

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (80) 2003



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновники*

Міністерство охорони здоров'я України  
Одеський державний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік АМН України,  
лауреат Державної премії України  
В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Редакційна колегія*

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, С. О. Гешелін, А. І. Гоженко, Л. Я. Грінєва (відповідальний секретар), А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (заступник головного редактора), І. М. Логай, О. О. Мардашко, Н. Г. Ніколаєва, П. М. Чуєв, О. А. Шандра, О. О. Якименко

## *Редакційна рада*

С. А. Андронаті (Одеса), К. Д. Бабов (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччина), М. Я. Головенко (Одеса), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), П. Джуль (США), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), В. Зарічний (США), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), Ю. Л. Курако (Одеса), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), С. Б. Середенін (Москва), Л. Сігал (Ізраїль), С. Трахтенберг (США), М. Цегельський (США)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (80) 2003

**Адреса редакції:**

65026, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

(0482) 23-74-24  
(0482) 23-29-63

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори  
**Т. М. Ананьєва**  
**А. А. Гречанова**  
**К. П. Ламакіна**  
**Т. В. Мельникова**  
**Р. В. Мерешко**  
**О. М. Фащевська**  
**К. М. Цвигун**

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет  
**В. М. Попов**  
**О. А. Шамшуріна**

Фото на обкладинці —  
**В. М. Попов**

*На фото:*  
Одеса.  
Архітектурно-скульптурна  
композиція «Викрадення Європи»

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**  
**С. С. Ракул**

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Підписано до друку 23.12.2003.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.  
Обл.-вид. арк. 19,0.

Тираж 400 пр. Зам. 559.

Видано і надруковано видавничо-  
поліграфічним комплексом  
Одеського державного  
медичного університету.  
65026, Одеса, Валіховський пров., 2.

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ



### Актуальна тема

ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ  
Б. М. Стречень, В. І. Ткачук ..... 4



### Теорія та експеримент

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ФЕНАЗЕПАМУ  
ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО ДОЗИ У СКЛАДІ  
ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ  
М. Я. Головенко, І. А. Кравченко, О. І. Александрова,  
В. Б. Ларіонов, Н. В. Овчаренко ..... 7

РОЛЬ РАДИКАЛІВ У ОКИСЛЮВАННІ ЛІПОПРОТЕЇНІВ  
ПЛАЗМИ КРОВІ ЛЮДИНИ  
І. М. Бараненко, С. А. Щекатоліна, У. Байзигель,  
А. С. Контуш ..... 9

СТАН КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ МІОКАРДА В УМОВАХ  
ІШЕМІЇ ТА РЕПЕРFUЗІЇ НА ФОНІ ВВЕДЕННЯ  
ОКСИБУТИРАТУ НАТРІУ  
М. Є. Березнякова ..... 12

ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО  
ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ  
Н. В. Деркач, В. А. Волковой ..... 15

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРИРОДНОГО  
ПАРАФАРМАЦЕВТИКА ПОЛІФЕНОЛЬНИХ РЕЧОВИН  
З РАДІОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ НА ПОКАЗНИКИ  
ЕЛЕКТРОКОРТИКОГРАМИ ЩУРІВ  
Б. О. Лобасюк ..... 16

ВПЛИВ ЦИТРАТУ КАЛЬЦІУ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ  
ФТОРИСТОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ  
О. А. Макаренко, А. П. Левицький, І. В. Ходаков,  
Ю. В. Зеленіна, О. В. Деньга, В. Н. Горохівський ..... 20

СТАН ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ  
СИСТЕМИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗАЛЕЖНО  
ВІД АЛІМЕНТАРНОГО ФАКТОРА  
Р. С. Назарян, Ю. В. Нікітченко ..... 24

КОМП'ЮТЕРНО-ДЕНСИТОМЕТРИЧНІ  
ТА СПЕКТРАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ БІЛКОВОГО  
КОМПОНЕНТА ТРОФОБЛАСТА, ДЕЦИДУОЦИТІВ,  
МАТЕРИНСЬКИХ І ПЛОДОВИХ ЕРИТРОЦИТІВ ПЛАЦЕНТИ  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПОХРОМНІЙ  
АНЕМІЇ ВАГІТНИХ  
В. П. Пішак, І. С. Давиденко, Ю. Є. Роговий ..... 26

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИДОСПЕЦИФІЧНОСТІ АНТИГЕНІВ,  
ЩО МІСТЯТЬСЯ В ЕКСТРАКТАХ ПОВЕРХНЕВИХ  
КОМПОНЕНТІВ M. AVIUM  
П. З. Протченко, О. А. Грузевський,  
О. В. Філіповський ..... 29



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2003





ОСОБЛИВОСТІ ВМІСТУ КАТЕХОЛАМІНІВ У НЕЙРОЕНДОКРИННИХ СТРУКТУРАХ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ДЕПРИВАЦІЇ СНУ С. К. Сервецький, В. К. Напханюк .....	32
ІМУНОМОРФОЛОГІЯ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ НА ФОНІ КОРЕКЦІЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРАМИ О. В. Сивоконюк .....	34
ОЦІНКА ВПЛИВУ МАЗІ «ДИМЕКСЕРОМ» НА ПРОЦЕСИ ЗАГОЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РАН ЗА ЦИТОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ Т. І. Тюпка .....	37
ВПЛИВ ХОЛЕЦИСТОКІНІНУ ОКТАПЕПТИДУ (26–33) НА ЕНДОКРИННУ ФУНКЦІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДІАБЕТОМ Ю. М. Колесник, В. В. Дунаєв, М. П. Красько .....	39
ВПЛИВ ТРАЗИКОРУ НА ЧАСТОТУ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОКАЗНИКИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ НЕКАСТРОВАНИХ ТА КАСТРОВАНИХ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ М. Р. Хара .....	42



## *Клінічна практика*

КІНДЛІНГ У ПАТОГЕНЕЗІ НАРКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В. С. Бітенський, Е. В. Мельник, О. І. Панайотов, К. В. Аймедов .....	45
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ФАНТОМНО-БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ Ю. О. Безсмертний .....	48
ОСОБЛИВОСТІ ЗОРОВИХ ФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ З РЕФРАКЦІЙНОЮ І АНІЗОМЕТРОПІЧНОЮ АМБЛІОПІЄЮ І. М. Бойчук .....	50
РЕАБІЛІТАЦІЯ ЖІНОК, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ЕНДОМЕТРИТ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ Ю. П. Вдовиченко, П. М. Баскаков, О. В. Горбунова .....	54
ДЕЯКІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЖІНОК ВПРОДОВЖ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ С. Р. Галич .....	57
МОЛЕКУЛИ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ А. І. Гоженко, В. Г. Дубініна, С. І. Долوماتов, А. І. Рибін .....	59
РЕТРОБУЛЬБАРНИЙ НЕВРИТ ЯК ПОЧАТКОВИЙ ПРОЯВ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ М. Г. Матюшко, М. М. Прокопів, Н. С. Турчина .....	61
ТЯЖКІСТЬ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І РІВНІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ НАПРУЖЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ, ЩО ДИФЕРЕНЦІЮЮТЬСЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОГО САНОГЕНЕТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ В УМОВАХ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛІКУВАННЯ А. В. Паненко .....	65
ОЦІНКА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН В РОДИНАХ ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ О. П. Пересунько, Р. В. Сенютович, І. Г. Завадовська, С. А. Цинтар .....	69
ХІРУРГІЧНА КОРЕКЦІЯ ДЕФОРМАЦІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗІ СПАСТИЧНИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ А. В. Пчеляков .....	72
ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ НА ФОНІ АСТЕНОВЕГЕТАТИВНОГО СИНДРОМУ ПРИ ПУПІЛОМЕТРІЇ С. Л. Соломка, А. А. Соломка, О. А. Топор, В. М. Демидов .....	75
ХІРУРГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА СПОСОБОМ ВЕСТИБУЛОПЛАСТИКИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ГАПКОЛУ А. І. Швець .....	77
ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕКТРОЕЛІМІНАЦІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТЯЖКОСТІ ОПІКІВ ОЧЕЙ І ДИНАМІКИ ЇХНЬОГО ПЕРЕБІГУ С. А. Якименко, Т. І. Гладуш .....	80
ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ З ПРОСТОЮ ФОРМОЮ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ Н. В. Кресюн .....	84





## Спостереження практичного лікаря

КОМП'ЮТЕРНО-РЕНТГЕНІВСЬКІ ТА МАГНІТОРЕЗОНАНСНІ ТОМОГРАФІЧНІ КРИТЕРІЇ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХ У ПОРОЖНИНУ ЧЕРЕПА Т. М. Бабкіна, Л. Г. Розенфельд, В. О. Рогожин, М. Б. Піонтковська, М. М. Колотилов, Ю. П. Терницька .....	88
ЛАПАРОСКОПІЧНІ ОПЕРАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМИ ХІРУРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЖИВОТА С. О. Гешелін, М. А. Каштальян, М. В. Міщенко, В. Ю. Шаповалов .....	90
ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ І РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ ТА ГІСТАМІНУ В КРОВІ СПОРТСМЕНІВ ВИСОКОГО КЛАСУ О. Є. Дорофєєва .....	93



## Екологія

ВПЛИВ АТМОСФЕРНИХ ЗАБРУДНЕНЬ МОРСЬКИХ ПОРТІВ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ У ПРИЛЕГЛИХ РАЙОНАХ Л. І. Засипка .....	96
РОЛЬ ОСОБЛИВОСТЕЙ ФАКТИЧНОГО ХАРЧУВАННЯ ОСІБ РІЗНИХ ЕТНІЧНИХ ГРУП, ЦО МЕШКАЮТЬ У КРИМУ, В РОЗВИТКУ ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ І. А. Яценко .....	100



## Огляд

КОРТИКОСТЕРОЇДНИЙ НЕЙРОДИСТРОФІЧНИЙ КОМПОНЕНТ У ПАТОГЕНЕЗІ ДЕПРЕСІЇ І. І. Абрамець .....	104
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ГЕРМАНІОРОГАНІЧНИХ СПОЛУК І. Й. Сейфулліна, О. Д. Немятих, В. Д. Лук'янчук, Є. В. Ткаченко .....	110
МОЖЛИВОСТІ ХРОНОТЕРАПІЇ В КЛІНІЧНІЙ ОНКОЛОГІЇ В. В. Степула, С. С. Степанов .....	114
ЕТИОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ С. М. Пухлік, О. В. Тітаренко .....	117



## Реферати

121

Друкується за рішенням Вченої Ради Одеського державного медичного університету  
Протокол № 2 від 28.10.2003 р.

**До відома авторів! Рішенням Президії ВАК України від 9 червня 1999 р. № 1–05/7  
«Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися  
основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології.**

© Одеський медичний журнал, 2003





УДК 614.2:362.121].003.1

Б. М. Стречень, В. І. Ткачук

## ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

Одеський державний медичний університет

В Україні проводиться реформування системи охорони здоров'я, оскільки галузь за своєю структурою, обсягом медичних послуг і функціональним призначенням сформувалася в інших соціально-економічних умовах, не відповідає сучасним вимогам і бюджетним можливостям держави.

Втрата в значній мірі керованості системи охорони здоров'я з боку держави є однією з головних причин тяжкого стану галузі. Так, при зростанні абсолютних величин бюджетних відрахувань на охорону здоров'я з 3,6 млрд грн у 1998 р. до 5,1 млрд грн у 2001 р. спостерігалось зменшення частки ВВП з 3,3 % у 1998 р. до 2,7 % у 2001 р. [1]. У 2002 р. зниження частки ВВП, що виділяється на охорону здоров'я, тривало.

Недостатнє бюджетне фінансування галузі особливо проявляється в сучасних умовах. Про це свідчать:

1) відсутність відтворювання населення в країні, зменшується його чисельність. Тільки за останнє десятиліття чисельність населення зменшилася на 7,5 %. Як наслідок, якщо на початок 1993 р. найбільша чисельність становила 52,2 млн осіб, то на початок 2002 р. вона зменшилась на 3,9 млн осіб, тобто дорівнювала 48,3 млн осіб [2];

2) погіршення стану здоров'я населення — кількість померлих перевищує кількість тих, що народилися. Згідно з даними Державного комітету

статистики населення України, на 1000 громадян України припадає 8,1 народження і 15,7 смертей при негативному природному прирості, тобто 7,6 на 1000 чол.;

3) старіння населення. За рівнем старіння населення Україна посідає 11-те місце в світі [3].

Погіршення здоров'я населення України супроводжується епідеміями туберкульозу й ВІЛ (СНІДу) [4], походження яких пов'язане з соціально-економічним середовищем мешкання, з безпосередніми атрибутами здорового способу життя, навколишнього середовища тощо.

Однак істотна нестача бюджетних асигнувань на функціонування охорони здоров'я не є, на наш погляд, головною і єдиною перешкодою, що стримує розвиток галузі. Абсолютне зростання бюджетних відрахувань, що спостерігається, не дає відчутних результатів тому, що стикається із застарілим механізмом їх витрачання, який не відповідає ринковій економіці. Це зумовлює необхідність докорінного перетворення механізму господарювання в системі охорони здоров'я.

Одним з напрямів виходу охорони здоров'я з кризового стану є формування сімейної медицини, яка сприятиме цілісному підходу до процесів профілактики, лікування й оздоровлення і забезпечить збереження здоров'я членів кожної сім'ї протягом усього життя,

доступну, якісну й ефективну медичну допомогу.

Незважаючи на заходи із впровадження сімейної медицини, які передбачені Основами законодавства України про охорону здоров'я і введені Постановою Верховної Ради України в 1992 р., немає єдиної думки і розуміння стосовно того, що таке сімейна медицина. Дискутуються загальні питання: про співвідношення інтеграції і спеціалізації в медицині, з'ясовується, кому віддати перевагу — лікареві загальної практики або вузькому фахівцеві і т. ін.

Неабиякого поширення набула точка зору, що сімейна медицина — поняття медичне. У спрощеному розумінні сімейна медицина — це загальна медицина первинної медико-санітарної допомоги членам сім'ї незалежно від статі і віку на принципах загальної лікарської практики [5], що орієнтується на сучасні технології профілактики, діагностики, лікування та реабілітації. Ця точка зору відображена і у Концепції розвитку охорони здоров'я населення України, яка затверджена Указом Президента України 7 грудня 2000 р., в якій визначені головні принципи перебудови галузі на засадах загальної практики/сімейної медицини.

Інші розглядають сімейну медицину як професійно-організаційну структуру [5], що об'єднує колектив лікарів різної спрямованості і необхідний медичний персонал, який функ-



ціонує в певній організаційно-правовій формі (наприклад: товариство, товариство з обмеженою відповідальністю тощо) і здійснює спостереження за сім'єю за індивідуальним договором.

Багато хто трактує поняття «сімейна медицина» як статистичну одиницю, в якій сім'я є об'єктом діяльності спеціалізованих медичних структур [5], замість нині існуючої лікар — пацієнт (хворий) при дільничному принципі, коли кожний дільничний лікар: терапевт, хірург, педіатр, акушер-гінеколог — звітує за певну кількість хворих за звітний період у міру їх звернення до відповідного лікаря.

На нашу думку, сімейна медицина є поняття багатовимірне, зумовлене комплексом соціально-економічних, демографічних, медико-профілактичних, політико-психологічних факторів, породжених глибокою і затяжною кризою охорони здоров'я як системи. Тому його необхідно розглядати як у вузькому, так і в широкому сенсі.

У вузькому сенсі сімейна медицина є об'єктом діяльності, тобто це така організація первинної медико-санітарної допомоги сім'ї як соціальному осередку суспільства, що здатна забезпечити збереження і відродження генофонду нації, приріст населення і збільшення середньої тривалості життя громадян України.

У широкому значенні слова сімейна медицина — поняття економічне, яке відображає комплекс організаційно-економічних і соціально-економічних відносин між юридично правомочними суб'єктами в умовах ринкової економіки відповідно до чинної законодавчо-правової бази з надання необхідних профілактично-лікувальної допомоги і медичних послуг на договірних засадах. У цих відносинах, з одного боку, пацієнт в особі сім'ї є споживачем і потребує якісної профілактики, діагностики,

лікування і реабілітації, збереження і зміцнення загального стану здоров'я, з другого — колектив лікарів, діяльність яких спрямована на надання медичних послуг і первинної медико-санітарної допомоги членам сім'ї на принципах «сімейний лікар». Причому «сімейний лікар» — як колектив лікарів-професіоналів — у даному контексті є посередником між сім'єю як осередком суспільства, державою і страховими компаніями, які зможуть впливати на обсяг і якість медичних послуг і допомоги.

В умовах багатоканальної системи фінансування охорони здоров'я, що формується, договірні відносини між сім'єю і «сімейним лікарем» є своєрідним механізмом витрати фінансування, який відповідає ринковій економіці й передбачає компенсацію як матеріальних, так і трудових витрат, пов'язаних з наданням необхідної медичної послуги або допомоги. Причому скорочення витрат, зокрема на медичну допомогу, має здійснюватися за рахунок профілактичних заходів.

За нашим глибоким переконанням, для забезпечення соціальної спрямованості реформування охорони здоров'я як системи профілактичну діяльність і первинну медико-санітарну допомогу доцільно здійснювати за рахунок централізовано-бюджетних коштів, що виділяються державою. Інші медичні послуги слід здійснювати за рахунок внутрішніх і позабюджетних коштів. Зокрема, основними джерелами позабюджетного фінансування можуть бути обов'язкове і добровільне медичне страхування, а також індивідуальні договори на обсяг і якість медичних послуг. Потрібно також погодитися і з тими авторами, які вважають вельми важливим джерелом фінансування лікувальних установ єдиний фонд фінансових коштів даної території (область, місто, район),

що формується за рахунок як частини бюджетних асигнувань, так і залучення фінансових коштів громадських, добродійних і релігійних організацій, коштів цільового кредитування.

Однак найбільш ефективним джерелом фінансування сімейної медицини в умовах ринкової економіки повинні бути кошти добровільного медичного страхування, що формуються страховими компаніями і приватними медичними страховими компаніями типу «ІНТО САНА» в Одесі і «БОРИС» в Києві, діяльність яких має ґрунтуватися на Законі про страхову медицину і відповідних нормативних документах, що регламентують діяльність в охороні здоров'я. Дане положення передбачає прискорене прийняття Верховною Радою України Закону про страхову медицину і низки інших нормативних актів.

В умовах ринкової трансформації економіки, як і результати будь-якої діяльності, послуги лікаря стають товаром, який володіє як корисністю (споживчою вартістю), так і вартістю. Обґрунтовуючи документально вартість запитаної послуги, «сімейний лікар» якоюсь мірою стає розпорядником грошових коштів. У зв'язку з цим, направлення лікаря до діагностичного або лікувального центру, на консультацію у відповідного фахівця тощо, підписане і завірене печаткою, має бути первинним фінансовим документом, порушення або спотворення в якому реальної вартості послуг тягло б за собою відповідні правові наслідки, а не тільки оплату з боку страхової компанії.

Страхові компанії, що здійснюють медичне страхування, в свою чергу, будуть зацікавлені будувати свою контролюючу діяльність так, щоб сприяти підвищенню ефективності медичних послуг, зменшенню витрат та їх більш раціональ-



ному розподілу, віддаючи перевагу при цьому більш якісним і дешевим медичним послугам.

Формування сімейної медицини як своєрідного механізму фінансування системи охорони здоров'я та його витрачання забезпечить відродження на новому якісному рівні задоволення суспільних потреб у стані здоров'я, визнання суспільно-необхідних трудових витрат на відповідні медичні

послуги і первинну медико-санітарну допомогу, сприятиме закріпленню медичних професійних кадрів у загальній системі суспільного розподілу праці з урахуванням потреби і необхідності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Куценко В. Укрепление социальной базы реформ — путь к преодолению бедности // Экономика Украины. — 2002. — № 2. — С. 27-34.

2. Стан репродуктивного здоров'я України. Медико-демографічний

огляд. — К.: МОЗ України, Ін-т економіки НАНУ, 2001. — С. 22-23.

3. Лукинов И. Восточный и западный векторы политики общемировой трансформации // Экономика Украины. — 2001. — № 7. — С. 4-7.

4. Онищук Г. Концепция корпоративного управления социально-экономическим развитием городов // Там же. — 2002. — № 1. — С. 4-9.

5. Материалы III Украинской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы семейной медицины» 19–20 октября 2000 г. — Одесса, 2000. — 150 с.

*Передплачуйте і  
читайте*

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.







УДК 615.1.015.154

М. Я. Головенко, І. А. Кравченко, О. І. Александрова,  
В. Б. Ларіонов, Н. В. Овчаренко

## ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ФЕНАЗЕПАМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО ДОЗИ У СКЛАДІ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,  
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Сьогодні велика увага приділяється черезшкірному введенню лікарських препаратів з метою системного впливу на організм, що забезпечує пролонгований ефект протягом усього часу аплікації внаслідок підтримування концентрації препарату в організмі на необхідному стаціонарному рівні, що дозволяє проводити безболісну профілактику та лікування хронічних психічних захворювань [1–3].

За останні 10–15 років створено близько 30 трансдермальних лікарських засобів, понад 50 перебувають у стадії розробки [2], але на ринку України відсутні аналоги трансдермальної форми психотропних препаратів. Одним із психотропних препаратів, який набув широкого застосування в клінічній практиці, є феназепам [4], що використовується при лікуванні різних психічних захворювань.

Фармакокінетичні дослідження є важливим критерієм доклінічної та клінічної оцінки не тільки нових лікарських субстанцій, але й нових лікарських форм. На підставі фармакокінетичних параметрів можна оцінити величину біодоступності препарату, який включено до складу даної лікарської форми, а також провести порівняльний аналіз фармакокінетичних показників препарату залежно від дози, форми і способу введення.

Метою дослідження було вивчення фармакокінетики феназепаму залежно від його дози в складі трансдермальної терапевтичної системи (ТТС) і визначення величини біодоступності.

Для з'ясування фармакокінетичних параметрів розподілу феназепаму при його внутрішньовенному введенні дослідним групам мишей (6 тварин) у хвостову вену вводили  $^{14}\text{C}$ -феназепам (0,1 Кі/моль) дозою 10 мг/кг у твіновій емульсії. Через певний час (0,5; 2; 4; 6; 8; 17; 24; 32,5 і 48 год) визначали вміст  $^{14}\text{C}$ -продуктів у головному мозку та плазмі крові дослідних тварин методом рідинної сцинтиляційної фотометрії.

Для вивчення фармакокінетики феназепаму при його

трансдермальному введенні експериментальним групам мишей (6 тварин) на попередньо виголену ділянку спини між лопатками аплікували ТТС, що містять феназепам у різних дозах (0,1; 0,2; 0,4 і 0,6 мг/см<sup>2</sup>, активністю 0,1 Кі/моль). Миші перебували в умовах вільного доступу до води та їжі, що виключають грумінг. Через певні інтервали часу з моменту аплікації (0,5; 1; 2; 6; 8; 12; 24 і 48 год) визначали вміст  $^{14}\text{C}$ -продуктів у головному мозку та плазмі крові експериментальних тварин зазначеним вище методом.

Як видно з наведених даних (рисунок), при внутрішньовенному введенні феназепаму вміст  $^{14}\text{C}$ -продуктів у головному мозку та плазмі крові різко знижується протягом 17 год з

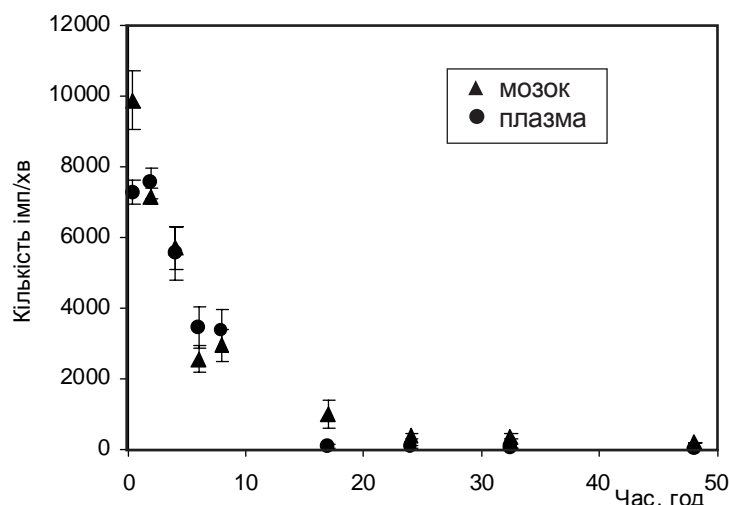


Рисунок. Вміст  $^{14}\text{C}$ -продуктів у головному мозку та плазмі крові мишей при внутрішньовенному введенні феназепаму дозою 10 мг/кг (активність 0,1 Кі/моль,  $M \pm m$ ,  $n=6$ )



Таблиця 1

**Вміст <sup>14</sup>C-продуктів у головному мозку і плазмі крові експериментальних тварин залежно від дози феназепаму у складі ТТС (активність 0,1 Кі/моль, M±m, n=6)**

Час, год	Доза феназепаму у складі ТТС, мг/см <sup>2</sup>			
	0,1	0,2	0,4	0,6
Головний мозок				
0,5	213±17	159±36	151±108	154±6
1	106±28	171±28	112±8	176±9
2	217±67	332±116	187±22	221±22
6	142±25	176±10	152±37	248±29
8	115±37	212±38	342±129	218±30
12	185±25	189±27	238±42	268±18
24	176±47	170±38	263±50	395±29
48	130±36	205±23	318±57	310±96
Плазма крові				
0,5	220±67	183±67	465±56	520±169
1	195±65	605±105	367±57	325±65
2	390±143	285±76	382±22	318±77
6	325±55	390±41	389±17	378±108
8	325±85	395±82	399±25	350±70
12	255±15	145±15	354±87	300±140
24	380±70	393±61	374±76	365±36
48	288±66	375±22	428±51	555±109

Таблиця 2

**Фармакокінетичні параметри розподілу феназепаму в головному мозку і плазмі крові експериментальних тварин при внутрішньовенному введенні феназепаму дозою 10 мг/кг (активність 0,1 Кі/моль, M±m, n=6)**

Фармакокінетичні параметри	Головний мозок	Плазма крові
AUC <sub>0-∞</sub> , (імп/хв)·год/мл	82409±1124	61052±927
AUMC <sub>0-∞</sub> , (імп/хв)·год <sup>2</sup> /мл	1351996±6301	336175±843
Середній час утримання MRT, год	16,406±0,292	5,506±0,085
Константа елімінації, год <sup>-1</sup>	0,061±0,001	0,182±0,003
Біодоступність, f	1	1

Таблиця 3

**Фармакокінетичні параметри розподілу феназепаму в головному мозку і плазмі крові дослідних тварин при його трансдермальному введенні залежно від дози у складі ТТС (активність 0,1 Кі/моль, M±m, n=6)**

Фармакокінетичні параметри	Доза феназепаму в складі ТТС, мг/см <sup>2</sup>			
	0,1	0,2	0,4	0,6
Головний мозок				
AUC <sub>0-∞</sub> , (імп/хв)·год/мл	12460±153	16392±1023	24169±2357	26425±3644
AUMC <sub>0-∞</sub> , (імп/хв)·год <sup>2</sup> /мл	424247±2983	666093±1753	1035782±4555	108096±6634
Середній час утримання MRT, год	34,05±3,86	40,63±2,24	42,86±3,87	38,15±3,78
Біодоступність, f	0,302±0,006	0,199±0,013	0,147±0,014	0,107±0,015
Плазма крові				
AUC <sub>0-∞</sub> , (імп/хв)·год/мл	20701±4872	23122±661	26238±1141	29128±2363
AUMC <sub>0-∞</sub> , (імп/хв)·год <sup>2</sup> /мл	342771±5201	477093±2773	509885±4594	661698±7963
Середній час утримання MRT, год	16,56±3,90	19,34±0,56	19,43±0,86	22,72±1,86
Біодоступність, f	0,678±0,160	0,379±0,012	0,215±0,010	0,159±0,013

моменту введення препарату. Внутрішньовенне введення є ефективним у тому випадку, коли максимальної фармакологічної дії необхідно досягти за короткий період часу. Але у разі лікування та профілактики тривалих захворювань такий перепад концентрацій препарату може призвести до ризику виникнення побічних ефектів внаслідок різких змін концентрації препарату в крові. Уникнути різких концентраційних коливань дозволяє використання ТТС (табл. 1), при аплікації яких вміст <sup>14</sup>C-продуктів у головному мозку та плазмі крові перебуває на постійному рівні, що дозволяє підтримувати фармакологічний ефект на стаціонарному рівні.

На підставі отриманих фармакокінетичних даних, з використанням двочастинної фармакокінетичної моделі були обчислені фармакокінетичні параметри розподілу феназепаму в організмі експериментальних тварин при його внутрішньовенному (табл. 2) та трансдермальному (табл. 3) введенні.

У разі трансдермального введення (див. табл. 3) площі під фармакокінетичними кривими є значно меншими за відповідні показники при внутрішньовенному введенні фе-

назепаму (див. табл. 2) внаслідок відносно невисокої величини біодоступності. Втім, завдяки стаціонарності й тривалості процесу надходження феназепаму в організм тварин, а також виключення первинного проходження препарату через печінку досягається досить високий фармакологічний ефект, як було показано більш ранніми нашими дослідженнями [5; 6].

Слід зазначити збільшення (у разі трансдермального введення феназепаму) середнього часу утримання порівняно з внутрішньовенним введенням, а також те, що зі збільшенням дози препарату в складі ТТС відбувається зменшення величини біодоступності, що обумовлено, на нашу думку, досягненням максимальної величини потоку феназепаму через шкіру.

Таким чином, за результатами даної роботи можна дійти таких висновків:

1. Трансдермальне введення феназепаму дозволяє уникнути різких концентраційних коливань препарату в організмі, що знижує ризик виникнення побічних ефектів.

2. Концентрація феназепаму підтримується на стаціонарному рівні протягом усього часу аплікації, що приводить до збільшення величин середнього часу утримання препарату в організмі.

3. Зі збільшенням дози феназепаму в складі ТТС величина біодоступності знижується, що пов'язано з досягненням потоку феназепаму через шкіру максимальної величини.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Губина Т. Н., Ковалёв И. П. Трансдермальные терапевтичес-

кие системы // Технология и стандартизация лекарств. — X., 1996. — 328 с.

2. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2001. — 166 с.

3. Potts R. O., Cleary G. W. Transdermal drug delivery: useful paradigms // J. Drug Target. — 1995. — Vol. 4, N 3. — P. 247-251.

4. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский и др. — К.: Наук. думка, 1982. — 288 с.

5. Динамика фармакологического действия трансдермальной лекарственной формы феназепаму / И. А. Кравченко, В. Г. Зиньковский, А. И. Александрова, Е. Б. Каширкина // Вісн. фармації. — 1999. — № 2. — С. 127-129.

6. Залежність доза-фармакологічний ефект феназепаму при його трансдермальному введенні / О. І. Александрова, І. А. Кравченко, Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов // Вісн. Одес. нац. ун-та, 2002. — Т. 6, № 7-8. — С. 252-256.

УДК 577.153:612.397.

І. М. Бараненко<sup>1</sup>, С. А. Щекатоліна<sup>1</sup>, У. Байзигель<sup>2</sup>, А. С. Контус<sup>3</sup>

## РОЛЬ РАДИКАЛІВ У ОКИСЛЮВАННІ ЛІПОПРОТЕЇНІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ЛЮДИНИ

<sup>1</sup>Одеська державна академія холоду, Одеса, Україна

<sup>2</sup>Medical Clinic, University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>3</sup>Unite 551, Hospital de la Pitie, Paris, France

Реактивні сполуки кисню (РСК) генеруються численними факторами навколишнього середовища, включаючи видиме, УФ, рентгенівське і  $\gamma$ -випромінювання та озон.

В організмі людини також утворюються РСК і призводять до перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ) та протеїнів, що відіграє причинну роль у багатьох хронічних захворюваннях, пов'язаних зі старінням організму, включаючи розвиток атеросклерозу, утворення катаракти, ревматоїдні артрити та різні нейродегенеративні хвороби, у тому числі хворобу Альцгеймера [1].

Окислювання ліпідів плазми — радикальна ланцюгова реакція. Поводження радикалів у цьому процесі — головна проблема, що виникає при його вивченні. Експериментально ця проблема практично не розв'язана через серйозні труднощі вивчення поведження частинок з тривалістю життя  $10^{-7}$ – $10^{-10}$  с і малими концентраціями  $10^{-9}$ – $10^{-17}$  М та менше. Хорошу альтернативу в цьому випадку надає комп'ютерне моделювання.

Метою нашої роботи є дослідження ролі радикалів у процесі ПОЛ.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі вивчається окислювання плазми крові людини, ініційоване *in vitro* іонами міді. Метод дослідження — розробка хіміко-біологічної моделі у вигляді системи рівнянь хімічних реакцій, які на молекулярному рівні описують хід ПОЛ. Модель включає 56 хімічних реакцій, що перебігають у водному компартменті, на поверхні ліпопротеїну та у ліпідному компартменті [2–6]. Для її моделювання використовувалася програма "Solve stiff differential equations, ode23s"



для жорстких диференціальних рівнянь з пакета прикладних програм Matlab 5.3. Початкові концентрації речовин відповідали умовам проведення експерименту в роботі [7].

В основу моделі покладено уявлення про ліпопротеїни у плазмі як про двокомпарментне середовище, що включає

ліпідний і водний компартменти та межу розподілу між ними. Окислювання в ліпідному компартменті було докладно описано в [2–4]. З боку водного компартменту в перекисному окислюванні беруть участь розчинені в крові молекули кисню, перекису водню, іони  $H^+$ , а також водорозчинні анти-

оксиданти — аскорбінова кислота, білірубін, урат [1]. Ініціаторами утворення перших радикалів у водному компартменті є іони міді  $Cu^{2+}$ , не захоплені поверхнею ліпопротеїну та альбуміном. Відновлення міді відбувається при взаємодії  $Cu^{2+}$  з водними антиоксидантами. Утворення перших радикалів відбувається у процесі взаємодії відновленої міді з гідроперекисом водню за реакцією Фентона і при взаємодії  $Cu^+$  з киснем [1]. При цьому утворюються радикали  $OH\cdot_w$  і  $O_2\cdot^-$  відповідно. Зіткнення супероксид-радикала з протоном породжує пергідроксил-радикал  $HO\cdot$  [1].

Утворені радикали почасти захоплюються молекулами антиоксидантів, частково беруть участь у розвитку ланцюгової реакції [1]. Поверхневі процеси на ліпопротеїні визначаються, у першу чергу, кількістю ділянок зв'язування на поверхні ліпопротеїну, здатних адсорбувати іони  $Cu^{2+}$ . До поверхневих реакцій належать реакції відновлення міді  $Cu^{2+}$  токоферолом, що утворюють відновлені іони  $Cu^+$  і токофероксил-радикали. Перші ініціюють реакцію Фентона на поверхні, що генерує гідроксил-радикали  $OH\cdot$ , які здатні руйнувати поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК). У роботі вони позначені як  $OH\cdot_{lip}$ , на відміну від  $OH\cdot_w$ , що утворюються у водному компартменті і там реагують.

На поверхні ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) відбуваються ще дві реакції ініціювання — взаємодія продуктів розпаду ПНЖК ( $LO\cdot$ ) з відновленими й окисленими іонами міді, у ході яких утворюються перші ліпідні радикали — алкоксил-( $LO\cdot$ ) і пероксил-( $LOO\cdot$ ). Так, у приповерхневому шарі ліпопротеїну утворюються різні радикали, здатні руйнувати ліпіди:  $OH\cdot_{lip}$ ,  $LO\cdot$ ,  $LOO\cdot$  і  $Toc\cdot$ . З водного середовища в приповерхневий шар, очевидно, безперешкодно про-

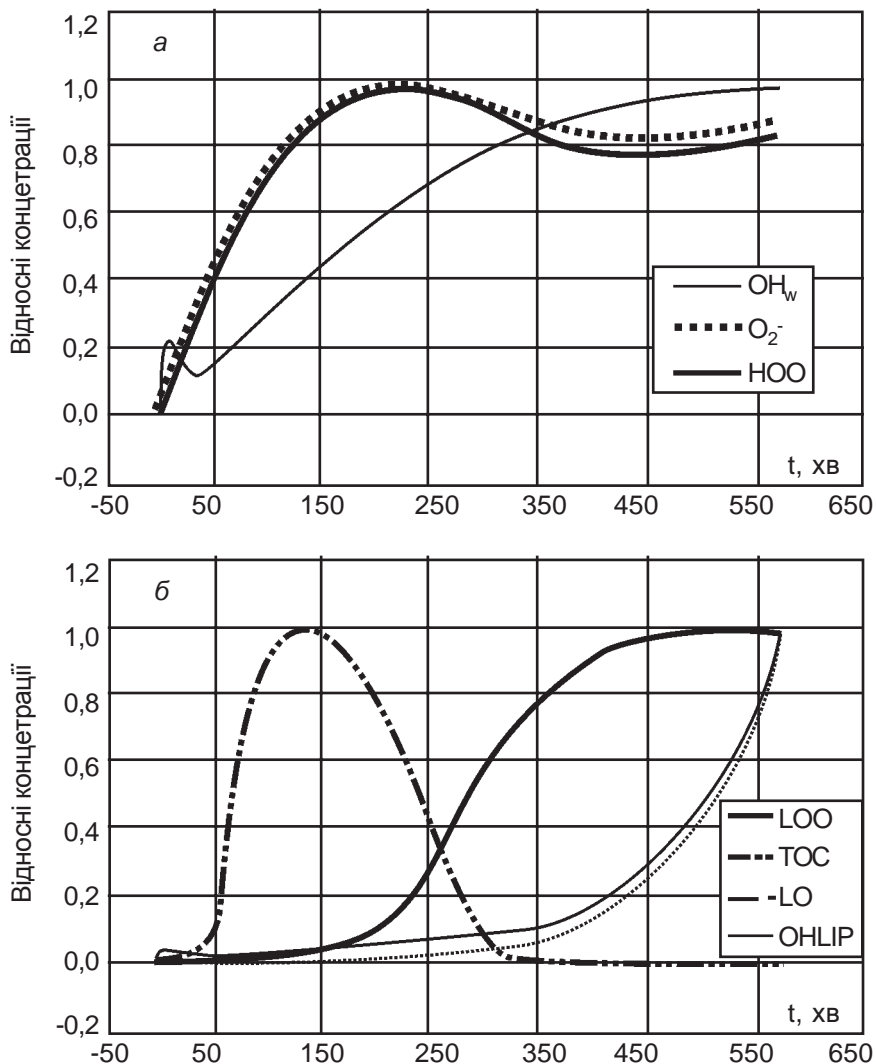


Рис. 1. Кінетика накопичення радикалів у водному компартменті, ліпідному компартменті та на поверхні ЛПНГ

На рис. 1, а для порівняння кінетики накопичення водних радикалів  $OH\cdot_w$ ,  $HO\cdot$ ,  $O_2\cdot^-$  використано відносні концентрації, отримані як відношення дійсних концентрацій у даний момент часу до максимальної концентрації цього радикала. Видно, що кінетика накопичення  $HO\cdot$  подібна до кінетики кривої  $O_2\cdot^-$ . Концентрація радикалів  $OH\cdot_w$  збільшується в міру витрати водних антиоксидантів. Максимальні концентрації радикалів дорівнюють:  $[OH\cdot_w]_{max} = 5,7 \cdot 10^{-15}$  М,  $[HO\cdot]_{max} = 1,48 \cdot 10^{-12}$  М,  $[O_2\cdot^-]_{max} = 2,48 \cdot 10^{-13}$  М.

На рис. 1, б — кінетика накопичення радикалів у ліпідному компартменті та на поверхні ЛПНГ. Наведено відносні концентрації радикалів  $LOO\cdot$ ,  $LO\cdot$ ,  $Toc\cdot$  і  $OH\cdot_{lip}$ , що дорівнюють відношенню дійсних концентрацій до максимальних:  $[LOO\cdot]_{max} = 2,1 \cdot 10^{-9}$  М,  $[LO\cdot]_{max} = 2 \cdot 10^{-10}$  М,  $[Toc\cdot]_{max} = 5,73 \cdot 10^{-8}$  М,  $[OH\cdot_{lip}]_{max} = 2,6 \cdot 10^{-16}$  М. Розрахунки виконані для плазми, розведеної у 150 разів, при початковій концентрації іонів  $Cu^{2+}$  50 мкМ.



никають пергідроксил-радикали  $\text{HO}_2^\bullet$ , що, на відміну від  $\text{O}_2^\bullet$ , не затримуються електричним відштовхуванням з боку негативно заряджених гідрофільних фрагментів ПНЖК.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати розрахунків наведено на рис. 1, а, б у вигляді кінетичних кривих накопичення різних радикалів у ході ПОЛ. Вивчалася роль гідроксил-радикалів  $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$ , пергідроксил-радикалів  $\text{HO}_2^\bullet$ , пероксил-радикалів  $\text{LOO}^\bullet$  і алкоксил-радикалів  $\text{LO}^\bullet$ , що утворюються у процесі руйнування ліпідів.

Кінетику радикалів можна охарактеризувати в такий спосіб. Супероксид-радикали, поступово накопичуються, за  $\sim 250$  хв досягають концентрації  $2,5 \cdot 10^{-13}$  М. Пергідроксил-радикали якісно повторюють кінетику супероксид-радикалів, тому що останні є джерелом  $\text{HO}_2^\bullet$  відповідно до реакції дисмутації. За ті ж 250 хв  $\text{HO}_2^\bullet$  досягають концентрації  $1,5 \cdot 10^{-12}$  М, що підтримується майже постійно. Зовсім по-іншому поведуться гідроксил-радикали: у лаг-фазі вони проходять через невеликий максимум, наявність якого, очевидно, можна пояснити участю  $\text{OH}^\bullet$  у конкуруючих процесах виникнення (реакція Фентона у водному компартменті) і поглинання антиоксидантами на стадії ініціювання. У подальшому вони поступово накопичуються в міру витрати антиоксидантів, а потім виходять на постійну концентрацію  $\sim 6 \cdot 10^{-15}$  М.

Максимальна концентрація пероксил-радикалів — основних радикалів, що визначають процес окислювання, становить  $2,1 \cdot 10^{-9}$  М і досягається за час  $\sim 450$  хв, до кінця фази швидкого росту, після чого ця концентрація підтримується практично постійно. Очевидно, це пов'язано з тим, що основні споживачі пероксил-радикалів ( $\text{ToсH}$ ,  $\text{Toс}^\bullet$ ,  $\text{LH}$ ,  $\text{UQH}_2$ ) витрачені, а виробництво  $\text{LOO}^\bullet$

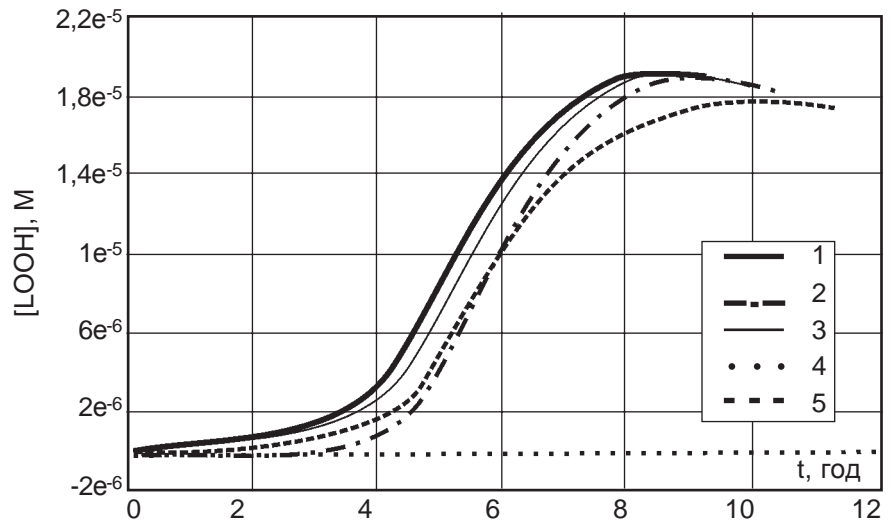


Рис. 2. Дія різних радикалів на поглинання ПНЖК у плазмі

Зображені криві накопичення  $\text{LOOH}$  як функція часу при послідовному видаленні з моделі реакцій руйнування ПНЖК одним із радикалів, що беруть участь у процесі окислювання ЛПНГ. Порядок видалення радикалів такий: 2 —  $\text{OH}^\bullet$ , 3 —  $\text{HO}_2^\bullet$ , 4 —  $\text{LOO}^\bullet$ , 5 —  $\text{LO}^\bullet$ . Видалення з моделі реакції руйнування ПНЖК токофероксил-радикалом не впливає на процес окислювання і тому не подано на рисунку. Стандартна крива 1 за участю всіх радикалів виконана суцільною лінією. Розрахунки виконані при тих самих умовах, що й на рис. 1.

при руйнуванні гідропероксидів ліпиду іонами міді компенсується захопленням  $\text{LOO}^\bullet$  каротином. Кінетика  $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$  дещо відрізняється від кінетики  $\text{OH}^\bullet_w$ , тому що ці радикали активніше беруть участь в окислюванні ліпідного компартменту; ймовірно, цим пояснюється майже постійна концентрація  $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$ , доки відбувається активний процес ПОЛ (див. рис. 1, б).

Тимчасом концентрація  $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$  невелика і досягає  $(1-2) \cdot 10^{-17}$  М. Коли  $\text{LH}$  майже цілком зруйновані, починається швидкий ріст  $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$  аж до  $3 \cdot 10^{-16}$  М за 550 хв. Радикали ліпідного компартменту в ході окислювання плазми подано на рис. 1, б. Токофероксил-радикали існують, доки не витратиться  $\alpha$ -токоферол.

На відміну від руйнівної ролі всіх інших радикалів,  $\alpha$ -токофероксил-радикали при середніх швидкостях окислювання роблять значно більший антиоксидантний внесок, забираючи пероксил-радикали в реакції рекомбінації, ніж у руйнуванні ПНЖК. Тому загальний вплив  $\alpha$ -токофероксил-радикалів є пригнічувальним,

а не руйнівним. Максимальна концентрація  $\text{Toс}^\bullet$  досягається в лаг-фазі і становить  $5,7 \cdot 10^{-8}$  М, час їхнього існування  $\sim 280$  хв.

Щоб проаналізувати вплив радикалів на ПОЛ, цей процес був обчислений шляхом зміни моделі таким чином: послідовно виключалися з моделі реакції руйнування ліпідів відповідними радикалами, при збереженні дії інших. Результати розрахунків подано на рис. 2. у вигляді кінетичних кривих накопичення  $\text{LOOH}$ . Для порівняння на цьому рисунку суцільною лінією наведена крива модельного окислювання при стандартних умовах.

На рисунку видно, що визначальними у процесі окислювання є пероксил-радикали: при виключенні реакції руйнування ПНЖК цими радикалами окислювання не відбувається (розрахунковий час — 12 год реакції). У подальшому на лаг-фазу впливають радикали  $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$ . Виключення з моделі їхньої руйнівної дії на  $\text{LH}$  збільшує лаг-фазу на 35 хв, помітно зменшуючи в ній швидкість накопичення гідропероксидів ліпідів і практично не



впливаючи на фазу швидкого росту. Ще менше впливають радикали  $\text{HO}\cdot$ , скорочуючи лаг-фазу на  $\sim 17$  хв. До 25 хв скорочують лаг-фазу і помітно зменшують швидкість у фазі швидкого росту алкоксил-радикали. Прооксидантна роль токофероксил-радикалів зовсім не помітна: крива  $\text{LOOH}(t)$  при виключенні реакції 6 з моделі цілком збігається зі стандартною кривою.

### Висновки

Таким чином, можна зробити висновок, що головний вплив на формування лаг-фазу і процесу окислювання в цілому здійснюють пероксил-радикали: кінетика їх накопичення

повністю визначає кінетику накопичення головного продукту ПОЛ — гідропероксидів ліпиду. За величиною впливу на ПОЛ радикали кисню, що діють в нашій моделі, можна розташувати у такій послідовності:  $\text{LOO}\cdot$ ,  $\text{LO}\cdot$ ,  $\text{OH}\cdot_{\text{lip}}$ ,  $\text{HO}\cdot$ ,  $\text{TO}\cdot$ .

### ЛІТЕРАТУРА

1. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. Free Radicals in Biology and Medicine. — Oxford: Clarendon Press, 2000.

2. Семенцова Н. А., Щекатоліна С. А., Контуш А. С. Моделювання процесу перекисного окислення ліпідів ліпопротеїнів низької густини // Одес. мед. журнал. — 1998. — Т. 49, № 5. — С. 13-17.

3. Семенцова Н. А., Щекатоліна С. А., Контуш А. С. Аналіз можливостей моделі перекисного окислення ліпідів у ліпопротеїнах низької густини // Там же. — Т. 50, № 6. — С. 14-18.

4. Чутливість моделі перекисного окислення ліпопротеїнів низької густини до констант швидкостей реакцій / Н. А. Семенцова, С. А. Щекатоліна, А. С. Контуш та ін. // Там же. — 1999. — Т. 55, № 5. — С. 20-23.

5. Babbs Ch. F., Steiner M. G. Simulation of free radical reactions in biology and medicine: a new two-compartment kinetic model of intracellular lipid peroxidation // Free Radical Biology and Medicine. — 1990. — Vol. 8. — P. 471-485.

6. A mathematical model for lipid peroxidation in inner mitochondrial membranes / F. Antunes, A. Salvador, M. S. Marinho, R. E. Pinto // Biochem. Suppl. — 1994. — N 1. — Vol. 34. — P. 1-54.

7. Kontush A., Beisiegel U. Measurement of oxidizability of blood plasma // Methods in enzymology. — Academic Press, 1999. — Vol. 299. — P. 35-49.

УДК 615.272.7.015.4.[616.127-005.8-07:646.127-008.931:577.152.261

М. Є. Березнякова

## СТАН КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ МІОКАРДА В УМОВАХ ІШЕМІЇ ТА РЕПЕРФУЗІЇ НА ФОНІ ВВЕДЕННЯ ОКСИБУТИРАТУ НАТРІЮ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Порушення кровообігу міокарда є основним патогенним фактором розвитку ішемічної хвороби серця. Припинення ішемічного епізоду і початок репаративного процесу, згідно з даними літератури, завжди розцінювалися як завершення дії впливу на міокард порушуючих факторів [1; 2]. Разом з тим, під час інтенсивної розробки і впровадження в клініку хірургічних і медикаментозних засобів відновлення коронарного кровообігу накопичилося чимало факторів, що свідчать про порушення серцевої діяльності і кардіогемодинаміки не тільки в умовах гіпоксії, але й під час та на ранньому етапі після відновлення перфузії міокарда [1; 3].

Оскільки понад 90 % всієї енергії, яка утворюється та витрачається серцем на ме-

ханічну роботу в процесі скорочення, і є його основною фізіологічною функцією, оцінка механічної функції серця (частоти серцевих скорочень, сили серцевих скорочень, роботи серця) і швидкості споживання кисню дозволяє з великою точністю характеризувати ефективність процесів енергоутворення в серцевому м'язі [4; 5].

З огляду на ці факти, найбільш перспективним підходом до фармакотерапії ішемічних станів є пошук засобів, які нормалізують внутрішньомембранний метаболізм та енергетичне забезпечення клітин міокарда, і, як наслідок, стабілізують основні показники кардіогемодинаміки серця [4; 5].

Метою нашого дослідження було вивчення показників кардіогемодинаміки серця на фоні введення оксибутирату на-

трію не тільки в умовах ішемії, але й реперфузії.

### Матеріали та методи дослідження

Гостру регіональну ішемію міокарда спричинювали за методом R. B. Jennings [6] на нелінійних щурах масою 180–200 г під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньовенно). Показники кардіогемодинаміки вимірювали після 10, 40, і 90 хв ішемії міокарда та 30 хв реперфузії після кожного періоду ішемії міокарда. Оксибутират натрію у дослідній групі вводили за 60 хв до оклюзії дозою ДЕ50 (200 мг/кг внутрішньочеревинно).

Діяльність серцево-судинної системи оцінювали за такими показниками:

— артеріальний тиск (систолический і діастолічний), мм рт. ст.;



— середній артеріальний тиск (мм рт. ст.) визначали за формулою, запропонованою В. Д. Карпманом (1963) [7; 8]:

$$P_m = P_d + 0,43(P_a - P_d),$$

де  $P_m$  — середній артеріальний тиск;  $P_a$  — систолічний тиск;  $P_d$  — діастолічний тиск; 0,43 — коефіцієнт Карпмана;

— частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) розраховували, визначаючи час між двома серцевими циклами;

— час систолічного викиду;

— час діастолічного розслаблення.

Ударний об'єм серця розраховували за формулою Сіменса, що зводиться до об'єму площі, обмеженої кривою серцевого викиду [7]:

$$\begin{aligned} \text{ударний об'єм серця} &= \\ &= S \times h \times 0,64; \end{aligned}$$

— хвилинний об'єм серця, чи серцевий викид (л/хв), виражали як добуток ударного об'єму на частоту серцевих скорочень;

— індекс енергетичних витрат

$$= \frac{\text{ЧСС} \times \text{САД}}{1000};$$

— робота серця (кг/м) розраховується так:

$$\begin{aligned} \text{хвилинний об'єм} \times \text{САД} \times \\ \times 0,0136. \end{aligned}$$

Аналіз результатів дослідження оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента [9].

### Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі експерименту досліджувалися показники кардіогемодинаміки серця при гострій ішемії і реперфузії. Гостра миттєва переув'язка коронарної артерії спричинювала прогресуюче зниження всіх реєстрованих показників діяльності серця. Так, через 10 хв після оклюзії систолічний артеріальний тиск знизився з  $(108,0 \pm 1,3)$  мм рт. ст. до  $(89,0 \pm 1,2)$  мм рт. ст.,  $P < 0,05$ ; хвилинний об'єм серця зменшився до  $(0,27 \pm 0,01)$  л/хв; показники роботи серця погіршалися на 27 % (табл. 1).

Частота серцевих скорочень у перші 10 хв ішемії міокарда у тварин трохи збільшувалася, а потім знижувалася, і на 90-й хвилині ішемії міокарда цей показник був на 15,5 % нижче фонового (див. табл. 1). Систолічний тиск, ударний об'єм на 40-й і 90-й хвилині ішемії міокарда продовжували знижуватися і були нижче фонових на 30 і 12 % відповідно. Аналогічним чином змінювалися показники хвилинного об'єму роботи серця й індексу енергетичних витрат. Так, на 90-й

хвилині ішемії міокарда вони знизилися порівняно з фоном на 23, 45, 44 % відповідно (див. табл. 1). Як видно з табл. 1, отримані нами дані про зміни показників кардіогемодинаміки серця при локальній ішемії у наркотизованих щурів мають односпрямований характер і узгоджуються з даними літератури [1; 5].

Динаміка показників серцевої діяльності у періоді реперфузії різна, залежно від тривалості періоду попередньої ішемії. Так, у періоді реперфузії після 10 хв ішемії міокарда відзначалося зниження показника ЧСС, що становив 89 % від «ішемічного» і 93 % від фонового рівня. У подальшому ЧСС у періоді реперфузії на 40-й та 90-й хвилинах ішемії міокарда продовжувала знижуватися і через 1,5 год була на 35 % нижче фону. Систолічний артеріальний тиск у періоді реперфузії, після 10 хв ішемії міокарда підвищився до  $(109 \pm 1,3)$  мм рт. ст., і вже на 40-й і 90-й хвилинах ішемії міокарда в періоді реперфузії мав чітку тенденцію до зниження і, зрештою, був на 22 % нижче фону. Ударний об'єм, хвилинний об'єм на 90-й хвилині ішемії міокарда в періоді реперфузії знизилися на 12,7 %; робота серця та індекс енерге-

Таблиця 1

### Показники кардіогемодинаміки серця при транзиторній коронарній недостатності з тривалістю періоду коронарооклюзії 90 хв, $M \pm m$

Показники	Фон	10 хв ішемії	30 хв реперфузії	40 хв ішемії	30 хв реперфузії	90 хв ішемії	30 хв реперфузії
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	108,0±1,3	89,0±1,2	109,0±1,3	78,0±1,2	98,0±1,1	64,8±2,1	67,2±2,1*
Частота серцевих скорочень, уд/хв	320,0±13,0	325,0±12,0	300,0±14,0	292,0±17,0	290,0±22,0	280,0±12,0	275,0±11,0
Ударний об'єм, мл	1,35±0,1	1,25±0,2	1,34±0,2	1,19±0,3*	1,29±0,4	1,16±0,2	1,18±0,1*
Хвилинний об'єм, л/хв	0,36±0,01	0,27±0,01	0,32±0,02	0,25±0,03	0,29±0,03	0,20±0,02	0,22±0,02
Робота серця, кг/л	0,40±0,02	0,31±0,02	0,37±0,02	0,28±0,01	0,34±0,02*	0,21*±0,01	0,25±0,02*
Індекс енергетичних витрат	18,0±2,2	14,2±1,9*	18,0±2,1	11,2±1,8*	13,9±2,2*	10,8±1,2*	11,7±1,3*

Примітка. n = 10 у кожній серії експерименту; \* —  $P < 0,05$  порівняно з фоном та оклюзією коронарної артерії.



Показники кардіогемодинаміки серця при транзиторній коронарній недостатності з тривалістю періоду коронарооклюзії 90 хв на фоні введення оксибутирату натрію, М±m

Показники	Фон	10 хв ішемії	30 хв реперфузії	40 хв ішемії	30 хв реперфузії	90 хв ішемії	30 хв реперфузії
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	108,0±1,3*	107,0±1,2	108,0±1,2	102,0±1,2	104,0±1,3	105,0±1,3	107,0±1,2*
Частота серцевих скорочень, уд/хв	320,0±13,0*	317,0±12,0	320,0±12,0	310,0±11,0	313,0±12,0	315,0±12,0	318,0±11,0*
Ударний об'єм, мл	1,35±0,10*	1,30±0,10	1,34±0,10	1,30±0,20	1,31±0,10	1,27±0,10	1,31±0,10*
Хвилинний об'єм, л/хв	0,36±0,01*	0,33±0,01	0,36±0,02	0,29±0,01	0,32±0,01	0,30±0,01	0,32±0,02*
Робота серця, кг/л	0,40±0,02*	0,37±0,02	0,40±0,02	0,35±0,01	0,37±0,01	0,37±0,04	0,38±0,04*
Індекс енергетичних витрат	18,0±2,2*	17,0±2,2	18,0±2,1	15,0±2,0	17,2±2,0	15,0±2,0	17,8±2,0*

Примітка. n = 10 в кожній серії експерименту; \* — P < 0,05 порівняно з фоном.

тичних витрат — на 47 і 12 % порівняно з фоном. Таким чином, дані експерименту свідчать про те, що в періоді реперфузії після 10 хв ішемії міокарда показники кардіогемодинаміки мають тенденцію до стабілізації. Але вже на 40-й і 90-й хвилинах ішемії міокарда в періоді реперфузії функція серцевого м'яза значно гірше доішемичного рівня, а показники кардіогемодинаміки мають тенденцію до зниження (див. табл. 1).

Згідно з даними літератури, до основних патогенетичних механізмів розвитку зазначеного стану міокарда варто зарахувати: зниження кальцій-транспортуючої функції мембран саркоплазматичного ретикулула, зменшення запасів аденіннуклеотидів у кардіоміоцитах, зменшення вмісту в міокарді катехоламінів [1; 2].

Наступним етапом експерименту було дослідження показників кардіогемодинаміки в умовах ішемії і реперфузії міокарда на фоні введення оксибутирату натрію. Дослідження показали, що на 10-й, 40-й і навіть 90-й хвилині ішемії усі показники кардіогемодинаміки мали виражену тенденцію до стабілізації і незначні відмінності від фону (табл. 2). Так, на 90-й хвилині ішемії міокарда в періоді реперфузії ЧСС

становила 316±11,0, на відміну від тварин, яких не лікували (280±12,0), ударний об'єм і хвилинний об'єм на 90-й хвилині ішемії міокарда в періоді реперфузії перевищували дані показники у тварин без лікування на 40 і 25 %.

Показники роботи серця й індекс енергетичних витрат також було стабілізовано (див. табл. 2).

Таким чином, наші дослідження довели, що різка дестабілізація показників кардіогемодинаміки відбувається не тільки в міру збільшення ішемічного періоду, але й під час відновлення перфузії міокарда [2; 3; 10]. Оксибутират натрію в умовах ішемії і реперфузії міокарда нормалізує показники кардіогемодинаміки, що підтверджує його антигіпоксичні властивості.

### Висновки

1. Ішемія міокарда з подальшою реперфузією спричинює порушення енергетичного обміну серця.

2. Оксибутират натрію в умовах гострої ішемії і реперфузії міокарда нормалізує показники кардіогемодинаміки.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гацура В. В. Энергетический обмен при острой ишемии миокарда и его фармакологическая коррек-

ция // Успехи физиол. и науки. — 1991. — Т. 12. — С. 97-112.

2. Литвицкий П. Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока // Патология физиология, диагностика, фармакотерапия. — 2002. — С. 2-11.

3. Ольминская Л. И., Литвицкий П. Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность // Патология физиология, диагностика, фармакотерапия. — М., 1986. — С. 121-129.

4. Корнеев А. А. Исследования некоторых кислородзависимых процессов на изолированном сокращающемся сердце при гипоксии: Автореф. канд. мед. наук. — М., 1985. — 182 с.

5. Кресюн В. И., Аряев В. Л., Малахова О. П. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний // Тез. Всесоюз. конф. — 1988. — С. 72-73.

6. Jennings R. B., Reimer K. A. Lethal myocardial ischemic injury // Am. J. Patol. — 1981. — Vol. 102. — P. 241-255.

7. Astrup P. A. On recognition of recognition of disturbances in the acid-base metabolism // Danish Med. Bull. — 1955. — N 2. — P. 136-140.

8. Astrup P. A. New approach to acid-base metabolism // Clin. Chem. — N 7. — P. 1-15.

9. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — С. 352.

10. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты // Материалы симп. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». — М., 2003. — С. 3-13.





## ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Відомо, що розвиток багатьох захворювань людського організму супроводжується активацією процесу вільнорадикального переокиснення ліпідів, що вважають універсальним механізмом ушкодження біологічних мембран [2]. Захист тканин і органів людини від агресивної дії вільних радикалів забезпечується антиоксидантною системою, яка містить у собі зовнішні та позаклітинні антиоксиданти. Однак ендогенні антиоксиданти далеко не в усіх випадках можуть захистити організм людини від розвитку оксидантного стресу. З цієї причини не зменшується інтерес дослідників до пошуку лікарських препаратів, що мають антиоксидантні властивості, для профілактики і лікування захворювань, які супроводжуються посиленням реакції вільнорадикального окиснення [4; 6].

На кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. В. Н. Ковальова було екстраговано комплекси біологічно активних речовин з кори і листя осики. Первинний фармакологічний скринінг цих комплексів показав, що водний екстракт із кори осики виявив виражену протизапальну активність порівняно з вольтареном, а одним з механізмів дії протизапальних препаратів є їх антиоксидантна активність. У зв'язку з цим, мета нашого дослідження полягала у вивченні антиоксидантної активності водного екстракту кори осики на перекисну хемілюмінесценцію сироватки крові щурів.

### Матеріали та методи дослідження

Досліджували сироватку крові інтактних безпородних бі-

лих щурів-самців масою 200–220 г, які перебували на раціоні віварію. Сироватку крові одержували за стандартною методикою.

Антиоксидантну активність водного екстракту кори осики вивчали за допомогою хемілюмінесценції (ХЛ) у системі сироватка — пероксид водню — люмінол [1]. Хемілюмінесценція, яка супроводжує вільнорадикальне окиснення ліпідів сироватки в присутності пероксиду водню і люмінолу, реєстрували при температурі 37 °С і постійному перемішуванні на хемілюмінометрі ХЛМ-01 [5].

У реакційне середовище об'ємом 1 мл, що містить 60 ммоль  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  і 105 ммоль  $\text{KCl}$  ( $\text{pH}=7,4$ ), додавали 0,01 мл сироватки крові щурів і  $10^{-4}$  ммоль люмінолу. Реакцію ініціювали додаванням 0,1 мл 3 %  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Водний екстракт кори осики додавали в реакційне середовище перед введенням  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Контрольна проба не містила препарату. Водний екстракт кори осики розчиняли у буфері, що містить 60 ммоль  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  і 105 ммоль  $\text{KCl}$  ( $\text{pH}=7,4$ ). Про рівень ХЛ судили за максимальним значенням інтенсивності спалаху світіння. Антиоксидантний ефект водного екстракту кори осики і субстанції флакуміну оцінювали за інгібуючою дозою (ІД) — це доза речовин (мкг/мл), яка інгібує перекисну хемілюмінесценцію сироватки крові щурів. Як препарат порівняння використовували флакумін. Його розчиняли в буферному розчині [3].

### Результати дослідження та їх обговорення

Після введення в реакційне середовище камери хемілюмі-

нометра, що містить сироватку крові щурів і люмінол, після додавання перекису водню спостерігався спалах ХЛ (рисунок).

Водний екстракт кори осики і препарат порівняння флакумін пригнічували світіння сироватки крові щурів, індукованої  $\text{H}_2\text{O}_2$ , тобто виявляли антиоксидантну дію у широких діапазонах концентрацій: водний екстракт кори осики — при 62–123 мкг/мл, флакумін — 28–55 мкг/мл. Підвищення концентрацій супроводжувалося посиленням їх антиоксидантної активності та пригніченням спалахів ХЛ у модельній системі. Однак ефект інгібування водного екстракту кори осики порівняно з класичним антиоксидантом флакуміном за антиоксидантною дією в середньому вдвічі нижчий (таблиця).

Як відомо, люмінол — активатор ХЛ — неспецифічний щодо АФК і може взаємодіяти з гідроксильним радикалом ( $\text{OH}\cdot$ ) і супероксидом ( $\text{O}_2\cdot$ ). Оскільки препарат пригнічував перекисну ХЛ сироватки крові щурів, можна припустити, що речовини-антиоксиданти, які входять до складу субстанції, можуть зв'язувати як один, так і більше вільних радикалів [7].

### Висновки

1. Проведений скринінг в умовах *in vitro* на антиоксидантну активність водного екстракту кори осики хемілюмінесцентним методом доводить, що водний екстракт кори осики виявляє антиоксидантну активність.

2. Водний екстракт кори осики зв'язує вільні радикали і цим самим порушує цикло-



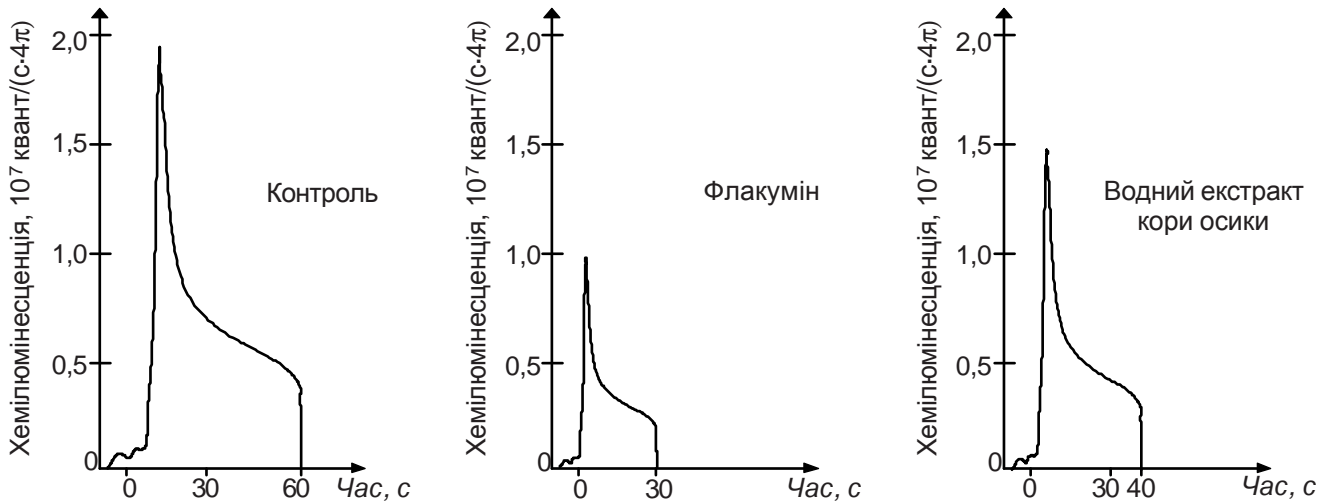


Рисунок. Кінетична крива  $H_2O_2$ -ініційованої ХЛ сироватки крові щурів

**Вплив водного екстракту кори осики і препарату порівняння флакуміну на  $H_2O_2$  індуквану хемілюмінесцентну сироватку крові щурів**

Таблиця

Водний екстракт кори осики, мкг/мл	Інгібування водного екстракту кори осики, %	Флакумін, мкг/мл	Інгібування флакуміну, %
62,0	40	28,0	40
78,0	50	35,0	50
93,0	60	42,0	60
123,0	80	55,0	80

оксигеназний шлях арахідонової кислоти, що є одним із механізмів протизапальної дії.

3. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення водного екстракту кори осики для створення нового протизапального препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации — СПб., 2000. — С. 29-30.  
2. Свободные радикалы в живых системах. Биофизика (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР) / Ю. А.

Владимиров, О. А. Аризова, А. И. Деев и др. — М., 1991. — 252 с.

3. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Шергин С. М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. — Новосибирск, 1994. — 298 с.

4. Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободнорадикальному окислению / Н. В. Сорокина, А. П. Крысин, Т. Б. Хлебникова и др. — Новосибирск: ГНТБСОРАН, 1997. — 245 с.

5. Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов / В. Я. Шляпинтох, О. Н. Карпунин, Л. М. Постников и др. — М.: Наука, 1966. — 300 с.

6. Campes R., Yarrido A., Guerra R., Valenzuela A. // Planta Med. — 2000. — Vol. 55, N 5. — P. 417-419.

7. Rochman I., Mac Nee W. // Free Radic. Biol. Med. — 1996. — N 5. — P. 669-681.

УДК 612.1:636.083.39

Б. О. Лобасюк

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРИРОДНОГО ПАРАФАРМАЦЕВТИКА ПОЛІФЕНОЛЬНИХ РЕЧОВИН З РАДІОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ НА ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОКОРТИКОГРАМИ ЩУРІВ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Встановлено, що при впливі навіть малих доз іонізуючого випромінювання виникає гостра радіаційна енцефалопатія, яка надалі переходить у

хронічну [1]. Обстеження осіб, які брали участь у ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС, виявило високу частоту вегетативної та психічної патології,

що супроводжується порушеннями біоелектричної активності мозку [2–4].

У значній частині хворих, потерпілих внаслідок аварії на



Чорнобильській АЕС, відзначаються пароксизми спалахів тета- чи альфа-активності, що переважають у скроневих зонах ліворуч. Виявлені зміни автор розглядає як прояв можливого впливу гіпокампа [2].

Показано високу чутливість гіпокампа до впливу іонізуючого випромінювання. При одноразовому рентгенівському опроміненні котів дозою 200 і 400 Р у гіпокампі формувалася високоамплітудна синхронізована активність типу спайків. Ця активність досягала максимальної виразності через кілька годин після опромінення і зникла через 5–7 днів [5].

В основі поліпрофільної патології радіації, що формується при впливі малих доз, лежить порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу [6]. Тому особливої актуальності у післячорнобильській Україні набуває пошук нетоксичних радіопротекторних засобів, орієнтованих на ЦНС.

Природний парафармацевтик поліфенольних речовин (Пфр) червоних сортів винограду (ТУ 21032903-001-95, висновок Міністерства охорони здоров'я України № 22-04-02/1480 від 09.11.95, виробництво НТЦ «ЕОС»), має антистресорні, протисудомні ефекти, а також радіопротекторну та нейрорадіопротекторну дію [7–10]. Діючою основою цього продукту є рослинні поліфеноли, в яких виявлено антиоксидантну дію [6].

