинского университета — эффективная форма работы по профилактике валеолого-гигиенических рисков у молодежи, обусловленных спортивной одеждой и обувью.

6. Предложенная модель управляемого досуга с целью предупреждения дерматологической патологии, обусловленной спортивной формой одежды, эффективна для обоих полов с достоверным преобладанием возможностей формирования навыков здоровьесберегающего поведения у мальчиков и юношей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ваш* гид по здоровью. Doctor HELP [Электронный ресурс] // Гигиена одежды и обуви. — М., 2011. – Режим доступа : http://doctorhelp.ru. – Дата доступа : 25.01.2012.

2. *Волков В. М.* Человек и бег / В. М. Волков, Е. Г. Мильнер. – М. : Физкультура и спорт, 2001. – 144 с.

3. *Досуговые* мероприятия как альтернативные способы работы с молодежью по вопросам установки на здоровый образ жизни и профилактике злоупотребления психоактивными веществами // Студенческая молодежь в меняющемся обществе : материалы Республ. науч. конф. Брест, 2003. – Брест : Изд. БрГУ им. А. С. Пушкина, 2003. – 202 с.

4. *Колбанов В. В.* О состоянии здоровья детей и подростков, проблемах и развитии детского здравоохранения [Электронный ресурс] / В. В. Колбанов, А. К. Цибин, И. В. Митрошенко. – МЗ РБ, 2006. – Режим доступа : http://minzdrav.gov.by/dadvfiles/000576_396948_St3_2006_1.doc

5. *Косарева Н. В.* Опыт работы молодежного волонтерского клуба «Альтернатива» по профилактике поведения высокой степени риска среди подростков и молодежи / Н. В. Косарева, П. Л. Дрибинский, А. Г. Семенова // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. – 2004. – № 5. – С. 55–58.

6. *Лаптев А. П.* Гигиена : учебник для институтов и техникумов физ. культуры / А. П. Лаптев, С. А. Полиевский. – М. : Физкультура и спорт, 2007. – 368 с.

7. *Лоскутов М. А.* Валеологические основы педагогической деятельности на уроках ОБЖ / М. А. Лоскутов. – Ставрополь : Ставропол. гос. ун-т, 2010. – С. 5.

8. *Ощути* вкус победы [Электронный ресурс] // Требования к спортивной одежде. – Режим доступа : http://sportverse.ru. Дата доступа : 27.02.2012.

9. *Популярно* о медицине [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://sportverse.ru. Дата доступа : 27.02.2012.

10. *Перетягина Н. Н.* Целостное образование как духовно-нравственная и социально-психологическая детерминанта формирования экологического сознания современного человека / Н. Н. Перетягина // Сохрани мне жизнь. Ценность жизни в контексте гуманитарного и утилитарного подходов : 2-я междисциплин. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Смоленск, 2012. – Смоленск : Смолен. гос. мед. академия, 2012. – С. 117–119.

УДК 616.5-084:[613.48:355.233.22]-057.87
Н. В. Пац, Е. И. Кухарчик, Д. С. Демко

ПРОФИЛАКТИКА ВАЛЕОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ РИСКОВ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ СПОРТИВНОЙ ФОРМОЙ ОДЕЖДЫ

Выявлено, что студенческая молодежь, обучающаяся в колледжах, относится к группе риска по развитию дерматологической патологии (гнойничковых заболеваний кожи и грибковой патологии стоп) по причине нарушения гигиенических требований и правил ухода за спортивной одеждой и обувью, что обусловлено низкой исходной валеолого-гигиенической подготовкой.

Предложена и обоснована модель профилактики дерматологической патологии, обусловленной спортивной формой одежды, с использованием информационно-образовательных технологий в виде семинаров-акций, проводимых студентами медицинского университета.

Обучение приемам здоровьесберегающего поведения в виде семинаров-акций силами студентов медицинского университета — эффективная форма работы по профилактике медицинских и валеолого-гигиенических рисков у молодежи, обусловленных спортивной одеждой и обувью.

Ключевые слова: профилактика, подростки, молодежь, группа риска, дерматологическая патология, здоровьесберегающее поведение, информационно-образовательные технологии.

UDC 616.5-084:[613.48:355.233.22]-057.87
N. V. Pats, Ye. I. Kukharchik, D. S. Demko

PROPHYLAXIS OF VALEOLOGY-AND-HYGIENIC RISKS OF HEALTH IMPAIRMENT IN JUVENILES AND YOUTHS MEDIATED BY SPORTS ATTIRE

College students have been found to be the risk group for the development of dermatological pathology (pustule skin diseases and fungal foot pathology) due to the incompliance with the hygienic rules and requirement on sports attire care which is mediated by the poor initial valeology-and-hygienic awareness of college students.

The model of prophylaxis of dermatological pathology due to sports attire using information-based educational technologies in the form of action-seminars organized by the medical university students has been suggested and substantiated.

Teaching the skills of health preserving behavior in the form of actin-seminars by the medical university students is considered to be an effective form of work on the prophylaxis of medical and valeology-and-hygienic risks in young people due to sports attire.

Key words: prophylaxis, juveniles, youths, risk group, dermatological pathology, health preserving behavior, information-based educational technologies.

УДК 612.816:612.73:577.164.13/.131

О. В. Романенко, *д-р біол. наук, проф.,*
С. Є. Шепелєв, *канд. біол. наук*

ВИКОРИСТАННЯ АНТАГОНІСТІВ ВІТАМІНУ B_1 ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ПОРУШЕНЬ НЕРВОВО-М'ЯЗОВОЇ ПЕРЕДАЧІ, ЗУМОВЛЕНИХ ТІАМІН-ДЕФІЦИТНИМ СТАНОМ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

Синаптична передача є одним з механізмів, що забезпечують функції отримання, збереження та передачі інформації у тваринних організмів. Тому дослідження умов, за яких здійснюється адекватне функціонування синапсу, становить безсумнівний науковий інтерес. Раніше нами було встановлено, що аліментарний дефіцит вітаміну B_1 у мишей призводить до прогресивного послаблення нервово-м'язової передачі в синапсах діафрагмального м'яза, причому на початкових стадіях розвитку тіамін-дефіцитного стану відбувається зменшення середньої амплітуди мініатюрних потенціалів кінцевої пластинки (мПКП) та потенціалів кінцевої пластинки (ПКП) при відносно сталих значеннях квантового складу (КС) ПКП, а на більш пізніх стадіях реєструється також і зменшення КС ПКП [1].

Використана нами аліментарна модель дефіциту вітаміну B_1, що передбачає обмеження надходження зазначеного вітаміну з їжею, забезпечує найбільш повне відтворення механізму виникнення та розвитку тіамін-дефіцитного стану в організмі. Разом з тим, суттєвим недоліком такої моделі є відносно тривалі терміни, протягом яких у тварин відбувається розвиток дефіциту вітаміну B_1 в організмі. Крім того, утримання тварин на дієті, позбавленій вітамінів, потребує створення умов, що виключають копрофагію та канібалізм, а також використання двох контрольних груп для диференціювання наслідків власне нестачі вітаміну B_1 в організмі та можливих впливів анорексії, яка виникає на певному етапі розвитку тіамін-дефіцитного стану. Застосування антагоністів вітаміну B_1 дозволяє у стислі терміни (протягом кількох годин) відтворити низку порушень, характерних для тіамін-дефіцитного стану. У зв'язку з

цим актуальним є з'ясування питання про можливість моделювання специфічних для аліментарного дефіциту вітаміну B_1 змін у нервово-м'язовій передачі за допомогою антагоністів дефіциту B_1.

Метою роботи було визначити параметри нервово-м'язової передачі в ізольованих френікогемідіафрагмальних препаратах, отриманих від мишей після введення в організм антагоністів вітаміну B_1 окситіаміну та піритіаміну, та порівняння їх з відповідними параметрами при аліментарному дефіциті вітаміну B_1.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження ефектів антагоністів вітаміну B_1 використовували безпородних мишей-самців віком 3–3,5 міс. масою 26–28 г. Тварин рандомізовано ділили на експериментальні та контрольні групи. Окситіамін (підшкірно, 400 мг/кг) [2] або піритіамін (внутрішньоочеревинно, 100 мг/кг) [3] вводили одноразово в 0,2 мл фізіологічного розчину NaCl. Тваринам відповідних контрольних груп аналогічним чином вводили 0,2 мл фізіологічного розчину NaCl. Роботу з тваринами проводили з дотриманням існуючих біоетичних норм і відповідно до чинного законодавства [4].

Як об'єкт дослідження використовували френіко-гемідіафрагмальні препарати. Від тварин, яким був уведений окситіамін, і тварин відповідних контрольних груп препарати отримували в результаті гострого експерименту через 3, 24 та 72 год після ін'єкції; від тварин, яким був уведений піритіамін, та від тварин відповідної контрольної групи — через 1,5 год після ін'єкції. Визначаючи спосіб застосування окситіаміну, ми спиралися на дані літератури, згідно з якими одноразове підшкірне введення тваринам цього антивітаміну створює його суттєву концентрацію у тканинах в основному лише у перші 3 год після ін'єкції [5; 6]. На цьому тлі відбуваються короткотривале (з максимумом через 3 год) пригнічення активності піруватдегідрогенази [7] (тіаміндифосфат(ТДФ)-залежного ферменту, який бере безпосередню участь у синтезі попередника ацетилхоліну — ацетил-КоА [8]), зниження рівня ТДФ у досліджуваних тканинах [5; 6], пригнічення процесів енергетичного обміну [9].

Максимальне пригнічення активності іншого ТДФ-залежного ферменту, транскетолази, відбувається приблизно через 72 год після одноразової ін'єкції окситіаміну [7]. Для ефективного конкурентного блокування *in vivo* ТДФ-залежних ферментів окситіамін застосовується в дозах, не нижчих за 100–400 мг/кг. При визначенні способу застосування піритіаміну ми спиралися на результати наших попередніх електроміографічних досліджень дії зазначеною сполуки на нервово-м'язову передачу у мишей, згідно з якими порушення нервово-м'язової передачі після ін'єкції відбувалося досить швидко, але при цьому мало оборотний характер [2].

Для дослідження параметрів нервово-м'язової передачі застосовували стандартну мікроелектродну техніку [10]. Гемідіафрагму монтували в плексигласовій ванночці об'ємом 7 мл, через яку при кімнатній температурі (20–21 °С) з постійною швидкістю пропускали насичений карбогеном (95 % O_2 та 5 % CO_2) розчин Кребса такого складу (ммоль/л): NaCl — 137,0; KCl — 5,0; $NaHCO_3$ — 11,0; NaH_2PO_4 — 1,0; $CaCl_2$ — 0,5; $MgCl_2$ — 3,25; глюкоза — 11,0. Виникнення м'язових скорочень унеможливлювали завдяки використанню саме згаданого розчину Кребса з низьким вмістом Ca^{2+} (0,5 ммоль/л) та високим вмістом Mg^{2+} (3,25 ммоль/л). З метою стандартизації досліджень таке співвідношення Ca^{2+}/Mg^{2+} було використано в усіх дослідах. Діафрагмальний нерв постійно подразнювали надпороговими прямокутними імпульсами електричного струму тривалістю 0,1 мс з частотою 0,67 $с^{-1}$. За допомогою стандартних скляних мікроелектродів, заповнених 3 М KCl, з опором 2–8 мОм, внутрішньоклітинно реєстрували мембранний потенціал (МП) м'язових волокон, мПКП і ПКП. Сигнали підсилювали, оцифровували за допомогою аналого-цифрового перетворювача, після чого записували на жорсткий диск персонального комп'ютера. Оцифровані сигнали обробляли після завершення експерименту в інтерактивному режимі.

Відведення потенціалів від ділянки кінцевої пластинки здійснювали протягом 1 хв. У кожному нервово-м'язовому препараті досліджували по декілька кінцевих пластинок. Якщо МП м'язового волокна був нижчим за –60 мВ або змінювався під час реєстрації показників більше ніж на 5 мВ, дані виключали з подальших розрахунків [11]. Розраховували КС ПКП як співвідношення середніх амплітуд ПКП і мПКП [12]. Усереднені значення досліджуваних показників отримували після аналізу даних для 42–60 синапсів з різних нервово-м'язових препаратів. Для перевірки чутливості постсинаптичної мембрани до дії трансмітера у ванночку з препаратом швидко уводили агоніст нікотинових ацетилхолінових рецепторів карбахол у кінцевій концентрації $5 \cdot 10^{-5}$ г/мл і реєстрували зміни МП, що при цьому виникали [13]. Мікроелектрод у цей час знаходився у ділянці кінцевої пластинки, про що свідчила наявність мПКП.

Статистичну вірогідність відмінностей значень досліджуваних показників визначали за t-критерієм Стьюдента (для даних, підпорядкованих закону нормального розподілу) [14] та U-критерієм Манна — Уїтні (для решти випадків) [15]. Міжгрупові відмінності вважали вірогідними при $P<0,05$. У роботі використовували окситіамін

і піритіамін виробництва "Sigma" (США) та карбахол виробництва "Fluka" (Швейцарія).

Результати дослідження та їх обговорення

Значення МП м'язових волокон френіко-гемідіафрагмальних препаратів, отриманих через 3, 24 та 72 год після введення тваринам окситіаміну та через 1,5 год після введення піритіаміну, а також від тварин контрольних груп, статистично вірогідно не розрізнялися (табл. 1). В усіх досліджених синапсах реєструвалися як мПКП, так і ПКП. Середні амплітуда та КС ПКП у міоневральних синапсах препаратів, отриманих від тварин через 3 год після введення окситіаміну, були меншими у середньому відповідно на 34 та 29 % порівняно з контрольними показниками. Зміни досліджуваних параметрів були статистично вірогідними (P<0,01). У препаратах, отриманих через 24 год після введення тваринам окситіаміну, значення середньої амплітуди ПКП у міоневральних синапсах діафрагми було нижчим за контрольне на 25 %, середнього КС ПКП — на 22 %. Зміни вказаних параметрів також мали статистично вірогідний характер (P<0,01 і P<0,05 відповідно). У синапсах препаратів, отриманих через 72 год після ін'єкції зазначеної сполуки, значення середніх амплітуди ПКП і КС ПКП статистично вірогідно не відрізнялися від контрольних. Середні амплітуда та частота мПКП у всіх зазначених випадках статистично вірогідно не розрізнялися (див. табл. 1). Деполяризація постсинаптичної мембрани у відповідь на прикладання карбахолу ($5 \cdot 10^{-5}$ г/мл) у нервово-м'язових препаратах, отриманих через 3 год після введення тваринам окситіаміну — (7,5±±0,3) мВ; 24 м'язових волокна, 7 препаратів — статистично вірогідно не відрізнялася від такої в контролі — (7,4±0,4) мВ; 25 м'язових волокон, 7 препаратів.

У синапсах френіко-гемідіафрагмальних препаратів, отриманих через 1,5 год після введення тваринам піритіаміну, частота мПКП не відрізнялася статистично вірогідно від контрольних значень, але амплітуда мПКП, амплітуда ПКП і КС ПКП були статистично вірогідно меншими відповідно на 16 % (P<0,05), 53 % (P<0,01) та 49 % (P<0,01). Деполяризація постсинаптичної мембрани у відповідь на прикладання карбахолу ($5 \cdot 10^{-5}$ г/мл) у препаратах, отриманих через 1,5 год після введення тваринам піритіаміну — (6,8±

Таблиця 1

Значення мембранного потенціалу м'язових волокон, амплітуди та частоти мініатюрних потенціалів кінцевої пластинки, амплітуди потенціалів кінцевої пластинки та квантового складу потенціалів кінцевої пластинки в ізольованих френіко-гемідіафрагмальних препаратах миші, отриманих після введення тваринам антагоністів вітаміну B_1

Сполука, яку уводили тваринам	Час після ін'єкції, год	Значення мембранного потенціалу, мВ	Частота мПКП, $с^{-1}$	Амплітуда мПКП, мВ	Амплітуда ПКП, мВ	Квантовий склад ПКП
0,9 % розчин NaCl, контроль	3	-70,0 (-65,0; -76,0) [43/7]	0,49±0,03 [43/7]	1,05±0,05 [43/7]	2,11±0,10 [43/7]	2,21±0,13 [43/7]
Окситіамін, 400 мг/кг маси тіла		-68,0 (-64,0; -74,0) [47/7]	0,53±0,05 [47/7]	1,00±0,06 [47/7]	1,40±0,10** [47/7]	1,56±0,15** [47/7]
0,9 % розчин NaCl, контроль	24	-70,0 (-65,0; -75,0) [51/7]	0,50±0,03 [51/7]	0,99±0,05 [51/7]	2,19±0,10 [51/7]	2,47±0,16 [51/7]
Окситіамін, 400 мг/кг маси тіла		-67,5 (-64,0; -73,0) [54/7]	0,53±0,05 [54/7]	0,96±0,06 [54/7]	1,64±0,11** [54/7]	1,93±0,14* [54/7]
0,9 % розчин NaCl, контроль	72	-69,0 (-65,0; -74,0) [43/7]	0,48±0,03 [43/7]	1,00±0,05 [43/7]	2,28±0,11 [43/7]	2,53±0,17 [43/7]
Окситіамін, 400 мг/кг маси тіла		-70,0 (-66,0; -74,5) [60/7]	0,62±0,06 [60/7]	1,07±0,06 [60/7]	2,15±0,13 [60/7]	2,18±0,14 [60/7]
0,9 % розчин NaCl, контроль	1,5	-70,0 (-65,0; -75,0) [42/7]	0,51±0,03 [42/7]	1,00±0,05 [42/7]	2,23±0,12 [42/7]	2,54±0,17 [42/7]
Піритіамін, 100 мг/кг маси тіла		-71,0 (-65,0; -76,0) [47/7]	0,50±0,04 [47/7]	0,84±0,06* [47/7]	1,04±0,10** [47/7]	1,30±0,10** [47/7]

Примітка. Значення мембранного потенціалу представлені у вигляді медіани з інтерквартильним розмахом (25-й квартиль; 75-й квартиль). Інші дані наводяться у вигляді середніх значень ± похибка середнього; * — статистично вірогідна відмінність порівняно з відповідним показником контрольної групи з P<0,05; ** — P<0,01. У квадратних дужках у чисельнику позначено кількість досліджених м'язових волокон, у знаменнику — кількість препаратів, у яких знаходилися зазначені м'язові волокна.

±0,3) мВ; 24 м'язових волокна, 7 препаратів, — статистично вірогідно не відрізнялася від такої в контролі — (7,1±0,3) мВ; 23 м'язових волокна, 7 препаратів. Очевидно, зменшення амплітуди мПКП у синапсах діафрагми миші під впливом піритіаміну відбувається за рахунок пресинаптичних механізмів (зменшення кількості молекул трансмітера в окремих синаптичних везикулах).

Отже, застосування обох антагоністів вітаміну B_1 призводить до порушення нервово-м'язової передачі у синапсах діафрагми миші. Разом із тим, характер порушень нервово-м'язової передачі, що виникають під впливом уведених до організму тварин окситіаміну та піритіаміну, має суттєві відмінності. Зміни КС ПКП, викликані дією окситіаміну, відбуваються синхронно зі змінами середньої амплітуди ПКП. При цьому середня амплітуда мПКП увесь час залишається практично незмінною, а отже, зниження амплітуди ПКП (показника, від якого прямо залежить ефективність нервово-м'язової передачі) під впливом окситіаміну зумовлено практично лише зменшенням КС ПКП, тобто кількості синаптичних везикул, що викидаються у відповідь на електричне подразнення нерва. Дія піритіаміну проявляється у статистично вірогідному зменшенні як амплітуди та КС ПКП, так і амплітуди мПКП, тобто зниження амплітуди ПКП відбувається одночасно за рахунок зменшення кількості везикул, що викидаються у відповідь на стимул, та зменшення кількості молекул трансмітера в окремих синаптичних везикулах. Подібна картина, а саме вірогідне зменшення амплітуди мПКП, амплітуди та КС ПКП, спостерігалась у наших дослідах при глибокому аліментарному дефіциті вітаміну B_1 в організмі (20-й день утримування тварин на безтіаміновій дієті) [1].

Висновки

Антагоністи вітаміну B_1 окситіамін і піритіамін в умовах попереднього введення до організму зумовлюють послаблення нервово-м'язової передачі у синапсах діафрагмального м'яза миші. Окситіамін, викликаючи зменшення амплітуди та КС ПКП, не відтворює специфіки впливу аліментарного дефіциту вітаміну B_1 на нервово-м'язову передачу. Піритіамін, викликаючи зменшення амплітуди мПКП, амплітуди та КС ПКП, відтворює ефекти глибокого дефіциту аліментарного дефіциту вітаміну B_1 і може бути рекомендованим для швидкого (протягом 1,5 год) моделювання порушень нервово-м'язової передачі, характерних для тіамін-дефіцитного стану.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Романенко О. В.* Вплив аліментарного дефіциту вітаміну B_1 на спонтанне та викликане вивільнення трансмітера в нервово-м'язових синапсах миші / О. В. Романенко, С. Є. Шепелев // Нейрофизиология. – 2008. – Т. 40, № 4. – С. 322–330.

2. *Гореншmейн Б. И.* К характеристике острого авитаминоза B_1, вызываемого антиметаболитами тиамина / Б. И. Гореншmейн, Ю. М. Островский, Э. А. Гриценко // Вопросы медицинской химии. – 1972. – Т. XVII, вып. 1. – С. 58–64.

3. *Романенко О. В.* Електроміографічне дослідження дії піритіаміну в скелетному м'язі миші / О. В. Романенко, М. Л. Зинов'єва, Н. В. Кокшарева // Доп. АН УРСР. Сер. Б. – 1989. – № 11. – С. 70–72.

4. *Науково*-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіценна, 2002. – 156 с.

5. *Воскобоев А. И.* Депонирование и протеидизация тиаминдифосфата при моделировании различных форм тиаминовой недостаточности // Метаболические эффекты недостаточности функционально связанных В-витаминов / А. И. Воскобоев, И. П. Черникевич. – Мн. : Наука и техника, 1987. – С. 7–35.

6. *Rindi G.* Distribution and phosphorilation of oxythiamine in rat tissues / G. Rindi, L. de Giuseppe, U. Ventura // J. Nutrition. – 1963. – Vol. 81. – P. 147–154.

7. *Гореншmейн Б. И.* Тиаминовые ферменты при недостаточности витамина B_1 // Метаболические эффекты недостаточности функционально связанных В-витаминов / Б. И. Гореншmейн, Г. А. Доста. – Мн. : Наука и техника, 1987. – С. 35–44.

8. *Tucek S.* Acetylcoenzyme A and the control of the synthesis of acetylcholine in the brain / S. Tucek, S. Ricny, V. Delezal // Acta Neurobiol. Exp. – 1982. – Vol. 42, N 1. – P. 59–68.

9. *Островский Ю. М.* Активные центры и группировки в молекуле тиамина / Ю. М. Островский. – Мн. : Наука и техника, 1975. – 424 с.

10. *Костюк П. Г.* Микроэлектродная техника / П. Г. Костюк. – К. : Изд-во АН УССР, 1960. – 127 с.

11. *Балезина О. П.* Спонтанная активность нервно-мышечных синапсов мыши на фоне действия дандролена / О. П. Балезина, А. Н. Букия // Нейрофизиология. – 2001. – Т. 33, № 2. – С. 90–97.

12. *Матюшкин Д. П.* Количественная оценка функции пресинаптического аппарата в одиночных и множественных синапсах / Д. П. Матюшкин, Т. М. Драбкина, И. А. Шабунова // Успехи физиологических наук. – 1980. – Т. 11, № 2. – С. 49–70.

13. *Elmqvist D.* Presynaptic action of hemicholinium at the neuromuscular junction / D. Elmqvist, D. M. J. Quastel // J. Physiol. – 1965. – Vol. 177. – P. 463–482.

14. *Лапач С. Н.* Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2002. – 640 с.

15. *Сидоренко Е. В.* Методы математической обработки в психологии / Е. В. Сидоренко. – СПб. : Речь, 2003. – 350 с.

УДК 612.816:612.73:577.164.13/.131
О. В. Романенко, С. Є. Шепелєв
ВИКОРИСТАННЯ АНТАГОНІСТІВ ВІТАМИНУ B_1 ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ПОРУШЕНЬ НЕРВОВО-М'ЯЗОВОЇ ПЕРЕДАЧІ, ЗУМОВЛЕНИХ ТІАМІН-ДЕФІЦИТНИМ СТАНОМ

Вивчали вплив антагоністів вітаміну B_1 (тіаміну) піритіаміну й окситіаміну на синаптичну передачу в діафрагмальному м'язі миші. В ізольованих френіко-гемідіафрагмальних препаратах, отриманих через 1,5 год після внутрішньоочеревинного уведення мишам піритіаміну (100 мг/кг), були статистично вірогідно меншими порівняно з контролем як амплітуда мініатюрних потенціалів кінцевої пластинки (мПКП), так і амплітуда потенціалів кінцевої пластинки (ПКП) та квантовий склад ПКП. У препаратах, отриманих через 3 та 24 год, але не через 72 год після підшкірного уведення мишам окситіаміну (400 мг/кг), були статистично вірогідно меншими порівняно з контролем амплітуда ПКП і квантовий склад ПКП. Піритіамін, але не окситіамін, відтворює порушення нервово-м'язової передачі, характерні для глибокого аліментарного дефіциту вітаміну B_1.

Ключові слова: вітамін B_1, тіамін, піритіамін, окситіамін, нервово-м'язова передача.

UDC 612.816:612.73:577.164.13/.131
O. V. Romanenko, S. Ye. Shepelev
USE OF VITAMIN B_1 ANTAGONISTS FOR MODELLING NEUROMUSCULAR TRANSMISSION DISTURBANCES CAUSED BY THIAMINE DEFICIENCY

Influence of vitamin B_1 (thiamine) antagonists pyrithiamine and oxythiamine on synaptic transmission in mice diaphragmatic muscle was investigated. In isolated phrenico-hemidiaphragmatic preparations obtained from animals intraperitoneally injected with 100 mg/kg pyrithiamine 1.5 hours earlier, the amplitudes of miniature end-plate potentials (mEPPs) and end-plate potentials (EPPs), as well as quantal content of EPP, were significantly smaller than in the control. In preparations obtained 3 and 24 hrs but not 72 hrs after subcutaneous injection of 400 mg/kg oxythiamine, the amplitude of EPPs and their quantal content were significantly smaller than in the control. Pyrithiamine but not oxythiamine reproduces neuromuscular transmission disturbances, characteristic for severe alimentary vitamin B_1 deficiency.

Key words: vitamin B_1, thiamine, pyrithiamine, oxythiamine, neuromuscular transmission.

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко, *канд. мед. наук, доц.*

ВПЛИВ ІЗОНІАЗИДУ НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Перебіг туберкульозної інфекції зазвичай супроводжується складними зрушеннями в балансі про- й антиоксидантної систем в організмі хворих. Зокрема, збільшується вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — дієнових кон'югатів (ДК), малонового альдегіду — і зменшується активність антиоксидантної системи — ферментів супероксиддисмутази, каталази — порівняно зі здоровими людьми [1; 2]. У результаті успішного лікування туберкульозу відбувається нормалізація вказаних порушень — зменшення вмісту продуктів ПОЛ і зростання активності антиоксидантної системи [3]. Серед інших нагальних проблем лікування туберкульозу залишається питання: що саме спричиняє порушення про- й антиоксидантної систем? Зокрема, це може бути туберкульозна інфекція, що супроводжується загальною інтоксикацією організму, або побічні ефекти протитуберкульозних хіміопрепаратів.

Мета даної роботи — з'ясувати можливий зв'язок між фармакокінетикою найбільш ефективного протитуберкульозного синтетичного препарату ізоніазиду і вмістом маркерів стану про- й антиоксидантної систем у хворих на туберкульоз.

Матеріали та методи дослідження

Зразки крові були отримані від 84 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностований, в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері у 2012 р., з яких 39 (46,4 %) становили жінки, решта 45 (53,6 %) — чоловіки. Вік хворих — від 18 до 73 років (середній вік — 35,9 року). Усі хворі на туберкульоз отримували ізоніазид усередину з розрахунку 4–6 мг/кг маси (загалом 300–400 мг) на добу згідно з наказом МОЗ України № 384 від 9.06.2006 р. [4]. Венозну кров брали у хворих на туберкульоз через 2, 4, 6 і 24 год після прийому ізоніазиду. Вміст ізоніазиду вимірювали згідно з методикою Волленберга в модифікації Р. И. Шендеровой [5]. Метод базується на здатності ізоніазиду утворювати в кислому середовищі з ванадієвокислим амонієм кольорову комплексну сполуку, інтенсивність забарвлення якої вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 400 нм. Для дослідження генотипу ацетилування (основної реакції детоксикації ізоніазиду) було досліджено NAT2 поліморфізм C>T 481 NAT2*5A, G>A 590 NAT2*6A, G>A 857 NAT2*7A/B [6]. ДНК-матеріал був екстрагований з крові хворих на туберкульоз із використанням набору ДНК-сорбБ

(АмпліСенс, Російська Федерація). Рівень ДК визначали у сироватці крові з використанням гептан-ізопропілового спирту і подальшому вимірюванні на СФ-46 при довжині хвилі 233 нм [7]. Активність каталази визначали у сироватці крові із застосуванням перекису водню та молібдату амонію і подальшим вимірюванням на СФ-46 при довжині хвилі 410 нм [8]. Потім розраховували інтегральний показник — антиоксидантний індекс як відношення активності каталази до вмісту ДК. Обробку фармакокінетичних і статистичних даних проводили із залученням Microsoft Excel, програми "Primer Biostatistica".

Таблиця 1

Вміст ізоніазиду та показники про- й антиоксидантної систем у хворих на туберкульоз протягом доби

Час, год	Концентрація ізоніазиду, мкг/мл	Дієнові кон'югати, моль/л	Каталаза, мкат/л	Антиоксидантний індекс
2	4,162±0,198	1,663±0,120	0,151±0,024	0,092±0,018
4	2,481±0,202	1,655±0,105	0,162±0,034	0,095±0,020
6	1,194±0,174	1,526±0,095	0,166±0,025	0,111±0,018
24	0,162±0,121	1,521±0,104	0,168±0,032	0,120±0,023
Середнє значення	2,005±0,200	1,602±0,096	0,162±0,023	0,112±0,020

Результати дослідження та їх обговорення

Через 2 год після прийому ізоніазиду відзначалася максимальна концентрація ДК — 1,663 моль/л (табл. 1, рис. 1). У наступних часових відрізках вміст ДК поступово знижувався і досягнув свого мінімуму 1,521 моль/л через 1 добу. Щодо активності каталази, то спостерігалася зворотна закономірність — мінімальна активність через 2 год після прийому препарату 0,151 мкат/л з поступовим зростанням і максимумом через 24 год — 0,168 мкат/л. Аналогічно змінювався й антиоксидантний індекс, який мав найнижчий показник через 2 год 0,092, з поступовим збільшенням протягом доби і досягненням максимального рівня через 24 год — 0,120. Таким чином, протягом доби відбувалося поступове зменшення рівня ДК і зростання активності каталази й антиоксидантного індексу на тлі поступового зменшення концентрації ізоніазиду, починаючи з 4-ї години (див. рис. 1). Водночас вірогідна різниця між показниками про- й антиоксидантної систем на різних часових відрізках була відсутня.

Зважаючи на зростання показників антиоксидантної системи (каталаза) і зменшення вмісту продуктів прооксидантної системи (ДК) на тлі зменшення вмісту ізоніазиду в крові хворих на туберкульоз було доцільним дослідити наявність кореляції між показниками про- й антиоксидантної систем і концентрацією ізоніазиду. Для цього проаналізовано зв'язок між указаними показниками в кожному окремому часовому відрізку — 2, 4, 6, 24 год (рис. 2). Через 6 і 24 год після введення ізоніазиду спостерігалася пряма кореляція між концентрацією протитуберкульозної речовини і вмістом ДК (розрахункове значення t-критерію 2,222 і 2,894 відповідно при критичному його значенні 1,988). Кореляції між концентрацією ізоніазиду і активністю каталази, антиоксидантним індексом не було зафіксовано. Більше того, спостерігалася різноспрямованість у тенденціях кореляції вказаних показників.

Також були розраховані такі інтегральні показники, як період напіввиведення ($T_{1/2}$) у часових інтервалах 2–4, 4–6 год (інтенсивна елімінація) і 6–24 год (термінальна елімінація) за формулою

$$T_{1/2} = \ln 2/k_{el},$$

де k_{el} — константа елімінації, яку розраховували за допомогою тангенса кута, утвореного прямою лінією кінетики ізоніазиду і горизонтальною лінією, паралельною до осі абсцис. Показники «площі під кривою» (AUC) для ізоніазиду було розраховано за допомогою позамодельного методу трапецій.

Згідно з отриманими даними, $T_{1/2}$ (2–4 год) ізоніазиду становив (2,34±0,48) год; $T_{1/2}$ (4–6 год) — (2,72±0,43) год; $T_{1/2}$ (6–24) год — (4,42±0,34) год; AUC — (24,43±5,12) мкг/мл·год. Рівень ДК через 6 год після прийому ізоніазиду прямо корелював з AUC ізоніазиду (розрахункове значення t-критерію становило 2,111) (табл. 2). Також вміст ДК через 24 год після прийому ізоніазиду прямо корелював з $T_{1/2}$ (4–6 год) ізоніазиду (розрахункове значення t-критерію становило 1,999).

Активність каталази через 6 год після введення ізоніазиду характеризувалася прямою ко-

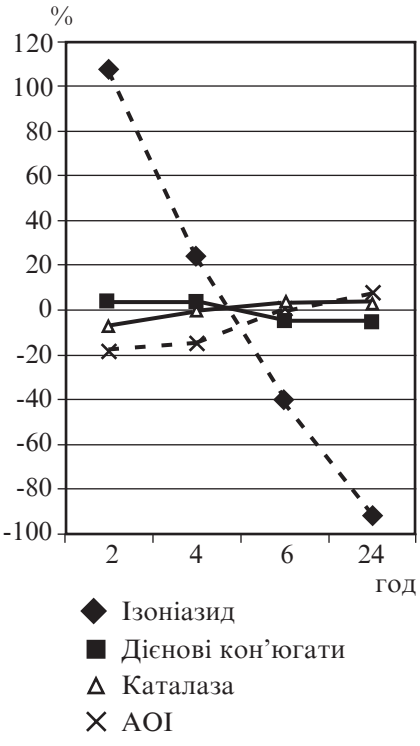


Рис. 1. Динаміка концентрації ізоніазиду і показників про- й антиоксидантної систем у хворих на туберкульоз (щодо середньодобового рівня відповідного показника, %)

реляцією з $T_{1/2}$ (2–4 год) ізоніазиду і оберненою кореляцією з $T_{1/2}$ (6–24 год). Так, розрахункове значення t-критерію для $T_{1/2}$ (2–4 год) становило 2,515, для $T_{1/2}$ (6–24 год) — -2,332 (табл. 2, рис. 3).

Після обчислення антиоксидантного індексу для кожного хворого на туберкульоз було встановлено, що період напіввиведення ізоніазиду в часовому інтервалі 2–4 год прямо корелював з антиоксидантним індексом через 6 год після введення препарату, водночас вищевказаний індекс обернено корелював з $T_{1/2}$ (6–24 год) — розрахункове значення t-критерію становило 2,063 і -2,203.

При порівнянні показників про- й антиоксидантної систем у хворих на туберкульоз із різним генотипом NAT-2 було встановлено відсутність вірогідних відмінностей між «швидкими/помірними» і «повільними» ацетиляторами, хоча у «швидких/помірних» ацетиляторів показник перекисного окиснення ДК був дещо вищим, а активність антиоксидантної системи була трохи нижчою, ніж у «повільних» ацетиляторів (P>0,05).

Отримані дані засвідчили, що зменшення концентрації ізоніазиду протягом доби після введення асоціювалося з певним зменшенням вмісту продуктів ПОЛ — ДК і зростанням активності ферменту антиоксидантної системи — каталази, а також антиоксидантного індексу. Це узгоджується з літературними даними, згідно з якими ізоніазид характеризується системною токсичністю, зокрема гепато- та нейротоксичністю [9].