Наявність виявлених протисудомних і нейрорадіопротекторних властивостей Пфр передбачає нейрофізіологічний аналіз механізмів його дії. У літературі практично відсутні дані про вплив рослинних фенолів на електрокортикограму (ЕКоГ). Найчастіше цитується робота А. Лабора [11], в якій досліджувався вплив піракатехіну на ЕКоГ кроля в умовах інтактного мозку і препарату ізольованого мозку.

Метою даної роботи є експериментальне дослідження

впливу Пфр на показники ЕКоГ щурів.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі використовувалися щури-самці лінії Вістар (7 тварин) масою 230–270 г. Під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) імплантували електроди у фронтальні й окципітальні відділи кори головного мозку білатерально. Через 3 доби з моменту оперативного втручання тварин брали в експеримент. Запис ЕКоГ на жорсткий диск міні-ЕОМ здійснювали за допомогою аналого-цифрового перетворювача при частоті дискретизації 256 Гц в умовах вільної поведінки тварин. ЕКоГ реєстрували в таких відведеннях:

1 — фронтальна кора — потилична кора ліворуч;

2 — фронтальна кора — потилична кора праворуч;

3 — фронтальна кора ліворуч — фронтальна кора праворуч;

4 — потилична кора ліворуч — потилична кора праворуч, при постійному часі 0,3–1,0 с протягом 30 хв до (контроль) і після внутрішньочеревинного введення Пфр дозою 20 мг антоціанів на 1 кг маси тіла.

Аналіз файлів ЕКоГ здійснювали після закінчення експериментів за допомогою програми "Analist 2" відповідно до алгоритму напівперіодного аналізу. Виділяли 5 фізіологічних ритмів: бета-1, бета-2, альфа, тета і дельта. За кожним з діапазонів визначали такі параметри: 1) амплітуда в мікрвольтах, 2) частота в герцах, 3) індекс — час у відсотках виразності хвиль бета-1-, бета-2-, альфа-, тета- і дельта-діапазонах.

Аналіз ЕКоГ-файлів проводився з інтервалом у 30 с. Тридцятисекундні інтервали аналізу опрацьовували статистично (група дослідів) з інтервалом у 5 хв. Обчислювали величини показників ЕКоГ за

5, 10, 15, 20, 25 і 30 хв спостереження — середні величини, стандартне (середнє квадратичне) відхилення, похибку середньої величини.

Таким чином, динамічні ряди показників ЕКоГ склалися з величин, визначених на 5, 10, 15, 20, 25 і 30-й хвилині до і після застосування препарату. Статистична вірогідність при аналізі змін показників ЕКоГ після застосування Пфр визначалася стосовно середніх показників, визначених за весь 30-хвилинний період спостереження до його введення.

Коефіцієнти функціональної міжпівкульової асиметрії (ФМПА) за частотою і амплітудою визначали за формулою

$$U_{ac} = (L - P) / (L + P) \cdot 100,$$

де L — показник лівої півкулі; P — показник правої півкулі.

Таким чином, позитивні величини означали перевагу лівої півкулі, негативні — правої.

Похибку коефіцієнтів ФМПА обчислювали за формулою

$$m_{yac} = U_{ac} \cdot ((m_l / M_l)^2 + (m_p / M_p)^2)^{1/2},$$

де  $m_{yac}$  — похибка коефіцієнта ФМПА;  $U_{ac}$  — коефіцієнт міжкульової асиметрії;  $m_l$  — похибка показника лівої півкулі;  $M_l$  — показник лівої півкулі;  $m_p$  — похибка показника правої півкулі;  $M_p$  — показник правої півкулі.

Під час цифрового аналізу коефіцієнтів міжпівкульової асиметрії вивчали середні величини за період спостереження протягом 30-хвилинного періоду до і після введення препарату. Статистичну вірогідність визначали за допомогою критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Фізіологічна дія Пфр на показники ЕКоГ полягала у зменшенні амплітуд бета-1, альфа-, тета- і дельта-ритму як лівої,



так і правої півкулі (табл. 1, рисунок), що зберігалися протягом тридцятихвилинного періоду спостереження. Зміни амплітуди бета-2-ритму виникали тільки через 25 хв після внутрішньочеревинного введення Пфр. При цьому амплітуда бета-2-ритму лівої півкулі зменшилася, а правої — збільшилася. На 10-й хвилині спостереження в лівій півкулі статистично значущим було зменшення тільки амплітуди альфа-ритму.

Зміни частоти генерації ритмів ЕКоГ, її зменшення відзначалися тільки в першій 5-хвилинний період після застосування Пфр і на 25-й та 30-й хвилині спостереження.

За 30-хвилинний період спостереження після введення Пфр найчастіше визначалося зменшення індексу тривалості альфа-ритму. Тільки у перші 5 хв спостереження зменшення індексів тривалості альфа-ритму визначалося в обох півкулях, в інші періоди спостереження — поперемінно то в лівій, то в правій півкулі. Індекс тривалості бета-1-ритму

після застосування Пфр відзначався збільшенням на 10-й хвилині спостереження у лівій півкулі, на 25-й і 30-й хвилині — у правій.

До введення Пфр (табл. 2) показники ФМПА амплітуди бета-1, альфа-, тета- і дельта-ритмів ЕКоГ у середньому за 30-хвилинний період спостереження були представлені негативними величинами в межах від  $-(0,25 \pm 0,55)$  до  $-(3,39 \pm 0,65)$  %, а бета-2-ритму — позитивними  $(6,23 \pm 1,11)$  %. Після введення Пфр, також за 30-хвилинний період спостереження, статистично значущими були зміни показників ФМПА амплітуд альфа-, тета- і дельта-ритмів ЕКоГ, представлені позитивними величинами:  $(1,03 \pm 1,06)$  і  $(2,99 \pm 1,89)$  % відповідно. Таким чином, відбулася інверсія цих показників з правої півкулі в ліву, а негативність показника ФМПА амплітуди альфа-ритму зменшилася з  $-(3,39 \pm 0,65)$  до  $-(0,53 \pm 1,05)$  %. Зміни ФМПА амплітуд бета-2- і бета-1-ритмів виявилися статистично незначущими.

Показники ФМПА частот ритмів ЕКоГ до введення Пфр були негативними в межах від  $-(0,11 \pm 0,10)$  до  $-(0,98 \pm 0,47)$  %. Після застосування Пфр ці показники також були негативними в межах від  $-(0,10 \pm 0,35)$  до  $-(1,47 \pm 0,58)$  %. Зміни показників ФМПА частот ритмів ЕКоГ після застосування Пфр виявилися статистично незначущими.

До введення Пфр показники ФМПА індексів тривалості бета-1-, альфа- і дельта-ритмів були негативними величинами, а бета-2- і тета-ритмів — позитивними. Після введення Пфр показники ФМПА індексів тривалості бета-1, альфа-, тета- і дельта-ритмів ЕКоГ були негативними, а бета-2-ритми — позитивними. Однак статистично значущих змін після введення Пфр зазнав тільки показник ФМПА індексу тривалості тета-ритму: він зменшився від  $(0,06 \pm 0,60)$  до  $-(2,53 \pm 0,73)$  %.

Як відомо, поліфенольні речовини мають антиоксидантну дію [6]. Розвиток антиоксидантної дії супроводжується

Таблиця 1

**Статистично значущі коефіцієнти співвідношень показників ЕКоГ лівої і правої півкулі після внутрішньочеревинного введення Пфр**

Показники ЕКоГ		Періоди спостереження, хв											
		5		10		15		20		25		30	
		Л	П	Л	П	Л	П	Л	П	Л	П	Л	П
Бета-2	А									-1,10	1,06	-1,11	1,09
	Ч	-1,02	-1,01							-1,03		-1,03	
	І					-1,11							
Бета-1	А	-1,1	-1,15		-1,16	-1,13	-1,20	-1,17	-1,22	-1,19	-1,10	-1,10	-1,12
	Ч												
	І			1,14							1,07		1,01
Альфа	А	-1,18	-1,24		-1,20	-1,17	-1,28	-1,20	-1,21	-1,24	-1,19		-1,10
	Ч	-1,05								-1,05		-1,05	
	І	-1,18	-1,12		-1,12	-1,14	-1,13	-1,13	-1,11	-1,11		-1,17	
Тета	А	-1,18	-1,22	-1,13	-1,29	-1,17	-1,32	-1,21	-1,34	-1,24	-1,24	-1,15	-1,16
	Ч	-1,05								-1,06		-1,04	
	І						1,07			-1,07			
Дельта	А	-1,19	-1,31		-1,43	-1,22	-1,45	-1,25	-1,48	-1,30	-1,29	-1,23	-1,24
	Ч	-1,05								-1,05			
	І									-1,08			

Примітка. А — амплітуда, мкВ; Ч — частота, Гц; І — індекс — час у відсотках виразності хвиль; Л — ліва півкуля; П — права півкуля.





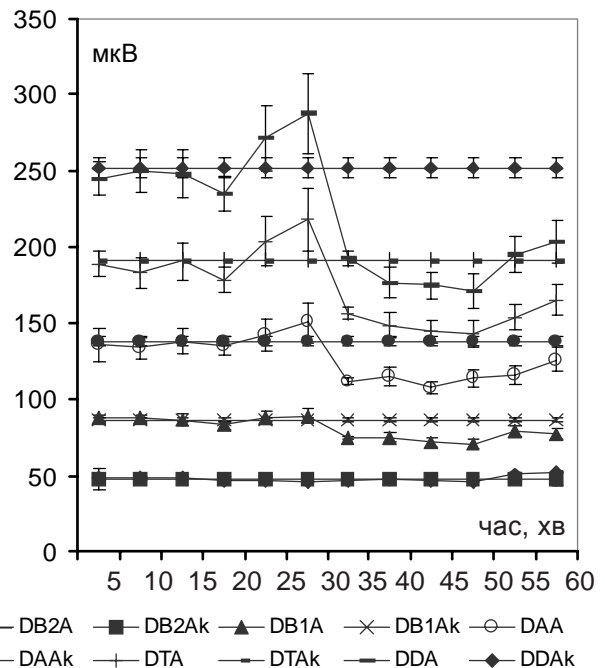
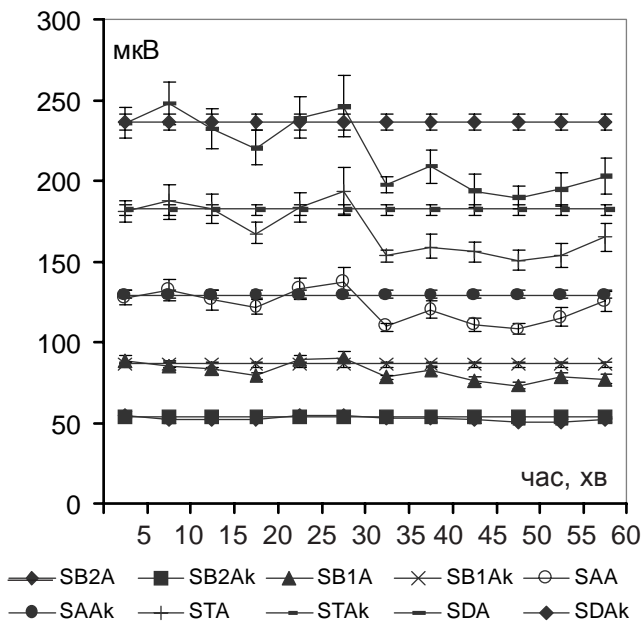


Рисунок. Динаміка амплітуд ритмів ЕКОГ лівої та правої півкуль до (5–30) хв) й після (35–60 хв) введення ПФр: В2А — амплітуда бета-2-ритму; В1А — амплітуда бета-1-ритму; АА — амплітуда альфа-ритму; ТА — амплітуда тета-ритму; ДА — амплітуда дельта-ритму; S — ліва півкуля; D — права півкуля; k — базова величина порівняння (середній показник за 30-хвилинний період до введення препарату)

Таблиця 2

Показники міжпівкульової асиметрії ритмів ЕКОГ до і після введення ПФр

Показники ритмів ЕКОГ	Періоди спостереження	Періоди спостереження	
		До введення ПФр	Після введення ПФр
Бета-2	A	6,23±1,11	3,67±1,67
	Ч	-0,11±0,10	-0,1±0,35
	І	15,79±0,84	17,17±1,78
Бета-1	A	-0,25±0,55	2,06±1,22
	Ч	-0,75±0,17	-0,85±0,32
	І	-1,49±0,93	-0,59±1,24
Альфа	A	-3,39±0,65	-0,53±1,05*
	Ч	-0,21±0,18	-1,26±0,54
	І	-1,44±0,58	-1,13±1,28
Тета	A	-2,82±1,03	1,03±1,06*
	Ч	-0,67±0,15	-1,47±0,58
	І	0,06±0,60	-2,53±0,73*
Дельта	A	-3,76±1,11	2,99±1,89*
	Ч	-0,98±0,47	-2,10±0,55
	І	-1,13±0,84	-0,43±1,56

Примітка. \* — P<0,05.

активацією структур антиепілептичної системи [12], які водночас спричинюють десинхронізацію ЕКОГ [13]. Можна припустити, що зменшення після застосування ПФр амплітуд ритмів ЕКОГ бета-1, альфа-, тета- та дельта-ритму обох півкуль забезпечується шляхом переважно впливу на структури антиепілептичної системи і, таким чином, є опосередкованим ефектом.

Доведено, що концентрація різних біохімічних агентів у лівій та правій півкулі тварин і біологічне значення такої асиметрії є не однаковими [14; 15]. Виявлений факт зміни латералізації амплітуд ритмів ЕКОГ після застосування ПФр може свідчити про фармакологічну асиметрію дії препаратів поліфенольної природи.

### Висновки

1. Встановлено, що під впливом внутрішньочеревинного введення ПФр амплітуди ритмів ЕКОГ бета-1-, альфа-, тета- і дельта-ритму обох півкуль зменшуються.

2. Виявлено, що після введення ПФр спостерігаються

зменшення правобічної латералізації та інверсія до лівої півкулі амплітуд ритмів ЕКОГ. Істотних змін показників ФМПА за частотою та індексами тривалості ритмів ЕКОГ після застосування ПФр не виявлено.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Динамическая оценка реакции мозга человека на воздействие радиации (последствия аварии на Чернобыльской АЭС) / Л. А. Жаворонкова, Н. Б. Холодова, Н. В. Гогиладзе, Ю. М. Коптелов // Журн. высшей нервной деятельности. — 1998. — Т. 48, № 4. — С. 731-735.



2. Логановский К. Н. Психопатологические особенности синдрома вегетативной дисфункции у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в малых дозах // Врачеб. дело. — 1991. — № 6. — С. 68-72.

3. Нягу А. И. Психоневрологические и психологические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 11. — С. 31-32.

4. Нягу А. И., Нощенко А. Г., Логановский К. Н. Отдаленные последствия психогенного и радиационного факторов аварии на Чернобыльской АЭС на функциональное состояние головного мозга человека // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1992. — № 4. — С. 72-77.

5. Ливанов М. Н. Некоторые проблемы действия ионизирующей радиации на нервную систему. — М.: Медицина, 1962. — 196 с.

6. Барабой В. А., Сутковский Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. — К.: Наук. думка, 1997. — 420 с.

7. Годзиева И. Н., Кравченко Л. С. Сравнительная оценка эффективности применения мембранопротекторов при первичной артериальной гипертензии в эксперименте // Фундаментальные и клинические аспекты современной реабилитации: Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. — Полтава, 1995. — С. 194.

8. Лобасюк Б. А. Экспериментальное исследование влияния пищевой добавки «Вин-Вита» на показатели крови крыс, подвергшихся лучевому воздействию // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. — 2001. — № 4 (28). — С. 32-34.

9. Протисудорожні властивості препаратів поліфенольної природи, вилучених із вижимок винограду *Vitis vinifera* L. / Б. О. Лобасюк, Л. А. Венгер, Н. О. Алексєнко та ін. // Фізіол. журнал. — 1998. — Т. 44, № 3. — С. 339.

10. Лобасюк Б. А., Алексеенко Н. А., Колкер И. А. Нейрофизиологический анализ влияния раствора пищевой добавки полифенольных веществ в минеральной воде «Курьяльник» // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. — 1996. — № 2. — С. 50-54.

11. Лабори А. Регуляция обменных процессов. — М.: Медицина, 1970. — С. 418.

12. *TNF- $\alpha$*  in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum / L. S. Godlewsky, A. A. Shandra, A. A. Oleinik et al. // Pol. J. Pharmacol. — 2002. — N 54. — P. 655-660.

13. Крыжановский Г. Н., Тупеев И. Р., Никушкин Е. В. Антиоксидантная активность при эпилептогенезе // Фундаментальные достижения нейробиологии — медицине. — М., 1987. — С. 147-148.

14. Насибуллин Б. А., Бровина Н. Н. К вопросу о метаболической асимметрии полушарий мозга при недостаточности мозгового кровообращения в эксперименте // Взаимодействие полушарий мозга. — Тбилиси: Мацниереба, 1982. — С. 51-52.

15. Пошивалов В. П., Филиппова Е. Б. Влияние фенамина и галоперидола на выраженность межполушарной асимметрии // Там же. — С. 58-59.

УДК 616-092.4:661.734.17:549/.462/.94-599.323

О. А. Макаренко, А. П. Левицький, І. В. Ходаков,  
Ю. В. Зеленина, О. В. Деньга, В. Н. Горохівський

## ВПЛИВ ЦИТРАТУ КАЛЬЦІЮ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ ФТОРИСТОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

В Україні є окремі регіони із вмістом фтору у питній воді, що перевищує гранично допустимі норми.

Надлишок фтору, що надходить до організму людини з їжею і водою, впливає на кісткову систему, спричинюючи остеросклеротичні зміни, а також на весь організм у цілому, тому що фтор — плазматична отрута.

На фоні фтористої інтоксикації надлишок кальцію може відігравати подвійну роль. По-перше, іони кальцію можуть зв'язувати іони фтору шляхом утворення в шлунково-кишковому тракті важкорозчинної солі фтористого кальцію, запобігаючи, таким чином, усмоктуванню і надходженню у

кров'яне русло іонів фтору. По-друге, кальцій може конкурувати з фтором у процесі нормального утворення апатитів: кальцій утворює гідроксіапатит, а фтор — фторапатит. Останній, незважаючи на більш високу стійкість до механічних впливів, сприяє розвитку остеросклеротичних утворень.

У цій роботі автори вивчили розроблену ними харчову добавку кальцит (цитрат кальцію), що дозволена до застосування МОЗ України (висновок № 5.10/9191 від 13.03.02).

Мета роботи — вивчити в експерименті вплив харчової добавки кальцит на токсичні реакції та стан кісткової тканини щурів на фоні фтористої інтоксикації.

### Матеріали та методи дослідження

Експеримент провели на самках білих щурів віком 1 міс. Тварин розділили на три групи по 9 щурів: 1-ша група — інтактні тварини (контроль); до 2-ї групи увійшли щури, яким вводили з питною водою щодня фторид натрію; 3-тя група одержувала фторид натрію і кальцит. Усі тварини харчувалися за стандартним раціоном. Фторид натрію додавали в напувалки в концентрації, що забезпечує надходження іона фтору в організм щурів дозою 10 мг на кілограм маси тіла на добу, для чого періодично зважували тварин і стежили за інтенсивністю спожив-



вання води. Кальцит вводили щурам 3-ї групи *per os* щодня дозою 400 мг/кг. Експеримент тривав 32 доби.

По закінченні експерименту для дослідження виділяли стегнові кістки і нижню щелепу. Проводячи аналіз, визначали стан кісткової системи, щільність стегнової кістки, стінки діафізальної частини стегнової кістки, альвеолярного відростка нижньої щелепи. Піддаючи кістки висушуванню при 95 °С до постійної ваги, визначали вміст води в стегні, у трубці діафіза стегнової кістки, у дистальному метафізі стегна та в альвеолярному відростку [1].

У сироватці крові щурів з метою вивчення характеру загальних метаболічних і токсичних реакцій визначали активність лужної фосфатази (ЛФ) [2], аланін- і аспартат-трансамінази (АЛТ і АСТ) [3], ЗПА [4], еластази [5], а також вміст білка [6], кальцію і фосфору [3].

У гомогенатах стегнової кістки визначали рівень кальцію і фосфору [3], активність лужної і кислої фосфатаз (ЛФ, КФ) [2], ЗПА [4], та еластази [5].

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз вивчених після закінчення експерименту параметрів кісток показав, що надмірне надходження фтору в організм щурів спричинило невірогідне зниження щільності досліджуваних кісток та їх частин порівняно з контрольними значеннями (рис. 1). Незважаючи на статистичну невірогідність відхилень, певна тенденція до зниження показника щільності в усіх кістках дає підстави припускати порушення під впливом фтору процесу формування кісток у щурів.

Введення кальциту на фоні фтористої інтоксикації сприяло підвищенню щільності кі-

сток порівняно з аналогічними показниками в групі щурів, які споживали фторид натрію без додаткового введення кальциту. Для стегнової кістки цей показник вірогідно вищий, для трубки діафіза стегна й альвеолярної кістки — підвищення щільності статистично незначне. Варте уваги те, що застосування кальциту спричинило підвищення щільності стегнової кістки й альвеолярного відростка до значень, які перевищують навіть контрольні показники (див. рис. 1), хоча відсутність вірогідних відмінностей дозволяє стверджувати лише про стійку тенденцію.

Підвищення щільності кісток у разі застосування препарату кальцит корелює з вірогідним зниженням вмісту води в метафізі стегна та альвеолярному відростку порівняно з аналогічним показником у щурів із фтористою інтоксикацією без введення кальциту (рис. 2). При цьому оводнення метафіза, діафіза та альвеолярної кістки навіть нижче за контрольні значення, що свідчить про посилення процесів кальцифікації кісткової тканини під впливом кальциту.

У табл. 1 подано результати дослідження сироватки крові тварин за фтористою інтоксикацією та введення кальциту. Дані табл. 1 свідчать про те, що надходження фтору з водою дозою 10 мг/кг маси тіла, спричинює вірогідне підвищення активності АЛТ ( $P < 0,05$ ) і АСТ ( $P < 0,05$ ) у сироватці крові, яке є наслідком токсичного впливу такої дози фтору на організм щурів. Активність ЛФ також підвищується з  $(0,93 \pm 0,05)$  до  $(1,53 \pm 0,20)$  мкат/л. Оскільки ЛФ крові має подвійне походження (печінкова і кісткова), факт збільшення активності цього ферменту можна розцінити як прояв токсичної дії фтору в організмі щурів та як інтенсифікацію діяльності остеобластів кісток під впли-

вом фтору. Вміст кальцію і фосфору в сироватці крові тварин на фоні фтористої інтоксикації істотно не змінюється. Не зазнає вірогідних змін під впливом фтору і концентрація білка та ЗПА. При цьому активність еластази сироватки підвищується з  $(12,5 \pm 0,5)$  до  $(19,4 \pm 1,3)$  нкат/л ( $P < 0,001$ ).

Профілактичне введення кальциту впливало на організм щурів, знижуючи токсичний вплив фтору. Про це свідчить зниження до рівня нормальних значень активності АЛТ і АСТ, а також зменшення, але невірогідне, активності ЛФ із  $(1,53 \pm 0,020)$  до  $(1,27 \pm 0,15)$  мкат/л ( $P_1 > 0,3$ ). Отже, саме з високою активністю ЛФ і пов'язаний, вірогідно високий, порівняно з інтактними щурами ( $P < 0,01$ ), вміст фосфору в сироватці щурів, які одержували кальцит при фтористій інтоксикації (табл. 1). Застосування кальциту також сприяє зниженню активності сироваткової еластази ( $P_1 < 0,01$ ), що можна розцінювати як позитивний факт. Крім цього, під впливом кальциту спостерігалося вірогідне зниження ЗПА ( $P < 0,02$ ) порівняно з інтактною групою, що не одержувала надлишку фтору з питною водою. Цей факт може свідчити про протизапальні властивості кальциту.

Утворення повноцінної кісткової тканини спрощено можна розділити на два етапи: синтез білкової колагенової матриці, а потім її мінералізація кристалами гідроксіапатиту. Якщо процеси резорбції в кістковій тканині переважають, то описані реакції набувають зворотного характеру. У зв'язку з цим у межах проведеного експерименту в гомогенатах кісток досліджували ферменти протеолізу (ЗПА та еластази), а також окремі ланки мінерального обміну (активність ЛФ і КФ, рівень кальцію і фосфору).



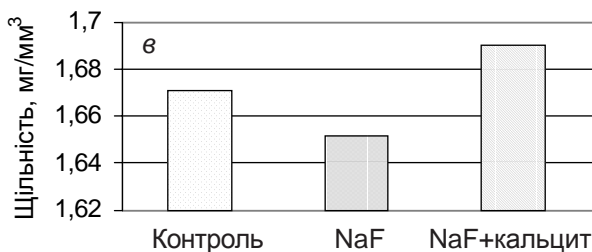
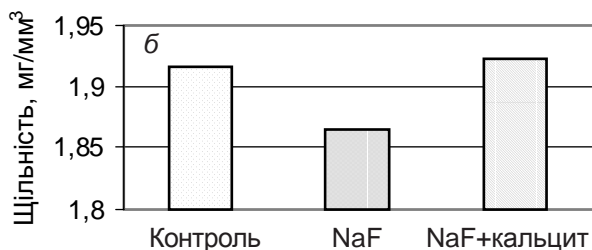
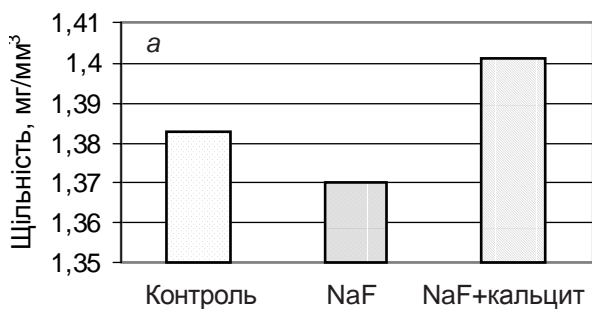


Рис. 1. Вплив препарату кальцит на щільність кісток при фтористій інтоксикації: а — щільність стегнової кістки; б — щільність стінки діафіза стегнової кістки; в — щільність альвеолярного відростка; \* — вірогідна відмінність від показника в групі NaF

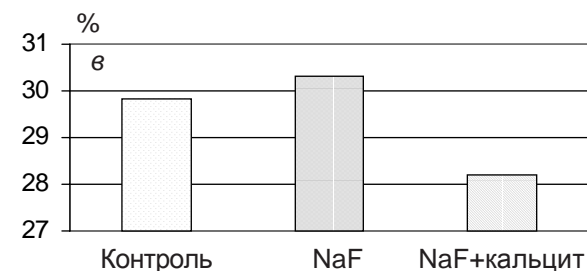
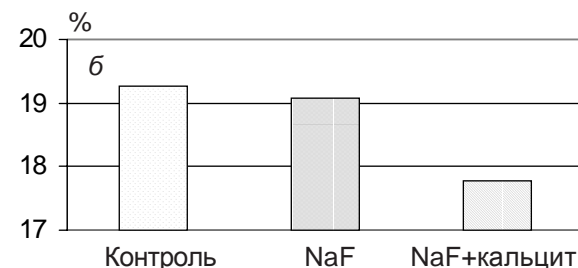
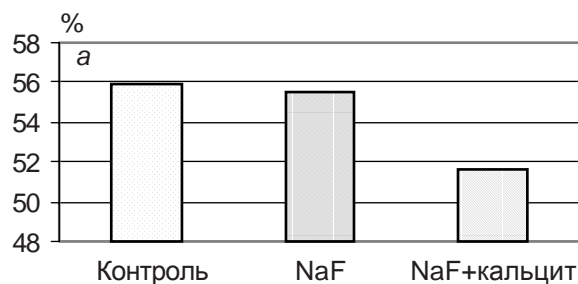


Рис. 2. Вплив препарату кальцит на вміст води в кістках при фтористій інтоксикації: а — вміст води в дистальному метафізі стегнової кістки; б — вміст води в трубці діафіза стегнової кістки; в — вміст води в альвеолярному відростку; \* — вірогідна відмінність від показника в групі NaF

Як видно з поданих у табл. 2 результатів дослідження, активність групи протеаз з умовною позначкою ЗПА в кістковій тканині на фоні надлишкового надходження фтору зменшується з  $(278,9 \pm 28,3)$  до  $(173,3 \pm 23,9)$  нкат/г ( $P < 0,02$ ). При цьому спостерігали збільшення в 1,9 рази активності еластази ( $P < 0,001$ ). Раніше [7] нами було показано, що ЗПА відіграє утворювальну функцію, а еластаза, навпаки, деструктивну роль у відношенні до білкової матриці кісткової тканини. Тому зареєстровані зниження ЗПА і збільшення активності еластази кісток можуть свідчити про порушення синтезу колагену кісткової тканини при фтористій інтоксикації. Профілактичне введення кальциту відновлює рівні ЗПА й активності еластази до значень, які відповідають інтакт-

ним тваринам, що може свідчити про сприятливий вплив препарату на формування колагенової основи кісток. Надлишкове надходження фтору в організм експериментальних тварин спричинило істотне підвищення активності кісткової ЛФ ( $P < 0,02$ ) і незначне — КФ ( $P > 0,1$ ) (див. табл. 2). Одночасно з цим у кістковій тканині цієї групи щурів знижувався рівень кальцію з  $(1,57 \pm 0,02)$  до  $(1,38 \pm 0,02)$  ммоль/л і не змінювався вміст фосфору. Збільшення активності кісткових фосфатаз можна пояснити стимуляцією остеокластів. Зниження рівня кальцію відбувається, ймовірно за все, внаслідок часткового заміщення гідроксіапатиту фтор-апатитом у кістках щурів, які одержують надлишок фтору. У кістковій тканині тварин,

яким вводили кальцит на фоні фтористого натрію, спостерігали нормалізацію активності ЛФ ( $P > 0,6$ ) і концентрації кальцію ( $P > 0,05$ ). Але при цьому активність КФ кісток залишалася на високому рівні ( $P < 0,001$  і  $P_1 > 0,1$ ), за рахунок чого, як видно, вміст фосфору в кістках перевищував показники в інтактних щурів ( $P < 0,01$ ) і у щурів, які отримували фтористий натрій ( $P_1 < 0,01$ ).

**Висновки**

1. Регулярне надходження фтору з питною водою дозою 10 мг/кг спричинює токсичні явища в організмі лабораторних щурів. Про це свідчить підвищення активності трансаміназ і ЛФ крові.
2. Під впливом фтористого натрію спостерігається стійка тенденція до зниження щіль-





Вплив кальциту на біохімічні показники сироватки крові експериментальних тварин за фтористої інтоксикації

Показники	Інтактні тварини	Фториста інтоксикація	Фториста інтоксикація + кальцит
АЛТ, мккат/л	0,38±0,02	0,50±0,05 P<0,05	0,36±0,04 P>0,6 P <sub>1</sub> <0,05
АСТ, мккат/л	0,27±0,02	0,40±0,05 P<0,05	0,33±0,03 P>0,2 P <sub>1</sub> >0,2
ЛФ, мкат/л	0,930±0,058	1,53±0,20 P<0,02	1,27±0,15 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,3
Кальцій, ммоль/л	2,47±0,16	2,50±0,13 P>0,9	2,44±0,09 P>0,9 P <sub>1</sub> >0,7
Фосфор, ммоль/л	2,34±0,08	2,57±0,16 P>0,2	2,74±0,12 P<0,01 P <sub>1</sub> >0,4
Білок, г/л	98,0±4,4	108,0±9,5 P>0,4	89,0±3,3 P>0,2 P <sub>1</sub> >0,1
ЗПА, нкат/л	3,94±0,60	2,99±0,54 P>0,3	2,05±0,51 P<0,02 P <sub>1</sub> >0,2
Еластаза, нкат/л	12,5±0,5	19,4±1,3 P<0,001	14,0±0,7 P>0,1 P <sub>1</sub> <0,01

Примітка. У табл. 1, 2: P — вірогідність відносно інтактної групи; P<sub>1</sub> — вірогідність відносно групи «фториста інтоксикація».

Таблиця 2

Вплив кальциту на біохімічні показники кісткової тканини щурів за фтористої інтоксикації

Показники	Інтактні тварини	Фториста інтоксикація	Фториста інтоксикація + кальцит
ЗПА, нкат/г	278,9±28,3	173,3±23,9 P<0,02	246,7±18,5 P>0,3 P <sub>1</sub> <0,05
Еластаза, мккат/г	2,87±0,18	5,38±0,46 P<0,001	3,30±0,32 P>0,25 P <sub>1</sub> <0,002
ЛФ, нкат/г	66,7±9,0	99,0±9,3 P<0,02	72,1±7,2 P>0,6 P <sub>1</sub> <0,02
КФ, нкат/г	5,3±0,5	7,0±0,9 P>0,1	8,6±0,4 P<0,001 P <sub>1</sub> >0,1
Кальцій, ммоль/г	1,57±0,002	1,38±0,02 P<0,001	1,50±0,03 P>0,05 P <sub>1</sub> <0,01
Фосфор, ммоль/г	3,96±0,36	3,84±0,35 P>0,8	5,20±0,14 P<0,01 P <sub>1</sub> <0,01

ності стегнових кісток і альвеолярного відростка щелепи щурів. Цей факт можна пояснити метаболічними змінами в кістковій тканині: підвищенням активності еластази, фосфатаз, а, головне, зниженням рівня кальцію й активності «будівельних» протеаз (ЗПА) у кістках.

3. Кальцит має високий профілактичний ефект на фоні фтористої інтоксикації. При його введенні нормалізується активність АЛТ і АСТ, знижується активність ЛФ у крові, підвищується щільність кісток. Під впливом кальциту в кістковій тканині знижується до норми активність еластази і ЛФ, зростає рівень кальцію.

Таким чином, кальцит при фтористій інтоксикації можна вважати антиотоксичним агентом і стимулятором нормального остеогенезу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Леонтьев В. К., Петрович Ю. А. Удельный вес // Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии. — Омск, 1976. — С. 51.

2. Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны // Лабор. дело. — 1973. — № 10. — С. 624-625.

3. Справочник по клинической химии / Под ред. В. Г. Колба. — Минск: Беларусь, 1982. — 366 с.

4. Барабаш Р. Д., Левицкий А. П. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез и крыс в постнатальном онтогенезе // Бюл. exper. биол. — 1973. — № 8. — С. 65-67.

5. Visser L., Blouf E. R. The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-L-alanine as substrate for elastase / Biochem. Of biophys. Acta. — 1972. — Vol. 268, N 1. — P. 275-280.

6. Proteine measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. Z. Farr, R. J. Randall // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

7. Влияние соевых изофлавонов на протеолиз в костной ткани при экспериментальном остеопорозе / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Дюдина, Ю. В. Зеленина // Труды Всерос. конф. «Проблемы медицинской энзимологии». — М., 2002. — С. 139-140.



## СТАН ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗАЛЕЖНО ВІД АЛІМЕНТАРНОГО ФАКТОРА

Харківський державний медичний університет

З-поміж різноманітних факторів розвитку захворювань пародонта особливу увагу протягом останніх років дослідники приділяють стану прооксидантно-антиоксидантного балансу цієї тканини та організму в цілому. Він утримується спеціальними захисними ферментативними та неферментативними системами на стаціонарному рівні. Від ефективності роботи цих систем залежить якість життєдіяльності організму та всіх його складових [1; 2].

Є дані, які доводять вплив харчування на важливі біологічні характеристики організму: процеси старіння, гормональні зрушення, психоемоційний стан. Важливу роль вчені відводять аліментарному фактору у процесах прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу як організму в цілому, так і окремих органів та систем. Зрушення такої рівноваги можуть розглядатися або як фон, на якому утворюватимуться патологічні зміни, або як провідний етіологічний фактор захворювання [2].

Сучасні соціально-економічні умови та стан харчування населення мають безпосередній зв'язок із виникненням захворювань пародонта [3]. Тому сьогодні актуальними є дослідження щодо визначення залежності стану основної антиоксидантної системи – ферментативної — від типу харчування.

Метою нашого дослідження є визначення впливу нераціонального фактичного харчу-

вання на стан ферментативної антиоксидантної системи у яснах щурів.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були щури лінії Wistar віком 6 міс, яких поділено на дві групи. До групи контролю належали 25 тварин, що утримувалися на збалансованому раціоні віварію. До досліджуваної групи належали 25 тварин, раціон яких протягом 3 міс був прототипом моделі раціону сучасного мешканця Харківського регіону. Для визначення прототипу моделі було попередньо проведено епідеміологічне дослідження та дано оцінку харчування людини за стандартними методиками. Визначену спрямованість фактичного раціону за допомогою планіметричних методів моделювали на раціон щурів [4; 5; 6]. Активність супероксиддисмутази (СОД) у гомогенатах ясен щурів вимірювали за інгібіцією швидкості відновлювання неотетразолію синього в ксантин ксантинооксидазної  $O_2^-$ -генеруючої системи, як описано в [7]. Каталазну активність визначали спектрофотометрично за зменшенням  $H_2O_2$  [7], приймаючи за коефіцієнт екстинції  $39,4 M^{-1}cm^{-1}$ .

Глутатіонредуктазну активність визначали спектрофотометрично за зменшенням НАДФН [8], виражали у нмоль НАДФН/хв на 1 мг білка. Селенозалежну глутатіонпероксидазу вимірювали спектрофотометрично у спряженій ре-

акції з глутатіонредуктазою, як описано у [7]. Вміст білка у гомогенатах ясен визначали за методом Lowry у модифікації Miller [9]. Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента — Фішера.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження однієї з найважливіших ферментативних ланок антиоксидантної системи СОД та каталази (таблиця) показало, що створені умови харчування тварин, які є прототипом моделі харчування сучасного мешканця Харківського регіону, призводять до вірогідного зниження СОД-активності. Так, у досліджуваній групі цей показник був на 38,4 % нижчий, ніж у групі тварин зі збалансованим типом харчування. Відомо, що внаслідок дії СОД утворюється пероксид водню, надлишок якого, у свою чергу, здатний інгібувати активність самого фермента. Пероксид водню в організмі утилізується каталазою, активність якої у відповідь на вплив нераціонального харчування у яснах щурів суттєво не змінювалася (див. таблицю). Іншим ферментом, який здатний утилізувати пероксид водню є селенозалежна глутатіонпероксидаза. Активність селенозалежної глутатіонпероксидази розглядається деякими авторами, як один із головних механізмів знищення  $H_2O_2$ , що призводить до різкого зниження утворення  $OH^{\bullet}$  та органічних пероксидів [10].



## Активність ферментів антиоксидантної системи у яснах щурів

Активність, що досліджувалась	Контроль	Дослід
Супероксиддисмутаза, ум.од./мг білка	147,5±19,3	90,8±14,7*
Каталаза, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /хв-мг білка	14,4±1,4	13,5±1,3
Глутатіонпероксидаза, нмоль НАДФН/хв-мг білка	79,9±10,0	46,8±4,7*
Глутатіонредуктаза, нмоль НАДФН/хв-мг білка	13,1±1,4	12,2±1,0

Примітка. \* — P<0,05 щодо групи контролю.

Отримані нами дані свідчать про те, що активність селенозалежної глутатіонпероксидази у яснах щурів, за моделлю фактичного раціону сучасного мешканця Харківського регіону, був на 41,4 % нижчий, ніж у тварин групи контролю. При цьому на особливу увагу заслуговує той факт, що рівень глутатіонредуктази, яка забезпечує глутатіонпероксидазну антиоксидантну систему відновленням глутатіоном, не мав суттєвої різниці в обох досліджуваних групах тварин. Ця обставина свідчить про крайнє напруження та виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи, яка може призводити до накопичення активних форм кисню тканин пародонта щурів досліджуваної групи.

З другого боку, відомо, що селенозалежна глутатіонпероксидаза є основним ферментом, що здатний утилізувати гідроперикиси ліпідів, рівень яких значно збільшується при дії екстремальних факторів, у тому числі нераціонального харчування [11; 12]. Так, за даними досліджень деяких авторів, вплив нераціонального харчування супроводжувався зниженням глутатіонпероксидазної активності й активацією вільнорадикального окислення ліпідів у деяких тканинах експериментальних тварин [12].

### Висновок

Таким чином, аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок про можливість виникнення оксидативного стресу та подальшого розвитку ушкодження тканин пародонта, що обумовлені виснаженістю ферментативної ланки антиоксидантної системи тканин пародонта під впливом нераціонального харчування. Питання відновлення адаптаційно-компенсатор-

них механізмів регуляції даних процесів повинно стати наступним кроком у дослідженні захворювань пародонта.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Антиоксидантное и противовоспалительное действие «Виталонга» при гиперлипидемии у крыс / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Новосад и др. // Укр. біохім. журнал. — 2002. — Т. 74, № 1. — С. 121-124.

2. Изучение антиоксидантных свойств биологически активной добавки «Green Magic» в эксперименте и использование ее в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта / К. Б. Куттубаева, А. З. Зурдинов, Н. К. Кулданбаев и др. // Новое в стоматологии. — 2001. — № 2. — С. 91-95.

3. Назарян Р. С. Визначення та попередня оцінка впливу аліментарного фактора на деякі показники суб'єктивного стоматологічного статусу мешканця харківського регіону // Медицина сьогодні і завтра. — 2002. — № 4. — С.137-138.

4. Руководство по изучению питания и здоровья населения / Под ред. А. А. Покровского. — М.: Медицина, 1964. — 280 с.

5. Оценка направленности питания как фактор профилактики заболеваний пародонта в период сезонного гиповитаминоза / М. В. Кривососов, Г. Ф. Катурова, Р. С. Назарян, Л. В. Подригало // Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием «Современные аспекты оздоровительного питания» 29–30 октября 2002 г. — Днепропетровск, 2002. — С. 73-75.

6. Назарян Р. С. Моделирование спрямованості фактичного харчування людини на раціон щурів з ви-

користанням планіметричних методів // Медицина сегодня и завтра. — 2003. — № 1. — С. 23-26.

7. Лемешко В. В., Никитченко Ю. В., Ланкин В. З. Ферменты утилизации гидропероксидов и O<sub>2</sub><sup>-</sup> в миокарде крыс разного возраста // Бюл. эксперимент. биол. и медицины. — 1985. — Т. 99, № 5. — С. 563-565.

8. Ферментативные механизмы торможения перекисного окисления липидов в различных отделах головного мозга / А. М. Герасимов, Л. А. Королева, О. С. Брусов и др. // Вопр. мед. химии. — 1976. — Т. 22, № 11. — С. 89-94.

9. Miller S. Y. Protein determination for large numbers of samples // Anal. Chemistry. — 1959. — N 5. — P. 964-966.

10. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы // Успехи совр. биол. — 1993. — Т. 113. — Вып. 1. — С. 107-122.

11. Барабой В. А., Сутковой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под общей ред. Ю. А. Зозули. — К.: Наук. думка. — 1997. — 420 с.

12. Природные антиоксиданты (биотехнологические, биологические и медицинские аспекты) / Л. В. Кричковская, Г. В. Донченко, С. И. Чернышев и др. — Харьков: ОАО «Модель вселенной», 2001. — 376 с.



# КОМП'ЮТЕРНО-ДЕНСИТОМЕТРИЧНІ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ БІЛКОВОГО КОМПОНЕНТА ТРОФОБЛАСТА, ДЕЦИДУОЦИТІВ, МАТЕРИНСЬКИХ І ПЛОДОВИХ ЕРИТРОЦИТІВ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПОХРОМНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Однією з актуальних проблем в акушерстві є плацентарна недостатність, із якою пов'язують різноманітну патологію плода [4; 6]. Плацентарна недостатність часто поєднується з анемією вагітних, що особливо велике значення має при передчасних пологах [5], причому найбільшою мірою — при тривалих змінах еритроцитарних показників [8]. У зв'язку з цим інтерес викликає вивчення патогенетичних особливостей пролонгованої анемії вагітних. Для уточнення механізмів розвитку захворювань у вагітних, зокрема, впливу різних факторів на плід і плаценту, часто використовують експерименти на щурах [10; 12; 14]. Біологічними відмінностями цих тварин є те, що у них, як і у людини, плацента має гемохоріальний тип [9], а вагітність триває 20–26 діб [7], що дозволяє виконувати хронічні експерименти за порівняно короткий проміжок часу.

Серед важливих аспектів оцінки патології плаценти є вивчення параметрів білкового компонента еритроцитів і структурних елементів плаценти [2]. Для цього можна використати високочутливі методи комп'ютерної денситометрії та спектрального аналізу продуктів гістохімічних реакцій [11; 13]. На щурах такі дослідження не проводилися.

Мета даної роботи — з'ясувати комп'ютерно-денситомет-

ричні та спектральні характеристики білка трофобласта, децидуоцитів, материнських та плодових еритроцитів плаценти при експериментальній хронічній гіпохромній анемії вагітних із встановленням деяких патогенетичних закономірностей недостатності плаценти.

## Матеріали та методи дослідження

Для моделювання анемії використано 28 самок білих безпородних статевозрілих щурів масою тіла 220–240 г на початку експерименту. Моделювання анемії виконували таким чином. Через 2 доби після запліднення розпочали щоденний відбір по 1 мл крові з хвостової вени і проводили його до завершення експерименту. В контрольній групі вагітних тварин ( $n=9$ ) в аналогічному порядку виконували імітацію взяття крові, для чого вводили ін'єкційну голку у вену, але кров не відбирали. Оцінювали в динаміці в крові концентрацію еритроцитів —  $10^{12}/л$ , вміст гемоглобіну (Hb) — у грамах на літр і середній вміст Hb в одному еритроциті — у пікограмах.

Експеримент проводили з урахуванням біологічних особливостей щурів, в яких у нормі спостерігаються значні сезонні коливання еритроцитарних показників крові. Дослід здійснювали у літній період,

коли середній вміст Hb в одному еритроциті є найвищим [3], тому про анемію судили, порівнюючи величини еритроцитарних показників із віковою нормою.

На 20-ту добу вагітності під тіопенталовим наркозом за стерильних умов здійснювали екстирпацію матки разом із плацентами та плодами, після чого самок залишали живими. Плаценти фіксували у нейтральному забуференому формаліні, парафінові гістологічні зрізи з оглядовою метою забарвлювали гематоксиліном-еозином, а для оцінки стану білка проводили гістохімічну реакцію на білок із бромфеноловим синім. Ця реакція була обрана у зв'язку з її стехіометричністю, яка дозволяє за кількістю барвника в гістологічних структурах судити про кількість білка. Враховували також і те, що для бромфенолового синього добре вивчені спектральні характеристики.

Здійснювали два варіанти гістохімічної реакції. Перший варіант реакції з бромфеноловим синім виконували за Бонхегом — для визначення загального вмісту білка, який забарвлюється в колір від ледь блакитного до темно-синього залежно від концентрації білка. Другий варіант гістохімічної реакції з бромфеноловим синім виконували за Мікель — Кальво. Остання методика дозволяє за кольоровими (спектраль-





ними) характеристиками судити про співвідношення карбонів й аміногруп у білках. При застосуванні методики Мікель — Кальво білок забарвлюється в жовтий, синій та зелений кольори залежно від його властивостей. Інтенсивність реакції на білок оцінювали комп'ютерно-денситометричним методом за умов, описаних в [2] із використанням цифрових копій зображення, отриманих за методикою [1].

Для оцінки сумарного вмісту білка застосовували показник "Saturation" із системи аналізу HSB за шкалою 256 градаций насиченості кольору, а для спектрального аналізу використовували систему комп'ютерного аналізу кольору RGB. Комп'ютерну денситометрію та спектральний аналіз виконували за допомогою оціночної 30-денної копії комп'ютерної програми Jasc® Paint Shop Pro™ (Jasc® Software, Inc., 2000). У середовищі програми NCSS97 (J. Hintze, 1998) проводили статистичні методи аналізу: обраховували середню та її похибку, а також здійснювали оцінку нормальності розподілу у вибірках за критерієм Шапіро — Вілкі. Оскільки в жодному випадку згідно з вказаним критерієм гіпотеза про нормальність розподілу у вибірках не була відхилена, відмінності у середніх тенденціях між групами дослідження виявляли за критерієм Стьюдента. Паралельно, враховуючи малий об'єм вибірок, використовували непараметричний критерій Wilcoxon, який давав величини вірогідності відмінностей близькі до тих, що були обчислені за допомогою критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі тварин у динаміці вагітності включно до 20-ї доби гестації спостерігалось поступове зниження еритроцитарних показників крові порівняно з вихідним рівнем.

На 20-ту добу вміст Hb становив  $(112,0 \pm 1,6)$  г/л, концентрація еритроцитів —  $(7,10 \pm 0,04) \cdot 10^{12}/\text{л}$ , середній вміст Hb в еритроциті —  $(15,80 \pm 0,48)$  пг. Таким чином, у щурів, як і у людей, у материнському організмі в процесі нормальної вагітності знижуються величини основних еритроцитарних показників, тому наведені цифри слід вважати критерієм норми для періоду гестації 20 тиж.

В основній групі з 8–10-ї доби вагітності у всіх тварин розпочиналося прогресуюче зниження еритроцитарних показників включно до 20-ї доби, причому порівняно з контрольною групою щурів середні величини основної групи були меншими з вірогідністю  $P < 0,001$ . Незважаючи на те, що моделювання анемії в усіх самок проводили стандартними методами, ступінь зниження показників сильно різнився серед тварин, що вказувало на їхню неоднакову чутливість до експериментального впливу. Розподіл величин еритроцитарних показників крові на 20-й день вагітності дозволив виділити три групи тварин з урахуванням ступеня тяжкості анемії:

I ст. ( $n=12$ ): вміст Hb —  $(103,0 \pm 1,9)$  г/л, концентрація еритроцитів —  $(6,70 \pm 0,05) \cdot 10^{12}/\text{л}$ , середній вміст Hb в еритроциті —  $(15,30 \pm 0,14)$  пг;

II ст. ( $n=9$ ): вміст Hb —  $(84,0 \pm 2,4)$  г/л, концентрація еритроцитів —  $(6,10 \pm 0,07) \cdot 10^{12}/\text{л}$ , середній вміст Hb в еритроциті —  $(13,80 \pm 0,18)$  пг;

III ст. ( $n=7$ ): вміст Hb —  $(52,0 \pm 1,3)$  г/л, концентрація еритроцитів —  $(5,20 \pm 0,07) \cdot 10^{12}/\text{л}$ , середній вміст Hb в еритроциті —  $(10,10 \pm 0,21)$  пг.

У крові тварин дослідної групи з наростанням терміну вагітності збільшувалася кількість мікроцитарних форм еритроцитів і мікросфероцитів. Таким чином, у результаті моделювання розвивалася типова хронічна постгеморагічна гіпохромна анемія.

Основні риси гістологічної картини виражалися в такому. У каналах лабіринту плаценти та судинах базальної пластинки морфологічних проявів гемодинамічних порушень не виявили навіть при анемії III ст., тимчасом як у плодових судинах спостерігався помітний сладж плодових еритроцитів при анемії різних ступенів тяжкості. У деяких випадках відмічена гіперплазія плодових капілярів. При анемії III ст., на відміну від менш тяжких станів, сладж еритроцитів поширювався на артеріальні та венозні судини лабіринту, хоріальної пластинки та пуповини.

При забарвленні гістологічних зрізів на білок за Бонхегом візуально найбільшу інтенсивність забарвлення виявляли плодові еритроцити та нуклеоли ядер децидуальних клітин. Меншою мірою забарвлювалися материнські еритроцити, ще меншою — елементи трофобласта лабіринту та цитоплазма децидуальних клітин (рис. 1 і 3).

Результати комп'ютерно-денситометричного аналізу вмісту білка згідно з методикою Бонхега подано у таблиці.

Як видно з табличних даних, загальний вміст білка в материнських еритроцитах значно менший, ніж у контрольній групі, при всіх ступенях тяжкості анемії, що підтверджує гіпохромний характер патології крові.

У трофобласті лабіринту хоча і спостерігалася деяка тенденція до зниження концентрації білка при I ст. та II ст. анемії, лише при анемії III ст. це зменшення мало статистично вірогідний характер. Оскільки трофобласт відіграє важливу роль у забезпеченні плодової крові необхідними для плода компонентами, додатково було проведено спектральний аналіз білкового компонента на основі методики Мікель — Кальво. В нормі у трофобласті лабіринту плаценти щурів у білку домінують



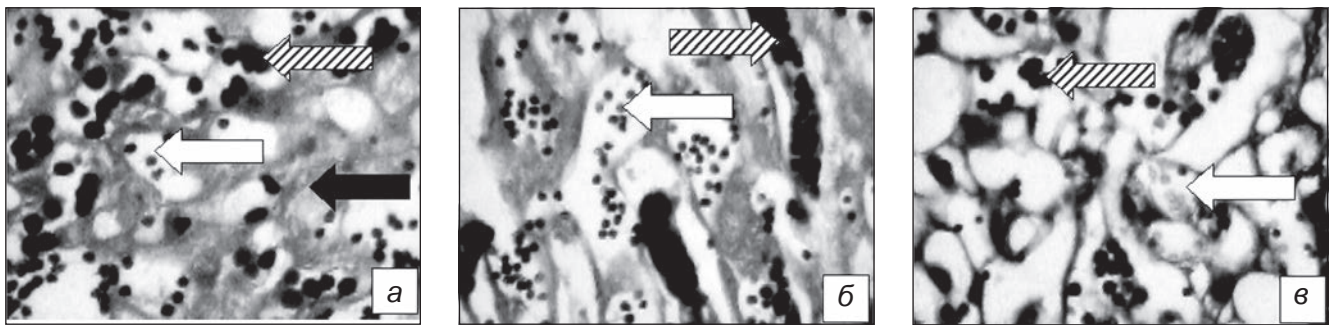


Рис. 1. Гістохімічні препарати (реакція на білок за Бонхеґом) лабіринтної частини плаценти щурів у 20 діб гестації: а — контрольна група тварин; б — анемія II ст.; в — анемія III ст.  $\times 240$ . Білими стрілками вказані материнські еритроцити, штрихованими — плодові еритроцити, чорними — трофобласт

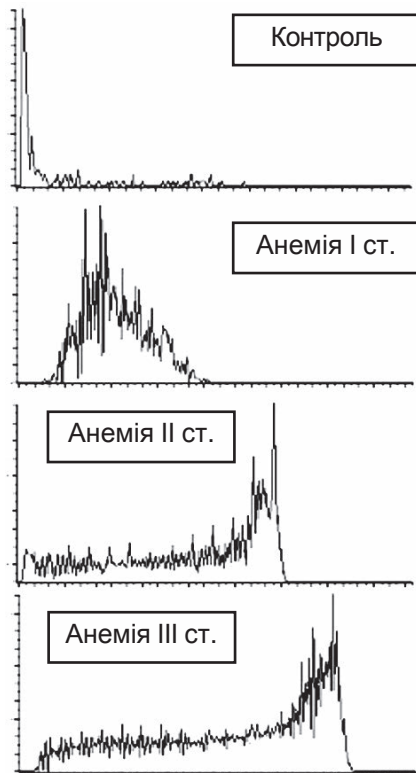


Рис. 2. Гістограми зеленого спектра барвника в трофобласті лабіринту (система RGB)

аміногрупи над карбоновими групами, що доводить переважання синього спектра. З'ясувалося, що вже при анемії I ст. вірогідно ( $P < 0,05$ ) змінюються спектральні характеристики білка зі збільшенням зеленого компонента у забарвленні, що вказує на підвищення у трофобласті концентрації карбонових груп у білках. З наростанням ступеня анемії зміщення спектра в бік зеленого кольору набувало все більших величин (рис. 2).

У децидуальних клітинах за комп'ютерно-денситометричними даними при II та III ст.

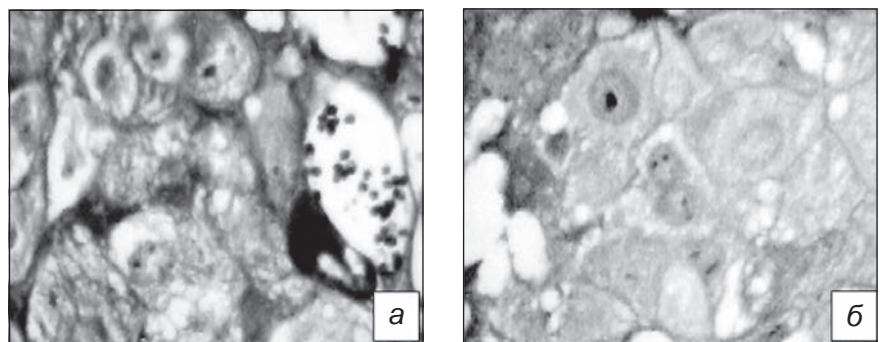


Рис. 3. Гістохімічні препарати (реакція на білок за Бонхеґом) базальної пластинки плаценти щурів у 20 діб гестації: а — контрольна група тварин; б — анемія III ст.  $\times 240$

Таблиця

**Комп'ютерно-денситометричні параметри білкового компонента структурних елементів плаценти щурів залежно від ступеня анемії,  $\bar{X} \pm s\bar{x}$**

Показник "Saturation"	Групи дослідження			
	Контроль, n=9	Анемія I ст., n=12	Анемія II ст., n=9	Анемія III ст., n=7
У плодових еритроцитах	191,0 $\pm$ 5,2	188,0 $\pm$ 3,7 $P_K=0,998$	181,0 $\pm$ 4,8 $P_K=0,192$ $P_1=0,309$	178,0 $\pm$ 5,9 $P_K=0,121$ $P_1=0,178$ $P_2=0,996$
У материнських еритроцитах	85,0 $\pm$ 1,5	79,0 $\pm$ 1,4 $P_K=0,009$	68,0 $\pm$ 1,1 $P_K<0,001$ $P_1=0,001$	54,0 $\pm$ 1,4 $P_K<0,001$ $P_1<0,001$ $P_2<0,001$
У трофобласті лабіринту	35,0 $\pm$ 0,6	34,0 $\pm$ 0,5 $P_K=0,244$	33,0 $\pm$ 0,8 $P_K=0,062$ $P_1=0,391$	33,0 $\pm$ 0,7 $P_K=0,048$ $P_1=0,322$ $P_2=1,000$
У децидуальних клітинах (децидуоцитах)	42,0 $\pm$ 0,8	43,0 $\pm$ 0,7 $P_K=0,493$	40,0 $\pm$ 0,5 $P_K=0,049$ $P_1=0,009$	35,0 $\pm$ 0,9 $P_K=0,002$ $P_1<0,001$ $P_2=0,003$

Примітки: 1. Показник "Saturation" поданий в умовних денситометричних одиницях за шкалою 256 градацій (від 0 до 255).

2.  $P_K$  — показник вірогідності розбіжностей порівняно з контролем за двостороннім критерієм Ст'юдента,  $P_1$  та  $P_2$  — показники вірогідності розбіжностей порівняно з групами дослідження «Анемія I ст.» та «Анемія II ст.» відповідно.



анемії відмічалось зниження концентрації білка (рис. 3), яке не супроводжувалося змінами спектральних характеристик його забарвлення. Аналогічно не відмічалось змін спектральних характеристик забарвлення білка плодових та материнських еритроцитів.

Як видно з табличних даних, загальний вміст білка у плодових еритроцитах мало змінювався при наростанні ступеня анемії. Враховуючи відомий факт тісної залежності стану плодових еритроцитів від стану тканини плаценти, що наявне у людей [3], слід спробувати пояснити, чому у щурів не вдалося в даному експерименті досягти патологічного стану еритроцитів у плодів. Можливо, що це пов'язано з особливостями кровообігу в плаценті щурів порівняно з плацентою людини. Зокрема, на відміну від людини, у якої потоки материнської та плодової крові описуються як багатоворсинкові [9] і тому є значною мірою хаотичними, у щура, як типового представника гризунів, спостерігається протипотоковий механізм руху кров'яних потоків, що є найбільш ефективним серед відомих у тваринницькому світі. Така властивість кровотоку в плаценті щура дозволяє йому мати порівняно невелику плаценту — 1:10 по відношенню до маси плода (у людини це співвідношення становить 1:6) [9].

## Висновки

1. Комп'ютерно-денситометричні та спектральні параметри білкового компонента структурних елементів плаценти є чутливими показниками метаболічної патології плаценти при експериментальній анемії вагітних.

2. Для оцінки стану білкового компонента трофобласта лабіринту плаценти щурів більш ефективним є спектральний аналіз порівняно з оцінкою загального вмісту білка комп'ютерно-денситометричним методом.

Обґрунтовано перспективність подальших розробок щодо застосування комп'ютерної денситометрії для оцінки метаболічної недостатності плаценти.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Давиденко І. С. Напівавтоматичний кількісний комп'ютерний аналіз мікроскопічного зображення в гістопатології // Бук. мед. вісник. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 165-169.

2. Давиденко І. С. Комп'ютерно-денситометричні параметри білкового компонента міжворсинкового фібриноїду плаценти та їх залежність від еритроцитарних показників материнської крові // Там же. — Т. 4, № 4. — С. 134-139.

3. Евсеєнко Д. А., Цирельников Н. И. Роль плаценти в регуляції фетального зритропоєза // Бюл. експерим. биол. и мед. — 2001. — Т. 132, № 11. — С. 519-521.

4. Запорожан В. М., Даниленко А. І., Макулькін Р. Ф. Плацентарна недостатність і її вплив на плід // Одес. мед. журнал. — 1999. — № 4. — С. 82-84.

5. Кравченко О. В., Приходько С. Д. Передчасні пологи як група ризику ускладнень в третьому та післяпологовому періодах // Вісн. наук. досліджень. — 2000. — № 1. — С. 67-68.

6. Милованов А. П. Патология системы мать—плацента—плод: Рук. для врачей. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.

7. Міхєєв А. О., Магалаєс В. М., Щербініна А. В. Лабораторні щури. — Чернівці: Рута, 2002. — 66 с.

8. Сенчук А. Я., Задорожная Т. Д., Константинов К. К. Морфофункциональные и ультраструктурные изменения в плаценте при железодефицитной анемии беременных // Вісн. асоц. акуш.-гінек. України. — 1999. — № 4. — С. 25-30.

9. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta. — 3<sup>rd</sup> ed. — N.Y.: Springer-Verlag, 1995. — 871 p.

10. Berger J. Age-related sensitivity of rats to induction of anaemia // Folia Haematol. — 1987. — Vol. 114. — P. 408-413.

11. Kudo A., Hirano H. The practical side of image processing with the use of a personal computer: Automation of the analyzing processes employing NIH image and Adobe Photoshop<sup>R</sup> with power Macintosh computer // Acta histochem. et cytochem. — 1999. — Vol. 32, N 3. — P. 229-233.

12. Activity and protein localization of multiple glutamate transporters in gestation day 14 vs day 20 rat placenta / J. Matthews, M. J. Beveridge, M. S. Malandro, J. D. Rothstein // Amer. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274, N 3, Pt. 1. — P. 603-613.

13. Rizzuto R., Carrington W., Tuft R. A. Digital imaging microscopy of living cells // Trends Cell Biol. — 1998. — Vol. 8, N 7. — P. 288-292.

14. Vascular endothelial growth factor expression in the rat uterus and placenta throughout pregnancy / A. Watanabe, T. Yasumizu, K. Hoshi et al. // Acta histochem. et cytochem. — 1998. — Vol. 31, N 5. — P. 419-426.

УДК 579.61:616-078:579.873.21

П. З. Протченко, О. А. Грузевський, О. В. Філіповський

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВИДОСПЕЦИФІЧНОСТІ АНТИГЕНІВ, ЩО МІСТЯТЬСЯ В ЕКСТРАКТАХ ПОВЕРХНЕВИХ КОМПОНЕНТІВ M. AVIUM

Одеський державний медичний університет

Вельми широке розповсюдження туберкульозу відзначається в усьому світі, в Україні він набув характеру епі-

демії [1; 3]. Важливу роль у такому загостренні епідемічної ситуації відіграють атипівні мікобактерії. Значення цих

мікроорганізмів зростає, тим більше що вони є збудниками опортуністичних інфекцій при СНІДі й інших імунодефіцит-





них станах [5; 7]. В етіології мікобактеріозів особливе місце посідають *M. avium* у зв'язку з широким розповсюдженням у природі, особливо серед синантропних тварин і птахів [5].

Проблема диференційної діагностики туберкульозу й мікобактеріозів (а також мікобактеріозів, спричинених різними видами атипичних мікобактерій) не є докорінно вирішеною. Тим же часом етіологічна діагностика має велике клінічне й епідеміологічне значення, оскільки підходить до лікування та профілактики захворювань, що їх спричинено різними видами мікобактерії, можуть суттєво відрізнятися [6].

Упродовж останніх років у визначенні виду збудників мікобактеріозів деякі надії покладають на серологічні методи дослідження. Це пов'язано з відносною простотою та доступністю таких методів для практичних лабораторій, а також з їх невеликою вартістю і, водночас, високою ефективністю [8]. Однак упровадження серологічних досліджень потребує виявлення та виділення високоспецифічних компонентів мікобактерій, які були б придатні для конструювання ефективних тест-систем, що й визначило напрямок наших досліджень.

У попередніх роботах нами було встановлено, що екстракти поверхневих компонентів деяких атипичних мікобактерій містять речовини, активні у антигенному відношенні, але нам не вдалося виявити серед них відоспецифічні [2].

Мета дослідження — пошук відоспецифічних антигенних поверхневих компонентів *M. avium* із застосуванням методу перехресного імуоелектрофорезу, який має велику роздільну здатність.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Екстракт поверхневих компонентів *M. avium*, одержаний раніше наведеним методом,

піддавали електрофоретичному фракціонуванню в 1%-му агарозному гелі [2]. Після електрофорезу агарозний гель з розділеним екстрактом переносили на скло такої ж довжини, але завширшки удвічі більше. Далі по обидва боки гелю, паралельно до осі руху молекул, що мігрували, формували дві зони. Перша зона розташовувалася впритул до агарозного гелю з розділеними антигенами й містила імунову сироватку проти одного з досліджуваних видів мікобактерій (*M. bovis*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. phlei*). Сироватку вводили до розчину агарози за температури 45–50 °С, щоб її вміст досяг 10 % (об'ємних).

Друга зона була сформована лише агарозою і не містила інших компонентів. Повторний електрофорез проводили таким чином, щоб антигени мігрували у напрямку гелю, який містив антитіла, тобто перпендикулярно вихідному напрямку. При міграції антигенів до зони гелю, що містила гомологічні антитіла, спостерігалося зв'язування, що візуально реєструвалося у вигляді «ракетоподібних» преципітатів. Таким чином, вдавалося досягти зв'язування перехресно реагуючих антигенів. Антигени, які не зв'язалися, мігрували далі — до другої зони агарози, яка не містила сироватки. Потім у гелі прорізували канавки перпендикулярно до напрямку міграції антигенів при повторному електрофорезі й заповнювали їх сироваткою проти *M. avium*.

Електрофореграми витримували при 37 °С упродовж 24–72 год, після чого реєстрували результати. Антигени, антитіла до яких були відсутні у першій зоні, виявлялися у вигляді преципітаційних дуг біля траншеї з антисироваткою.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Одержано результати розділення суцільного екстракту *M. avium* (рис. 1).

При двомірному імуоелектрофорезі екстракт *M. avium* розділяється на 5 компонентів, причому всі ці компоненти ефективно затримуються й формують лінії преципітації в зоні гелю з сироваткою проти *M. avium*. При цьому два «максимуми» відповідали «катодним» компонентам, а три — «анодним». «Анодні» антигени, відповідно до зростання їх електрофоретичної рухомості, позначили як  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ . У траншеях із сироваткою проти *M. avium* преципітатів не відзначалося.

Із нормальною кролячою сироваткою, навпаки, спостерігалося утворення преципітатів біля траншей з сироваткою проти *M. avium*.

Специфічні антигенні компоненти в екстракті поверхневих компонентів *M. avium* виявляли шляхом проведення перехресного електрофорезу з використанням як «фільтруючих» сироваток проти інших видів мікобактерій. Для цього спочатку проводили розділення екстракту *M. avium*, потім антигенні компоненти екстракту мігрували через зону гелю, що містила у кожному випадку антисироватку до одного з видів мікобактерій: *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. phlei*. Як «проявлювальну» використовували сироватку проти *M. avium*, яку вносили до траншей після закінчення електрофоретичного розділення в обох напрямках.

Результати одного з дослідів перехресного імуоелектрофорезу екстракту *M. avium* з використанням сироватки проти *M. phlei* як «фільтруючої» свідчать, що «анодні» компоненти  $\alpha_1$  й  $\alpha_3$  вступили у взаємодію з сироваткою проти *M. phlei*, що знаходилася у 2-й зоні гелю (рис. 2). Компонент же  $\alpha_2$  у таку взаємодію не вступав. Що стосується «катодних» компонентів суцільного екстракту *M. avium*, то можна перекоонатися, що вони також не вступали у взаємодію з сироваткою проти *M. phlei*. Од-





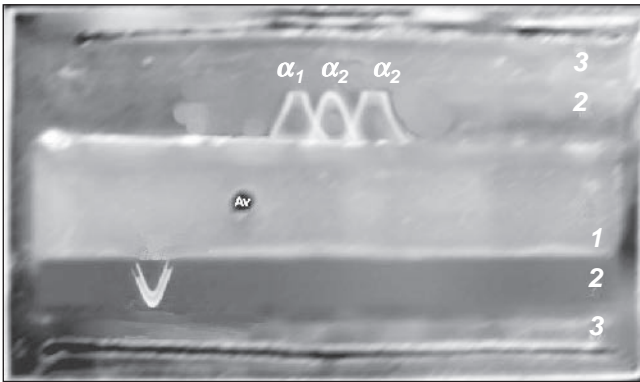


Рис. 1. Перехресний імуноелектрофорез екстракту *M. avium*: Av — екстракт *M. avium*; 1 — зона гелю, де проводилося вихідне розділення суцільного екстракту *M. avium*; 2 — зона гелю, яка містила сироватку проти *M. avium*; 3 — зона гелю, де проводили «проявлення» антигенів, що не зв'язалися у 2-й зоні

нак подібні експерименти з використанням як «фільтруючих» сироваток проти *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum* доводять, що як «катодні» компоненти, так і компоненти  $\alpha_1$  та  $\alpha_3$  вступають у взаємодію з переліченими сироватками. Тільки компонент  $\alpha_2$  у подібну взаємодію не вступає з жодною з досліджених сироваток.

Таким чином, внаслідок проведених досліджень можна було припустити, що жоден з виявлених у *M. avium* «катодних» антигенів не можна вважати видоспецифічним, оскільки обидва реагують із сироватками проти різних видів мікобактерій. Можна також припустити, що за антигенними властивостями «катодні» компоненти були груповими антигенами мікобактерій.

«Анодні» компоненти  $\alpha_1$  й  $\alpha_3$  екстракту *M. avium* вступали у перехресні реакції з сироватками проти досліджуваних видів мікобактерій, виключаючи *M. kansasii* та *M. bovis*. Тільки компонент  $\alpha_2$  не вступав у взаємодію з жодною з досліджених сироваток до різних видів мікобактерій, тому саме його можна вважати видоспецифічним для *M. avium*. Одержані результати деякою мірою збігаються з даними літератури. Зокрема, M. Harboe й співавтори у водних екстрактах поверхневих антигенів вияви-

ли за допомогою перехресного імуноелектрофорезу у *M. avium* — 9, *M. kansasii* — 5, у *M. fortuitum* — 5 компонентів, активних в антигенному відношенні. При цьому більшість з цих антигенів давали перехресні реакції, тобто були груповими, тимчасом як про наявність видоспецифічних антигенів автори даних не наводять [4].

### Висновки

1. Серед трьох «анодних» компонентів *M. avium* лише компонент  $\alpha_2$  не вступає у серологічні реакції з жодною із сироваток проти досліджуваних видів мікобактерій, крім одноіменної. Це дає підстави припустити, що саме цей компонент може бути видоспецифічним для *M. avium*.

2. За результатами перехресного імуноелектрофорезу «катодні» компоненти екстракту *M. avium* можуть вважатися груповими, оскільки вступають у взаємодію з сироватками проти інших видів мікобактерій.

Результати, що їх було отримано, стануть у пригоді при створенні діагностичної тест-системи для ефективної, економічно необтяжливої та доступної діагностики мікобактеріозів. Це, у свою чергу, сприятиме покращанню ситуації з розповсюдженням туберкульозу, допоможе при його діагностиці, а відтак і лікуванні.