Також було показано, що для вмісту ДК важливим є концентрація ізоніазиду у часовому відрізку 6–24 год після прийому препарату, що було підтверджено прямою кореляцією між вмістом та AUC ізоніазиду, з одного боку, і вмістом ДК — з другого. Через 6 год після прийому ізоніазиду активність каталази й антиоксидантний індекс були у прямій кореляції з початковим періодом напіввиведення ізоніазиду (2–4 год) і в

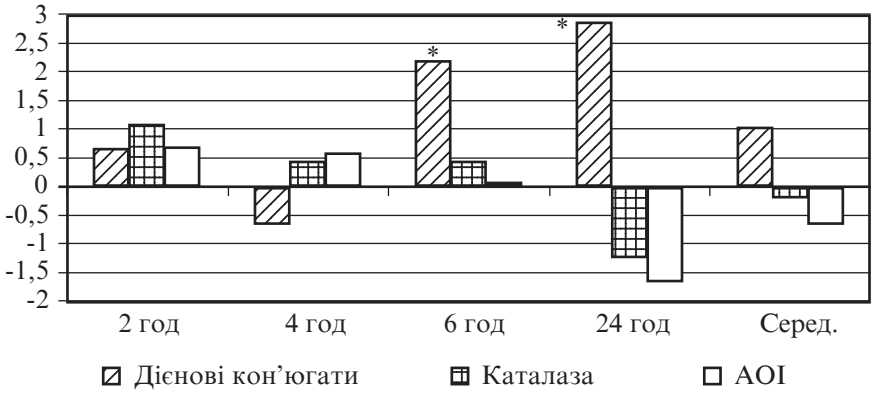


Рис. 2. Кореляція між концентрацією ізоніазиду та відповідними часовими показниками про- й антиоксидантної систем. За віссю абсцис — час після введення ізоніазиду (серед. — середньодобовий показник); за віссю ординат — розрахунковий t-критерій; * — розрахунковий t-критерій більше від критичного значення t-критерію 1,988

Таблиця 2

Кореляція між показниками фармакокінетики ізоніазиду та про- й антиоксидантної систем

Показники про- й антиоксидантної систем	AUC ізоніазиду	$T_{1/2}$ ізоніазиду, год		
		2–4	4–6	6–24
Дієнові кон'югати				
2 год	0,001	-1,350	-0,868	-0,561
4 год	0,206	-0,318	-1,398	-0,235
6 год	2,111*	-0,318	-1,266	1,525
24 год	1,427	-1,049	-1,241	1,999*
Середньодобове значення	1,056	-0,963	-0,330	0,648
Каталаза				
2 год	-0,707	0,598	-0,893	0,558
4 год	0,291	1,152	-1,106	-0,702
6 год	-0,148	2,515*	-1,493	-2,332*
24 год	1,291	0,403	-1,061	-0,514
Середньодобове значення	-0,561	1,324	-1,327	-0,833
Антиоксидантний індекс				
2 год	-0,684	0,958	-0,416	0,614
4 год	0,235	1,195	-0,467	-0,672
6 год	-0,404	2,063*	-1,288	-2,203*
24 год	-1,281	0,419	-0,802	-0,909
Середньодобове значення	-1,213	-0,003	-1,164	-0,443

Примітка. * — P<0,05 (розрахунковий критерій більше від критичного значення t-критерію 1,988).

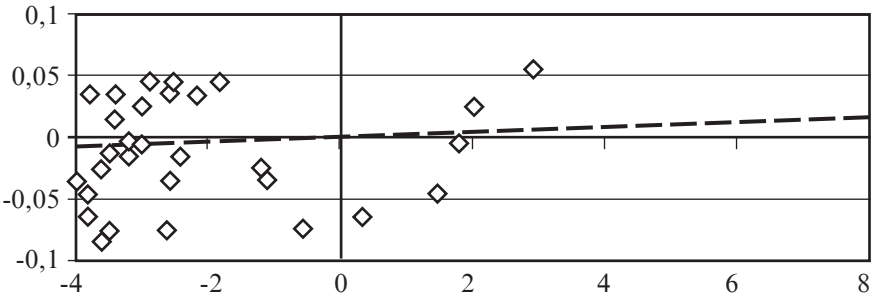


Рис. 3. Кореляція між $T_{1/2}$ (2–4 год) ізоніазиду й активністю каталази через 6 год після введення препарату (штрихом позначено лінію тренду; за віссю абсцис — $T_{1/2}$ (2–4 год) ізоніазиду, за віссю ординат — активність каталази)

оберненій кореляції з кінцевим періодом напіввиведення (6–24 год). Тобто, що повільніше виводився ізоніазид з організму в інтервалі 2–4 год після введення, то вищою була активність антиоксидантної системи (каталази, антиоксидантного індексу). У періоді напіввиведення ізоніазиду в інтервалі 6–24 год спостерігалися зворотні закономірності, оскільки швидке виведення препарату у цьому інтервалі асоціювалося з повільним його виведенням в інтервалі 2–4 год.

Водночас досить неочікуваною була різноспрямованість тенденції кореляції між вмістом ізоніазиду і показниками прой антиоксидантної систем, що свідчить про складність оцінки впливу дослідженого протитуберкульозного препарату, що, можливо, пов'язано зі складним впливом як безпосередньо ізоніазиду, так і його метаболітів — ацетилізоніазиду, гідразиду тощо, вихідного загального стану хворих на туберкульоз, і вплив яких ми плануємо дослідити в наступних роботах.

Висновки

1. Зменшення концентрації ізоніазиду у хворих на туберкульоз асоціювалося зі зменшенням рівня дієнових кон'югатів і збільшенням активності каталази. Вірогідної різниці в стані про- й антиоксидантної систем у носіїв різних генотипів ацетилування під час застосування ізоніазиду не спостерігалося.

2. Концентрація ізоніазиду, AUC і кінцева елімінація ізоніазиду у хворих на туберкульоз прямо корелювали з рівнем дієнових кон'югатів.

3. Активність каталази й антиоксидантний індекс через 6 год після введення ізоніазиду прямо корелювали з початковою елімінацією й обернено — з кінцевою елімінацією ізоніазиду.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Treatment* of cavitary and infiltrating pulmonary tuberculosis with and without the immunomodulator Dzherelo / S. I. Zaitzeva, S. L. Matveeva, T. G. Gerasimova [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 5, N 12. – P. 1154–1162.

2. *Новоселов П. Н.* Влияние водорастворимых модуляторов перекисного окисления липидов на эффективность комплексной химиотерапии инфильтративного туберкулеза легких : автореф. дис. на соискание ученого звания д-ра мед. наук : спец. 14.03.06 «Клиническая фармакология» / П. Н. Новоселов. – Челябинск (Российская Федерация), 2010. – 21 с.

3. *Особливості* обмінних процесів у хворих на туберкульоз легень з різним фенотипом ацетилування при застосуванні режимів хіміотерапії з піразинамідом / К. Д. Мажак, О. В. Павленко, О. А. Ткач [та ін.] // Сучасні проблеми туберкульозу в Україні: причини та шляхи їх подолання : зб. наук.-практ. конф. – К., 2008. – С. 90–95.

4. *Про затвердження* протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. [Текст] : нормативні директивні правові документи. – К., 2006. – 87 с.

5. *Шендерова Р. И.* Определение активного тубазида в сыворотке крови методом Волленберга / Р. И. Шендерова // Лабораторное дело. – 1976. – № 2. – С. 114–115.

6. *Molecular* mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans / M. Blum, A. Demierre, D. M. Grant [et al.] // Proc. Nati. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 5237–5241.

7. *Стальная И. Д.* Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная. – М. : Медицина, 1977. – С. 63.

8. *Метод* определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарева // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

9. *Association* of N-acetyltransferase 2 and cytochrome P450 2E1 gene polymorphisms with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Western India / V. H. Gupta, D. N. Amarapurkar, M. Singh [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 28, N 8. – P. 1368–1374.

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко

ВПЛИВ ІЗОНІАЗИДУ НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Метою роботи було з'ясувати можливий зв'язок між фармакокінетикою протитуберкульозного препарату ізоніазиду і вмістом маркерів стану про- й антиоксидантної систем у хворих на туберкульоз.

Вміст ізоніазиду вимірювали згідно з методикою Волленберга в модифікації Р. И. Шендеровой. Для дослідження генотипу ацетилування було досліджено N-ацетилтрансферази-2 поліморфізм. Зразки крові були отримані у 84 хворих на легеневий туберкульоз, що вперше діагностований, в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері у 2012 р.

Згідно з отриманими даними, зменшення концентрації ізоніазиду у хворих на туберкульоз асоціювалося зі зменшенням рівня дієнових кон'югатів і збільшенням активності каталази. Концентрація ізоніазиду, AUC і кінцева елімінація ізоніазиду у хворих на туберкульоз прямо корелювали з рівнем дієнових кон'югатів. Активність каталази й антиоксидантний індекс через 6 год після введення ізоніазиду прямо корелювали з початковою елімінацією й обернено — з кінцевою елімінацією ізоніазиду. Вірогідної різниці у стані прой антиоксидантної систем у носіїв різних генотипів ацетилування під час застосування ізоніазиду не спостерігалося.

Ключові слова: ізоніазид, туберкульоз, перекисне окиснення ліпідів.

UDC [615+577.21]:616-002.5:615.28

P. B. Antonenko

THE INFLUENCE OF ISONIAZID ON THE STATUS OF LIPIDS PEROXIDATION IN THE PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

The goal of present work was an investagtion of putative correlation between pharmacokinetics of the antituberculosis drug isoniazid and the level of pro- and antioxidant systems markers in patients with tuberculosis (TB).

Isoniazid concentration was detected in venous blood 2, 4, 6 and 24 hrs after ingestion of standard dose according to Vollenberg method with modification of R. I. Shenderova. For detection of acetylation genotype the N-acetyltransferase-2 polymorphism was analyzed. The blood samples were obtained from 84 TB-patients with new cases from Odessa regional antituberculosal dispensary in 2012.

According to obtained data, the decreasing of isoniazid concentration in TB-patients associated with declining diene conjugates level and enhancing catalase activity. The isoniazid concentration, AUC and terminal elimination of isoniazid were in direct correlation with diene conjugates level. The catalase activity and antioxidant index 6 hrs after isoniazid intake were in direct correlation with initial elimination and in direct correlation with terminal elimination of isoniazid. The significant difference in status of pro- and antioxidant systems in carriers of different acetylation genotype during isonisazid usage was absent.

Key words: isoniazid, tuberculosis, lipids peroxydation.

УДК 614.777:556.535.8:627.221.1

В. Ю. Левковська, Л. Й. Ковальчук

ГІГІЄНА РЕКРЕАЦІЙНИХ ЗОН: СУЧАСНИЙ СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

Одеський національний медичний університет

Під рекреацією розуміють усі види активності, спрямовані на відновлення ресурсів людського організму. З рекреаційною метою можуть застосовуватися: зони зелених насаджень населених пунктів, приміські території, відкриті водні простори, різноманітні природні ландшафти, у тому числі морське узбережжя, спеціальні споруди рекреаційного призначення тощо [1; 2]. Основними видами активності, що мають рекреаційну спрямованість, є заняття фізичною культурою та спортом, туризм, прогулянки на відкритому повітрі, загартовувальні процедури, хоббі [3]. Окремо виділяють терапевтичну рекреацію, яка є важливою складовою медичної реабілітації, запорукою збереження здоров'я та якості життя хворої людини [4].

З усіх східноєвропейських країн Україна найбільш багата на курортні ресурси — як кліматичні, так і бальнеологічні [1–3]. Не є виключенням і Північно-Західне Причорномор'я, де впродовж десятиліть склалася розгорнена мережа рекреаційно-профілактичних, реабілітаційних і лікувальних курортів. Втім, за рівнем епідеміологічної та токсикологічної безпеки, а також рівнем сервісу не всі українські морські курорти відповідають європейським і світовим нормам, що зумовлює їх низьку привабливість для іноземних громадян [4–9].

Антропогенне навантаження на зони рекреації зумовлює їх деградацію та денатурацію, змінює економічну рівновагу і, зрештою, може призводити до знищення високоцінних рекреаційних ресурсів. Завданням гігієни рекреаційних зон є вивчення механізмів впливу факторів зовнішнього середовища, що використовуються з рекреаційною метою, на організм людини та розробка оптимальних безпечних технологічних схем їх використання. Основним заходом у цьому відношенні є розробка гігієнічних стандартів, а головним інструментом — впровадження цих нормативних положень, створення відповідної законодавчої та суспільно-політичної бази.

Втім, до останнього часу основні зусилля фахівців було зосереджено, насамперед, на гігієнічній регламентації умов і форм тривалого відпочинку, тимчасом як (за даними літератури) у багатьох випадках термін оздоровлення на кліматичних курортах не перевищує 10–14 днів, тобто є короткочасним. Крім того, досі бракує робіт, у яких оцінювався б вплив антропогенного навантаження на зону рекреації.

Метою дослідження була оцінка рівня еколого-гігієнічної безпеки рекреаційних ресурсів Одеської затоки з урахуванням сучасних тенденцій у розвитку гігієни рекреаційних зон.

Матеріали та методи дослідження

Бібліографічний пошук і бібліометричні дослідження проведені в інформаційному масиві з ретроспективою у 5 років. Основними джерелами інформації були відкриті спеціалізовані бібліографічні бази EMBASE, Direct Science, HINARI, Ovid, Medline, OMIM. Пошук законодавчих документів, чинних в Україні, проводився за допомогою електронної бази «Ліга». Інформаційний пошук здійснювався за ключовими словами: «рекреаційні зони», «морське середовище», «гігієна», «еколого-гігієнічна безпека». Загальна кількість проаналізованих джерел становила 5430 публікацій, у тому числі 4950 — іншомовних.

З метою оцінки умов перебування відпочивальників проводився моніторинг якості морської води, пляжного матеріалу за загальноприйнятими методиками [5]. Контроль санітарного стану зон рекреації проводили до початку купального сезону на 100 м в обидва боки від зони купання. У купальний сезон — проби щотижня не менш ніж з двох точок [2]. Загальна кількість проб за 2010–2012 рр. морської води — 865, пляжного матеріалу — 102.

Статистична обробка проведена за допомогою програмного забезпечення MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

На підставі вивчення джерел літератури можна стверджувати, що сьогодні у світі активно розвивається курортна гігієна, яка вивчає питання збереження та зміцнення здоров'я людини шляхом дотримання гігієнічного режиму її життєдіяльності. При цьому основна увага приділяється удосконаленню санітарної охорони курортних місцевостей, а також комплексній оцінці еколого-гігієнічної безпеки у місцях рекреаційного водокористування. Найбільша кількість інформаційних дже-

рел з проблеми, за даними бібліометричного дослідження, за останні 5 років опублікована у США, Австралії, Німеччині, Італії.

Згідно з українськими гігієнічними стандартами, до води рекреаційного об'єкта ставляться такі вимоги (табл. 1).

В Європі існують дещо інші стандарти якості води об'єктів рекреаційного призначення. Насамперед, це стосується морських вод. З 1994 р. у країнах ЄС є чинними вимоги, наведені у табл. 2.

Наведений перелік не є остаточним, тому що країни ЄС мають право використовувати у межах національного санітарного законодавства додаткові критерії якості води рекреаційних об'єктів.

У дослідженнях вітчизняних авторів [6] було показано, що за умов експериментального відтворення процесів самоочищення морської води від умовно-патогенної мікрофлори в присутності різних концентрацій KCL та суперфосфату, які найчастіше трапляються в натурних умовах при вантажно-розвантажувальних роботах у багатьох портах, час виживання мікроорганізмів збільшується до 4–5 тиж. зі збереженням своїх культуральних властивостей протягом цього терміну. Ця обставина може збільшувати ризик несприятливого впливу морських вод, які містять значну кількість умовно-патогенної мікрофлори, на рекреаційні ресурси населених пунктів, прилеглих до порту.

З другого боку, основним джерелом антропогенного забруднення морських акваторій рекреаційного призначення залишається теригенний стік [8; 9], що зумовлює необхідність удосконалення системи соціально-гігієнічного моніторингу.

Загалом на підставі контент-аналізу інформаційних джерел можна дійти таких висновків:

— основна увага дослідників приділяється удосконаленню санітарної охорони курортних місцевостей, а також комплексній оцінці еколого-гігієнічної безпеки у місцях рекреаційного водокористування;

— у світі бракує комплексних робіт з вивчення впливу теригенного стоку на якість прилеглих рекреаційних зон;

— з огляду на перспективи євроінтеграції є доцільним приведення національного санітарного законодавства у галузі гігієни рекреаційних зон у відповідність до вимог країн Євросоюзу.

Аналіз якості морського середовища у зоні рекреаційного

Таблиця 1

Санітарно-гігієнічні вимоги до води рекреаційних об'єктів [1; 2]

Показники	Вимоги
Плавучі домішки	Відсутність на поверхні плівки, плям мінеральних олій або інших домішок
Запах	Не більше 2 балів
Смак (за винятком морської води)	До 2 балів
Забарвлення	Не повинне виявлятися у стовпчику 10 см
pH	6,5–8,5
Розчинений кисень, мг/дм^3	4
БСК$_5$, мг/дм^3 O_2*	4
Токсичні сполуки	Не перевищує гранично допустимих концентрацій
ЛПКП, КУО/дм^3 При використанні водного об'єкта Для човнярства	 1000** 10 000

Примітка. * — припускається перевищення біохімічного споживання кисню за 5 діб (БСК$_5$), зумовлене «цвітінням» водойм; ** — припускається тимчасове використання акваторій для купання з дозволу санітарної служби при кількості лактозопозитивних кишкових паличок (ЛПКП) не більше 10 000 в 1 дм^3.

Таблиця 2

Санітарно-гігієнічні вимоги до води рекреаційних об'єктів країн ЄС [3]

Показники	Вимоги
Плавучі домішки	Відсутність домішок
Розчинений кисень, %	80–120
Прозорість	Більше 1 м
Феноли	Нижче ольфактометричного порога
СПАР	Нижче рівня утворення піни
Мінеральні олії	Відсутні
Колір	Відсутній
pH	6–9
Ентеровіруси	Відсутні
Сальмонели	Відсутні
Бактеріофаги	Відсутні
Фекальний стрептокок, КУО/100 мл	До 400
ЛПКП, КУО/100 мл	До 2000
ТКП, КУО/100 мл	До 10 000

Примітка. СПАР — синтетичні поверхнево-активні речовини; ТКП — термофільна кишкова паличка.

водокористування Одеської затоки показав, що динаміка антропогенного забруднення протягом року характеризується інтенсивністю рекреаційного навантаження і перебуває в прямій залежності від санітарно-хімічних показників морської води. Щороку влітку, при підвищенні температури води та повітря відзначалося збільшення чисельності ЛПКП до $100 \cdot 10^4$ кл/дм^3. У зимовий період, при зниженні температурних параметрів, реєструвалося зменшення чисельності ЛПКП кишкових паличок у середньому від $(40–20) \cdot 10^4$ кл/дм^3 у жовтні до $(6–2) \cdot 10^4$ кл/дм^3 — у січні — лютому. Протягом терміну проведення моніторингу рівень контамінації характеризується поступовим збільшенням чисельності лактозопозитивних кишкових паличок з $4 \cdot 10^4$ кл/дм^3 у січні до $8 \cdot 10^4$ кл/дм^3 у березні, різким зростанням до $30 \cdot 10^4$ кл/дм^3 у квітні та наступним збільшенням до $100 \cdot 10^4$ кл/дм^3 у липні–серпні. Описані закономірності зберігалися протягом усього сезону. Основною причиною незадовільного стану еколого-гігієнічної безпеки морського середовища у зоні рекреаційного водокористування є надходження неочищених стічних вод, у зв'язку із чим рівень забруднення морської води в місці скидання стічних вод протягом 2010–2012 рр. залишався високим, перевищуючи як національні, так і світові норми.

Висновки

1. У зоні рекреаційного водокористування Одеської затоки рівень антропогенного забруднення протягом рекреаційного сезону залишається високим.

2. Основною причиною незадовільного стану еколого-гігієнічної безпеки морського середовища у зоні рекреаційного водокористування є надходження неочищених стічних вод.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Cognetti G.* Port activities and international environmental control in the Mediterranean / G. Cognetti, F. Maltagliati // Mar. Pollut. Bull. – 2005. – Vol. 50, N 2. – P. 119–120.

2. *Manganelli M.* Le mucillagini nel Mar Adriatico: ruolo dei possibili agenti causali e dei fattori ambientali / M. Manganelli, E. Funari // Ann. Ist. Super Sanita. – 2003. – Vol. 39, N 1. – P. 77–95.

3. *Rheinheimer G.* Pollution in the Baltic Sea / G. Rheinheimer // Naturwissenschaften. – 1998. – Vol. 85, N 7. – P. 318–329.

4. *Гігієнічна* оцінка біогеохімічних аномалій в районах морського водокористування населення / В. О. Колоденко, М. М. Надворний, Л. Г. Засипка [та ін.]. – Одеса : ОКФА, 2001. – 160 с.

5. *Эколого-гигиеническая* оценка морских вод / Н. Н. Надворный, Л. С. Некрасова, В. А. Колоденко [и др.]. – Одесса, 1998. – 168 с.

6. *Golubatnikov N. I.* Problems of medical, hygienic and ecological safety in the system of sanitary supervision for marine transport of Ukraine / N. I. Golubatnikov // Maritime medicine: A Global Challenge : Proc. of 8th International symposium of maritime health : Rijeka-Croatia. 8–13 May 2005. – City of Rijeka, 2005. – P. 19–20.

7. *Стан* рекреаційної зони м. Одеси / І. М. Кліментьєв, Ю. В. Прилипко, І. В. Бабич, Г. І. Співакова // Екологічні проблеми Чорного моря : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Одеса, 31 травня – 1 червня 2007 р. – Одеса, 2007. — С. 136–140.

8. *Корвецький О. Д.* Оцінка впливу антропогенних факторів на бальнеологічні властивості морського середовища : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.32 / О. Д. Корвецький ; Українське НПО «Медицина транспорту». – Одеса, 1995. – 18 с.

9. *Засипка Л. Г.* Еколого-гігієнічна безпека прибережної зони північно-західного Причорномор'я / Л. Г. Засипка, В. Ю. Левковська // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. – 2010. – № 27 (спецвип.). – С. 66.

УДК 614.777:556.535.8:627.221.1

В. Ю. Левковська, Л. Й. Ковальчук

ГІГІЄНА РЕКРЕАЦІЙНИХ ЗОН: СУЧАСНИЙ СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

Метою дослідження була оцінка рівня еколого-гігієнічної безпеки рекреаційних ресурсів Одеської затоки з урахуванням сучасних тенденцій у розвитку гігієни рекреаційних зон. Обговорюється доцільність приведення національного санітарного законодавства у галузі гігієни рекреаційних зон у відповідність до вимог Європейського Союзу. Показано, що у зоні рекреаційного водокористування Одеської затоки рівень антропогенного забруднення протягом рекреаційного сезону залишається високим. Основною причиною незадовільного стану еколого-гігієнічної безпеки морського середовища у зоні рекреаційного водокористування є надходження неочищених стічних вод.

Ключові слова: антропогенне забруднення, гігієна рекреаційних зон, соціально-гігієнічний моніторинг.

UDC 614.777:556.535.8:627.221.1

V. Yu. Levkovska, L. Y. Kovalchuk

HYGIENE OF RECREATIONAL ZONES: MODERN STATE OF THE PROBLEM AND PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT

The aim of the study was to assess the level of ecological and hygienic safety of recreational resources at the Odessa Harbor based on current trends in the development of hygiene recreational areas. There is discussed the feasibility of bringing national legislation in the field of health care recreational areas accordingly to EU requirements. There is demonstrated that anthropogenic pollution level remains high in the area of recreational water at the Odessa Harbor during all recreational season. The main reason for the poor condition of ecological and hygienic safety of the marine environment in the area of recreational water use is sewage disposal.

Key words: anthropogenic pollution, hygiene of recreational zones, social-hygienic monitoring.

УДК 616.314-089.843:546.82:611.716.1

О. О. Фаренюк,
В. Г. Шутурмінський, *канд. мед. наук, доц.*

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ІМПЛАНТАТА ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ ЗНІМНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ

Одеський національний медичний університет

Розвиток дентальної імплантології все більш розширює можливості для протезування дефектів зубних рядів [1]. Згідно з результатами численних досліджень у галузі організації стоматологічної допомоги населенню, більш ніж 35 % осіб, які потребують ортопедичної допомоги, звертаються за консультацією з протезування на дентальних імплантатах [2; 3]. Причому цей відсоток значно вищий у розвинутих країнах Європи та Північної Америки, де фінансові можливості пацієнтів сприяють можливості протезування [4].

Однак при повній втраті зубів протезування на імплантатах залишається низько затребуваною стоматологічною допомогою. Пацієнти віддають перевагу повним знімним пластинковим протезам з фіксацією на різних адгезивах, частому перебазуванню протезів порівняно з протезуванням на імплантатах [5]. Переважно це зумовлено страхом пацієнта перед операцією, упередженням в її неспроможності, високою вартістю протезування, віком пацієнта тощо.

Водночас при повній відсутності зубів анатомо-фізіологічні умови тканин протезного ложа часто призводять до низької функціональної цінності протеза, його поганої фіксації внаслідок низького альвеолярного гребеня, відсутності горбів верхньої щелепи, різко виражених екзостозів, торуса, ретромолярного горбка тощо [6].

Застосування ортопедичних методів покращання функціональної цінності пластинкових протезів не дає бажаного результату, і пацієнт стикається з ситуацією, коли у нього не залишається іншого виходу, крім імплантологічного методу дентального протезування [7]. Це так зване соціальне протезування на імплантатах. У даних клінічних ситуаціях при вживленні в кісткову тканину альвеолярних відростків двох імплантатів на місце відсутніх іклів і покриття їх знімним повним протезом досягають підвищення жувальної ефективності майже вдвоє порівняно з «плаваючим» протезом без застосування імплантологічних технологій.

При застосуванні цього методу вдається досягти оптимального клінічного результату при відносно недорогій ортопедичній конструкції.

Розвиток зуботехнічного матеріалознавства розширив можливості для виготовлення знімних пластинкових протезів, дозволивши уникнути токсичного впливу метилметакрилату на тканини порожнини рота. Однак у ситуаціях з протезуванням за вищевказаною технологією вибір матеріалу для виготовлення покривної конструкції залишається складним. Кількість наукових досліджень, що дозволяють визначити оптимальний матеріал для виготовлення таких конструкцій, вкрай мала в науковій пресі. Саме тому ми поставили перед собою **мету** — вивчити вплив на стан періімплантних тканин матеріалу покривного повного знімного протеза при опорі на два симетричних імплантати.

Матеріали та методи дослідження

Усіх пацієнтів, які підлягали даному виду протезування, ми розділили на чотири групи за видом матеріалу покривного протеза: акрилова пластмаса “Probase”, поліпропілен, нейлон, «безкольорова пластмаса». Пацієнти перебували у віковій категорії 55–70 років, були рівномірно розподілені за статтю. У кожній групі нами досліджувалося 9 осіб. Усього в дослідженні взяли участь 36 пацієнтів з повною адентією нижньої щелепи.

Для оцінки стану періімплантної зони нами вивчалися рухомість головок імплантата і запальні зміни за пробою Шиллера — Писарева. Ці два показ-

ники лягли в основу оцінки стану тканин, що характеризують процес остеоінтеграції імплантата при навантаженні протезами, виготовленими з різних матеріалів.

З метою оцінки рухомості імплантатів нами застосовувався раніше розроблений пристрій, захищений Патентом України № 17202А «Пристрій для визначення рухомості імплантата» (рис. 1).

Працює пристрій так. За допомогою фіксатора датчик пристрою з попередньо прикріпленим щупом закріплюється в порожнині рота пацієнта. Пристрій вмикається в мережу.

За допомогою гвинтового з'єднання площина одного зі щупів установлюється на головку імплантата. Задають тиск на об'єкт (у випадку головки ненавантаженого імплантата вона становить 25 г, у випадку незнімної конструкції — 50 г; встановлено емпіричним шляхом). За допомогою ручки показання індикатора виставляються на «0». Тепер без напруження повертаємо гвинтове з'єднання до упору. Відмічаємо відхилення індикатора.

Для визначення ознак запалення слизової оболонки маргінального пародонта використовували пробу Шиллера — Писарева. Метод грунтується на забарвленні розчином Люголя глікогену, кількість якого збільшується при запаленні. При нагромадженні глікогену інтенсивність кольору зростає. Забарвлення проводили після гігієни порожнини рота, розчин Люголя наносили за допомогою ватного тампона на ділянки слизової оболонки і за інтенсивністю забарвлення оцінювали ступінь запалення слизової оболонки.

Проба вважається слабо позитивною (1 бал) при забарвленні у світло-коричневий колір і за наявності незначної зони гіперемії; позитивною (2 бали) — при забарвленні в коричневий колір і наявності осередків запалення слизової оболонки до 1 см^2, різко позитивною (3 бали) — при забарвленні у темно-бурий колір, а також за наявності дифузного запалення слизової оболонки.

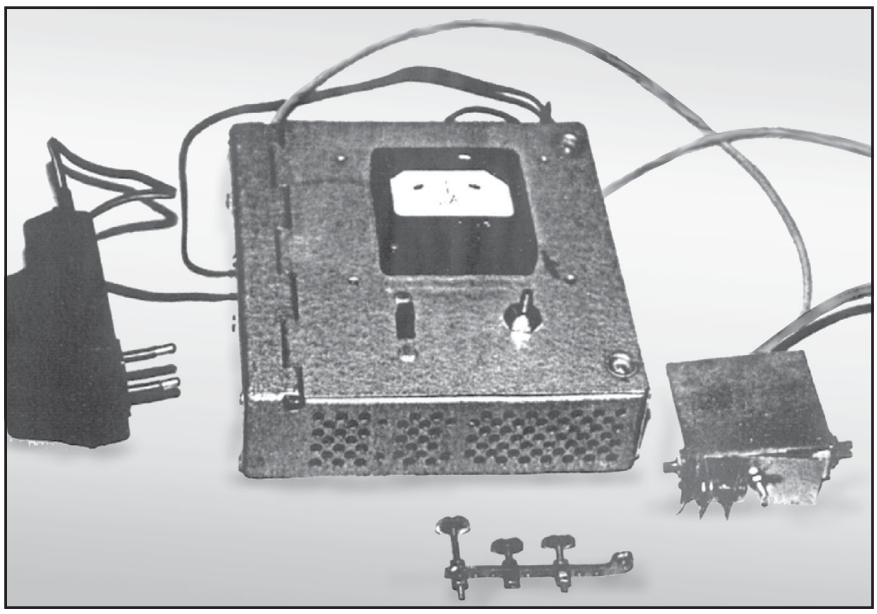


Рис. 1. Зовнішній вигляд пристрою для визначення рухомості імплантата

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні рухомості ми досліджували тільки сагітальний компонент у зв'язку зі зручністю та простотою цього методу.

З наведених даних (рис. 2) видно, що в усіх випадках протезування повними знімними протезами на телескопічній фіксації рухомість головок імплантатів, починаючи з другого дня їх навантаження, зростає до 0,5 мм. Причому найменша рухомість спостерігалася у групі акрилового протезування з пластмаси "Probase" (1-ша група) — (0,22±0,05) мм, трохи більша рухомість — у групі «безкольорової» пластмаси (2-га група) — (0,43±0,09) мм. Значно більшою виявилася рухомість із 7-ї доби після початку носіння протеза в 3-й групі (поліпропіленові протези) — до (0,88±0,12) мм і в 4-й групі (нейлон) — до (0,91±0,11) мм.

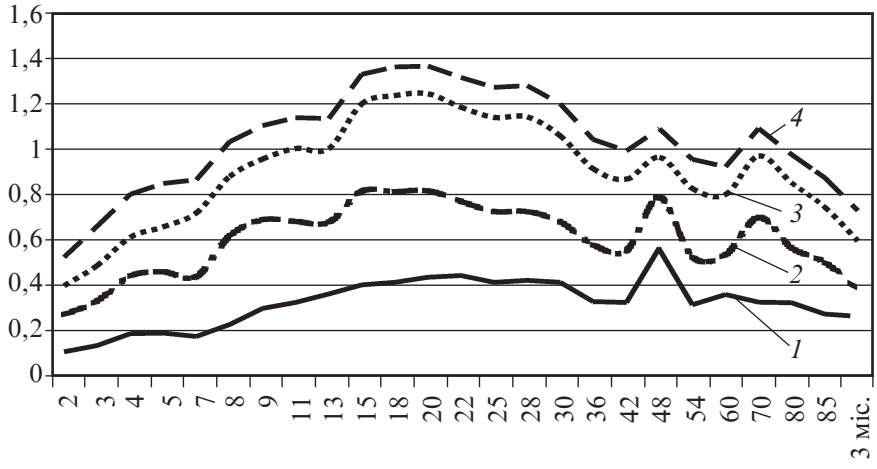


Рис. 2. Динаміка змін рухомості головок імплантатів після навантаження знімними протезами: *1* — 1-ша група; *2* — 2-га група; *3* — 3-тя група; *4* — 4-та група

Зростання рухомості спостерігається в 1-й групі на 15-ту добу, у 2-й — до 13-ї доби, у 3-й — до 18-ї доби, у 4-й — до 17-ї доби. Пояснюється таке збільшення різким і неприродним для імплантата навантаженням базисом протеза, а також періодом адаптації до пластинкового протеза, що супроводжується протезним травматичним стоматитом. Цей період характеризується лізисом тканин і початком реакцій «співіснування» двох середовищ: організму й імплантата під навантаженням пластинковим протезом.

З 15-ї доби до кінця 1-го місяця користування протезами в усіх чотирьох групах зареєстроване стійке збільшення рухомості у вказаних межах. Найбільш цікавим є той факт, що приблизно через 1,5 міс. користування протезами спостерігається пік підвищення рухомості головок імплантатів майже вдвічі: у 1-й групі (0,55±0,09) мм; у 2-й — (0,81±0,21) мм; у 3-й — (0,95±±0,05) мм; у 4-й — (1,05±0,17).

За даними проби Шиллера — Писарева та рухомості головок імплантатів, цей період у більшості випадків збігається з виникненням протезного стоматиту в осіб, що користуються протезами. Після закінчення фази адаптації пацієнти звикають до фіксації протеза, збільшують жувальне навантаження, сміливіше користуються протезом, чим викликають локальний протезний стоматит, який швидко стабілізується при подальшій експлуатації протеза. Рухомість майже приходить у цей час у норму.

Результати дослідження запальних явищ у навколоімплантній зоні на основі проби Шиллера — Писарева наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Показники проби Шиллера — Писарева в навколоімплантній зоні, ум. од., M±m

Групи спостережень	Термін спостереження				
	2 тиж.	1 міс.	1,5 міс.	2 міс.	3 міс.
1-ша	2,03±0,05	1,63±0,05	1,30±0,05	1,22±0,05	1,23±0,05
2-га	1,51±0,05	1,23±0,05	1,26±0,05	1,21±0,05	1,21±0,05
3-тя	2,02±0,05	2,23±0,05	2,33±0,05	1,98±0,05	1,77±0,05
4-та	1,89±0,05	2,11±0,05	2,48±0,05	2,21±0,05	2,07±0,05
P	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

З представлених даних видно, що показники проб у всіх групах хворих мають однакову тенденцію та дещо різняться за значенням. Рівень глікогену в усіх чотирьох групах зростає до 1,5 од. через 1 міс. користування протезами, потім дещо знижується; звикання до протеза у 3–4-й групах залишається на достатньо високому рівні.

Висновок

Аналізуючи отримані дані, слід наголосити, що проба Шиллера — Писарева у хворих із пластинковими протезами, фіксованими на двох імплантатах, не продемонструвала значного підвищення вмісту глікогену. При такому стані слизова оболонка зберігала добрі регенеративні властивості, що не призводило до її глибоких змін і хронічних запальних процесів. Викликаний перенавантаженням протезний стоматит найбільш виражений при застосуванні нейлонових і поліпропіленових протезів.

Найоптимальнішим для відновлення жувальної ефективності та нівелювання ускладнень протезування є акриловий знімний пластинковий протез, фіксований на двох головках імплантатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Rehabilitation* of a mandibulotomy / onlay/ graft-reconstructed mandible using a milled bar and a tooth and implant-supported removable dental prosthesis / T. L. Wong, P. Y. Wat, E. Y. Pow, A. S. McMillan // The Journal of Prosthetic Dentistry. – 2010. – Vol. 104, N 1. – P. 1–5.

2. *Ілик Р. Р.* Планування ортопедичного етапу лікування як основа успіху стоматологічної імплантації / Р. Р. Ілик // Новини стоматології. – 2008. – N 1. – С. 14–19.

3. *Методические* подходы к изучению сроков службы зубных протезов / В. Г. Бутова, М. Р. Кирилина, А. Ф. Лебедева [и др.] // Стоматология для всех. – 2010. – N 2. — С. 26–28.

4. *Patient* attitudes and expectations of dental implant treatment — a questionnaire study / A. Johannsen, U. Wikesjö, G. Tellefsen, G. Johannsen // Swed. Dent. J. – 2012. – N 36 (1). – P. 7–14.

5. *Гринин В. И.* Влияние социально-средовых факторов на уровень стоматологического здоровья населения (на примере пациентов республиканской стоматологической поликлиники г. Элиста Республики Калмыкия) / В. М. Гринин, В. А. Хоторов // Стоматология для всех. — 2011. – № 4. – С. 32–33.

6. *Панькевич А. И.* Восстановление дефектов альвеолярного отростка челюстей / А. И. Панькевич, И. П. Кайдашев, Л. Я. Богашова // Клиническая стоматология. – 2012. – № 1 (61). – С. 52–54.

7. *Макєєв В. Ф.* Ортопедична реабілітація пацієнтів із повною відсутністю зубів на нижній щелепі із застосуванням імплантатів / В. Ф. Макєєв, О. Я. Заблоцька // Український стоматологічний альманах. — 2012. – № 4. – С. 125–130.

УДК 616.314-089.843:546.82:611.716.1
О. О. Фаренюк, В. Г. Шутурмінський

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ІМПЛАНТАТА ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ ЗНІМНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ

Авторами вивчалася проблема поліпшення якості протезування знімними протезами хворих з повною відсутністю зубів за допомогою телескопічної фіксації на двох симетричних імплантатах. З цією метою автори досліджували рухомість головок імплантатів і ступінь запалення в періімплантній зоні.