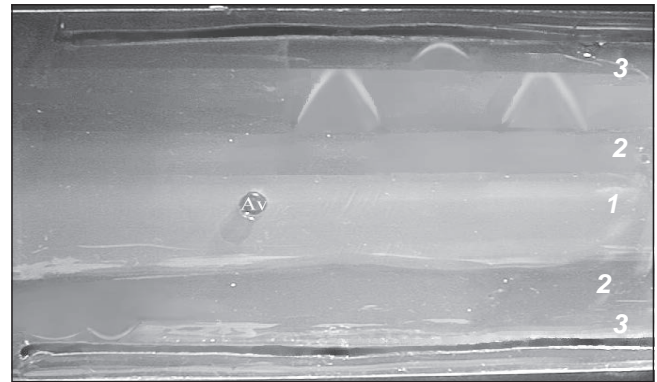


Рис. 2. Перехресний імуноелектрофорез суцільного екстракту *M. avium* з участю антисироватки до *M. phlei*: Av — суцільний екстракт *M. avium*; 1 — зона гелю, де проводилося початкове розділення суцільного екстракту *M. avium*; 2 — зона гелю, що містить антисироватку до *M. phlei*; 3 — зона гелю, де проводили «проявлення» антигенів, що не зв'язалися у 2-й зоні

### ЛІТЕРАТУРА

1. Мельник В. М. Проблеми епідеміології та профілактики туберкульозу // Мед. вісті. — 1997. — № 1. — С. 10-13.
2. Изучение протеинового состава и антигенных свойств некоторых видов микобактерий / П. З. Протченко, А. А. Грузевский, А. В. Филиповский, Л. В. Александрова // Эксперим. и клин. медицина. — 1999. — № 2. — С. 78-80.
3. Плужик Б. М. Проблема химио-резистентного туберкулеза и возможности ее решения // Пробл. туберкулеза. — 1999. — № 6. — С. 17-20.
4. Cross-reactions between mycobacteria. II. Crossed immunoelectrophoretic analysis of soluble antigens of BCG and comparison with other mycobacteria / M. Harboe, R. M. Mashana, O. Closs et al. // Scand. J. Immunol. — 1979. — Vol. 9, N 2. — P. 115-124.
5. Horsburg C. R. Mycobacterium avium complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome // N. Eng. J. Med. — 1991. — Vol. 324, N 19. — P. 1332-1338.
6. Ho I. I., Chan C. Y., Cheng A. F. Aminoglycoside resistance in Mycobacterium kansasii, Mycobacterium avium — M. intracellulare, and Mycobacterium fortuitum: are aminoglycoside-modifying enzymes responsible? // Antimicrob. Agents Chemoter. — 2000. — Vol. 44, N 1. — P. 39-42.
7. Sakatani M. Epidemiology of non-tuberculous mycobacteriosis (NTM) // Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. — 1994. — Vol. 32. — P. 211-215.
8. Enzyme immunoassay for identification of heat-killed mycobacteria belonging to the Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium complexes and derived from early cultures / R. Schoningh, C. P. Verstijnen, S. Kuijper, A. H. Kolk // J. Clin. Microbiol. — 1990. — Vol. 28, N 4. — P. 708-713.



# ОСОБЛИВОСТІ ВМІСТУ КАТЕХОЛАМІНІВ У НЕЙРОЕНДОКРИННИХ СТРУКТУРАХ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ДЕПРИВАЦІЇ СНУ

Одеський державний медичний університет

## Вступ

Встановлено, що онтогенетичні фактори відіграють провідну роль у виникненні багатьох форм нейроендокринної патології [1]. Зокрема, до таких факторів належить і психоемоційний стрес, центральною ланкою якого є відчуття тривоги сприйняття ситуації як загрозової, як сигналу неблагополуччя та загрози, що може виникнути у відповідь на дію несприятливих факторів. Емоційно-стресорна реакція є безумовно індивідуальним феноменом, психічний фактор може бути стресором для індивідууму і водночас повністю індіферентним для іншого, тобто в основі цього розвитку лежить суб'єктивне ставлення до фактора [2].

Згідно з існуючими уявленнями, мета емоційного стресу — адаптувати організм до дії стресора, але для медичної науки найбільш важливими є негативні наслідки для здоров'я, які залежать від інтенсивності та тривалості стресової реакції і визначаються фенотипом. За екстремальних умов роль індивідуальної реакції суттєво зменшується, хоча її значення зберігається [3].

У зв'язку з цим необхідно розглянути вплив емоційного стресу на функціональний стан стрес-реалізуючих систем за екстремальних умов, на розвиток постравматичних стресових розладів й оцінити роль емоційно-стресових впливів у генезі соматичних порушень. Важливим, на нашу думку, також є дослідження особливо-

стей розвитку стресової реакції та післястресового періоду в різних за статтю осіб. Незважаючи на таку актуальність цієї проблеми, в сучасній літературі майже відсутні дані які б певною мірою висвітлювали статеві особливості розвитку стресових реакцій.

Мета роботи — дослідити особливості вмісту адреналіну та норадреналіну в гіпофізі, гіпоталамусі та надниркових залоз самців і самок щурів за умов тривалої депривації сну та в післястресовому періоді.

## Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведено на 160 статевозрілих самцях та самках щурів лінії Вістар масою 180–200 г. Усі експериментальні тварини утримувались у стандартних умовах виварію Одеського державного медичного університету. Відповідно до мети роботи експериментальні тварини були розподілені на такі групи:

- 1) інтактні самці та самки (контроль);
- 2) самці та самки, які підлягали депривації сну;
- 3) самці та самки в післястресовому періоді.

В якості моделі хронічного стресу було обрано метод тривалої (протягом 4 діб) депривації сну [4]. До експерименту тварин 2-ї групи брали через 1, 2, 3 і 4 доби депривації сну, 3-ї групи — через 1, 7 і 14 діб після завершення екстремального впливу. Тварин забивали шляхом швидкої декапітації, після чого вилучали головний

мозок, під стереомікроскопом виділяли гіпофіз і гіпоталамус. Після розтину черевної порожнини вилучали надниркові залози. Усі операції з вилучення органів проводили при температурі 0...+4 °С. У гомогенатах гіпоталамуса, гіпофіза і надниркових залоз визначали вміст адреналіну та норадреналіну [5]. Отримані результати досліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням комплексів програм "Primer Biostatistics" (США, 1994).

## Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведених досліджень встановлено, що вміст адреналіну і норадреналіну в нейросекреторних структурах самців був істотно нижчим, ніж у самок (таблиця). Отримані результати про статевий диморфізм вмісту катехоламінів збігаються з існуючими літературними даними [6] і дозволяють зробити припущення, що збереження статевих відмінностей вмісту катехоламінів обумовлено формуванням секс-специфічного типу нейроендокринної регуляції статевої поведінки.

Депривація сну викликала неоднозначні зміни вмісту катехоламінів у нейроендокринних структурах самців і самок, виразність яких цілком залежала від терміну дії стресорного фактора. Так, внаслідок депривації сну протягом однієї доби вміст адреналіну вірогідно збільшувався і при цьому переважав показники інтактних тварин і у гіпофізі самців



Вплив депривації сну на вміст катехоламінів, нкмоль/г,  $M \pm m$ ;  $n=10$ 

Умови досліджу	Гіпофіз		Гіпоталамус		Надниркові залози	
	А	НА	А	НА	А	НА
Інтактні тварини самці самки	63,6±1,9 74,6±3,2	138,5±3,0 151,8±5,6	53,2±2,1 65,1±1,8	114,6±3,4 136,3±4,8	188,4±3,1 201,6±8,8	283,2±4,1 378,5±10,1
Депривація сну						
Перша доба самці самки	102,2±4,3 108,6±5,1	248,3±8,7 246,9±10,3	96,1±3,2 110,7±4,8	223,8±11,1 248,3±12,5	415,2±20,1 393,9±22,2	667,2±30,1 771,2±41,3
Друга доба самці самки	118,0±6,2 130,2±8,3	273,8±12,6 283,4±12,5	106,5±5,2 122,0±7,3	241,6±13,4 270,7 ±17,1	443,9±35,6 434,9±21,2	708,3±45,5 908,0±67,8
Третя доба самці самки	140,2±11,4 149,4±9,2	322,2±22,8 327,3±21,7	120,6±9,6 130,7±7,6	275,5±15,9 311,3±18,6	485,5±41,8 484,6±39,2	765,2±51,2 975,0±65,1
Четверта доба самці самки	82,7±4,1 116,1±10,3	201,7±12,3 255,6±13,7	64,1±3,7 99,3±7,7	155,6±9,5 225,7±14,3	236,6±13,4 303,6±23,5	391,7±23,2 618,5±43,8
Післястресовий період						
Перша доба самці самки	81,8±2,7 104,7±4,8	193,1±11,3 227,9±12,9	63,6±3,2 90,2±4,6	148,8±9,6 203,5±11,7	231,2±14,7 271,6±16,3	384,0±29,9 570,8±46,6
Сьома доба самці самки	49,7±2,4 67,4±6,7*	110,9±5,4 162,1±15,2*	40,1 ±3,3 52,5±2,2	93,5±4,7 127,0±6,3*	132,8±7,5 162,3±11,3	227,4±17,8 341,4±23,9*
Чотирнадцята доба самці самки	55,8±3,0 71,3±3,8*	118,6±5,2 149,7±10,2*	47,0±1,9 60,85±4,9*	99,1±2,6 134,5±15,3	151,1±9,2 184,9±14,9	242,1±13,8 366,4±38,5*

Примітка. \* —  $P > 0,05$  стосовно контролю.

— на 60,7 %, самок — на 45,6 %, у гіпоталамусі самців — на 80,6 %, самок — на 70,1 %; у надниркових залозах самців — на 120,4 %, самок — на 95,4 %. Паралельно з означеними змінами вмісту адреналіну на цьому етапі спостерігалось і вірогідне збільшення вмісту норадреналіну в усіх досліджуваних структурах самців і самок. Депривація сну протягом 2 діб спричиняла вірогідне збільшення вмісту адреналіну як щодо показників попереднього терміну, так і контролю, при цьому його кількість переважала значення останнього у гіпофізі самців на 85,6 %, самок — на 74,3 %, у гіпоталамусі самців — на 100,1 %, самок — на 87,4 %; у надниркових за-

лозах самців — на 135,6 %, самок — на 115,7 %. Вміст норадреналіну на цей час також був вищим, ніж показники попереднього терміну і контролю.

За умов депривації протягом 3 діб вміст адреналіну продовжував вірогідно збільшуватися щодо всіх попередніх термінів дослідження і при цьому перевершував показники контролю в гіпофізі самців на 120,5 %, самок — на 100,3 %; у гіпоталамусі самців — на 126,7 %, самок — на 100,8 %; у надниркових залозах самців — на 157,7 %, самок — на 140,4 %, у плазмі крові самців — на 145,6 %, самок — на 120,5 %. Вміст норадреналіну на цей час також вірогідно зро-

став щодо попередніх показників і стосовно контролю був вищим у гіпофізі самців на 132,6 %, самок — на 115,6 %; у гіпоталамусі самців — на 140,4 %, самок — на 128,4 %; у надниркових залозах самців — на 170,2 %, самок — на 157,6 %; у плазмі крові самців — на 159,7 %, самок — на 136,6 %. Слід наголосити, що на цьому етапі досліджень вміст катехоламінів був найвищим серед їх показників на попередніх етапах. Крім цього, привертає увагу і те, що у самців виявлені більш глибокі зміни вмісту катехоламінів, ніж у самок, і чітко простежувалася органно-тканинна специфічність.

Внаслідок безперервної депривації сну протягом 4 діб





спостерігалось різке зниження вмісту адреналіну порівняно з усіма показниками попередніх етапів дослідження, але він ще залишався вищим за рівень інтактних тварин в гіпофізі самців на 30,1 %, самок — на 55,6 %; у гіпоталамусі самців — на 20,4 %, самок — на 52,6 %; у надниркових залозах самців — на 25,6 %, самок — на 52,2 %. Кількість норадреналіну на цей час також вірогідно зменшувалась порівняно з попередніми показниками в усіх досліджуваних структурах самців і самок, але порівняно з контролем ще залишалась на досить високому рівні. Очевидно, що таке різке зменшення вмісту катехоламінів через 4 доби безперервної депривації свідчило про поступове виснаження функціонального стану симпатoadrenalової системи.

Підтвердженням цього припущення були результати дослідження вмісту катехоламінів через добу після завершення дії екстремального фактора. При цьому вміст катехоламінів у нейроендокринних структурах і плазмі крові самців практично не відрізнявся від показників 4-ї доби депривації сну і водночас залишався вірогідно вищим за контроль. У самок на цей час вміст катехоламінів у нейроендокринних органах і плазмі крові вірогідно знижувався відносно показників

4-ї доби депривації сну, але був ще на досить високому рівні порівняно з контролем.

Через тиждень після завершення дії екстремального фактора вміст катехоламінів у всіх досліджуваних структурах різко зменшувався порівняно з показниками всіх попередніх термінів і у самців він вірогідно був нижчим за контроль, а у самок перебував на рівні контролю. Наприкінці експерименту (14-та доба після завершення дії екстремального фактора) вміст катехоламінів у органах нейроендокринної системи та плазмі крові самок щурів знаходився на рівні контрольних показників, тимчасом як у самців він був дещо нижчим.

### Висновки

1. Депривація сну призводить до збільшення вмісту адреналіну та норадреналіну в нейроендокринних структурах самців і самок. Найвищі їх показники було відмічено після тридобової депривації. Протягом усього експерименту вміст адреналіну і норадреналіну був вищим у самок, нижчим у самців.

2. Відновлення показників вмісту адреналіну та норадреналіну до фізіологічного рівня у самок відбувалося на 7-му добу після завершення дії екстремального фактора, а у самців — на 14-ту.

3. Отримані результати засвідчують, що самки є більш резистентними до дії стресорних факторів, і відновлення функціонального стану адренергічної системи до фізіологічного рівня в них відбувалося швидше, ніж у самців.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Мороз Б. Б., Дешевой Ю. Б. Эмоциональный стресс и проблемы радиационной медицины // Радиационная биология. Радиозэкология. — 2002. — Т. 42, № 1. — С. 5-11.

2. Федорова Н. В., Сыромятникова Е. Д., Смирнов С. В. Оценка нейромедиаторного звена гомеостаза и уровня процессов белкового метаболизма у больных с ожоговой травмой в остром периоде // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 10. — С. 18-20.

3. Тарасенко Л. В., Сеницын П. В., Резников А. Г. Влияние пренатального стресса на становление гонадотропной функции гипофиза у самцов крыс // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 1986. — № 4. — С. 39-45.

4. Jouvett D., Delorme F., Jouvett M. Etude de la privation selective de la phase paradoxale de sommeil chez le chat // C. R. Soc. Biol. — 1964. — Vol. 158, N 4. — P. 756-760.

5. Виницкий В. Б., Шмалько Ю. П. К методике определения адреналина, норадреналина, ДОФА и дофамина в одной порции мочи // Лаб. дело. — 1978. — № 11. — С. 688-690.

6. Косенко Н. Д. Влияние стресса материнского организма на оборот катехоламинов в мозгу детенышей крыс // Нейрофизиология. — 1987. — Т. 29, № 2. — С. 124-130.

УДК 616.36-002.1-08:615.244:612.017

О. В. Сивоконюк

## ІМУНОМОРФОЛОГІЯ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ НА ФОНІ КОРЕКЦІЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРАМИ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

У процесі еволюції між печінкою та імунною системою у ссавців — тварин і людини — склався тісний функціональ-

ний зв'язок. Печінка відіграє важливу роль у формуванні клітинної та гуморальної відповіді [1; 2; 6], а токсичне ураження її призводить до значних змін функціонального стану

імунної системи [1; 6]. Актуальним є пошук препаратів, які б мали одночасно гепатопротекторний та імуномодулюючий ефект [3; 5; 6]. Одним із таких нових гепатопротекторів і є





гептрал, який має позитивний вплив на процеси перекисно-го окислення ліпідів у печінці, виявляє виражений мембраностабілізуючий ефект [4; 6; 7; 9]. Разом з тим імуномодуюча дія препарату і його вплив на гістоструктуру печінки та органи імунної системи в літературі не описані.

Мета роботи — оцінити вплив гептралу порівняно з добре відомим гепатопротектором есенціале на основні показники імунної відповіді, гістоструктуру печінки й органів центрального і периферичного імуногенезу у щурів при експериментальному токсичному гепатиті.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 120 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г, яких було поділено на такі групи: а) інтактні тварини; б) щури з гострим токсичним гепатитом (ГТП) без лікування (контроль); в) тварини, яких лікували гептралом шляхом внутрішньочеревинного введення; г) тварини, яких лікували есенціале (група порівняння).

Використана така модель відтворення ГТП: гострий токсичний гепатит спричинювали одноразовим внутрішньочеревинним введенням 50%-го масляного розчину чотирьохлористого вуглецю ( $CCl_4$ ) дозою 5 мл/кг. Гептрал вводили внутрішньочеревинно (в/ч), 20 мг/кг 1 раз на добу протягом 7 днів після ураження  $CCl_4$ . Есенціале також вводили в/ч дозою 80 мг/кг 1 раз на добу протягом 7 днів також після ураження  $CCl_4$ . Есенціале і гептрал використовувалися терапевтично ефективними дозами. Тваринам контрольної групи вводили в/ч фізіологічний розчин NaCl одноразово протягом 7 діб дозою 1 мл на тварину.

Для вивчення гістоструктури печінки й органів імунної системи при експериментальному токсичному гепатиті морфологічному дослідженню підлягали печінка, тимус, селе-

зінка і мезентеріальні лімфатичні вузли тварин. Шматочки тканин фіксувалися у 10%-му нейтральному формаліні протягом 48 год, частина з них після фіксації використовувалася для приготування заморожених зрізів і гістохімічного виявлення ліпідів та нейтральних глікозаміногліканів (НГАГ). Оцінка інтенсивності забарвлення проводилася візуально і порівнювалася з контрольною групою. Решту зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації і заливали у парафін.

Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозинном і за ван Гізоном. Ліпіди виявлялися на криостатних зрізах, забарвлених суданом III, нільським голубим, шарлахом. НГАГ — шляхом постановки PAS-реакції за А. Л. Шабадашем з відповідним ферментативним контролем [8]. Отримані результати статистично обробляти загальновідомими методами з використанням t-критерію Стюдента при  $P \leq 0,05$ . У досліді використано ін'єкційну форму гептралу у вигляді розчину у флаконах по 400 мг ("Knoll", Німеччина) та есенціале у вигляді розчину в ампулах по 5 мл, 250 г ("Waterman", Німеччина).

### Результати дослідження та їх обговорення

У печінці через 24 год після  $CCl_4$  відмічаються повнокров'я центральних вен, розширення міжбалкових синусоїд, набряк строми, осередкові дрібнокрапкові крововиливи. Часточкова будова печінки зберігається, гепатоцити, як і в інтактних тварин, розташовуються у вигляді печінкових пластинок, радіально розташованих до центральної вени, однак в окремих відрізках часток відмічається поліморфізм клітин та їх ядер, осередкова гідропічна дистрофія. Спостерігається зменшення кількості глибоких PAS-позитивних речовин у цитоплазмі гепатоцитів. У гепатоцитах периферичної і проміжної зон ча-

сток печінки виявляється дрібнокраплинна жирова дистрофія. В окремих порталних трактах зустрічаються осередки лімфоцитарно-макрофагальної інфільтрації.

У тканині тимуса на ранніх етапах розвитку токсичного гепатиту відбувається зміна співвідношення клітинних елементів: кількість середніх і бластних клітин збільшується, а малих тимоцитів зменшується, що свідчить про міграцію клітин із тимуса (рис. 1). У селезінці зміни тимусозалежної зони полягають у збільшенні об'єму періартеріальних лімфоцитарних муфт. Фолікули нерівномірно збільшені, в центрах розмноження спостерігається розпад малих лімфоцитів і поява детриту.

У брижових лімфатичних вузлах на фоні повнокров'я і незначного збільшення паракортикальної зони спостерігається гіперплазія клітин ретикулоендотеліального ряду і розширення м'якушевих тяжів мозкової речовини за рахунок накопичення плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів. У центрах фолікулів — каріопікноз і каріорексис лімфоїдних клітин. Таким чином, через добу після введення  $CCl_4$  з вираженими порушеннями гістоструктури печінки, в органах периферичного імуногенезу переважають гіперпластичні процеси з приєднанням макрофагально-плазмоцитарної реакції, дистрофічні процеси слабо виражені. На третю добу морфологічні процеси в печінці досягали максимуму і характеризувалися вираженими гемодинамічними розладами, дифузною гідропічною і жировою дистрофією гепатоцитів, осередковими некрозами. Гіперпластичні процеси у селезінці і лімфовузлах досягали значного ступеня розвитку. Починаючи з 5–7-ї доби, морфологічна структура печінки починала поступово відновлюватися. До 10–15-ї доби гемодинамічні і дистрофічні процеси у тканині печінки мало виражені і мають здебільшого



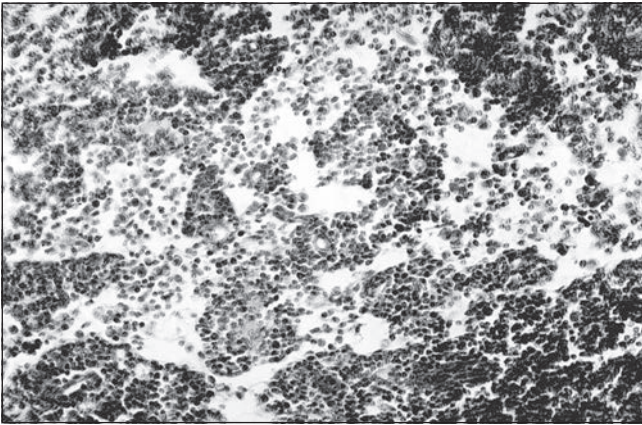


Рис. 1. Делімфатизація тимуса

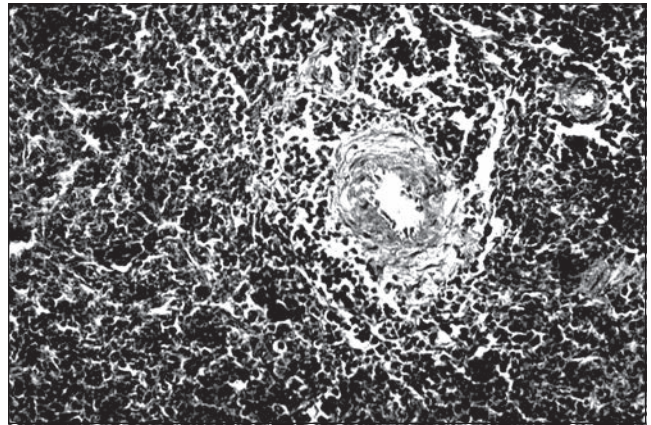


Рис. 2. Періартеріальні муфти селезінки

осередковий характер, а до 21-ї доби її морфогістохімічні показники не відрізняються від контролю.

На фоні курсового введення гептралу щурам із токсичним гепатитом патоморфологія печінки уже на 3-тю добу змінювалася в бік відновлення, білкова і гідропічна дистрофія гепатоцитів мала осередковий характер, спостерігався незначний поліморфізм клітин і ядер, однак повнокров'я центральних вен зберігалася.

Ступінь вираження дистрофічних і некробіотичних змін у печінці щурів, яких лікували, порівняно з печінкою тварин під дією  $CCl_4$  без лікування, знижується уже наприкінці 3-ї доби. До 5-ї доби глибокі PAS-позитивні речовини розташовуються у цитоплазмі гепатоцитів здебільшого по периферії. Ліпіди, як і в інтактних щурів, відмічаються у вигляді дрібних крапель у гепатоцитах периферичних відділів часток. У перипортальних трактах відсутня лімфогістіоцитарна інфільтрація, характерна для експериментального гепатиту.

Курсове введення есенціале також має вплив на вищезазначені морфогістохімічні зміни, характерні для експериментального гепатиту, однак ступінь гепатозахисної дії цього препарату менш виражений, ніж у гептралу.

Через 72 год відмічаються осередкове повнокров'я центральних вен і міжбалкових синусоїдів, поодинокі незначні крововиливи, у гепатоцитах — білкова, гідропічна, а в окремих

клітинах — балонна дистрофія.

При введенні есенціале визначаються інтенсивніше виражені глибокі PAS-позитивні речовини у печінці щурів із гепатитом, ніж у печінці із гепатитом без застосування гепатопротектора, але їх менше, ніж у інтактних тварин. Зберігається осередкова дрібнокраплинна жирова дистрофія гепатоцитів, а в окремих із них — великокраплинна. У перипортальних полях спостерігається осередкова проліферація лімфогістіоцитарних елементів.

У всіх досліджених імункомпетентних органах на 3-тю добу лікування гептралом або есенціале відмічалася покращання кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла. У тимусі межа між кірковою і мозковою речовиною все ще розмита, кірковий шар порівняно з мозковим світліший. У селезінці виявляються збільшені за об'ємом періартеріальні муфти (рис. 2), помірно виражена осередкова гіперплазія фолікулів. У лімфатичних вузлах розширені м'якушеві тяжі мозкової речовини. У світлих центрах фолікулів виявляються лімфоцити в стані каріорексису і каріопікнозу.

### Висновки

1. Гептрал і есенціале зменшують ступінь вираження гемодинамічних і дистрофічних процесів у тканині печінки, характерних для експериментального токсичного гепатиту, але протекторний ефект більше виражений при використанні гептралу, ніж есенціале.

2. В умовах використання гептралу та есенціале делімфатизація тимуса і гіперплазія лімфоїдної тканини в селезінці і лімфовузлах експериментальних тварин менше виражені, ніж у контрольній групі.

3. Проведені дослідження дозволяють у майбутньому здійснити порівняльний морфологічний аналіз ступеня вираження імунomodulatory дії даних гепатопротекторів із новою координаційною сполукою германію та нікотинової кислоти (МІГУ-1).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Печень и иммунологическая реактивность / И. П. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович, Н. В. Ильчевич. — К.: Наук. думка, 1991.
2. Арцимович Н. Г., Настоящая Н. Н. Печень как орган иммунобиологической системы гомеостаза // Успехи совр. биологии. — 1992. — Т. 112, вып. 1. — С. 88-89.
3. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепяхин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум паблминт, 1997. — 532 с.
4. Данилова Г. В., Вдовиченко В. І. Вплив гептралу на активність перекисних і антиоксидантних процесів у хворих на хронічні захворювання // Ліки. — 1998. — № 1. — С. 31-33.
5. Дранник Г. М., Гриневич Ю. Я., Ризик Г. М. Иммунотропные препараты. — К.: Здоров'я, 1994. — 288 с.
6. Кресюн В. И., Бажора Ю. И., Рыбалова С. С. Клинические аспекты иммунофармакологии. — Одесса: Черноморье, 1993. — 208 с.
7. Трину Ф. П. Фармакотерапевтический справочник. — К.: Здоров'я, 1998. — 880 с.
8. Луппа Х. Основы гистохимии. — М.: Мир, 1980. — 343 с.
9. Горьков В. А., Раюшкин В. А., Олейчик И. В. Адеметионин (гептрал): природный антидепрессант, гепатопротектор и анальгетик // Фарматека. — 2001. — № 2. — С. 40-44.





Т. І. Тюпка

## ОЦІНКА ВПЛИВУ МАЗІ «ДИМЕКСЕРОМ» НА ПРОЦЕСИ ЗАГОЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РАН ЗА ЦИТОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Створення нових комбінованих препаратів для місцевого лікування ран є актуальною проблемою фармакології. Це пов'язано з тим, що використання комплексних складів лікарських засобів при цій патології значно підвищує ефективність терапії. Речовини, що вводять до складу комбінованих препаратів, мають впливати на основні ланки патогенезу ранового процесу: зменшувати запалення, стимулювати регенерацію, а також запобігати інфекційним ускладненням [1].

Ефективність ранозагоювальних препаратів визначають за різними критеріями: планіметричними, цитологічними, ранотензіометричними та іншими показниками [2; 3].

Цитологічні методи дослідження загоювання ран базуються на уявленнях, що перебіг ранового процесу відбувається за універсальною закономірністю, яка виявляється точною послідовністю розвитку біохімічних реакцій та зміни цитологічних елементів у рані при її загоюванні. Виходячи з цього, цитологічне дослідження ран у динаміці загоювання дає об'єктивну інформацію про перебіг процесів репаративної регенерації та дозволяє своєчасно виявити і конкретизувати різні порушення та відхилення цих процесів [1].

Роль окремих клітин у регенерації та боротьбі організму з інфекцією неоднакова. Швидкість їх появи, досягнення максимальної концентрації, зниження активності або повного зникнення в рані також різні. Активність захисних, регене-

ративних реакцій організму та рівень патогенності ранової інфекції є тими основними факторами, які обумовлюють динаміку загоювання рани. Це знаходить відповідне відображення в цитограмах препаратів-відбитків [1; 2].

Нами вивчено ефективність нової комбінованої мазі «Димексером» для лікування ран та опіків. До її складу входять: ксероформ, димексид, ПЕО-400, ПЕО-1500.

Метою дослідження є вивчення впливу мазі «Димексером» порівняно з ксероформною маззю і маззю Вишневського на процеси загоювання ран шкіри в експерименті.

### Матеріали та методи дослідження

Для порівняльної оцінки дії експериментальних препаратів був обраний метод цитології ранового ексудату, який дозволяє простежити за динамікою процесів загоювання і є тестом для визначення реактивності організму.

Експерименти проводили на 40 лабораторних щурах-самцях масою 180–200 г. Після попередньої підготовки тварин, їм у ділянці спини робили розріз шкіри та підшкірної клітковини до власної фасції.

До I контрольної групи увійшли тварини, яких не лікували, загоювання відбувалося під струпом.

Тваринам II групи на рани наносили мазь «Димексером», тваринам III групи — ксероформну мазь на вазеліновій основі, тваринам IV групи — мазь Вишневського.

На 3, 5, 7, 10-ту добу експерименту робили мазки-відбитки ран, які забарвлювали за Романовським — Гімзе та вивчали мікроскопічно [4].

### Результати дослідження та їх обговорення

Досліди показали, що кількість окремих типів клітин та їх співвідношення закономірно змінюються. У стадії травматичного запалення, на 3-тю добу спостереження, в ранах контрольних тварин спостерігалась виражена лейкоцитарна реакція. Переважаючими клітинами в рані були нейтрофільні лейкоцити, які очищали рану від мікробів, сторонніх тіл і продуктів розпаду тканин. Вони становили 52,5 % загальної кількості клітин (таблиця). На початку проліферативної стадії на 5-ту добу внаслідок розпаду нейтрофільних лейкоцитів їх кількість значно зменшилась (19,2 %), а на 10-ту добу їх було 6,9 % від загальної кількості клітинних елементів рани. Кількість фібробластів на 3-тю добу становила 27,1 %. На 5-ту добу їх кількість збільшилась до 57,4 %, а на 7-му — до 64,6 %, на 10-ту — до 74,9 %. Кількість макрофагів зростала на 3-тю–5-ту добу. Основна функція останніх на даному етапі ранового процесу полягає в очищенні рани від фібрину, деградованих нейтрофільних лейкоцитів та утворенні фіброгенетичного фактора, який стимулює проліферацію [4; 5].

З дозріванням грануляційної тканини, появою колагенових структур кількість макрофагів



Таблиця

**Вплив «Димексерому», ксероформної мазі та мазі Вишневського на морфометричні показники грануляційної тканини шкіри щурів у різні терміни загоєння (у 30 полях зору при збільшенні  $\times 600$ )**

Вид клітин	Кількість клітинних елементів у різні терміни загоєння рани			
	3 доби	5 діб	7діб	10 діб
Контроль				
Фібробласти, абс.	348,0 $\pm$ 11,0	842,0 $\pm$ 11,4	951,0 $\pm$ 16,6	953,0 $\pm$ 18,2
%	27,1	57,4	64,6	74,9 $\pm$ 9,0
Макрофаги, абс.	200,0 $\pm$ 6,1	249,0 $\pm$ 7,8	179,0 $\pm$ 5,2	114,0 $\pm$ 3,8
%	15,6	17,0	12,6	9,0
Нейтрофіли, абс.	674,0 $\pm$ 11,0	281,0 $\pm$ 12,6	176,0 $\pm$ 4,9	88,0 $\pm$ 6,5
%	52,5	19,2	12,4	6,9
Ендотеліоцити, абс.	48,0 $\pm$ 1,2	81,0 $\pm$ 2,1	93,0 $\pm$ 2,0	95,0 $\pm$ 3,4
%	3,7	5,5	6,6	7,5
Тучні клітини, абс.	14,0 $\pm$ 1,0	13,0 $\pm$ 0,5	18,0 $\pm$ 0,9	22,0 $\pm$ 1,0
%	1,1	0,9	1,3	1,7
Дегранульовані	4,0 $\pm$ 0,2	6,0 $\pm$ 0,4	7,0 $\pm$ 0,5	9,0 $\pm$ 0,5
Загальна кількість клітин	1284	1466	1417	1272
«Димексером»				
Фібробласти, абс.	790,0 $\pm$ 14,2*	1212,0 $\pm$ 18,0*	1116,0 $\pm$ 23,2*	957,0 $\pm$ 18,3*
%	51,1	73,0	77,7	78,9
Макрофаги, абс.	248,0 $\pm$ 6,9*	125,0 $\pm$ 5,0*	91,0 $\pm$ 4,0*	76,0 $\pm$ 2,0*
%	16,0	7,5	6,3	6,3
Нейтрофіли, абс.	398,0 $\pm$ 9,1*	127,0 $\pm$ 4,8*	90,0 $\pm$ 4,5*	69,0 $\pm$ 1,8*
%	25,7	7,7	6,2	5,7
Ендотеліоцити, абс.	81,0 $\pm$ 2,2*	124,0 $\pm$ 2,5*	108,0 $\pm$ 1,5*	82,0 $\pm$ 3,0*
%	5,2	7,5	7,5	6,8
Тучні клітини, абс.	29,0 $\pm$ 1,2*	36,0 $\pm$ 1,5*	32,0 $\pm$ 1,2*	29,0 $\pm$ 1,2*
%	1,9	2,2	2,2	2,4
Дегранульовані	5,0 $\pm$ 0,03*	10,0 $\pm$ 0,6*	9,0 $\pm$ 0,7*	8,0 $\pm$ 0,6*
Загальна кількість клітин	1546	1660	1437	1213
Ксероформна мазь				
Фібробласти, абс.	670,0 $\pm$ 12,7*	1018,0 $\pm$ 16,6*	1125,0 $\pm$ 18,2*	956,0 $\pm$ 16,5*
%	41,0	58,9	72,0	75,7
Макрофаги, абс.	280,0 $\pm$ 11,2*	222,0 $\pm$ 9,0*	149,0 $\pm$ 6,1*	92,0 $\pm$ 2,6*
%	17,1	12,8	9,5	7,3
Нейтрофіли, абс.	579,0 $\pm$ 12,5*	345,0 $\pm$ 6,6*	148,0 $\pm$ 5,6*	92,0 $\pm$ 2,5*
%	35,4	20,0	9,5	7,3
Ендотеліоцити, абс.	801,5*	112 $\pm$ 2,5*	102,0 $\pm$ 4,4*	91,0 $\pm$ 3,6*
%	4,9	6,5	6,5	7,2
Тучні клітини, абс.	96,0 $\pm$ 1,2*	32,0 $\pm$ 2,4*	39,0 $\pm$ 1,6*	32,0 $\pm$ 1,2*
%	1,6	1,9	2,5	2,5
Дегранульовані	6,0 $\pm$ 0,6*	11,0 $\pm$ 0,7*	12,0 $\pm$ 0,8*	12,0 $\pm$ 0,8*
Загальна кількість клітин	1635	1729	1563	1263
Мазь Вишневського				
Фібробласти, абс.	649,0 $\pm$ 12,5*	1039,0 $\pm$ 15,5*	1148,0 $\pm$ 20,0*	939,0 $\pm$ 13,4*
%	42,0	60,0	73,6	76,1
Макрофаги, абс.	289,0 $\pm$ 10,8*	233,0 $\pm$ 8,7*	146,0 $\pm$ 5,8*	84,0 $\pm$ 2,8*
%	17,5	13,5	9,4	6,8
Нейтрофіли, абс.	562,0 $\pm$ 16,1*	318,0 $\pm$ 5,9*	129,0 $\pm$ 5,2*	88,0 $\pm$ 2,1*
%	34,0	18,4	8,3	7,1
Ендотеліоцити, абс.	78,0 $\pm$ 2,1*	108,0 $\pm$ 2,2*	99,0 $\pm$ 3,6*	87,0 $\pm$ 4,0*
%	4,7	6,2	6,3	7,1
Тучні клітини, абс.	29,0 $\pm$ 1,4*	34,0 $\pm$ 2,1*	38,0 $\pm$ 2,0*	36,0 $\pm$ 1,3*
%	1,8	2,0	2,4	2,9
Дегранульовані	5,0 $\pm$ 0,6*	8,0 $\pm$ 0,7*	9,0 $\pm$ 0,8*	10,0 $\pm$ 0,7*
Загальна кількість клітин	1652	1732	1560	1234

Примітка: \* —  $P < 0,05$  порівняно з контролем.

зменшилася з 17 % (5-та доба) до 9 % (10-та доба). Кількість ендотеліоцитів з 3-ї по 10-ту добу експерименту поступово збільшувалась з 3,7 до 7,5 %, що відбиває перебіг процесів васкуляризації й диференціювання кровоносних капілярів. Відзначали збільшення як загальної кількості тучних клітин, так і їх дегранульованих форм. Максимальну їх кількість було зафіксовано на 10-ту добу після нанесення рани.

Співвідношення клітинних елементів грануляційної рани у тварин, яким проводили терапію «Димексеромом» і препаратами порівняння значно відрізнялась від ран у контрольній групі тварин. Внаслідок прискореного утворення та дозрівання грануляційної тканини під впливом досліджуваних ліків кількість фібробластів уже на 3-тю добу в 1,9–2,3 рази перевищувала контрольні показники. Максимальну їх кількість при лікуванні «Димексеромом» зафіксовано на 5-ту добу, а при лікуванні ксероформною маззю та маззю Вишневського — на 7-му добу, потім їх кількість зменшувалась внаслідок інтенсифікації синтезу колагену.

Найбільш виражена макрофагальна реакція при лікуванні ран «Димексеромом» спостерігалась на 3-тю добу експерименту, а в контрольній групі — тільки на 5-ту добу. Збільшення абсолютної кількості ендотеліоцитів на 3-тю добу у II, III і IV групах експериментальних тварин свідчить про інтенсифікацію росту та функціонування судинної сітки в рані під впливом досліджуваних мазей. Найвищими ці показники були в групі тварин, яких лікували «Димексеромом» (81 проти 48 у контролі).

Загальна кількість тучних клітин та їх дегранульованих форм у групі тварин, лікованих «Димексеромом», на 3-тю добу майже вдвічі перевищувала їх кількість в контролі.





## Висновки

1. «Димексером» позитивно впливає на динаміку загоювання різаних ран: зменшує нейтрофільну інфільтрацію, прискорює початок макрофагальної реакції, сприяє дозріванню в більш ранні терміни ендотеліоцитів і фібробластів.

2. Найбільшу ранозагоювальну дію «Димексером» виявляє на 3-тю–5-ту добу лікування ран, що дозволяє реко-

мендувати його використання у I фазі ранового процесу.

3. За цитологічними показниками ранозагоювальний ефект «Димексерому» вищий, ніж у препаратів порівняння: ксероформної мазі на вазеліновій основі та мазі Вишневського.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Теория и практика местного лечения гнойных ран* / Е. Д. Безуглая, С. Г. Белов, В. Г. Гунько и др.; Под ред. Б. М. Даценко — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.

2. *Девятков В. А. Оценка динамики раневого процесса* // Хирургия. — 1998. — № 11. — С. 46-48.

3. *Критерии течения раневого процесса* / С. В. Сандер, О. И. Бондарчук, Н. Д. Желиба, А. А. Вилцанюк // Клін. хірургія. — 1996. — № 1. — С. 14-16.

4. *Фенчин К. М. Заживление ран.* — К.: Здоров'я, 1979. — 165 с.

5. *Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue* / M. Wlaschek, J. Tantsheva-Poor, L. A. Schneider et al. // J. Clin. Exp. Dermatol. — Vol. 26, N 7. — P. 8.

УДК 616.379-008.64-092.9]-085.357:577.175.734

Ю. М. Колесник, В. В. Дунаєв, М. П. Красько

# ВПЛИВ ХОЛЕЦИСТОКІНІНУ ОКТАПЕПТИДУ (26–33) НА ЕНДОКРИННУ ФУНКЦІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДІАБЕТОМ

Запорізький державний медичний університет

З моменту виділення холецистокініну (ХЦК) зі слизової оболонки дванадцятипалої кишки як речовини з холекінетичною активністю (1928) і стимулювальною дією на панкреатичне ферментовиділення (1943) значно збільшився обсяг повідомлень про його роль у регуляції багатьох фізіологічних процесів. Раніше було виявлено ХЦК у різних структурах центральної (в корі головного мозку, гіпоталамусі, гіпокампі, спинному мозку) та периферичній нервовій системі. Встановлено, що цей пептид утворюється *de novo*, визначається у фракціях синаптичних пухирців і синаптичних мембранах нейронів, може нагромаджуватися і транспортуватися *p. vagus* в проксимальному напрямку з відносно великою швидкістю [1; 2]. Ці та інші чисельні відомості вказують на те, що ХЦК, мабуть, виконує роль нейротрансмітера, бере участь у регуляторних процесах [1; 3–5]. Деякі автори не виключають, що ХЦК може бути попередником у біосинтезі більшості нейропептидів [2].

У процесі біодеградації ХЦК утворюються пептиди з різною кількістю амінокислотних залишків, які можуть вступати у взаємодію з ХЦК-рецепторами. Виділяють I та II типи рецепторів, які складаються з 7 трансмембранних доменів і мають G-білокзв'язувальні ділянки [2]. Обидва типи рецепторів виявлено в головному мозку і нервових терміналях. Однак найбільшу кількість ХЦК-рецепторів локалізовано в підшлунковій залозі. Так, на ацинусах острівців — рецептори I та II типу на  $\beta$ -клітинах підшлункової залози [1; 6]. Взаємодія з ними екзогенно введеного ХЦК призводить до інсуліностимулювального ефекту та до збільшення інкреції ферментів підшлункової залози.

У даній роботі з використанням імуноцитохімічних методів досліджень було вивчено функціональну активність  $\alpha$ - і  $\beta$ -клітин підшлункової залози у здорових тварин і тварин з цукровим діабетом в умовах введення їм холецистокініну октапептиду (26–33). З

метою диференціації центральних і периферичних ефектів ХЦК, останній вводили експериментальним тваринам інтрацеребровентрикулярно, інтраперитонеально, а також шляхом кон'юнктивальних інстиляцій.

## Матеріали та методи дослідження

Досліди виконано на 120 щурах-самцях лінії Вістар масою 250–300 г. Цукровий діабет моделювали одноразовим внутрішньочеревинним введенням стрептозотоцину (SIGMA Chemical, США) дозою 50 мг/кг.

Через 3 тиж, тобто після розвитку стрептозотозиніндукованого діабету у тварин виникли стандартні метаболічні порушення, які обумовлені відносною інсуліновою недостатністю. В цей період експериментальним тваринам, а також групі здорових тварин кожен день вводили холецистокініну октапептид 26–33 (ХЦК8) (Peninsula Laboratories Inc., США) інтраперитонеально (i. p.) дозою 18,4 мкг/кг, інстиляції в кон'юнктивальну порожнину



(к. і.) обох очей по 0,4 мкг/кг та інтрацеребровентрикулярно (і. ц.) — 0,096 мкг/кг. При визначенні дозових режимів виходили з того, що рівень октапептиду в плазмі інтактних щурів становить 2–4 пмоль/л, причому максимальну біологічну дію чинить сульфатована форма пептиду, а нессульфатована форма активна лише на 10 % [8]. Крім того, враховували дані про суттєве зменшення рівня октапептиду в діабетичних тварин [4; 7; 9], зниження у них чутливості до ХЦК, а також літературні дані про дозові режими інших дослідників [1; 3; 4; 8].

Після останнього введення ХЦК8 тварин під етаміналовим наркозом декапітували, вилучали підшлункову залозу і вивчали функціональну активність  $\alpha$ - і  $\beta$ -клітин.

Імуноцитохімічне визначення глюкагону в  $\alpha$ -клітинах підшлункової залози проводили на зрізах завтовшки 5 мкм, на які після депарафінізації і регідратації наносили мишачі моноклональні антитіла до глюкагону (у розведенні 1:2000) і інкубували протягом 16 год при  $T = 4^\circ\text{C}$ , після чого наносили кролячі антитіла проти IgG миші (в розведенні 1:64), кон'юговані з FITC (SIGMA Chemical, США) — інкубація 60 хв при  $T = 37^\circ\text{C}$ .

Імуноцитохімічне визначення інсуліну в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози визначалося на зрізах після їх депарафінізації й обробки 0,1%-м розчином трипсину в 0,1%-го розчину  $\text{CaCl}_2$ , у подальшому зрізи інкубували протягом 30 хв з нормальною козячою сироваткою (розведення 1:10), з первинними антитілами (розведення 1:200) протягом 16 год при  $T = 4^\circ\text{C}$ . Після промивання зрізи інкубували 60 хв ( $T = 37^\circ\text{C}$ ) зі вторинними антитілами, які кон'юговані з FITC у розведенні 1:100 (SIGMA Chemical, США).

Імунофлюоресценцію, яка пов'язана з вмістом глюкагону

та інсуліну, вивчали в ультрафіолетовому спектрі збудження 390–420 нм за допомогою автоматизованого комплексу, який складається з люмінесцентного мікроскопа ЛЮАМ-И2 (ЛОМО, Росія) з фотометричною насадкою ФМЭЛ-1А і цифровим вольтметром В-7-16А, поєднаним з ПК Atari-130XE. За допомогою зонда площею 125 мкм<sup>2</sup> фотометрували інтенсивність флюоресценції в ділянці 490 нм, яка характерна для спектра люмінесценції FITC. У кожній експериментальній групі фотометрували всі  $\alpha$ - та  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса й автоматично реєстрували такі параметри: кількість клітин у кожному острівці, вміст гормону в кожній клітині (в умовних мікродиницях), що був прямо пропорційний інтенсивності флюоресценції фотометрованої клітини та в острівцях загалом.

Вміст інсуліну в сироватці крові визначали радіоімунним методом за допомогою набору РІО-ИНС-ПГ-<sup>125</sup>I (ИБОХ АН Білорусь), згідно з протоколом визначення. Рівень глюкози в крові визначали глюкозоксидазним методом) за допомогою приладу ONE TOUCH II (SC Johnson, США).

### Результати дослідження та їх обговорення

Наприкінці 5-тижневого терміну розвитку стрептозотозиндукованого діабету у експериментальних тварин відмічались статистично значущі та специфічні зміни морфофункціональної активності  $\alpha$ - і  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози (табл. 1). Порівняно з інтактними щурами, у тварин з діабетом кількість  $\beta$ -клітин зменшувалася на 46 %, вміст у них інсуліну знижувався на 10 %, відмічалось зниження рівня інсуліну в сироватці крові в 2,3 рази і зростання рівня глюкози майже в 5 разів. Такий характер змін

був обумовлений деструкцією 46 %  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса. Тим же часом відмічалось збільшення в 4,4 рази кількості  $\alpha$ -клітин і продукції в них глюкагону на 9 %, а в острівцях у цілому в 4,8 рази.

На фоні типової для цукрового діабету дисфункції підшлункової залози, яка пов'язана зі значною деструкцією  $\beta$ -клітин, зниженням внутрішньоострівцевої продукції інсуліну і усуненням гальмівного впливу на  $\alpha$ -клітини, які посилюють біосинтез глюкагону, введення щурам з діабетом ХЦК8, незалежно від шляхів, вірогідно збільшувало продукцію інсуліну  $\beta$ -клітинами і зменшувало рівень глюкагону в  $\alpha$ -клітинах і в острівцях Лангерганса в цілому, не впливаючи на кількість інкреторних клітин підшлункової залози (табл. 2). Отже, в умовах експерименту була принципово підтверджена біологічна активність ХЦК8, яка пов'язана з його центральним і периферичним регулювальним впливом на функціональну активність підшлункової залози, що приводило до часткової нормалізації їх функціональної активності.

Слід відзначити, що при кількісному аналізі вплив ХЦК8 на функціональну активність  $\beta$ -клітин залежно від шляхів введення визначається максимальний активізуючий вплив октапептиду при к. і. та і. п. способах введення, при яких значення внутрішньоострівцевої продукції інсуліну вірогідно перевищували рівень гормонів, що спостерігалось як у тварин з діабетом, так і у здорових. При цьому ХЦК8, який вводили і. ц., хоча й збільшував вміст інсуліну в  $\beta$ -клітинах щурів з діабетом, але рівень гормону не досягав величин інтактних тварин, і інсуліно-стимулювальна активність пептиду при даному способі введення була вірогідно нижчого, ніж при його і. п. і к. і. способах введення.



**Зміна вмісту гормонів в  $\alpha$ - і  $\beta$ -клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози та вміст інсуліну, глюкози в крові у здорових тварин і тварин з цукровим діабетом, М $\pm$ м**

Групи тварин	Функціональна активність $\alpha$ - і $\beta$ -клітин острівців Лангерганса							Вміст інсуліну в сироватці, пмоль/л	Вміст глюкози в крові, ммоль/л
	Кількість $\alpha$ -клітин в острівцях	Вміст глюкагону в $\alpha$ -клітинах (Уо)	Вміст глюкагону в острівцях (Уо)·10 <sup>3</sup>	Кількість $\beta$ -клітин в острівцях	Вміст інсуліну в $\beta$ -клітинах (Уо)	Вміст інсуліну в острівцях (Уо)·10 <sup>3</sup>	Вміст інсуліну в сироватці, пмоль/л		
Контроль	8,2 $\pm$ 2,1	3194,1 $\pm$ 17,3	26,2 $\pm$ 0,1	30,9 $\pm$ 2,1	3137,4 $\pm$ 5,1	96,9 $\pm$ 0,1	132,4 $\pm$ 5,9	3,54 $\pm$ 0,23	
Стрептозототин-індукований діабет									
3 тиж перебігу	17,4 $\pm$ 4,7 <sup>1c</sup>	3201,6 $\pm$ 15,2	55,7 $\pm$ 0,3 <sup>1c</sup>	17,9 $\pm$ 2,7 <sup>1c</sup>	3114,8 $\pm$ 4,8 <sup>1c</sup>	55,8 $\pm$ 0,1 <sup>1c</sup>	73,8 $\pm$ 8,9 <sup>1c</sup>	20,56 $\pm$ 1,65 <sup>1c</sup>	
5 тиж перебігу	36,2 $\pm$ 6,8 <sup>2c2b</sup>	3484,7 $\pm$ 15,5 <sup>3a2c</sup>	126,1 $\pm$ 0,6 <sup>1c2c</sup>	16,7 $\pm$ 2,5 <sup>1c</sup>	2842,8 $\pm$ 2,6 <sup>1c2c</sup>	47,5 $\pm$ 0,1 <sup>1c2b</sup>	57,0 $\pm$ 5,5 <sup>1c2a</sup>	24,94 $\pm$ 2,70 <sup>1c</sup>	

Примітка. Вірогідна різниця: а —  $P < 0,05$ ; б —  $P < 0,01$ ; с —  $P < 0,001$  стосовно: 1 — контролю, 2 — показників 3-тижневого діабету.

Таблиця 2

**Функціональна активність ендокринних клітин підшлункової залози острівців Лангерганса і вміст інсуліну в сироватці крові у стрептозототиніндукованих тварин при введенні їм ХЦК8 різними шляхами, М $\pm$ м**

Показники	Функціональна активність $\alpha$ -клітин острівців Лангерганса						Функціональна активність $\beta$ -клітин острівців Лангерганса							
	Кількість $\alpha$ -клітин в острівцях		Вміст глюкагону в $\alpha$ -клітинах (Уо)		Вміст глюкагону в острівцях (Уо)·10 <sup>3</sup>		Кількість $\beta$ -клітин в острівцях		Вміст інсуліну в $\beta$ -клітинах (Уо)		Вміст інсуліну в острівцях (Уо)·10 <sup>3</sup>		Вміст інсуліну в сироватці крові	
	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом
Контроль	8,2 $\pm$ 2,1	36,2 $\pm$ 6,8	3194,1 $\pm$ 17,3	3484,7 $\pm$ 15,5	26,2 $\pm$ 0,1	126,1 $\pm$ 0,6	30,9 $\pm$ 2,1	16,7 $\pm$ 2,5	3137,4 $\pm$ 5,1	2842,8 $\pm$ 2,6	96,9 $\pm$ 0,2	47,5 $\pm$ 0,1	132,4 $\pm$ 5,9	57,0 $\pm$ 5,5
ХЦК8														
к. і	15,6 $\pm$ 4,4	31,7 $\pm$ 6,7	2891,6 $\pm$ 11,3 <sup>1b</sup>	3180,7 $\pm$ 13,9 <sup>1c</sup>	24,9 $\pm$ 0,1 <sup>1c</sup>	100,8 $\pm$ 0,4 <sup>1c</sup>	26,7 $\pm$ 4,9	17,9 $\pm$ 2,5	3030,3 $\pm$ 3,9 <sup>1a</sup>	3405,6 $\pm$ 18,8 <sup>1c</sup>	81,0 $\pm$ 0,1 <sup>1c</sup>	61,0 $\pm$ 0,3 <sup>1c</sup>	101,4 $\pm$ 15,0 <sup>1c</sup>	69,0 $\pm$ 17,9
і. ц. в.	11,1 $\pm$ 2,8	45,3 $\pm$ 5,8	3026,4 $\pm$ 9,8 <sup>1c2c</sup>	3288,4 $\pm$ 4,3 <sup>1c2c</sup>	33,6 $\pm$ 0,1 <sup>1c2c</sup>	149,0 $\pm$ 0,2 <sup>1c2c</sup>	32,8 $\pm$ 6,1	18,4 $\pm$ 1,0	3147,2 $\pm$ 16,0	2997,4 $\pm$ 14,5 <sup>1c2c</sup>	103,2 $\pm$ 0,5 <sup>1c2c</sup>	55,2 $\pm$ 0,2 <sup>1c2c</sup>	80,1 $\pm$ 16,7 <sup>1b</sup>	92,3 $\pm$ 16,1 <sup>1b</sup>
і. п	17,1 $\pm$ 5,6	42,4 $\pm$ 4,6	2881,8 $\pm$ 7,2 <sup>1c3c</sup>	3409,4 $\pm$ 6,3 <sup>1b2c3c</sup>	29,1 $\pm$ 0,1 <sup>1c2c3c</sup>	144,6 $\pm$ 0,3 <sup>1c2c3c</sup>	25,6 $\pm$ 3,1	20,2 $\pm$ 3,1	2703,5 $\pm$ 7,9 <sup>1c2c3c</sup>	3334,5 $\pm$ 21,8 <sup>1c2c3c</sup>	69,2 $\pm$ 0,1 <sup>1c2c3c</sup>	67,4 $\pm$ 0,3 <sup>1c2b3c</sup>	94,5 $\pm$ 9,4 <sup>1c</sup>	92,6 $\pm$ 11,8 <sup>1b2b</sup>

Примітка. Вірогідна різниця: а —  $P < 0,05$ ; б —  $P < 0,01$ ; с —  $P < 0,001$  стосовно: 1 — контролю, 2 — показників при к. і., 3 — показників при і. ц. в.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Effects of cholecystokinin CCK-8, CCK-33, and gastric inhibitory polypeptide (GIP) on basal and meal-stimulated pancreatic hormone secretion in man* / B. Ahren, M. Pettersson, K. Uvnäs-Moberg et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1991. — Vol. 13. — P. 153-1615.
2. *Funakoshi A. Cholecystokinin and cholecystokinin receptor* // *Nippon. Rinsho.* — 1996. — Vol. 54. — P. 1097-1103.
3. *Blevins E. J., Stanley G. B., Reidelberger R. D. Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats* // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 860. — P. 1-10.
4. *Defect in pancreatic exocrine and endocrine response to CCK in genetically diabetic OLETF rats* / I. Tachibana, T. Akiyama, K. Kanagawa et al. // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270, N 4. — Pt. 1. — P. G730-G737.
5. *Multiple regulatory elements result in regional specificity in circadian rhythms of neuropeptide expression in mouse SCN* / R. Silver, A. I. Sookhoo, J. LeSauter et al. // *Neuroreport.* — 1999. — Vol. 10, N 15. — P. 3165-3174.
6. *Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Василенко Г. В. Изменения эндокринной части поджелудочной железы белых лабораторных крыс при сахарном диабете, адаптации к гипоксии и их сочетании (иммуноцитохимическое исследование)* // *Морфология.* — 1996. — № 1. — С. 91-94.
7. *Абрамов А. В. Вплив хронічного введення холецистокініну на функціональний стан бета-клітин підшлункової залози щурів в нормі і при експериментальному цукровому діабеті* // *Ендокринологія.* — 1997. — Т. 2, № 2. — С. 36-40.
8. *Endocrinology and metabolism* / P. Felig, J. D. Baxter, A. E. Broadus, L. A. Broadus. — N.Y.: McGraw-Hill, 1995.
9. *Pathways of Fos expression in locus ceruleus, dorsal vagal complex, and PVN in response to intestinal lipid* / H. Monnikes, G. Lauer, C. Bauer et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273, N 6. — Pt. 2. — P. R2059-R2071.

УДК 616.12-008.318-085.22-02-073.96]-092.9

М. Р. Хара

# ВПЛИВ ТРАЗИКОРУ НА ЧАСТОТУ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОКАЗНИКИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ НЕКАСТРОВАНИХ ТА КАСТРОВАНИХ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ

Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського

## Вступ

Відомо, що зміни гормонального статусу людини часто спричиняють розвиток серцево-судинної патології, порушення серцевого ритму [1], і одним із механізмів є активація адренорецепторів в умовах стресу. За даними [2], самці і самки тварин відрізняються за ступенем активації надниркових залоз в умовах фізіологічного стресу, що зумовлює кращу адаптацію самок. Різна стійкість міокарда самців і самок до дії токсичних доз адреналіну [3] є наслідком вищого контролю холінергічної ланки вегетативної нервової системи (ВНС) за діяльністю міокарда самок. Враховуючи, що одним із патогенетичних принципів протекції серця від стресорного ушкодження є застосування  $\beta$ -адреноблокаторів, нас зацікавила проблема особливостей холінергічного контролю міокарда тварин різної статі при їх застосуванні та вплив

кастрації на реактивність міокарда і ВНС.

## Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 10 некастрованих (НК) та 11 кастрованих (К) самцях ( $\sigma$ ), на 12 некастрованих та 11 кастрованих самках ( $\varphi$ ) лінії Вістар масою 170–220 г. Реакцію серця на внутрішньочеревинне (0,8 мг/кг) введення тразикору (ТР) оцінювали за динамікою ЧСС (через 5, 15, 30, 45, 60 хв, 24 год). Холінергічну регуляцію серця вивчали методом математичного аналізу кардіоінтервалограм за показниками  $M_0$ ,  $\Delta X$  та  $IH$  [4]. Кастрували тварин за методом [5]. Для статистичного аналізу користувалися критерієм Стьюдента.

## Результати дослідження та їх обговорення

Некастровані  $\varphi$  відрізнялися від НК  $\sigma$  більшим  $\Delta X$  та меншим  $IH$ , що свідчить про переважання холінергічного

впливу ВНС на ритм серця (табл. 1). Тразикор зменшив ЧСС у НК  $\sigma$  вже на 5-й хвилині на 8,4 %. Брадикардія тривала 60 хв з максимальним ефектом на 45-й хвилині. У НК  $\varphi$  зменшення ЧСС на 5-ту хвилину становило 14,1 %, далі відбулося поступове наростання, відновлення на 60-й хвилині та переважання контрольного рівня через добу. Математичний аналіз кардіоінтервалограм показав, що ТР спричинював збільшення величини  $M_0$  у НК  $\sigma$  також на 5-й хвилині, максимальну динаміку спостерігали на 45-й хвилині, а відновлення — через добу. Величина  $M_0$  у НК  $\varphi$  була більшою за контроль на 5-й та 15-й хвилині, далі спостерігали зменшення показника, проте відновлення відбулося лише через добу. Порівняння груп тварин довело, що на 45-й і 60-й хвилині та через добу величина  $M_0$  у НК  $\sigma$  була більшою, ніж у НК  $\varphi$ . Зменшення величини  $\Delta M_0$  у НК  $\sigma$  спостерігали на 5,





## Вплив тразикору на ЧСС та показники кардіоінтервалограми некастрованих самців і самок щурів

Показник	Контроль	5 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	24 год	
ЧСС	♂	467±8 <sup>1</sup>	431±11 <sup>2</sup>	430±8 <sup>3</sup>	428±8 <sup>4</sup>	423±8 <sup>5</sup>	485±7 <sup>7</sup>	
	♀	487±8 <sup>8</sup>	427±5 <sup>9</sup>	430±7 <sup>10</sup>	440±5 <sup>11</sup>	457±7 <sup>12</sup>	510±4 <sup>14</sup>	
Мо, с	♂	0,128± <sup>15</sup> ±0,003	0,138± <sup>16</sup> ±0,003	0,138± <sup>17</sup> ±0,003	0,138± <sup>18</sup> ±0,002	0,142± <sup>19</sup> ±0,003	0,136± <sup>20</sup> ±0,002	0,124± <sup>21</sup> ±0,001
	♀	0,121± <sup>22</sup> ±0,002	0,138± <sup>23</sup> ±0,002	0,138± <sup>24</sup> ±0,003	0,134± <sup>25</sup> ±0,002	0,131± <sup>26</sup> ±0,002	0,127± <sup>27</sup> ±0,002	0,117± <sup>28</sup> ±0,001
АМо	♂	23,3±0,8 <sup>29</sup>	19,1±0,7 <sup>30</sup>	22,8±1,2 <sup>31</sup>	22,2±1,1 <sup>32</sup>	19,7±1,1 <sup>33</sup>	24,8±1,0 <sup>35</sup>	
	♀	21,9±0,4 <sup>36</sup>	17,8±0,8 <sup>37</sup>	16,6±0,8 <sup>38</sup>	16,6±0,8 <sup>39</sup>	18,7±0,5 <sup>40</sup>	21,2±0,7 <sup>42</sup>	
ΔX, с	♂	0,0088± <sup>43</sup> ±0,0003	0,0111± <sup>44</sup> ±0,0004	0,0095± <sup>45</sup> ±0,0003	0,0108± <sup>46</sup> ±0,0006	0,0110± <sup>47</sup> ±0,0004	0,0110± <sup>48</sup> ±0,0008	0,0082± <sup>49</sup> ±0,0004
	♀	0,0110± <sup>50</sup> ±0,0003	0,0133± <sup>51</sup> ±0,0006	0,0133± <sup>52</sup> ±0,0010	0,0132± <sup>53</sup> ±0,0009	0,0124± <sup>54</sup> ±0,0009	0,0142± <sup>55</sup> ±0,0008	0,0098± <sup>56</sup> ±0,0004
ІН	♂	10430±550 <sup>57</sup>	6453±661 <sup>58</sup>	8967±705 <sup>59</sup>	7669±474 <sup>60</sup>	6907±602 <sup>61</sup>	12466±799 <sup>63</sup>	
	♀	8603±322 <sup>64</sup>	5016±364 <sup>65</sup>	5141±522 <sup>66</sup>	5087±435 <sup>67</sup>	6145±428 <sup>68</sup>	6333±469 <sup>69</sup>	

Примітка. P<0,05: P<sub>1-2</sub>; P<sub>1-3</sub>; P<sub>1-4</sub>; P<sub>1-5</sub>; P<sub>1-6</sub>; P<sub>8-9</sub>; P<sub>8-10</sub>; P<sub>8-11</sub>; P<sub>8-12</sub>; P<sub>8-14</sub>; P<sub>15-16</sub>; P<sub>15-17</sub>; P<sub>15-18</sub>; P<sub>15-19</sub>; P<sub>15-20</sub>; P<sub>22-23</sub>; P<sub>22-24</sub>; P<sub>22-25</sub>; P<sub>22-26</sub>; P<sub>22-27</sub>; P<sub>6-13</sub>; P<sub>7-14</sub>; P<sub>19-26</sub>; P<sub>20-27</sub>; P<sub>21-28</sub>; P<sub>29-30</sub>; P<sub>29-33</sub>; P<sub>29-34</sub>; P<sub>36-37</sub>; P<sub>36-38</sub>; P<sub>36-39</sub>; P<sub>36-40</sub>; P<sub>36-41</sub>; P<sub>31-38</sub>; P<sub>32-39</sub>; P<sub>35-42</sub>; P<sub>43-44</sub>; P<sub>43-46</sub>; P<sub>43-47</sub>; P<sub>43-48</sub>; P<sub>50-51</sub>; P<sub>50-52</sub>; P<sub>50-53</sub>; P<sub>50-55</sub>; P<sub>50-56</sub>; P<sub>43-50</sub>; P<sub>44-51</sub>; P<sub>45-52</sub>; P<sub>46-53</sub>; P<sub>48-55</sub>; P<sub>49-56</sub>; P<sub>57-58</sub>; P<sub>57-60</sub>; P<sub>57-61</sub>; P<sub>57-62</sub>; P<sub>57-63</sub>; P<sub>64-65</sub>; P<sub>64-66</sub>; P<sub>64-67</sub>; P<sub>64-68</sub>; P<sub>64-69</sub>; P<sub>57-69</sub>; P<sub>59-66</sub>; P<sub>60-67</sub>; P<sub>63-70</sub>.

45 та 60-й хвилині. У НК ♀ величина АМо була меншою за контроль протягом години спостереження і вірогідно меншою за показник НК ♂ на 30-й та 45-й хвилині і через добу. Величина ΔX у НК ♂ була більшою за контроль на 5, 45 та 60-й хвилині, у НК ♀ — протягом 60 хв спостереження і переважала показник НК ♂ на всіх етапах дослідження.

Показник ІН у НК ♂ на 5-й хвилині зменшився, на 15-й зріс, далі спостерігали зменшення, що стало вірогідним лише на 45-й хвилині, а через 24 год переважав вихідний рівень. Некастровані ♀ прореагували на введення ТР значним зменшенням величини ІН, що відновився лише через 24 год. При порівнянні груп видно, що на 15-й та 30-й хвилині та через 24 год ІН НК ♀ був вірогідно менший, ніж у НК ♂.

Проведені дослідження довели, що ♂ і ♀ відрізняються за реакцією серця та ВНС на блокування β-адренорецепторів. Для НК ♂ характерним є розвиток тривалої брадикардії. Реакція ВНС характеризується активацією вагусних впливів за рахунок змен-

шення активності центрального контуру регуляції серцем та активацією впливів на пейсмейкери міокарда, пов'язані з дихальною активністю. Проте реакція, що виникає на 5-й хвилині, змінюється подальшою активацією адренергічної ланки ВНС, про що свідчить збільшення ІН (15-та і 30-та хвилини) за рахунок активації центрального контуру регуляції серця та обмеження вагусних впливів, пов'язаних з дихальною активністю. Таку реакцію НК ♂ можна пояснити внутрішнім симпатоміметичним ефектом ТР, що доводить значну роль адренергічних механізмів у регуляції серцевої діяльності самців. Відновлення вихідного ритму серця у них характеризувалося значним напруженням регуляторних механізмів внаслідок значної активації адренергічної ланки ВНС. Некастровані ♀, незважаючи на меншу тривалість брадикардії, реагують інтенсивнішим зниженням напруженості регуляторних систем внаслідок посилення вагусного контролю за серцем при відсутності внутрішнього симпатоміметичного ефекту

ТР і, незважаючи на розвиток тахікардії на останньому етапі дослідження, величина ІН не переважала контрольний показник. Дані експериментів показали, що для самок характерне домінування парасимпатичних впливів на діяльність серця з боку ВНС, а в самців переважає адренергічний контроль, що узгоджується з даними [2].

Для з'ясування ролі статевих гормонів у чутливості міокарда до ТР аналогічні дослідження провели на кастрованих тваринах. Побачили, що К ♂ реагують тривалою брадикардією (табл. 2) у відповідь на введення ТР і більш інтенсивною (20,4%), ніж НК ♂ (8,4%) і К ♀. Інтенсивність брадикардії у К ♀ така ж, як у НК ♀, проте тривалість була більшою і ЧСС не відновилася за 24 год. Отже, зниження концентрації андрогенів збільшує чутливість β-адренорецепторів серця самців до блокуючих впливів та нівелює внутрішній симпатоміметичний ефект. Математичний аналіз серцевого ритму показав, що у К ♂ ТР спричинює значне та тривале збільшення Мо, зменшення



Вплив тразикору на ЧСС та показники кардіоінтервалограми кастрованих самців і самок щурів

Показник	Контроль	5 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	24 год	
ЧСС	♂	460±4 <sup>1</sup>	361±6 <sup>2</sup>	354±7 <sup>3</sup>	359±6 <sup>4</sup>	361±7 <sup>5</sup>	476±6 <sup>7</sup>	
	♀	507±8 <sup>8</sup>	436±12 <sup>9</sup>	424±7 <sup>10</sup>	430±8 <sup>11</sup>	432±5 <sup>12</sup>	483±7 <sup>14</sup>	
Мо, с	♂	0,130± <sup>15</sup> ±0,002	0,167± <sup>16</sup> ±0,003	0,169± <sup>17</sup> ±0,003	0,168± <sup>18</sup> ±0,003	0,167± <sup>19</sup> ±0,004	0,168± <sup>20</sup> ±0,004	0,126± <sup>21</sup> ±0,002
	♀	0,118± <sup>22</sup> ±0,002	0,140± <sup>23</sup> ±0,002	0,141± <sup>24</sup> ±0,003	0,141± <sup>25</sup> ±0,002	0,139± <sup>26</sup> ±0,002	0,139± <sup>27</sup> ±0,002	0,125± <sup>28</sup> ±0,002
Амо	♂	22,4±0,9 <sup>29</sup>	19,1±0,9 <sup>30</sup>	18,5±0,5 <sup>31</sup>	17,9±0,9 <sup>32</sup>	18,9±0,9 <sup>33</sup>	19,2±0,6 <sup>34</sup>	23,7±1,0 <sup>35</sup>
	♀	22,6±0,7 <sup>36</sup>	18,1±1,0 <sup>37</sup>	20,7±0,8 <sup>38</sup>	18,5±0,4 <sup>39</sup>	17,4±1,0 <sup>40</sup>	17,2±1,3 <sup>41</sup>	21,5±1,0 <sup>42</sup>
ΔX, с	♂	0,0100± <sup>43</sup> ±0,0006	0,0139± <sup>44</sup> ±0,0005	0,0132± <sup>45</sup> ±0,0009	0,0142± <sup>46</sup> ±0,0008	0,0135± <sup>47</sup> ±0,0007	0,0133± <sup>48</sup> ±0,0006	0,0085± <sup>49</sup> ±0,0007
	♀	0,0128± <sup>50</sup> ±0,0009	0,0122± <sup>51</sup> ±0,0009	0,0137± <sup>52</sup> ±0,0009	0,0123± <sup>53</sup> ±0,0008	0,0140± <sup>54</sup> ±0,0009	0,0130± <sup>55</sup> ±0,0010	0,0105± <sup>56</sup> ±0,0004
ІН	♂	9170±913 <sup>57</sup>	4250±325 <sup>58</sup>	4376±341 <sup>59</sup>	3851±279 <sup>60</sup>	4301±333 <sup>61</sup>	4411±286 <sup>62</sup>	10631±1020 <sup>63</sup>
	♀	7763±570 <sup>64</sup>	4821±441 <sup>65</sup>	5582±515 <sup>66</sup>	5567±385 <sup>67</sup>	4736±529 <sup>68</sup>	5437±744 <sup>69</sup>	8430±729 <sup>70</sup>

Примітка. P<0,05: P<sub>1-2</sub>; P<sub>1-3</sub>; P<sub>1-4</sub>; P<sub>1-5</sub>; P<sub>1-6</sub>; P<sub>6-7</sub>; P<sub>8-9</sub>; P<sub>8-10</sub>; P<sub>8-11</sub>; P<sub>8-12</sub>; P<sub>8-13</sub>; P<sub>8-14</sub>; P<sub>1-8</sub>; P<sub>2-9</sub>; P<sub>3-10</sub>; P<sub>4-11</sub>; P<sub>5-12</sub>; P<sub>6-13</sub>; P<sub>15-16</sub>; P<sub>15-17</sub>; P<sub>15-18</sub>; P<sub>15-19</sub>; P<sub>15-20</sub>; P<sub>22-23</sub>; P<sub>22-24</sub>; P<sub>22-25</sub>; P<sub>22-26</sub>; P<sub>22-27</sub>; P<sub>15-22</sub>; P<sub>16-23</sub>; P<sub>17-24</sub>; P<sub>18-25</sub>; P<sub>19-26</sub>; P<sub>20-27</sub>; P<sub>29-30</sub>; P<sub>29-31</sub>; P<sub>29-32</sub>; P<sub>29-33</sub>; P<sub>29-34</sub>; P<sub>36-37</sub>; P<sub>36-39</sub>; P<sub>36-40</sub>; P<sub>36-41</sub>; P<sub>43-44</sub>; P<sub>43-45</sub>; P<sub>43-46</sub>; P<sub>43-47</sub>; P<sub>43-48</sub>; P<sub>50-56</sub>; P<sub>43-50</sub>; P<sub>49-56</sub>; P<sub>57-58</sub>; P<sub>57-59</sub>; P<sub>57-60</sub>; P<sub>57-61</sub>; P<sub>57-62</sub>; P<sub>64-65</sub>; P<sub>64-66</sub>; P<sub>64-67</sub>; P<sub>64-68</sub>; P<sub>64-69</sub>; P<sub>60-67</sub>.