У результаті досліджень встановлено, що застосування акрилових базисів при протезуванні даною конструкцією більш оптимальне, ніж поліпропіленових або нейлонових.

Ключові слова: телескопічна фіксація, рухомість імплантатів, нейлон, поліпропілен, акрилова пластмаса.

UDC 616.314-089.843:546.82:611.716.1
O. O. Farenyuk, V. G. Shuturmynsky

RESULTS OF CLINICAL ESTIMATION OF IMPLANTS CONDITION IN CASE OF REMOVABLE CONSTRUCTIONS DENTURE

The authors studied a problem of improvement of quality of the removable prosthetic appliances denture in patients with complete absence of teeth by the method of telescopic fixing on two symmetric implants. The authors examined mobility of implantats' heads and degree of inflammation in the periimplants area.

As a result of researches it was established that application of acrylic bases in case of the given construction denture is more optimal than polypropilene or nylon one.

Key words: telescopic fixation implant mobility, nylon, polypropylene, acrylic plastic.

Передплачуйте і читайте журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

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

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 08205

УДК 616.248+616.13/.16-002.77)-07:616.155.35-07

Х. О. Ліщук-Якимович

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА СИНДРОМУ ЧАРДЖА — СТРОССА НА ФОНІ ЕОЗИНОФІЛІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Еозинофілія — це збільшення кількості еозинофілів (норма < 0,6 Г/л), яке виявляється під час проведення диференційного підрахунку лейкоцитів венозної крові в абсолютних значеннях. Рівень еозинофілів в організмі є строго регульованим [1]. При певних захворюваннях еозинофіли можуть селективно нагромаджуватися у венозній крові або в певних тканинах організму, що стає причиною появи складних клінічних і (або) лабораторних проявів, які об'єднують в еозинофільний синдром (ЕС) [2; 3]. Загалом ЕС є супровідним при низці захворювань, але може бути окремою нозологічною одиницею. Згідно з МКХ-10, еозинофільний синдром виділений в окремий діагноз (D72.1). Останнім часом через посилення алергізації населення нашої планети, підвищення частоти автоімунних захворювань, онкологічних хвороб, активацію паразитарних інфекцій зросла поширеність ЕС, який часто супроводжує ці хвороби і може впливати на особливості їх перебігу, прогноз, розвиток ускладнень, що потребує диференційованого підходу до ведення хворих [4]. Крім того, почастішало виявлення есенціального гіпереозинофільного синдрому [3]. Питання ЕС на тлі системних автоімунних й алергічних хвороб сьогодні залишається актуальним і не вивченим.

Бронхіальна астма (БА) — це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, у патогенезі якого бере участь велика кількість клітин і клітинних елементів. Хронічне запалення супроводжується гіперреактивністю дихальних шляхів, що призводить до рецидивних епізодів свистячих хрипів, задишки, відчуття стискання в грудях і кашлю, які посилюються вночі чи вранці (згідно із «Глобальною стратегією лікування і профілактики бронхіальної астми (GINA)» відповідних переглядів 2002–2012 рр.). Розвиток БА пов'язаний із впливом причинних і пускових факторів. До перших належить генетична схильність, ожиріння, стать, а до других — фактори довкілля (алергени, інфекції, професійні сенсибілізуючі агенти, активне та пасивне тютюнопаління, забруднене атмосферне повітря, харчування). Патогенез астми завжди був причиною дискусій. Відомо, що залежно від того, які профілі цитокінів і ефекторних клітин беруть участь у запаленні, формуються клініко-функціональні зміни бронхолегеневого апарату [5]. Вважається, що початок алергічному запаленню дають активовані тучні клітини. У дихальних шляхах вони розташовуються у сполучній тканині *lamina proprie* та в епітелії бронхів, мобілізують імунну реакцію і відповідають за специфічне запалення. Тучні клітини, які на своїй поверхні мають високоафінний рецептор до IgE, при активації виділяють медіатори (гістамін, простагландин D_2, цистеїнілові лейкотрієни), що проявляють бронхоконстрикторний ефект. Після взаємодії алергену й IgE тучна клітина виділяє гістамін, активуються Т-лімфоцити, продукуються IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, які відповідають за розвиток еозинофільного запалення і регуляцію продукції IgE. Багато авторів [3; 5] указують на провідну роль еозинофілів при БА, зокрема акцентуючи на їх вираженому ефекті при тяжкій БА. Запалення підтримується за рахунок вивільнення катіонного білка еозинофілів, великого основного білка, еозинофільного нейротоксину, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8 тощо.

Водночас особливу увагу привертає до себе автоімунна патологія, асоційована з еозинофілією, яка характерна для одного з дрібнокаліберних сис-

темних васкулітів — синдрому Чарджа — Стросса (СЧС).

Для СЧС характерне еозинофільне гранулематозне запалення респіраторного тракту з формуванням некротизуючого васкуліту судин дрібного та середнього калібру в поєднанні з БА й ЕС [6].

Отож, у розвитку БА та СЧС домінуючу роль відіграють еозинофіли, інтерлейкіни, а також інші цитокіни, які створюють умови для підтримання хронічного запального процесу в макроорганізмі.

Метою роботи було провести науковий аналіз диференційної діагностики клінічного перебігу бронхіальної астми та синдрому Чарджа — Стросса на тлі еозинофілії.

Матеріали та методи дослідження

Протягом десяти років (2002–2012) на кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проаналізовано амбулаторні та стаціонарні карти і відібрано 75 пацієнтів: із них 40 хворих на БА з ЕС і 35 на СЧС.

У групі хворих на БА чоловіків було 20 (50 %), жінок — 20 (50 %), вік — від 18 до 70 років, середній вік — (32,9±4,6) року.

У групі хворих на СЧС чоловіків було — 16 (45,7 %), жінок — 19 (54,3 %) віком від 19 до 78 років, середній вік — (38,4±4,3) року. Діагноз СЧС установлено згідно із затвердженою в Україні «Номенклатурою, класифікацією, критеріями діагностики та програмою лікування ревматичних хвороб» за ред. чл.-кор. НАМН України, проф. В. М. Коваленка, проф. Н. М. Шуби (2004), а також відповідно до діагностичних критеріїв ревматичних хвороб Американської колегії ревматологів (АКР, 1990). У хворих на БА діагноз був установлений згідно із затвердженими в Україні наказами МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 та «Глобальною стратегією лікування і профілактики бронхіальної астми (GINA)» відповідних переглядів (2002–2012 рр.).

Проведені нами дослідження хворих включали: детальний анамнез хвороби та життя, клінічні, інструментальні та загальнолабораторні обстеження.

У результаті проведених нами досліджень було виявлено, що у хворих на БА з ЕС і на СЧС перебіг хвороби різнився за анамнестичними даними й вираженістю клінічних проявів.

Аналіз анамнестичних даних пацієнтів порівнюваних груп показав такі особливості: тривалість хвороби в обстежених нами 35 хворих на СЧС у середньому становила (7,4±2,2) року, а в обстежених нами 40 хворих на БА з ЕС — (9,8±3,1) року. Генетично ускладнений алергологічний анамнез на 20,0 % виявився більш характерним для хворих на СЧС, ніж для хворих на БА з ЕС ($p<0,05$).

Онтогенетичний анамнез був обтяжений у 24 (68,6 %) хворих на СЧС, що відрізняло його на 31,4 % від хворих на БА з ЕС ($p<0,01$). Пилкова алергія, яка проявлялася полінозом, була відмічена у 16 (45,7 %) хворих на СЧС порівняно з 14 (35,0 %) хворими на БА з ЕС ($p>0,05$). Важливо зазначити, що інсектна алергія була домінуючою в анамнезі 18 (45,0 %) хворих на БА з ЕС і виявлена лише у 3 (8,5 %) хворих на СЧС. Тим же часом медикаментозна алергія була констатована у 4 (11,4 %) хворих на СЧС і лише у одного хворого на БА з ЕС. Алергічний риніт був верифікований у 14 (40 %) хворих на СЧС та у 7 (17,5 %) хворих на БА з ЕС ($p<0,01$). Алергічний риніт з поліпозом був установлений у 13 (37,1 %) хворих на СЧС та у 11 (27,5 %) хворих на БА з ЕС ($p>0,05$). Бронхіальна астма в анамнезі була зазначена у 29 (82,9 %) хворих на СЧС. Бронхіальна астма з поліпозом установлена у 10 (28,6 %) хворих на СЧС ($p>0,05$).

Автоімунний генетичний анамнез був ускладнений у 9 (25,7 %) хворих на СЧС і не був ускладнений — у хворих на БА з ЕС.

Ускладнений імунодефіцитний анамнез був установлений у 20 (57,1 %) хворих на СЧС, у 26 (65,0 %) хворих на БА з ЕС.

Отже, у хворих на СЧС, порівняно із хворими на БА на тлі еозинофілії, частіше спостерігалися такі супровідні алергічні хвороби, як поліноз, алергічний риніт, поліпоз, а також ускладнений імунодефіцитний анамнез.

Як видно з даних табл. 1, малопродуктивний кашель був зафіксований у 19 (54,3 %) хворих на СЧС та у 9 (47,5 %) хворих на БА з ЕС ($p>0,05$). Утруднене носове дихання виявлено у 24 (68,6 %) хворих на СЧС та у 22 (55,0 %) хворих на БА з ЕС ($p>0,05$). Нічні напади ядухи зафіксовані у 9 (22,5 %) хворих на БА з ЕС та у 17 (48,6 %) хворих на СЧС ($p<0,01$). Свербіж шкіри виявлено у 22 (62,9 %) хворих на СЧС та у 11 (27,5 %) хворих на БА з ЕС ($p<0,01$).

Втім, лише при СЧС спостерігались еритематозні висипання — у 10 (28,6 %) хворих, багатоформна еритема — у 10 (28,6 %), геморагічні висипання, що не пальпуються, — у 8 (22,9 %) осіб ($p<0,001$); геморагічні точкові висипання, що пальпуються, — у 17 (48,6 %) хворих і геморагічні висипання зі схильністю до злиття — у 19 (54,3 %) осіб ($p<0,001$). Водночас геморагічних висипань різного характеру у хворих на БА з ЕС зафіксовано не було.

Папульозні висипання були виявлені лише у 5 (12,5 %) хворих на БА з ЕС та у 17 (48,6 %) хворих на СЧС ($p<0,001$); везикулярні висипання були зафіксовані у 22 (62,3 %) хворих на СЧС і не траплялися у хворих на БА з ЕС.

Загальні інтоксикаційні симптоми ураження в обстежуваних хворих були розподілені таким чином: гіпертермія у 19 (54,3 %) хворих на СЧС та у 2 (5,0 %) хворих на БА з ЕС ($p<0,001$). Ураження м'язово-скелетної системи у хворих на СЧС характеризувалося наявністю артралгічного синдрому — у 24

Таблиця 1

Основні клінічні прояви у хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та на синдром Чарджа — Стросса, M±m

Скарги та клінічні прояви	Хворі на БА з еозинофілією, n=40, абс. (%)	Хворі на СЧС, n=35, абс. (%)	p
Малопродуктивний кашель	19 (47,5)	19 (54,3)	NS
Утруднене носове дихання	22 (55,0)	24 (68,6)	NS
Нічні напади ядухи	9 (22,5)	17 (48,6)	0,01
Свербіж шкіри	11 (27,5)	21 (60,0)	0,01
Еритематозні висипання	—	10 (28,6)	—
Багатоформна еритема	—	10 (28,6)	—
Геморагічні точкові висипання, що не пальпуються	—	8 (22,9)	—
Геморагічні точкові висипання, що пальпуються	—	17 (48,6)	—
Геморагічні висипання зі схильністю до злиття	—	19 (54,3)	—
Папульозні висипання	5 (12,5)	17 (48,6)	0,001
Везикулярні висипання	—	22 (62,3)	—
Гіпертермія	2 (5,0)	19 (54,3)	0,001
Артралгія	—	24 (68,6)	—
Артрити	—	19 (54,3)	—
Міалгія	25 (62,5)	28 (80,0)	0,05
Лімфаденопатія	—	10 (28,6)	—
Діарея	—	4 (11,4)	—
Полінейропатія	—	17 (48,6)	—
Загальна слабість	22 (55,0)	25 (71,4)	NS

(68,6 %) хворих, артритичного синдрому — у 19 (54,3 %) осіб і не було зафіксоване в жодного хворого на БА з ЕС. Тим же часом міалгічний синдром реєструвався у 28 (80,0 %) хворих на СЧС та у 25 (62,5 %) хворих БА з ЕС ($p<0,05$). Важливо зазначити, що серед обстежуваних нами хворих на СЧС лімфаденопатія була зазначена лише у 10 (28,6 %) хворих на СЧС ($p<0,001$), діарея — у 4 (11,4 %), полінейропатія — у 17 (48,6 %) хворих на СЧС ($p<0,001$). Ці прояви не виявлялись у хворих на БА з ЕС. Загальна слабість була зафіксована у 25 (71,4 %) хворих на СЧС та у 22 (55,0 %) — на БА з ЕС ($p>0,05$).

Отже, порівняно з БА на тлі еозинофілії СЧС характеризувався більш вираженою поліваленттною алергією, переважанням везикулярних та еритематозно-геморагічних висипань зі схильністю до злиття, частішою гіперреактивністю бронхів, наявністю гіпертермічного, артритичного, лімфаденопатичного та невропатичного синдромів.

При аналізі змін загальних лабораторних показників у групі хворих на СЧС нами були виявлені такі особливості: стійка еозинофілія — у 32 (91,4 %) осіб, лімфопенія — у 10 (28,6 %), гіпергаммаглобулінемія — у 22 (62,9 %), збільшення рівня С-реактивного протеїну — у 28 (80,0 %), висока ШОЕ — у 29 (82,9 %).

Результати проведених нами інструментальних досліджень у хворих на СЧС мали такі особливості: рентгенологічно — легеневі еозинофільні інфільтрати виявлялися у 19 (54,3 %) осіб, спіропневмотахометрично — синдром гіперреактивності бронхів — у 19 (54,3 %) хворих.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами були проаналізовані характерні особливості клінічної картини хворих на СЧС і проведено порівняння перебігу ЕС у хворих на БА з ЕС та у хворих на СЧС.

У 62,9 % хворих на СЧС виявлялися везикулярні висипання зі свербежем, що може бути пов'язано з більш активним включенням реагінових механізмів (IgE-опосередкованих та еозинофілозалежних) у розвитку системного васкуліту з кутанним синдромом. Геморагічні висипання різного характеру також були виявлені у хворих на СЧС, що може вказувати на поєднаний вплив еозинофілів і нейтрофілів на ендотелій судин через індукцію адгезії нейтрофілів до стінки судин, дегрануляцію останніх з утворенням вільних кисневих радикалів, токсичних продуктів грануляції й активацію каскадних запальних систем. Поряд із секрецією вазоактивних медіаторів важливу роль у формуванні та персистенції запального процесу при системному васкуліті з розвитком геморагічного кутанного синдрому відіграє взаємодія ендотеліальних клітин і лейкоцитів з вивільненням широкого спектра ремодельованих і ресинтезованих адгезивних молекул, розвитком некротизуючого запалення й оклюзії судин [7]. Схожі ре-

зультати були отримані багатьма іншими дослідниками [6].

Наявність у хворих на БА зі стійкою еозинофілією симптомів ураження органів дихання, класичних і більш виражених, ймовірно, пов'язана з агресивним характером перебігу алергічного запалення на тлі еозинофілії з мішеневим ушкодженням міоцитів гладенької мускулатури бронхів, активним включенням системи хемокінів, у першу чергу RANTES, які часто корелюють з густим харкотинням, що тяжко відхаркується, та з характером перебігу персистуючої БА [1; 7]. Цікавим виявився той факт, що посилення частоти інсектної алергії у хворих на БА з ЕС може бути пов'язане з активною тригерною дією цих алергенів на пацієнтів з генетично детермінованими IgE-залежними процесами. При цьому більш активно включається функція лаброцитів і Th2-лімфоцитів у них [8]. Важливо зазначити, що у хворих на БА з ЕС алергічні й інфекційні захворювання дихальних шляхів взаємно поглиблюють запальні процеси органів дихання. Висока частота міалгічного синдрому теж пов'язана зі значною агресивністю прозапальних цитокінів, простагландинів, лейкотрієнів, основного білка еозинофілів, які характеризуються тропністю до гладенької та поперечно-смугастої мускулатури [2; 9; 10].

Дану проблематику висвітлено в працях дослідників американської, європейських і східних шкіл, які приділили увагу взаємозв'язку алергопатології та судинних автоімунних хвороб.

Отже, наявність еозинофілії у хворих на СЧС порівняно з хворими на БА має свій патогенетичний вплив, що визначає анамнестичні та клінічні особливості даних захворювань. Отримані нами результати нададуть можливість розробити нові підходи до ведення алергологічних і ревматологічних хворих із супровідною еозинофілією, враховуючи здатність еозинофілів і синтезованих ними цитокінів до ініціації та хронізації запального процесу у життєво важливих органах і системах.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Uhm T. G.* Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma / T. G. Uhm, B. S. Kim, I. Y. Chung // Allergy Asthma Immunol Res. – 2012. – Vol. 4, N 2. – P. 68–79.

2. *Corren J.* Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases / J. Corren // Discov Med. – 2012. – Vol. 13, N 71. – P. 305–312.

3. *Cogan E.* Clinical management of the hypereosinophilic syndromes / E. Cogan, F. Roufosse // Expert Rev Hematol. – 2012. – Vol. 5, N 3. – P. 275–289.

4. *Worm M.* Epidemiology of anaphylaxis / M. Worm // Hautarzt. – 2013. – Vol. 64, N 2. – P. 88–92.

5. *Rincon M.* Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases / M. Rincon, C. G. Irvin // Int J Biol Sci. – 2012. – Vol. 8, N 9. – P. 1281–1290.

6. *2012* Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon [et al.] // Arthritis & Rheumatism. – 2013. – Vol. 65. – P. 1–11.

7. *Pathogenesis* of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Small-Vessel Vasculitis Annual Review of Pathology / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. Hu, H. Xiao // Mechanisms of Disease. – 2013. – Vol. 8. – P. 139–160.

8. *Cutting* edge issues in the Churg–Strauss syndrome / W. Szczeklik, B. Jakieła, D. Adamek, J. Musial // Clin Rev Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 44, N 1. – P. 39–50.

9. *Moosig F.* Update Churg–Strauss syndrome / F. Moosig, B. Hellmich // Z Rheumatol. – 2012. – Vol. 71, N 9. – P. 765–770.

10. *Vaglio A.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): state of the art / A. Vaglio, C. Buzio, J. Zwerina // Allergy. – 2013. – Vol. 68, N 3. – P. 261–273.