АМо, тривале та постійне збільшення ΔX і зменшення ІН, що свідчить про значну активацію вагусного контролю за діяльністю серця. Кастровані ♀ на введення ТР реагують збільшенням Мо, зменшенням АМо, відсутністю динаміки ΔX та тривалим зменшенням ІН, як і НК ♀. Такі зміни доводять, що посткастраційний стан характеризується збереженням вагусного контролю за діяльністю серця самок. Та, на відміну від некастрованих, у них відсутній важливий компонент цієї регуляції, а саме вагусний вплив, пов'язаний з дихальною активністю, що може обмежувати пристосувальні можливості самок, враховуючи дані [6; 7] про антиаритмічний ефект естрогенів й активацію холінергічної ланки ВНС.

Кастровані ♂ відрізнялися від К ♀ активнішою динамікою Мо та ΔX, але не відрізнялись за рівнем АМо та ІН. Зменшення рівня андрогенів сприяло більш значній активації холінергічних впливів на міокард за умови адреноблокуючого впливу. Це дозволяє стверджувати, що є контроль за чутливістю чи кількістю β-адре-

норецепторів міокарда з боку андрогенів. Зниження рівня естрогенів сприяє збільшенню тривалості брадикардичного ефекту ТР, але не змінює ефект активації холінергічних впливів. Очевидно, це ще раз доводить домінуючу роль холінергічних механізмів в регуляції серцевої діяльності самок, а адренергічних — у самців, що може відігравати значну роль в умовах розвитку патології міокарда, зумовленої гіперадреналемією. Доведення цього і є метою наших подальших досліджень.

### Висновки

1. Тразикор спричинює тривалішу брадикардію та внутрішній симпатоміметичний ефект у самців.

2. Розвиток брадикардії супроводжується активацією вагусних впливів на міокард, що має більш тривалий прояв у самок.

3. Кастрація самців значно посилює брадикардичний ефект тразикору, нівелює внутрішній симпатоміметичний ефект препарату та зумовлює більш тривалу активацію холінергічних впливів на міокард.

4. Кастровані самки реагують на введення тразикору тривалішою брадикардією при збереженні вагусного контролю за діяльністю міокарда.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Караченцев А. Н., Шварц Г. Я., Кукес В. Г. Эстрогены и инфаркт миокарда // Проблемы эндокринологии. — 1998. — № 6. — С. 49.
2. Анищенко Т. Г., Гудкова Е. В. Половые различия в чувствительности белых крыс к адреналину // Бюл. exper. биол. и медицины. — 1992. — № 6. — С. 577-579.
3. Вагусні реакції серця різностатевих тварин з міокардіодистрофіями різного генезу / В. В. Файфура, М. Р. Хара, Л. М. Сас та ін. // Вісн. наук. досліджень. — 2001. — № 3. — С. 75-76.
4. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ измененный сердечного ритма при стрессе. — М.: Наука, 1984. — 221 с.
5. Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии. — М.: Изд-во МГУ, 1968. — 375 с.
6. Кобрин И. В., Игнатова Е. Д., Балякин Ю. В. Антиаритмический эффект эстрадиола-дипропионата у животных разного пола // Бюл. exper. биол. и медицины. — 1993. — № 5. — С. 486-487.
7. Столярчук А. А., Васильева С. А., Сторожук Б. Г. Влияние вегетативной нервной системы на устойчивость желудочков сердца к фибрилляции // Физиол. журнал. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 73-76.





УДК 616.89-008.441.33-08

В. С. Бітенський, Е. В. Мельник, О. І. Панайотов, К. В. Аймедов

## КІНДЛІНГ У ПАТОГЕНЕЗІ НАРКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Проблема терапії психічних і наркологічних захворювань безпосередньо пов'язана з проникненням у причини та суттєвість цих розладів. Успішне дослідження етіопатогенетичних механізмів хвороби перетворює пошук адекватних заходів терапії зі сліпої емпірики на обґрунтовані перспективні наукові дослідження.

У більшості психічної, у тому числі і наркологічної, захворюваності відповідальність за розвиток патології лежить не на конкретному, нехай і надінтенсивному стресовому впливі, що призводить до одномоментного зриву адаптації, а на низці допорогових за своєю силою стресових впливів, що спричиняють розвиток патологічного процесу за типом кіндлінг-ефекту.

Кіндлінг-ефект полягає в тому, що різні неспецифічні подразнення (хімічні, механічні, психологічні та ін.) впливають на певні функціональні структури головного мозку і, ніби накопичуючись там до надпорогового рівня, призводять до розрядки (kindling — розпалювання), у вигляді судомних або еквівалентних психопатологічних розладів [1].

У 1978 р. Ballenger і Post запропонували модель кіндлінгу для розуміння патогенезу алкогольного абстинентного синдрому, а в 1984 р. вони запропонували детально розроблену кіндлінг-модель алко-

голізму. Суть її полягає в тому, що під час повторних абстинентних станів систематично повторюється стимуляція лімбічних структур, внаслідок якої виникає процес кіндлінгу. Посилюється реакція цих структур, ускладнюється симптоматика абстинентного синдрому, виникає і поступово стабілізується епілептиформна активність з фокусом у гіпокампі і в мигдаликах, яка розповсюджується і на інші відділи мозку і зберігається поза абстинентних станів. З'явилися праці, що показують необхідність застосування антиконвульсантів як для профілактики розвитку судомного синдрому при проведенні повторних дезінтоксикаційних заходів при алкоголізмі, так і для зниження патологічного потягу до алкоголю [2].

У якості одного з варіантів кіндлінгу розглядаються психозоподібні поведінкові порушення [3–5], в основі яких є гіперактивність дофамінергічної системи мозку і які виникають внаслідок повторного застосування дофаміноміметиків (кокаїну, амфетаміну) або електростимуляції структур мезолімбічного дофамінового шляху («дофамінергічний кіндлінг») [6; 7].

Необхідно відмітити, що мезолімбічний дофаміновий шлях є ключовою ланкою активаційної системи мозку, що відіграє одну з провідних ролей у патогенезі психічних за-

хворювань і яку назвали активаційною системою тому, що реакція активації на електроенцефалограмі (ЕЕГ) є основним показником її функціонування [8]. Тому закономірно очікувати на відображення механізмів кіндлінгу у функціонуванні активаційної системи мозку і, отже, у симптоматиці психічних розладів. Найбільш показові прояви кіндлінгу в динаміці психічних захворювань, у клінічній картині яких домінують позитивні синдроми (тривога, психомоторне збудження, галюцинації, марення), які свідчать про гіперфункцію активаційної системи мозку, — тривожних розладів, психозів при наркологічних захворюваннях, маніакально-депресивному психозі (МДП). У всіх випадках спочатку ми спостерігаємо етап підпорогових, з точки зору клініки, епізодів появи позитивної симптоматики з підвищенням рівня активності мозку.

Однак невивченою залишається участь механізмів кіндлінгу в початкових етапах захворювань, зокрема, при формуванні патологічної залежності від психоактивних речовин. Для уточнення можливості участі кіндлінгу у процесі формування патологічної залежності від психоактивних речовин були обстежені пацієнти з найбільш поширеними наркологічними захворюваннями: патологічною залежністю від нікотину, алкоголю, опіатів.



Психологічні ефекти нікотину, алкоголю, опіатів пов'язані з виділенням дофаміну в дофамінових нейронах мезокортиколімбічного шляху як відповідь на сигнали з боку активованих рецепторів (опіатних, ГАМК-БД, нікотинних) [9]. Так, зі стимуляцією мезолімбічної дофамінової системи мозку і десенситизацією нікотинних рецепторів пов'язують адиктивні механізми нікотину [10]. При тривалому (хронічному) тютюнопалінні формується патологічна залежність від нікотину з супровідним синдромом відміни [11].

### Матеріали та методи дослідження

За допомогою анкетного, клінічного, експериментально-психологічних (шкала тривоги Тейлор, методика суб'єктивної диференційованої оцінки самопочуття, активності, настрою САН), інструментального (комп'ютерна ЕЕГ) методів було обстежено чоловіків: 85 осіб з епізодичним тютюнопалінням (1-ша група) і 78 з патологічною залежністю від нікотину (2-га група). Групи були однакові за віком і станом здоров'я.

За допомогою анкетного методу визначали частоту і тривалість епізодичного тютюнопаління до формування залежності, тому що режим і параметри діючих стимулів мають істотне значення в механізмі кіндлінгу. Для виключення впливу часового фактора порівняння проводили між чоловіками 2-ї групи і особами, що епізодично вживають нікотин без патологічної залежності від нього з аналогічною тривалістю тютюнопаління віком (14,8±5,6) року. Це 40 осіб, які утворили групу 1а. Для визначення, чи є дія нікотину випадковою, додатково за допомогою означених вище методів було обстежено 50 здорових волонтерів, що епізодично вживають алкоголь; 30 осіб, які епізодично вживають опіа-

ти (без ознак фізичної залежності); 50 хворих на алкоголізм і 50 хворих на опійну наркоманію.

Динаміку активаційних процесів вивчали на основі цифрового аналізу 16-канальних електроенцефалограм (програма DX-3000), записаних:

1) у стані неспання з закритими очима;

2) у стані неспання при функціональній пробі з відкриванням очей;

3) на висоті ейфорії після прийому нікотину (з закритими очима);

4) на висоті ейфорії після прийому нікотину при функціональній пробі з відкриванням очей.

Аналізували такі характеристики: а) вклад альфа- і бета-частотних діапазонів поканально у відсотках (індекс); б) амплітуду хвиль альфа- і бета-частотних діапазонів поканально у мікрвольтах. За відношенням бета-індексу до альфа-індексу обчислювався коефіцієнт активації (КА) [12].

### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що у представників 2-ї групи період з початку паління до формування патологічної залежності становив у середньому (2,8±0,8) року з середньою кількістю паління сигарет/цигарок (18,2±4,4) штук на добу, тимчасом як у групі 1а середня кількість паління тютюнових виробів на добу вірогідно менша — 6,0±4,2. Цікаво, що аналіз патернів паління у прямих родичів-чоловіків показує аналогічний характер паління і становлення патологічної залежності або існують генетично спадкові якості нервової системи, що сприяють формуванню патологічної залежності при інших однакових умовах.

У (82,1±4,3) % обстежених з тютюнопалінням абстинентний синдром клінічно проявлявся у вигляді симптомів, що свідчать про збільшену акти-

вацію організму: неспокою, тривожності з порушенням ефективності діяльності, роздратованості, дисфорії, безсоння, труднощі з концентрацією уваги, вегетативних ознак гіперактивності організму (підвищення частоти пульсу, частоти дихання та ін.), потягу до нікотину, — які розвивалися протягом 24 год від закінчення паління і зберігалися в середньому протягом (3,5±1,7) діб. Синдром відміни у всіх обстежених 2-ї групи призводив до значного порушення функціонування у різних галузях діяльності (професійної, сімейної, соціальної).

Вищенаведенні закономірності об'єктивізуються за допомогою комп'ютерної ЕЕГ. В осіб без патологічної залежності дія нікотину призводить до десинхронізації біоритмів мозку (вірогідне зменшення альфа-індексу до 88,9 % від фону і зростання бета-індексу до 108,2 % від фону, зниження амплітуди хвиль альфа-діапазону до 71,9 % від фону і бета-діапазону до 88,3 % від фону) трохи менше вираженої, ніж реакція розплющування очей; КА зростає з 0,7±0,01 до 0,85±0,01 ( $P<0,05$ ). Розплющування очей на фоні дії нікотину спричинює подальшу редукцію альфа-ритму (зниження альфа-індексу до 70,1 % від фону і амплітуди альфа-хвиль до 60,8 % від фону) і незначну редукцію бета-діапазону — зниження бета-індексу до 105,0 % від фону і амплітуди бета-хвиль до 93,7 % від фону; КА зростає до 1,05±0,01 ( $P<0,05$ ).

В осіб з патологічною залежністю при синдромі відміни спостерігався підвищений рівень активності мозку у вигляді явищ десинхронізації ЕЕГ (вірогідно більш низькі, ніж у нормі, амплітуда альфа- і бета-хвиль, знижений альфа-індекс і підвищений бета-індекс), що можна пояснити вираженим станом потреби (потягом до нікотину), який при





всіх видах потреб супроводжується високим рівнем активності. Прийом нікотину на цьому фоні призводить до явищ синхронізації (зростання представництва амплітуди альфа-хвиль, зменшення бета-індексу) і зменшення КА з  $1,12 \pm 0,02$  у фоні до  $0,97 \pm 0,02$ , що свідчить про насичення потреби. Про специфічність даної реакції свідчить протилежна зміна характеристик ЕЕГ, що супроводжують реакцію активації при відкриванні очей на фоні синдрому відміни (редукція амплітуди та індексу альфа-хвиль). При цьому КА не змінювався і дорівнював  $1,12 \pm 0,02$ , тобто зберігався підвищений рівень активності мозку. Відкривання очей на фоні прийому нікотину призводило до спотвореної реакції активації: відзначалася характерна для реакцій активації редукція індексу й амплітуди хвиль альфа-діапазону, зменшення амплітуди хвиль бета-діапазону, але бета-індекс скорочувався до нормальних значень, а КА при цьому незначно підвищувався ( $1,00 \pm 0,02$ ).

Порівняння отриманих даних з результатами проведених експериментально-психологічних методик показало, що зростання рівня активації при епізоді паління супроводжується зниженням рівня тривоги і підвищенням настрою, активності, тимчасом як високі рівні активації мозку при синдромі відміни корелюють з високим рівнем тривоги, активності та низьким рівнем настрою і самопочуття. Зменшення рівня активації після прийому нікотину відновлювало нормальні показники, тобто нікотин, як і інші психоактивні речовини, має здатність модулювати активність головного мозку.

Отже, спостерігаються виражені ознаки активації мозку, які виникають спочатку епізодично і менш виразно (при епізодах паління), а потім і протягом певного часу з клінічно

більшим ступенем вираженості (синдром відміни), що відповідає основному принципу кіндлінгу: певна кількість підпорогових стимуляцій з подальшим «розпалюванням» у даній функціональній системі. Про участь механізмів кіндлінгу у формуванні патологічної залежності від нікотину свідчить наявність певного режиму і тривалості ніотинової стимуляції до появи «розпалювання» — гіперфункції активаційної системи мозку, що є в основі синдрому відміни і яка зникає при повторному прийомі нікотину. З цієї точки зору, другу стадію нікотинізму можна розглядати як постійний кіндлінг, прояви якого зникають при повторному палінні, яке, в свою чергу, підтримує існування кіндлінгу.

Важливою рисою кіндлінгових моделей є те, що у віддаленому періоді після закінчення стимуляції (до 6 міс і більше) у тварин виникають спонтанні прояви кіндлінгу. Подібні явища, добре відомі наркологам, ми спостерігали в обстежених, у яких через кілька місяців після спроби припинити паління без вагомої причини виникали прояви синдрому відміни, так званий псевдоабстинентний синдром.

Аналогічні закономірності простежуються при вивченні пацієнтів з патологічною залежністю від алкоголю і опіатів. Так, обстеження 50 здорових волонтерів, що епізодично вживають алкоголь; 30 осіб, що епізодично вживають опіати (без ознак фізичної залежності); 50 хворих на алкоголізм і 50 хворих на опійну наркоманію показало, що в осіб без патологічної залежності епізодична дія алкоголю і опіатів призводить до десинхронізації біоритмів мозку (вірогідне зменшення альфа-індексу до 88,9 % від фону і зростання бета-індексу до 108,2 % від фону, зниження амплітуди хвиль альфа-діа-

пазону до 71,9 % від фону і бета-діапазону до 88,3 % від фону) ( $P < 0,05$ ). В осіб з патологічною залежністю при синдромі відміни спостерігався постійно підвищений ( $P < 0,05$ ) рівень активності мозку у вигляді явищ десинхронізації ЕЕГ, що можна пояснити вираженим станом потреби (потягом до речовини, що спричинила залежність), яке при всіх видах потреб супроводжується високим рівнем активності.

## Висновки

Отже, ознаки активації мозку, які виникають спочатку епізодично і менш виражені (на етапі епізодичного прийому), існують протягом певного часу з клінічно більшим ступенем виразності (синдром відміни), що відповідає провідному принципу кіндлінгу: певна кількість підпорогових стимуляцій з подальшим «розпалюванням» у даній функціональній системі. На користь участі механізмів кіндлінгу в формуванні патологічної залежності від психоактивних речовин свідчить наявність певного ритму та тривалості стимуляції (прийому нікотину, алкоголю, опіатів) до появи «розпалювання» — гіперфункції активаційної системи мозку, що лежить в основі синдрому відміни і припиняється після повторного прийому ейфоризувальних речовин. Суттєво, що в даному разі пацієнти часто використовують інші, ніж ті, що сформувавши залежність, психоактивні речовини, що підтверджує неспецифічність кіндлінгу і пояснює високу ефективність замісної терапії.

На основі отриманих даних можна погодитися з положенням про те, що кіндлінг — це процес, який забезпечує поступове підвищення збудження мозку [4] і є патогенетичною основою формування патологічної залежності від психоактивних речовин.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая болезнь. — Одесса: Астропринт, 1999. — 276 с.
2. Альтшуллер В. Б. Антikonвульсанты как средство подавления патологического влечения к алкоголю. — М., 1996. — 14 с.
3. Adamec R., Shallow T. Rodent anxiety and kindling of the central amygdala and nucleus basalis // *Physiol. Behav.* — 2000. — Jul. 1. — N 70 (1-2). — P. 177-187.
4. Adamec R. E. Evidence that limbic neural plasticity in the right hemisphere mediates partial kindling induced lasting increases in anxiety-like behavior: effects of low frequency stimulation (quenching?) on long term

potentiation of amygdala efferents and behavior following kindling // *Brain Res.* — 1999. — Aug 21. — Vol. 839 (1). — P.133-152.

5. Russell P. S., John J. K. Self-injurious behaviour: a kindling phenomenon? // *Pediatr Rehabil.* — 1999. — Jan-Mar. — Vol. 3 (1). — P. 1-4.

6. Inhibition of amygdaloid kindling by chronic pretreatment by cocaine or metamphetamine / M. Sato, T. Tomada, M. Hikasa, S. Otsuki // *Epilepsia.* — 1980. — Vol. 21, N 2. — P. 497-507.

7. Kraus J. E. Sensitization phenomena in psychiatric illness: lessons from the kindling model // *J. Neuro-psychiatry Clin. Neurosci.* — 2000. — Summer. — N 12 (3). — P. 328-343.

8. Оленев С. Н. Конструкция мозга. — М.: Медицина, 1987. — 208 с.

9. Herz A. Neurobiological principles of drug dependence. Exemplified by opioids and psychostimulants // *Nervenarzt.* — 1995. — Vol. 66. — Suppl. 1. — P. 3-14.

10. Balfour D. J. Neural mechanisms underlying nicotine dependence // *Addiction.* — 1994. — Vol. 89, N 11. — P. 1419-1423.

11. Stolerman I. P., Shoaib M. The neurobiology of tobacco addiction // *Trends in Pharmacological Sciences.* — 1991. — Vol. 12. — P. 467-473.

12. Джебраилова Т. Д. Восприятие и воспроизведение временных интервалов у лиц с разными характеристиками альфа- и бета-ритмов // *Физиол. человека.* — 1995. — Т. 21, № 4. — С. 86-91.

УДК 616-009.7.021.1:615.211

Ю. О. Безсмертний

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ФАНТОМНО-БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

Український державний НДІ реабілітації інвалідів

Терапія фантомно-больового синдрому залишається одним із складних завдань у клініці болю [5–7]. Актуальність цієї проблеми зумовлена збільшенням кількості пацієнтів з фантомно-больовим синдромом після ампутації кінцівки, що пояснюється зростанням кількості пацієнтів із судинними захворюваннями та потерпілих у локальних воєнних конфліктах [4].

Сучасні концепції фантомно-больового синдрому пов'язують із морфофункціональними змінами як в периферично травмованому нерві, так і в центральних нейрональних структурах [1; 3]. Виникнення фантомного болю зумовлено формуванням у структурах ноцицептивної системи генераторів патологічно підсиленого збудження (ГППЗ), які є агрегатами гіперактивних клітин, що порушують інтегративну діяльність нейронів і розвивають тривалу самопідтримувальну активність. Ушкодження периферичних нервів спри-

чинює дегенерацію первинних терміналів і трансинаптичну смерть нейронів дорсального рогу з подальшим заміщенням їх гліальними клітинами, які, підвищуючи концентрацію позаклітинного калію, також сприяють утворенню ГППЗ [2]. Поряд з цим дефіцит гальмування, який виникає при ушкодженні нервів, пов'язують зі зниженням кількості опіатних рецепторів у дорсальних рогах спинного мозку і зі збільшенням вивільнення «збуджувальних» амінокислот (аспартату та глутамату) — у відповідних сегментах спинного мозку. Активуючи N-метил-D-аспартатні (NMDA) та не NMDA рецептори, «збуджувальні» амінокислоти сенситизують ноцицептивні нейрони задніх рогів і підвищують їх збудливість [8; 9]. Внаслідок цього відбувається гіперактивація нейронів як сегментарних, так і супрасегментарних рівнів болевідної системи, що свідчить про формування патологічної алгічної системи, яка є

патофізіологічною основою розвитку фантомно-больового синдрому.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 109 хворих, які скаржилися на фантомний біль. У 66 з них фантомний синдром поєднувався з місцевим. Після ампутації у 42,7 % пацієнтів була судинна патологія, в 29,7 % — травма, в 10,3 % — ускладнення цукрового діабету. Тривалість больового синдрому коливалась від 1 міс до 21 року. Більшість хворих раніше неодноразово проходили курс стаціонарного лікування з приводу фантомно-больового синдрому.

Вивчення суб'єктивних ознак та клінічного перебігу фантомного болю дозволило виявити різноманітність його проявів. Так, у 18 хворих він супроводжувався головним болем, у 13 — болем в ділянці серця, у 5 — підвищеною пітливістю, у 3 — утрудненим диханням, в одному випадку —



нудотою. У 21 хворого відмічено, що при нападі фантомно-больового синдрому в ампутаційній куксі виникають фібрилярні скорочення м'язів. На основі суб'єктивної оцінки та клінічного перебігу розроблено робочу класифікацію фантомно-больового синдрому з виділенням трьох основних форм:

1) фантомно-больовий синдром без вегетативних проявів;

2) фантомно-больовий синдром із локальними фібрилярними скороченнями;

3) фантомно-больовий синдром з вегетативними проявами:

- головний біль;
- кардіалгія;
- гіпергідроз;
- утруднене дихання;
- дисфагія (нудота).

За часом виникнення фантомно-больовий синдром розвинувся у 35 пацієнтів із першого дня після ампутації, у 44 — максимальний розвиток болю тривав до 1 тиж, у 19 — до 2 тиж. Ще 8 хворих відмітили максимальний прояв болю в терміни до 1 міс і в 3 випадках біль розвинувся до 3 міс.

Інтенсивність фантомно-больового синдрому оцінювали первинно та на етапах лікування за показниками візуально-аналогової шкали і Мак-Гіловського больового опитувальника.

Серед пацієнтів з фантомно-больовим синдромом було сформовано 3 групи спостереження по 12 хворих у кожній. До першої групи зарахували пацієнтів, які отримували фізіотерапевтичне лікування (ультразвук, електрофорез з новокаїном, ультрафіолетове опромінення кукси, змінне магнітне поле, лазеротерапію) та медикаментозну терапію (судинні препарати, антиагреганти, метаболічні препарати). Додатково цій групі пацієнтів призначалась комбінація: амітриптилін 25 мг двічі та даларгін 5 мг на добу.

Даларгін — пептидна сполука (тирозин-2-аланіл-гліцил-

фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат), до структури якої входять залишки 6 амінокислот. Належить до засобів, що регулюють метаболічні процеси. Виступає в якості штучного нейропептиду, який зменшує больову чутливість на рівні надсегментарних рецепторів болю.

До другої групи було зараховано хворих, які на фоні фізіотерапевтичного та медикаментозного лікування додатково отримували фенібут дозою 250 мг 6 разів на добу.

У третій групі фізіотерапевтичне і медикаментозне лікування доповнювалось комбінацією препаратів: фенібут 250 мг 6 разів на день та сирдалуд 2 мг 4 рази на день.

Сирдалуд — препарат, похідний імідазолу, є селективним  $\alpha 2$ -агоністом, який пригнічує викид нейротрансмітерів збудження у спіральних полісинаптичних шляхах, володіє властивостями міорелаксанта й аналгетика.

Решта 73 хворих отримували традиційне фізіотерапевтичне та медикаментозне лікування.

Ефективність терапії оцінювали протягом та наприкінці курсу фармакотерапії за допомогою вищезгаданих нейропсихічних тестів.

### Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні результатів диференційованої фармакоте-

рапії було виявлено, що комбінація препаратів амітриптилін та даларгін є найбільш ефективною у хворих з фантомно-больовим синдромом без вегетативних проявів. У 8 пацієнтів інтенсивність больового синдрому знизилася на 2/3 порівняно з вихідним рівнем, а в 2 випадках фантомний біль зник повністю (табл.1).

У пацієнтів із вегетативними проявами фантомно-больового синдрому найбільш ефективною виявилась монотерапія фенібутом. У цій групі 9 пацієнтів відмітили зменшення інтенсивності больового синдрому від 1/3 до 2/3 від вихідного рівня (табл. 2).

Комбінація препаратів фенібут і сирдалуд виявилась найбільш ефективною у пацієнтів з фібрилярною (спастичною) формою (за типом «крампі») фантомно-больового синдрому. Його характерною особливістю були вкрай болючі відчуття у відсутньому сегменті у вигляді стиснутих і вивернутих пальців та деформованої фантомної стопи, які поєднувалися з фібрилярними скороченнями м'язів у куксі. Ці явища мали негативне забарвлення і тяжко піддавалися лікуванню традиційними методами. В результаті комбінованої терапії (фенібут і сирдалуд) позитивний результат було досягнуто в 11 пацієнтів. Хворі відмічали зменшення явищ стисну-

Таблиця 1

### Результати терапії фантомно-больового синдрому без вегетативних проявів комбінацією амітриптиліну та даларгіну, n=12, M $\pm$ m

ВАШ, %		MPQ									
		SEN		AFE		EVA		TPRI		RIP	
до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після
70,5	41,5	6,2	5,8	2,7	2,3	2	1,8	10,6	9,2	25,4	18,8
$\pm 4,7$	$\pm 3,8$	$\pm 0,6$	$\pm 0,3$	$\pm 0,8$	$\pm 0,5$	$\pm 0,3$	$\pm 0,2$	$\pm 3,9$	$\pm 2,7$	$\pm 5,6$	$\pm 3,9^*$

Примітка. У табл. 1–3: ВАШ — візуально-аналогова шкала; MPQ — Мак-Гіловський больовий опитувальник; SEN — сенсорний показник; AFE — афективний показник; EVA — евалютивний показник; TPRI — індекс кількості дескрипторів болю; RIP — ранговий індекс болю; \* — вірогідність відмінностей від показників у осіб контрольної групи, P<0,05.



Таблиця 2

**Результати терапії фантомно-больового синдрому з вегетативними проявами монотерапією фенібутом, n=12, M±m**

ВАШ, %		MPQ									
		SEN		AFE		EVA		TPRI		RIP	
до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після
70,5 ±4,7	28,7 ±4,1	6,2 ±0,6	4,6 0,8	2,7 ±0,8	2,1 ±0,3	2,0 ±0,3	1,4 ±0,4	10,6 ±3,9	8,9 ±3,1	25,4 ±5,6	16,1 ±1,9*

Таблиця 3

**Результати терапії фібрилярної форми фантомно-больового синдрому комбінацією препаратів фенібут та сирдалуд, n=12, M±m**

ВАШ, %		MPQ									
		SEN		AFE		EVA		TPRI		RIP	
до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після
70,5 ±4,7	22,3 ±3,2	6,2 ±0,6	4,2 ±0,5	2,7 ±0,8	1,6 ±0,2	2,0 ±0,3	1,3 ±0,4	10,6 ±3,9	8,2 ±2,8	25,4 ±5,6	14,7 ±2,2*

того та зведеного стану пальців фантомної кінцівки, виникнення відчуття тепла в куксі, припинення фібрилярних скорочень (табл. 3)

### Висновки

Отримані результати є ще одним доказом того, що розуміння механізмів, які лежать в основі існування патологічного болю, має важливе значення для його лікування. На під-

ставі клініко-суб'єктивної класифікації фантомно-больового синдрому розроблено диференційовану фармакотерапію, яка показала кращі результати щодо усунення болю на відміну від відомих схем лікування.

Таким чином, дотримання принципів індивідуального підходу в фармакотерапії фантомно-больового синдрому дозволяє значно подовжити його ремісію.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Арманас О. В., Котов А. А. Фантомная боль как медицинская и социальная проблема // Мед. помощь. — 2001. — № 6. — С. 26-27.

2. Кершот Я. Хроническая боль и «эффект памяти» // Биол. терапия. — 1999. — № 1. — С. 27-30.

3. Кукушкин М. А. Системные механизмы развития нейрогенных болевых синдромов и их патогенетическая коррекция: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.

4. Овечкин А. М., Гнездилов А. В., Морозов Д. В. Профилактика послеоперационной боли: патогенетические основы и клиническое применение // Анестезиол. и реанимация. — 2000. — № 5. — С. 71-76.

5. Пожидаева Л. М. Неврологические изменения при длительном фантомно-болевым синдроме после ампутации нижних конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. — Л., 1976. — 19 с.

6. Решетняк В. К., Кукушкин М. Л., Овечкин А. М. Особенности измерения соматосенсорных вызванных потенциалов у пациентов с ампутированными конечностями при наличии или отсутствии фантомно-болевого синдрома // Анестезиология и реанимация. — 1996. — № 4. — С. 4-7.

7. Филтова Е. Г., Вейн А. М. Фармакология боли // Рус. мед. журнал. — 1999. — № 9. — С. 410-419.

8. Sherman R. A. Stump and phantom limb pain // Neurologic clinic. — 1989 — Vol. 7. — P. 249-264.

9. Harwood D. D. Pathophysiology and management of phantom limb pain // Gen. Hosp. Psychiatry. — 1992. — Vol. 14 (2). — P. 107-118.

УДК 617.751.6+617+758.1-072:617.735+617.731]-053.4/5

І. М. Бойчук

## ОСОБЛИВОСТІ ЗОРОВИХ ФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ З РЕФРАКЦІЙНОЮ І АНІЗОМЕТРОПІЧНОЮ АМБЛІОПІЄЮ

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

За останнє десятиліття опубліковано багато нових праць, присвячених ранній діагностиці й лікуванню амбліопії [1; 2]. Втім, серед усіх видів офтальмологічної дитячої пато-

логії амбліопія залишається однією з найчастіших причин низької гостроти зору і порушення бінокулярного зору, що, за даними різних авторів, становить 4,5–6 % випадків [3].

Відомо, що найменш тяжка форма амбліопії спричиняється рефракційними порушеннями (аметропіями). Доведено, що оптичне затуманювання за наявності амбліопії призво-





дять до звуження очних домінантних колонок клітин кори, переважно Р-нейронів, тобто шару 4А. Відповіді клітин є слабкими на високочастотні стимули і нормальними — на низькочастотні й корелюють з даними зорових викликаних потенціалів [4; 5].

*Анізотропічна амбліопія* виникає на оці з більшою за величиною гіперметропією або міопією; деякі автори пов'язують формування анізотропії з наявністю асиметрії головного мозку [6]. Виявлено порушення Р-клітин шарів кори у разі анізотропічної амбліопії, при цьому бінокулярні нейрони є частково збереженими [7; 8]. Приблизно 1/3 амбліопів — це анізотропи. Як правило, важко віддиференціювати «чисту» анізотропію від поєднаних окорухових порушень, що є необхідним для проведення своєчасного лікування.

Таким чином, дані літератури свідчать про відмінність між морфологічними і функціональними змінами, які відбуваються в клітинах кори головного мозку і супроводжують рефракційну й анізотропічну експериментальну амбліопію. Стан центрального зорового аналізатора характеризують функціональні показники сітківки і зорового нерва. Взаємодія очей на рівні підкіркових і кіркових структур визначається станом стереофункції, зумовленої перехрещенням зорових шляхів і наявністю диспаратних нейронів [1; 3]. Можна припустити, що показники вищезазначених функцій будуть різними у разі рефракційної і анізотропічної амбліопії. Рання діагностика дозволить здійснювати цілеспрямоване лікування залежно від змін зорових монокулярних функцій обох очей, що супроводжуються різною мірою порушень бінокулярного зору.

У зв'язку з вищевикладеним метою даного дослідження було вивчити особливості монокулярних і бінокулярних

функцій у дітей з рефракційною і анізотропічною амбліопією.

### **Матеріали та методи дослідження**

Проведено дослідження зорових функцій у дітей віком 5–8 років, які страждали на рефракційну (80) та анізотропічну амбліопію (70), а також у практично здорових дітей, які ввійшли до контрольної групи (20 осіб). Згідно з зазначеною метою дослідження були відібрані діти з центральною фіксацією і гіперметропічною рефракцією без наявності астигматизму. У дітей з рефракційною амбліопією різниця у рефракції між очима не перевищувала 1,5–2,0 дптр, амбліопія була двобічною, на кольоровому тесті характер зору з відстані 5 м був бінокулярний. Ступінь виразності амбліопії був середній і слабкий у 20 і 80 % випадків відповідно. У дітей з анізотропічною амбліопією різниця у рефракції між очима дорівнювала 3,5–4,0 дптр, на кольоровому тесті характер зору з відстані 5 м був бінокулярний і одночасний у 68,5 і 31,5 % випадків відповідно. Ступінь виразності амбліопії був середній і слабкий у 26,3 і 63,7 % випадків відповідно.

В усіх дітей досліджували такі монокулярні функції: гострота зору з оптимальною корекцією за таблицями Шевальєва і Орлової; рефракція статична на авторефрактометрі Хамфрі; світлова чутливість фотопічної аферентної системи (СЧФ), світлова чутливість скотопічної аферентної системи (СЧС), а також мезопічна гострота зору (МГЗ) на приладі АРП (адаптометр реєструючий напівавтоматичний); пороги сприйняття кольорів за допомогою аномалоскопа АН-59; поріг електричної чутливості за фосфеном (ПЕЧФ) і лабільність зорового нерва, тобто критична частота зникнення мерехтіння за фосфеном

(КЧЗМФ) на серійно виготовленому стимуляторі офтальмологічному КНСО-1-88 «Фосфен»; збереженість аферентного зорового шляху на макулотестері, в основі якого лежить феномен Гайдінгера [9].

Досліджували також бінокулярні функції: характер бінокулярного зору на кольоровому тесті; здатність до злиття і фузію на синоптофорі; центральний стереозір на приладі для оцінки порушень стереозору і периферичний — за тестом Ланга II; бінокулярну взаємодію у полі бінокулярного зору за допомогою розробленого способу діагностики бінокулярного поля зору [10], а також глибинний зір на щілинопаличковому апараті Беста.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Дані про стан монокулярних зорових функцій амбліопічного і парного очей у дітей з рефракційною амбліопією з гіперметропічною рефракцією наведено у табл. 1.

Порівняльний аналіз стану зорових функцій амбліопічного і парного очей виявив статистично значущі відмінності між ними тільки за показником часу мезопічної гостроти зору, який був більшим на амбліопічному оці ( $P_{2,3} < 0,05$ ). Решта відповідних показників були однаковими на обох очах або істотно не відрізнялися.

Слід зазначити, що всі показники парного ока, яке є кращим за гостротою зору, за винятком показників меж на червоний колір, електрочутливості за фосфеном, а також часу мезопічної гостроти зору, були достовірно гіршими за такі в нормі ( $P_{1,2} < 0,05$ ). На амбліопічному ж оці у нормі були значення меж на червоний колір, меж електрочутливості за фосфеном і меж за макулотестом, решта функціональних показників достовірно відрізнялися від таких у нормі ( $P_{1,3} < 0,05$ ), незважаючи на наявність легкого ступеня амбліопії.



Таблиця 1

**Стан зорових монокулярних функцій у дітей з рефракційною амбліопією, M±m**

Показник	Норма, n=20	Парне око, n=80	P <sub>1,2</sub>	Гірше око, n=80	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
Гострота зору	1,00±0,05	0,6±0,2	0,0001*	0,5±0,1	0,0001*	0,5
Рефракція, дптр	0,50±0,05	5,5±0,4	0,0001*	5,8±0,3	0,0001*	0,55
Поріг кольоро-сприйняття:						
червоний	16,1±0,3	17,70±1,58	0,5	17,0±1,0	0,3	0,5
синій	11,00±0,27	19,0±1,3	0,0001*	18,8±1,0	0,0001*	0,4
зелений	12,2±0,3	16,60±0,74	0,0001*	17,00±0,36	0,0001*	0,35
ПЕЧФ, мкА	48,40±2,01	58,2±6,4	0,4	60,5±6,9	0,06	0,5
КЧЗМФ, Гц	49,9±1,2	55,5±2,1	0,03*	54,4±1,9	0,04*	0,25
МГЗ	0,64±0,02	0,25±0,07	0,008*	0,26±0,07	0,006*	0,45
Час МГЗ, с	90,0±5,5	93,9±3,7	0,7	125,0±4,4	0,001*	0,03*
СЧФ, лог. од.	2,80±0,06	2,1±0,2	0,04*	2,10±0,12	0,04*	0,3
СЧС, лог. од.	3,98±0,09	3,15±0,06	0,002*	3,12±0,03	0,002*	0,5
Межа за макулотестом	5,64±0,20	6,7±0,2	0,03*	6,6±0,6	0,05	0,2

Примітка. В табл. 1–3: \* — P<0,05.

Таблиця 2

**Стан зорових монокулярних функцій у дітей з анізетропічною амбліопією, M±m**

Показник	Норма, n=20	Парне око, n=70	P <sub>1,2</sub>	Амбліопічне око, n=70	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
Гострота зору з корекцією	1,00±0,05	1,10±0,05	0,1	0,35±0,05	0,001*	0,001*
Рефракція, дптр	0,50±0,05	1,50±0,25	0,02*	4,56±0,27	0,001*	0,001*
Поріг кольоро-сприйняття:						
червоний	16,1±0,3	13,7±2,3	0,1	15,0±2,3	0,2	0,06
синій	11,02±0,20	12,5±2,0	0,4	12,7±1,8	0,2	0,1
зелений	12,2±0,3	12,8±1,8	0,6	12,2±1,5	0,7	0,2
ПЕЧФ, мкА	48,40±2,01	63,16±3,05	0,002*	65,8±2,3	0,01*	0,1
КЧЗМФ, Гц	49,9±1,2	54,5±3,4	0,1	50,8±3,2	0,2	0,07
МГЗ	0,64±0,02	0,46±0,06	0,04*	0,13±0,05	0,0004*	0,001*
Час МГЗ, с	90,0±5,5	197,0±3,7	0,001*	169,0±4,4	0,001*	0,001*
СЧФ, лог. од.	2,80±0,08	2,00±0,08	0,001*	2,2±0,11	0,001*	0,25
СЧС, лог. од.	3,80±0,06	3,21±0,09	0,002*	3,25±0,11	0,008*	0,56
Межа за макулотестом	5,6±0,2	6,10±0,37	0,8	6,90±0,29	0,01*	0,2

Дані про стан монокулярних функцій у дітей з анізетропічною амбліопією подано у табл. 2.

З наведених у таблиці даних видно, що між показниками амбліопічного і парного очей існують істотні відмін-

ності (P<sub>2,3</sub><0,05), а саме: гострота зору є нижчою, а рефракція вищою на амбліопічному оці; мезопічна гострота зору (МГЗ) і час мезопічної гостроти зору є нижчими на амбліопічному оці (P<0,05). Достовірних відмінностей між реш-

тою відповідних функцій за наявності анізетропії не виявлено (P>0,05).

Парне око відрізняється за всіма показниками (P<sub>1,2</sub><0,05) проти таких у нормі, крім показників гостроти зору, кольорового зору, лабільності зорового нерва, межі за макулотестом. Амбліопічне око відрізняється за всіма показниками (P<sub>1,3</sub><0,05) проти таких у нормі, за винятком показників меж на колір і лабільність зорового нерва, значення яких наближаються до таких у нормі. Так, рефракція на амбліопічному оці істотно більша, межа електричної чутливості за фосфеном більш висока, величина часу мезопічної гостроти зору більша за норму, показники межі за макулотестом є вищими, а світлової чутливості фотопічної і скотопічної аферентних систем нижчими за такі у нормі.

Результати дослідження стану бінокулярних функцій у дітей подано у табл. 3.

З наведених у таблиці даних випливає, що за наявності рефракційної і анізетропічної амбліопії бінокулярні функції достовірно відрізняються від норми за всіма показниками (P<sub>1,2</sub> і P<sub>1,3</sub><0,05). Виняток становлять такі показники: величина межі глибинного зору для близької відстані у разі анізетропічної амбліопії, яка відповідає нормі; показник межі стереозору за тестом Ланга II за наявності рефракційної амбліопії, значення якого істотно не відрізняється від такого у нормі (P>0,05), і відсутність порушень у бінокулярному полі зору за модифікованим тестом Баголіні. Рефракційна й анізетропічна амбліопія відрізняються між собою за всіма бінокулярними функціями (P<sub>2,3</sub><0,05), виняток становить тільки периферичний стереозір — середні значення межі стереозору за тестом Ланга однакові (P<sub>2,3</sub>>0,05). Стан бінокулярного зору за наявності рефракційної амб-



**Стан бінокулярних функцій у дітей  
із рефракційною і анізотропічною амбліопією, M±m**

Показник	Норма, n=20	Амбліопія		P <sub>1,2</sub> P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
		рефракційна, n=50	анізотропічна, n=45		
Фузія на синоптофорі, °:					
позитивна	12,5±2,0	3,30±0,66	7,3±0,8	0,0001* 0,001*	0,008*
негативна	6,0±1,5	2,60±0,33	0	0,001* 0,0001*	0,001*
Центральний стереозір, мм	7,5±0,3	2,3±1,2	1,15±0,40	0,02* 0,001*	0,004*
Периферичний стереозір, "	200,000 ±0,001	400,0 ±115,4	433,0 ±61,0	0,1 0,001*	0,36
Глибинний зір вдалину, мм	28,7±1,8	67,6±1,4	57,0±1,2	0,001* 0,002*	0,001*
Глибинний зір для близької відстані, мм	6,7±0,7	10,1±1,2	6,7±0,3	0,002* 0,1	0,001*
Модифікований тест Баголіні, кіл-сть поз.	3,000 ±0,001	3,000 ±0,001	1,8±0,2	0,2 0,03*	0,03*

ліопії є кращим, ніж у разі анізотропічної, про що свідчать центральні сенсорні й моторні показники бінокулярного зору: негативна фузія більша (краща), центральний стереозір — величина межі більша (краща) і бінокулярне поле зору за модифікованим тестом Баголіні є в нормі. За наявності анізотропічної амбліопії стан глибинного зору є кращим, про що свідчать більш низькі показники межі глибинного зору вдалину і для близької відстані ( $P_{2,3} < 0,05$ ). Оскільки глибинний зір включає не тільки фактор диспаратності для оцінювання глибини, а й монокулярні фактори (накладення контурів, бінокулярний паралакс тощо), можна припустити, що в разі анізотропічної монокулярні фактори глибини краще оцінюються парним оком, що забезпечує більш високу гостроту глибинного зору, ніж за наявності рефракційної амбліопії, коли на обох очах унаслідок затуманювання знижується здатність оцінювати глибину за монокулярними факторами.

Таким чином, зниження бінокулярних функцій по-різному виражається у разі рефракційної і анізотропічної амбліопії.

Нами також проведено дисперсійний аналіз у групі дітей з анізотропічною амбліопією залежно від наявності у них бінокулярного або одночасного зору. Достовірні відмінності отримано щодо показників межі стереозору за тестом Ланга II ( $F=10,2$ ,  $P=0,01$ ), тобто в групі дітей з бінокулярним зором було визначено показник межі стереозору ( $466,6 \pm 141,2$ ), який у групі з одночасним характером зору дорівнював 0. Між рештою відповідних монокулярних і бінокулярних показників відмінності в досліджуваних групах не були істотними ( $F < 10,0$ ), однак слід відзначити тенденції до набуття більш високих значень гіперметропії на амбліопічному оці ( $6,0$  дптр і більше), низькі зна-

чення ПЕЧФ обох очей ( $37 \pm 0,7$ ) і ( $43 \pm 2,0$ ) мкА, низький показник межі центрального стереозору (0), злиття на синоптофорі ( $10^\circ$  і більше) у групі дітей з анізотропічною амбліопією, які мали одночасний характер зору на кольоровому тесті, проти тих, які мали бінокулярний зір.

За рефракційної амбліопії з центральною фіксацією і гіперметропією ( $5,0$ – $6,5$  дптр) без наявності астигматизму формування сенсорних механізмів бінокулярного зору — стереозору — не порушується, що підтверджується станом бінокулярних функцій і може свідчити про збереженість диспаратних нейронів у корі головного мозку. У дітей з анізотропічною амбліопією і бінокулярним зором на кольоровому тесті центральні сенсорні механізми бінокулярного зору послаблені, що підтверджується зниженням як показників межі центрального стереозору, так і зменшенням негативної частини фузії. У групі дітей з одночасним характером зору на кольоровому тесті центральний і периферичний сте-

реозір знижений, негативна фузія відсутня, що свідчить про сенсорні центральні й периферичні порушення бінокулярного зору, а відсутність взаємодії між очима у двох трьох позиціях погляду за модифікованим тестом Баголіні свідчить про порушення моторної фузії.

### Висновки

Проведені комплексні дослідження монокулярних функцій амбліопічного і парного ока, а також бінокулярних функцій у дітей, які страждають на рефракційну й анізотропічну амбліопію з центральною фіксацією і гіперметропічною рефракцією, дозволили вперше встановити таке:

— за наявності рефракційної амбліопії функціональні показники обох очей, за винятком показника часу мезопічної гостроти зору, значення якого є більшим на оці, яке бачить гірше, не відрізняються; сенсорні функції центрального стереозору послаблені;

— у разі анізотропічної амбліопії між амбліопічним і парним оком існують відмін-





ності за показниками гостроти зору, рефракції, мезопічної гостроти зору і часу мезопічної гостроти зору; центральний стереозір послаблений, негативна фузія відсутня, а взаємодія між очима в бінокулярному полі зору є порушеною в одній з позицій погляду, що свідчить про недостатність моторної фузії.

Діти з анізетропічною амбліопією, у яких наявний бінокулярний і одночасний характер зору, на кольоровому тесті мають достовірно різний ступінь порушення центральної — ( $1,15 \pm 0,4$  проти 0) мм і периферичної — ( $466,6 \pm 141,2$  проти 0)'' стереофункцій.

Отримані дані дозволяють здійснити індивідуальний під-

хід до призначення пацієнтам плеопто-ортоптичних процедур і виду стимуляції, спрямованої на сенсорні і/або моторні бінокулярні зорові функції.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Campos E. C. Future directions in the treatment of amblyopia. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 1190.
2. Von Noorden Gunter, Campos E. Binocular Vision and Ocular motility. Theory and Management of Strabismus. — Mosby, 2002. — P. 5-18.
3. Аветисов Э. С. Содружественное косоглазие. — М.: Медицина, 1977. — С. 30-38, 101-109.
4. Шамшинова А. М., Яковлева А. А., Романова Е. В. Клиническая физиология зрения. — М.: Науч. мед. фирма МБН, 2002. — 664 с.
5. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 1996-1997, section 6. —

American Academy of Ophthalmology, 1997. — LEO. — P. 252-253.

6. *Механизмы нарушения бинокулярного синтеза при амблиопии у детей* / С. А. Небера, Л. Н. Бачалдина, И. Н. Гутник, О. А. Антипова. — Иркутск, 2001. — 116 с.

7. Hubel D. H. Exploration of the primary visual cortex 1955-78 // *Nature*. — 1982. — Vol. 299. — P. 515.

8. Wiesel T. N. Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment // *Nature*. — 1982. — Vol. 299. — P. 583.

9. Бойчук И. М., Пономарчук В. С., Храменко Н. И. Особенности центрального и периферического зрения у детей с амблиопией различного генеза // Там же. — 1994. — № 5. — С. 257-261.

10. Бойчук И. М. Центральное и периферическое бинокулярное зрение у детей с анизетропической и дисбинокулярной амблиопией // Там же. — 2001. — № 5. — С. 34-37.

УДК 618.14-002:618.5-089.888.61

Ю. П. Вдовиченко, П. М. Баскаков, О. В. Горбунова

## РЕАБІЛІТАЦІЯ ЖІНОК, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ЕНДОМЕТРИТ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика,  
Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського

### Вступ

Проблема гнійно-септичних ускладнень після операції кесаревого розтину є однією з найбільш актуальних у сучасному акушерстві. Це обумовлено зростаючою частотою абдомінального розродження з одного боку, а з другого — ростом септичної інфекції, особливо в останні роки [1-5].

Одним з найменш вирішених питань даної проблеми є віддалені наслідки перенесених ускладнень, причому як генералізованих, так і локалізованих. Нечисельні наукові розробки в цьому напрямку свідчать про те, що наслідки пuerперальної септичної інфекції виявляються протягом тривалого часу, звичайно мають персистуючий характер із незначними проміжками ремісії

[1; 5]. Це обумовлено наявністю хронічного запалення, патологічними взаємовідношеннями, які встановилися в ендокринній системі, порушеннями імунологічної толерантності, обмінних процесів і невротичними розладами [3]. Наслідком подібних порушень є тривалі страждання жінок, що, в свою чергу, призводить до зниження і втрати працездатності, дезадаптації в сім'ї, значних економічних витрат.

Все вищенаведене потребує організації диспансерного спостереження за даною групою хворих з проведенням реабілітаційних заходів, спрямованих на нормалізацію здоров'я та відновлення соціальної активності. Удосконалення диспансерного спостереження й оптимальна реабілітація жінок, які перенесли ендомет-

рит після кесаревого розтину, є одним з найбільш актуальних завдань сучасного акушерства та гінекології.

Мета роботи: знизити частоту і ступінь вираженості нейроендокринних порушень у жінок, які перенесли ендометрит після кесаревого розтину, на підставі вивчення функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної системи, гормональної функції яєчників, надниркових залоз і розробки комплексу реабілітаційних заходів.

### Матеріали та методи дослідження

У відповідності з метою та завданням нашого наукового дослідження було обстежено 40 жінок, які перенесли ендометрит після кесаревого розтину. Вони були розділені на дві гру-





пи по 20 жінок залежно від методики проведення реабілітаційних заходів (I група — загальноприйняті реабілітаційні заходи та II група — запропонована нами методика). Клініко-лабораторне обстеження проводилося впродовж 2 років з інтервалом кожні 6 міс. До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні та функціональні методи.

Результати попередніх досліджень дозволили нам розробити комплекс реабілітаційних заходів, який включав імуностимулювальну, розсмоктувальну, протиспайкову, вітамінно- та фізіотерапію у поєднанні зі спрямованою гормональною корекцією.

З імуномодуляторів використовували препарати вилочкової залози: тималін по 10 мг або нуклеїнат натрію по 1 г впродовж 10 днів кожного місяця протягом 6–12 міс. Крім того, застосовували комплекс вітамінотерапії з включенням, крім вітамінів групи В і С, вітаміну Е, що має виражений антиоксидантний ефект. Тривалість вітамінотерапії становила від 3 до 6 міс.

З-поміж фізіотерапевтичних методів використовували магнітотерапію (апарат «Полюс-1») і лазеротерапію на ділянку органів малого таза та післяопераційний рубець на передній черевній стінці. Тривалість фізіотерапії становила від 3 до 6 міс. Щодо питання про терміни початку проведення вищезазначених лікувально-реабілітаційних заходів слід відмітити, що їх розпочинали на стаціонарному етапі і продовжували на амбулаторному.

Спрямована гормональна корекція проводилась нами тільки після припинення лактації. Час її початку залежав від вираженості клінічної симптоматики й ендокринологічних змін, але не раніше як за 2–3 міс після закінчення періоду лактації.

На попередньому етапі наших досліджень у жінок з «хворобою оперованої матки» ми спостерігали два варіанти порушень, які розвиваються. Перший — гіперестрогенія в обидві фази менструального циклу на фоні недостатності лютеїнової фази та гіперпролактинемії. Другий — недостатність лютеїнової фази та гіперпролактинемії при нормальному вмісті естрогенів. У першому випадку ми застосовували препарат примолютнор (норетистерону ацетат) — синтетичне похідне природного гормону жовтого тіла — прогестерону. Дозування по 5 мг двічі з 19-го по 26-й день циклу. В другому — клімен, який є комбінованим естроген-гестагенним препаратом (у I фазу 2 мг естрадіолу валерату, а в II — 2 мг естрадіолу валерату та 1 мг ципротерону ацетату). Він використовувався з 5-го по 21-й день циклу впродовж 3–6 міс.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Виходячи з отриманих результатів, у хворих, в яких у подальшому розвивається ендометрит, відзначаються деякі специфічні клінічні особливості. Вони зводяться до того, що підвищується частота запальних процесів геніталій та екстрагенітальних захворювань, а також ускладнень вагітності і пологів. Порівняльний аналіз отриманих результатів показав, що у хворих з подальшим перитонітом рівень різних факторів інфекційного ризику на порядок вище, що має, на нашу думку, дуже суттєве значення.

Як вже зазначалося, відновне лікування хворих, які перенесли ендометрит після операції кесаревого розтину за розробленою нами методикою, розпочиналося приблизно через 3 міс після розродження. Термін гормональної корекції був пов'язаний з періодом лактації і використовував-

ся не раніше як за 2–3 міс після її припинення. Вважаємо за доцільне проводити клінічні спостереження за хворими впродовж 2 років після розродження з періодичністю кожні 6 міс. Кількість курсів відновного лікування залежала від клінічного стану хворих, але за 2 роки їх було, в середньому, 2–3 на одну жінку.

Ми виділяли такі симптоми «хвороби оперованої матки»: больовий; альгоменорея; порушення менструальної циклічності; болі при коїтусі; зміни сексуальної функції; білі, які не піддаються лікуванню; поліалергія та нейроендокринні симптоми. Як свідчать отримані нами результати, вже через 6 міс після розродження найчастіше відзначалися: больовий синдром (50,0 і 55,0 %); альгоменорея (55,0 і 50,0 %); порушення менструальної циклічності (45,0 і 40,0 %); болі при коїтусі (40,0 і 45,0 %); зниження лібідо (50,0 і 45,0 %) та порушення видільної функції (40,0 і 45,0 %). Слід зазначити, що інтенсивність перерахованих клінічних симптомів пов'язана з фазами менструального циклу і найбільша їх частота відмічена наприкінці лютеїнової фази, тобто напередодні відторгнення ендометрія. Вірогідності у показниках цих груп ми не спостерігали ( $P > 0,05$ ), що свідчить про дотримання принципу рандомізації при їх розподіленні.

Подальші наші дослідження, проведені через рік після розродження, показали переваги використаної методики відновного лікування. Так, традиційна терапія не дозволила суттєво змінити клінічну симптоматику, тому частота її тут зросла. Найбільш виражено це було з боку больового синдрому (з 50,0 до 70,0 %) і нейроендокринних симптомів (з 15,0 до 30,0 %). На відміну від цього, розроблена нами методика сприяла незначному зниженню частоти больового синдрому (з 55,0 до 45,0 %);



альгоменореї (з 50,0 до 40,0 %); порушень циклічності (з 40,0 до 30,0 %); болю при коїтусі (з 45,0 до 35,0 %) і поліалергії (з 25,0 до 15,0 %). Через 1,5 року після розродження ми отримали майже аналогічні результати. Особливий інтерес становлять дані, одержані через 2 роки після операції. Якщо в I групі в усіх випадках констатовано суттєвий ріст клінічних симптомів — у середньому на 15–25 %, то в II — спостерігалось їх зниження з такою ж закономірністю.

Ми вважали за доцільне більш змістовно зупинитися на нейроендокринній симптоматиці у жінок із «хворобою оперованої матки», оскільки цьому питанню в нашій літературі присвячено лише поодинокі публікації. При цьому ми не поділяли їх на ранні, середні та пізні, а виділили основні: втомленість; нервозність; депресія; дратівливість; порушення пам'яті; пітливість; прибавка в масі; дизуричні розлади та порушення сну.

Через 6 міс після розродження найбільш вираженими були: прибавка в масі (40,0 і 35,0 %); втомленість (30,0 і 25,0 %); порушення сну (по 30,0 %) і депресія (по 25,0 %). Як і при попередніх даних, вірогідних різниць між групами ми не спостерігали ( $P > 0,05$ ). Надалі, вже через 1 рік після розродження, ми відмічали в I групі збільшення частоти майже всіх нейроендокринних симптомів, особливо депресії (з 25,0 до 40,0 %) і порушення пам'яті (з 15,0 до 30,0 %). Порівняно з цим, у II групі через такий же термін можна було відмітити незначне зниження рівня патологічних нейроендокринних симптомів у середньому на 5 %. У наступному досліджуваному терміні (1,5 року) були отримані такі ж результати, як і через 1 рік. Більш виражені зміни частоти нейроендокринних симптомів відзначалися аж до заключного періоду досліджень — 2 роки. Застосування загальноприйнятої терапії не дозволило знизити рівень нейроендо-

кринної симптоматики. У всіх випадках вона тільки зростає, особливо деякі показники: втомлюваність (з 30,0 до 50,0 %); нервозність (з 20,0 до 40,0 %) і депресія (з 25,0 до 50,0 %). Розроблене нами комплексне відновне лікування знизило у середньому на 15,0 % частоту патологічної нейроендокринної симптоматики.

Вважаємо, що підтвердженням вищеописаних клінічних симптомів є дані радіоімунологічних досліджень. Отримані нами результати мали виражену залежність від фази менструального циклу. При обстеженні хворих через 0,5 року після розродження у I фазі менструального циклу спостерігалось збільшення вмісту естрадіолу в обох групах (до  $(535,7 \pm 32,7)$  пмоль/л;  $P < 0,05$  і до  $(540,4 \pm 33,8)$  пмоль/л;  $P < 0,05$ ); пролактину (до  $(20,8 \pm 1,9)$  мкг/л;  $P < 0,01$  і до  $(20,9 \pm 2,0)$  мкг/л;  $P < 0,01$ ) та кортизолу (до  $(409,5 \pm 29,3)$  нмоль/л;  $P < 0,05$  і до  $(411,3 \pm 30,5)$  нмоль/л;  $P < 0,05$ ) на фоні зниження ФСГ (до  $(65,5 \pm 5,9)$  пмоль/л;  $P < 0,05$  і до  $(66,7 \pm 6,1)$  пмоль/л;  $P < 0,05$ ). У II фазі циклу також відмічалось підвищення рівня естрадіолу (до  $(1251,5 \pm 97,8)$  пмоль/л;  $P < 0,05$  і до  $(1265,7 \pm 102,9)$  пмоль/л;  $P < 0,05$ ); ЛГ (до  $(109,4 \pm 9,3)$  пмоль/л;  $P < 0,01$  і до  $(110,5 \pm 10,4)$  пмоль/л;  $P < 0,01$ ); пролактину (до  $(20,5 \pm 1,4)$  мкг/л;  $P < 0,01$  і до  $(21,2 \pm 1,3)$  мкг/л;  $P < 0,01$ ); кортизолу (до  $(525,3 \pm 51,4)$  нмоль/л;  $P < 0,05$  і до  $(527,8 \pm 51,7)$  нмоль/л;  $P < 0,05$ ) і альдостерону (до  $(623,2 \pm 61,3)$  пмоль/л;  $P < 0,05$  і до  $(631,8 \pm 59,3)$  пмоль/л;  $P < 0,05$ ) на фоні зниження вмісту прогестерону (до  $(19,5 \pm 1,5)$  пмоль/л;  $P < 0,05$  і до  $(20,1 \pm 1,6)$  пмоль/л;  $P < 0,05$ ). При цьому ступінь вираженості цих порушень був ідентичний в обох групах.

Подальші ендокринологічні дослідження, які проводили через 1; 1,5 і 2 роки, свідчать про нормалізацію зазначених вище змін при використанні розробленого нами відновного лікування ( $P > 0,05$ ). На відміну від цього, при традиційній те-

рапії дані зміни ставали більш вираженими, про що свідчить зменшення коефіцієнта вірогідності до 0,01 і 0,001.

## Висновок

Як показали результати проведених досліджень, жінки, які перенесли ендометрит після абдомінального розродження, найчастіше відмічають больовий синдром, альгоменорею, порушення менструальної циклічності, біль при коїтусі, зниження лібідо і порушення видільної функції у поєднанні з нейроендокринною симптоматикою: це депресія, порушення сну, прибавка у масі та втомлюваність. Ендокринологічні зміни у жінок, які перенесли ендометрит після абдомінального розродження, характеризуються збільшенням вмісту естрадіолу, пролактину і кортизолу на фоні зниження ФСГ у I фазі, а в II — підвищенням рівня естрадіолу, ЛГ, пролактину, кортизолу й альдостерону при одночасному зниженні вмісту прогестерону. До комплексу відновного лікування жінок, які перенесли ендометрит після абдомінального розродження, необхідно включати, крім імунокорекції, вітаміно- і фізіотерапії, спрямовану гормональну терапію.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Краснопольский В. И. Эндометрит после кесаревого сечения // Инфекция в акушерстве: Сб. науч. трудов. — М., 1994. — С. 87-93.
2. Левашова И. Н. Проблема кесаревого сечения в современном акушерстве // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. — 1995. — № 3. — С. 23-31.
3. Літвінов В. В., Яким В. С., Баскаков П. М. Віддалені результати операції кесаревого розтину // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1997. — № 5. — С. 76-78.
4. Яким В. С., Літвінов В. В., Махмуд І. Ель-Дісей. Реабілітація жінок, які перенесли ендометрит після кесаревого розтину // Укр. наук.-мед. молодіж. журнал. — 1997. — № 4. — С. 63-66.
5. Яковлева Н. И., Левашова И. И. Неспецифическая профилактика гнойно-септических осложнений после кесаревого сечения и оценка ее эффективности // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. — 1995. — № 3. — С. 3-8.



## ДЕЯКІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЖІНОК ВПРОДОВЖ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ

Одеський державний медичний університет

Характерне для України погіршення демографічної ситуації, зниження народжуваності, високий рівень загальної смертності є актуальною проблемою збереження життя і здоров'я матері та дитини, забезпечення безпечного материнства. Особливо наголошується на необхідності визначення впливу різних соціально-економічних, екологічних та психологічних факторів на перебіг вагітності і пологів у жінок [6]. Останніми роками збільшилась кількість досліджень, присвячених вивченню психологічного статусу жінок у процесі фізіологічного та ускладненого перебігу гестації [1; 2; 4; 5; 8].

Попередніми дослідженнями було встановлено, що нерідко вагітність не стає для жінки періодом фізичного та емоційного розквіту [4; 5]. Навпаки, за даними професора В. В. Абрамченка, у 70 % обстежених вагітних та роділець відмічаються різноманітні зміни психічного стану [1]. Наукові дослідження, що були проведені в Інституті ПАГ АМН України, продемонстрували суттєву роль хронічного психоемоційного стресу в генезі низки акушерських ускладнень і захворювань [2]. Однак існуючі літературні дані не відповідають на питання про первинність виникнення психологічних та емоційних проблем під час вагітності. На нашу думку, перш ніж оцінювати особливості психоемоційних реакцій пацієнток, що спричиняють патологічний перебіг вагітності, слід визначити особливості психоемоційного стану здорових жінок впродовж фізіологічної вагітності.

Метою нашої роботи було визначити психоемоційний стан здорових жінок впродовж фізіологічної вагітності.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення вказаної мети нами проведено клініко-психологічне обстеження 20 жінок, які були визнані практично здоровими. Усі вони не мали гінекологічних і соматичних захворювань, прийняли рішення про настання вагітності і готувалися до неї.

Вперше усі пацієнтки пройшли обстеження під час підготовки до вагітності. З метою уніфікації отриманих даних жінок обстежували у II фазі менструального циклу (I обстеження). Після настання вагітності впродовж її фізіологічного перебігу ті ж самі жінки проходили повторне обстеження: до 12 тиж (II обстеження — 15 жінок); 13–21 тиж (III обстеження — 15 пацієнток); 22–28 тиж (IV обстеження — 10 вагітних); 29–32 тиж (V обстеження — 15 вагітних); 33–36 тиж (VI обстеження — 15 осіб); 37–39 тиж (VII обстеження — 20 вагітних).

У процесі обстеження вивчали скарги пацієнток, загальний і спеціальний анамнез, об'єктивні показники перебігу вагітності. Особливу увагу звертали на скарги вегетативно-емоційного характеру (дратівливість, відчуття серцебиття, загальна слабкість, пітливість та ін.). Клініко-психологічні методи дослідження полягали у визначенні ступеня реактивної та особистісної тривожності за Спілбергером — Ханіним, а також у вивченні характеру самооцінки жінок за методикою «Самопочуття, ак-

тивність, настрій» (САН) [1; 3; 7]. Отримані під час клініко-психологічного дослідження дані вираховували і порівнювали за допомогою пакета стандартних статистичних програм "Statistica". При цьому визначали середні значення, їх помилку та стандартне відхилення кількісних і якісних показників, порівнювали одне з одним, встановлювали наявність кореляційних зв'язків між ними.

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених жінок становив  $(23,70 \pm 0,23)$  року. За цим показником пацієнтки різних клінічних груп не розрізнялися ( $P > 0,05$  для усіх порівнянь).

Вегетативно-емоційні скарги відмічали пацієнтки усіх груп. Однак питома вага частоти скарг у різні періоди була неоднаковою (таблиця). Так, найчастіше скарги турбували жінок у першому триместрі вагітності (II обстеження — 7–12 тиж вагітності), а також у 29–32 тиж вагітності (V обстеження).

Вважаємо, що даний факт пояснюється особливостями процесів адаптації у перелічені терміни вагітності. Так, відомо, що у I триместрі (до 12 тиж) починаються адаптаційні зміни жіночого організму до вагітності, перебудова діяльності усіх органів і систем з метою забезпечення потреб матері і плода під час вагітності. Інший термін (29–32 тиж) — відомий як період найбільшого навантаження на серцево-судинну систему вагітної. Можливо, що деяке збільшення частоти скарг вегетативно-емоційного характеру у цей період пов'язано із





## Психоемоційні характеристики здорових жінок впродовж фізіологічної вагітності

Групи	n	Вегетативно-емоційні скарги	Тривожність		САН		
			ОТ	РТ	Самовідчуття	Активність	Настрій
До вагітності	20	0,15±0,08	39,00±1,34	42,1±1,7	4,20±0,09	3,90±0,14	4,10±0,15
7–12 тиж	15	0,60±0,12*	40,40±1,56	48,3±1,2*	3,40±0,13*	3,20±0,12*	3,40±0,16*
13–21 тиж	15	0,20±0,06	41,40±1,23	38,5±1,2	5,30±0,11*	5,20±0,11*	5,20±0,16*
22–28 тиж	10	0,20±0,13	42,40±2,37	39,5±1,9	5,40±0,17*	5,30±0,12*	5,30±0,18*
29–32 тиж	15	0,50±0,13*	41,10±1,66	39,2±1,4	6,10±0,10*	5,30±0,09*	5,50±0,17*
33–36 тиж	15	0,20±0,11	41,30±1,23	38,5±1,1	5,50±0,13*	5,30±0,08*	5,50±0,17*
37–39 тиж	20	0,10±0,07	40,00±1,47	38,6±1,1	5,80±0,14*	5,30±0,08*	5,40±0,13*

Примітка. \* — вірогідна різниця із показником до вагітності.

максимальним навантаженням на серцево-судинну систему та гемодинаміку вагітних жінок. Однак для того, щоб робити більш точні висновки, необхідно подальше порівняння отриманих даних із основними показниками гемодинаміки.

Важливою особистісною характеристикою є тривожність жінки. Розрізняють тривожність як індивідуальну характеристику чи рису характеру людини (особистісна тривожність — ОТ) і тривожність, як реакцію на ситуацію, емоційний стан (реактивна, ситуаційна тривожність — РТ). Згідно з даними літератури, ОТ — відносно стійка індивідуальна характеристика людини, що дає уявлення про її схильність сприймати ситуацію як загрозу самооцінці, самоствердженню, престижу чи реагувати на ситуацію проявами стану тривожності (Спілбергер, 1984). На відміну від попередньої риси, РТ — це ситуативний стан тривоги, що характеризується неприємними емоціями напруження, занепокоєння, заклопотаності. Саме РТ супроводжується активацією вегетативної нервової системи і оцінюється як емоційна реакція на психотравмуючу ситуацію.

Проведений аналіз показав, що середні значення ОТ до настання фізіологічної вагітності і впродовж неї перебували у межах середнього показника рівня тривожності (31–45 балів). Як видно із поданих

значень, показник, що вивчався, не відрізнявся від такого у різні терміни гестації. Середній показник РТ у здорових жінок до вагітності також перебував у межах середніх значень тривожності (42,1±1,7). Однак у I триместрі фізіологічної вагітності він вірогідно збільшувався до 48,3±1,2, що свідчило про високий рівень тривожності (46–80 балів). У процесі подальшого прогресування фізіологічної вагітності показник РТ вірогідно не відрізнявся від такого до вагітності.

З метою оцінки психічного стану жінок використана одна із найпоширеніших методик — САН. Вона вважається однією із чутливих оцінок динаміки психічного стану пацієнток і полягає у суб'єктивній оцінці жінками таких параметрів як самопочуття, активність та настрої. Середні значення вказаного тесту у наших пацієнток до настання вагітності виявилися нижчими від нормативних показників, що свідчать про задовільне самопочуття, активність та настрої (від 5 до 5,5 для кожної характеристики). Іншими словами, у процесі підготовки до вагітності здорові жінки оцінили своє самопочуття, активність та настрої нижче за задовільні. У I триместрі вагітності перелічені показники були вірогідно нижчими від таких до вагітності ( $P < 0,05$  для всіх груп порівнянь). Останнє свідчило про зниження самооцінки

вагітних жінок за всіма трьома показниками. У подальшому впродовж фізіологічної вагітності відмічалась чітка тенденція до кращого сприйняття свого стану жінками. Так, із 13 до 28 тиж гестації вагітні жінки оцінювали свій стан як задовільний за всіма трьома критеріями. Після 29 тиж і до пологів респонденти відмічали підвищення самопочуття та настрою при збереженні стабільним показника активності. У цілому показники САН впродовж фізіологічної вагітності були вищими за аналогічні показники до вагітності. Слід зазначити, що максимально високі значення за критерієм самопочуття пацієнтки відмітили у 29–32 тиж вагітності, саме тоді, коли в них частіше відмічалися вегетативно-емоційні скарги та у 37–39 тиж перед пологами.

### Висновки

Результати проведеного дослідження дозволяють констатувати, що фізіологічна вагітність супроводжується деякими змінами психоемоційного стану здорових жінок. У I триместрі (7–12 тиж) відмічається збільшення частоти скарг вегетативно-емоційного характеру (підвищена дратівливість, відчуття серцебиття, загальна слабкість, пітливість та ін.), зростання показника реактивної тривожності (високий рівень тривожності — 48,3±1,2) на фоні зниженої самооцінки





вагітними жінками (самопочуття, активності та настрою). Подальше прогресування фізіологічної вагітності характеризується середніми значеннями реактивної тривожності, високою самооцінкою за всіма трьома критеріями САН. У термінах гестації 29–32 тиж відзначено підвищення частоти скарг вегетативно-емоційного характеру на фоні максимально високих значень самопочуття пацієнток. Перед пологами (37–39 тиж) жінки знову відмітили високі значення самопочуття при стабільних показниках активності та настрою.

Перелічені особливості демонструють психоемоційну адаптацію жінок до вагітності, що забезпечує її фізіологічний перебіг. На нашу думку, отримані дані потребують посилення психологічної підтримки вагітних жінок впродовж I три-

местру вагітності, що дозволить здійснити профілактику порушень адаптації у подальшому. Ці дані потребують подальшого аналізу, порівняння їх із показниками адаптації в інших регуляторних системах впродовж фізіологічної та ускладненої вагітності. Останнє дозволить покращити прогнозування та ранню діагностику основних ускладнень вагітності — гестозу, загрози переривання вагітності, фетоплацентарної недостатності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Абрамченко А. А.* Психосоматическое акушерство. — СПб.: СО-ТИС, 2001. — 320 с.
2. *Значення* хронічного психоемоційного стресу у виникненні та розвитку прееклампсії / С. П. Писарева, С. М. Янюта, В. Б. Ткаченко та ін. // ПАГ. — 1999. — № 3. — С. 83-86.
3. *Кабанов М. М., Личко А. Е., Смирнов В. М.* Методы психологи-

ческой диагностики и коррекции в клинике. — М.: Медицина, 1983. — С. 62-74.

4. *Каплун И. Б.* Психические состояния при нормальном и осложненном течении беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, НИИ им. Д. О. Отта. — СПб., 1995. — 22 с.

5. *Коваленко Н. П.* Психологические особенности и коррекция эмоционального состояния женщины в период беременности и родов: Автореф. дис. ... канд. псих. наук. — СПб., 1998. — 22 с.

6. *Лукьянова О. М.* Безпечне материнство — важливий профілактичний напрямок в охороні здоров'я матері та дитини // Здоровье женщины. — 2003. — № 1 (13). — С. 4-9.

7. *Практическая психодиагностика: Методики и тесты / Под ред. Д. Я. Райгородского.* — Самара, 1998.

8. *Чеботарева И. С.* Динамика состояния эмоционально-мотивационной сферы пациенток с осложненной беременностью в процессе позитивной психотерапии // Вестн. новых мед. технологий. — 2001. — Т. VIII, № 1. — С. 45-48.

УДК 618.145-006.5:577.122.8-055.26

А. І. Гоженко, В. Г. Дубініна, С. І. Доломатов, А. І. Рибін

## МОЛЕКУЛИ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Гіперпластичні процеси ендометрія посідають одне з провідних місць за частотою виникнення з-поміж усіх захворювань органів репродуктивної системи у жінок фертильного і перименопаузального віку. Частота виявлення даної патології у хворих із наявністю маткових кровотеч в анамнезі становить 60–70 % [1–3; 9].

Незважаючи на те, що останнім часом особлива увага приділяється питанням етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія, консервативні методи лікування даної патології у жінок ре-

продуктивного віку, що є нині в арсеналі клініциста, не дають обнадійливих результатів [1; 3; 8; 9]. Характерними особливостями «сучасних» гіперпластичних процесів ендометрія є часті рецидиви, поява резистентних до гестагенних препаратів форм, «помолодшання» даної патології. Тим актуальнішим є пошук нових прогностичних критеріїв і патогенетичних механізмів розвитку даної патології [1; 2].

До молекул середньої маси (МСМ) зараховують продукти розпаду білків і нуклеопро-теїдів — токсини, що мають масу від 500 до 5000 Да. Останнім часом більшість вітчиз-

няних і зарубіжних авторів висловлюють припущення про те, що МСМ є продуктами нормального обміну речовин в організмі людини, однак збільшення їх рівня пов'язують із посиленням їх утворення в тканинах із подальшим виходом у кров. При деяких патологічних станах рівень МСМ корелює з тяжкістю стану хворих і може бути показником ступеня ендотоксикозу [4; 5; 7].

### Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз 84 клінічних випадків гіперпластичних процесів ендометрія, з яких у 34 (40,5 %) пацієнток



була виявлена проста залози-ста гіперплазія, у 31 (36,9 %) — залозисто-кістозна, у 19 (22,6 %) хворих — атипова гіперплазія ендометрія. До групи контролю увійшли 30 практично здорових жінок. Середній вік обстежених становив 35,5 року. Молекули середньої маси визначали в плазмі крові та в піхвових змивах обох груп жінок за методом В. В. Ніколайчука та співавторів і наводили в одиницях оптичної густини (о. о. г.) [6]. Взяття матеріалу проводили за 2–3 дні до передбачуваного терміну менструації. Для одержання піхвового змиву використовували 10 мл 0,9%-го розчину хлориду натрію, отримуючи при цьому від 7 до 8 мл змиву. Обробка отриманих даних проводилася за допомогою стандартних статистичних методик.

### Результати дослідження та їх обговорення

Індекс маси тіла в основній групі становив 28,7, що перевищує аналогічний показник у групі контролю (23,4). Середній вік появи менархе коливався в межах 11–15 років, тимчасом як у групі контролю коливання становило 12–13,5 років. У 61 (72,6 %) пацієнтки основної групи в анамнезі були порушення менструальної функції: менометрорагія (41,6 %), гіперполіменорея (27,4 %), альгоменорея (4,8 %), ювенільні маткові кровотечі (9,5 %). Більше 3 штучних абортів у анамнезі мали 32 (38 %) пацієнтки основної групи, пологи великим плодом (більше 4 кг) були у 26 (30,9 %) хворих, що вірогідно вище аналогічних показників у групі контролю (4 (13,3 %) і 3 (10 %) відповідно). Із супровідної гінекологічної патології міома матки була у 46,4 % випадків (39 хворих), хронічні запальні захворювання придатків матки — в 51,2 % випадків (43 хворих), ерозія шийки матки — в 36,9 % (31 пацієнтка), безплідність відмі-

чалася в 27,4 % випадків (23 хворих).

Тривале використання ВМС (більше 3 років) без перерви відмічалася у 17 (20,2 %) хворих основної групи, тимчасом як у групі контролю даний факт відзначено лише в 1 жінки (3,3 %). Що ж до супровідної соматичної патології, то у 32,9 % (27) хворих на гіперпластичні процеси ендометрія були порушення функції щитоподібної залози як у бік підвищення, так і в бік зниження її активності. Серед пацієнток основної групи 34 (40,5 %) мали різні захворювання молочної залози, в тому числі мастит (3,6 %), мастопатію (28,6 %), масталгію (8,3 %). Внаслідок проведеного детального генеалогічного анамнезу було виявлено, що 63 % (53 пацієнтки) мали онкологічно або гінекологічно обтяжений генеалогічний анамнез, порівняно з 6 (20,0 %) жінками з групи контролю. При порівнянні особливостей статевої функції жінок обох груп (вік початку, регулярність статевого життя), шкідливих звичок і професійних шкідливостей вірогідних відмінностей виявлено не було.

На другому етапі дослідження з обох груп були виключені жінки, які мали в анамнезі або на момент дослідження як гінекологічні, так і екстрагенітальні захворювання запального генезу. При довжині хвилі 254 нм середня концентрація МСМ у плазмі крові хворих із гіперпластичними процесами ендометрія становила (238,4±0,4) о. о. г., тимчасом як у контрольній групі вона дорівнювала (194,4±0,4) о. о. г. Дослідження вмісту МСМ у плазмі крові пацієнток основної групи при довжині хвилі 280 нм показало, що середній рівень МСМ дорівнював (126,2±0,3) о. о. г., вірогідно перевищуючи такий у контрольній групі — (48,8±0,2) о. о. г. (таблиця).

Потім ми провели порівняння отриманих даних із показ-

Таблиця  
Рівень МСМ у плазмі крові та піхвових змивах досліджуваних жінок, о. о. г., М±m

Довжина хвилі, нм	Основна група, n=84	Контрольна група, n=30
Плазма крові		
254	238,4±0,4	194,4±0,4
280	126,2±0,3	48,8±0,2
Піхвові змиви		
254	240,8±0,3	181,2±0,2
280	48,8±0,2	21,0±0,3

никами концентрації МСМ у піхвових змивах жінок обох груп. Отримані значення корелювали з такими, отриманими при дослідженні плазми крові: при довжині хвилі 254 нм концентрація МСМ у піхвових змивах хворих із гіперпластичними процесами ендометрія становила (240,8±0,3) о. о. г., тимчасом як у групі практично здорових жінок цей показник дорівнював (181,2±0,2) о. о. г.

При довжині хвилі 280 нм середній рівень МСМ в основній групі становив (48,8±0,2) о. о. г., що також вірогідно вище аналогічного показника в контрольній групі — (21,0±0,3) о. о. г. Слід відмітити, що при аналізі кожного конкретного випадку найбільш високий рівень МСМ відмічався у хворих із гіперпластичними процесами ендометрія, що мали обтяжений генеалогічний анамнез. Ця обставина дуже цікава з точки зору сучасних поглядів на провідну роль генетичного фактора в розвитку даної гінекологічної патології.

Таким чином, у хворих репродуктивного віку з наявністю гіперпластичних процесів ендометрія відзначається підвищення рівня МСМ як у плазмі крові, так і в піхвових змивах. З одного боку, цей факт може свідчити про більшу вираженість синдрому метаболічної інтоксикації, індикатором якого загальноновизнані МСМ. З другого боку, враховуючи переоцінку поглядів на функції



MCM останнім часом, отримані дані наводять на думку про значущість MCM у механізмах розвитку даної патології. Безсумнівно, необхідне подальше більш глибоке вивчення функціональної активності MCM в організмі, а також можливості їх використання в якості прогностичного маркера при гіперпластичних процесах ендометрія.

Таким чином, при гіперпластичних процесах ендометрія у жінок репродуктивного віку відмічається зростання концентрації середніх молекул у плазмі крові, особливо MCM 280, які є продуктами розпаду білків із високим вмістом ароматичних амінокислот. Ця обставина, безумовно, вказує на появу ознак ендогенної інтоксикації у жінок із гіперпластичними процесами ендометрія.

Однак зміна їх концентрації у плазмі крові ще не свідчить про джерело їх утворення і не виключає можливості зменшення виведення MCM із організму. Значною мірою на ці питання відповідають результати визначення MCM у піхвових змивах. По-перше, аналогічно показникам плазми крові, виявлено підвищення їх концентрації. По-друге, як і в плазмі крові, більше зростали MCM 280 зі збереженням такої ж кратності збільшення. Зреш-

тою, їх абсолютна концентрація в піхвових змивах суттєво перевищує таку, що виявляється в плазмі крові, з тієї причини, що при отриманні піхвових змивів рідина розводиться не менше ніж у 6–7 разів. Необхідно відмітити, що абсолютні величини MCM особливо значні, а дана фракція якраз і пов'язана з розпадом нуклеопротейдів. Про те, що збільшення MCM має скоріш за все маткове походження, свідчить і той факт, що концентрації інших кінцевих продуктів азотистого обміну — сечовини та креатиніну — в усіх хворих перебували в межах фізіологічної норми і становили  $(5,9 \pm 0,1)$  і  $(56,3 \pm 0,1)$  мкмоль/л відповідно. Отже, підвищення рівня середніх молекул не пов'язано зі зміною функціонального стану печінки та нирок.

На підставі вищесказаного можна стверджувати, що матка відіграє важливу роль у збільшенні рівня середніх молекул у плазмі крові в жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія. Очевидно, гіперплазія ендометрія супроводжується одночасним підсиленням протеолізу в клітинах слизової оболонки матки. Можливо, даний факт відображає підсилення апоптозу частини клітин ендометрія як компенсаторно-

го процесу в ендометрії, що виникає у відповідь на розвиток гіперпластичних процесів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Антипова С. В. Передракові захворювання і рак ендометрія: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Харків: держ. мед. ун-т, 2001.
2. Запорожан В. Н. Акушерство і гинекологія: В 2-х кн. — К.: Здоров'я, 2001. — 820 с.
3. Запорожан В. М., Цегельський М. Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. посібник. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.
4. Нагоев Б. С., Габрилович М. И. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии // Клини. лабор. диагностика. — 2000. — № 1. — С. 9-11.
5. Средние молекулы и их фракции при астраханской риккетсиозной лихорадке / А. А. Николаев и др. // Там же. — 1999. — № 6. — С. 41-42.
6. Способ определения «средних молекул» / В. В. Николайчук, В. М. Моин, В. В. Кирковский и др. // Лабор. дело. — 1991. — № 10. — С. 13-18.
7. Осипович В. К., Тупикова З. А., Маркелов И. М. Сравнительная оценка экспресс-методов определения средних молекул // Там же. — 1987. — № 3. — С. 221-224.
8. Ambros R. A. Simple hyperplasia of the endometrium: an evaluation of proliferative activity by Ki-67 immunostaining // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2000. — Vol. 19 (3). — P. 206-211.
9. Relevance of ER to the development of endometrial hyperplasia and adenocarcinoma / K. Kato et al. // Breast Cancer. — 1999. — Vol. 6 (4). — P. 312-319.

УДК 617.731-002+616.832-004.2

М. Г. Матюшко, М. М. Прокопів, Н. С. Турчина

## РЕТРОБУЛЬБАРНИЙ НЕВРИТ ЯК ПОЧАТКОВИЙ ПРОЯВ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

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

Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресуюче захворювання центральної нервової системи, при якому, в першу чергу, страждає мієлінова оболонка провідних шляхів. Клінічна картина цього захворювання дуже мінлива навіть у

одного і того ж пацієнта в різні періоди захворювання, що досить часто призводить до діагностичних помилок, особливо на ранніх стадіях захворювання.

В останні десятиріччя у клінічну практику введено метод магніторезонансної томографії

(МРТ), який допомагає діагностувати багато захворювань центральної нервової системи, в тому числі й РС. Відомі критерії діагнозу РС Ч. Позера (1983), які найбільш широко застосовуються в світі, що включають результати МРТ





головного мозку та імунологічні зміни у спинномозковій рідині.

Тимчасом клінічна картина захворювання у кожного конкретного пацієнта є вирішальною для визначення як діагнозу, так і лікувальної тактики.

Початок захворювання на РС частіше буває моносимптомним. Розсіяний склероз може проявлятися чутливими, руховими, координаційними розладами, ураженням черепних нервів тощо. Серед черепних нервів, що втягуються в патологічний процес, на першому місці є зоровий нерв. Процесу демієлінізації при РС підлягають, головним чином, еволюційно молоді нервові структури, у тому числі і не перехрещені волокна зорового нерва. Слід зазначити, що зоровий нерв не можна зараховувати до периферичних, бо він є справжньою білою речовиною мозку, обгорнутий, як і головний мозок, трьома мозковими оболонками [4].

Ще у 1889 р. W. Uthoff звернув увагу на наявність зорових розладів на ранніх стадіях РС. Пізніше було відмічено, що зміни з боку зорового аналізатора у хворих на РС спостерігаються досить часто і коливаються від 71 до 100 % [2]. Зорові розлади, як перші прояви РС, становлять від 34 до 40 %.

Частота ураження зорового нерва у хворих на РС, за даними різних авторів, коливається від 60 до 75 %. Ретробульбарний неврит (РН) як єдиний симптом РС становить від 12 до 17 %, як початковий — 17–34 % випадків.

Зв'язок між РН та РС остаточно не з'ясовано, тому вивчення цієї проблеми залишається актуальним і сьогодні.

У літературі існує тенденція зараховувати РН до групи демієлінуючих захворювань. За результатами імунологічних досліджень, ця точка зору набула деякого теоретичного обґрунтування, яке доводить, що

РН і РС — це різні прояви одного й того ж процесу. При цьому першопричина і характер ураження можуть бути одними і тими ж як при ураженні зорових нервів, так і при РС. Якщо ж цьому процесу не сприяють спадкова схильність і порушення генів імунітету, то хвороба не розвивається.

Метою нашого дослідження було: 1) зазначення частоти дебюту розсіяного склерозу ретробульбарним невритом; 2) підтвердження зв'язку між наявним ретробульбарним невритом і розвитком розсіяного склерозу; 3) зазначення критеріїв ранньої діагностики РС у хворих на РН зорових нервів та корекція цих розладів.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Проведено аналіз 176 історій хвороб хворих з вірогідним діагнозом РС, які лікувалися в неврологічних відділеннях МКЛ № 4 у 2001–2002 рр. Хворі були віком від 16 до 54 років, жінок — 84 (47,8 %), чоловіків — 92 (52,2 %). Давність захворювання становила від 1,5 до 25 років. З церебральною формою було 12 (7 %), спінальною — 8 (4,5%), церебро-спінальною — 72 (88,5 %) хворих. З ремітуючим перебігом було 29 (16,5 %), первинно-прогресуючим — 20 (11,3 %), вторинно-прогресуючим — 127 (72,2 %) хворих. Стадія загострення спостерігалася у 115 (65,3 %), ремісія — у 61 (34,7 %) хворого. З II ступенем тяжкості було 38 (21,5 %) пацієнтів, з III — 123 (70 %), з IV — 12 (6,8 %), з V — 3 (1,7 %) осіб.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Зниження гостроти зору офтальмологи констатували у 124 (70,4 %) хворих. Зоровими розладами (різке зниження гостроти зору, появою «туману» перед очима) захворювання починалось у 94 (53,3 %) пацієнтів.

Збліднення скроневих половин чи тотальне знебарвлення дисків зорових нервів виявили у 160 (90,9 %) осіб, з них: з одного боку — у 46 (26,1 %), з обох — у 130 (79 %) хворих, у 38 (21,6 %) пацієнтів РС дебютував РН.

Серед 38 хворих, у яких РС починався РН, жінок було 14, чоловіків — 24. У 4 чоловіків до появи клінічних проявів РС відмічався повторний РН. У однієї жінки протягом 7 років РН повторювався чотири рази, впродовж 8 років відчувала себе здоровою і лише через 15 років після першого РН у 40-річному віці розвинулась розгорнута клінічна картина РС.

З-поміж 38 хворих, у яких РС дебютував РН, існує деяка вікова залежність. Так, на РН (вперше) у віці до 20 років захворіли 18 пацієнтів (47,3 %), від 20 до 30 років — 14 (36,8 %), від 30 до 40 — 6 (15,9 %). За даними наших досліджень, РН після 40 років не виявлявся (це не означає, що люди після 40 не страждають на РН). Більшість людей захворіли на РН у віці до 20 років (18). У більшості з них (10) клінічна картина РС розвинулась через 1–3 роки, ще у шести — через 4–6 років, але у двох хворих захворювання розвинулося лише через 13 років.

Як видно з наведеного прикладу, лише через 13 років після першого перенесеного РН у хворого з'явилися ознаки ураження пірамідних шляхів та розлади глибокої чутливості.

Виписка з історії хвороби № 12708 хворого В., 1964 р. н. (37 р.), який перебував на лікуванні в I неврологічному відділенні МКЛ № 4 з 12.11.01 по 26.11.01 з діагнозом: розсіяний склероз, церебро-спінальна форма, ремітуючий тип перебігу, III ступінь тяжкості, стадія нестійкої ремісії.

При надходженні хворий скаржився на частий головний біль, запаморочення, зниження





гостроти зору, слабкість у нижніх кінцівках, хиткість при ході.

Вважає себе хворим з 1985 р., коли через тиждень після ЗЧМТ з'явилося різке зниження гостроти зору на правому оці. Лікувався в офтальмологічному відділенні з діагнозом: РН. Розвинулась атрофія диска зорового нерва. У 1985, 1986, 1987 рр. — повторні курси лікування в офтальмологічному відділенні. У 1990 р. зір відновився. У 1992 р. сталося раптове зниження гостроти зору на ліве око. Лікувався в офтальмологічному відділенні з діагнозом: РН. Виписаний з покращанням. До 1998 р. почував себе здоровим.

У 1998 р. стан здоров'я різко погіршався: з'явилися головний біль, запаморочення, хиткість при ході. Була проведена МРТ (3.08.98) № а-7906 — в тім'яно-потиличних ділянках візуалізуються поодинокі осередки високоінтенсивного сигналу в  $T_1$ ,  $W$  діаметром до 3 мм (осередки демієлінізації).

У неврологічному статусі: емоційна лабільність. Горизонтальний ністагм при крайніх відведеннях. Позитивний симптом Марінеску — Родовичі з обох боків. Рефлекси з верхніх кінцівок,  $D>S$ , колінні полікінетичні,  $D>S$ , ахіллові підвищені,  $D=S$ . Клонуси надколінків і стоп. Черевні рефлекси не викликаються. Позитивний симптом Штрюмпелля з двох боків, Бабінського — справа. Хиткість у позі Ромберга при закритих очах. Зниження вібраційної чутливості на ногах до 5–7 с.

Висновок окуліста: часткова атрофія дисків зорових нервів з обох боків.

У більшості хворих, які перенесли РН у віці від 20 до 30 років (а таких було 14), клініка РС розвивалася поступово протягом кількох місяців (10 хворих), у 3 хворих цієї групи через 3 роки, а ще у однієї пацієнтки — лише через 15 років. Це були хворі віком від 17 до 54 років, з них — 9 жінок та

5 чоловіків. У 11 хворих РН виник вперше в житті, у 3 — повторно через 2 тиж, 6 міс та 2 роки після першого випадку. Захворюванню передували катаральні явища (4 хворих), герпетична інфекція (1 пацієнтка), пневмонія (1 хвора), психотравми (3 особи), у решти 5 хворих — причин, що передували захворюванню, не виявлено. Починався РН з раптової втрати зору у 3 хворих, зі зниження зору — в 11 пацієнтів, яке було поступовим. При цьому у 9 хворих вражався лівий і у 5 — правий зоровий нерв.

При зборі анамнезу 10 хворих інших скарг, крім зниження зору, не висловлювали. Троє пацієнтів скаржилися на періодичні парестезії в ділянці грудної клітки та кінцівок, одна хвора — на періодичну слабкість ніг. Незважаючи на мінімальні скарги цих хворих, у більшості з них (9 осіб) у неврологічному статусі виявлялася мікросимптоматика. Дані неврологічного обстеження подано у табл. 1.

Хворих, у яких РН розвинувся після 30 років, було не-

багато (всього 6 осіб), розгорнута клінічна картина РС у них розвинулася через 1–3 роки.

Наведемо ще один приклад:

Виписка з історії хвороби № 3192. Хворий Ч., 1978 р. н. (22 роки), перебував на лікуванні з 14.03.01 по 30.03.01 з діагнозом: розсіяний склероз, цереброспінальна форма, ремітуючий тип перебігу, III ступінь тяжкості.

Надійшов до стаціонару зі скаргами на зниження гостроти зору на праве око, слабкість у правій руці, нижніх кінцівках, більше — у правій.

Захворів 2 роки тому (у 22 роки). Захворювання почалося з болю за правим оком та зниженням гостроти зору. Лікувався в очному відділенні. Зір відновився, біль зник. Через рік почав знижуватися зір на ліве око. З 10.01.01 по 18.01.01 лікувався в очному відділенні ЦМКЛ з діагнозом РН. Гострота зору відновилася.

Через 2 міс з'явилися вищезазначені скарги, і хворий надійшов для стаціонарного лікування до неврологічного відділення.

Таблиця 1

**Результати неврологічного обстеження хворих з ретробульбарним невритом зорового нерва**

Розлади	Кількість хворих
Рухові розлади:	
зниження (асиметричне) черевних рефлексів	9
відсутність черевних рефлексів	5
пожвавлення глибоких рефлексів	9
анізорефлексія	6
клонуси стопи	1
зниження підошовних рефлексів	5
патологічні стопні рефлекси	3
центральний парез 7-ї пари	6
Чутливі розлади:	
парестезії	2
зменшення вібраційного чуття	6
Координаторні розлади:	
горизонтальний ністагм	3
легка інтенція при координаторних пробах (ПНП)	4
позитивна проба на адаїдохокінез	4
Тазові розлади:	
імперативні позиви до сечовипускання	1



У неврологічному статусі: асиметрія носогубних складок. Позитивний симптом Марінеску — Родовичі зліва. Рефлекси з верхніх кінцівок помірної жвавості D=S. Черевні рефлекси не викликаються. Колінні і ахіллові — підвищені D>S. Підвищений м'язовий тонус у нижніх кінцівках за спастичним типом; м'язова сила в них знижена до 3 балів. Позитивні патологічні рефлекси екстензорної групи з обох боків. Знижена вібрацій-

на чутливість на ногах до 7 с. Хиткість у позі Ромберга при закритих очах. Мозочкових розладів не виявлено.

Проведено МРТ головного мозку (22.11.00). У паренхімі головного мозку в ділянці базальних ядер, променистого вінця, семіовальних центрів, перивентрикулярно біля передніх, задніх рогів і тіл латеральних шлуночків, у лівій чотиригорбиковій половині, мості визначаються множинні осередки демієлінізації без чітких

контурів гіперінтенсивні в T<sub>1</sub> і T<sub>2</sub>, розміром від 2 до 7 мм.

Імунограма № 913 (від 24.11.00). Підвищення рівня Т-супресорів. Знижений Т-клітинний імунітет. Підвищений вміст імунних комплексів.

Як видно з виписки історії хвороби, вже після першого перенесеного РН були зміни на МРТ і в імунограмі (табл. 2), які зараховують до діагностичних критеріїв РС, але скарг у хворого не було. Після повторного РН на другому оці з'явилися ознаки ураження пірамідних шляхів та провідників глибокої чутливості.

Чутливість методу МРТ настільки висока, що деякі дослідники вважають його «золотим стандартом» діагностики [3]. Але у більшості випадків осередки, виявлені при МРТ, не віддзеркалюють ні ступінь неврологічного дефіциту, ні стадію патологічного процесу. З другого боку, багатоосередкове ураження головного мозку не завжди є відображенням демієлінізуючого процесу. Крім того, у 5 % спостережень виявляються невізуалізовані форми РС, який визначають лише клінічно [5]. Подібне розходження між клінічними та МРТ параметрами дістало назву «клініко-радіологічний парадокс» [1].

Враховуючи дані неврологічного обстеження та зміни на очному дні, хворим було проведено МРТ головного мозку в демієлінізуючому режимі (табл. 3), КТ головного мозку, а також проведено імунологічні дослідження крові.

Згідно з діагностичними критеріями Ч. Позера (1983), ми визначали діагноз хворим як «можливий РС». Розцінюючи стан хворих як початкові прояви РС, призначали лікування із включенням вітамінотерапії, нейропротекторів, вазоактивних десенсибілізуючих препаратів, імуномодуляторів, а також дексаметазону ретробульбарно.

Таблиця 2

**Результати нейроімунологічних досліджень крові**

Результати досліджень	Кількість хворих
Функціональна недостатність Т-лімфоцитів	
зменшення кількості Т-хелперів	6
збільшення кількості Т-супресорів	7
низький хелперно-супресорний коефіцієнт	6
Зміни кількості імуноглобулінів	
підвищення IgG	6
підвищення IgM	6
Підвищення сенсibiliзації нейтрофілів до ОБМ, NSE	7
Підвищення рівня аутоантитіл до тканинних антигенів	6
Підвищення рівня антитіл до вірусу герпесу (I і II типу):	
IgG	5
IgM	1
до ЦМВ:	
IgG	2
IgM	—
до вірусу Енштейна — Барра:	
IgG	2
IgM	—
до токсоплазми гондії:	
IgG	—
IgM	—

Таблиця 3

**Результати МРТ дослідження головного мозку**

Локалізація осередків	Розміри, мм	Кількість осередків	Кількість хворих
Без змін			1
Осередки в паренхімі головного мозку:			
субкортикально (лобна, тім'яна, скронева частки)	4–8	Множинні	5
у семіовальних центрах	3–7	«	6
перивентринально	2–10	«	6
осередки в гемісферах мозочка	2–8	«	4
осередки в стовбурі мозку	2–3	1	1



## Висновки

1. Чим триваліше спостереження за хворими, які перенесли РН, тим більша вірогідність виявлення РС.

2. Більшість пацієнтів, які перенесли РН до 20 років, через 1–3 роки хворіють на РС.

3. Серед хворих на розсіяний склероз РН як дебют захворювання частіше зустрічається у чоловіків.

4. Пацієнтам, які захворіли на РН, враховуючи, що досить часто (14,8 %) це захворювання є моносимптомом початку РС, доцільно призначати об-

стеження та диспансерне спостереження в невропатолога, а також проводити допоміжні методи обстеження: МРТ головного мозку, яка є найінформативнішим методом; імунологічне дослідження крові, за необхідності — ліквору для своєчасної верифікації дебюту РС.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алифирова В. М., Орлова Ю. Ю., Команденко Н. И. Роль нейровизуализационных методов исследования в диагностике рассеянного склероза. — СПб., 2001. — С. 10-11.

2. Бубнова Г. Я., Мзюкова В. М. Состояние зрительного анализато-

ра при рассеянном склерозе // Актуальные вопросы нейрохирургии и неврологии: (Сб. статей). — Ростов н/Д, 1975.

3. Воробейчик Г., Пати Д. В. Магнитно-резонансная томография при рассеянном склерозе // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1999. — № 12. — С. 53-57.

4. Новохатский А. С. Особенности диагностики, клиники и лечения воспалительных заболеваний зрительного нерва в детском возрасте // Офтальмол. журнал. — 1985. — № 6. — С. 321-325.

5. Noseworthy J. H. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis // Nature. — 1999. — Vol. 399. — P. 40-47.

УДК 616.711-018.3-002.16-036.82 616-07:612.1/.2.015.3:615.838

А. В. Паненко

# ТЯЖКІСТЬ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І РІВНІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ НАПРУЖЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ, ЩО ДИФЕРЕНЦІЮЮТЬСЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОГО САНОГЕНЕТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ В УМОВАХ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛІКУВАННЯ

Одеський державний медичний університет,  
Клінічний санаторій ім. В. П. Чкалова

Визначення тяжкості патологічного процесу та рівень функціональної напруженості окремих систем організму [1] є одним із головних критеріїв призначення корекційно-реабілітаційних процедур на санаторно-курортному етапі реабілітації [2]. Як правило, вирішення цього завдання обмежується можливостями діагностичної бази та коротким терміном санаторно-курортного лікування [6].

З упрощенням у практику нових автоматизованих методів дослідження з'являється можливість удосконалення діагностичного пошуку, його прискорення, зменшення собівартості, більш повного охоплення контингенту, що пере-

буває на санаторно-курортному лікуванні [5].

## Матеріали та методи дослідження

З цією метою нами застосовано метод поліфункціонального саногенетичного моніторингу, а саме спіроартеріокардіоритмографія (САКР) [4; 5]. Нагадаємо, що цей метод в експресному режимі реєстрації дозволяє визначити й оцінити стан серцево-судинної, дихальної та вегетативної систем. На підставі аналізу результатів саногенетичного моніторингу ми визначали рівень функціональної обтяженості систем конституції, скорочувальної функції міокарда, вегетативного забезпечення серцевої

діяльності, підтримання артеріального тиску, вегетативної та барорефлекторної регуляції артеріального тиску, вегетативного забезпечення функції дихання, гемодинаміки, які поділялись на збалансований, достатній та напружений.

На етапі медичної реабілітації нами обстежено 817 осіб чоловічої та жіночої статі з різною патологією віком від 13 до 80 років, що надійшли на санаторно-курортне лікування. На попередньому етапі дослідження нами, залежно від основного захворювання, всі пацієнти були розподілені на 10 нозологічних груп: 1) без чітко визначеного діагнозу; 2) захворювання опорно-рухового апа-



рату (ОРА); 3) захворювання серця; 4) захворювання судин; 5) вегетативні розлади; 6) захворювання верхніх дихальних шляхів (ВДШ); 7) ендокринні захворювання; 8) захворювання кишково-шлункового тракту (КШТ); 9) автоімунні захворювання; 10) інші захворювання (переважно хронічні запальні процеси репродуктивної сфери). Розподіл пацієнтів за групами подано у табл. 1.

Відразу зазначимо, що дві останні групи порівняно з іншими помітно менш референтно значущі як за кількістю спостережень, так і за гетерогенністю наявних у них захворювань. Слід також відзначити особливості 1-ї групи. До її складу увійшли переважно особи, що проходили курс так званих загальнооздоровчих заходів. Разом із тим, чіткому поняттю групи здорових осіб ця група не відповідає, через те що у більшості осіб цієї групи спостерігалися не досить чіткі ознаки, переважно нейрогенного походження. Тому правильніше цю групу визначати як менш патологічно обтяжену порівняно з іншими.

Для визначення функціонального напруження залежно від рівня клінічної обтяженості з метою оцінки рівня клінічної обтяженості нами були прийняті такі критеріальні оцінки: 1) у клінічному анамнезі зазна-

чено лише діагноз основного захворювання (мінімальна обтяженість); 2) основне захворювання супроводжує додатковий патологічний процес (припустима обтяженість); 3) основне захворювання супроводжує два і більше патологічних процеси (підвищена обтяженість).

Нагадаємо, що через специфіку добору в санаторно-курортній практиці більшість пацієнтів перебували в неактивній чи малоактивній стадії захворювання, що, природно, обмежувало можливості диференціації ступеня клінічної обтяженості основного захворювання вище того рівня, який відповідає зазначеним критеріям. Крім того, чисельний склад окремих референтних груп не завжди дозволяв диференціювати всі три критеріальні рівні, через що в окремих випадках ми повинні були 1-шу і 2-гу підгрупи поєднувати. Зрештою, у досить чисельній групі пацієнтів із патологією ОРА варіанти третього рівня обтяженості практично були відсутні, тому ми обмежилися порівняльним аналізом тільки 1-го і 2-го рівнів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл пацієнтів різних нозологічних груп з урахуванням клінічної обтяженості пе-

ребігу основного патологічного процесу відповідно до функціонального напруження у визначених раніше системах подано у табл. 2.

Слід зазначити, що апріорний нормологічний розподіл показників відповідає популяційній залежності між рівнями зрушення, як 50:40:10, де кожний із рівнів визначається потраплянням окремого показника до коридорів обмежених напівсигмальними відхиленнями у бік збільшення або зменшення показника [3].

Як бачимо з табл. 2, в осіб з ураженням ОРА (до цієї групи потрапили переважно особи з остеохондрозом хребта) мінімального ступеня обтяженості рівень функціонального напруження у всіх досліджених системах майже не виходить за межі апріорного. Певне зростання напружених станів у хворих на остеохондроз хребта спостерігається при більш клінічно обтяжених варіантах.

Відзначається незначне напруження переважно за рахунок зниження частоти зустрічальності збалансованих станів у системах регуляції скорочувальної функції міокарда, вегетативного забезпечення серцевого ритму, підтримки артеріального тиску і його вегетативної та барорефлекторної регуляції. Звичайно, зазначені критерії функціональної диференціації при різних ступенях клінічно ускладнених остеохондрозів хребта не набувають такого ступеня вираження, щоб говорити про чітку скорельованість, але й характер клінічної обтяженості двох порівнюваних варіантів мінімальний. Як варіант компенсації у даному випадку можна розглядати перерозподіл показників вегетативного забезпечення дихання. До того ж важливо наголосити, що диференціація прослідковується по 6 з 8 використаних моніторингових критеріїв. З певною вірогідністю можна стверджувати, що у функціо-

Таблиця 1  
Розподіл обстеженого контингенту залежно від основного діагнозу

Нозологічна група	Кількість спостережень	
	абс	%
Без чітко встановленого діагнозу	41	5
Захворювання ОРА	167	20
Захворювання серця	95	12
Судинні захворювання	81	10
Вегетативні розлади	236	29
Захворювання ВДШ	79	10
Ендокринні захворювання	38	4
Захворювання КШТ	39	5
Автоімунні захворювання	17	2
Інші захворювання	24	3
Разом	817	100





Розподіл функціональної напруженості залежно від клінічного перебігу захворювань різних нозологічних груп, %

Нозологічна група та її клінічна обтяженість	Досліджувана система та рівень її функціонального напруження																				
	Конституція			Скорочення серця			Вегетативне забезпечення серця			Підтримка артеріального тиску			Вегетативне забезпечення артеріального тиску			Вегетативне забезпечення дихання			Гемодинаміка		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Захворювання ОРА: мінімальна припустима	53	46	1	50	49	1	76	24	0	43	48	9	49	49	2	37	58	5	46	45	9
	52	41	7	42	58	0	50	47	3	33	59	8	29	71	0	47	53	0	44	44	12
Захворювання серця: мінімальна і припустима підвищена	42	42	16	30	68	2	44	49	7	49	40	11	23	73	4	36	64	0	47	42	11
	40	48	12	38	58	4	35	56	9	33	48	19	30	63	7	32	60	8	50	38	12
Захворювання судин: мінімальна припустима підвищена	40	52	8	52	48	0	44	56	0	52	36	12	41	47	12	41	59	0	44	52	4
	40	52	8	52	48	0	42	58	0	26	60	14	40	40	20	27	55	18	26	68	6
	40	54	6	32	65	3	46	46	8	35	49	16	21	66	13	36	54	10	25	70	5
	55	38	7	41	58	1	45	53	2	32	55	13	40	58	2	45	52	3	44	45	11
Вегетативні розлади: мінімальна припустима підвищена	48	43	9	41	58	1	48	52	0	38	49	13	38	59	3	46	54	0	54	40	6
	54	23	23	27	73	0	45	55	0	43	43	14	32	68	0	37	47	16	32	68	0
	59	32	9	50	50	0	51	43	6	46	54	3	38	43	8	50	48	7	48	52	4
Захворювання ВДШ: мінімальна припустима підвищена	44	52	4	52	48	0	44	56	0	47	53	0	43	57	0	50	43	7	38	51	11
	47	35	18	41	59	0	65	29	17	28	60	12	38	54	8	28	72	0	35	47	18
Ендокр. захворювання: мінімальна і припустима підвищена	57	33	10	43	57	0	38	52	10	42	29	29	33	67	0	54	46	0	30	70	0
	29	53	18	30	70	0	35	65	0	23	41	36	23	77	0	33	59	8	48	33	19
Захворювання КШТ: мінімальна припустима	53	41	6	41	59	0	50	50	0	41	53	6	50	50	0	40	60	0	59	35	6
	27	73	0	32	68	0	30	64	6	41	50	9	15	77	8	38	54	8	59	23	18
Автоімунні захворювання: без урахування обтяж.	59	35	6	29	71	0	53	41	6	41	53	6	50	50	0	42	58	0	35	59	6
	56	44	0	46	50	4	35	57	8	22	65	13	45	44	11	37	58	5	37	50	13

Примітка. 1 — збалансований рівень функціонального стану; 2 — достатня функціональна напруженість; 3 — виражена функціональна напруженість.

нальній напруженості остеохондрозів головне місце належить дискоординації регуляторних процесів серцевих і судинних функцій.

У пацієнтів із серцевими захворюваннями в міру зростання ступеня клінічної ускладненості основного процесу закономірно зростає внесок напружених станів, що досягають майже 50 % частоти зустрічальності. Необхідно звернути увагу на те, що у хворих з мінімальним і припустимим рівнями обтяженості лише за однією з досліджених систем, а саме системою підтримки артеріального тиску, відзначається розподіл, наближений до апріорного, за всіма іншими системами — переважає достатнє напруження. Найбільш функціонально напружені — системи скорочувальної функції міокарда, вегетативного забезпечення підтримки артеріального тиску та гемодинаміки. Зі зростанням клінічної обтяженості у даній нозологічній групі відзначається чітка негативна динаміка з боку систем вегетативного забезпечення серцевої діяльності, підтримки артеріального тиску та вегетативного забезпечення дихання. Певний (можливо, компенсаторний) перерозподіл — у системах вегетативного забезпечення артеріального тиску та скорочувальної функції міокарда.

Аналізуючи результати поліфункціонального моніторингу у нозологічній групі з судинними захворюваннями, слід звернути увагу на таке. Незалежно від ступеня клінічної обтяженості даної групи, відзначається зростання (порівняно з апріорним) виразних функціональних напружень у системах підтримки артеріального тиску та його вегетативного забезпечення, яке вірогідно збільшується з підвищенням ступеня клінічної обтяженості. Цікаві результати отримані в системі вегетативного забезпечення дихання. Так, у групі

з мінімальним клінічним обтяженням відзначається певний перерозподіл у бік достатніх функціональних напружень за відсутності виразних. У групі з припустимою клінічною обтяженістю відзначається значний перерозподіл з появою виражених напружень і зменшенням внеску збалансованих станів. У групі ж із підвищеною обтяженістю функціональний стан системи вегетативного забезпечення дихання стабілізується на певному рівні з достатнім напруженням даної системи. Відповідно до рівня клінічної обтяженості, відбувається перерозподіл функціональних напружень у системі регуляції скорочувальної функції міокарда, які найбільш виражені (за рахунок достатніх напружень) при підвищеному рівні клінічної обтяженості.

Розглядаючи результати дослідження у нозологічній групі з вегетативними дизрегуляціями, ми звернули увагу на той факт, що при мінімальній клінічній ускладненості відзначається значний перерозподіл у системах підтримки артеріального тиску та гемодинаміки, причому у другій — за рахунок виразних напружень. За жодною із досліджених систем, окрім конституції, розподіл напружень не наближається до апріорного. Зі зростанням клінічної обтяженості у цій нозологічній групі зростає функціональне напруження в стані конституції та вегетативному забезпеченні функції дихання, при одночасному перерозподілі напружень у системі гемодинаміки за рахунок збільшення достатніх.

При захворюваннях ВДШ, як і у вищезгаданих нозологічних групах, клінічна обтяженість помітно корелює зі зростанням функціонально напружених станів. Але щодо диференціації функціональних напружень, саме у цій групі, особливо при значній клінічній обтяженості, найбільш різко знижується внесок

збалансованих станів у системі регуляції дихання (що найбільш очікувано) і зростає внесок напружених станів у системах вегетативного забезпечення серцевого ритму, гемодинаміки, підтримки артеріального тиску та конституції.

Нозологічна група з ендокринною патологією включала всього 38 спостережень. На відміну від попередньої групи при наявності ендокринної патології, навіть при мінімальній клінічній обтяженості, відзначаються помітні функціональні перерозподіли в окремих системах, і насамперед: у системах вегетативного забезпечення ритму серця, артеріального тиску і гемодинаміки. На особливу увагу заслуговує той факт, що система регуляції периферичного кровообігу навіть при мінімальній клінічній обтяженості майже у кожного 3-го пацієнта відрізняється вираженим функціональним напруженням. Подібного не було у жодній іншій нозологічній групі. При мінімальній клінічній обтяженості напружений функціональний стан за всіма системами реєструється у 50 % пацієнтів, що не відзначалось при одній іншій нозології.

Особливістю напружень при підвищеній обтяженості є найбільш високі рівні функціональної дизрегуляції за станом конституції, гемодинаміки і підтримки артеріального тиску. Це свідчить про достатню функціональну диференціацію більш та менш клінічно ускладнених варіантів ендокринної патології.

У групі хворих із захворюваннями КШТ (39 спостережень) варіанти зі значною клінічною обтяженістю не реєструвалися, через що ми порівнювали функціональний стан тільки мінімальної та припустимої клінічної обтяженості. Примітною рисою цієї групи є те, що перший із них є функціонально найбільш збалансованим та гранично наближеним



до нормологічно зваженої популяції. Разом з тим, такого перерозподілу у функціональному стані вивчених систем, який спостерігається при мінімальному та припустимому рівнях клінічної обтяженості, не зареєстровано у жодній із нозологічних груп. Основними системами, в яких наростає рівень функціональної напруженості, є: стан конституції, вегетативне забезпечення серцевого ритму, артеріального тиску та дихання, а також гемодинаміки. Причому, якщо в останній — за рахунок збільшення виразно напружених станів, то в інших — за рахунок достатніх напружень.

Дві нозологічні групи (автоімунна патологія та інші захворювання) представлені найбільш репрезентативними вибірками (17 і 24 спостережень відповідно). Звичайно, диференціація внесків клінічної обтяженості при нечисленному складі цих груп утруднена. Разом з тим, як видно з табл. 2, за сукупними критеріями загальносистемних і внутрішньосистемних напружень ці групи диференціюються не тільки одна від одної, але й від усіх оптимальних за кількістю спостережень нозологічних груп. Насамперед, за загальносистемними напруженнями група з іншими захворюваннями (в основному до складу цієї групи увійшли пацієнти з хронічними запаленнями репродук-

тивних органів) трохи перевищує поліфункціональну напруженість групи з автоімунними захворюваннями, але разом з тим не досягає рівнів напруженості в інших групах. Основний функціональний симптомокомплекс у групі «інші захворювання» представлений сполученням напружень у системах регуляції кардіоритму, периферичного кровообігу, дихання та гемодинаміки. При автоімунних захворюваннях помітне сполучення напружень у системі скорочувальної функції міокарда і гемодинаміки (за рахунок достатніх напружень). Щодо клініки автоімунних патологій напруження, то саме в цих системах воно найбільш очікуване.

### Висновки

Важливим елементом проведеного поліфункціонального аналізу є та обставина, що прогнозовані порушення детектуються на рівні початкових нерізно виражених дисфункцій, які можуть бути ефективно скориговані адресатними методами санаторно-курортної реабілітації. Іншими словами, поліфункціональний саногенетичний моніторинг дозволяє вирішувати проблеми ранньої преморбідної діагностики, що принципово важливо для успішної санаторно-курортної реабілітації.

Зрозуміло, що встановлені закономірності при різних за-

хворюваннях обґрунтовують корекційно-реабілітаційні заходи, спрямовані на адресатне зниження напружень у перелічених регуляторних системах.

Таким чином, дослідження, проведені в умовах санаторно-курортного лікування за допомогою поліфункціонального саногенетичного комплексу, дозволили визначити та встановити певні диференціації у тяжкості перебігу патологічних процесів у осіб з окремими нозологіями залежно від їх клінічної обтяженості, що має беззаперечне значення для адресатної медичної реабілітації.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний. — М., 1997. — 172 с.
2. Иванов Е. М. Актуальные вопросы восстановительной медицины. — Владивосток: Изд-во ДВГАЭУ, 2001. — 204 с.
3. Комаров Г. Д., Кучма В. Г., Носкин Л. А. Полисистемный саногенетический мониторинг. — М.: МИПКРО, 2001. — 342 с.
4. Паненко А. В., Романчук О. П. До питання нормування результатів дослідження варіабельності артеріального тиску // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 2 (76). — С. 66-67.
5. Паненко А. В., Романчук О. П. Передумови та можливості практичного застосування комплексного дослідження функціонального стану організму пацієнтів під час санаторно-курортної реабілітації // Мед. реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2003. — № 1. — С. 30-33.
6. Пономаренко Г. Н. Физиотерапия и курортология в вопросах. — СПб.: Изд-во ВМА, 2000. — 308 с.

УДК 618.14-006.6:575

О. П. Пересунько, Р. В. Сенютович, І. Г. Завадовська, С. А. Цинтар

## ОЦІНКА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН У РОДИНАХ ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

У структурі злоякісних пухлин у жінок рак ендометрія (РЕ) посідає третє місце, а темпи зростання показників захворюваності на РЕ значно вищі, ніж при інших злоякісних пухлинах репродуктивних органів

у жінок [1]. Встановлено також, що за останні 20 років кумулятивний ризик захворюваності на РЕ збільшився на 93,5% [1; 5]. За даними довготривалого прогнозу, на початку нового сторіччя в більшості розвинених

країн світу в структурі захворюваності жіночого населення РЕ посяде перше місце, як це вже спостерігається в США [5; 7]. В Україні протягом 1 року помирає кожна вперше виявлена хвора. Особливостями ендометріокарциноми є





метріальної карциноми є довготривалий прихований перебіг та її гормонозалежність. Неабияку роль у генезі РЕ відіграє спадковий фактор [2; 3; 4; 8].

Так, результати генетичного дослідження хворих на РЕ в Чернівецькому регіоні [3; 4] та Київській області [2] показали конкретний вплив генетичних факторів на етіологію цього захворювання — відповідно 11,6 та 45,6 %. У хворих на РЕ спостерігається агрегація того ж захворювання в родинах, а також інших онкологічних захворювань, частіше гормонозалежних [1; 7; 9].

Діагностика РЕ досить пасивна: у більшості хворих діагноз визначається при клінічних симптомах — кровотечах в пре- та менопаузі [1; 5]. Тому актуальною та конче необхідною є розробка математичних моделей розрахунку конкретного ризику у того чи іншого члена родини, в якій зареєстровано випадок захворювання на РЕ. За даними літератури, такі дослідження практично відсутні.

Метою нашого дослідження стало обмеження рекурентного ризику виникнення злоякісних новоутворень у нащадків в родинах хворих на РЕ на основі вивчення особливостей та закономірностей розподілу онкопатології.

### Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження були дані клініко-генеало-

гічного обстеження 482 жінок, хворих на рак ендометрія, які мешкають у м. Чернівці та області. Особливу увагу приділяли збиранню повних відомостей про родичів пробандів I ступеня споріднення, позаяк вони були основою для проведення генетико-математичного аналізу. Зібрані генеалогічні дані вносили у спеціально розроблені анкети. Сегрегаційний аналіз у вибірці обтяжених пухлинами пацієнтів, а саме в «мультиплекс» родинах, проводили за методом Холдена для урізаної реєстрації сибсів [6]. При підготовці даних до сегрегаційного аналізу розподіл хворих родичів проводили за ознаками: рак ендометрія (РЕ); рак жіночої репродуктивної системи (РЖРС); злоякісні новоутворення різного генезу (ЗН) як ознака. При цьому враховували тип ураження батьків: здоровий — здоровий (N — N), здоровий — хворий (N — A) та хворий — хворий (A — A).

Генетико-математичний аналіз здійснювали за допомогою комп'ютерної системи, застосовуючи пакет програм, розроблених у лабораторії генетики Наукового центру психічного здоров'я АМН Росії [6].

### Результати дослідження та їх обговорення

Клініко-генеалогічний аналіз родоводів 482 пробандів, хворих на РЕ, виявив, що в 13 родинах (2,69 %) це захворювання виявлялося у родичок

пробанда I та II ступеня споріднення двічі та більше разів (табл. 1). У 49 хворих на РЕ (10,16 %) виявлено по одній родичці зі злоякісними пухлинами цієї локалізації. Часто в родинах з-поміж найближчих родичів реєструвалися хворі на рак інших органів жіночої репродуктивної системи та шлунково-кишкового тракту. Цікаво, що тільки у 261 родоводі хворих на РЕ (54,14 %) була відсутня агрегація злоякісних пухлин.

Генетико-математична перевірка особливостей розподілу раку ендометрія у родовах хворих із цією онкопатологією, проведена за допомогою сегрегаційного аналізу з диференційованим підходом до обліку пухлин у родинах і до типу шлюбу батьків хворих, дала можливість виявити генетичні особливості та закономірності, що обумовлюють розвиток РЕ.

Кореляційний аналіз РЕ у родичів з пухлинами, що зустрічаються найчастіше, показав високі оцінки квазінеперервної моделі, що свідчить про генетичну обумовленість спільного походження РЕ та інших пухлин у матері та дочки (див. табл. 1). Оскільки автосомно-моногенна модель успадкування в нашому дослідженні може бути прийнята лише для невеликої групи родин за наявності одного неураженого родича, у всіх інших випадках встановлено мультифакторіальну спадковість.

Таблиця 1

Кореляція між групами родичів за схильністю до раку ендометрія і прояву злоякісних новоутворень за двома моделями

Група родичів	Кількість хворих	Загальна кількість	Частота серед родичів, %	Кореляція за схильністю	
				Альтернативний розподіл	Квазібезперервний розподіл
РЕ-РЕ					
мати-дочка	22	482	4,5	0,011±0,010	0,057±0,047
сестра-сестра	15	641	6	-0,012±0,006	-0,078±0,046
РЕ-рак як ознака					
мати-дочка	48	482	9,9	0,670±0,015	0,256±0,040
сестра-сестра	59	641	6	0,059±0,012	0,234±0,035
			9,2		



**Оцінка рекурентного ризику виникнення злоякісних новоутворень для нащадків у родинах хворих на рак ендометрія, %**

№ з/п	Рекурентний ризик для наступних сибсів, якщо в родині є хворі на рак ендометрія							
	0	1	2	3	4	5	6	7
При шлюбі двох здорових батьків (N-N)								
1	3,5							
2	3,5	4,3						
3	3,4	4,2	5,0					
4	3,4	4,2	5,0	5,7				
5	3,4	4,2	4,9	5,7	6,5			
6	3,4	4,1	4,9	5,7	6,4	7,2		
7	3,3	4,1	4,9	5,6	6,4	7,1	7,9	
8	3,3	4,1	4,8	5,6	6,3	7,1	7,8	8,6
При шлюбі, де один з батьків хворий на злоякісні новоутворення, в тому числі РЕ (N-A)								
1	12,4							
2	11,3	19,7						
3	10,4	18,2	26,0					
4	9,7	16,9	24,1	31,3				
5	9,0	15,8	22,5	29,2	35,9			
6	8,5	14,8	21,1	27,3	33,6	39,9		
7	8,0	13,9	19,8	25,7	31,7	37,6	43,5	
8	7,5	13,1	18,7	24,3	29,9	35,5	41,1	46,6
При шлюбі, де обидва батьки хворі на ЗН, в тому числі РЕ (A-A)								
1	17,6							
2	16,4	23,2						
3	15,4	21,7	28,1					
4	14,4	20,4	26,4	32,4				

Враховуючи цей факт, а також частоту агрегації в родинах хворих на РЕ, пухлин жіночих статевих органів і шлунково-кишкового тракту, нами обчислено рекурентний ризик виникнення злоякісних новоутворень у нащадків залежно від типу шлюбу батьків (табл. 2). Результати дослідження свідчать про високий ризик повторного захворювання на рак у сім'ях з одним та двома ураженими батьками, особливо при нагромадженні пухлин у сибсів. Дані, наведені в табл. 2, відкривають нові можливості проведення селективного скринінгу РЕ та пухлин інших локалізацій у родинах хворих із диференційованим використанням методів діагностики та нагляду. Через різні причини, перш за все економічного характеру, використання точних значень рекурентного ризику виникнення пухлин дозволяє не тільки провести ранню діагностику та індикацію патології, але й визначити черговість та об'єми подальших діагностичних заходів залежно від величини ризику.

Таким чином, точне визначення ризику виникнення раку в нащадків у родинах хворих на РЕ, проведене в нашому дослідженні, дає об'єктивну можливість розробки та здійснення заходів профілактики РЕ й агрегованої з ним патології у родичів пробандів.

### Висновки

Розрахований високий ризик виникнення пухлин у родинах хворих на РЕ дає можливість об'єктивізувати проведення селективного скринінгу з диференційним використанням методів діагностики, що ефективно з економічної та соціальної точки зору.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Вороб'єва Л. И. Диагностика и лечение доброкачественных и злокачественных опухолей матки // Матер. III наук.-практ. конф. «Злоякісні пухлини матки та тробласту, діагностика та лікування». — 25–26 листопада, 1999. — С. 5-8.
2. Заболеваемость раком тела матки и генетико-математический

анализ в родословных пробанда / К. П. Ганина, З. П. Федоренко, Я. Ф. Колесник, Н. Н. Глуценко // Цитология и генетика. — 1999. — № 3, Т. 33. — С. 3-9.

3. Ганина К. П., Пересунько А. П., Глуценко Н. Н. Клинико-генеалогическое и генетико-математическое изучение в семьях пробандов с раком тела матки в Черновицкой области // Там же. — 2001. — № 2, Т. 35. — С. 26-30.

4. Пересунько О. П. Клініко-генетичний моніторинг груп ризику — основа профілактики і ранньої діагностики раку жіночої статевої сфери // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. — К.; Луганськ; Харків. — 1999. — Т. 4 (24). — С. 115-123.

5. Рак в Україні, 2000–2001. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Гол. ред. С. А. Шалімов; Біол. нац. канцер. реєстру України. — К., 2002. — С. 73.

6. Трубников В. И., Гиндилис В. М. Табличный метод компонентного

разложения фенотипической дисперсии на основе корреляций между родственниками // Генетика. — 1981. — № 6. — С. 1107-1116.

7. Chen L., Gonigle K., Berek J. Endometrial cancer: recent developments in evaluation and treatment // Oncology (Huntingt). — 1999. — Vol. 13. — P. 1665-1682.

8. Sandles L. G. Familial endometrial adenocarcinoma // Clin. J. Obstetrics and Gynecology. — 1998. — Vol. 41, N 1. — P. 167-171.

9. Sherman M. E., Sturgeon S., Brintjn L. A. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas // Mod. Pathol. — 1997. — Vol. 10. — P. 963.

10. Sturgeon S. R., Sherman M. E., Kurman R. G. Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors // Cancer. Epidemiol. Biomark. Prev. — 1998. — Vol. 7 (3). — P. 231-235.



А. В. Пчеляков

# ХІРУРГІЧНА КОРЕКЦІЯ ДЕФОРМАЦІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗІ СПАСТИЧНИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ

Одеський державний медичний університет

Актуальність проблеми спастичного церебрального паралічу (СЦП) пов'язана з розповсюдженням цього захворювання в усіх країнах світу, в тому числі в Україні, де частота його в різних областях становить від 2,5 до 4,5 на 1000 новонароджених [1], а також тяжкими стато-локомоторними порушеннями. Тяжкі деформації кінцівок з порушенням рухових функцій призводять до інвалідності та соціальної дезадаптації. Раннє комплексне лікування сприяє досягненню кращого функціонального результату. У резидуальній стадії хвороби ключовим елементом лікування стає операція, яка спрямована на корекцію фіксованих спастичних деформацій нижніх кінцівок. Метою даної роботи було вивчення ефективності комплексу хірургічних втручань на нижніх кінцівках у хворих на СЦП молодшого шкільного віку.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено протягом 1998–2003 рр. у 142 хворих обох статей на СЦП у формі спастичної диплегії віком 6–10 років без порушень інтелекту. Пацієнти цієї вікової групи становили більшість усіх хворих на СЦП, що одержали лікування у даний часовий період (52 %). У хворих, які спостерігалися протягом 2–3 років до операції (93 особи), відзначалися прогресивне зростання й фіксація спастичних контрактур. У 6–10-річному віці за необхідності хірургічного втручання вже можна точно визна-

чити його обсяг. Операція була необхідним елементом комплексного етапного реабілітаційного лікування рухових порушень, яке складалося з підготовчого, хірургічного, фіксаційного етапів і власне реабілітаційного етапу або етапу становлення ходіння. Хірургічний етап проводився на клінічній базі кафедри травматології, ортопедії і хірургії екстремальних станів. Реабілітаційний — в Одеському центрі реабілітації дітей-інвалідів. Ортопедичне забезпечення (засоби фіксації і додаткової корекції, засоби зовнішньої підтримки) здійснювало Одеське державне експериментальне протезно-ортопедичне підприємство.

Мета лікування — істотне поліпшення рухових характеристик хворого в межах його адаптаційних можливостей. Це означає, що необхідно прагнути оптимізації рухової функції, а не максимізації її. Для здійснення цього важливі різні методи лікування, у тому числі й хірургічне втручання. Завдання хірургічного етапу — корекція деформацій нижніх кінцівок в обсязі, необхідному для досягнення мети лікування: вільного пересування хворого.

Плануючи хірургічне втручання, брали до уваги оцінку рухової активності дитини і ступінь спастичності м'язів — об'єктів майбутньої процедури. Для оцінки ступеня спастичності використовували стандартну шкалу Ешуорта (Modified Ashworth Scale for Grading Spasticity). У всіх хворих відзначався IV ступінь спастичності (значне підвищення опору при рухах у суглобі, ригідне по-

ложення сегмента кінцівки — фіксована спастична деформація). Рухові можливості хворих оцінювали за розробленою нами на основі шкали GMFCS (Gross Motor Function Classification System) клінічною класифікацією порушень рухової функції при СЦП. У досліджуваних хворих відзначалися різні рівні статолокомоторних порушень (табл. 1).

Крім того, для контролю зміни рухового статусу хворих проводили відеозйомку до операції і після курсу реабілітаційного лікування.

Результати лікування оцінювали таким чином:

1) добрий результат — перехід на рівень з більшими функціональними можливостями;

2) задовільний результат — поліпшення рухових можливостей у межах «свого» рівня;

3) незадовільний результат — немає функціональних поліпшень.

Перед планованою операцією обов'язково проводилася консультація педіатра і психолога.

Пересування без підтримки на відстань до 20 м було доступно 64 пацієнтам. Вертикальна поза й хода в них були значно порушені. Відзначалися так звана поза потрійного згинання і грудопоперековий кіфоз. Виявлено, що 78 пацієнтів були нездатні вільно стояти і пересуватися. У хворих спостерігалися значні спастичні деформації кульшового, колінного, гомілкового суглобів і стопи, які коригувалися операціями на сухожилково-м'язовому апараті і кістках (табл. 2).





Під час виконання операції дотримувалися принципу мінімальної достатності втручання та ощадливого ставлення до тканин. Реалізовували ці принципи за допомогою мало-травматичних хірургічних методик. Складне сухожилково-м'язове пересадження, операції, що ґрунтуються на принципі Сільвершельда (Silfverskiold) — перетворення двосуглобових м'язів на односуглобові — не використовувалися як нефізіологічні у даному віці. Крім того, багато авторів вказують на те, що кінцеві результати хірургічного лікування у хворих на СЦП мало залежать (або не залежать зовсім) від складності втручання на м'яких тканинах нижніх кінцівок [2]. Для ослаблення спастички *mm. adductoris femoris* та поліпшення стану кульшових суглобів (у 86 пацієнтів відмічалась їх дисплазія) виконували закрити міотенотомію у тих м'язів малотравматичним хірургічним інструментом нашої конструкції. Подовження деяких м'язів, наприклад *m. semimembranosus*, *m. biceps femoris* (які мають перисту структуру), проводили пересіканням сухожилкового розтягнення в косому напрямку без ушивання їх кінців. Подовження відбувалося за рахунок еластичності власне м'язової тканини.

Під час операції на згиначах колінного суглоба виконували

пересадження *m. semitendinosus* до *m. biceps femoris* для додаткової корекції внутрішньоротаційної деформації кінцівки. Подовження ахіллового сухожилка (ахіллопластика) проводилося до положення стопи під кутом 90° до осі гомілки. В більшості випадків (79 хворих) ми зберігали до 5° еквінусного положення, що далі легко компенсувалося взуттям, але при цьому не порушувалася опірність стопи.

Вертикальна опора у взутті з залишковим еквінусом сприяла випрямленому положенню нижньої кінцівки. Крім того, це запобігало розвитку зворотної п'яtkової деформації стопи і тибіального синдрому. У наступному періоді навантаження на п'ятку при ходінні сприяло розвитку заднього відділу стопи та додатковій нормалізації її положення. Для корекції вираженого плосковальгусного компонента, який значно порушував опороздатність стоп, у 8 пацієнтів виконували коригувальну кістково-пластичну остеотомію п'яtkової кістки.

У 7 пацієнтів не вдалося повністю виправити згинальну деформацію колінного суглоба під час операції, тому застосовували метод етапної корекції у гіпсових пов'язках із шарнірами. Такий же підхід було застосовано для досягнення оптимального кута відведення стегна

(за допомогою розсувної шини типу Віленського).

Термін післяопераційної фіксації гіпсовою пов'язкою становив 4 тиж, при цьому в останній тиждень хворих переводили на осьове навантаження на нижні кінцівки. Це підготовлювало м'язи-антагоністи нижніх кінцівок до наступного етапу реабілітації та формування ходіння. Останнє здійснювалося за допомогою поліетиленових гомілковосуглобових протезів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Внаслідок використання етапного лікувального реабілітаційного комплексу з включенням хірургічних коригувальних втручань отримано такі найближчі (через 3–4 міс після операції) функціональні результати (табл. 3):

- 1) добрий результат — 105 пацієнтів (74,0 %);
- 2) задовільний результат — 37 пацієнтів (26,0 %);
- 3) незадовільний результат — 0.

Найдовший період контролю — 2 роки. Рецидивів спастичних деформацій в оперованих кінцівках не відмічалося.

Дуже важливим є визначення оптимального віку хворого, при якому показано виконання оперативного втручання. На думку Є. П. Меженіної [3],

Таблиця 1

Розподіл хворих за рівнем статолокомоторних порушень

Рівень порушень	Характер статичних порушень	Характер рухових порушень	Кількість хворих	
			Абс.	%
III	Може кілька хвилин стояти самостійно	Може самостійно подолати невелику дистанцію (до 20 м), при тривалій ходьбі необхідна додаткова опора	36	25,4
IV	Самостійно може втриматися вертикально кілька секунд. Стояння з опорою	Самостійно насилу може зробити кілька кроків, пересувається з опорою, відчуває труднощі при тривалій ходьбі	64	45,1
V	Стоїть з підтримкою кілька секунд	Не пересувається, але опорні реакції і переступальні рухи наявні	42	29,5
Усього			142	100,0



## Розподіл дітей за видами спастичних деформацій та проведених хірургічних втручань

Вид деформації	Кількість деформацій	Хірургічне втручання	Кількість втручань
<b>Кульшовий суглоб</b>			
Привідна та внутрішньоротаційна деформація стегна	162	Закрита малотравматична міотенотомія m. adductor longus, m. gracilis	150
Згинальна деформація стегна	96	Субспінальна малотравматична міотомія m. rectus femoris	78
<b>Колінний суглоб</b>			
Згинальна деформація колінного суглоба	86	Малотравматичне подовження сухожилків згиначів гомілки	43
		Пересадка m. semitendinosus к m. biceps femoris	14
<b>Гомілковий суглоб і стопа</b>			
Еквінусна деформація у комбінації з плосковальгусним компонентом	94	Ахіллопластика	82
		Коригувальна остеотомія os calcaneus	11
Усього	438	Усього	378

Таблиця 3

## Результати лікування

Рівень порушень до лікування	Рівень порушень після лікування	Кількість хворих	
		Абс.	%
III	II	27	76
IV	III	44	69
V	IV	34	82
<b>Поліпшили рухову функцію у межах рівня</b>			
	III	9	24
	IV	20	31
	V	8	18
	Усього	142	—

ступінь клінічної вираженості паралічу не визначається віковою межею, і при стійких контрактурах нижня межа для хірургічного лікування має бути зниженою до 3 років. За нашими спостереженнями, фіксовані деформації в деяких відділах нижніх кінцівок дійсно можуть спостерігатися з трирічного віку й призводити до розвитку патологічної синергії уражених м'язів, проте достатньої вираженості вони ще не досягають. Операція в ранньому віці небезпечна щодо серйозних ускладнень, наприклад рецидиву, можливості ятрогенних зворотних деформацій, які вельми ускладнюють руховий статус хворого [1]. Втім, ще не повністю реалізовані можливості консервативного

й ортопедичного лікування. Особливо актуальна дана проблема у хворих на СЦП у формі спастичної диплегії, при якій уражені обидві нижні кінцівки. В таких пацієнтів Р. А. De Luca пропонує відкласти хірургічне лікування до 6–8-річного віку, коли рухові навички хворого стабілізуються [5].

Виконання хірургічних втручань у хворих старшого шкільного віку пов'язане з певними труднощами. Патологічні синкінезії закріплюють деформації нижніх кінцівок, які співдружно розвиваються. Деформації підтримуються не тільки спазмом м'язів і дегенеративно-дистрофічними змінами сполучнотканинних утворень [4], а також зміною форми зчленованих кісток.

Тут необхідні більш складні хірургічні комплекси, включаючи операції на кістках. Крім того, у 14–16-річних пацієнтів тяжче перебігають післяопераційний та післяімобілізаційний періоди, у них важче змінити стереотип ходи, який сформувався.

Таким чином, найоптимальнішим для виконання хірургічних втручань при СЦП є молодший шкільний вік [1, 5, 7]. Слід наголосити, що своєчасно виконані операції на м'яких тканинах запобігають розвитку грубих змін у кістках і суглобах, що значною мірою скорочує ймовірність і необхідність втручань на кістках у майбутньому.

У резидуальній стадії СЦП характеризується тяжким порушенням статичної та локомоційної функції хворих внаслідок розвитку спастичних деформацій суглобів нижніх кінцівок. Проблема лікування рухових порушень зберігає свою актуальність у зв'язку з його складністю та недостатньою ефективністю. Найбільшою мірою це стосується хірургічного лікування. Його необхідність, терміни виконання та обсяг втручання сьогодні є предметом обговорення [7].

Для хірургічного втручання, як і для будь-якого методу



лікування, мають бути певні показання. Операція показана за наявності фіксованих спастичних деформацій. Якщо хірургічне втручання є необхідним, його слід виконати своєчасно, саме тоді воно буде результативним. Хірургічна операція не крайній захід, коли вже очевидна неефективність інших методів лікування, а органічний елемент етапного лікувального комплексу. Тільки у цьому випадку можна домогтися прогнозованого стійкого функціонального результату у межах адаптаційних можливостей хворого.

### Висновки

Таким чином, за наявності фіксованих спастичних деформацій нижніх кінцівок найбільш ефективними є хірургічні втручання, виконані у молодшому шкільному віці. Використання

малотравматичних хірургічних методик у комплексному етапному лікуванні рухових порушень при СЦП сприяє необхідній корекції спастичних деформацій, що створює надійні передумови для істотного поліпшення рухових можливостей хворого. Комплексне хірургічне втручання має бути частиною етапного реабілітаційного комплексу. Тільки за цієї умови результат операції закріплюється і може бути досягнуто істотного поліпшення рухових можливостей дитини.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Журавлєв А. М., Перхурова И. С. Основные принципы, методы и результаты хирургического лечения ДЦП // И. С. Перхурова, В. М. Лузинович, Е. Г. Сологубов. Регуляция позы и ходьбы при детском церебральном параличе. — М.: Книж. палата, 1996. — С. 153-182.
2. *Детские* церебральные параличи. Основы клинической реабили-

тационной диагностики / В. И. Козьякин, М. А. Бабадаглы, С. К. Ткаченко, О. А. Качмар. — Львів: Медицина світу, 1999. — 295 с.

3. Меженіна Е. П. Консервативное лечение детей с церебральным спастическим параличом // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1981. — № 1. — С. 49-53.

4. Пчеляков А. В. Патоморфология тканей нижних конечностей при спастическом церебральном параличе // Там же. — 2000. — № 2. — С. 132-133.

5. De Luca P. A. The musculoskeletal management of children with cerebral palsy // Pediatric Clinics of North America. — 1996. — N 43. — P. 1135-1150.

6. Preoperative and postoperative assessment of surgical intervention for equinus gait in children with cerebral palsy / B. Etnyre, C. S. Chambers, N. H. Scarborough, T. E. Cain // J. Pediatr. Orthop. — 1993. — N 13 (1). — P. 24-31.

7. Sarnilson R. L. Current concepts of surgical management of deformities of the lower extremities in cerebral palsy // Clin. Orthop. and Rel. Res. — 1981. — N 158. — P. 99-107.

УДК 612.014:612.82

С. Л. Соломка, А. А. Соломка, О. А. Топор, В. М. Демидов

## ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ НА ФОНІ АСТЕНОВЕГЕТАТИВНОГО СИНДРОМУ ПРИ ПУПІЛОМЕТРІЇ

Одеський державний медичний університет

Причини виникнення хронічного гастриту (ХГ) до кінця ще не з'ясовані, але останнім часом були отримані нові дані, що здійснили переворот у патофізіологічному розумінні ХГ [1].