УДК 616.248+616.13/.16-002.77)-07:616.155.35-07

Х. О. Ліщук-Якимович

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА СИНДРОМУ ЧАРДЖА — СТРОССА НА ФОНІ ЕОЗИНОФІЛІЇ

Під нашим спостереженням було 75 хворих: із них 40 хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та 35 хворих на синдром Чарджа — Стросса. Проведено порівняльну характеристику анамнестичних і клінічних особливостей перебігу бронхіальної астми та синдрому Чарджа — Стросса на тлі еозинофілії. У хворих на синдром Чарджа — Стросса порівняно із хворими на бронхіальну астму на тлі еозинофілії частіше спостерігалися супровідні алергічні захворювання: поліноз, алергічний риніт, поліпоз. У них також був більш ускладнений імунодефіцитний анамнез.

Порівняно з бронхіальною астмою на тлі еозинофілії клінічно синдром Чарджа — Стросса характеризувався більш вираженою полівалентною алергією, переважанням везикулярних і еритематозно-геморагічних висипань зі схильністю до злиття, частішою гіперреактивністю бронхів, наявністю гіпертермічного, артритичного, лімфаденопатичного та невропатичного синдромів.

Ключові слова: еозинофілія, бронхіальна астма, синдром Чарджа — Стросса, диференційна діагностика.

UDC 616.248+616.13/.16-002.77)-07:616.155.35-07

Kh. O. Lishchuk-Yakymovych

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE CLINICAL COURSE IN PATEINTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHURG–STRAUSS SYNDROME ON THE BACKGROUND OF EOSINOPHILIA

It was summarized information about 75 patients. Among them 40 patients with bronchial athma with eosinophilia and 35 patients with Churg–Strauss syndrome. Comparison between asthma with eosinophilia and Churg–Strauss syndrome was characterized by the prevalence of polyvalent allergy, vesicular and erythematous-hemorrhagic lesions in patients with Churg–Strauss syndrome.

As compared with bronchial asthma with eosinophilia, the Churg–Strauss syndrome was characterized by more pronounced polyvalant allergy, prevalence of vesicular and erythematose and hemorrhagic appearance of skin rash, which merge; frequent hyperreactivity of bronchi, presence of hyperthermic, artritic, lymphadenopathic and neuropathic syndromes.

Key words: eosinophilia, bronchial asthma, Churg–Strauss syndrome, differential diagnosis.

УДК 616.44:616-003.96

І. К. Нурметова, *канд. біол. наук*

ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ПРОЦЕСАХ АДАПТАЦІЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Адаптація, або пристосування до умов існування, — одна з найважливіших якостей живої матерії [1; 2], яка настільки всеохоплююча, що ототожнюється з самим поняттям життя [1]. Починаючи з моменту народження, організм раптово потрапляє в абсолютно нові для себе умови і повинен пристосувати до них діяльність усіх своїх органів і систем [2; 3]. Сьогодні відомо про здатність щитоподібної залози (ЩЗ) до морфофункціональної перебудови під впливом ендо- й екзогенних факторів [1; 3–5]. Проте маловивченою залишається роль тиреоїдних гормонів у перебігу адаптаційних процесів [4]. Уявлення про адаптаційні особливості організму здорової людини та розуміння механізмів порушень цих властивостей при патології є актуальним питанням сучасної медико-біологічної науки.

Мета дослідження — аналіз сучасних вітчизняних та іноземних джерел наукової літератури із зазначеної теми (перевага віддавалася джерелам за 2003–2013 рр.).

Процеси адаптації включають усі види вродженої та набутої пристосувальної діяльності людини, що забезпечуються певними фізіологічними реакціями, які відбуваються на клітинному, органному, системному й організменому рівнях [1; 3; 6]. Протягом усього життя організм змушений пристосовуватися до мінливих умов зовнішнього та внутрішнього середовища. З цієї точки зору, все життя — постійна адаптація [2; 6]. У процесі еволюції розвивалися різні шляхи та способи пристосування. Медико-біологічний сенс активної адаптації полягає у підтримці гомеостазу, що дозволяє існувати в мінливому середовищі [1; 5; 6].

Особливий стан організму, що виникає у відповідь на сильний зовнішній подразник фізичного, хімічного, біологічного чи психологічного характеру, називається стрес-реакцією [1; 3; 6]. Розвиток цієї реакції на різні за якістю сильні подразники лежить в основі багатьох патологічних процесів [6]. Вивчення стресу дало медицині теорію, яка дозволяє більш глибоко проникати в механізми хвороб і обґрунтовувати їх лікування [1; 2; 6]. Реакція організму є неспецифічною і називається загальним адаптаційним синдромом [1; 6]. Адаптація — це комплексна реакція організму на екстремальні фактори, інтенсивність і екстенсивність яких призводять до порушень рівноваги внутрішнього середовища, має багаторівневий і динамічний характер [6–8]. При будь-якій зміні зовнішнього середовища чи його компонентів організм змушений змінювати і деякі константи своїх функцій [4; 5; 9]. Тому можна уявити адаптацію як довгий ланцюжок реакцій різних систем, з яких одні повинні видозмінювати свою діяльність, а інші регулювати ці видозміни. Особлива роль в адаптаційному процесі належить нервовій системі та залозам внутрішньої секреції [1; 6].

Неспецифічні адаптаційні реакції організму характеризуються, насамперед, автоматизмом [1; 2]. Регулювання стабільності внутрішнього середовища здійснюється переважно гіпоталамічною зоною мозку, що є центром інтеграції вегетативного відділу нервової й ендокринної систем — головних виконавчих ланок, що реалізують вплив центральної нервової системи (ЦНС) на внутрішнє середовище організму [8]. Нині досягнуті певні успіхи у з'ясуванні значення гіпофіз-надниркововалозної системи при стресі [6; 9], а вплив гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної рівноваги вивчений недостатньо [6; 10].

Вважалося, що до розвитку стресу призводить підвищення активності системи «гіпофіз — кора надниркових залоз», проте згодом було встановлено, що посилення секреції глюкокортикоїдів не є обов'язковим [5; 6]. Реакція може сформуватися при незначному підвищенні фізіологічних показників гормону. Крім того, вчені дійшли висновку про участь й інших систем у формуванні реакції стресу [6; 8; 10]. Той факт, що реакція стресу в дещо зміненій формі може розвиватися в адреналектомованих щурів, привів дослідників до думки про участь ЩЗ у розвитку стрес-реакції та про те, що не всі види неспецифічної резистентності можуть здійснюватися за допомогою єдиного гормонального механізму [1; 2; 6].

Як нові можливі механізми, зокрема, називають систему «гіпофіз — щитоподібна залоза» [2; 6; 10]. Згідно з дослідженнями Сельє, відповідь організму

на стресор (фактор, що викликав стрес) перебігає у вигляді трьох стадій: тривоги, резистентності та виснаження [6] — і характеризується певним комплексом змін у нейроендокринній системі, впливає на рівень неспецифічної резистентності організму, його запальний потенціал й обмін речовин. Сама резистентність організму визначає захворюваність, тяжкість перебігу хвороби, ефективність лікування [1; 2; 6; 10]. Реакції при всіх фазах адаптації регулює ЦНС із широким залученням гормональних факторів [1; 6]. Гормони організму під дією стресора пригнічують діяльність захисних систем організму [11]. Ці зміни біологічно доцільні, тому що захисна відповідь, адекватна великій силі подразника, могла б призвести організм до загибелі. Якби не розвивалась імунодепресія, то при стресі в умовах ушкодження тканин і у постстресовому періоді могли б виникнути автоімунні захворювання [10; 11]. Тому спочатку організм змушений не посилювати, а, навпаки, послаблювати свою відповідь. Разом із тим підвищуються артеріальний тиск і згортання крові, що забезпечує готовність до боротьби з можливими кровотечами при пораненнях [2]. Усі ці пристосувальні зміни можуть викликати тяжкі наслідки в організмі, і це є прикладом, коли захист досягається ціною ушкоджень [2; 6; 7].

На стадії орієнтування морфологічні ознаки пригнічення функції відсутні, а сама вона знаходиться в межах нижньої половини зони норми. При цьому в гіпофізі спостерігається збільшення тиреотрофів з ознаками підвищення в них секреції [9].

При морфологічному дослідженні ЩЗ установлено, що в умовах стресу збільшується об'єм стромальних елементів органа, знижується об'ємна щільність тироцитів, зростає об'єм колоїду, сплощується тиреоїдний епітелій. У деяких випадках настає його десквамація, підвищується індекс васкуляризації строми [10; 12–14].

Якщо подразник дуже сильний чи повторюваний, то стадія резистентності переходить у стадію виснаження. Характер діяльності ендокринних залоз дуже схожий до того, що спостерігається при реакції тривоги, — відбувається зниження функції ЩЗ [2; 6; 10].

Відомо, що іммобілізаційний стрес спричиняє зміни морфологічного стану ЩЗ у дослідних тварин, які можна розглядати як первинну адаптацію секреції ЩЗ із подальшим її виснаженням [10; 11]. Крім того, тиреоїдний статус забезпечує довготривалу адаптацію, оскільки гормони ЩЗ можуть бути модуляторами структурно-метаболічного фону, визначаючи активність основного обміну та потенціювання білкового синтезу і репараційних процесів [12; 15; 16].

У системі збереження і відновлення ушкоджень генетичних структур гормонам ЩЗ також належить особливе місце, адже вони впливають на енергетичні реакції в клітині та синтез білків [11; 12; 16], а саме, ці процеси тісно пов'язані з підтриманням стабільності генетичних структур. Так, трийодтиронін має генералізуючий вплив на геном, а також може вибірково стимулювати синтез РНК, що кодують утворення специфічних білків [12; 13; 16].

Тиреоїдні гормони проникають у клітини-мішені досить швидко [1; 11; 16]. Відповідні рецептори є не лише у цитоплазмі, мітохондріях та ядрі, але і на клітинній мембрані [1; 8]. Однак у ядерному хроматині виявлені ділянки, що найбільше відповідають критеріям гормональних рецепторів [15; 17]. Концентрація ядерних рецепторів найбільша в органах, відомих своєю чутливістю до гормонів ЩЗ, таких як передня частка гіпофіза та печінка, а найнижча — у селезінці та сім'яниках, що не реагують на тиреоїдні гормони [15; 17].

Основним показником стійкої адаптаційної поведінки організму є підтримання енергетичного гомеостазу [5; 17; 18]. Енергетичний обмін реагує на зміни зовнішніх умов і є першою ланкою у низці пристосувальних механізмів будь-якого організму [6; 18]. Вивчення енергетичного обміну на рівні мітохондрій показало, що в нормі, залежно від трофіки клітин, спостерігаються зміни, які виражаються в розвитку набряку, зменшенні кількості крист, просвітленні або ущільненні матриксу [17–19]. Зміни мітохондрій у патологічних умовах варіюють у більш широких межах, що відображає рівень фізіологічних змін [5; 18; 19]. На початкових стадіях вони можуть бути оборотними, якщо ж зміни долають критичні межі, то стають необоротними і можуть призвести до розпаду мітохондріальних структур [5; 17; 19]. Рівень ушкодження мітохондріальних структур позначається на схильності кожної клітини до відновлення, апоптозу чи некрозу [1; 3; 20].

Гормони ЩЗ відіграють важливу роль і при холодовій адаптації [5; 21–23], оскільки є основними модуляторами енергетичного метаболізму та термонеогенезу [5; 22; 23]. Функціональна активація тиреоїдної системи в умовах адаптації до періодичного охолодження забезпечує новий рівень метаболічних реакцій [22; 23]. Холодовий вплив призводить до різнонаправлених змін інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів: у адаптованих організмів відбувається інтенсифікація, у неадаптованих — зниження рівня ліпопероксидації в тканині ЩЗ незалежно від віку [10; 22]. Установлена також кореляція між рівнем тиреоїдних гормонів і каталазною активністю при холодовому стресі [10; 21; 23]. Отримані дослідниками результати показали, що холодовий стрес викликав зворотну реакцію з боку ендокринних органів, при цьому відбувалися зміни рівня тиреоїдних гормонів, гістологічної структури ЩЗ,

вільнорадикального окиснення і каталазної активності [5; 22; 23].

У науковій літературі фактично не зустрічаються дані про участь гормонів ЩЗ у пристосуванні до високих температур [4; 24]. Відомо, що при опіках шкіри без лікування органометричні розміри ЩЗ зменшувалися щодо вихідного рівня, що могло свідчити і про зниження гормональної активності [21; 24–26].

Відомо, що механізми пристосування до гіпоксії реалізуються за принципом стрес-реакцій за участі гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи. Менш дослідженою є роль гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи [4; 24]. На ранніх стадіях адаптації до високогірної гіпоксії спостерігаються гіперфункція ЩЗ і збільшення рівня тиреоїдних гормонів у крові, що корелюють з підвищенням обміну речовин [27–29]. При тривалішій дії відмічено гіпофункцію залози за умов «мінімізації» метаболічних функцій та зниження обміну речовин [27; 30; 31].

Гармонія функціональних взаємовідношень — універсальний основний принцип, що забезпечує функціональний стан і максимальні адаптаційні можливості організму.

Підсумовуючи вищевикладене, необхідно відзначити важливу роль тиреоїдних гормонів у процесах адаптації, адже вони мають чи не найширший спектр впливу, оскільки під їх контролем знаходиться ліпідний, вуглеводний, білковий і водно-сольовий обмін, а також регенераційні процеси, проникність клітинних мембран тощо. Проте відчувається дефіцит наукової літератури щодо механізмів компенсаторно-пристосувальних процесів у ЩЗ та її активності в умовах стресу (особливо при холодовій та опіковій травмах).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Физиология* человека / Н. А. Агаджянян, Л. З. Тель, В. И. Циркин, С. А. Чеснокова. – М. : Мед. книга, 2009. – 526 с.

2. *Функціональні* зміни надниркових залоз і морфологічна оцінка щитоподібної залози за умов стресового навантаження / Т. М. Бойчук, А. А. Ходоровська, Л. Я. Федонюк [та ін.] // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 1 (35). – С. 13–15.

3. *Розенфельд А. С.* Стресс и некоторые проблемы адаптационных перестроек при спортивных нагрузках / А. С. Розенфельд, Е. И. Маевский // Спортивна медицина. – 2004. – № 1/2. – С. 55–62.

4. *Нурметова І. К.* Морфометричні параметри щитоподібної залози при термічній травмі в динаміці експериментального її лікування комбінованими гіперосмолярними розчинами на 21 та 30 добу експерименту / І. К. Нурметова // Вісник морфології. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 263–265.

5. *Кухар І. Д.* Морфофункціональний стан аденогіпофізу та надниркових залоз після локального впливу на шкіру тварин високої і низької температур : дис. … доктора мед. наук : спец. 14.03.01 / І. Д. Кухар. – Вінниця, 2003. – 307 с.

6. *Селье Г.* На уровне целого организма / Г. Селье. – М. : Наука, 1972. – 122 с.

7. *Губіна Н. В.* Артеріальна гіпертензія та щитоподібна і прищитоподібні залози: взаємовідносини та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.11 «Кардіологія» / Н. В. Губіна. – Івано-Франківськ, 2009. – 24 с.

8. *Горст В. Р.* Формирование ритма сердца и адаптационные возможности организма при различных функциональных состояниях : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология» / В. Р. Горст. – Астрахань, 2009. – 45 с.

9. *Драновський А. Л.* Адаптогенна бальнеофітотерапія на курорті Трускавець / А. Л. Драновський, І. Л. Попович. – Дрогобич : Просвіт, 2010. – 203 с.

10. *Морфологічні* зміни тиреоїдного епітелію на фоні дії стресу / А. А. Ходоровська, Т. О. Штефанець, Ю. Ю. Малик [та ін.] // Клінічна і експериментальна патологія. – 2009. – Т. VIII, № 3 (29). – С. 113–114.

11. *Augmentation* index in resistance to thyroid hormone (RTH) / P. J. D. Owen, V. K. Chatterjee, R. John [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2009. – Vol. 70, Iss. 4. – P. 650–654.

12. *Шафиркин А. В.* Компенсаторные резервы организма и здоровье населения в условиях хронических антропогенных воздействий и длительного психоэмоционального стресса / А. В. Шафиркин // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 6. – С. 12–22.

13. *Морфометричні* індекси функціональної активності щитоподібної залози при стрес-реакції / Т. М. Бойчук, А. А. Ходоровська, К. М. Чала [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, № 2 (58). – С. 89–91.

14. *Нурметова І. К.* Вплив лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % на динаміку показників маси щитоподібної залози білих щурів при опіковій хворобі / І. К. Нурметова, І. Д. Кухар, Н. І. Волощук //Вісник морфології. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 78–81.

15. *Роль* протеолізу в гормонопоезі щитоподібної залози за концерогенезу / В. Чорна, О. Лянна, М. Хворостенко [та ін.] // Вісник Львівського університету. – 2008. – Вип. 47. – С. 58–62.

16. *Наукові* аспекти вирішення проблеми йододефіциту у населення України / М. Д. Тронько, М. О. Полумбрик, В. І. Кравченко [та ін.] // Ендокринологія. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 189–199.

17. *Стешенко М. М.* Оксидативні порушення мітохондрій при гіпоксії та їх корекція за допомогою інтервальних гіпоксично-гіпероксичних тренувань / М. М. Стешенко, О. О. Гончар, І. М. Маньковська // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 1. – С. 12–17.

18. *Аверченко Е. А.* Оценка митохондриального потенциала изолированных гепатоцитов при изменении окислительного статуса / Е. А. Аверченко, Н. С. Кавок, А. М. Степаненко [и др.] // Біофізичний вісник. – 2009. – № 22 (1). – С. 49–56.

19. *Особенности* функционирования митохондрий миокарда у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) на фоне экспериментального сахарного диабета и атеросклероза / М. Ю. Колесник, И. Ф. Беленичев, Г. В. Дзяк [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 2 (71). – С. 24–30.

20. *Боброва І. А.* Транзиторні реакції щитоподібної залози під час терапії хронічного гепатиту С / І. А. Боброва // Сімейна медицина. – 2012. – № 5. – С. 109–112.

21. *Adler S. M.* The Nonthyroidal Illness Syndrome / S. M. Adler, L. Wartofsky // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. – 2007. – N 36. – P. 657–672.

22. *Яковенкова Л. А.* Морфофункциональное состояние и свободнорадикальный гомеостаз щитовидной железы и надпочечников половозрелых и неполовозрелых самцов крыс при адаптации к периодическому охлажде-

нию : автореф. дис. ... канд. биол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология» / Л. А. Яковенкова. – Астрахань, 2009. – 25 с.

23. *Соболев В. И.* Влияние острого охлаждения на реакцию гипофизарно-тиреоидной системы у белых крыс / В. И. Соболев, Е. Г. Ревякина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 693–696.