Одним із аспектів, що впливають на виникнення шлунково-кишкових функціональних порушень, зокрема хронічного гастриту, є різноманітні вегетативні розлади. Функція шлунка, його моторика, кровопостачання і секреція тісно пов'язані з діяльністю ієрархічно вищих нервових процесів і зв'язку з цим — з афективним

статусом [2]. Агресивність і злість прискорюють проходження їжі через шлунок, страх або сильні емоції уповільнюють його за рахунок пілороспазму. Під впливом страху, нереалізованого бажання, депресивних думок або почуття відчаю знижуються секреція соляної кислоти, перистальтика і кровопостачання шлунка. Агресивне середовище, хронічний страх і конфліктні стани підвищують шлункову секрецію і, якщо тривають довго, то спричиняють зміни слизової оболонки, як при гастриті. Змінена таким чином

слизова оболонка особливо вразлива: навіть незначна травма може спричинити ерозію і призвести до виникнення виразки за рахунок постійного контакту зі шлунковим соком.

Перший опис психосоматичної структури хворого на хронічний гастрит, зроблений Александером (1934) [3], вважається моделлю загальної концепції психосоматичних порушень, оскільки взаємозв'язує фізіологічні дані з психоаналітичною теорією порушень вищої нервової системи при астеновегетативному синдромі. Згідно з теорією Алек-





сандера, для хронічного гастриту не існує специфічного типу особистості. Однак він наполягає на конфліктній ситуації, у якій бажання, що впливають із оральної сфери переживань (бути розпеченим, винагородженим, бажання залежності), виявляються фрустрованими. Така фрустрація переробляється регресивно і перетворюється на потребу нагодувати себе. Це, у свою чергу, спричинює вагусну стимуляцію шлунка, у тому числі й поза фазою травлення.

Метою нашого дослідження є визначення особливості вегетативного статусу хворих на хронічний гастрит (ХГ) із різ-

номанітним порушенням секреторної функції шлунка на фоні астеновегетативного синдрому (АВС).

### Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз 33 випадків захворювання у хворих віком від 26 до 50 років (чоловіків — 13, жінок — 20), контрольну групу становили 30 практично здорових осіб такого ж віку: чоловіків — 11, жінок — 19. Усі хворі пройшли клініко-лабораторне обстеження, у т. ч. ацидограму, ультразвукове дослідження (УЗД) шлунка, що проводилося за узвичаєною методикою [4] натще і при заповненні деаерованою

рідиною, фіброгастроуденоскопію (ФГДС). Вегетативне забезпечення діяльності досліджувалося методом комп'ютерної пупілографії (КП), особиста реактивна тривожність за шкалою самооцінки Спілберга — Ханіна (табл. 1).

Проведене дослідження виявило, що в усіх пацієнтів із ХГ порушення вегетативного статусу посідає головне місце, поряд зі змінами секреторної функції шлунка, даними УЗД і ФГДС (табл. 2).

При проведенні пупілометрії отримано комп'ютерне зображення зіниць і графіки кривих прямої, співдружної реакції зіниць на пред'явленій світловий імпульс під час акомодатції і конвергенції. Встановлено сім часових періодів, що характеризують стан зіниці й особливості стану вегетативної нервової системи у пацієнтів з астеновегетативним синдромом [5]. Найбільш значущими параметрами зіничних реакцій та сумарних показників парасимпатикотонії при АВС у пацієнтів із ХГ з підвищеною секреторною функцією шлунка (рН 1,3 і нижче) є підвищення загального тону, що супроводжується збільшенням часу розширення зіниці і загальної тривалості зіничної реакції, а також зменшенням частоти моргань, кількість яких корелює із високим рівнем особистої тривожності за тестом Спілберга — Ханіна ( $r=+0,71$ ).

Збільшення амплітуди низькочастотних коливань площі зіниці корелювала із високим рівнем особистої тривожності за тестом Спілберга — Ханіна ( $r=+0,81$ ). При цьому латентний період становив не більше 0,20 с, час активного звуження зіниці — більше 4,5 с, стан звуженої зіниці — більше 10,0 с, час швидкого відновлення зіниці — від 0,87 до 1,4 с і час повільного відновлення зіниці — більше 3,35 с. Тимчасом у пацієнтів із ХГ із зниженою секреторною функцією шлунка (рН 2,0–5,0) спостерігалось

Таблиця 1  
Показники психофізіологічного стану за шкалою самооцінки Спілберга — Ханіна,  $M \pm m$

АВС, n=33				Контроль, n=30			
РТ		Т		РТ		ЛТ	
м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
33±4	34±5	50±4	49±3	29±3	30±2	25±4	27±5

Примітка. n — кількість досліджуваних; РТ — реактивна тривожність; ЛТ — особиста тривожність; м — чоловіки; ж — жінки; АВС — астеновегетативний синдром.

Таблиця 2

### Хронічні гастрити (за даними рН-метрії, УЗД, ФГДС)

Вид дослідження	ХГ зі зниженою секреторною функцією, n = 14	ХГ із підвищеною секреторною функцією, n = 19
Ацидограма [6, 7] рН базальної фази	2,0–5,0	1,3 і нижче
Гастроскопія	Блідість і витончення слизової оболонки, при загостренні на поверхні слизової оболонки дрібні крововиливи	Набряк слизової оболонки, осередки гіперемії, щільна фіксація слизу на складках, бархатистість слизової оболонки
УЗД		
Вміст шлунка натще	Немає	Рідкий (у т. ч. і поза фазою загострення)
При наповненні шлунка рідиною	Невелика кількість	Велика кількість
Наявність «плаваючих» гіперехогенних сигналів [8]		
Стінка шлунка шаруватість товщина [9]	Згладжена Збільшена 4–5 мм	Згладжена Збільшена



переважання симпатичної ланки регуляції вегетативної нервової системи, що пупілометрично виражалось у зменшенні часу розширення зіниці і загальної тривалості зіничної реакції, а також збільшення частоти моргань до 12–14 за 30 із (при нормі 2–3) під час акомодативної конвергенції, прямої і співдружньої реакції зіниць на пред'явлення світлового імпульсу. Пупілометричні показники розподілилися за періодами за таким порядком: латентний період становив не менше 0,4 с, час активного звуження зіниці — від 1,71 до 4,5 с, стан звуженої зіниці — не більше 10,0 с, час швидкого відновлення зіниці — від 0,39 до 0,87 с, час повільного відновлення зіниці — від 1,25 до 3,35 с.

## Висновок

Таким чином, на відміну від узвичаєних клінічних і психофізіологічних засобів оцінки ВНС, метод пупілометрії дозволяє визначити в усіх пацієнтів специфічні кількісні критерії порушень ВНС при ХГ із порушенням секреторної функції шлунка і вірогідно корелює із показниками рН-метрії, ФГДС і УЗД.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Inauen: Gastroduodenale Ulkuskrankheit: Therapiemoglichkeiten // Schweiz Rundschau Med. Prax.* — 1995. — N 84. — S. 585-589.
2. *Любан-Плоцца Б.* Психосоматичний хворий на прийомі в лікаря. — К.: АДЕФ-Україна, 1997. — С. 72-76.
3. *Alexander F.* Psychological factors in gastro-intestinal disturbances // *Psychoanal Q.* — 1934. — Vol. 3. — P. 506-516.

4. *Митьков В. В.* Клиническое пособие по ультразвуковой диагностике: В 4 томах. — Т. 4. — М.: ВИДАР, 1997. — С. 13-15.

5. *Гоженко А. І., Соломка С. Л.* Динамічне дослідження методом пупілографії вегетативних розладів у пацієнтів з астеновегетативним синдромом // *Запоріж. мед. журнал.* — 2002. — № 3. — С. 88-89.

6. *Маколкин В.И.* Внутренние болезни. — М.: Медицина, 1989. — С. 226-228.

7. *Кост Е. А.* Пособие по клиническому лабораторному методам исследования. — М.: Медицина, 1975. — 253 с.

8. *Дворяковский И. В.* Эхография внутренних органов у детей. — М.: Медицина, 1994. — С. 151-153.

9. *Биссет Р. А. Л., Хан А. Г.* Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании. — Витебск: Белмедкнига, 1997. — 98 с.

УДК 616.314-089.28/29:615.4

А. І. Швець

# ХІРУРГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА СПОСОБОМ ВЕСТИБУЛОПЛАСТИКИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ГАПКОЛУ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Рівень забезпеченості пластинковими знімними протезами в Україні серед міського населення сягає лише 27–35 % від загальної потреби [3]. Щодо осіб похилого віку, то потреба у знімному протезуванні у них майже стовідсоткова [4]. Однак 25–40 % пацієнтів, яким виготовили знімні пластинкові протези, особливо на нижню щелепу, ними не користуються. Майже у половини пацієнтів факторами «кишенькових» протезів є несприятливі клінічні умови протезного ложа як кісткового, так і м'якотканинного генезу, які не можуть нівелюватися на етапах виготовлення ортопедичних конструкцій, а тому потребують хірургічного втручання [6].

Сьогодні передпротезна хірургія набула обґрунтованої

підтримки як в Україні, так і за кордоном. Їй присвячені монографії, розділи в підручниках і посібниках [2; 5]. Хірургічні втручання на м'яких тканинах порожнини рота, які створюють несприятливі клінічні умови для протезування, окрім додаткової психологічної травми пацієнтам, подовжують термін виготовлення протезів і не завжди минають без посередніх та віддалених ускладнень. Фактори ускладнень переважно залежать від невинуватеної травматизації тканин операційного поля, інфікування ран мікрофлорою порожнини рота, вікових параметрів хворих, зниження репаративних можливостей м'яких тканин.

Мета дослідження — підвищити ефективність протезу-

вання щелеп знімними конструкціями шляхом удосконалення методів хірургічної корекції м'яких тканин протезного ложа, а саме пластики присінки порожнини рота з використанням остеотропного препарату гапкол. Дослідження є фрагментом ініціативної комплексної теми УМСА «Механізми пошкодження зубо-щелепної системи, резистентність організму і обґрунтування засобів профілактики, терапії і реабілітації основних стоматологічних захворювань», номер державної реєстрації 0197U018550.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено клінічне обстеження, хірургічне та ортопедичне лікування 15 пацієнтів з



мільким присінком порожнини рота (8 жінок і 7 чоловіків) віком від 55 до 73 років. Для встановлення діагнозу користувалися загальноклінічними методами діагностики. Контроль за динамікою загоєння операційних ран здійснювали цитологічним методом. Для цього знімали мазки-відбитки з рани стерильною гумкою на 2, 4 та 6-й день після операції. Переносили їх на предметне скло, яке фіксували протягом 5 хв у метиловому спирті. Забарвлення мазків-відбитків здійснювали за методом Романовського — Гімзи і вивчали під різними збільшеннями світлооптичного мікроскопа.

Ступінь вираженості місцевої реакції в зоні ушитої рани досліджували також термометричним методом. Термометричне дослідження здійснювали за допомогою апарата ТЕМП-1, точковим датчиком з діапазоном виміру температури від 16 до 42 °С. Дослідження проводили також на 2, 4 та 6-ту добу після операції. Здійснювали виміри в умовах стоматологічного хірургічного кабінету. Контакт датчика зі слизовою оболонкою на боках від ушитої рани зберігали до повної зупинки стрілки термометра. Інтервал між дослідженнями втримували до повернення стрілки до рівня температури навколишнього середовища (в середньому 6–7 с). Сила тиску датчика на тканини була рівномірною. Виміри проводили в чотирьох точках — дві з одного боку рани і паралельно дві з другого боку. Цифрові

дані оброблялися за критеріями Стьюдента — Фішера. Вірогідною вважалася різниця  $P < 0,05$ .

Для оцінки ефективності виготовлених протезів ми використовували методику реєстрації біострумів жувальних м'язів чотириканальним електроміографом фірми «Медикор» (УНР) та спеціальними на шкірними електродами діаметром 7 мм і постійною міжелектродною відстанню 15 мм. У день здачі повних знімних протезів електроміограму записували двічі: жування беззубими щелепами та жування новими протезами.

Вдруге записували електроміограму через 3 міс користування повними знімними протезами.

Втретє проводили запис електроміограми через 12 міс.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Вісім хворих раніше користувалися знімними ортопедичними конструкціями, 6 звернулися вперше і були направлені ортопедом-стоматологом для хірургічної підготовки протезного ложа, 1 хвора звернулася з тяжкими слизовою оболонкою присінка порожнини рота (в анамнезі раніше перенесена операція вестибулопластики методом взаємного переміщення трикутних шматків).

Зазначена патологія не забезпечувала якісної фіксації та стабілізації знімних конструкцій і тому потребувала хірургічної корекції (рис. 1).

У 9 випадках операцію вестибулопластики проводили

видозміненим нами способом Кларка: розріз слизової оболонки здійснювали до окістя на межі рухомої та нерухомої слизової оболонки від 43 до 33. В межах операційного поля тупо відшаровували слизову оболонку нижньої губи в підслизовому шарі на глибину до 1 см. Гостро відшаровували м'які тканини паралельно до альвеолярного відростка на глибину до 1 см. Мобілізований край слизової оболонки нижньої губи опускали в глибину заново сформованого присінка порожнини рота і фіксували швами з кетгуту. Відкриту рану ми закривали смужкою гапколу з насиченням його магніколіном, яку фіксували ситуаційними швами до слизової оболонки (рис. 2).

У 6 хворих ми використовували рекомендації Л. Я. Богашової щодо модифікації способу Кларка, але зі своїми уточненнями. Суть модифікації полягає у тому, що горизонтальний розріз проводився до кістки. По краях розрізу проводилися два допоміжні розрізи під кутом 110° в бік губи довжиною 6–8 мм. Слизово-окисний шматок фіксували в глибині рани до підборідного та квадратного м'язів. Оголену кісткову рану закривали смужкою гапколу, який фіксували ситуаційними кетгутівими швами до країв слизової оболонки зверху та окістя клаптя знизу.

Після оперативного втручання всім пацієнтам призначали опромінення рани гелій-неоновим лазером потужністю



Рис. 1. Хвора Г. з мільким присінком порожнини рота



Рис. 2. Хвора Г. після поглиблення присінка порожнини рота модифікованим методом Кларка



Рис. 3. Хвора Г. протезована пластинковими протезами після операції поглиблення присінка порожнини рота



5 Гц з експозицією 1 хв протягом 5 днів.

Цитологічна характеристика загоєння ран показала, що на 2-й день після операції в мазках-відбитках, взятих на межі гапкол — слизова оболонка, превалювали нитки фібрину та нейтрофільні лейкоцити, деякі з них вміщували поодинокі мікроорганізми кокової природи. Ядра їх володіли гіперхромією та пікнозом.

На 4-й та 6-й день після операції у відбитках з рани в зоні гапкол-слизова оболонка кількість нейтрофільних лейкоцитів помітно зменшувалася, з'являлися мононуклеарні клітини-гістіоцити, лімфоцити та плазматичні клітини.

Поява у відбитках мононуклеарних клітин в ранні терміни, на нашу думку, є досить яскравим доказом переходу в регенеративний період загоєння рани зі сприятливим прогнозом.

Термометричні обстеження хворих проводили на 2, 4 та 6-ту добу після операції. Дані термографії (табл. 1) свідчать про сприятливий прогноз загоєння рани.

Електроміографічні показники, подані в табл. 2, свідчать, що у процесі звикання до знімних протезів покращується біоелектрична активність власне жувальних м'язів. А саме: покращується взаємодієння між фазами біоелектричної активності та біоелектричного спокою, зменшується коефіцієнт К, який через рік користування протезами наближається до показників довільного жування інтактними зубними рядами, що характеризує якість виготовлення протезів (рис. 3).

У всіх прооперованих післяопераційний період перебігав без запальних ускладнень.

Протезування починали через 14–18 днів після операції.

### Висновки

1. Несприятливі клінічні умови для протезування щелеп пластинковими протезами

Таблиця 1  
Температура тканин у зоні післяопераційної рани прооперованих з приводу поглиблення присінка порожнини рота в динаміці спостережень, °С, М±m

Термін обстеження хворих	Кількість обстежених	Абсолютні показники, Р<0,01	Термоасиметрія, Р<0,01
До операції	15	32,4±0,3	0,53±0,09
На 3-тю добу після операції	15	35,1±0,4	1,16±0,01
На 6-ту добу після операції	15	33,1±0,6	0,64±0,01
Контрольна група	15	32,5±0,3	0,5±0,1

Таблиця 2

Результати кількісного аналізу ЕМГ після протезування у хворих, прооперованих з приводу поглиблення присінка порожнини рота, М±m

Параметри ЕМГ	Довільне жування протезами, виготовленими після реконструктивної пластики присінка порожнини рота, n=18		
	У день здачі	Через 3 міс	Через 12 міс
Правий жувальний м'яз			
середній час активн., мс	213,0±26,1	181,0±13,4	162,0±12,1
середній час спокою, мс	159,0±16,4	164,0±12,4	169,0±14,2
К*	1,18±0,10	1,09±0,03	1,01±0,06
амплітуда макс., мкВ	294,0±18,4	380,0±39,4	498,0±41,2
Лівий жувальний м'яз			
середній час активн., мс	251,0±24,4	174,0±19,5	159,0±18,3
середній час спокою, мс	159,0±19,3	161,0±19,4	173,0±8,8
К*	1,54±0,18	1,18±0,20	1,09±0,07
амплітуда макс., мкВ	261,0±35,4	334,0±26,4	439,0±48,4
	Р<0,05	Р<0,05	Р<0,05

зумовлені наявністю м'якотканних утворів, що погіршують фіксацію та стабілізацію протезів і потребують передпротезної хірургічної корекції.

2. Завдяки комплексному використанню остеотропного препарату гапкол з насиченням його магніоліном та опромінення післяопераційної рани гелій-неоновим лазером нам вдалося досягти сприятливого перебігу післяопераційного періоду без ускладнень у всіх хворих.

3. Вестибулопластика завдяки удосконаленій нами методиці дає можливість прискорити протезування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Абоянц Р. К., Истратов Л. П., Шехтер А. Б. Гапкол — новый остеопластический материал // Стома-

тология. — 1996. — № 5. — С. 23-25.

2. Богашова Л. Я., Сырык В. А., Мельник В. Л. Хирургические методы в комплексном лечении зубочелюстных аномалий и деформаций: Метод. рекомендации. — Полтава, 2001. — 20 с.

3. Варес Э. Я. Нуждаемость населения в зубных протезах // Стоматология. — 1983. — № 2. — С. 79-80.

4. Лабунец В. А. Рівень забезпеченості дорослого міського населення України зубними протезами // Новини стоматології. — 1999. — № 2. — С. 49-50.

5. Лабунец В. А., Морозов И. Е., Новицкий В. Б. Методы подготовки тканей протезного ложа к протезированию съёмными пластиночными протезами // Вісник стоматології. — 2000. — № 1. — С. 62-64.

6. Davis H. Preprosthetic surgery // Fonseca K., Davis H. Reconstructive preprosthetic oral and maxillofacial surgery. — London: Mosby, 1995. — P. 733-742.





С. А. Якименко, Т. І. Гладуш

## ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕКТРОЕЛІМІНАЦІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТЯЖКОСТІ ОПІКІВ ОЧЕЙ І ДИНАМІКИ ЇХНЬОГО ПЕРЕБІГУ

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

Діагностика ступеня тяжкості опіків очей і патологічних процесів, що відбуваються в їхніх тканинах, становить значні труднощі, тому що об'єктивних методів їхньої діагностики нині не існує [3].

Нами з цією метою застосовано електроелімінацію (ЕЕ) за Л. Е. Черикчи (1971) [4]. Проведеними нами попередніми експериментальними дослідженнями [7], при яких в обпеченій рогівці тварин до і після ЕЕ і в елімінаці визначався вміст загального білка (як основної складової частини тканини рогівки), вільного амінного азоту (як показника розпаду і синтезу білків) і протеолітичної активності деструктивно-запального процесу в тканинах) [1; 2; 4–6], було встановлено, що за їхнім вмістом в електроелімінаці можна діагностувати ступінь деструктивно-запальних і відновних процесів у тканинах обпеченого ока [7], що дозволило перейти до вивчення діагностичних можливостей ЕЕ в клініці опіків очей.

### Матеріали та методи дослідження

Клінічні дослідження проведено у 96 хворих на 149 очах з опіками очей різного ступеня тяжкості та етіології. Опіки I ступеня були на 9 (4,7 %), II ступеня — на 9 (4,7 %), III-A ступеня тяжкості — на 36 (19,2 %), III-B ступеня — на 53 (27,6 %) і IV ступеня тяжкості — на 42 (21 %) очах, встановлені за класифікацією С. А. Якименко [8]. Сорочок три парних ока цих же хворих були здоровими (контрольна група).

На 132 очах (68,75 %) були наявні різні поєднання тяжких опіків (III-A, III-B, IV ступеня тяжкості) на обох очах і на 60 очах (31,25 %) виявлено поєднання важкого опіка на одному оці і здорового або з опіком I чи II ступеня тяжкості — на парному оці. Опіки, спричинені різними кислотами, були у 22 (22,9 %), лугами — у 60 (62,5 %) і термічними факторами — у 14 (14,6 %) осіб.

Чоловіків було 32, жінок — 14. За віком: 15–20 років — 9; 21–30 років — 19; 31–40 років — 33; 41–50 — 22; 51–60 — 13 чоловік.

До «Опікового центру» Інституту ім. В. П. Філатова протягом першого тижня після опіку надійшло 83 із 96 потерпілих (86,6 %); із них протягом перших трьох днів надійшло 60 чоловік (62,5 %).

Усім хворим проводилася інтенсивна комплексна терапія, що застосовується в «Опіковому центрі». Крім того, на 1, 3, 7, 14, 21, 30-ту, а у части-

ни хворих — і на 60-ту та 90-ту добу після опіку, проводилася ЕЕ з лікувально-діагностичною метою за методикою Л. Е. Черикчи (1971) [4] і здійснювалося взяття електроелімінату, отриманого після ЕЕ очей, для біохімічних досліджень. Визначення білка в елімінаці проводилося за методикою О. Н. Lowгі [9], вільного амінного азоту — за методикою Г. А. Узбекової в модифікації З. С. Чулкової [2], загальної протеолітичної активності — за К. Н. Веремєєнко [1]. Отримані результати біохімічних досліджень групувалися за тяжкістю опіків очей і за вказаними вище термінами, підсумовувалися, і проводилася їхня статистична обробка.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дані досліджень представлені в табл. 1–3 і на рис. 1–3.

Як видно із табл. 1 і рис. 1, вміст білка в елімінаці при опіках I і II ступеня тяжкості тіль-

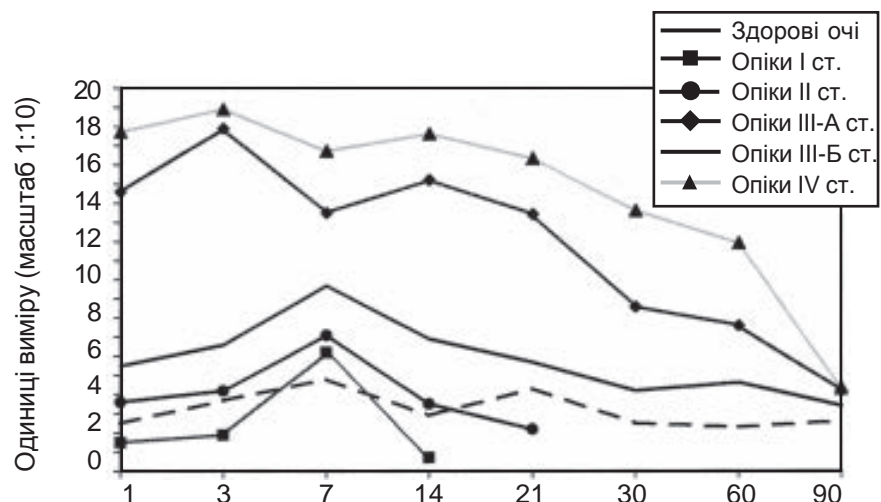


Рис. 1. Динаміка вмісту в елімінаці білка при опіках очей різного ступеня тяжкості, мг/мл



Динаміка вмісту білка в елімінаті при опіках очей різного ступеня тяжкості, мг/мл

Ступінь тяжкості опіку очей	Терміни досліджень після опіку, діб															
	1		3		7		14		21		30		60		90	
	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)
Здорові очі *	0,25±0,06	3 >0,05	0,37±0,10	5 <0,05	0,48±0,08	9 <0,05	0,29±0,10	3 >0,05	0,43±0,12	5 <0,05	0,25±0,08	6 <0,05	0,23±0,06	5 >0,05	0,26±0,07	4 >0,05
Опіки																
I ступеня *	0,15±0,05	3 <0,05	0,19±0,06	4 >0,05	0,62±0,14	3 <0,05	0,07±0,02	3 <0,05	—	—	—	—	—	—	—	—
II ступеня *	0,36±0,08	4 <0,05	0,42±0,11	3 >0,05	0,71±0,13	7 <0,05	0,35±0,07	3 <0,05	0,22±0,08	3 >0,05	—	—	—	—	—	—
III-A ступеня	0,55±0,12	3 >0,05	0,66±0,18	10 <0,05	0,97±0,19	13 <0,05	0,69±0,13	7 <0,05	0,57±0,14	6 <0,05	0,42±0,17	6 <0,05	0,46±0,16	4 >0,05	0,34±0,11	3 >0,05
III-B ступеня	1,46±0,23	6 <0,05	1,79±0,30	20 <0,05	1,35±0,38	21 <0,05	1,52±0,23	9 <0,05	1,34±0,25	15 <0,05	0,86±0,09	19 <0,05	0,76±0,16	8 <0,05	0,42±0,08	3 <0,05
IV ступеня	1,77±0,43	3 <0,05	1,89±0,47	15 <0,05	1,67±0,28	13 <0,05	1,76±0,26	8 <0,05	1,63±0,22	5 <0,05	1,36±0,20	4 <0,05	1,19±0,28	3 <0,05	0,43±0,09	3 >0,05

Примітка. У табл. 1–3: \* — другі (парні) очі у хворих з тяжким опіком одного з очей.

ки на 7-му добу після опіку перевищував його вміст у здорових очах, що, очевидно, відповідає природному рівню білкового метаболізму в здоровій рогівці. Нормалізувався вміст білка в елімінаті при опіках I ступеня до 14-ї доби, а при опіках II ступеня — до 21-ї доби, що, як правило, відповідає завершенню клінічної картини при цих опіках.

Дещо схожою була крива вмісту білка в елімінаті при опіках очей III-A ступеня тяжкості, але з більш високим його вмістом і більш довгим періодом його нормалізації (30–60-та доба).

Як видно із графіка, на здорових очах на 7-му та 21-шу добу були наявні два невеликих підйоми вмісту білка в елімінаті, що, можливо, свідчить про якусь співдружню реакцію здорового ока в періоди найбільшої вираженості деструктивно-запальних процесів у парному оці з тяжким опіком.

Стадійність показників, що змінюються, при опіках I, II і III-A ступеня тяжкості була схожою: невеликий підйом вмісту білка в елімінаті з 1-ї по 3-тю добу, що відповідає стадіям «первинного некрозу» та «інтоксикації» тканин ока, потім різкий підйом їхнього вмісту з 3-ї по 7-му добу, що відповідає стадії «вторинного некрозу» тканин, і далі — перехід у «відновну» стадію при опіках I і II ступеня тяжкості й у стадії «трофічних розладів» і «відновну» стадію — при опіках III-A ступеня тяжкості.

Найбільшою концентрацією білка в елімінаті була при опіках III-B і IV ступеня тяжкості, яка вже через 1 добу після опіку перевищувала концентрацію білка в елімінаті здорового ока в цей період при опіках III-B ступеня в 6 разів, а при опіках IV ступеня тяжкості — в 7 разів і досягала свого максимуму уже на 3-тю добу після опіку. Це свідчить про різко виражені явища руйнування (некрозу) тканин ока на білкові

фрагменти при цих опіках у 1-шу–3-тю добу після опіку і про якісно новий рівень ступеня ушкодження тканин ока при опіках III-Б і IV ступеня тяжкості.

З 3-ї по 7-му добу відмічалось деяке зниження вмісту білка в елімінаті, що, очевидно, відбувалося внаслідок застосування лікувальних заходів, спрямованих на видалення некротичних тканин з обпалених очей. Але з 7-ї по 14-ту добу вміст білка в елімінаті знову зростав, що свідчить про те, що, незважаючи на застосоване лікування, процес некролізу в тканинах, отже, і їхня інтоксикація, ще триває. Це призводило до настання з 7-ї по 14-ту добу наступної стадії опікового процесу — стадії «вторинного некрозу». Після 14 діб вміст білка в елімінаті поступово зменшується

(стадія «трофічних розладів» і «відновна» стадія), але наближується до норми тільки до 90-ї доби після опіку. Це підтверджує, що перебіг тяжких опіків очей, навіть незважаючи на кваліфіковану інтенсивну терапію, тяжкий і тривалий, потребує тривалого стаціонарного лікування потерпілих.

Як видно із табл. 2 і рис. 2, вміст амінного азоту в елімінаті, так само, як і білка, залежав від ступеня тяжкості опіку — чим тяжчим був ступінь опіку очей, тим більшою була концентрація амінного азоту в елімінаті, а криві його вмісту в елімінаті в різні терміни після опіку були майже ідентичними — різкий їх підйом до 3-ї доби після опіку, потім деяке їхнє зниження до 14-ї доби, новий підйом до 30-ї доби і згодом поступове зниження, яке ще

значно вище за норму навіть до 90-ї доби після опіку. Звертає на себе увагу підвищення вмісту амінного азоту в елімінаті вже через 1 добу після опіку, що триває до 3-ї доби, і другий підйом на 30-ту добу після його зниження на 14-ту добу при всіх ступенях тяжкості опіку.

Про що можуть свідчити ці дані? Різке підвищення вмісту амінного азоту в елімінаті на 1-шу–3-тю добу, очевидно, свідчить про виражений розпад у цей період некротичних білків тканин ока на їх складові частини (пептиди, амінокислоти), а нове підвищення вмісту амінного азоту в елімінаті до 30-ї доби — очевидно, про посилення синтезу білків новоутворених тканин ока.

Як видно із табл. 3 і рис. 3, рівень протеолітичної активності в елімінаті з обпечених очей також залежав від ступеня тяжкості опіку і динаміки його розвитку: чим більшим був ступінь тяжкості опіку, тим вище був рівень протеолітичної активності в елімінаті. При цьому, якщо при опіках III-А ступеня, очевидно, внаслідок проведення лікувальних заходів рівень протеолітичної активності поступово знижувався і до 7-ї доби досягав рівня здорової рогівки, то при опіках III-Б і IV ступеня тяжкості, незважаючи на проведення лікування, він продовжував зростати ще до 3–7-ї доби і тільки потім починав знижуватися, але не досягав рівня здорових очей і до 30-ї доби після опіку, а за 60–90 діб відмічалось навіть нове його підвищення. Ці дані свідчать, що рівень протеолізу в тканинах обпеченого ока внаслідок некрозу його тканин зростає вже з 1-ї доби і збільшується по 3-тю–7-му добу після опіку і тільки потім під впливом інтенсивної терапії, застосування інгібіторів ферментів і протизапальної терапії починає повільно знижуватися. Але при опіках III-Б і IV ступеня тяжкості він утри-

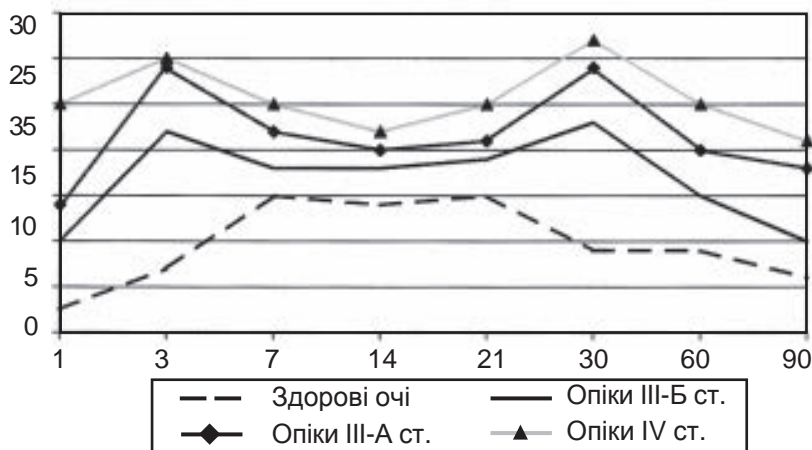


Рис. 2. Динаміка вмісту в елімінаті амінного білка при опіках очей різного ступеня тяжкості, мг/мл

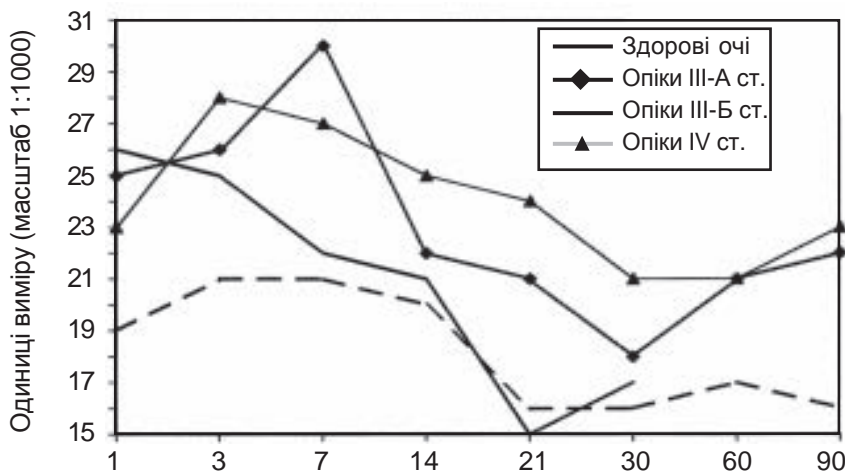


Рис. 3. Динаміка рівня протеолітичної активності в елімінаті при тяжких опіках очей, нкат/л



Динаміка вмісту амінного азоту в елімінації при тяжких опіках очей (III-A, III-B, IV ступеня тяжкості), мг/мл

Ступінь тяжкості опіку очей	Терміни досліджень після опіку, діб															
	1		3		7		14		21		30		60		90	
	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)
Здорові очі *	0,026±0,006	3	0,07±0,01	5	0,15±0,02	6	0,14±0,05	3	0,15±0,04	6	0,09±0,03	8	0,09±0,02	3	0,06±0,02	3
Опіки		>0,05		<0,05		<0,05		>0,05		<0,05		<0,05		>0,05		>0,05
III-A ступеня	0,10±0,03	3	0,22±0,04	7	0,18±0,06	13	0,18±0,05	3	0,19±0,06	4	0,23±0,05	10	0,15±0,01	4	0,10±0,03	3
III-B ступеня	0,14±0,04	3	0,29±0,06	9	0,22±0,03	12	0,20±0,06	6	0,21±0,05	10	0,29±0,06	14	0,20±0,04	4	0,18±0,03	4
IV ступеня	0,25±0,05	3	0,30±0,05	13	0,25±0,04	11	0,22±0,06	5	0,25±0,06	3	0,32±0,13	3	0,25±0,07	3	0,21±0,06	4
		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05

Таблиця 3

Динаміка рівня протеолітичної активності в елімінації при тяжких опіках очей (III-A, III-B, IV ступеня тяжкості), нкат/л

Ступінь тяжкості опіку очей	Терміни досліджень після опіку, діб															
	1		3		7		14		21		30		60		90	
	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)	M±m	n (P)
Здорові очі *	0,019±0,001	3	0,021±0,002	7	0,021±0,002	12	0,020±0,002	8	0,016±0,004	6	0,016±0,001	6	0,017±0,001	3	0,016±0,001	3
Опіки		>0,05		<0,05		<0,05		>0,05		<0,05		<0,05		>0,05		>0,05
III-A ступеня	0,026±0,002	3	0,025±0,002	16	0,022±0,002	24	0,021±0,003	10	0,015±0,002	8	0,017±0,003	11	-	-	-	-
III-B ступеня	0,025±0,003	3	0,026±0,001	20	0,030±0,002	29	0,022±0,002	15	0,021±0,001	15	0,018±0,003	23	0,021±0,004	6	0,022±0,004	5
IV ступеня	0,023±0,005	3	0,028±0,003	19	0,027±0,002	12	0,025±0,001	7	0,024±0,002	7	0,021±0,012	4	0,021±0,010	3	0,023±0,006	3
		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05



мується на досить високому рівні ще до 30-ї доби, після чого знову ще підвищується. Це свідчить про тривале збереження в обпеченому оці явищ хронічного запалення, яке, як відомо із практики, під впливом різних несприятливих факторів може рецидивувати.

### Висновки

Таким чином, як видно із представлених даних, вміст в електроелімінаті білка, амінного азоту і рівень протеолітичної активності залежать від ступеня тяжкості опіку і термінів, що минули після опіку, що узгоджується зі стадійністю перебігу опікового процесу.

Це має, по-перше, важливе теоретичне значення, оскільки за своєю суттю вивчені нами за допомогою ЕЕ біохімічні показники відображають патологічні процеси, що перебігають у тканинах і середовищах ока при його опіковому ураженні і є основою патогенезу клінічних проявів опікового

процесу в оці, які спостерігаються візуально. По-друге, отримані дані мають велике практичне значення, оскільки за вмістом білка й амінного азоту в елімінаті можна судити про ступінь розпаду тканин ока і самих білків на їх складові частини, а за рівнем протеолітичної активності в елімінаті — про рівень протеолізу і запальних процесів у тканинах ока. Дослідження всіх цих компонентів в електроелімінаті в динаміці опікового процесу дозволяє об'єктивно діагностувати ступінь тяжкості опіку, спостерігати за динамікою перебігу в тканинах ока деструктивно-запальних і відновних процесів, тобто визначати стадії опікового процесу, отже, орієнтувати лікаря на проведення відповідних патогенетично спрямованих лікувальних заходів залежно від ступеня тяжкості опіку та його стадій, застосовувати найбільш рекомендовані в той чи інший період опікового процесу медичні препарати

і контролювати ефективність проведення лікування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Веремеєнко К. Н.* Ферменти протеоліза и их ингибиторы в медицинской практике. — К.: Здоров'я, 1971. — 94 с.
2. *Колб В. Г., Камышникова В. С.* Клиническая биохимия. — Минск: Беларусь, 1976. — 83 с.
3. *Пучковская Н. А., Якименко С. А., Непомящая В. М.* Ожоги глаз. — М.: Медицина, 2001. — 272 с.
4. *Черикчи Л. Е.* Электрофорез и электроэлиминация в экспериментальной и клинической офтальмологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Одесса, 1971. — 32 с.
5. *Чернух А. М.* Воспаление. — М.: Медицина, 1979. — 447 с.
6. *Чеснокова Н. Б.* Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в патологии роговицы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08/Московский НИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 1991. — 34 с.
7. *Якименко С. А., Коломийчук С. Г., Гладуш Т. И.* // Офтальмол. журнал. — 2002. — № 5. — С. 4-10.
8. *Якименко С. А.* // Там же. — 2001. — № 3. — С. 78-81.
9. *Lowry O. H. et al.* // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

УДК 616-092:616-073-584

Н. В. Кресюн

## ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ З ПРОСТОЮ ФОРМОЮ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Одеський державний медичний університет

За визначенням експертів ВООЗ, «цукровий діабет (ЦД) — це генетично обумовлене порушення метаболізму, яке у своєму повному клінічному прояві характеризується хронічною гіперглікемією, атеросклеротичним та мікроангіопатичним ураженням судин та нейропатією» [1].

Найчастіше причиною інвалідності та смертності при цьому захворюванні є діабетичні ангіопатії: до 80 % хворих помирає від ураження серцево-судинної системи; 30 % —

втрачають зір через ураження очей. В цілому у хворих на ЦД сліпота спостерігається у 20 разів частіше, ніж у загальній популяції, через те що діабетична ретинопатія є одним із найчастіших і прогностично несприятливих проявів універсальної діабетичної мікроангіопатії. До факторів ризику належать не тільки тривалість захворювання на діабет, а й вік, багаторічна декомпенсація, стійка гіперліпопротеїдемія, артеріальна гіпертензія тощо [2]. Слід зазначити, що

активне формування судинних ушкоджень сітківки відбувається у перші 10 років захворювання, досягаючи максимуму через 20 та 30 років. Причому вже при вперше виявленому ЦД можуть відмічатися порушення мікроциркуляції [3].

Патогенез діабетичних ретинопатій дуже складний. Сьогодні встановлено, що пусковим механізмом є генетичні фактори та діабетичні порушення обміну речовин. Подальше прогресування судинних уражень обумовлене пору-



шенням нейрогуморальної регуляції, гемореології, оксигенації, гіперпродукції контрінсулярних гормонів й автоімунні порушення. При цьому відмічаються різкі зміни картини крові — гіперліпідемія, гіперліпопротеїдемія з підвищеним вмістом ліпопротеїнів низької та наднизької щільності, гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія та ін.

Слід припустити, що в першу чергу суттєві зміни виникають у клітинних мембранах, однак досі вони недостатньо вивчені, хоча такі дослідження почали проводитися більше 10 років тому [4; 5]. Зважаючи на викладене вище, **метою нашого дослідження** було вивчення морфофункціонального стану мембран еритроцитів у хворих з простою формою діабетичних ретинопатій.

#### Матеріали та методи дослідження

Як відомо, мембрана еритроцитів є універсальною моделлю клітинної мембрани і тому може слугувати об'єктивним об'єктом дослідження. Структурну основу будь-якої, у тому числі еритроцитарної мембрани, становить фосфоліпідний бімолекулярний шар із вбудованими молекулами білка, який знаходиться як на поверхні, так і глибоко всередині ліпідного бішару [6]. Саме він виконує у мембрані функцію бар'єра, матриці для маркерних ферментів, рецепторів та інших вбудованих у мембрану білків, глікопротеїдів і гліколіпідів [7; 8].

Для вивчення морфофункціонального стану мембран еритроцитів у хворих з простою формою діабетичних ретинопатій використовували метод їх флуоресцентного зондування [8]. Суть даного методу полягає у тому, що при опроміненні клітинних і субклітинних структур ультрафіолетовим світлом їх молекули поглинають енергію і переходять у збуджений стан. Однак у такому стані їхні молекули

довго існувати не можуть, тому вони швидко повертаються у висхідний не збуджений стан. Перехід із одного стану в інший супроводжується виділенням енергії, флуоресценцією, яку можна зареєструвати відповідними приладами. Оскільки самі ліпіди не флуоресціюють, у бішар мембран вводять певну кількість флуоресцентного зонда (ФЗ). Зонд — це невелика молекула, яка реагує на зміни у мікрооточенні.

Сьогодні відомо близько 40 різних сполук, які застосовуються у якості ФЗ [8]. Вони поділяються на універсальні (реагують на інтегральні зміни у мембрані) і спеціальні (реагують на зміни одного біофізичного параметра мембран). Для більшості ФЗ встановлено глибину їх занурення та орієнтацію у ліпідному бішарі, в якому умовно виділяють чотири зони: полярні головки, гліцеринові залишки, жирнокислотні ланцюги та кінцеві метильні групи [9]. Усі ФЗ мають гідрофобний радикал, а деякі — дипольний момент чи заряджену групу. Виходячи з цього, встановлено, що гідрофобні ФЗ проникають у вуглеводну ділянку фосфоліпідної мембрани, а амфіфільні (які мають гідрофобну і заряджену групи) локалізуються на поверхні межі мембрана — розчинник [10].

У наших дослідженнях використовувались 2 зонди: універсальний — 1-анілінонафталін-8-сульфонат (1,8-АНС), який несе від'ємний заряд, і гідрофобний — N-феніл-1-нафтиламін (1-ФНА).

Молекула АНС, завдяки наявності зарядженої сульфогрупи ( $pK_a=1$ ), не може глибоко занурюватись у ліпідний бішар і розташовується на поверхні так, що одна грань фенольного кільця примикає до гліцеринової ділянки фосфоліпиду, а друга контактує з водою. Молекула ФНА не має сульфогрупи і тому занурюється у

мембрану глибше, ніж зонд АНС, і розташовується на відстані  $8\text{\AA}$  від триметиламіногрупи фосфоліпиду.

Враховуючи нестачу електронної густини атома азоту і можливості утворення водневих зв'язків встановлено, що молекула ФНА розташовується у ділянці карбонільних груп фосфоліпідів. Таким чином, флуоресценція ФЗ відображає зміни в різних шарах мембран еритроцитів. Вивчалися такі показники: зміни в'язкості («плинності») фосфоліпідного бішару, температура структурних перебудов, поверхневі заряди, трансмембранний потенціал, концентрація води та інших молекул — «гасників» флуоресценції, акцепторів і донорів енергії збудженого стану та ін.

У наших дослідженнях вивчався стан мембран еритроцитів хворих на ЦД з різними стадіями ретинопатій. Було обстежено 59 хворих віком від 25 до 70 років з діагнозом ЦД, які, залежно від офтальмологічного статусу, були розподілені на 2 групи: 1-ша — хворі без ретинопатій (10 осіб) і 2-га — з ретинопатіями (49 пацієнтів). У свою чергу 49 хворих з ретинопатіями були розділені на 3 підгрупи залежно від стадії захворювання: А — I стадія (17 хворих); Б — II стадія (19 пацієнтів) і В — III стадія (13 осіб). В якості контролю використали 15 здорових донорів. Диференціальне центрифугування крові проводили на центрифугі L5-65 "Beckman" у бакетному роторі SW-40 Ti та градієнтні сахарози.

Виділення мембран еритроцитів проводили автоматичним їх прокачуванням з реєстрацією і контролем на СФ "Uvikor D III-2089 LKB" фірми "Beckman" при довжині хвилі 280 нм з графічною реєстрацією піків переходу середовищ, заміром їх об'ємів. Контроль чистоти виділення мембран еритроцитів проводили за допомогою мікроскопа. Флуо-



ресценцію збуджували та реєстрували за допомогою спектрофлуориметра "Opton" (Німеччина) при довжині хвилі для ФЗ АНС — 360 і 480 нм; для ФНА — 350 і 420 нм, щільна 1,6.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені нами раніше дослідження показали, що ЦД суттєво порушує метаболічні процеси, призводить до тяжкої інтоксикації організму, підсилює катаболічні процеси, автоімунізацію і цілу низку інших порушень, які формують синдромомплекс. Незаперечно, що в основі патогенетичних механізмів розвитку діабетичних ретинопатій знаходиться порушення функції клітинних мембран. Про це свідчить низка досліджень [11; 12]. Підтвердженням є також проведені нами біофізичні дослідження за допомогою ФЗ, морфофункціонального стану мембран еритроцитів у хворих на ЦД ускладнений ретинопатіями різного ступеня вираженості. Враховуючи ті обставини, що мембрани еритроцитів є універсальним об'єктом вивчення стану клітинних мембран організму, з великою часткою вірогідності можна екстраполювати одержані дані на інші мембрани організму [12].

Результати дослідження стану мембран еритроцитів при ЦД за допомогою ФЗ АНС по-

казали, що виникають суттєві зміни функції їх поверхневих шарів, які виражаються значним гасінням флуоресценції як інтегрального показника ( $F_{mol}$ ) з  $1,8 \cdot 10^6$  у контролі до  $8,5 \cdot 10^5$  (на 52,8 %). У хворих на ЦД з ретинопатіями цей показник продовжував зменшуватися. Так, при ЦД з ретинопатіями I стадії  $F_{mol}$  становив 28,3 % від контролю; при II стадії — 23,9 %, а при III — 11,7 % відповідно (табл. 1).

Зміни інтенсивності флуоресценції є результатом змін питомої кількості центрів зв'язування зонда (N). У хворих на ЦД без ретинопатій цей показник збільшився на 292,3 % (від  $1,3 \cdot 10^{-4}$  до  $2,5 \cdot 10^{-4}$ ). У хворих на ЦД з ретинопатіями цей показник продовжував збільшуватися, що свідчить про більш глибокі зміни у мембранах.

При ЦД з ретинопатіями I стадії він збільшився, порівняно з контролем, до 223,1 %; II стадії — 315,4 % і III стадії — 446,1 %. Таким чином, при найтяжчій (III) стадії діабетичної ретинопатії, питоме число центрів зв'язування ФЗ з мембранами еритроцитів збільшилось у 4,5 разу порівняно з контролем і майже у 2,5 разу порівняно з ЦД без ретинопатії.

Відносно до збільшення кількості центрів зв'язування ФЗ АНС змінювалась і константа зв'язування цього зонда з мембранами ( $K_3$ ). У хво-

рих на ЦД без ретинопатій вона збільшилася більш ніж у 1,5 разу ( $2,8 \cdot 10^{-2}$  порівняно з  $1,8 \cdot 10^{-2}$  у контролі), що свідчить про розшарування фосфоліпідного бішару і збільшення «доступності» зонда до білкових рецепторів мембран. У хворих на ЦД з ретинопатіями цей показник продовжував погіршуватися. Причому з прогресуванням ретинопатії  $K_3$  збільшувалась. При I стадії ретинопатії вона становила  $3,0 \cdot 10^{-2}$ ; II стадії —  $3,7 \cdot 10^{-2}$  і при III —  $4,1 \cdot 10^{-2}$  (при  $2,8 \cdot 10^{-2}$  у хворих на ЦД без ретинопатії і  $1,8 \cdot 10^{-2}$  у контролі). Таким чином, при III (найтяжчій) стадії ретинопатії  $K_3$  ФЗ АНС збільшилась, порівняно з контролем, на 227,8 %.

Відповідно до цього константа дисоціації зонда ( $K_d$ ) як величина обернена константі зв'язування, вірогідно знижувалась. У хворих на ЦД без ретинопатії вона становила 48,1 % від контролю, а з ретинопатіями — 43,7; 25,9 та 18,0 % відповідно до стадій захворювання.

Аналогічні дослідження проведені з уведенням зонда ФНА. Відповідно до його хімічної структури та функціональних груп він проникає у більш глибокі шари мембран. Тому за змінами показників його взаємодії з мембранами можна судити про порушення функції більш глибоких шарів мембран. Взаємодія зонда ФНА з мембранами підтвердила закономір-

Таблиця 1

### Функціональний стан мембран еритроцитів при різних стадіях ретинопатій на фоні цукрового діабету за даними флуоресцентного зондування за допомогою зонда АНС

Групи обстежуваних	$K_3$		$K_d$		N		$F_{mol}$	
	абс., $M^{-1}$	%	абс., M	%	абс., М/мг білка	%	Абс.	%
Здорові пацієнти (контроль)	$1,8 \cdot 10^{-2}$	100,0	86,5	100,0	$1,3 \cdot 10^{-4}$	100,0	$1,8 \cdot 10^6$	100,0
Хворі на ЦД без ретинопатії	$2,8 \cdot 10^{-2}$	155,5***	41,6	48,1***	$2,5 \cdot 10^{-4}$	192,3***	$8,5 \cdot 10^5$	47,2***
Хворі на ЦД з ретинопатією	$3,0 \cdot 10^{-2}$	166,7***	37,8	43,7***	$2,9 \cdot 10^{-4}$	223,1***	$5,1 \cdot 10^5$	28,3***
		107,1#		90,9#		116,0#		60,0#
II стадія	$3,7 \cdot 10^{-2}$	205,5***	22,4	25,9***	$4,1 \cdot 10^{-4}$	315,4***	$4,3 \cdot 10^5$	23,9***
III стадія	$4,1 \cdot 10^{-2}$	132,1##	15,6	53,8###	$5,8 \cdot 10^{-4}$	164,0###	$2,1 \cdot 10^5$	50,6###
		227,8***		18,0***		446,1***		11,7***
		146,4###		37,5###		232,0###		24,7###

Примітка. У табл. 1 і 2 наводяться значення коефіцієнта кореляції: \* — 0,30 — слабкий ступінь; \*\* — 0,30–0,69 — середній ступінь; \*\*\* — 0,70 і більше — високий ступінь; \* — порівняно з контролем; # — порівняно з ЦД без ретинопатії.





**Функціональний стан мембран еритроцитів при різних стадіях ретинопатій на фоні цукрового діабету за даними флуоресцентного зондування за допомогою зонда ФНА**

Групи обстежуваних	K <sub>3</sub>		K <sub>d</sub>		N		F <sub>mol</sub>	
	абс., M <sup>-1</sup>	%	абс., M	%	абс., M/мг білка	%	Абс.	%
Здорові пацієнти (контроль)	4,2·10 <sup>4</sup>	100,0	1,9·10 <sup>-5</sup>	100,0	7,1·10 <sup>-4</sup>	100,0	3,1·10 <sup>5</sup>	100,0
Хворі на ЦД без ретинопатій	6,4·10 <sup>4</sup>	152,4***	1,4·10 <sup>-5</sup>	73,7***	4,9·10 <sup>-4</sup>	69,0***	2,3·10 <sup>5</sup>	74,2***
Хворі на ЦД з ретинопатією								
I стадія	7,1·10 <sup>4</sup>	169,0*** 111,0#	1,4·10 <sup>-5</sup>	73,7*** 100,0#	4,7·10 <sup>-4</sup>	66,2*** 95,9	2,0·10 <sup>5</sup>	64,5*** 86,9#
II стадія	7,9·10 <sup>4</sup>	188,1*** 123,4##	1,2·10 <sup>-5</sup>	63,2** 85,7#	4,5·10 <sup>-4</sup>	63,4*** 91,8#	1,9·10 <sup>5</sup>	61,3*** 82,6#
III стадія	8,7·10 <sup>2</sup>	207,1*** 135,9###	1,1·10 <sup>-5</sup>	57,9*** 78,6#	4,1·10 <sup>-4</sup>	57,7*** 83,7##	1,5·10 <sup>5</sup>	48,4*** 65,2###

ність, одержану при введенні ФЗ АНС, однак вираженість цих змін була значно меншою.

Сумарна флуоресценція (F<sub>mol</sub>) із зондом ФНА у глибоких шарах мембран еритроцитів у хворих на ЦД без ретинопатій знижувалася на 25,8 % (від 3,1·10<sup>5</sup> до 2,3·10<sup>5</sup>) (табл. 2). У хворих на ЦД з ретинопатіями вона так само, як із ФЗ АНС, продовжувала знижуватись до 64,5; 61,3; 48,4 % відповідно до стадій ретинопатії. Одержані дані свідчать про порушення функції більш глибоких шарів мембран.

Показник кількості центрів зв'язування ФНА (N), на відміну від ФЗ АНС, зменшувався. При ЦД без ретинопатій цей показник зменшився до 69,0 %, а з ретинопатіями відповідно до стадій захворювання становив: 66,2; 63,4 і 57,7 %. Отримані діаметрально протилежні дані щодо змін кількості центрів зв'язування пояснюються тим, що у глибоких шарах мембран ще не виникли серйозні конформаційні зміни структур білків, з одного боку, а з другого — у зв'язку зі змінами фосфоліпідного бішару порушень зазнали поверхневі шари, що й було зареєстровано за допомогою ФЗ АНС.

Константа зв'язування ФЗ ФНА (K<sub>3</sub>) за спрямованістю і вираженістю не відрізнялась від такої для ФЗ АНС. Відповідно до константи зв'язування змінювалась і константа дисоціації (див. табл. 2). Вона повністю повторювала закономірність, яку було отримано для ФЗ АНС.

Одержані за допомогою ФЗ ФНА дані щодо зміни константи зв'язування і константи дисоціації у глибоких шарах мембран еритроцитів свідчать про те, що в них також відбуваються морфофункціональні зміни.

Таким чином, на підставі вивчення морфофункціонального стану мембран еритроцитів за допомогою ФЗ можна зробити такі **ВИСНОВКИ**:

1. Цукровий діабет кардинально дискоординує метаболічні процеси в організмі і, у першу чергу, ліпідний обмін, призводить до порушення функції клітинних мембран. Ступінь вираженості цих змін корелює зі ступенем тяжкості цукрового діабету.

2. Найбільш суттєві зміни морфофункціонального стану мембран були одержані у хворих, які страждають на III стадію ретинопатії.

3. Одержані результати не тільки розкривають важливі патогенетичні механізми розвитку діабетичних ретинопатій, але й можуть бути критеріями оцінки тяжкості захворювання та ефективності застосованої фармакотерапії.

4. Флуоресцентне зондування мембран еритроцитів можна використовувати як скринінговий метод для виявлення цієї патології на ранніх етапах при масовому обстеженні різних категорій пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Этиологическая* многофакторность диабетической ангиопатии / Л. К. Мошетова, Э. П. Касаткина,

Г. Ш. Сабурова, Э. А. Очирова и др. // *Офтальмохирургия*. — 2000. — № 4. — С. 72-75.

2. *High cardiovascular disease mortality* in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy / U. I. Rajala, H. Pajunpaa, P. Koskela, S. Keinanen-Kiukaanniemi // *Diabetes Care*. — 2000. — N 7. — P. 957-961.

3. *Sorokin E. L., Smoliakova G. P.* Structural and functional disorders of transcapillary metabolism if retina in patients with diabetic retinopathy // *Vestn Oftalmol.* — 1997. — Vol. 113. — N 2. — P. 16-9.

4. *Мазурина Н. К.* Современные данные о пролиферативном процессе при диабетической ретинопатии // *Вестн. офтальмол.* — 1999. — № 2. — С. 37-40.

5. *Миленькая Т., Бессмертная Е.* Диабетическая ретинопатия // *Врач*. — 2000. — № 3. — С. 8-11.

6. *Retinal capillary basement membrane thickening* in a porcine model of diabetes mellitus / D. P. Hainsworth, M. L. Katz, D. A. Sanders et al. // *Comp. Med.* — 2002. — Vol. 52, N 6. — P. 523-529.

7. *Владимиров Ю. А., Добрецов Г. Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. — М.: Наука, 1980. — 320 с.

8. *Добрецов Г. Е., Владимиров Ю. А.* Исследование белков и мембран с помощью флуоресцентных зондов // *Успехи биол. и химии*. — 1975. — № 16. — С. 115-134.

9. *Ивков В. Г., Берестовский Г. Н.* Динамическая структура липидного бислоя. — М.: Наука, 1981. — 296 с.

10. *Бергельсон Л. Д.* Мембраны, молекулы, клетки. — М.: Наука, 1982. — 182 с.

11. *Ефимов А. С., Плешанов Е. В., Гогина И. Ф.* Морфофункциональные изменения эритроцитов при сахарном диабете. — 1988. — Т. 34, № 2. — С. 13-16.

12. *Jochmann C., Hammes H. P.* Epidemiology, pathogenesis and therapy of diabetic retinopathy and maculopathy // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* — 2002. — Vol. 96, N 3. — P. 167-174.







УДК 616/714.3+714.216/-006.03/04-07

Т. М. Бабкіна<sup>1</sup>, Л. Г. Розенфельд<sup>2</sup>, В. О. Рогожин<sup>3</sup>,  
М. Б. Піонтковська<sup>1</sup>, М. М. Колотилов<sup>2</sup>, Ю. П. Терницька<sup>3</sup>

## КОМП'ЮТЕРНО-РЕНТГЕНІВСЬКІ ТА МАГНІТОРЕЗОНАНСНІ ТОМОГРАФІЧНІ КРИТЕРІЇ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХ У ПОРОЖНИНУ ЧЕРЕПА

<sup>1</sup>Одеський державний медичний університет,

<sup>2</sup>Інститут отоларингології АМН України,

<sup>3</sup>Науково-діагностичний центр АМН України «Здоров'я літніх людей»

Розвиток і розповсюдження злоякісних пухлин відбуваються шляхом проникнення чи проростання новоутворень у суміжні тканини й анатомічні структури [1].

Проникнення пухлин спостерігається тоді, коли новоутворення, що має великі розміри, виходить за межі анатомічної ділянки, в якій воно первинно виникло, і однією зі своїх периферичних частин розташовується в одній, двох і більше суміжних анатомічних ділянках [2]. При цьому спостерігається руйнування кісткових стінок внаслідок атрофії кісткової тканини від тиску, однак переходу пухлинного процесу на кісткові стінки й навколишні тканини не відмічається.

Проростання відбиває одну з головних особливостей злоякісних пухлин — залучення у патологічний процес анатомічних утворень, які оточують цю пухлину, і перетворення їх на єдиний з пухлиною конгломерат [3; 4].

Розрізнення цих двох процесів — проникнення та проростання — необхідне для планування та вибору адекватного доступу, а також для визначення обсягу хірургічного втручання при лікуванні хворого [4], якщо останнє доцільне.

### Матеріали та методи дослідження

Хворих обстежували на комп'ютерних томографах X-reed, X-press HS-1 фірми «Тошиба» і «Соматом» фірми

«Сіменс». МРТ-дослідження проводили на томографі «Магнетом Візіон» з індукцією магнітного поля 1,5 Тл. Усього обстежено 89 хворих з розповсюдженими пухлинами навколоносових пазух.

Найперші ознаки руйнування кісткових структур діагностуються на РКТ-зображеннях. Оптимальна умова для виявлення: стінка пазухи, яку досліджують, має бути перпендикулярно площині РКТ-зображення.

Для візуалізації внутрішньочерепної частини пухлини при РКТ-дослідженні обов'язково проводять внутрішньовенне рентгеноконтрастне підсилення і гістографічний аналіз структури пухлини в інтракраніальному напрямку з її гіпоцентра.

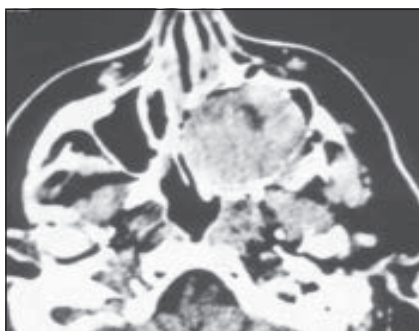


Рис. 1. Хворий Ч. 56 років. Гемангіоперицитома лівої верхньощелепної пазухи з інтрасинусоназальним, орбітальним розповсюдженням. РКТ, аксіальна площина



Рис. 2. Той самий хворий. РКТ, аксіальна площина. Атрофія стінок пазухи від тиску та їх деформація, компресія носових ходів зліва, дислокація носової перегородки

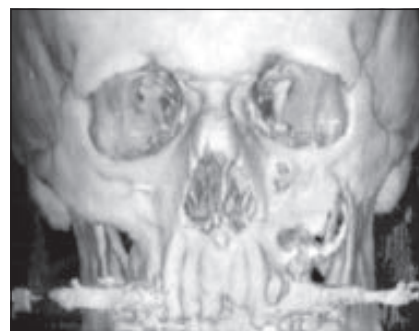


Рис. 3. Той самий хворий. РКТ, тривимірна реконструкція. Деформація стінок верхньощелепної пазухи та руйнування передньої стінки



## Результати дослідження та їх обговорення

Головною достовірною ознакою інтракраніального розповсюдження злоякісної пухлини на РКТ-зображеннях (аксіальна та коронарна площини) є руйнування кісткових структур. РКТ, особливо в аксіальних і коронарних площинах, дає детальне уявлення про стан тонких кісткових структур й одночасно дозволяє візуалізувати м'якотканинний пухлинний компонент у суміжних з пазухами анатомічних ділянках (рис. 1–3).

На коронарних МРТ-зображеннях критеріями проростання пухлини в порожнину черепа є зникнення характерної гіпоінтенсивної структури кісток основи черепа і наявність власне пухлини в порожнині черепа.

Для візуалізації крилопіднебінної ямки найбільш адекватною при МРТ-дослідженні є аксіальна площина. Жирова тканина, яка заповнює ямку, на  $T_1$ - та  $T_2$ -томограмах відповідає гіперінтенсивній структурі. Головною ознакою пухлинного ураження цієї зони є наявність гіпоінтенсивної зони, контури якої чітко візуалізуються.

Ранні МРТ-ознаки початкових етапів розповсюдження пухлини у підскроневу ямку:

- симптом зникнення гіперінтенсивної структури клітковини, яка розташована позаду задньозовнішньої стінки верхньощелепної пазухи;

- деформація задньозовнішньої стінки верхньощелепної пазухи порівняно з симетричним боком.

На фронтальних МРТ зображеннях проростання пухлини у порожнину черепа візуалізується як зникнення характерної гіпоінтенсивної структури кісток основи черепа та наявність власне пухлини у порожнині черепа (рис. 4).

Злоякісні пухлини розповсюджуються у підскроневу

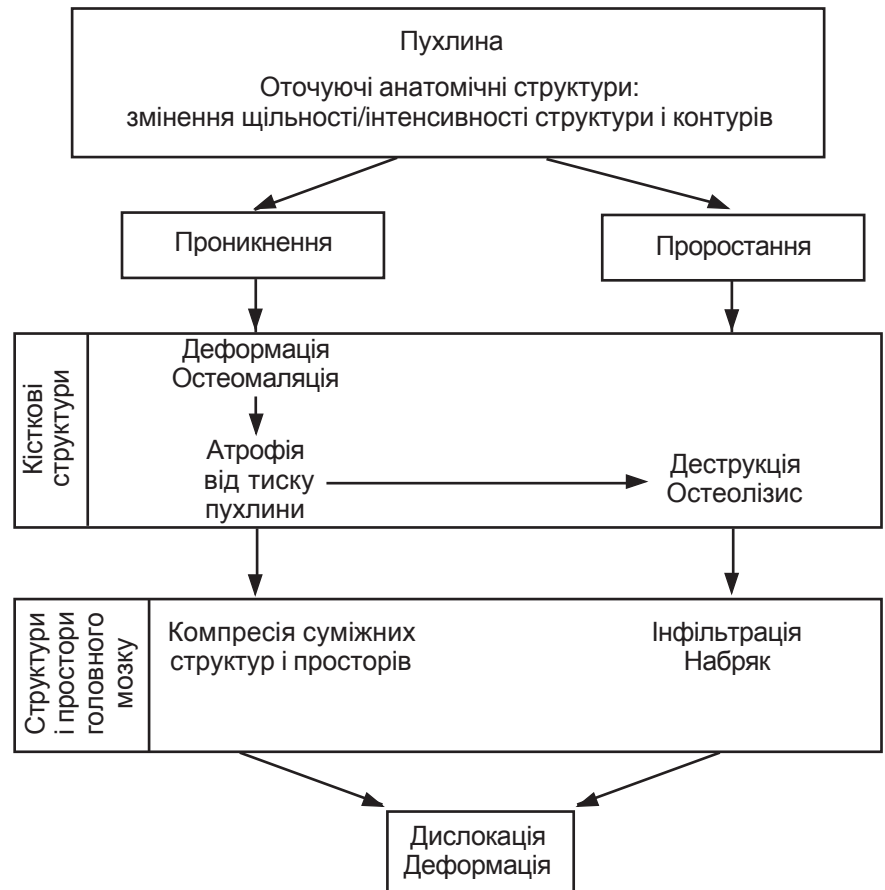


Рис. 4. РКТ- і МРТ-критерії розповсюдження пухлин навколоносових пазух в порожнину черепа

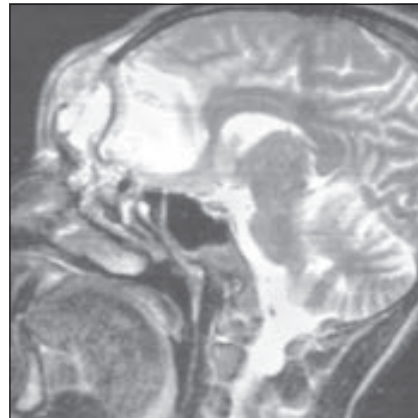


Рис. 5. Хворий П., 38 років. Плоскоклітинний зрговілий рак лобної пазухи з інтракраніальним розповсюдженням. МРТ у сагітальній площині.  $T_2$ -зображення. Проростання пухлиною оболонок головного мозку з інфільтрацією кіркових відділів лівої лобної частки

ямку через зруйновану задньозовнішню стінку верхньощелепної пазухи. Для оцінки інвазії пухлини верхньощелепної пазухи у підскроневу ямку оптимальним є  $T_1$ -зв'язане зображення: зображен-

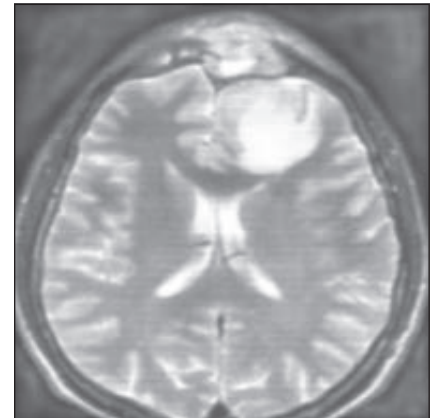


Рис. 6. Той самий хворий. Аксіальна площина. Деформація переднього рога лівого бічного шлуночка. Дислокація серединних структур мозку праворуч

ня пухлини гіперінтенсивне щодо м'язової тканини та гіпоінтенсивне щодо жирової тканини.  $T_2$ -томограми більш повноцінно візуалізують архітектоніку цієї ділянки (рис. 5; 6).



## Висновки

1. Суперпозиція клінічної симптоматики, МРТ-, РКТ-зображень запобігає хибнопозитивним висновкам і гіпердіагностиці.

2. Адекватно використовувати РКТ-дослідження для визначення деструкції кісткових структур, однак на РКТ-зображеннях незадовільно диференціюються межі м'якотканного компонента пухлини та супровідного запалення.

3. На МРТ-зображеннях кісткові контури пазух виглядають гіпоінтенсивними струк-

турами порівняно з ізо- та гіперінтенсивними структурами м'яких тканин, слизової оболонки.

4. T<sub>2</sub>-зображення структури запальної тканини більш гіперінтенсивне, ніж T<sub>2</sub>-зображення м'якотканної злоякісної пухлини. Це дозволяє з більшою точністю визначити справжні межі пухлини.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Визуалізація* опухолей слизистой оболочки полости носа, придаточных пазух и верхней челюсти при помощи компьютерной томографии / А. В. Араблинский, А. М. Сдвижков,

Н. В., А. Н. Гетман // *Мед. визуализации*. — 2001. — № 4. — С. 50-56.

2. *Бабкіна Т. М.* Рентгенівська комп'ютерна, магнітно-резонансна томографія у діагностиці поширених пухлин основи черепа, навколоносових пазух: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — К., 1999. — 31 с.

3. *Опухоли* черепно-челюстно-лицевой области: новые подходы к хирургическому лечению и реабилитации / В. И. Чиссов, А. Н. Коновалов, И. В. Решетов и др. // *Рос. онколог. журнал*. — 2002. — № 5. — С. 4-9.

4. *Штиль А. А.* Злокачественные новообразования полости носа и околоносовых пазух III–IV стадий (распространение, клиника, диагностика, лечение первичных опухолей и рецидивов): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1979. — 32 с.

УДК 616.381-072.1-089-07-08

С. О. Гешелін<sup>1</sup>, М. А. Каштальян<sup>1</sup>, М. В. Міщенко<sup>1</sup>, В. Ю. Шаповалов<sup>2</sup>

# ЛАПАРОСКОПІЧНІ ОПЕРАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМИ ХІРУРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЖИВОТА

<sup>1</sup> Одеський державний медичний університет,  
<sup>2</sup> 411-й Центральний клінічний військовий госпіталь  
Південного оперативного командування, Одеса

## Вступ

Діагностична лапароскопія сьогодні є найбільш чутливим і специфічним методом діагностики гострих хірургічних захворювань живота [1–6]. Істотною перевагою методу є можливість переходу від діагностичної лапароскопії до лікувальної лапароскопічної операції [7–12]. Лікувальна лапароскопія у хворих із гострою хірургічною патологією живота застосовується нами з 1982 р.

## Матеріали та методи дослідження

Лапароскопічні операції з приводу гострих хірургічних захворювань живота виконані нами у 1213 хворих (табл. 1). У табл. 2 подано результати 1502 операцій, виконаних у 1213 хворих.

Загалом 780 холецистектомій, 61 апендектомія, 70 адгезіолізисів, 170 холецисто-

стомій, 192 катетеризації круглої зв'язки печінки, 229 дренажів черевної порожнини (усього 1502 операції) проведено з використанням відеолапароскопічних комплексів "Olympus" чи за допомогою оптичного лапароскопа фірми "Karl Storz".

## Результати дослідження та їх обговорення

*Гострий холецистит.* У традиційній відкритій хірургії прийняте уявлення про оптимальний 72-годинний термін виконання операції з приводу гострого холециститу. Відеолапароскопічна ревізія дозво-

ляє об'єктивно оцінити ситуацію і вчасно прийняти рішення про виконання лапароскопічної холецистектомії, або про обмеження втручання холецистостомією, або про конверсію з переходом до лапаротомії і виконання традиційної відкритої операції, або про дренажування черевної порожнини і відкладання операції до настання «холодного» періоду.

У перші 72 год нами прооперовано 363 хворих (312 холецистектомій, 51 холецистостомія), між 3-ю і 6-ю добою — 284 хворих (267 холецистектомій, 17 холецистостомій),

Таблиця 1

Лікувальна лапароскопія у хворих з гострими хірургічними захворюваннями живота

Захворювання	Кількість хворих
Гострий холецистит	853
Гострий панкреатит	229
Спайкова непрохідність кишечнику	70
Гострий апендицит	61
Усього	1213



**Лапароскопічні операції, виконані у хворих  
з гострими хірургічними захворюваннями живота**

Захворювання	Кількість хворих	Операція						Усього
		Холецист-ектомія	Холецисто-стомія	Адгезіо-лізис	Апендек-томія	Катете-ризація круглої зв'язки печінки	Дренування черевної порожнини**	
Гострий холецистит	853	780	73	—	—	—	—	853
Гострий панкреатит	229	—	97	—	—	192	229	518*
Спайкова непрохід-ність кишечника	70	—	—	70	—	—	—	70
Гострий апендицит	61	—	—	—	61	—	—	61
Усього	1213	780	170	70	61	192	229	1502*

*Примітка.* \* Кількість операцій перевищує число оперованих хворих у зв'язку з тим, що багатьом хворим з панкреатитом виконували 2 або 3 операції. \*\* Враховані лише ті операції дренування черевної порожнини, що є самостійним компонентом патогенетичного лікування гострого панкреатиту. Дренування, виконані на заключному етапі холецистектомії, апендектомії або адгезіолізису в таблицю не включені.

відстрочена планова холецист-ектомія виконана 206 хворим (201 холецистектомія, 5 холе-цистостомій). У 24 хво-рих виявився катаральний хо-лецистит, у 708 — флегмоноз-ний, у 121 — гангренозний. На жовчнокам'яну хворобу стра-ждали 796 пацієнтів, у 30 був безкам'яний холецистит.

У період між 3–6-ю добою, що вважається найбільш не-сприятливим для проведення операції, нездоланий інфільт-рат зустрівся лише в 12 паці-єнтів із 284 (4,2 %). До кон-версії довелося вдатися лише у 26 хворих.

Померли після лапароско-пічних холецистектомій, що ускладнилися інфарктом міо-карда і тромбоемболією леге-невої артерії, 2 хворих.

Наш досвід свідчить про те, що відеолапароскопічні техно-логії дозволяють переглянути канонізоване уявлення, що обмежує виконання термінової операції 72 год.

*Гострий панкреатит.* Ві-домо, що хірургічному лікуван-ню підлягають тільки деструк-тивні форми гострого панкреа-титу. Показанням до операції служать сумніви в діагнозі, не-ефективність консервативної терапії, прогресування перито-ніту, сполучення деструктив-

ного холециститу і панкреати-ту [13–16]. У період з 1982 по 2002 рр. під нашим спостере-женням перебувало 2022 хво-рих із гострим панкреатитом. Прооперовано 353 пацієнти (17,4 %), причому 124 хворим операції виконані per laparotomiam, 229 — лапароскопічні втручання, що включали холе-цистостомію, катетеризацію круглої зв'язки печінки, дрену-вання черевної порожнини (див. табл. 2). У перші 24 год після надходження до стаціо-нару лапароскопічну холецист-остомію виконано 27 хворим, між 25 і 48 год — 22, від 49 до 72 год — 38, пізніше 72 год — 10 хворим.

Проведене протягом (16±1) діб дренування жовчі через холецистостому сприяло по-доланню одного з найважливі-ших патогенетичних факторів гострого панкреатиту — жов-чної гіпертензії. Лапароскопічне дренування черевної порожни-ни протягом (7±1) діб забезпе-чувало виведення від 250 до 1500 мл/добу токсичного ексу-дату. Лапароскопічна катетери-зація круглої зв'язки печінки доз-воляла протягом (6±1) діб здій-снювати пролонговану ново-каїнову блокаду і введення інгібіторів протеолізу в пара-панкреатичну клітковину.

3-поміж 229 хворих, лікова-них із застосуванням лапаро-скопічної операції, померло 12 (5,2 %). Наш досвід [17] узго-джується з думкою А. Е. Бори-сова [18], який вважає відео-лапароскопічні операції опти-мальним варіантом лікування панкреонекрозу.

*Спайкова непрохідність ки-шечнику.* Стримане ставлення до лапароскопії у хворих зі спайковою непрохідністю ки-шечнику пов'язане з двома обставинами: 1) підвищеним ризиком ушкодження стонше-ної стінки розтягнутої кишки [19; 20]; 2) обмеженням зони діагностичних і лікувальних маніпуляцій [4; 21]. Проте ри-зик «даремних» лапаротомій спонукає до застосування ла-пароскопії [22–24].

Лапароскопічний адгезіолі-зис виконаний нами ургентно у 23 хворих із гострою спайко-вою непрохідністю та у 47 па-цієнтів із компенсованою киш-ковою непрохідністю, виявле-ний або під час діагностичної лапароскопії, початої у зв'язку з рецидивними болями в жи-воті, або під час холецистек-томії, апендектомії, операції на жіночих статевих органах (у цих випадках адгезіолізис ви-конувався як симультанна операція з приводу супровід-





ного захворювання). У всіх 70 хворих лапароскопічний адгезіолізис минув без ускладнень. Слід зазначити, що за відсутності умов для виконання лапароскопічного адгезіолізу в хірурга залишається можливість конверсійного переходу до лапаротомії [4; 25], що починається після лапароскопічної верифікації діагнозу й уточнення характеру і локалізації зрощень.

Наш досвід свідчить про те, що ризик ушкодження кишки у хворих зі спайковою непрохідністю кишечника не повинен служити аргументом, що виключає застосування діагностичної і лікувальної лапароскопії.

**Гострий апендицит.** Верифікований нами за допомогою лапароскопії у 215 хворих, що надійшли з неуточненим діагнозом гострої хірургічної патології живота. Лише 61 пацієнту виконано лапароскопічну апендектомію. Це пояснюється тим, що в зв'язку з відсутністю цілодобової ендоскопічної служби частина діагностичних лапароскопій виконується оптичним лапароскопом під місцевим знеболюванням в ургентній операційній. Переважній більшості хворих, що надійшли з діагнозом «гострий апендицит» (більше 500 осіб щороку), виконувалася традиційна апендектомія per laparotomy.

У 30 хворих, підданих лапароскопічній апендектомії, був простий апендицит, у 19 — флегмонозний, у 12 — гангренозний. Двом хворим хірургічне втручання вдалося виконати лапароскопічно від початку до кінця, у 28 — вдатися до лапароскопічно асистованої операції. Особливістю застосовуваної нами лапароскопічної апендектомії [26] є кліпування кукси відростка кліпом Фільше, що має довжину 12,7 мм, ширину 4 мм, надійно «замикає» куксу. У 28 хворих із деструкцією, що поширюється на ділянку впадіння відростка в сліпу кишку, ми

не ризикнули обмежитися кліпуванням. Після перетинання брижі кліпований біля основи червоподібний відросток з куполом сліпої кишки витягали через рану черевної стінки (15–20 мм) у правій здухвинній ділянці, накладали кисетний шов, відтинали відросток і занурювали куксу в кисет. Після занурення сліпої кишки в черевну порожнину рану черевної стінки зашивали за допомогою запропонованого нами пристрою, що дозволяє під контролем лапароскопа захоплювати у шов м'язово-апоневротичний шар й очеревицу.

У 3 хворих після лапароскопічно асистованих операцій було нагноєння в рані, через яку витягався відросток. Усі інші виписані у задовільному стані.

Лапароскопічна апендектомія має певні переваги перед традиційною «відкритою» операцією: 1) лапароскопія забезпечує можливість широкої ревізії черевної порожнини, що неможливо з розрізу у правій здухвинній ділянці; 2) виявлення патології за межами правої здухвинної ділянки за відсутності патологічних змін червоподібного відростка рятує хворого від необгрунтованого видалення «невинного» відростка і спрямовує лікування на верифіковане захворювання; 3) у разі необхідності переходу до лапаротомії лапароскопія дозволяє визначити оптимальну локалізацію доступу.

### Висновки

1. Лапароскопія — ефективний метод діагностики і лікування гострого холециститу, гострого панкреатиту, гострого апендициту і спайкової непрохідності кишечника.

2. Лікувальні заклади, що надають ургентну допомогу хірургічним хворим, повинні бути забезпечені штатом ендоскопістів, які беруть участь у діагностичному і лікувальному процесі, а також відеоендоскопічним інвентарем.

1. *Гешелін С. А., Мищенко Н. В.* Диагностические возможности лапароскопии при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости // *Клин. хирургия.* — 2000. — № 4. — С. 23-26.

2. *Атанов Ю. П.* Лапароскопическая семиотика некротического панкреатита // *Вестн. хирургии.* — 1981. — № 6. — С. 33-37.

3. *Бараев Т. М.* Острый аппендицит. — Одесса: ОГМУ, 1998. — 92 с.

4. *Гуревич А. Р., Маркевич Ю. В., Ершов Д. В.* Место лапароскопии в неотложной хирургии // *Эндоскоп. хирургия.* — 1998. — Т. 4, № 1. — С. 16.

5. *Завьялова Н. И., Дряженков И. Г., Баранов Г. А.* Диагностические и лечебные возможности экстренной лапароскопии // *Клин. медицина.* — 1995. — Т. 73. — № 2. — С. 61.

6. *Мищенко Н. В.* «Острый живот»: возможности лапароскопической расшифровки диагноза // *Вестник проблем биологии и медицины.* — 1998. — № 17. — С. 107-110.

7. *Apelgren K. N., Cowan B. D., Metcalk A. N.* Laparoscopic appendectomies and the management of gynecologic pathologic conditions // *Surg. Clin. North. Amer.* — 1996. — Vol. 76, N 3. — P. 469-482.

8. *Современные подходы к диагностике и лечению внематочной беременности* / Б. И. Медведев, Т. В. Астахова, Е. Ю. Камаева, Т. В. Узлова // *Новые технологии в медицине.* Тр. научн. конф., Трехгорный, 1996. — С. 71-72.

9. *Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита* / С. М. Дыньков, Я. А. Насонов, А. А. Кузнецов и др. // *Анналы хирургии.* — 2000. — № 2. — С. 30-35.

10. *Лупальцов В. I., Дехтярук I. А.* Малоінвазивні методи у діагностиці і лікуванні гострого панкреатиту // *Шпит. хірургія.* — 2001. — № 2. — С. 120-121.

11. *Лапароскопические операции в неотложной хирургии* / Б. К. Шуркалин, А. Г. Кригер, А. П. Фаллер, А. М. Череватенко // *Хирургия.* — 1999. — № 6. — С. 43-46.

12. *Товштейн Л. А., Каштальян М. А., Шевченко О. I.* Лапароскопічна хірургія у лікуванні гнійно-запальних захворювань геніталій, ускладнених пельвіоперитонітом // *Вісник наук. досліджень.* — 2002. — № 2. — С. 28-29.

13. *Гагушин В. А.* Оперативное лечение панкреонекроза // *Хирургия.* — 1991. — № 2. — С. 110-112.

14. *Иванов Ю. В.* Комплексная лапароскопия в лечении деструктивных форм острого панкреатита // *Эндоскоп. хирургия.* — 1999. — № 2. — С. 24.



15. Паньков А. Г., Чернякевич П. Л. Значение эндоскопических методов в диагностике и лечении острого билиарного панкреатита // Рос. мед. журн. — 1996. — № 1. — С. 33-36.

16. Запорожченко Б. С. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування запальних захворювань підшлункової залози у плавскладу морського транспорту: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.34., 14.01.03 / Українське НВО «Медицина транспорту» МОЗ України. — Одеса, 1998. — 32 с.

17. Гешелін С. О., Міщенко М. В., Міщенко Р. М. Лапароскопічний контроль клініко-лабораторного діагнозу «гострий панкреатит» // Шпит. хірургія. — 2001. — № 2. — С. 161-162.

18. Эндовидеохирургия в комплексном лечении деструктивного панкреатита / А. Е. Борисов, М. А. Кацадзе, С. Е. Митин и др. // Эндоскопическая хирургия. — 2000. — № 2. — С. 12.

19. Ханевич А. Д., Осипов И. С. Лапароскопия в диагностике острых хирургических заболеваний органов брюшной полости // Вестн. хирургии. — 1990. — № 5. — С. 94-96.

20. Митин С. Е., Сухопара Ю. Н., Игнатович И. Г. Лапароскопические вмешательства при острой кишечной непроходимости // Эндоскоп. хирургия. — 2000. — № 2. — С. 45.

21. Опыт лапароскопических вмешательств при острой спаечной кишечной непроходимости / Э. Н. Праздников, О. Н. Сорокин, М. В. Семенов и др. // Там же. — 2000. — № 2. — С. 53-54.

22. Levard H., Mouro J., Schiffino L. Laparoscopic treatment of small bowel obstruction // Minimally invasive ther. Allied technol. — 1996. — Vol. 5, N1. — P. 47-51.

23. Лапароскопия при проникающих абдоминальных ранениях /

Т. И. Буянов, А. А. Перминова, С. Ю. Соколов, В. В. Азем // Хирургия. — 1988. — № 10. — С. 156.

24. El-Sherif O. F. Laparoscopy in the management of an adult case of small bowel intussusception // Surg. Laparoscopy endosc. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 21-25.

25. Levard H., Mouro J., Schiffino L. Laparoscopic treatment of small bowel obstruction // Minimally invasive ther. Allied technol. — 1996. — Vol. 5, N 1. — P. 47-51.

26. Патент 54763 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб обробки кукси червоподібного відростка при проведенні лапароскопічної апендектомії / С. О. Гешелін, М. В. Міщенко, А. В. Сєдой, Р. М. Міщенко / (73) з. 2002032363 від 26.03.02.

УДК 612.766.1

О. Є. Дорофєєва

## ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ І РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ ТА ГІСТАМІНУ В КРОВІ СПОРТСМЕНІВ ВИСОКОГО КЛАСУ

Донецьке училище олімпійського резерву ім. С. Бубки

Серед критеріїв оптимізації тренувального процесу, виявлення спортсменів високого класу, які потребують реабілітаційної терапії, важливе місце займають показники стану вищої нервової діяльності (ВНД). Досягнення високих спортивних результатів можливо в осіб, які мають достатню стійкість ВНД щодо фізичного навантаження й емоціонального стресу [2; 3]. Вивчення та оцінка функціонального стану організму спортсмена, психологічної стійкості до ускладнених і збільшених за об'ємом навантажень є одним з основних критеріїв для відбору тренувальної програми та оптимальної форми фармакологічної підтримки [4]. Типологічна спрямованість ВНД є одним із визначальних аспектів майбутнього спортсменів та динаміки їх спортивних результатів. Це пов'язано з тим, що

тип ВНД не змінюється впродовж життя. Втім, при проведенні відбору, а також при динамічних спостереженнях за спортсменами високого класу психологічні тести проводяться рідко, хоча проведення їх не потребує багато часу та зусиль. Слід також відзначити, що процеси збудження ЦНС залежать від багатьох факторів, зокрема від концентрації в крові серотоніну та гістаміну, дослідження динаміки яких в сироватці крові спортсменів високого класу ще досі не вивчалось. Крім того, серотонін і гістамін надають вираженого впливу на функціонування нервової системи та реалізацію адаптаційних механізмів до фізичних навантажень.

Метою нашої роботи є дослідження впливу особливостей психологічного статусу і психологічної тривожності, концентрації в крові серотоніну й

гістаміну на рівень спортивних показників майстерності, а також можливість використання зазначених показників в якості критеріїв адекватності тренувального процесу.

### Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 98 спортсменів циклічних видів спорту (плавання, легка атлетика й велоспорт), з яких 52 були майстрами спорту (МС) і майстрами спорту міжнародного класу (МСМК), 25 кандидатами в майстри спорту (КМС) і 21 — першорозрядниками віком від 14 до 20 років, які займалися спортом не менше 5 років. Для оцінки довготривалої адаптації всі спортсмени за даними спортивних результатів останнього року були розподілені на три групи: 1-ша група — прогресуючі спортсмени, 2-га група — спортсме-



ни зі стабільними результатами і 3-тя група — спортсмени з погіршеними результатами. В якості контролю обстежували 20 здорових юнаків, які не займалися спортом. У всіх обстежених вивчали типологічну спрямованість ВНД за тестом Айзенка, а також реактивну і особисту тривожність за тестом Спілберга з використанням методу комп'ютерної психодіагностики [1]. Крім того, досліджували концентрацію в крові спортсменів біологічних амінів — серотоніну та гістаміну за Л. Я. Прошиною. Формування адаптації серцево-судинної системи до значних навантажень вивчали за даними клінічного обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ. Отримані дані обраховували статистично,  $P < 0,05$  обирали критерієм вірогідності.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених спортсменів 29 (29,6 %) покращили результат, 34 (34,7 %) — показали стабільні результати і 35 (35,7 %) — погіршили власні спортивні результати. Порушення довготривалої адаптації, які призводили до погіршення спортивних результатів, частіше розвивалися у спортсменів-флегматиків і меланхоліків. Якщо серед сангвініків переважали спортсмени, які показували стабільні й поліпшені результати (36,6 і 36,6 %,  $P < 0,05$  порівняно з аналогічними показниками в осіб контрольної групи), серед холериків — спортсмени зі стабільними результатами (42,1 %,  $P < 0,05$ ), то серед флегматиків і меланхоліків частіше виявляли спортсменів із погіршеними результатами (відповідно 62,5 і 66,7 %,  $P < 0,05$ ). Можливо, в зв'язку з тим, що порушення адаптації у меланхоліків і флегматиків трапляються частіше, серед спортсменів високого класу вони становлять лише 19,4 %, а переважають серед них сангвініки (61,2 %).

Найвищих спортивних результатів досягли спортсмени-сангвініки, серед яких першорозрядників було 20,0 %, КМС — 11,7 %, МС і МСМК — 68,3 % ( $P < 0,05$ ). Серед флегматиків МС і МСМК було 18,9 % ( $P < 0,05$ ), серед холериків МС і МСМК становили 36,8 %, а КМС — 57,9 % ( $P < 0,05$ ), а серед меланхоліків МСМК і МС було 33,5 % ( $P < 0,5$ ).

Наше обстеження показало, що серед спортсменів переважали особи ( $n=69$ ) із середнім рівнем реактивної тривожності (70,4 %), з високим рівнем ситуаційної тривожності була 21 (21,4 %) особа і з низьким — 8 (8,2 %). Показники особистої тривожності також виявилися аналогічними: 5 (5,2 %) спортсменів було з низьким рівнем особистої тривожності, 65 (66,3 %) — із середнім рівнем та 28 (28,5 %) — з високим.

Хоча середній рівень ситуаційної тривожності переважав у всіх обстежених, однак серед осіб до 17 років дещо частіше зустрічався високий рівень ситуаційної й особистої тривожності. Так, високий рівень особистої тривожності у спортсменів до 17 років виявлено у 36,7 % випадків, у спортсменів від 17 до 19 років — 15,3 % ( $P < 0,1$ ), що свідчить про вплив вікової лабільності ВНД у юних спортсменів.

Серед спортсменів з високим рівнем особистої і ситуаційної тривожності значно переважали спортсмени, які погіршили результати. Так, високий рівень особистої тривожності серед прогресуючих спортсменів виявлено у 14,8 %, серед спортсменів, які погіршили результати, — у 38,5 % ( $P < 0,05$ ). Середній рівень ситуаційної і особистої тривожності переважав у прогресуючих спортсменів (66,7 і 74,1 % відповідно,  $P < 0,5$ ).

Частота високого рівня особистої тривожності корелювала з наявністю у спортсменів гіпертрофії міокарда (ГМ). Так,

рівень особистої тривожності при супровідній ГМ був підвищений у 72 (73,4 %) осіб, а в спортсменів без ГМ у жодному випадку він не був підвищеним. Серед спортсменів із ГМ II ступеня при психологічному обстеженні зростала кількість осіб з низькою та особистою тривожністю. Тому, на нашу думку, визначення рівня ситуаційної та особистої тривожності в динаміці може бути об'єктивним критерієм для оцінки адаптаційних механізмів серцево-судинної системи, а високий рівень тривожності — як можливий критерій формування ГМ і необхідності запровадження реабілітаційних заходів.

Концентрація в крові серотоніну в окремих випадках корелювала з рівнем ситуаційної та особистої тривожності (таблиця). Його вміст був найбільшим у спортсменів з високим рівнем ситуаційної й особистої тривожності ( $P < 0,05$ ). Якщо в цілому в групі у спортсменів високого класу рівень серотоніну й гістаміну був значно вищим порівняно з аналогічними показниками в контрольних спостереженнях ( $P < 0,05$ ), то в міру зростання спортивної майстерності, концентрація серотоніну в крові поступово зростала від  $(0,1032 \pm 0,0006)$  мкг/мл у першорозрядників до  $(0,1375 \pm 0,0007)$  мкг/мл у МС і МСМК, що також мало вірогідні відмінності ( $P < 0,05$ ). Колівання вмісту гістаміну в крові не корелювало зі ступенем спортивної майстерності.

Динаміка спортивних результатів на момент обстеження корелювала зі ступенем підвищення рівня серотоніну. Рівень серотоніну був вищим у прогресуючих спортсменів із ГМ, особливо з ГМ II ступеня. Рівень гістаміну в спортсменів з різною динамікою спортивних результатів не мав відмінностей, але при наявності ГМ, особливо ГМ II ступеня, він був суттєво вищим, що може відображати процеси





**Концентрація в крові обстежених спортсменів  
серотоніну й гістаміну**

Групи досліджуваних спортсменів	Концентрація в крові, мкг/мл, M±m	
	Серотонін	Гістамін
Контрольна група	0,0821±0,0130	0,0811±0,0120
Спортсмени	0,1062±0,0120*	0,1363±0,0210*
Спортивна кваліфікація, в т. ч.:		
першорозрядники	0,1032±0,0060	0,1249±0,0050*
кандидати в майстри спорту	0,1077±0,0030*	0,0895±0,0050
майстри спорту і майстри спорту міжнародного класу	0,1375±0,0070*	0,1168±0,0060*
Динаміка спортивних результатів, у т. ч.:		
погіршуючі	0,1002±0,0040	0,1168±0,0030*
стабільні	0,1058±0,0070*	0,1113±0,0040*
прогресуючі	0,1087±0,0070*	0,1115±0,0050*
Наявність гіпертрофії міокарда:		
без гіпертрофії міокарда	0,1010±0,0050	0,1029±0,0030
з гіпертрофією міокарда I ступеня	0,1031±0,0080	0,1130±0,0040*
з гіпертрофією міокарда II ступеня	0,1060±0,0040*	0,1256±0,0080*
Особиста тривожність, в т. ч.:		
низька	0,1106±0,0080*	0,1205±0,0030*
середня	0,0955±0,0040	0,0820±0,0080
висока	0,1176±0,0060*	0,0741±0,0090

Примітка. \* —  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

тканинної перебудови міокарда у зазначених осіб. Таким чином, значне підвищення концентрації гістаміну в крові може бути одним із критеріїв для запровадження реабілітаційних комплексів і більш частого обстеження цих спортсменів.

### Висновки

1. Оптимальна довготривала адаптація до значних фізичних навантажень частіше виявляється у сангвініків, а у

флегматиків і меланхоліків частіше виникають порушення довготривалої адаптації.

2. Адаптація до значних фізичних навантажень поєднана з середнім рівнем ситуаційної тривожності. Під час зриву довготривалої адаптації, яка виражається погіршенням спортивних результатів, частіше розвивається високий рівень ситуаційної та особистої тривожності.

3. У спортсменів високого класу з достатньою довготри-

валою адаптацією рівень серотоніну плазми крові є значно підвищеним. Вміст гістаміну у цих спортсменів перебуває у межах верхньої межі норми і не залежить від форми спортивної майстерності.

4. Спортсмени з високим рівнем ситуаційної й особистої тривожності, з високим вмістом серотоніну в крові потребують більш частого медичного обстеження й проведення курсів реабілітаційної терапії.

5. Подальше вивчення особливостей психічного статусу, вмісту серотоніну й гістаміну в крові разом з іншими показниками вегетативної регуляції функцій організму є цінним з точки зору поглиблення теоретичних уявлень про механізми довготривалої адаптації у спортсменів високого класу, а також бути підґрунтям для застосування раціональної реабілітації таких спортсменів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дюк В. А. Психодиагностические тесты. — СПб., 1994. — 205 с.
2. Козак К. Б. Особенности системных взаимосвязей в организме высококвалифицированных спортсменов // Физическая культура, спорт и здоровье нации. — Л.: ЛНИИФК, 1997. — С. 124-125.
3. Лукьянов В. В. Основные аспекты синтеза психофизической подготовки в спорте высших достижений // Теория и практика физ. культуры. — 1996. — № 6. — С. 62.
4. Яковлев Б. П., Богданова С. В. Психическая нагрузка в спортивной деятельности // Там же. — 1996. — № 2. — С. 39-40.







УДК 613.15

Л. І. Засипка

## ВПЛИВ АТМОСФЕРНИХ ЗАБРУДНЕНЬ МОРСЬКИХ ПОРТІВ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ У ПРИЛЕГЛИХ РАЙОНАХ

Одеський державний медичний університет

Санітарно-гігієнічні умови проживання населення в приморських містах значною мірою визначаються специфікою розвитку містоформуючих комплексів [3; 11]. Характерними ознаками розвитку приморських міст Північного Причорномор'я і Азовського басейну є формування промислово-курортних агломерацій. Як і в минулому, так і сьогодні важливими містоформуючими факторами для цих міст залишаються морські порти [3; 5; 6]. Розміщуючись, як правило, у старих зонах міської забудови, порти мають великий вплив на стан навколишнього середовища в прилеглих житлових районах і зонах морського водокористування населення [5; 6].

Гострота цієї проблеми набуває особливої актуальності на сучасному етапі при формуванні інноваційної політики розвитку приморських міст. Однією з причин гарячих дискусій між прихильниками збереження та розвитку історичної частини приморських міст і тими, що відстоюють економічну доцільність вантажопотоків через існуючі термінали, на наш погляд, є відсутність достовірної науково обґрунтованої інформації про характер негативного впливу на умови життєдіяльності населення таких транспортно-промислових підприємств, як порти.

На думку деяких дослідників, зона впливу атмосфер-

ного забруднення, сформованого в портах, досягає декількох кілометрів [1; 2; 5].

Інші автори, спираючись на сучасний рівень технології розвитку контейнерних і ліхтеровозних терміналів і перевантажень у портах, пиловмісних вантажів, вважають, що рівні забруднення атмосферного повітря не можуть серйозно впливати на умови проживання населення в цих районах [3; 9].

Суперечливі дані про ступінь впливу об'єктів порту на прилеглі житлові райони затримує використання сучасних архітектурно-планувальних рішень і реалізацію ефективних санітарно-технологічних заходів у проектах розвитку історичної частини міських територій.

Недостатня вивченість цієї проблеми зумовлена і наявністю низки факторів методологічного характеру.

Перш за все, це труднощі, пов'язані з організацією натурних моделей, вивчення біологічних ефектів на дію конкретних факторів довкілля. Показники здоров'я, як правило, віддзеркалюють характер дії усього спектра факторів життєдіяльності. Друга група причин зумовлена проблемою визначення значущості окремих компонентів у комплексі факторів, які впливають на організм, за відсутності, в більшості випадків, специфічних ре-

акцій організму на цей вплив [4; 7; 8; 10; 12].

### Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження нами взяті основні компоненти архітектурно-планувальної системи м. Одеси, яка поєднує морський та торговельний порти, прилеглі житлові території, умовно поділені за ступенем віддаленості від санітарно-захисної зони порту на два райони.

Розмір дослідної зони визначали з урахуванням прогнозованого радіуса розподілу атмосферного забруднення, яке формується при експлуатації портових об'єктів, аерометеорологічних особливостей їх перенесення і взаєморозташування джерел атмосферних забруднень у досліджуваних районах.

В якості об'єкта контролю використали населення, яке проживає за межами санітарно-захисної зони порту.

Величина досліджуваної популяції становила 1418 осіб, з яких 876 проживало на експонованій території і 524 — у контрольній зоні поза межами впливу досліджуваних факторів.

Основу логіки епідеміологічних досліджень склала «0»-гіпотеза про відмінність біологічного відгуку систем (наслідку) на рівні популяції на дію різних за силою, але близьких за структурою факторів з наступним вивченням причин, які вплинули на стан цієї системи.



Критеріями, що характеризували реакцію системи на вплив атмосферного забруднення, були показники захворюваності населення, що проживає в різних умовах експозиції атмосферних забруднень. Враховуючи особливості біологічного відгуку на дію досліджуваних факторів у системі «час-ефект», все населення нами було розподілене на дві групи (диспансерна група і група осіб, які не стояли на диспансерному обліку).

Первинним джерелом інформації був паспорт терапевтичної дільниці. До розробки матеріалів занесено дані осіб, час проживання яких у цьому районі становив не менше 3 років.

Крім статево-вікових ознак, проведено стандартизацію обстежених контингентів за санітарно-гігієнічними умовами проживання.

За критерії стандартизації було взято такі гігієнічні й архітектурно-планувальні показники: щільність населення (чол/км<sup>2</sup>), компактність забудови (площа забудови, км<sup>2</sup>), насиченість вуличної мережі (площа вуличної мережі, км<sup>2</sup>), інтенсивність руху автотранспорту (од/(год·км<sup>2</sup>)), середня довжина пробігу автотранспорту (хв/км<sup>2</sup>), клас небезпеки промислових підприємств чи технологічних дільниць (бал/км<sup>2</sup>), компактність санітарно-захисної зони (площа СЗЗ, км<sup>2</sup>).

Відсутність різниці між значеннями показника Х<sup>2</sup>-і (при ступені вільності n=42) у порівнюваних групах за прийнятими ознаками стандартизації свідчить про достатню однорідність районів, що вивчаються (табл. 1).

При визначенні якісного і кількісного складу атмосферних забруднень в порту використовували дані щодо складу газоповітряної суміші від судових енергетичних установок, отримані при вивченні атмосферного забруднення в портах [9].

Для розрахунку об'ємів шкід-

ливих речовин, що надходять від пароплавів, які стоять в порту, керувалися «Тимчасовими вказівками по розрахунку викидів в атмосферу в морських портах (РТМ 31.3014-77)» у модифікації В. О. Колоденка [6]:

$$Q_i = j_i \cdot G_{nj},$$

де Q<sub>i</sub> — об'єм забруднювальних речовин від суден, т/рік; G<sub>j</sub> — загальний термін перебування суден за групами, судно-доба/рік; n — кількість пароплавів в порту.

Розрахунок забруднень від інших джерел (судна портового флоту, технологічні механізми та залізничний транспорт) і зон розсіювання проводили за методикою, затвердженою Міністерством екології, при встановленні ГДВ для промислових підприємств України. Кількість суден, що одночасно стоять в порту, прийнято на рівні середніх значень за 1999–2001 рр.

Дослідження реальних рівнів забруднення атмосферного повітря у дослідних райо-

нах проводили за загальноприйнятими методиками в стаціонарних точках [2; 4; 8].

Санітарно-гігієнічні умови проживання населення оцінювали шляхом порівнення розрахункових концентрацій забруднювальних речовин з даними лабораторних досліджень. З цією метою було взято і проаналізовано понад 1500 проб атмосферного повітря. При оцінці матеріалів дослідження використовували традиційні методи варіаційної статистики і кореляційно-регресивного аналізу [4; 12].

### Результати дослідження та їх обговорення

Комплекс досліджень показав, що рівень забруднення атмосферного повітря на території дослідного району значно перевищує аналогічні показники в контрольній зоні. За окремими інгредієнтами (граничні вуглеводні) концентрації ксенобіотиків у 10–14 разів перевищували нормативи для атмосферного повітря (табл. 2). При цьому індекс забруд-

Таблиця 1

#### Характеристика досліджуваної популяції

Група	Кількість населення, чол.		
	Дослідна	Контрольна	Всього
Диспансерна	203	126	329
Населення, не охоплене диспансеризацією	673	416	1089
Усього	876	524	1418

Таблиця 2

#### Рівні забруднення атмосферного повітря на територіях, що вивчаються, мг/м<sup>3</sup>

Показники	Райони спостереження		ГДК; мг/м <sup>3</sup>
	Дослідний	Контрольний	
Діоксид азоту	0,096±0,032	0,064±0,010	0,085
Формальдегід	0,15±0,02	0,09±0,01	0,35
Діоксид сірки	0,63±0,07	0,17±0,04	0,5
Оксид вуглецю	5,20±0,61	1,26±0,31	3,0
Насичені вуглеводні	11,86±0,86	3,76±0,16	1,0
Ароматичні вуглеводні	8,05±0,93	4,12±0,43	3,0
Пил	0,28±0,04	0,18±0,03	0,15
N	860	690	
I <sub>забр.</sub>	10,0	3,64	1



нення атмосферного повітря з урахуванням ефекту сумації біологічної дії 4 речовин у дослідній зоні був утричі вищий, ніж у контрольному районі.

До головних джерел забруднення атмосферного повітря у зоні, що експонується, належать суднові енергетичні установки і викиди від технологічного устаткування (ван-

тажно-розвантажувальні машини, автотранспорт і залізничний транспорт). Як видно з табл. 3, 65–89 % забруднень надходить від пароплавів, які стоять біля причалів. Питома вага інших джерел забруднення атмосферного повітря не перевищує 25 %. Максимальні приземні концентрації забруднювальних речовин відмічається на відстані (325±32) м

Таблиця 3

**Значущість різних джерел у забрудненні атмосферного повітря**

Джерела забруднення	Домішки, мг/м <sup>3</sup>				
	Діоксид азоту	Оксид вуглецю	Оксид сірки	Формальдегіди	Вуглеводні
Судна транспортного флоту, %	75,0	65,4	66,5	86,0	89,0
Судна портового флоту, %	20,0	18,5	30,0	7,4	7,0
Технологічне обладнання та залізничний транспорт	5,0	17,1	3,5	6,6	4,0
Об'єм забруднень, т/рік	1321±236	613±81	835±118	50,2±17,0	23,6±8,4

Таблиця 4

**Рівень і структура захворюваності**

Нозологічна форма	Інтенсивний показник (на 100 000)		Відносний ризик	Структура захворюваності, %	
	Контроль	Дослід		Контроль	Дослід
Бронхіальна астма	191	571	2,98	1	2
Хронічний бронхіт	1336	2626	1,96	6	11
ГБ 1 ступеня	1334	1142	0,85	6	5
ГБ 2 ступеня	2099	799	0,38	9	4
ІХС без ГБ	5916	2854	0,48	25	12
ІХС з ГБ	19,08	3539	1,85	6	15
Цукровий діабет	1336	685	0,51	9	3
Стенокардія з ГБ	2099	1256	0,59	3	5
Стенокардія без ГБ	763	228	0,29	4	2
Хронічний холецистит	954	2169	2,27	6	9
Хронічний панкреатит	—	685	—	—	3
Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки	1145	457	0,39	5	3
Усього	19082	17011	1,14	80	74

від джерела, що збігається з границями портових територій. При цьому зони впливу атмосферного забруднення залежно від метеорологічної ситуації та сезонів року коливається від 2,3 до 5,2 км. У наших умовах дослідна територія більше половини року перебуває під впливом атмосферних забруднень, які утворюються при експлуатації портів.

Дослідна зона характеризується і більш інтенсивним потоком автотранспорту (понад 1500 од./год при 900–1100 од./год у контрольній зоні).

Таким чином, окрім власних джерел забруднення атмосферного повітря, порти створюють умови для концентрації в зонах їх розташування автотранспорту. Попри невеликий об'єм забруднювальних речовин, автомобільний транспорт відіграє суттєву роль у формуванні якісних показників атмосферного повітря.

Незважаючи на вірогідно значущу різницю між рівнями забруднення атмосферного повітря, відмінності показників загальної захворюваності у порівнюваних районах нами не виявлено. Рівень відносного ризику як на території дослідної, так і контрольної зони наближався до одиниці (0,91<1<1,10). Практично не відрізнялися в порівнюваних популяціях і показники абсолютного ризику (АР) виникнення хронічної патології (АР хр. — 0,617; АР гостр. — 0,618). У наших дослідженнях не встановлена різниця у структурі найбільш значної патології (понад 70 % усіх випадків). Показник  $\chi^2$ -і становив 23,6 при критеріальному значенні для 22-го ступеня вільності 33,9.

Тим же часом аналіз епідеміологічних матеріалів підтвердив наявність етіологічного ризику на експонованій території (табл. 4). Особливо чітко проявляється ця закономірність щодо захворювань органів дихання. Відносний ризик етіологічно обумовленої



патології серед населення експонованої території був вищим, ніж у контрольній групі ( $P < 0,05$ ). Якщо рівень етіологічного ризику для дослідної групи становив 38,4 %, то для контрольної зони цей показник не перевищував 27 %.

Наявність оберненої залежності між рівнями захворюваності, етіологічно непов'язаної патології з досліджуваним фактором, вочевидь, обумовлена впливом інших факторів. На наш погляд, це перш за все пояснюється особливостями характеру праці, різницею впливу сімейних факторів здоров'я, які потребують додаткового дослідження.

Наявність ризику виникнення захворювань, пов'язаних із забрудненням атмосферного повітря, стала основою для побудови прогностичної моделі ефективності заходів, спрямованих на зниження атмосферних забруднень на прилеглих до порту територіях. Як видно з рисунка, при зниженні забруднення атмосферного повітря до показників контрольного району рівень етіологічно обумовленої патології (атрибутивний ризик) буде нижчим, ніж існуючий популяційний рівень захворюваності і, можливо, надто нижчим, ніж на неекспонованій території. При цьому зниження ризику виникнення цієї групи захворювань приведе до зменшення рівнів загальної захворюваності.

Таким чином, сучасні технології перевантаження вантажів у портах супроводжуються інтенсивним забрудненням атмосферного повітря на прилеглих міських територіях. В умовах старої міської забудови не виключена можливість їх несприятливого впливу на санітарні умови проживання населення та його здоров'я.

Головними джерелами газового забруднення повітряного басейну в районі портів є судові енергетичні установки і

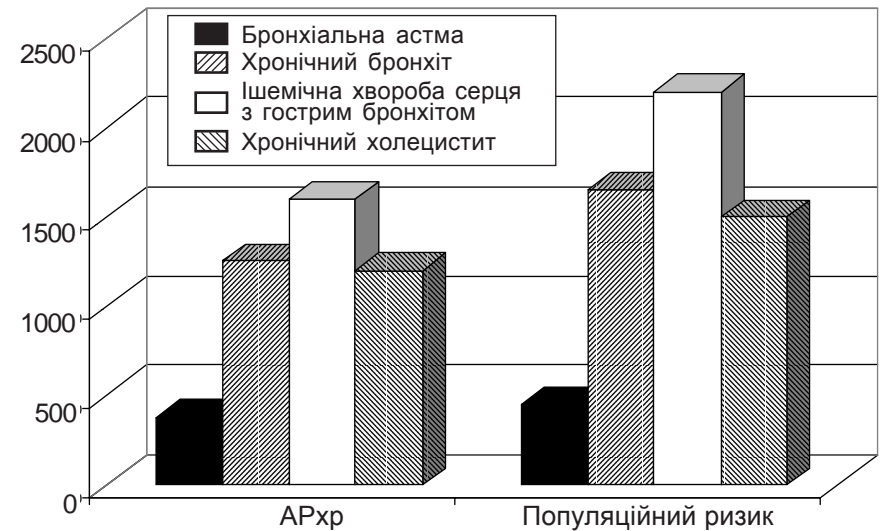


Рисунок. Прогностична модель ризику етіологічно обумовленої патології

технологічний транспорт. Залежно від планових рішень з компанування причальних ліній, кількості одночасно перевантажуваних суден і метеорологічних умов зона розподілення цих забруднень на прилеглий території коливається в межах 3,2–5,4 км. При цьому рівень забруднення атмосферного повітря у селітебних зонах може досягнути 11–14 ГДК.

У системі формування промислово-транспортних комплексів чільне місце посідає автомобільний транспорт. Його концентрація в припортовій зоні значною мірою визначає рівень забруднення повітря.

Встановлений нами взаємозв'язок між рівнями забруднення атмосферного повітря та етіологічно значущою патологією свідчить про потенційну небезпечність досліджуваних об'єктів для здоров'я населення, яке проживає в безпосередній близькості від морських портів.

Реалізація необхідних оздоровчих заходів дозволить значно покращити стан здоров'я населення цих районів. Запропонована нами методична схема вивчення небезпеки для населення забруднення атмосферного повітря, яке створюється в морських портах, дозволяє не тільки оцінювати медико-екологічну зна-

чущість планованих заходів, але й розробляти прогностичні моделі їх ефективності. Одержані показники було використано при розробці генерального плану забудови та реконструкції центральної частини м. Одеси.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Берлянд М. Е. Современные проблемы атмосферной диффузии и загрязнения атмосферы. — Л.: Гидрометеоиздат, 1975. — С. 445.
2. Булгаков В. В., Волощенко О. Г. Медико-екологічні аспекти проблем оптимізації та управління якістю навколишнього середовища // Здоров'я та відтворення народу України. — К.: Здоров'я, 1991. — С. 89-92.
3. Современные проблемы гигиены города / Р. С. Гильденскиольд, Ю. Б. Новиков, И. Л. Винокур, С. И. Плитман // Гигиена и санитария. — 1993. — № 3. — С. 4-6.
4. Изучение влияния факторов окружающей среды на здоровье населения / Под ред. Е. И. Гончарука. — К.: Здоров'я, 1989. — 276 с.
5. Колоденко В. А. Методические приемы гигиенической оценки риска для здоровья населения загрязнения прибрежных зон рекреации // Экологическое состояние рекреационной зоны Европейской части СССР: Всесоюз. науч. конф.: Тез. докл. — М., 1990. — С. 97-98.
6. Гігієнічна оцінка біогеохімічних аномалій в районах морського водокористування населення / В. О. Колоденко, М. М. Надворний та ін. — Одеса: ОКФА, 2001. — 152 с.
7. Кучма В. Р. Проблемы мониторинга состояния здоровья детско-





го населення в зв'язі з факторами оточуючої середовища // Гігієна і санітарія. — 1993. — № 11. — С. 4-6.

8. *Методическіе* рекомендації по изучению показателей здоровья населения в зв'язі з загрязнением оточуючої середовища. — К.: МЗ УССР. — С. 18.

9. *Сборник* методик по расчету выбросов в атмосферу загрязняющих веществ различными производ-

ствами. — Л.: Гидрометеиздат, 1986. — 450 с.

10. *Сидоренко Г. И., Пинигин М. А.* Гигиенические критерии комплексного действия химических загрязнителей оточуючої среды // Гігієна і санітарія. — 1976. — № 6. — С. 77-78.

11. *Черепов Е. М., Иванова Г. В., Иликина С. Ф.* Методические подходы к гигиенической оценке

проблемных ситуаций, связанных с загрязнением оточуючої среды при разработке тер-НСПО // Там же. — 1986. — № 6. — С. 37-40.

12. *Шандала М. Г., Звизняцковский Я. И.* Гигиенические аспекты экологии человека в городе / Урбо-экология: Современные проблемы биосферы. — М.: Наука, 1990. — С. 149-159.

УДК 616.831-07:(477.75)

І. А. Яценко

## РОЛЬ ОСОБЛИВОСТЕЙ ФАКТИЧНОГО ХАРЧУВАННЯ ОСІБ РІЗНИХ ЕТНІЧНИХ ГРУП, ЩО МЕШКАЮТЬ У КРИМУ, В РОЗВИТКУ ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського

Порівняльний аналіз структури захворюваності в російсько-українській та кримсько-татарській етнічних групах показав, що в осіб російсько-української групи значно більша частота цереброваскулярних захворювань [1]. До основних факторів ризику розвитку цереброваскулярної патології належать артеріальна гіпертензія (АГ), атеросклероз, захворювання серця, аномалії судин ший та голови [2]. Одним із найбільш істотних факторів ризику залишається АГ [3]. Останнім часом у виникненні АГ акцентується увага на значенні порушень принципів раціонального харчування [4]. Слід враховувати, що у людей старшого віку на фоні вікових змін обміну і функцій організму роль факторів ризику, особливо порушень у харчуванні, значно зростає, що потребує адекватного дієтологічного втручання [5]. Для розробки ефективних заходів запобігання цереброваскулярній патології необхідний аналіз як факторів ризику, так і факторів антиризиків, здатних протягом тривалого часу не допускати

формування такої патології у схильних до неї осіб.

Мета даної роботи — вивчення характеру харчування людей старшого віку різної етнічної належності (російсько-українське та кримсько-татарське населення), виявлення зв'язків з основними аліментарно-залежними факторами ризику розвитку цереброваскулярної патології, зокрема АГ.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 859 осіб віком 40–79 років, що мешкають в сільській місцевості Криму (406 осіб російсько-української популяції та 453 — кримсько-татарської). Фактичне харчування вивчали методом добового відтворення з додатковим застосуванням анкетно-вагового методу. Харчові компоненти й енергоємність харчування підраховували з використанням таблиць хімічного складу та харчової цінності продуктів [6] за спеціально розробленою комп'ютерною програмою, біологічний вік — за [7]. Усі обстежені були роз-

поділені на групи за етнічною належністю та за показниками артеріального тиску (АТ). Згідно з класифікацією, прийнятою ВООЗ [8], хворими на гіпертонічну хворобу вважаються особи, у яких АТ вищий або дорівнює 140/90 мм рт. ст., ось чому обстежені групи умовно розподілені на тих, у кого АТ був вище 140/90 мм рт. ст., і тих, у кого він був нижче. Статистична обробка даних виконувалась із використанням стандартного пакета «Статистика».

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених становив 60 років, але середній вік кримсько-татарського населення більший, ніж російсько-українського (табл. 1). Тим часом маса тіла та індекс Кегле у них менші, показники самооцінки здоров'я (СОЗ) — кращі, а ступінь постаріння менше виражений майже втричі. Цей факт може бути інтерпретований по-різному, але, на нашу думку, не останню роль у цьому феномені відіграють особливості харчу-



**Деякі показники здоров'я у російсько-українського та кримсько-татарського населення з різною величиною артеріального тиску**

Показники здоров'я	Російсько-українське населення		Кримсько-татарське населення	
	АТ<140 мм рт. ст.	АТ>140 мм рт. ст.	АТ <140 мм рт. ст.	АТ>140 мм рт. ст.
Вік, років	51,9±0,4	57,9±0,5*	49,5±0,9	62,7±0,9*
Маса тіла, кг	72,2±0,6	78,2±0,9*	67,9±1,1	75,3±1,6*
Індекс Кегле, кг/м <sup>2</sup>	27,10±0,21	30,0±0,3*	25,3±0,4	28,5±0,6*
АТС, мм рт. ст.	118,5±0,5	166,6±0,9*	116,6±1,9	169,4±1,7*
АТД, мм рт. ст.	76,2±0,4	95,7±0,6*	73,2±1,3	96,2±1,3*
Ступінь постаріння, ум. од.	-1,3±0,3	8,9±0,5*	-10,8±1,1	-10,6±1,7

Примітка. У табл. 1–3: \*P<0,05

Таблиця 2

**Набір основних продуктів харчування у російсько-українського та кримсько-татарського населення з різною величиною артеріального тиску, г/добу**

Групи продуктів	Російсько-українське населення		Кримсько-татарське населення	
	АТ<140 мм рт. ст.	АТ>140 мм рт. ст.	АТ<140 мм рт. ст.	АТ>140 мм рт. ст.
Зернобобові	46,6±3,0	42,7±3,4	107,2±8,5	74,6±7,11*
Хлібобулочні	313,4±8,0	265,6±8,9*	274,7±14,9	252,8±15,4
Цукор	48,3±1,7	38,3±1,9*	44,2±2,8	35,3±3,3*
Молоко і молочно-кислі продукти	324,3±14,1	321,8±18,6	106,6±13,7	137,4±22,6
Жири тваринні	28,7±1,1	23,6±1,2*	10,3±1,2	9,7±1,1
Жири рослинні	8,8±0,6	7,3±0,6*	17,7±1,5	13,2±1,3*
Овочі	409,7±11,2	357,6±12,3*	461,3±27,5	428,6±27,7
Фрукти	90,6±6,1	73,0±7,1*	238,9±26,4	196,3±23,3
М'ясо	112,4±5,3	99,1±7,2*	69,0±8,5	59,8±8,7
Яйця	20,9±1,7	19,7±2,0	10,2±2,3	9,3±2,3
Риба	12,6±2,4	5,6±1,5*	3,0±1,8	9,0±4,2*

вання. Крім того, із наведених даних видно (див. табл. 1), що у людей із підвищеним артеріальним тиском, незалежно від етнічної групи, маса тіла, індекс Кегле та ступінь постаріння більші, ніж у людей з нормальними величинами АТ.

Незважаючи на те, що росіяни, українці і кримські татари мешкають в одній кліматогеографічній зоні, харчування у них має свої особливості (табл. 2, 3). Кримсько-татарське населення споживає зернобобових в 1,8 разу, жирів рослинних — в 2 рази, овочів — на 13 %, фруктів — в 2,6 разу більше, ніж російсько-українське, а хлібобулочних виробів — на 13 %, молока — в 2,6 разу, жирів тваринного походження — в 2,8 разу, м'яса та м'ясопродуктів — в 1,7 разу, яєць — в 2,2 разу менше.

Виявлені особливості харчування, з одного боку, можуть бути пов'язані з різним соціально-економічним статусом, більш високим у людей російської та української етнічної належності, з другого — тими заборонами у відношенні харчування, які накладає мусульманське віросповідання і якого дотримується татарське населення, особливо люди старшого віку. Можливо, що дотримання правил ісламу до певної міри пояснює те, що люди старшого віку татарської національності їдять менше, ніж росіяни, і набір продуктів, а, отже, і хімічний склад добового раціону у них різний.

Виявлені відмінності в харчуванні російсько-українського та татарського населення були проаналізовані щодо аліментарно-залежних факторів ризику розвитку цереброваскулярної патології — артеріальної гіпертензії, зокрема.

Роль аліментарних факторів у підвищенні АТ і розвитку АГ обговорювалась в окремих клінічних та епідеміологічних дослідженнях в різних країнах світу в межах програми "Dietary Approaches to Stop

Hypertension"(DASH). В цілому було показано, що дієта, багата на фрукти, овочі та низькожирні молочнокислі продукти з обмеженням енергоємності раціону харчування, загальних і насичених жирів, простих вуглеводів, знижує АТ [9].

Результати проведених досліджень (див. табл. 2) свідчать, що вміст аліментарних факторів, які сприяють розвитку АГ й атеросклерозу в російсько-українській популяції більший (загальних жирів в 1,7 разу, тваринних жирів — в 2,4 разу, насичених жирних кислот — в 1,6 разу, солей на-

трію — на 7,8 %, енергоємність раціону — в 1,3 разу), ніж у осіб кримсько-татарської популяції. Тим часом аліментарних факторів, що перешкоджають їх розвитку, набагато менше (клітковини — в 2,9 разу, рослинних жирів — в 1,5 разу, ненасичених жирних кислот — в 1,5 разу, співвідношення ПНЖ/НЖК — в 2,3 разу, вітаміну С — в 1,6 разу) (табл. 3).

Мікроелементний і вітамінний склад харчування обстежених груп також різний. Натрій — перший нутрієнт, роль якого в розвитку ГХ була під-



тверджена. Доведено, що на індивідуальному рівні відмінності в 100 мекв натрію/добу (еквівалент 5,9 г натрію хлориду) асоціюється зі змінами АТ від 2 до 6 мм рт. ст. На популяційному рівні вміст натрію вище 100 мекв/добу пов'язаний із підвищенням САТ на 10 мм рт. ст. в осіб віком 25–55 років [4; 5; 10]. Вміст натрію у добовому раціоні російсько-українського населення майже на 300 мг більший, ніж у татар (див. табл. 3).

Серед мінеральних елементів, крім натрію, зв'язок з АТ був виявлений відносно калію, кальцію та магнію. Однак ці дослідження не показали такої сталості зв'язку, як це притаманно для натрію хлори-

ду. Результати клінічних спостережень свідчать, що добавки калію знижують АТ, причому більш виражено у хворих на АГ, ніж у осіб з нормальним АТ [10]. Рівень вмісту калію та магнію в перерахунку на 1000 ккал/добу у добовому раціоні російсько-українського населення був відповідно нижчим на 26 і 27 %, ніж у кримсько-татарського населення (див. табл. 3).

Вміст антиоксидантів (аскорбінової кислоти, вітаміну Е, бета-каротину) у їжі давно привертає увагу дослідників як фактор, що сприяє зниженню АТ. Було встановлено, що підтримка високої концентрації в сироватці крові аскорбінової кислоти, токоферолів, ка-

ратиноїдів пов'язана зі зниженням частоти інсультів у популяції міських мешканців [9]. Порівняльна оцінка добового вмісту овочів і фруктів (основних джерел вітаміну С) в обстежених групах показала, що овочів і фруктів кримські татари споживають на 13 % і в 2,6 рази відповідно більше, ніж слов'яни. Вміст аскорбінової кислоти в раціоні кримсько-татарської етнічної групи більше в 1,6 рази, токоферолу і каротиноїдів (в перерахунку на 1000 ккал/добу) — на 34 і 36 % відповідно (див. табл. 3).

Аналіз фактичного харчування в основних групах продуктів виявив не тільки відмінності між групами російсько-українського та татарського населення, але й між групами з нормальним і підвищеним АТ. Так, у групах російсько-української та кримсько-татарської популяції обстежені з підвищеним АТ менше споживають хлібобулочних виробів, жирів, цукру, що позначилося на хімічному складі раціонів (див. табл. 2, 3). Внаслідок обмеження споживання продуктів у них зменшилась енергоємність раціону, кількість споживаних білків, жирів, холестерину, моно- і дисахаридів, натрію, тобто тих аліментарних факторів, які сприяють зростанню АТ.

### Висновки

Аналізуючи в цілому стан фактичного харчування та його особливості в осіб кримсько-татарської та російсько-української етнічних груп, варто визнати, що вміст аліментарних факторів, які сприяють розвитку АГ, в російсько-українській популяції значно більше. Наявність аліментарно-залежних факторів ризику розвитку в осіб російсько-української етнічної групи може визначати більш високу частоту цереброваскулярної патології в цій групі порівняно з особами кримсько-татарської популяції.

Таблиця 3

### Хімічний склад раціонів харчування у російсько-українського та кримсько-татарського населення з різною величиною артеріального тиску, г/добу

Найменування	Російсько-українське населення		Кримсько-татарське населення	
	АТ<140 мм рт. ст.	АТ>140 мм рт. ст.	АТ<140 мм рт. ст.	АТ>140 мм рт. ст.
Білок загальний	73,6±1,5	65,7±1,8*	71,2±3,1	66,4±3,2
Білок рослинний	39,2±0,8	34,8±1,0*	43,4±1,7	38,0±1,5*
Білок тваринний	34,4±1,0	30,9±1,3*	27,8±2,0	28,4±2,5
Жири загальні	104,8±2,6	95,2±4,0*	66,8±3,4	56,7±3,3*
Жир рослинний	15,6±0,6	13,8±0,8*	26,7±1,9	21,1±1,9*
Жир тваринний	88,4±2,6	81,4±3,8*	40,1±3,0	35,6±2,6
Насичені ЖК	354±09	315±12*	23,1±1,3	20,9±1,3
Ненасичені ЖК	13,7±0,4	11,9±0,5*	15,0±1,1	11,9±1,2*
ПНЖК/НЖК	0,38	0,37	0,65	0,56
Холестерин, мг	0,98±0,90	0,05±0,01*	0,008±0,008	0,009±0,009
Вуглеводи	322,3±5,7	287,4±7,1*	337,5±12,0	291,3±10,5*
Моно- і дисахариди	88,6±2,3	81,0±2,8*	99,0±4,4	86,8±4,5*
Клітковина	8,7±0,3	6,4±0,2*	7,9±0,3	7,4±0,3*
Калій, мг	3581±69	3241±79*	3620±125	3484±130
Кальцій, мг	694±19	645±24*	472±22	481±30
Магній, мг	394±9	337±9*	408±26	382±24
Натрій, мг	5215±52	4941±61*	4950±104	4866±110
Фосфор, мг	1331±26	1189±30*	1069±38	1017±43
Мідь, мкг	1967±55	1652±57*	1834±72	1679±81*
Цинк, мкг	10471±230	9075±255	9322±403	8718±433
Вітамін А, мг	1,64±1,5	0,04±0,02*	0,06±0,04	0,07±0,07
Бета-каротин, мг	2,1±0,3	1,60±0,09*	4,8±0,4	4,0±0,3*
Вітамін Е, мг	16,3±0,4	13,8±0,5*	18,8±0,9	15,4±0,9*
Вітамін С, мг	124,8±4,4	102,9±3,9*	194,9±14,4	171,4±12,9*
Калорійність, ккал	2451±46	2255±66*	2124±78	1857±65*



Обстежені з підвищеним АТ як у групі російсько-українського, так і татарського населення хоча і мали надмірну масу тіла, все ж енергоємність їх раціону була меншою, ніж у обстежених з нормальними показниками АТ, величина споживання жирів, м'яса, цукру була нижчою, рівень вмісту білків, жирів, холестерину, простих вуглеводів був нижчим, що може свідчити про те, що обстежені в групах з підвищеним АТ прагнуть знизити масу тіла і дотримуватися певної дієти з виключенням продуктів, багатих на жири і холестерин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Яценко І. А. Вікова і етнічна характеристика стану мозкового кровообігу у мешканців південно-схід-

ного регіону АР Крим за даними ультразвукової доплерографії // Одес. мед. журнал. — 2002. — № 3. — С. 72-75.

2. Sacco R. L., Wolf P. A., Gorelic P. B. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond // Neurology. — 1999. — Vol. 53. — Suppl 4. — P. 15-24.

3. Progress Management Committee // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 17. — P. 1647-1655.

4. Профілактика в первинних структурах охорони здоров'я: Посібник для поліпшення якості роботи. CINDI Україна / Ін-т кардіології АМН України, 1999. — 165 с.

5. Структура питания населения одного из районов Москвы и ее связь с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в аспекте развития медицинской профилактики / Р. А. Еганян, А. М. Калинина, О. В. Измайлова и др. // Вопр. питания. — 1997. — № 3. — С. 3-7.

6. Химический состав пищевых продуктов: В 2-х томах. Т.2. / Под ред. М. Ф. Нестерина, И. М. Скури-

хина. — М.: Пищевая промышленность., 1979. — 247 с.

7. Войтенко В. П., Токарь А. В., Полухов А. М. Методика определения биологического возраста человека // Геронтология и гериатрия. — 1984. — Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. — К.: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1984. — С. 133-137.

8. Hypertension control // Report of WHO Expert Committee. — WHO Geneva, 1996. — 86 p.

9. The role of folate, antioxidant vitamins and other constituents in fruit and vegetables in the prevention of cardiovascular disease: the epidemiological evidence / M. Eichhozer, J. Luthy, F. Gutzwiller, H. B. Stahelin // Int. J. Vitam. Res. — 2001. — Vol. 71, N 1. — P. 5-17.

10. Сравнительная оценка фактического питания и состояния здоровья людей старших возрастов / Ю. Г. Григоров, Т. М. Семесько, С. Г. Козловская и др. // Пробл. старения и долголетия. — 2002. — Т. 11, № 1. — С. 78-86.

*Передплачуйте і  
читайте*

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.







УДК 591.51:612.82:615.537

І. І. Абрамець

## КОРТИКОСТЕРОЇДНИЙ НЕЙРОДИСТРОФІЧНИЙ КОМПОНЕНТ У ПАТОГЕНЕЗІ ДЕПРЕСІЇ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Депресія належить до класичних хвороб цивілізації і посідає досить значне місце в загальній структурі захворювань. За даними експертів ВООЗ, щороку діагноз депресії визначають у 200 млн осіб, і цей показник має виразну тенденцію до зростання. Кожна восьма людина хоча б раз у житті має потребу в проведенні специфічної антидепресивної терапії. Дві третини хворих на депресію схильні до суїцидальних спроб, і 10–15 % з них реалізують суїцид [1].

Існує безліч клінічних форм депресії. До них зараховують велику (меланхолійну чи ендогенну), психотичну, реактивну, атипичну депресію та дистимію. Першим двом формам депресії притаманні виражені суб'єктивні симптоми; трьом наступним — помірно виражена симптоматика. Відповідно до діагностичного і статистичного мануалів (DSM IV, 2000), основні симптоми великої депресії — пригнічений настрій, дратівливість, погане самопочуття, відчуття безпорадності й безнадійності, неможливість зосередитися і продуктивно мислити, безсоння чи гіперсомнія, зниження чи підвищення апетиту, втрата чи збільшення маси, зниження життєвої енергії, підвищена втома чи ажитація, нав'язливі думки про смерть і суїцидальні спроби [2]. Така строката клінічна картина захворювання свідчить про те, що при депресії є без-

ліч локусів ушкодження головного мозку на відміну від синдрому Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу.

Психіатри вважають, що в основі депресії лежать компенсаторні реакції головного мозку, які виникають при хронічному впливі тривоги. Викликані тривогою розлади призводять до порушення обробки інформації, що надходить у мозок. Існують два шляхи компенсації цих порушень: активація діяльності мозку, або, навпаки, загальне зниження психічної активності, тобто обмеження інформації, що надходить у мозок, та її емоційне знецінювання. Ймовірніше, що в основі психічної депресії лежить загальне уповільнення процесів життєдіяльності й обробки інформації, і ця втрата життєвих сил, психічного тону проявляється різким зниженням настрою, що має вітальний характер [3].

Відкриття клінічної антидепресивної активності іпроніазиду та іміпраміну і подальше виявлення здатності пригнічувати активність моноаміноксидаз з допомогою іпроніазиду, а іміпраміну — пригнічувати процеси нейронального поглинання норадреналіну (НА) і серотоніну (СТ) дозволило сформулювати моноамінергічні гіпотези патогенезу депресивних станів [4; 5]. Однак за минулі 50 років значного прогресу в галузі антидепресантів не відбулося. Дійсно, навіть віднос-

но нові антидепресанти — селективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів — мають той самий механізм дії, що й родоначальники групи. Відсутність прогресу частково пов'язують з тим, що виробники антидепресантів щорічно мають прибуток понад 10 млрд у. о. від їхнього продажу [2].

Біохімічні дослідження показали, що при інтенсивному емоційному стресі, який призводить до розвитку реактивної депресії, спостерігається зниження активності дофамін-бета-гідроксилази — кінцевого ферменту в ланцюгу біосинтезу НА; у хворих з ендогенною депресією зниження активності цього ферменту виявлено навіть у стадії ремісії [3]. З допомогою радіолігандних методів дослідження було встановлено, що систематичне введення антидепресантів різних груп протягом 2–3 тиж викликало зменшення кількості бета-адренорецепторів у мембранах нейронів передньомозкових структур експериментальних тварин на 20–50 % [6; 7]. Те, що розвиток за часом гіпосенситивності центральних бета-адренорецепторів збігався з латентним періодом терапевтичної дії антидепресантів, дозволило зробити висновок про те, що в основі терапевтичної дії антидепресантів лежить викликана ними десенситизація центральних бета-адренорецепторів.



Таким чином, ці факти свідчать, що розвиток депресії хоча б частково пов'язаний з послабленням функції центральних норадренергічних систем мозку і тому викликане антидепресантами зниження активності цих самих механізмів на постсинаптичному рівні робить проблематичним з'ясування механізмів терапевтичної активності антидепресантів. Для більш глибокого розуміння сутності депресії і розробки нових методів її лікування потрібні інші підходи до цієї проблеми. Отож не дивно, що дослідники виходять за межі моноамінергічної гіпотези патогенезу депресій. Їхню увагу привернули глюкокортикоїдні та глутаматергічні механізми патогенезу депресії і терапевтичної активності антидепресантів [8; 9].

Секреція глюкокортикоїдів (ГК) є кінцевим етапом активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС). Взаємодіючи з високоафінними мінералокортикоїдними рецепторами (PM) і глюкокортикоїдними рецепторами (PG) нервових клітин, ГК реалізують швидкі ефекти, що проявляються зміною збудливості нейронів й ефективності синаптичної передачі. При тривалому зіткненні з клітинами більш високих концентрацій ГК останні зв'язуються з цитоплазматичними рецепторами, що димеризуються, проникають в ядро, взаємодіють із хроматином і, впливаючи на матричну активність ДНК, змінюють процеси транскрипції та біосинтезу білків. Ці процеси визначають вплив ГК на зростання і диференціювання нейронів, арборизацію їхніх аксонів і синаптогенез [10].

На рисунку подано схему регуляції концентрації ГК у плазмі крові, що визначається секрецією ГК корою надниркових залоз. Перший рівень регуляції включає РГ у нейронах гіпоталамуса, що продукують кортиколіберин (КЛ), і РГ клі-

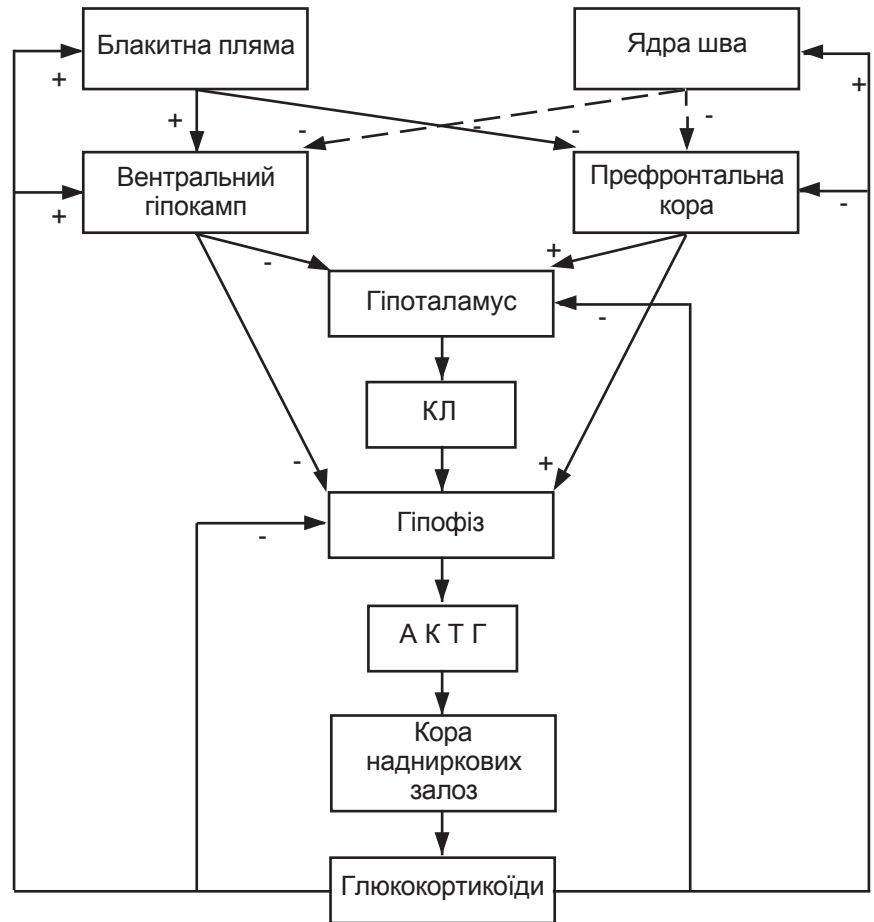


Рисунок. Схема регуляції секреції глюкокортикоїдів корою надниркових залоз

Можна виділити три ланки негативного зворотного зв'язку. Перша ланка включає пригнічувальний вплив глюкокортикоїдів на гіпоталамус і гіпофіз; друга ланка — збуджувальний вплив глюкокортикоїдів на вентральний гіпокамп і їх пригнічувальна дія на медіальну префронтальну кору; третя ланка — збуджуючий вплив глюкокортикоїдів на нейрони блакитної плями і ядер шва (для простоти виключений прямий вплив нейронів блакитної плями і ядер шва на гіпоталамус і гіпофіз); + — збуджувальна дія; - — пригнічувальна.

тин аденогіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон (АКТГ). Активация РГ у цих структурах призводить до пригнічення секреції КЛ і АКТГ, зменшення біосинтезу і вивільнення ГК та зниження їхньої концентрації у плазмі крові. Ймовірно, цей рівень регуляції забезпечує фонову, залежну від циркадіанного ритму секрецію ГК. Другий рівень регуляції включає передньомозкові структури, такі як гіпокамп, медіальна префронтальна кора, мигдалик та ін. Активация РГ у нейронах вентрального гіпокампа чинить збудливу дію на вихідні нейрони цієї структури (пірамідні нейрони

ділянки CA1), що через фімбріальну систему чинять значну пригнічувальну дію на КЛ-продукуючі нейрони гіпоталамуса і на клітини аденогіпофіза [11].

Глюкокортикоїдні рецептори опосередковують пригнічення активності нейронів медіальної префронтальної кори, що, навпаки, підвищують активність гіпоталамічних КЛ-продукуючих нейронів [12]. Отже, ГК через системи вентральний гіпокамп — гіпоталамус і медіальна префронтальна кора — гіпоталамус можуть пригнічувати надниркову секрецію ГК. Є підстави вважати, що цей рівень регуляції забезпечує



зміни секреції ГК у процесі цілеспрямованої діяльності, при виконанні різної складності поведінкових актів. Нарешті, третій рівень регуляції включає нейрони стовбура мозку — НА-ергічні нейрони блакитної плями та СТ-ергічні нейрони ядер шва. Активація РГ у цих структурах підвищує активність НА- і СТ-ергічних нейронів і вплив цих структур на вентральний гіпокамп, префронтальну кору, гіпоталамус [10]. Ймовірно, третій рівень регуляції забезпечує адаптацію організму до гострих і хронічних впливів, що збуджують, у першу чергу стресогенних факторів. Однак конкретні механізми, за допомогою яких активовані РГ змінюють функції нейронів центральних регуляторних систем і, зрештою, секрецію ГК, вивчені недостатньо.

За сучасними уявленнями, чутливі до ГК клітини, у тому числі й нейрони, містять до 10 000 РГ, кожний з яких може зв'язувати 1 молекулу кортикостероїдів із  $K_c \sim 10^{-8}$ – $10^{-9}$  М/л. Глобулярними білками є РГ, що містять до 800 амінокислотних залишків. У них виділяють три домени: стероїд-зв'язувальний, розташований у С-кінці молекули, ДНК-зв'язувальний, що займає центральну ділянку, і N — термінальна частина молекули. Регуляторну функцію виконує РГ.

Регуляторна ділянка молекули РГ забезпечує зв'язування РГ із цитозольними білками і факторами, що впливають на транслокацію РГ у ядро клітин. Зокрема, у цій ділянці РГ зв'язуються з білками теплового шоку (hsp 90), що перешкоджають димеризації РГ і захищають їх від протеолізу. При тривалому підвищенні концентрації ГК у плазмі крові відбуваються зміни структури і функції РГ. Цей процес починається з пригнічення транскрипції мРНК РГ, що призводить до зниження кількості РГ у цитоплазмі чутливих до

ГК клітин; при цьому в гіпокампі відзначено збільшення кількості МР. У подальшому можуть спостерігатися мутації генів, що кодують РГ; передусім це стосується регуляторних ділянок, а також довжини глобулярної молекули РГ. У звичайних умовах у градієнті щільності сахарози РГ існують у вигляді 9S-форми; при мутаціях з'являються нетриваложивучі 4S-форми, що піддаються швидкому протеолізу. При хронічному впливі стресу більш 50 % РГ стають нетриваложивучими і це визначає ослаблення впливу ГК на чутливі до них клітини, у тому числі і нервові [13; 14].