24. *Стрельченко Ю. І.* Патофізіологічні взаємозв'язки гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-надниркової систем під впливом поляризованого світла в щурів із дозованим опіком відкритим полум'ям / Ю. І. Стрельченко, С. В. Зябліцев, В. М. Єльський // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. XI, № 3 (41). – С. 156–158.

25. *Нурметова І. К.* Вплив лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % на динаміку морфометричних параметрів щитоподібної залози білих щурів при опіковому шоці / І. К. Нурметова, І. Д. Кухар // Biomedical and biosocial anthropology. – 2012. – № 18. – С. 125–128.

26. *Нурметова І. К.* Органометричні параметри щитоподібної залози щурів при гострій опіковій токсемії на фоні лікування інфузійними препаратами / І. К. Нурметова, І. Д. Кухар // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2012. – № 4д (15). – С. 278–281.

27. *Васильева Е. В.* Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональные изменения щитовидной железы у крыс в норме и при экспериментальной дисфункции : автореф. дис. … канд. биол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология» / Е. В. Васильева. – Ульяновск, 2009. – 24 с.

28. *Martin L. B.* Stress and the gonadal axis in the female rhesus monkey: interface between the immune and neuroendocrine systems / L. B. Martin, W. A. Hopkins, L. D. Mydlarz // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – N 1195. – P. 129–148.

29. *Слоним А. Д.* Среда и поведение. Формирование адаптивного поведения / А. Д. Слоним. – Л. : Наука, 1976. – 211 с.

30. *Герасименко О. М.* Психоемоційний стан та вміст гормонів щитоподібної залози та кортизолу в крові хворих з функціональними розладами травного каналу / О. М. Герасименко // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 4 (60). – С. 40–44.

31. *Khan W. I.* Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation / W. I. Khan, J. E. Ghia // Clinical and Experimental Immunology. – 2010. – N 161. – P. 19–27.

УДК 616.44:616-003.96
І. К. Нурметова
ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ПРОЦЕСАХ АДАПТАЦІЇ

У даній статті наводяться результати аналітичного огляду вітчизняної та зарубіжної наукової літератури щодо значення гормонів щитоподібної залози в процесах адаптації та відповіді організму на стрес-фактори. Перевагу віддавали джерелам літератури за 2003–2013 рр.

Ключові слова: тиреоїдні гормони, щитоподібна залоза, адаптація, стрес.

UDC 616.44:616-003.96
I. K. Nurmetova
FUNCTIONAL IMPORTANCE OF THYROID HORMONE IN THE ADAPTATION PROCESS

This article presents the results of an analytical review of domestic and foreign scientific literature on the thyroid hormones importance in the processes of adaptation and body's response to stress factors. Preference was given to 2003–2013 literary sources.

Key words: thyroid hormones, thyroid gland, adaptation, stress.

УДК 612.115.1-3,5+616-01/099+796.122

З. І. Коритко, *д-р біол. наук*

РОЛЬ ТРОМБІН-ПЛАЗМІНОВОЇ СИСТЕМИ В АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ДО ФІЗИЧНИХ ТА ЕМОЦІЙНИХ НАВАНТАЖЕНЬ
(огляд літератури з елементами власних досліджень)

Львівський державний університет фізичної культури

Сьогодні є очевидним те, що адаптація до стресових факторів, у тому числі і до значних фізичних навантажень (ФН), які можуть служити моделлю для вивчення впливу стресу на організм, досягається результатом роботи безлічі органів і функціональних систем організму і є гомеостатичною та морфологічною реакцією на рівні цілісного організму, спрямованою на збереження сталості внутрішнього середовища. Особливу увагу у цих процесах приділяють основним регуляторним системам організму. Разом із тим, на нашу думку, у механізмах підтримки організмом гомеостазу, який будується на практично нескінченній розмаїтості компенсаторно-пристосувальних реакцій, слід також враховувати роль ще однієї регуляторної системи — тромбін-плазмінової системи (ТПС).

У літературі є достатньо робіт, присвячених змінам у системі згортання крові та системі фібринолізу при різноманітних

патологіях [1–4], за умов гіпербаричного впливу [5], охолодження [6], а також за умов впливу ФН [7–9]. Навіть короткочасна надмірна фізична робота достовірно скорочує час згортання крові і час фібринолізу [10–12], при тому що помірні ФН сприяють підтриманню гемостатичної рівноваги [9; 13; 14]. За умов тривалих виснажливих ФН спостерігається виражена тенденція до розвитку гіперкоагуляції (тромбіногенезу) з одночасним гальмуванням фібринолізу [15–17].

Так, X. Lin et al. (1999) спостерігали після велоергометричного навантаження значне підвищення активності фактора VIII, скорочення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) та зростання концентрації загального фібрину. При цьому паралельно з активацією системи згортання крові спостерігали підвищення активності плазміногену тканин, що призводило до істотного збільшення концентрації тканинного плазміну, продуктів деградації фібрину (D-димери) і значного зниження активності інгібітора тканинного активатора плазміногену (tPA). Слід відзначити, що паралельне підвищення процесів коагуляції та фібринолізу спостерігали лише відразу після закінчення роботи, тимчасом якщо у процесі відновлення збільшення активності фактора VIII зберігалося ще протягом 2–6 год, то фібринолітична активність демонструвала різке падіння. Було зроблено висновок, що гемостатичний баланс зберігається при виконанні ФН і порушується при відновленні, що може становити підвищену небезпеку тромбоутворення коронарної артерії та виникнення серцево-судинних патологій [13], про що повідомляють також інші дослідники [16; 18; 19]. S. S. Hegde et al. (2001) також спостерігали активацію системи згортання крові (скорочення АЧТЧ і зростання активності фактора VIII) більш тривалий час після ФН, ніж активацію системи фібринолізу (показники tPA і концентрація D-димерів були збільшені лише після роботи та різко знижувались у процесі відновлення) [20].

G. Lippi і N. Maffulli (2009) пов'язують підвищення серцево-судинних патологій і випадків раптової смерті після ФН з активацією гемостазу. Вони стверджують, що гострі ФН супроводжуються посиленням гіперкоагуляції, особливо у нетренованих людей [18; 21; 22], що проявляється у збільшенні кількості тромбіну, гіперактивності тромбоцитів, підвищенні активності кількох факторів згортання крові, особливо фактора VIII і фактора Віллебранта [19]. C. Sucker (2010) відзначав зменшення середнього часу згортання у зразках крові, взятих відразу після марафону — (662,9±67,8) с проти (505,6± ±97,3) с (P = 0,002) і зменшення часу формування тромбу — (280,6±96,0) с проти (270,4± ±73,8) с [23].

J. E. Smith (2003) проаналізував наукові публікації з 1966 по 2002 рр., присвячені змінам коагуляційного гомеостазу за умов ФН і дійшов висновку, що надмірні ФН активують і коагуляційний, і фібринолітичний каскади, але часові співвідношення та їх клінічне значення ще потребують уточнення. Разом із тим, на думку вченого, лікарі та спортсмени мають бути поінформовані про небезпеку тромбоутворення, і, крім того, у цьому напрямку необхідні подальші дослідження для з'ясування ролі цих змін у виникненні серцево-судинних патологій і раптової серцевої смерті [24]. На думку D. Preckel et al. (2004), зменшення небезпеки розвитку цих патологічних проявів можна досягти шляхом застосування наркотичних речовин, психотерапії (включаючи керування стресом) і регулярними ФН [16], що позитивно впливають на функціонування системи згортання крові та фібринолізу [9; 16; 22].

Разом із тим, сьогодні доведено, що надмірні генералізовані декомпенсовані зрушення в системі згортання крові є причиною не лише серцево-судинних катастроф, вони також призводять до ушкодження як клітин, так і органів у цілому [15; 25]. Доведено також, що при переважній більшості різноманітних патологічних процесів причиною ушкодження клітин і органів також є генералізований декомпенсований тромбіногенез (ГДТ) [25].

Протягом багатьох років механізм розвитку цих ушкоджень розглядався з позицій теорії гіпоксії, а в останні 25–30 років обгрунтовано, що безпосередньою причиною ушкодження органів при ГДТ є прямий вплив тромбіну на ультраструктури всіх середовищ організму, у тому числі внутрішньоклітинні, тобто встановлено коагуляційний генез цих ушкоджень [15; 25], що вкладається в рамки нових уявлень про структуру та функцію ще однієї регуляторної системи організму — тромбін-плазмінової [25; 26].

Фізіологічне та патогенетичне значення цих зрушень доцільно, очевидно, розглядати з позицій нових уявлень про систему згортання крові та систему фібринолізу як про складнішу ТПС, яка існує та функціонує у всіх середовищах організму: у крові, у проміжній сполучній тканині (ПСТ) і в клітинах. Є достатньо переконливих доказів на користь того, що у фізіологічних умовах ця складна ферментативна система відіграє роль своєрідного модулятора функціонального рівня клітин і органів, а саме при переважанні тромбіногенезу рівень їх функціональної активності знижується, а при переважанні плазміногенезу — підвищується [15; 25].

Можна припустити, що й у зміні структурно-функціонально-метаболічного гомеостазу за умов екстремальних станів,

стресових впливів, у тому числі і ФН, істотну роль можуть відігравати зрушення в ТПС за типом компенсованого, субкомпенсованого або декомпенсованого тромбіногенезу. Однак при вивченні механізмів розвитку адаптаційних реакцій організму за умов впливу екстремальних чинників ця обставина не враховувалася, тому для з'ясування ролі зрушень у ТПС у механізмах формування адаптаційно-компенсаторних змін при значних ФН слід детальніше спинитися на фізіологічній ролі ТПС з метою з'ясування її участі у формуванні адаптаційних реакцій за умов стресу.

З позицій нових уявлень, система згортання крові та система фібринолізу є складнішою ТПС, яка існує та функціонує в усіх середовищах організму і реалізується двома функціональними внутрішньо суперечливими фізіологічними процесами — біологічної коагуляції (цито-гісто-гемокоагуляції) і біологічної регенерації (цито-гісто-геморегенерації), що функціонують як єдиний коагуляційно-регенераційний механізм (КРМ) [25; 26]. Згідно з КРМ, залежно від ступеня переважання процесів коагуляції (активації підсистеми тромбіну) чи регенерації (активації підсистеми плазміну) в основних біологічних середовищах організму (у крові, ПСТ і цитоплазмі клітин) відбуваються протилежні зміни структури і функції на різних рівнях організації (рис. 1) [26].

Фізіологічна роль ТПС полягає у тому, що вона за допомогою КРМ (співвідношення процесів біокоагуляції та біорегенерації) здійснює в організмі низку регуляторних функцій:

а) регулює агрегатний стан колоїдів цитоплазми, ПСТ і крові за типом золь ↔ гель і в такий спосіб модулює об'єми мікро-, ультра- та внутрішньоклітинної циркуляції, тобто циркуляторний механізм трофіки;

б) підтримує структурно-функціональний гомеостаз організму, який необхідний для ефективного функціонування органів і систем організму, а отже, й компенсаторно-пристосувальних реакцій;

в) модулює (підвищує ↔ знижує) рівень функціональної активності структур усіх рівнів організації організму (молекул білків, клітинних органел, клітин, органів, організму) (див. рис. 1) [25; 26].

Установлено, що процеси біокоагуляції та біорегенерації функціонують у тісному взаємозв'язку і взаємозалежності як єдиний фізіологічний КРМ, який знаходиться під постійним регуляторним впливом генної, імунної, ендокринної та нервової систем організму. Проте слід зазначити, що й ТПС, у свою чергу, за допомогою КРМ постійно модулює рівень функціональної активності цих чотирьох регуляторних систем організму [25; 26].

З уявлень про роботу та функції ТПС можна припустити, що відновлення зрушеного гомеостазу організму за умов дії екстремального чинника, у тому числі і надмірних ФН, і підвищення стресостійкості та резервів можна досягти шляхом відновлення рівноваги у самій ТПС між її двома ланками — біологічною коагуляцією та біологічною регенерацією [15; 26].

Відомо також, що всі стресові й екстремальні стани, які ведуть до розвитку дезадаптозів, у тому числі і надмірні фізичні та емоційні навантаження, супроводжуються надмірною активацією адренергічної системи й ініціюють посилення агрегації тромбоцитів і розвиток гіперкоагуляції [11–13; 15; 16], що включає тромбінову підсистему ТПС і може бути причиною порушення гомеостазу та зриву адаптаційних процесів.

Автори численних досліджень стверджують, що за умов первинної гіпертромбопластинемії спостерігаються порушення структури та функції різних паренхіматозних органів, основ-

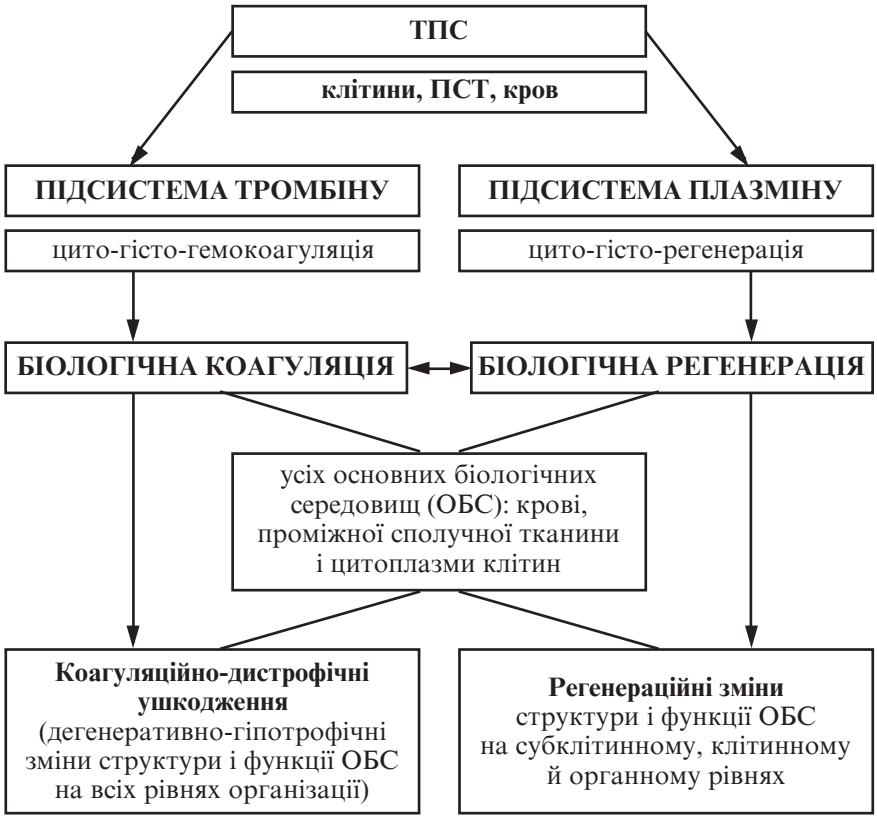


Рис. 1. Схематичне зображення структури тромбін-плазмінової системи та її основних функцій — біологічної коагуляції та біологічної регенерації (за З. І. Коритко, В. А. Монастирським, 2011)

ною причиною яких є тромбін [15; 25; 26]. Тромбін може утворюватися не лише в крові, але й у ПСТ. Більше того, згідно з концепцією про наявність і функціонування ТПС, усередині клітин при всіх процесах, які супроводжуються значною гіпертромбопластинемією, може утворюватись і цитотромбін [26]. Тромбін як протеолітичний фермент здатний розщеплювати не лише фібриноген, але й інші клітинні білки: актин, тубулін, кальмодулін, інсулін, гістони [27; 28], а також впливати на інші процеси клітини, зокрема на роботу Na^+, K^+-помпи та зміну pH [29], що є основою для зрушення структурно-функціонального стану клітин.

На користь цього твердження свідчать дані наших досліджень про протекторну роль антикоагулянтів у профілактиці структурних і функціональних змін в умовах надмірних ФН [15]. Доведено, що внутрішньовенне введення білим лінійним щурам гепарину (150 ОД/кг) безпосередньо перед ФН у вигляді плавання «до відмови» з вантажем 10 % від маси тіла запобігало, порівняно з контролем, не лише виникненню дисемінованого мікротромбозу, але й, значною мірою, дезорганізації ПСТ і ушкодженню клітинних елементів міокарда. У клітинах міокарда за умов профілактично введеного гепарину всі органели, порівняно з контрольною групою, мали нормальну будову, за винятком деякого набухання мітохондрій. Профілактично введений гепарин запобігав зниженню активності ключового ферменту циклу Кребса — СДГ, що підтверджувалось ультрацитохімічними та біохімічними методами ($P<0,05$). Протекторний вплив гепарину побічно підтверджувався зростанням практично вдвоє тривалості плавання тварин — з (13,76± ±1,73) хв у контрольній групі до (26,72±3,30) хв — в експериментальній [15].

Позитивний вплив гепарину був відмічений нами також на формування функціонально-метаболічного гомеостазу у спортсменів за умов граничних ФН. Під впливом гепарину показано підвищену толерантність до ФН: оптимізацію параметрів кровообігу в бік економізації, а саме зниження і хронотропної (у середньому на 21,7 %), і інотропної функції серця (на 20,4 %; $P<0,05$); зменшення концентрації сечовини (на 17,7 %; $P<0,05$) — маркера стрес-реакції; зниження активності α-амілази (на 16,7 %; $P<0,01$); зменшення концентрації лактату (на 40,5 %; $P<0,05$) і тригліцеридів (на 33,5 %; $P<0,05$), що свідчило про зростання частки більш вигідних для організму аеробних реакцій у процесах енергозабезпечення [30; 31].

Отже, підсумовуючи вищесказане, можна стверджувати, що за умов дії стресу, показаного на моделі впливу на організм граничних ФН, у розгортанні адаптаційно-компенсаторних реакцій беруть участь також фактори ТПС, оскільки при блокуванні гепарином активації підсистеми тромбіну, яка наявна при такій роботі [17; 19; 20–24], запобігаючи, очевидно, прямим коагуляційним і вторинним циркуляторно-дистрофічним ушкодженням тканин і органів, були відмічені менші структурно-функціонально-метаболічні зрушення в організмі і спортсменів, і тварин, що створювало підгрунтя до прояву вищих функціональних можливостей і працездатності. Тому, виходячи зі структури та функцій ТПС, можна вважати, що і в процесах адаптації/дезадаптації організму до ФН, а можливо, і до інших стресових факторів, слід враховувати роль ТПС, а процеси адаптації/дезадаптації при цьому схематично можна, очевидно, представити як показано на рис. 2.

Отже, є вагомі підстави вважати, що у регуляції та формуванні адаптації та компенсації функцій за умов стресу, крім основних регуляторних систем (генної, нервової, ендокринної та імунної), велику роль відіграє також ТПС, підсистеми якої забезпечують функціонування коагуляційно-регенераційного механізму регуляції фундаментальних процесів організму, у тому числі структурно-функціонального гомеостазу організму [25; 26]. За умов впливу фізичних навантажень, залежно від ступеня і напрямку зрушень у ТПС, в організмі формуються процеси адаптації чи дезадаптації.

Перспективи подальших досліджень — вивчення ролі факторів ТПС у механізмах адаптації організму до стресових умов, зокрема до граничних ФН.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Bacon S. L.* The impact of acute and chronic exercise on thrombosis in cardiovascular disease / S. L. Bacon, R. Pelletier, K. L. Lavoie // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2009. – Vol. 101. – P. 452–459.

2. *Collagen* and reticular fibers in left ventricular muscle in diabetic rats: Physical exercise prevents its changes? / A. Castellar, R. N. Remedio, R. A. Barbosa [et al.] // Tissue and Cell. – 2011. – Vol. 43, Iss. 1. – P. 24–28.

3. *Association* between recent sports activity, sports activity in young adulthood, and stroke / A. J. Grau, C. Barth, B. Geletneky [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40, Iss. 2. – P. 426–431.

4. *Exercise-induced* hemostatic activation in patients with dilated cardiomyopathy in sinus rhythm / D. Lossnitzer, M. Amann, C. Zugck [et al.] // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2008. – Vol. 19, Iss. 2. – P. 146–152.

5. *Trimix* instead of air, decreases the effect of short-term hyperbaric exposures on platelet and fibrinolysis activation / R. Olszanski, P. Radziwon, P. Siermontowski [et al.] // Advances in Medical Sciences. – 2010. – Vol. 55, Iss. 2. – P. 313–316.

6. *Changes* in von Willebrand factor and fibrinolysis following a post-exercise cool-down / C. M. Paton, P. R. Nagelkirk, A. M. Coughlin [et al.] // European journal of applied physiology. – 2004. – Vol. 92, Iss. 3. – P. 328–333.

7. *Temporal* changes in tPA and PAI-1 after maximal exercise / J. A. Cooper, P. R. Nagelkirk, A. M. Coughlin [et al.] // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2004. – Vol. 36, Iss. 11. – P. 1884–1887.

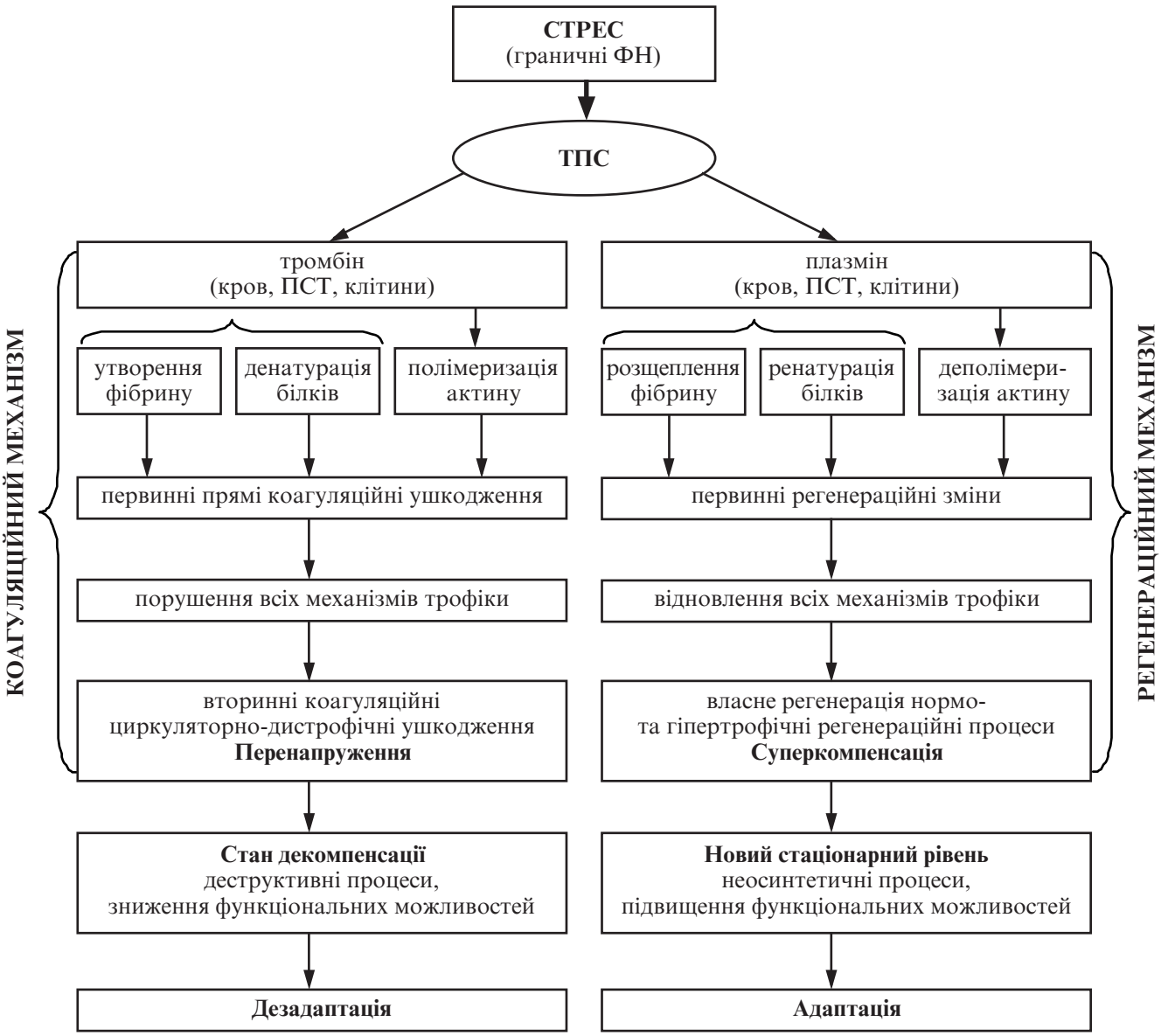


Рис. 2. Схематичне зображення етапів розвитку адаптації/дезадаптації організму до граничних фізичних навантажень з позиції коагуляційно-регенераційного механізму

8. *Golyshenkov S. P.* The effect of exercise on platelet aggregability and lipid peroxidation / S. P. Golyshenkov, N. A. Mel'nikova, M. V. Lapshina // Human Physiology. – 2004. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 708–713.

9. *Regular* sports activities decrease the risk of venous thrombosis / K. J. Van Stralen, S. Le Cessie, F. R. Rosendaal, C. Doggen // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – Vol. 5. – P. 2186–2192.

10. *Markers* of coagulation, fibrinolysis and angiogenesis after strenuous short-term exercise (Wingate-test) in male subjects of varying fitness levels / H. C. Gunga, K. Kirsch, R. Beneke [et al.] // International journal of sports medicine. – 2002. – Vol. 23, Iss. 7. – P. 495–499.

11. *Blood* coagulation and fibrinolysis after extreme short-term exercise / T. Hilberg, D. Prasa, C. Reckhart [et al.] // Thrombosis research. – 2003. – Vol. 109, Iss. 5/6. – P. 271–277.

12. *Nagelkirk P. R.* The Effects of Whole Body Vibration and Exercise on Fibrinolysis in Men: 682: June 2 4: 30 PM-4: 45 PM / P. R. Nagelkirk, L. Boyle // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2010. – Vol. 42, Iss. 5. – P. 30–31.

13. *Activation* and disturbance of blood haemostasis following strenuous physical exercise / X. Lin, M. S. El-Sayed, J. Waterhouse, T. Reilly // International journal of sports medicine. – 1999. – Vol. 20. – P. 149–153.

14. *Wang J.-S.* Exercise prescription and thrombogenesis / J.-S. Wang // Journal of Biomedical Science. – 2006. – Vol. 13, Iss. 6. – P. 753–761.

15. *Корытко З. И.* Роль тромбин-плазминовой системы в структурно-функциональном состоянии миокарда в условиях физических перегрузок : автореф. дис. ... канд. биол. наук : спец. 14.03.03 «Нормальная физиология» / З. И. Корытко. – Львов, 1990. – 19 с.

16. *Preckel D.* Regulation of Hemostasis by the Sympathetic Nervous System: Any Contribution to Coronary Artery Disease? / D. Preckel, R. von Kanel // Heart-drug: excellence in cardiovascular trials. – 2004. – Vol. 4, Iss. 3. – P. 123–130.

17. *Blood* coagulation activation and fibrinolysis during a downhill marathon run / G. Sumann, D. Fries, A. Griesmacher [et al.] // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2007. – Vol. 18, Iss. 5. – P. 435–440.

18. *The effect* of combined resistance-aerobic and aerobic training on the coagulative factors of young healthy men / M. Habibi, G. Torkaman, B. Goosheh, M. Hedayati // Physiology and Pharmacology. – 2009. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 98–107.

19. *Lippi G.* Biological influence of physical exercise on hemostasis / G. Lippi, N. Maffulli // Semin Thromb Hemost. – 2009. – Vol. 35, Iss. 3. – P. 269–276.

20. *Hegde S. S.* Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run / S. S. Hegde, A. H. Goldfarb, S. Hegde // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2001. – Vol. 33, Iss. 6. – P. 887–892.

21. *Effects* of a moderate-intensity aerobic program on blood viscosity, platelet aggregation and fibrinolytic balance in young and middle-aged sedentary subjects / L. Coppola, A. Grassia, A. Coppola [et al.] // Blood coagulation & fibrinolysis. – 2004. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 31–37.

22. *Menzel K.* Blood coagulation and fibrinolysis in healthy, untrained subjects: effects of different exercise intensities controlled by individual anaerobic threshold / K. Menzel, T. Hilberg // European journal of applied physiology. – 2011. – Vol. 111. – P. 253–260.

23. *Exercise-Induced* Hemostatic Alterations are Detectable by Rotation Thrombelastography (ROTEM): A Marathon Study / C. Sucker, R. B. Zotz, B. Senft [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2010. – Vol. 16. – P. 543–548.

24. *Smith J. E.* Effects of strenuous exercise on haemostasis / J. E. Smith // British journal of sports medicine. – 2003. – Vol. 37. – P. 433–435.

25. *Монастырский В. А.* Коагулологические аспекты патогенеза общепатологических процессов / В. А. Монастырский // Журнал АМН Украины. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 238–258.

26. *Монастирський В. А.* Тромбін-плазмінова система — одна з основних регуляторних систем організму / В. А. Монастирський. – Львів : Ліга-Прес, 2007. – 228 с.

27. *Nonthrombotic* Effects of Thrombin in Vessel Wall Biology / C. Patterson, G. A. Stouffer, N. Madamanchi, M. S. Runge // Circulation Research. – 2001. – Vol. 88. – P. 987–997.

28. *Elevated* levels of procoagulant microparticles in a patient with myocardial infarction, antiphospholipid antibodies and multifocal cardiac thrombosis / O. Morel, L. Jesel, J. M. Freyssinet, F. Toti // Thrombosis Journal. – 2005. – Vol. 3. – P. 15–19.

29. *Колодзейская М. В.* Ионы натрия как эфектор каталитического действия α-тромбина / М. В. Колодзейская, Г. Л. Волков // Український біохімічний журнал. – 2007. – Т. 79, № 1. – С. 5–21.

30. *Коритко З. І.* Роль гепарину в регуляції метаболічних процесів за умов адаптації організму до граничних фізичних навантажень / З. І. Коритко // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2011. – № 4. – С. 71–78.

31. *Коритко З. І.* Вплив гепарину на функціональний стан фізіологічних систем організму за умов адаптації до надмірних фізичних навантажень / З. І. Коритко // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 1. – С. 258–264.

УДК 612.115.1-3,5+616-01/099+796.122

З. І. Коритко

РОЛЬ ТРОМБІН-ПЛАЗМІНОВОЇ СИСТЕМИ В АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ДО ФІЗИЧНИХ ТА ЕМОЦІЙНИХ НАВАНТАЖЕНЬ (огляд літератури з елементами власних досліджень)

Представлено новий погляд на механізми адаптації організму за умов граничних фізичних навантажень і роль у цьому процесі системи гемостазу. Показано, що фізіологічне та патогенетичне значення зрушень у системі гемостазу, які виникають за умов стресу та надмірних фізичних навантажень, доцільно розглядати з позицій нових уявлень про систему згортання крові та систему фібринолізу як про складнішу тромбін-плазмінову систему. Згідно з новими уявленнями, ця система існує та функціонує в усіх середовищах організму: у крові, проміжній сполучній тканині та в клітинах — і бере участь у підтриманні структурно-функціонального гомеостазу організму.

Ключові слова: адаптація, фізичні навантаження, гемостаз, тромбін-плазмінова система.

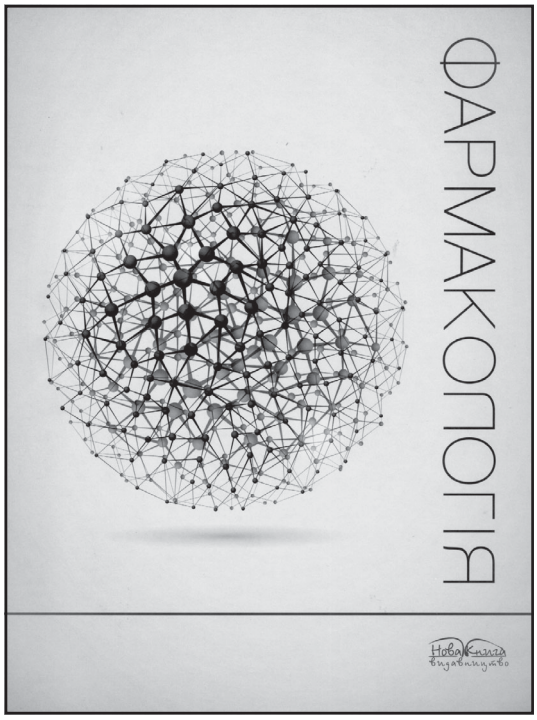
UDC 612.115.1-3,5+616-01/099+796.122

Z. I. Korytko

ROLE OF THROMBIN-PLAZMIN SYSTEM IN ADAPTATION TO PHYSICAL AND EMOTIONAL STRESS (Review of the Literature with Elements of Their Research)

The review presented a new perspective on the mechanisms of adaptation under conditions of limiting physical activity and role in the process of hemostasis. It is shown that physiological and pathogenic role in the hemostatic system changes that occur under conditions of stress and limit physical activity, should be considered from the standpoint of new ideas about the coagulation and fibrinolysis system as a more complex thrombin-plasmin system (TPS). According to new ideas TPS exists and operates in all environments of the body — in the blood, interstitial connective tissue and cells, and takes part in providing structural and functional homeostasis of the organism.

Key words: adaptation, physical activity, hemostasis, thrombin-plazmin system.



ПІДРУЧНИК, ГІДНИЙ НАЙВИЩОЇ ОЦІНКИ

Фармакологія. І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн та ін. Вінниця, Нова Книга, 2011, 408 с., іл.

Фармакологія — одна з найбільш динамічних дисциплін, оскільки характеризується не тільки величезною номенклатурою ліків, що постійно змінюється, але й постійно зростаючим обсягом інформації щодо фармакологічних властивостей лікарських препаратів. Це потребує застосування більш прогресивних методів вивчення фармакології, які дозволять у стислий час засвоїти великий обсяг інформації про сучасні ліки, вільно в ній орієнтуватися та професійно використовувати набуті фармакологічні знання у практичній діяльності лікаря. Тому у вищих медичних навчальних закладах постійно триває пошук шляхів оптимізації засвоєння цієї дисципліни. Незважаючи на велику кількість навчальних видань з фармакології, створення нових сучасних підручників з даної дисципліни є актуальним завданням і сьогодні.

Особливо це стосується засвоєння фармакології при підготовці лікаря-стоматолога, яка має свої особливості, у тому числі професійну спрямованість. Крім того, фармакологія — це ланка, яка об'єднує знання фундаментальних предметів з реальною клінічною практикою. Згідно з існуючим навчальним планом, студенти стоматологічних факультетів починають вивчати фармакологію вже у IV семестрі, не маючи при цьому будь-якого уявлення про клінічну картину нозологічних форм, диференційну діагностику хвороб тощо. Це ускладнює вивчення даного предмета. Тому створення та впровадження у навчальний процес студентів стоматологічних факультетів підручника, у якому великий обсяг інформації про сучасні ліки представлений у наглядній, логічній і стислій для засвоєння формі, украй необхідне, актуальне та своєчасне.

Саме тому заслуговує на увагу підручник «Фармакологія», створений авторським колективом провідних фармакологів відомих наукових шкіл: Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (Київ), ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (Полтава) й Одеського національного медичного університету. Це навчальне видання побачило світ у видавництві «Нова книга» (Вінниця) у 2011 році. Підручник підготовлено відповідно до існуючої навчальної програми з фармакології для студентів вищих медичних закладів України III–IV рівнів акредитації за спеціальністю 7.12010005 «Стоматологія».

Відмітною рисою підручника є те, що інформація з кожної фармакологічної групи надана в уніфікованій послідовності, що необхідно для полегшення сприйняття викладеного матеріалу. У даному виданні на су-

часному рівні висвітлюються питання фармакодинаміки, фармакокінетики, описані побічні ефекти, показання та протипоказання до застосування основних представників груп лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, наводиться їх порівняльна характеристика. Широке висвітлення в даному підручнику фармакологічних ефектів і показань до застосування дає можливість майбутнім спеціалістам кваліфіковано вирішувати питання індивідуальної терапії, а наведена інформація щодо небажаних ефектів, протипоказань та умов раціонального застосування ліків сприяє безпечному застосуванню фармакотерапії. Даний підручник допомагає засвоїти матеріал з фармакології шляхом формування фармакологічної логіки та мислення.

Інформація, викладена у підручнику, подається в лаконічній, наочній і зручній формі. Видання добре оформлене і відповідає рівню сучасної професійної літератури. Засвоєнню матеріалу допомагають велика кількість прикладів у вигляді кольорових рисунків, таблиць, рецептів. Текст написаний грамотно, легко читається. Підручник користується великою популярністю не тільки у студентів стоматологічного факультету, але й інших факультетів, а також інтернів і лікарів.

Одже, даний підручник цілком відповідає сучасним вимогам, які ставляться до навчальної літератури, заслуговує на високу оцінку фахівців і може бути поданий на здобуття Державної премії України у галузі науки і техніки.

Г. І. СТЕПАНЮК,
завідувач кафедри фармакології
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор

Передплачуйте і читайте журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

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

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 08205

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ
для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що 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: ГУДКСУ 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.

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 керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкриту 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 нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;

в) назва статті;

г) повна назва установи, де виконано роботу;

д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обгрунтуванням 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 сто-

рінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку 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 кожну 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