Таким чином, при хронічному впливі стресогенних факторів у схильних до депресії суб'єктів відбувається ослаблення реактивності складної багаторівневої системи регуляції секреції ГК. В основі цього лежить десенситизація цитоплазматичних РГ у нейронах гіпоталамуса, гіпокампа, медіальної префронтальної кори і перекручування інформації про реальну концентрацію ГК у плазмі крові. Дійсно, у дослідженнях, виконаних у нашій лабораторії, встановлено, що хронічний стресогенний вплив (соціальна ізоляція щурів на 72 год) чи хронічне введення щурам дексаметазону дозою 1 мг/кг викликали істотне послаблення впливу ГК на синаптичну передачу в полі CA1 гіпокампа [15].

Оскільки в цих умовах знижується активність механізмів негативного зворотного зв'язку, секреція ГК наднирковими залозами підсилюється і підвищення концентрації кортикостероїдів у плазмі крові набуває перманентного характеру. Паралельно зростає рівень КЛ і АКТГ у мозку. Інший можливий шлях розвитку депресії обумовлений порушеннями на третьому рівні регуляції секреції ГК. В основі цих порушень лежить пригнічення процесів біосинтезу і/чи вивіль-

нення біогенних амінів — НА і СТ. Зниження активності моноамінергічних нейронів за посередництвом префронтальної кори і вентрального гіпокампа дезінгібує секрецію КЛ і АКТГ і, врешті решт, підвищує концентрацію ГК у плазмі крові. У свою чергу, викликані постійно підвищеною концентрацією ГК зміни функцій мозку розвиваються у двох напрямках: пригнічення постембріонального нейрогенезу і спричинення глутаматом дистрофічних ушкоджень нейронів.

Останнім часом низка психічних процесів (пам'ять, здатність до навчання, емоційні стани, залежність від фармакологічних речовин, хронічний біль та ін.) пов'язують з довготривалими змінами синаптичної передачі, у першу чергу глутаматергічної, у передньомозкових структурах. Ці зміни визначають як пластичні. Одним із механізмів пластичності зрілої ЦНС є поточна анатомічна реорганізація мозку. Прикладом такої реорганізації є народження нових нервових клітин у зубчастій звивині та субвентрикулярній зоні, їхня міграція і включення у функціонуючі нейрональні ансамблі зубчастої звивини і нюхових цибулин у зрілому мозку ссавців, у тому числі й людини. Це явище було відкрито в середині 60-х років минулого сторіччя, але тільки в останні 5 років почалося його інтенсивне вивчення [16].

Попередниками нейронів у процесі нейрогенезу вважаються недиференційовані стовбурові клітини, споріднені з стовбуровими клітинами кісткового мозку. З-поміж численних факторів, що контролюють проліферацію, трансформацію і міграцію нейрональних клітин-попередників, провідна роль належить ГК. Дійсно, ГК зменшують кількість стовбурових клітин, що діляться, а видалення кори надниркових залоз зумовлює протилежний ефект. У процесі онтогенезу в



пацюків морфогенез зубчастої звивини відбувається в перші 2 тиж постнатального розвитку і саме в цей період відсутня реакція надниркових залоз на стрес, тобто в цей час істотно знижена секреція ГК. Глюкокортикоїди істотно пригнічують міграцію нейронів, що перетворилися зі стовбурових клітин у шар зернистих клітин зубчастої звивини. Утворені знов зернисті клітини не вбудовуються в зернистий шар і залишаються не функціонуючими в хілузі [17; 18]. Однак дані про вплив ГК на зернисті клітини зубчастої звивини суперечливі. Крім наведених фактів, є дані про те, що через 3–7 днів після адреналектомії кількість клітин у зубчастій звивині зменшується, а через кілька місяців відбувається повна її деструкція; з другого боку, ішемія і надлишок ГК не чинять ушкоджувальної дії на зубчасту звивину [19].

У зв'язку з цим можна вважати, що ГК за посередництва РГ пригнічують нейрогенез і відновлення нейронів у зубчастій звивині. У свою чергу, стероїди за посередництва РМ (домінуюча популяція в зубчастій звивині) підсилюють експресію нейротрофіну-3, що зумовлює протективну дію на функціонуючі нейрони. Кінцевий результат цих двох ефектів визначається концентрацією і, головним чином, тривалістю дії ГК. Порушення ГК анатомічної структури зубчастої звивини і нюхових цибулин обумовлює дезорганізацію адаптивної поведінки. Цікаво відзначити, що видалення нюхових цибулин у щурів спричинює виражену поведінкову депресію [2].

Перманентне підвищення концентрації ГК у плазмі крові спричинює зменшення дендритної арборизації і кількості дендритних шипиків у пірамідних нейронах ділянок СА1 і СА3 і зменшення об'єму гіпокампа у хворих на депресію

[2; 20]. Є дані про співдружне залучення у ці процеси РГ та іонофорних глутаматних рецепторів, лігандом яких є N-метил-D-аспартат (НМДА Р). Очевидно, що пряма взаємодія РГ і НМДА Р виключена. Найбільш імовірний результат такої взаємодії — підвищення позаклітинної концентрації глутамату як у синаптичних, так і в позасинаптичних ділянках.

Встановлено, що видалення глутамату із синаптичних просторів здійснюється за допомогою двох процесів — нейронального і гліального зворотного захоплення, а також дифузії. Зворотне захоплення забезпечує видалення близько 80 % глутамату, що знаходиться у синапсі; шляхом дифузії із синапсу видаляється близько 20 % глутамату [21].

Саме діяльність нейрональних і гліальних транслоказ глутамату може модулюватися ГК, оскільки РГ та їх мРНК визначаються як у нервових, так і в гліальних клітинах, принаймні у гіпокампі. Проведені у нашій лабораторії дослідження на зрізах гіпокампа зрілих щурів дозволили встановити, що дексаметазон збільшує концентрацію і термін перебування глутамату в синапсах пірамідних нейронів поля СА1 гіпокампа [22]. Причиною цього є активація віддалених від ядра дендритних цитоплазматичних РГ у нейронах і гліальних клітинах, що призводить до пригнічення споживання глюкози нейронами та глією, порушення енергозабезпечення транслоказ глутамату й ослаблення його зворотного захоплення. У зв'язку з пригніченням зворотного захоплення глутамату в синапсах провідним механізмом видалення глутамату із синапсів є дифузія, посилення якої призводить до підвищення позаклітинної концентрації глутамату. Таким чином, порушення ГК діяльності транслоказ глутамату може спричинити надлишкову активацію позасинаптичних НМДА Р у гіпо-

кампі та інших структурах переднього мозку.

Результати проведених досліджень показали, що активація синаптичних і позасинаптичних НМДА Р по-різному впливає на поведінку нейронів. Так, підвищення внутрішньонейрональної концентрації  $Ca^{2+}$ , викликане активацією синаптичних НМДА Р чи потенціалозалежних кальцієвих каналів L-типу, спричинює інтенсивну активацію білка, що зв'язує цАМФ-реактивний елемент (CREB), яка обумовлена фосфорилуванням залишку серину в 133-й позиції в молекулі CREB. CREB є одним із численних факторів активації транскрипції і спричинює індукцію CRE-залежної експресії генів, у першу чергу гена, що кодує нейротрофічний фактор мозку — НТФМ [23].

Посилення утворення мРНК НТФМ призводить до збільшення кількості біологічно активного НТФМ, що зв'язується з рецепторною тирозинкіназою В; в останній відбувається автофосфорилування залишку тирозину в 515-му положенні, зростає її активність, що сприяє виживанню нейронів. При активації НМДА Р, що мають позасинаптичну локалізацію, спостерігалось нетривале фосфорилування CREB, але підвищення активності фосфопротейнфосфатаз, що спричинюють дефосфорилування даного фактора активації транскрипції. Крім того, в умовах активації позасинаптичних НМДА Р спостерігали швидке зниження мембранного потенціалу мітохондрій нервових клітин, підвищення вмісту лактатдегідрогенази в позаклітинній рідині і, нарешті, ушкодження хроматину в ядрах нейронів [23]. На культивованих нейронах гіпокампа було встановлено, що ГК пригнічують утворення мРНК НТФМ і знижують його вміст у нейронах [24]. Отже, ГК прямо й опосередковано позасинаптичними НМДА Р пригнічують експресію НТФМ, а зниження





його концентрації призводить до морфологічних і дистрофічних порушень нейронних ансамблів гіпокампа. Ймовірно, ці ж зміни спостерігаються й у неокортикальних структурах, які помірно експресують РГ.

При хронічному введенні антидепресантів виявлено посилення біосинтезу НТФМ у гіпокампі, що частково опосередковано фактором активації транскрипції CREB, усунення стресіндукованих морфологічних порушень пірамідних нейронів ділянок CA1 і CA3 і посилення нейрогенезу в зубчастій звинині. Крім цього, встановлено, що локальне введення НТФМ у ділянку CA3 чи нейротрофіну-3 у зубчасту звинину викликає антидепресантоподібний ефект у тестах Порсолта і вивченої безпорадності [2; 8; 25]. Для гіпокампа встановлено його участь у декларативній пам'яті та просторовому навчанні, порушення яких наявні при депресії, але ці порушення не є основними в клінічній картині депресії. Найменш зрозуміла природа головного симптому депресії — патологічно зниженого настрою.

Очевидно, в основі патологічно зниженого настрою лежить ослаблення процесів звикання (габітуації) до дії аверсивних подразників і пригнічення системи позитивного підкріплення (винагороди). Гострий чи хронічний вплив аверсивних подразників у психічно здорових людей послаблюється діяльністю системи звикання, що включає медіальну префронтальну кору, прилегле ядро, вентролатеральні відділи стріатума і мезолімбічні дофамінергічні нейрони ділянки вентральної покривки (AVT). За сучасними уявленнями в основі звикання до дії аверсивних подразників лежать довготривалі пластичні зміни ефективності глутаматергічних синапсів у префронтальній корі, прилеглому ядрі і стріатумі. Дійсно, ослаблення рефлекторного пригнічення рухової активності у щурів

(завмирання) після умовного звукового стимулу, сполученого раніше з електричним подразненням лап, що оцінюють як звикання, пов'язане з послідовним розвитком тривалої депресії, а згодом — тривалої потенціації глутаматергічної синаптичної передачі в медіальній префронтальній корі [26].

Наступний етап розвитку звикання — експресія тривалої депресії в глутаматергічних синапсах прилеглого ядра та стріатуму [27]. Один із різновидів реакції винагороди, викликаний фармакологічними речовинами, пов'язують із тривалою потенціацією глутаматергічної синаптичної передачі в AVT, але тривалою депресією в прилеглому ядрі [28; 29]. Перманентне підвищення концентрації ГК у плазмі крові депресивних хворих порушує функцію систем звикання і винагороди. За допомогою радіолігандних методів встановлено наявність кортикостероїдних рецепторів у аксонах дофамінергічних нейронів у стріатумі і це дозволяє вважати, що ГК можуть опосередковано пригнічувати діяльність транслоказ дофаміну, як це буває в глутаматергічних синапсах гіпокампа. Результатом цього є підвищення концентрації дофаміну в синапсах передньомозкових структур і зменшення кількості D<sub>2</sub>-дофамінових рецепторів. Встановлено, що активація цих рецепторів необхідна для індукції тривалої депресії синаптичної передачі в прилеглому ядрі та стріатумі і вона ж посилює розвиток тривалої потенціації синаптичної передачі в префронтальній корі [26; 28].

У нашій лабораторії встановлено, що викликана соціальною ізоляцією щурів поведінкова депресія супроводжується ослабленням розвитку тривалої потенціації синаптичної передачі в медіальній префронтальній корі та пригніченням розвитку тривалої депресії в корі і прилеглому ядрі, а також ослабленням

пригнічувального впливу апоморфіну в концентраціях, у яких речовина активує D<sub>2</sub>-дофамінові рецептори, на синаптичну передачу в цих структурах. Встановлено також, що речовини, які викликають розвиток залежності, і стресогенні впливи підсилюють функцію CREB у прилеглому ядрі.

Істотно, що активація CREB (фосфорилування серину в 133-й позиції) обумовлена співдружною дією дофамінових і НМДА R, а надлишок ГК створює передумови для цього внаслідок пригнічення транслоказ. Підвищення активності CREB послаблює дія природних стимуляторів позитивного підкріплення. Це, імовірно, обумовлено тим, що на відміну від гіпокампа в прилеглому ядрі фактор активації транскрипції CREB індукують експресію мРНК динорфіну. Локальне введення CREB у прилегле ядро виявляє депресивну дію в тестах Порсолта і вивченої безпорадності [30; 31].

Таким чином, ГК внаслідок прямої й опосередкованої дофамінергічною системою дії порушують діяльність систем звикання і винагороди, що істотно підсилює вплив аверсивних подразників, у першу чергу тривоги, і це може бути головною причиною зниження настрою при депресії.

Інші симптоми депресії — розлад сну, апетиту, зміни маси тіла, зниження мотивацій найбільш ймовірно пов'язані з функціональними порушеннями у певних зонах гіпоталамуса і мигдалеподібного комплексу. Однак конкретні механізми порушень у зазначених структурах мозку досі досліджені недостатньо.

З огляду на це, можна зробити висновок, що глибинна сутність депресії — це сполучення погіршення умов життєдіяльності нейронів кортикальних структур у зв'язку зі зниженням експресії нейротрофінів, зменшення кількості синаптичних контактів у денд-



ритах нейронів і кількості нейронів у нейронних ансамблях з погіршенням пластичних властивостей глутаматергічних синапсів у лімбічних і стріатних структурах, що частково обумовлено негативним впливом надлишку ГК. Це і визначає загальне уповільнення процесів діяльності мозку, обробки інформації та зниження психічного тону.

Одним із напрямків терапевтичної активності антидепресантів є зменшення концентрації ГК у плазмі крові. Дійсно, раптова відміна антидепресантів після їхнього постійного застосування супроводжуються істотним підвищенням концентрації ГК у плазмі крові [2]. Можна вважати, що антидепресанти відновлюють порушену діяльність системи регуляції секреції ГК. При постійному впливі антидепресанти нормалізують дію НА- і СТ-ергічних нейронів на нейрони передньомозкових структур, зокрема на нейрони вентрального гіпокампа і медіальної префронтальної кори, що беруть участь у регуляції секреції ГК. Інший напрямок пов'язаний з тим, що антидепресанти, підсилюючи вплив моноамінів на нейрони, сприяють зростанню активності CREB і посиленню експресії нейротрофінів у кортикальних та підкіркових структурах і поліпшують функціональний стан нейронних ансамблів, порушений депресією.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Напрєєнко О. К. Депресія та тривога в загальномедичній практиці: соціальні, діагностичні та лікувально-профілактичні аспекти // Вісн. психіатр. та психофармакотерапії. — 2002. — Т. 1. — С. 7-12.

2. *Neurobiology of depression* / E. J. Nestler, M. Barrot, R. J. DiLeone et al. // *Neuron*. — 2002. — Vol. 34. — P. 13-25.

3. Нуллер Ю. Л. Депрессия и депersonализация. — Л.: Медицина, 1981. — 207 с.

4. Lapin I. P., Oxenkrug G. F. Intensification of serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect // *Lancet*. — 1969. — N 758. — P. 132-136.

5. Schildkraut J. J. The catecholamine hypothesis of a affective disorders: a review of supporting evidences // *Amer. J. Psychiatr.* — 1965. — Vol. 122. — P. 509-522.

6. Olpe H.-R., Schellenberg A., Streinmann M. W. Differential action of mianserin and iprindole on the sensitivity of cortical neurons to noradrenaline: effect of chronic treatment // *Eur. J. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 72. — P. 381-385.

7. *Presynaptic modulation of beta-adrenergic receptors in rat cerebral cortex after treatment with antidepressants* / B. B. Wolfe, T. K. Harden, J. L. Sporn et al. // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* — 1978. — Vol. 207. — P. 446-454.

8. *Altered regulation of CREB by chronic antidepressant administration in the brain of transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function* / J. M. Blom, F. Trasciedda, S. Carra et al. // *Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 26. — P. 605-614.

9. Stewart C. A., Reid I. C. Antidepressant mechanisms: functional and molecular correlates of excitatory amino acid neurotransmission // *Mol. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. 15-22.

10. Chrousos G. P., Gold P. W. The concepts of stress system disorders: overview of physical and bichavioral homeostasis // *JAMA*. — 1992. — Vol. 267. — P. 1244-1252.

11. Bradbury M. J., Strack A. M., Dallman M. F. Lesion of the hippocampal efferent pathway (fimbria — fornix) do not alter sensitivity of adrenocorticotropic to feedback inhibition by corticosterone in rats // *Neuroendocrinol.* — 1993. — Vol. 57. — P. 396-407.

12. Diorio D., Viau V., Meaney M. J. The role of medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal responses to stress // *J. Neurosci.* — 1993. — Vol. 13. — P. 3839-3847.

13. Luisi B. F., Schwade J. W. K., Freedman L. P. The steroid/nuclear receptors: from three-dimensional structure to complex function // *Vitamins and Hormones*. — 1994. — Vol. 49. — P. 1-47.

14. *Autoregulation of glucocorticoid receptor gene expression* / K. L. Burnstein, D. L. Bellingham, C. Jewell et al. // *Steroids*. — 1991. — Vol. 56. — P. 52-58.

15. Абрамец И. И., Кузнецов Ю. В., Самойлович И. М. Изменения пластических свойств глутаматергических синапсов гиппокампа при поведенческой депрессии у крыс и их моделирование in vitro // *Нейрофизиология / Neurophysiology*. — 2001. — Т. 33. — С. 511-518.

16. Altman J., Das G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal neurogenesis in rats // *J. Comp. Neurol.* — 1965. — Vol. 124. — P. 319-335.

17. Gould E., Cameron H. A. Regulation of neuronal birth, migration, and death in the rat dentate gyrus // *Dev. Neurosci.* — 1996. — Vol. 18. — P. 22-35.

18. Cameron H. A., Gould E. Distinct population of cells in the adult dentate gyrus undergo mitosis or apoptosis in response to adrenalectomy // *J. Comp. Neurol.* — 1996. — Vol. 369. — P. 56-63.

19. *Adrenalectomy-induced granule cell degeneration in the rat hippocampal dentate gyrus: characterization of an in vivo model of controlled neuronal death* / R. S. Sloviter, A. L. Sollas, E. Dean et al. // *J. Comp. Neurol.* — 1993. — Vol. 330. — P. 324-336.

20. *Sapolsky R. M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders* // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 57. — P. 925-935.

21. Otis T. S., Wu Y. C., Trussel L. O. Delayed clearance of transmitter and the role of glutamate transporters at synapses with multiple release sites // *J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 16. — P. 1634-1644.

22. *Двойственное влияние цитоплазматических кортикостероидных рецепторов на глутаматергическую синаптическую передачу в структурах переднего мозга* / И. И. Абрамец, А. Н. Талалаенко, Ю. В. Кузнецов и др. // *Архив. клин. и эксперим. медицины*. — 2002. — Т. 11. — С. 84-89.

23. Hardingham G. E., Fukunaga Y., Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways // *Nat. Neurosci.* — 2002. — Vol. 5. — P. 405-414.

24. *Glucocorticoids depress activity-dependent expression of BDNF messenger RNA in hippocampal neurons* / C. Cosi, P. E. Spierri, M. C. Camelli et al. // *NeuroReport*. — 1993. — Vol. 4. — P. 527-530.

25. Nibuya M., Morinobu S., Duman R. S. Regulation of BDNF and trk B mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment // *J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 15. — P. 7539-7547.

26. Herry C., Garcia R. Prefrontal cortex long-term potentiation, but not long-term depression, is associated with the maintenance of extinction of learned fear in mice // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 577-583.

27. *Binding neural representations of habits* / M. S. Jog, Y. Kubota, C. J. Connolly et al. // *Science*. — 1999. — Vol. 286. — P. 1745-1749.

28. Gerdeman G. L., Ronesi J., Lovinger D. M. Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum // *Nat. Neurosci.* — 2002. — Vol. 5. — P. 446-451.

29. *Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons* / M. A. Ungless, J. L. Whisler, R. C. Malenka et al. // *Nature*. — 2001. — Vol. 411. — P. 583-587.

30. *Regulation of cocaine reward by CREB* / W. A. Carlezon, J. Thome, V. G. Olson et al. // *Science*. — 1998. — Vol. 282. — P. 2272-2275.

31. *Altered responsiveness to cocaine and increased immobility in forced swim test associated with elevated CREB expression in the nucleus accumbens* / A. M. Pliakas, R. R. Carlson, R. L. Neve et al. // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 7397-7403.



## ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ГЕРМАНІОРОГАНІЧНИХ СПОЛУК

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,  
Луганський державний медичний університет

Тридцять другий елемент періодичної системи хімічних елементів, відкритий ще в 1886 р. К. Вінклером і названий на честь його країни германієм, є одним з представників рідких дорогоцінних металів.

Виявлена в 1968 р. К. Асаї протипухлинна активність 2-карбоксіетилгермсесквіоксану послужила відправною точкою численних досліджень у галузі синтезу та вивчення біологічної активності органічних сполук цього металу [1].

Сьогодні синтезовано безліч германієорганічних сполук різної хімічної структури, що володіють широким спектром фармакологічної активності, серед яких найбільш відомими, на думку Е. Я. Лукевиця [1], є класи герматранів, гер-

моканів, гермсесквіоксанів, спіроциклічних сполук та органілгерманів (рисунок).

Органічні сполуки германію найбільш вивчені стосовно їх протипухлинних властивостей. Так, антиканцерогенну активність 2-карбоксіметилгерматранів експериментально доведено на мишах з асцитною пухлиною Ерліха, а гермоканів — на моделі щепленої саркоми [2]. Значну цитотоксичну дію спірогерманію виявлено в дослідях *in vitro* та *in vivo* щодо різних видів пухлин людини [3]. Разом з тим слід зазначити, що наведені в літературі [1] дані про ефективність застосування цього препарату у хворих із різними формами і локалізацією раку суперечливі. Тим часом застосування спірогерманію у ви-

падках за давньої карциноми яєчників, раку молочної залози і меланоми реалізується вираженим терапевтичним ефектом [4], у тому числі й антиметастатичною дією дозою 150 мг на добу [5].

Іноземними авторами у численних дослідженнях [6–8] вивчено протипухлинну активність похідних германію сесквіоксанового типу. Зокрема, в експерименті встановлено, що сполуки типу карбоксіетилгермсесквіоксану збільшують не тільки виживаність мишей з асцитом Ерліха, але й продовжують термін їх життя. Крім того, ці сполуки є ефективними при їх застосуванні на моделях аденокарциноми легень, пухлині Льюїса, саркоми 180 [9], що реалізується антиметастатичним ефектом [10]. Важ-

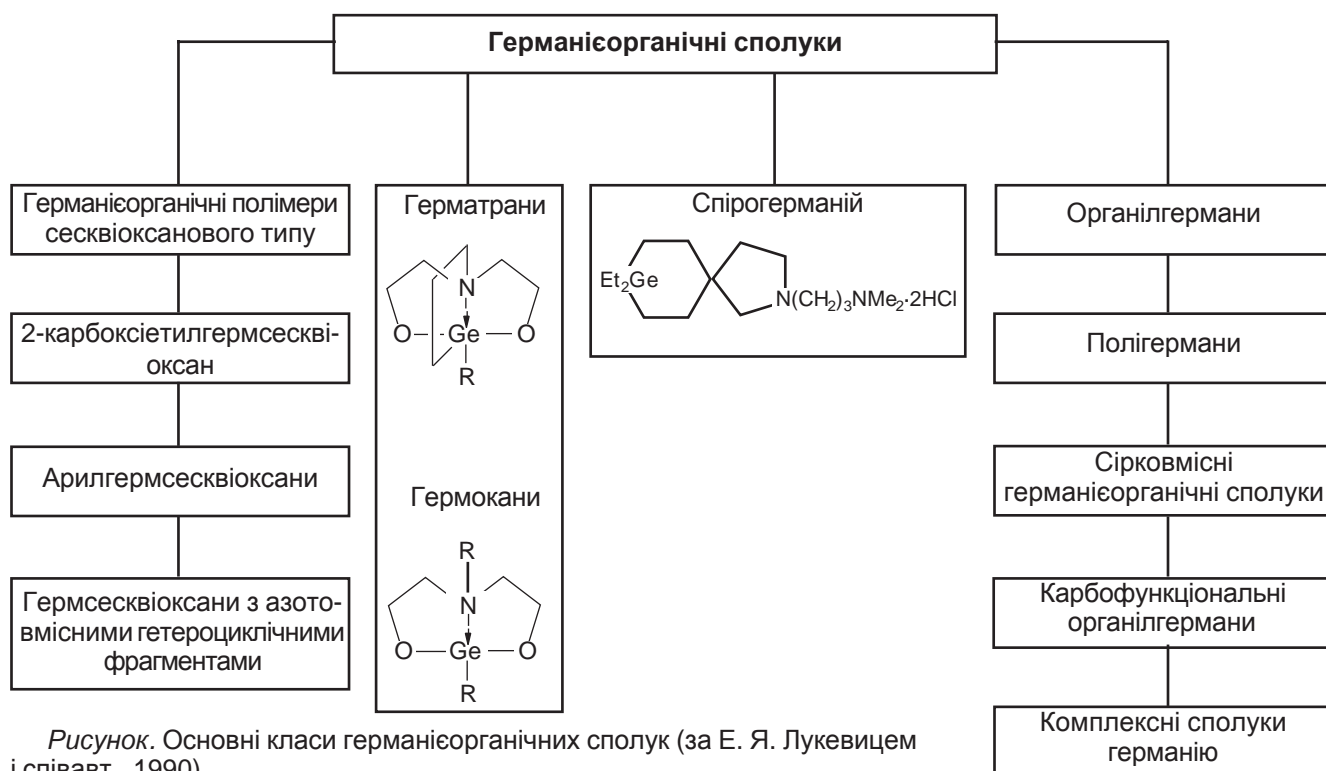


Рисунок. Основні класи германієорганічних сполук (за Е. Я. Лукевицем і співавт., 1990)



ливо підкреслити здатність карбоксіетилгермсесквіоксану пригнічувати перебіг карциногенезу в печінці, щитоподібній залозі, сечовому міхурі [11], а також підсилювати дію протипухлинних засобів різної хімічної будови, зокрема блеоміцину, 5-фторурацилу і цисплатину [12].

Про перспективність пошуку протипухлинних препаратів серед комплексних сполук германію наголошено в роботі [13]. Дійсно, фармакологічне вивчення комплексів складу  $[Et\alpha_5-(C_6H_5)_5C_5]_2 Ge(II)$  і  $[Et\alpha_5-(C_6H_5CH_2)_5C_5]_2 Ge(II)$  показало, що сполуки мають антибластомну дію. Це дозволило авторам [14] запропонувати їх у якості органометалевих цитостатиків. Крім того, у сесквітіанів, які являють собою сірковмісні ізоструктурні аналоги карбофункціональних германієорганічних сполук, також виявлено протипухлинні властивості, що реалізується підвищенням активності натуральних кілерів й антиметастатичним ефектом [15].

Результати вивчення впливу германієорганічних сполук на центральну нервову систему свідчать про те, що більшість досліджуваних сполук виявляють нейротропну дію депремуючого типу. Так, у дослідженнях, проведених українськими фармакологами на моделі піротоксин-індукованого кіндлінгу у щурів, встановлено виражену протисудомну активність комплексної сполуки германію з бурштиноювою кислотою (МІГУ-3), в основі нейротропного ефекту якої, імовірно, лежить ГАМК-ергічний механізм [16]. Крім того, експериментально доведено пригнічувальний вплив координаційних сполук германію з нікотиновою, бурштиноювою кислотами і нікотинамідом (МІГУ-1, 3, 2 відповідно) на спонтанну рухову активність тварин, встановлені транквілізуюча дія та ноотропні властивості, виявлений чіткий синергізм із відо-

мими депремуючими (гексенал, діазепам) і антагонізм — зі збудливими (кофеїн, фенамін) засобами середньотерапевтичними дозами, а також досліджено прискорення формування захисного рефлексу [17–19].

Отримано цікаві дані про вплив 1-адамантилгерматрану на характер перебігу гіпоксичної гіпоксії. Ця сполука дозою 50 мг/кг продовжує життя тварин в умовах гострого дефіциту кисню на 73,8 %, а дозою 100–200 мг/кг антигіпоксанти властивості реалізуються і на моделі гіпобаричної гіпоксії шляхом збільшення тривалості життя дослідних тварин порівняно з контролем у 4–9 разів, а також виживаності щурів на висоті 10 тис. м — на 12–40 % [20].

Помірну антигіпоксичну активність встановлено також у спіроциклічного гермокрану та 1-гідроксигерматрану, що дозою 5 мг/кг наближається до дії антигіпоксанта мексаміну [21].

Разом з тим необхідно зазначити, що існуючі в літературі дані про вплив гермсесквіоксанів на перебіг гіпоксії суперечливі. Одні автори [22] експериментально доводять пригнічувальну дію цих сполук на активність ферментів дихального ланцюга (цитохром-С-оксидази, NADH-цитохром-С-редуктази, сукцинат-цитохром-С-редуктази). Інші [23] відзначають підвищення активності зазначених ферментів на фоні їх застосування в клінічних умовах.

У деяких роботах вказано на знеболювальну дію карбоксіетилгермсесквіоксану, яка реалізується за участі ендогенних опіоїдів шляхом пригнічення енкефалінергічних ферментів, підсилюючи, таким чином, дію морфіну. Підтвердженням зазначеного механізму анальгезуючої дії сполуки служать результати дослідження, згідно з якими ефект препарату цілком усувається антагоністом наркотичних ана-

гетиків — налоксоном [24]. Встановлено також здатність карбоксіетилгермсесквіоксану індукувати продукцію ендогенних амфетамінів [25].

Германієорганічні сполуки є об'єктом пильного вивчення їх імуномодуючих властивостей. Показано, що залежно від хімічної будови, доз і шляхів введення ці препарати можуть володіти або імуностимулювальною дією за допомогою індукції  $\gamma$ -інтерферону, який бере участь в імунокорекції Т-клітин, натуральних кілерів і макрофагів [26; 27], або імуносупресивним ефектом за рахунок здатності до пригнічення процесу синтезу антитіл [28].

Українськими авторами отримані цікаві дані при вивченні фармакологічної активності хімічно модифікованого ліпополісахариду, виділеного з рослини *Ralstonia solanacearum*, який значною мірою втрачає токсичність внаслідок реакції комплексоутворення з діоксидом германію при одночасному збереженні його імуномодуючої активності, зокрема здатності індукувати продукцію  $\gamma$ -інтерферону [29].

Виявлена здатність монотамінолігандних оксіетилідендифосфонатів германію виступати як у ролі ефекторів індукційних ферментів  $\alpha$ -галактозидази і  $\alpha$ -N-ацетилгалактозамінідази, так і в ролі інгібіторів металоферменту — колагенази [30].

Встановлено протівірусні властивості германієорганічних сполук щодо вірусів грипу, вірусу простого герпесу HSV-1 [21; 31].

Іноземними авторами виявлено радіозахисні ефекти герматіазолідинів [32], а при вивченні радіопротекторних ефектів комплексу германію з D-фруктозою показано, що водний розчин цієї сполуки має захисну дію при введенні мишам, опроміненим рентгенівськими променями [1].





Значну увагу фармакологи приділяють вивченню гіпотензивних властивостей карбоксіетилгермсесквіоксану. Так, у досліджах на щурах встановлено здатність сполуки, її солей та амідів знижувати кров'яний тиск у гіпертензивних щурів лінії SHR, не проявляючи ефекту у нормотензивних щурів лінії Вістар. Виходячи з цього, відмічено перспективність дослідження карбоксіетилгермсесквіоксану в якості гіпотензивного лікарського засобу [33]. Крім того, виявлено пригнічувальну дію 1-етокси, 1-ізопрокси- і 1-оксигерматранів на агрегацію тромбоцитів дозами  $10^{-3}$ – $10^{-9}$  моль/л [21], а також відзначено стабілізуючий вплив карбоксіетилгермсесквіоксану на судини дна ока [34].

Досить докладно вивчено вплив германієорганічних сполук на морфогенез тканин, зокрема отримані цікаві дані про позитивний вплив карбоксіетилгермсесквіоксану на мінералізацію кісток і високу терапевтичну ефективність сполуки на експериментальній моделі остеопорозу у щурів [35]. Причому автори [36] припускають, що дефіциту германію приділяється важлива роль у патогенезі захворювань кісткової тканини.

Встановлено, що координаційні сполуки германію з біологічно активними органічними кислотами проявляють достатньо виражену карієспрофілактичну дію. Це пов'язано з регульовальним впливом германію на фосфорно-кальцієвий обмін і проникненням речовин, зв'язаних з органічними кислотами у твердій тканині зуба, зокрема емаль, на значну глибину, що сприяє поліпшенню процесу демінералізації. Так, використання оксіетилідендифосфонатодигідроксогерманату кальцію у складі ціанакрилатного зубного лаку МК-2, а також з питною водою забезпечує високу карієсостатичну дію сполуки [37].

При вивченні впливу 1-ізопроксигерматрану на проліферативно-репаративну функцію сполучної тканини встановлено стимулювальний ефект цієї сполуки, що проявляється значним збільшенням вмісту в клітинах нуклеїнових кислот, колагену (оксипроліну), глікопротеїдів (в т. ч. глікозаміногліканів) на фоні високої біосинтетичної активності [38]. В окремих роботах [39] показано здатність карбоксіетилгермсесквіоксану пригнічувати амілоїдоз у мишей, а також чинити антиоксидантну дію, яка реалізується шляхом підвищення активності глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази і каталази [40], що, імовірно, обумовлено наявністю антиокисних властивостей у металевого германію [41].

В основі виявлених гепатопротекторних властивостей германієорганічних сполук лежить їх здатність пригнічувати пероксидацію ліпідів з одночасною активацією антирадикального захисту організму, нормалізацією співвідношення холестерин/фосфоліпіди і зниженням такого легко- і важкоокислювальних фракцій фосфоліпідів на експериментальній моделі гепатиту [42–45], що зрештою сприяє нормалізації субфракційного складу плазми крові [46; 47].

При вивченні протизапальної активності германієорганічних сполук виявлено синергізм карбоксіетилгермсесквіоксану з глюкокортикоїдами [48].

Спірогерманій запропонований авторами як антималярійний препарат, що є достатньо ефективним щодо резистентних видів *P. falciparum* [49].

Германій виявлений у багатьох рослин (женьшень, алое, камфорний лавр, часник, томати та ін.). Сьогодні вчені не виключають, що германій може виступати в якості самостійного біомікроелементу [50]. Російськими фармакологами розроблено вітамінний комплекс «Гермавіт», що зареєстрована-

ний МОЗ Російської Федерації як біологічно активна добавка з антиоксидантними властивостями.

Дані про побічні ефекти і токсичність германієорганічних сполук суперечливі. З одного боку, в літературі описаний симптомокомплекс так званого «германієвого сп'яніння», що проявляється гіпопротеїнемією, азотемією, анемією, молочним ацидозом, атаксією, парестезією кінцівок, дизартрією, блюванням, анорексією, нейро- і міопатією, зниженням маси тіла і порушенням функції нирок з переважним нагромадженням металу у волоссі та нігтях [22; 51; 52]. З другого боку — відзначено низьку токсичність окремих класів ГОС (герматрани, гермсесквіоксани) [2; 53],  $LD_{50}$  яких становить 1500 мг/кг та вище [6], що може бути пов'язано з інтенсивністю процесів їх біотрансформації та елімінації [54]. За ступенем токсичності координаційні сполуки германію з біолігандами залічені до малотоксичних [55].

Узагальнюючи аналіз даних літератури, слід зазначити широкий спектр біологічної активності германієорганічних сполук. Так, численні органічні, в тому числі комплексні сполуки германію володіють нейротропними, анальгезуючими, гіпотензивними, гепатопротекторними, противірусними, антималярійними, антирадіаційними, антиоксидантними, протизапальними властивостями. Багаторічні експериментальні дослідження і клінічні випробування доводять ефективність германієорганічних сполук у широкому діапазоні різних патологій, включаючи злоякісні новоутворення, артрит, остеопороз та ін. Великий інтерес становлять антигіпоксантні властивості органілгерманів, що демонструють ефективність використання герматранів при різних видах гіпоксичних станів. При цьому представники різних класів герма-



ніеорганічних сполук відрізняються низькою токсичністю для теплокровних, що є їх безсумнівною перевагою перед більшістю синтетичних сучасних лікарських препаратів. А це означає, що вивчення фармакологічної активності відомих і синтезованих біогерманіеорганічних сполук є перспективним напрямком створення ефективних і безпечних лікарських препаратів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Биологическая активность соединений германия* / Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов. — Рига: Зинатне, 1990. — 191 с.
2. *Gerber G., Leonard A.* Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of germanium compounds // *Mutat Res.* — 1997. — Vol. 387, N 3. — P. 141-146
3. *Slavik M., Blanc O., Davis J.* Spirogermanium: a new investigational drug of novel structure and lack of bone marrow toxicity // *Invest New Drugs.* — 1983. — Vol. 1, N 3. — P. 225-234.
4. *Eisenhauer E., Kerr I., Bodurtha A.* A phase II study of spirogermanium in patients with metastatic malignant melanoma. An NCI Canada Clinical Trials Group Study // *Invest New Drugs.* — 1985. — Vol. 3, N 3. — P. 303-305.
5. *Legha S. S., Ajani J. A., Bodey G. P.* Phase I study of spirogermanium given daily // *J. Clin. Oncol.* — 1983. — Vol. 1, N 5. — P. 331-336.
6. *Игнатенко М. А.* Противоопухолевая активность кремний- и германийорганических соединений // *Хим.-фармацевт. журнал.* — 1987. — Т. 21, № 4. — С. 402-408.
7. *Sato I., Yuan B., Nishimura T.* Inhibition of tumor growth and metastasis in association with modification of immune response by novel organic germanium compounds // *J. Biol. Response Mod.* — 1985. — Vol. 4, N 2. — P. 159-168.
8. *Suzuki F.* Antitumor activity of Ge-132, a new organogermanium compound, in mice is expressed through the functions of macrophages and T lymphocytes // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 1985. — Vol. 12, N 7. — P. 1445-1452
9. *Fukazawa H., Ohashi Y., Sekiyama S.* Multidisciplinary treatment of head and neck cancer using BCG, OK-432, and GE-132 as biologic response modifiers // *Head Neck.* — 1994. — Vol. 16, N 1. — P. 30-38.
10. *Song W. S.* Experimental study on prevention of the colorectal cancer by China medical stone and the organogermanium compound // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* — 1993. — Vol. 27, N 5. — P. 286-289.
11. *Jao S, Lee W, Ho Y.* Effect of germanium on 1,2-dimethylhydrazine-induced intestinal cancer in rats // *Dis Colon Rectum.* — 1990. — Vol. 33, N 2. — P. 99-104.
12. *Hill B., Bellamy A., Metcalfe S.* Identification of synergistic combinations of spirogermanium with 5-fluorouracil or cisplatin using a range of human tumour cell lines in vitro // *Invest New Drugs.* — 1984. — Vol. 2, N 1. — P. 29-33.
13. *Kopf-Maier P.* Cytostatic non-platinum metal complexes: new perspectives for the treatment of cancer? // *Naturwissenschaften.* — 1987. — Vol. 74, N 8. — P. 374-382.
14. *Элементоорганические производные фурана. Синтез и биологическая активность производных 5-триметилгермил-фурфуриленгидразона* / Э. Я. Лукевиц, Л. М. Игнатович, А. А. Зидермане, А. Ж. Дауварте // *Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим.* — 1984. — № 4. — С. 483-486.
15. *Sato I., Nishimura T., Kakimoto N.* Prevention of pulmonary metastasis of Lewis lung carcinoma and activation of murine macrophages by a novel organic germanium compound, PCAGeS // *J. Biol. Response Mod.* — 1988. — Vol. 7, N 1. — P. 1-5.
16. *Антоненко П. Б.* Протисудомні ефекти нового похідного германію (МІГУ-3) за умов хімічного кіндлінгу в експериментальних тварин // *Одес. мед. журнал.* — 1998. — № 1 (45). — С. 3-4.
17. *Кресюн В. Й., Годован В. В., Антоненко П. Б.* Фармакологічний аналіз нової сполуки германію — МІГУ-3 // *Лекарства — человеку: Матер. науч.-практ. конф.* — Харьков, 2001. — Т. 15, № 1-2. — С. 29-30.
18. *Координаційна сполука діоксиду германію з янтарною кислотою, яка володіє анксиолітичною дією* / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован, П. Б. Антоненко. — Декларційний патент на винахід. Україна. — 2000. — № 31846 А.
19. *Кресюн В. Й., Шандра О. А., Антоненко П. Б.* Вплив нових похідних германію на формування умовної реакції активного уникнення // *Одес. мед. журнал.* — 1998. — № 3 (47). — С. 40-41.
20. *Лукевиц Э. Я., Германе С. К., Трушуле М. А.* Нейротропная активность германийорганических производных адамантанов и азотсодержащих гетероциклов // *Хим.-фарм. журнал.* — 1987. — Т. 21, № 9. — С. 1070-1074.
21. *Хромова Н. Ю., Гар Т. К., Миронов В. Ф.* Герматраны и их аналоги. — М.: НИИТЭХИМ, 1985. — 33 с.
22. *Higuchi I., Takahashi K., Nakahara K.* Experimental germanium myopathy // *Acta Neuropathol.* — 1991. — Vol. 82, N 1. — P. P55-59.
23. *Long Q. C., Zeng G. X., Zhao X. L.* Pharmacokinetics of germanium after po beta-carboxyethylgermanium sesquioxide in 24 Chinese volunteers // *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* — 1996. — Vol. 17, N 5. — P. 415-418.
24. *Hachisu M., Takahashi H., Koeda T.* Analgesic effect of novel organogermanium compound, GE-132 // *Pharmacobiodyn.* — 1983. — Vol. 6, N 11. — P. 814-820.
25. *Ho C. C., Chern Y. F., Lin M. T.* Effects of organogermanium compound 2-carboxyethyl germanium sesquioxide on cardiovascular function and motor activity in rats // *Pharmacology.* — 1990. — Vol. 41, N 5. — P. 286-291.
26. *Кудрин А. В., Скальный А. В., Жаворонков А. А.* Иммунофармакология микроэлементов. — М.: КМК, 2000. — 537 с.
27. *Kirillicheva G. B., Baturina I. G., Mit'kin V. V.* The characteristics of the action of the immunomodulator MOP-35 on macrophage 5'-nucleotidase activity depending on the time of day // *Bull. Eksp. Biol. Med.* — 1992. — Vol. 114, N 11. — P. 525-527.
28. *Di Martino M. J., Lee J. C., Badger A. M.* Antiarthritic and immunoregulatory activity of spirogermanium // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1986. — Vol. 236, N 1. — P. 103-110.
29. *Varbanets L. D., Seifullina I. I., Rybalko S. L.* The biological activity of a lipopolysaccharide from *Ralstonia solanacearum* ICMP 7859 and of its modified derivative // *Mikrobiol. Z.* — 1998. — Vol. 60, N 4. — P. 80-87.
30. *Влияние координационных соединений германия на синтез и активность ферментов* / И. И. Сейфулліна, Е. Э. Марцинко, О. А. Батракова и др. // *Мікробіол. журнал.* — 2002. — Т. 64, № 7. — С. 3-11.
31. *Ishiwata Y., Yokochi S., Suzuki E.* Effects of proxigermanium on interferon production and 2',5'-oligoadenylate synthetase activity in the lung of influenza virus-infected mice and in virus-infected human peripheral blood mononuclear cell cultures // *Arzneimittelforschung.* — 1990. — Vol. 40, N 8. — P. 896-899.
32. *Vos O., Budke L., Fatome M.* Radioprotection by thiazolidines at the cellular level // *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* — 1981. — Vol. 39, N 3. — P. 291-296.
33. *Asai K., Tomizawa S., Sato R.* Effects of organic germanium compound on spontaneously hypertensive rats // *Rep. Asai Germanium Res. Inst.* — 1972. — N 1. — P. 21-23.
34. *Unakar N., Tsui J., Johnson M.* Effect of pretreatment of germanium-132 on Na(+)-K(+)-ATPase and galactose cataracts // *Curr Eye Res.* — 1997. — Vol. 16, N 8. — P. 832-837.



35. Fujii A., Kuboyama N., Yamane J. Effect of organic germanium compound (Ge-132) on experimental osteoporosis in rats // *Gen. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 24, N 6. — P. 1527-1532.
36. Peng X., Lingxia Z., Schrauzer G. Selenium, boron, and germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2000. — Vol. 77, N 3. — P. 193-197.
37. Медико-біологічні аспекти застосування комплексів германію (IV) / І. І. Сейфулліна, Т. П. Баталова, В. І. Кресюн, А. А. Бас // Тез. докл. XVIII Чугаєвського з'їзду по хімії координаційних сполучень. — М., 1996. — 110 с.
38. Мансурова Л. А. Влияние изопроксилартрана и изопроксигерматрана на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани // Докл. АН СССР. — 1982. — Т. 262. — № 6. — С. 1505-1506.
39. Suzuki T., Ishikawa S., Motoyama T. Suppression and acceleration of experimental amyloidosis in mouse model // *Acta Pathol. Jpn.* — 1980. — Vol. 30, N 4. — P. 557-564.
40. Xie W., Chen X., Yang K. Effects of selenium and germanium on lipid peroxidation in rats fed with low-selenium grain // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* — 1996. — Vol. 30, N 2. — P. 88-90.
41. Yiin S. J., Lin T. H. Effects of metallic antioxidants on cadmium-catalyzed peroxidation of arachidonic acid // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 1998. — Vol. 28, N 1. — P. 43-50.
42. Годован В. В., Сейфулліна І. Й. Координаційні сполуки германію як нові гепатопротекторні засоби // Одес. мед. журнал. — 1997. — № 1. — С. 10-12.
43. Годован В. В. Эффективность новых соединений германия с биолгандами при экспериментальной патологии печени // Труды науч.-практ. конф. «Фундаментальные и клинические аспекты современной реабилитации». — Полтава, 1995. — С. 201.
44. Кресюн В. В., Годован В. В., Сейфулліна І. Й. К фармакологии новых соединений германия с биолгандами // Праці наук. конф. «Школа академіка О. І. Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи». — К., 1994. — С. 56.
45. Кресюн В. Й., Годован В. В. К механизму гепатопротекторного действия координационных соединений германия // Наук. записки з питань медицини, біології, хімії, аграрії та сучасних технологій навчання: Щорічник. — К., 1997. — Вип. 1. — Ч. 1. — С. 143-145.
46. Андронов Д. Ю., Годован В. В. Использование лазерной корреляционной спектроскопии при экспериментальной патологии печени // Труды IV науч.-практ. конф. «Современные достижения валеологии и спортивной медицины». — К., 1997. — С. 6.
47. Бажора Ю. И., Кресюн В. И., Годован В. В. Лазерная корреляционная спектроскопия при экспериментальной патологии печени: Информ. листок № 287-96. — Одесса: ЦНТЭИ, 1996. — 2 с.
48. Pronai L., Arimori S. Decreased plasma superoxide scavenging activity in immunological disorders — carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) as a promoter of prednisolone // *Biotherapy.* — 1992. — Vol. 4, N 1. — P. 1-8.
49. Mrema J., Slavik M., Davis J. Spirogermanium: a new drug with antimalarial activity against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* — 1983. — Vol. 21, N 4. — P. 167-171.
50. Hara S., Hayashi N., Hirano S. Determination of germanium in some plants and animals // *Z. Naturforsch.* — 1990. — Vol. 45, N 11-12. — P. 1250-1251.
51. Shamir M., Sprung C. Fatal multiple organ system dysfunction associated with germanium metal used in complementary therapy // *Harefuah.* — 1997. — Vol. 16, N 133. — P. 446-447.
52. Takeuchi A., Yoshizawa N., Oshima S. Nephrotoxicity of germanium compounds: report of a case and review of the literature // *Nephron.* — 1992. — Vol. 60, N 4. — P. 436-442.
53. Sanai T., Okuda S., Onoyama K. Chronic tubulointerstitial changes induced by germanium dioxide in comparison with carboxyethylgermanium sesquioxide // *Kidney Int.* — 1991. — Vol. 40, N 5. — P. 882-890.
54. Lin C. H., Chen T. J., Hsieh Y. L. Kinetics of germanium dioxide in rats // *Toxicology.* — 1999. — Vol. 15, N 132. — P. 147-153.
55. Годован В. В. Фармакология гепатозащитного действия новых координационных соединений германію с биолгандами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1998. — 16 с.

УДК 618.146-006-08

В. В. Степула, С. С. Степанов

## МОЖЛИВОСТІ ХРОНОТЕРАПІЇ В КЛІНІЧНІЙ ОНКОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет

Одним із шляхів підвищення ефективності та переносимості лікування є його хронокорекція (хронотерапія). Термін «хронотерапія» означає використання лікарських препаратів або впливів відповідно до певних біоритмів організму [1]. У живій природі найбільш чітко виражені ритми з періодом близько 24 год, названі Ф. Халбергом циркадіанними (лат. *circa* — близько, *dies* — день). Спільність добових циклів, їх-

ня універсальність, стабільність, висока стійкість і чітка закономірність дають підстави вважати 24-годинні ритми настільки ж фундаментальною властивістю живого, як генетичний код, а циркадіанну систему ритмів — порівняно за значущістю з нервовою й ендокринною системами [2].

Численні цикли організму людини, зокрема ритми станів і функцій ЦНС, системи аналізаторів і рухового апарату ко-

ри великих півкуль мозку мають добову періодичність. Виявлено добовий ритм поєднання фаз серцевого циклу і дихання. Циркадіанну ритмічність мають функції системи травлення, зокрема слиновиділення, секреторної діяльності підшлункової залози, синтетичної функції печінки, моторики шлунка. Добова динаміка характерна для основного обміну і пов'язаного з ним рівня тирозину, тиреоїдстимулю-





вального гормону, тироксину і трийодтироніну, а також паратгормону. Відмічено циркадіанну ритмічність системи статевих гормонів: тестостерону, андростерону, фолікулостимулювального гормону, пролактину.

Добові коливання характерні для гормонів нейроендокринної системи регуляції стресу — АКТГ, кортизолу, 17-оксикортикостероїдів, що супроводжується циклічними змінами рівня глюкози й інсуліну. Подібна ритмічність притаманна мелатоніну, білірубіну. На основі досягнень сучасної біоритмології базується хронотерапія і хронокорекція з урахуванням часу лікувального і психофізіологічного впливу на організм людини [1].

Хронобіомедичні дослідження в терапевтичній онкології сьогодні містять три основні напрямки:

— застосування специфічних протипухлинних препаратів з різним механізмом дії;

— застосування загальнотерапевтичних засобів з метою терапії підтримки;

— проведення променевого лікування.

Найбільш вивченим є перший напрямок.

Численні експериментальні роботи з онкології [3; 4] демонструють, що цитостатики, призначені однаковими дозами, але в різні години доби, здійснюють різний антибластомний ефект. Це залежить від добової чутливості до них пухлинних клітин. Деякі дослідники пропонують застосовувати цитостатики у ті години доби, коли більша частина клітин пухлини знаходиться у фазі мітозу [5; 6]. Г. С. Васильєва (1994) рекомендує в якості критерію для вибору часу призначення цитостатиків використовувати акрофазу (найвище значення протягом доби) температури тіла конкретного хворого, тому що в цей час мітотична активність клітин є максимальною.

Авторами [7] виявлено феномен фазоспецифічності ци-

тоцидного та цитостатичного ефекту хіміопрепаратів. З огляду на це, рекомендовано при визначенні оптимального часу введення препарату орієнтуватися саме на цитотоксичний ефект, який лише для деяких засобів припадає на фазу мітозу. Крім того, якщо за умов експерименту пухлини, як правило, мають циркадіанний (добовий) ритм проліферації, то більшість пухлин людини або втрачають циркадіанний ритм, або відбувається інверсія останнього щодо нормальних тканин [8; 9]. Тому найбільш обґрунтованим за умов клініки є принцип застосування хіміопрепаратів у ті години, коли проліферуючі клітини нормальних тканин є найменш чутливими до токсичного впливу.

Резистентність організму до дії хіміопрепаратів, за даними М. В. Березкина (1991), пов'язана з ензиматичною активністю лізосом і мікросом печінки, яка регулюється глюкокортикоїдами. Тому максимальна резистентність організму до токсичної дії цитостатиків спостерігається під час максимального рівня кортизолу в плазмі крові. Автори [10] також дослідили добовий ритм мітотичної активності кісткового мозку та тривалість окремих фаз клітинного циклу у хворих на злоякісні пухлини. Результатом дослідження стало конструювання дискретної моделі клітинної кінетики кісткового мозку людини, в якій виділено чотири періоди, протягом яких слід очікувати на найбільший вміст клітин в певній фазі генераційного циклу. Користуючись цією моделлю, можна вибрати оптимальний час протягом доби для використання препаратів, яким властива фазоспецифічність цитостатичної дії, в період мінімального мілодепресивного ефекту.

Правомочність зазначеної моделі неодноразово підтверджена за умов клініки. Проведено дослідження [3; 4; 9], які

продемонстрували 4-кратне збільшення 5-річного виживання хворих на рак яєчників і сечового міхура при хронокорекції хімотерапії: введення адриаміцину о 6-й ранку і цисплатину в 18.00. Основною методологічною проблемою у цих роботах було те, що як 6.00, так і 18.00 є неробочим часом у більшості медичних установ. Для розв'язання цієї проблеми були сконструйовані програмовані портативні інфузомати, за допомогою яких здійснюється дозована подача препаратів у певний час через центральний венозний катетер. Переважна більшість досліджень стосувалася розповсюджених (метастатичних) форм колоректального раку, при цьому найчастіше застосовувалася комбінація оксаліплатин + 5-фторурацил/лейковорин або фолієва кислота (так званий FOLFOX-режим). При цьому максимальну дозу 5-ФУ і фолієвої кислоти (лейковорину) вводили о 4-й ранку, а оксаліплатину — о 16-й годині. У роботах [11; 12] показано вірогідне збільшення як безпосередньої реакції пухлини на лікування, так і виживання при одночасному зниженні токсичності.

Рандомізовані дослідження, що порівнюють хронотерапію зі «звичайними» тривалими інфузіями, не показали поліпшення виживання, але спостерігалися значно краща переносимість і загальна ефективність, а також збільшення безрецидивного періоду [13].

Таким чином, використання досягнень хронобіології під час лікарської терапії злоякісних пухлин є відносно вивченою проблемою. Тим часом щодо хронорадіотерапії проведено лише окремі дослідження. Перший досвід урахування циркадних ритмів температури пухлини під час радіотерапії, що має сьогодні історичне значення [14] — опромінення дуже великих періоральних пухлин. У цих і більш пізніх



роботах [15; 16] показано, що регрес пухлини відбувається значно швидше, дворічне безрецидивне виживання подвоюється, якщо лікування проводиться в момент піка температури пухлини, порівняно з лікуванням без урахування біоритмів. При експериментальному вивченні циркадианного ритму радіочутливості був виявлений одновершинний ритм з максимумом вдень і ввечері та мінімумом вночі та вранці [17; 18]. Виходячи з цих даних, автори рекомендують при використанні великопольних методик променевої терапії, які можуть супроводжуватися променевими ушкодженнями, проводити сеанси лікування в ранішні або ранні денні часи за місцевим часом.

Таким чином, хронотерапія в лікуванні раку може і повинна, з урахуванням маркерів ритму, підвищувати переносимість лікування, його ефективність та якість життя хворих на рак, особливо з розповсюдженими стадіями процесу [19; 20].

Як свідчить аналіз літературних даних, у дослідженнях щодо хронокорекції лікування онкохворих розглядалися гемобластози, пухлини легень, грудної залози, шлунково-кишкового тракту, сечового міхура тощо. При цьому авторам [12; 21; 22] вдалося значно знизити гемодепресивний ефект схем поліхіміотерапії з використанням циклофосфану, вінкристину, 5-фторурацилу, препаратів платини шляхом хронокорекції введення окремих компонентів. У роботах з онкогінекології як стосовно хіміотерапії [23; 24], так і променевого лікування [25; 26] розглядаються переважно злякисні пухлини яєчників. Останніми роками ведеться активний пошук шляхів підвищення ефективності лікування розповсюджених форм раку шийки матки, які, на жаль, виявляються в 60–70 % випадків, незважаючи на успіхи ранньої діагно-

тики [27; 28]. Для розв'язання цієї проблеми використовуються хіміопроменеве лікування, нетрадиційне фракціонування дози, радіомодифікуючі агенти, в тому числі цитостатики. У багатьох роботах вказується на підвищення місцевих і загальнотоксичних реакцій при використанні хіміопроменевого лікування, хоча дані різних авторів мають досить багато відмінностей [29; 30].

Таким чином, питання про оптимальне сполучення променевої та хіміотерапії сьогодні залишається відкритим. Одним із шляхів розв'язання цієї проблеми, на нашу думку, може стати хронокорекція лікування цієї категорії хворих, що потребує подальших досліджень у даному напрямку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ефимов М. Л. Биологические ритмы в норме и патологии. — Алма-Ата: Казахстан, 1991.
2. Циркадианные характеристики взрослых / М. А. Бланк, О. А. Денисова, Р. М. Заславская и др. // Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине. — СПб., 1997. — С. 282-283.
3. Hrushesky W. J., Bjamason G. A. The application of circadian chronobiology to cancer chemotherapy // Cancer. Principles and Practice of Oncology. Fourth Edition V. T. De Vita, S. Hellman, S. A. Rosenberg (eds). — JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993. — P. 2666-2686.
4. Cornelissen G., Halberg F. The chronobiologic pilot study with special reference to cancer research: Is chronobiology or, rather, its neglect wasteful? // Cancer Growth and Progression. — 1989. — Vol. 9, ch. 9. — Dordrecht, Kluwer Academic Publ. — P. 103-133.
5. Березкин М. В. Механизмы хронорезистентности к токсическому воздействию циклофосфана // Временная организация чувствительности организма к биологически и экологически активным веществам. — Свердловск, 1991. — С. 18-19.
6. Васильева Г. С. Хронобиология и хронотерапия злокачественных новообразований (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук в виде научного доклада. — Алма-Ата, 1994. — 78 с.
7. Хронотерапия онкологических заболеваний // Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии

/ Под ред. А. М. Гранова, В. Л. Винокурова. — СПб.: Фолиант, 2002. — С. 316.

8. Нарушения циркадианных ритмов у онкологических больных / О. А. Денисова, Ф. Хальберг, Ж. Корнелиссен и др. // Паллиативная медицина и реабилитация. — М., 1997. — № 2. — С. 42.

9. Hermida R. C., Halberg F. From marker bioperiodicities, over marker rhythms, toward human cancer chemotherapy // Cancer Growth and Progression. — Vol. 9, ch. 6. — Dordrecht, Kluwer Academic Publ., 1989. — P. 44-56.

10. Бланк М. А. Дискретная модель циркадной кинетики костного мозга человека // Доклады АН СССР. — 1980. — Т. 22, № 6. — С. 18-30.

11. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate-delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institution trial / F. A. Levi, R. Zidani, J. M. Vannetzel et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1994. — Vol. 86. — P. 1608-1617.

12. Levi F., Zidani R., Misset J. L. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 681-686.

13. Focan C., Kreutz F., Focan-Henrard D. Chronotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid and carboplatin for metastatic colorectal cancer: an interesting therapeutic index in a phase II trial // Eur. J. Cancer. — 2000. — Vol. 36. — P. 341-347.

14. Steps toward a cancer chronopolytherapy / Halberg F., Gupta BD, Haus E et al. // Proc XIV International Congress of Therapeutics. — Montpellier, France, L'Expansion Scientifique Francaise, 1977. — P. 151-196.

15. Halberg E., Cornelissen G., Halberg F // Optimization of the chronotherapeutic index in the experimental animal laboratory // In Vivo. — 1992. — Vol. 6. — P. 371-386.

16. Chronobiology pertinent to gynecologic oncology / G. Cornelissen, E. Halberg, E. Haus et al. // University of Minnesota / Medtronic Chronobiology Seminar Series. — N 5. — July 1992. — 25 p.

17. Поражение костного мозга крыс после тотального облучения в разное время суток / С. В. Токалов, М. А. Бланк, А. С. Ягунов и др. // Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях. — СПб., 1992. — С. 192.

18. Бланк М. А., Денисова О. А. Биоритмологические аспекты крупнопольной лучевой терапии // Актуальные вопросы медицинской радиологии. — Челябинск, 1997. — С. 83-84.



19. Bertolini R., Focan C., Bartholome F. Comparative psychological aspects of two different types of chemotherapeutic administration (chronotherapy vs. traditional chemotherapy) on quality of life of cancer patients at advanced stage // *In Vivo*. — 1995. — Vol. 9. — P. 583-587.

20. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status / M. C. Mormont, J. Waterhouse, P. Bleuzen et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 6. — P. 3038-3045.

21. Ambulatory chronotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid, and carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. A phase II feasibility trial // C. Focan, B. Denis, F. Kreutz et al. // *J. Infusional Chemotherapy*. — 1995. — N 5, Suppl. S. — P. 148-152.

22. Focan C., Bonali K., de Prins J. Seasonal Rhythmicity in the Diagnosis, Relapse and Death of human breast cancer // *Chronobiol. Intern.* — 1996. — Vol. 13, N 1.

23. Toward a Chronotherapy of Ovarian Cancer with Taxol. Part 1: Basic background // G. Cornelissen, E. Halberg, H. J. Long et al. // *Chronobiologia*. — 1991. — N 18. — P. 153-166.

24. Gore M. Treatment of Relapsed Epithelial Ovarian Cancer // 37<sup>th</sup> Annual Meeting ASCO (Educational book). — 2001. — P. 771-782.

25. *Chronobiology*, radiobiology and steps toward the timing of cancer radiotherapy / Francine Halberg, J. Halberg, E. Halberg, Franz Halberg. // *Cancer Growth and Progression*. — 1989. — Vol. 9, ch. 19. — Dordrecht, Kluwer Academic Publ. — P. 227-253.

26. Винокуров В. Л. Лучевая терапия у больных раком яичников // *Практ. онкология*. — 2000. — № 4. — С. 38-41.

27. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — М.: Медицина, 1989.

28. Неoadьювантна химиолучева терапія местнораспространенных форм рака шейки матки / А. Винницкая, Г. Евтушенко, И. Троицкая // *Онкология 2000: Тез. II съезда онкологов стран СНГ*. — К., 2000.

29. Порівняльна ефективність хіміопроменевої та променевої терапії при лікуванні раку шийки матки / В. В. Шишкіна, В. С. Іванкова, О. С. Бондарук та ін. // *Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт асоціації радіологів України*. — К., 2000. — С. 95.

30. Сочетанная лучевая терапия на фоне 5-фторурацила у больных раком женских половых органов / Н. Семикоз, Н. Куква, Т. Карлушина и др. // *Онкология 2000: Тез. II съезда онкологов стран СНГ*. — К., 2000.

УДК 616-02:616.28-008.14

С. М. Пухлік, О. В. Тітаренко

## ЕТИОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ

Одеський державний медичний університет

Реалізація патологічних процесів в організмі відбувається на фоні ослаблення його захисних реакцій. Ініціюючим фактором цього процесу нерідко є зниження фізіологічної резистентності тієї чи іншої функціональної системи до агресивних факторів зовнішнього і внутрішнього середовища. Проблема сенсоневральної приглухуватості (СНП) є поліетіологічною. Характер ураження внутрішнього вуха залежить від етіологічного фактора, що впливає на слухову і вестибулярну систему безпосередньо або опосередковано.

Пропонуємо огляд сучасної наукової літератури щодо етіологічних факторів сенсоневральної приглухуватості найбільш авторитетних авторів за останніх 5 років.

Токсичний вплив лікарських препаратів на орган слуху і розвиток приглухуватості до-

сі залишається неабиякою проблемою отіатрії. Серед таких медикаментів перше місце посідають антибіотики-аміноглікозиди (стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, гентаміцин, мономіцин, тобраміцин, амікацин) як при місцевому, так і парентеральному призначенні. Ототоксичність підсилюється при повторних курсах лікування внаслідок підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра на фоні вже наявної патології вуха, сполучення двох антибіотиків-аміноглікозидів [14].

З-поміж нестероїдних протизапальних засобів найбільш згубний вплив на лабіринт чинять саліцилати. В експерименті виявлено, що вони редукують електрозбудливість зовнішніх волоскових клітин, знижуючи нервову провідність [15].

Застосування цитостатиків (адриаміцину, циклоспорину А,

цисплатини) ушкоджує рецептори завитки, особливо у сполученні цих препаратів, що сприяє акумуляції їх у внутрішньому вусі і пролонгує нейротоксичний ефект [16; 17].

Петльові діуретики (фуросемід, етакринова кислота, буметанід) спричиняють набряк судинної смужки, дисбаланс натрію, калію, хлору, що на фоні зниження вмісту кальцію може призвести до зниження збудливості завитки. Порушення видільної функції нирок, що якраз і сприяє розвитку СНП, потенціює дію ототоксичних препаратів [18].

Причиною інтоксикаційної СНП можуть бути також професійні шкідливості внаслідок контакту з отруйними речовинами: солі важких металів, фосфорорганічні речовини, інсектициди, окис вуглецю [19] та ін.

Частота приглухуватості у дітей дорівнює приблизно





1:1000, і майже половина цих випадків генетично детерміновані. Зокрема при обстеженні приглухуватих дітей найбільш часто виявлялася мутація GJB2 гена, особливо його 35-ї позиції [20]. Ураження DFNA9/COCH гена розглядається як можлива причина кохлеарної і вестибулярної дисфункцій, розвитку мен'єроподібного синдрому [21]. Пренатальні і перинатальні ішемічно-гіпоксичні стани призводять внаслідок порушення мікроциркуляції та гіпоксії плода до різних уражень головного мозку, у тому числі звукового аналізатора. Сполучення синдрому перинатальної енцефалопатії з розладами слухової функції виявляються у 4–45 % хворих залежно від форми захворювання [1].

Інфекційні захворювання як етіологічний фактор СНП виявляються приблизно у 30 % хворих. Найчастіше це спостерігається при грипі, ГРВІ, краснусі, епідемічному паротиті, цитомегаловірусі та герпесі. За будь-якого шляху поширення вірусу латентна інфекція в гангліях і різних відділах мозку є одним з істотних етапів у патогенезі герпетичних уражень ЦНС [22]. Тим же часом сама по собі латентна інфекція не спричинює безпосереднього розвитку герпетичного запалення. Вірусні антигени, які утворилися при хронічній інфекції навіть у невеликій кількості, провокують імунопатологічний процес, що і призводить до появи клінічних ознак [2].

З розвитком методів аудіометрії в розширеному діапазоні, тобто вище 8–10 кГц, теоретичного обґрунтування набуло положення про наявність нейросенсорного компонента при клінічно досить тяжких формах кондуктивної приглухуватості, особливо при хронічних гнійних середніх отитах. При цьому важливе значення має вид мікрофлори, що спричинює запальний процес у вусі. Так, екзотоксин А, який

виробляється *Pseudomonas aeruginosa*, проникаючи із середнього вуха у внутрішнє, у значній кількості випадків ушкоджує рецепторний апарат завитки [23].

У сучасній отоларингології значна увага приділяється профілактиці та реабілітації гнійних і негнійних внутрішньочерепних ускладнень, що призводять до дисфункції периферичного та центрального відділів цих аналізаторів, що може спостерігатися досить довго після їх виникнення. Навіть при сприятливому перебігу отогенного гнійного менінгіту протягом півроку відбуваються приховані розлади вестибулярного та слухового аналізаторів, більш виражені в центральному відділі, що свідчить про неповну реабілітацію хворих як у клінічному, так і в соціальному плані [3].

Досить часто причиною СНП є серцево-судинні порушення, зокрема гіпертонічна хвороба. На фоні підвищеного або зниженого артеріального тиску значною мірою страждає мозковий кровообіг, особливо у вертебрально-базиллярній системі. Каротидна система має більші можливості колатерального кровопостачання, ніж вертебрально-базиллярна, тому навіть при незначній патології цих артерій клінічні вияви судинної недостатності внутрішнього вуха можуть бути суттєво вираженими [4]. Однією з головних причин розвитку синдрому вертебрально-базиллярної недостатності є ураження екстракраніального відділу хребетних артерій, що їх стенозує, рідше — основної артерії чи дрібних артерій мозкового стовбура. У переважній більшості випадків порушення їхньої прохідності обумовлено атеросклерозом, певну роль відіграють аномалії розвитку, екстравазальна компресія зміненими хребцями шийного відділу хребта, запальні ураження судинної стінки. Під час сонографії вертебральних ар-

терій виявлено, що найбільш частою їхньою патологією, яка обумовлює СНП, є гіпоплазія [24].

Атеросклероз артерій мозку і його ускладнення загальноновизнані найбільш частими причинами ангіогенних кохлеовестибулопатій. Провідна роль у патогенезі атеросклеротичного ураження артерій належить порушенням ліпідного обміну — дисліпопротеїдемії — і пов'язаним з нею складним і різноманітним змінам різних органів і систем організму, тобто ліпідному дистрес-синдрому [5].

З-поміж травматичних ушкоджень слухового аналізатора на перше місце виходить акустичний вплив. Дія сильних звуків найбільш виражена на підприємствах з використанням механізмів, що рухаються, ударів, вибухів. При цьому значний ступінь зниження слуху в умовах імпульсного шуму зустрічається приблизно вдвічі частіше, ніж в умовах постійного шуму, що проявляється труднощами адаптації до нестандартного подразника. Причому виявлена пряма залежність ступеня ураження внутрішнього вуха від віку пацієнта [25]. В експерименті встановлено, що вплив високочастотного шуму (4 кГц) викликає розлад мікроциркуляції в ділянці латеральної стінки завитки, який реєструвався лазерною доплерографією кохлеарного кровотоку [26]. Рівень підвищення порога слуху протягом трьох днів був значно вищим у тварин, що піддавалися поєднаному впливу звуку і вібрації [27].

Останніми роками почастишали випадки механічного ушкодження вуха. Внаслідок різкої зміни тиску в зовнішньому слуховому проході і барабанній порожнині можливі розриви вторинної мембрани, що можуть не супроводжуватися ушкодженням барабанної перетинки. Структура вуха може постраждати внаслідок непря-



мої механічної травми, що виникає при ударі по голові. Вона може супроводжуватися поперечним переломом піраміди скроневої кістки з механічним струсом і руйнуванням сенсорного епітелію внаслідок крововиливу у завитці. Найчастіше при цій травмі настає необоротна глухота чи високий ступінь приглухуватості. Добрий прогноз для відновлення слуху мають пацієнти з поздовжніми переломами піраміди, із травматичними перилімфатичними фістулами, але без ушкодження основи стремінця і структур внутрішнього вуха [6]. У хворих, які перенесли закриту черепно-мозкову травму, тривалий час (до 5 років) спостерігається прогресуюче зниження слуху, що проявляється посттравматичним ураженням центральної нервової системи [28].

Слухові і вестибулярні розлади можуть бути пов'язані з нейродистрофічним процесом, що розвивається в організмі при порушеннях адаптаційно-трофічної функції вегетативної нервової системи (ВНС). Цей патогенетичний механізм необхідно враховувати при виборі тактики лікування пацієнтів, що страждають на захворювання внутрішнього вуха. Хвороба Мен'єра — найбільш яскравий приклад кохлеовестибулярної дисфункції, що супроводжується вираженими вегетативними явищами. Одним з основних факторів її розвитку є дисфункція вегетативної іннервації судин внутрішнього вуха, що обумовлює спазми, навпаки, розширення судин і підвищену проникність їхніх стінок. У осіб, що страждають на хворобу Мен'єра, між нападами виявлено зниження тонічної активності симпатичного відділу ВНС [7].

Дані передопераційної комп'ютерної томографії внутрішнього вуха в 381 хворого на отосклероз виявили пряму залежність між вираженістю сенсоневрального компонента і

поширеністю отосклеротичного процесу, тобто перикохлеарного фокуса в кохлеарний ендост [29].

Сьогодні багато робіт вітчизняних і закордонних авторів присвячено негативному впливу радіації на центральну нервову систему і слуховий аналізатор. Зміни церебральної гемодинаміки є однією з причин неврологічних порушень у ліквідаторів аварії на ЧАЕС. В осіб цієї групи, які скаржаться на головний біль, необхідно проводити дослідження слуху в розширеному діапазоні з метою виявлення ранніх доклінічних його порушень [8].

Автоімунну СНП виділяють як самостійну нозологічну форму, при якій імунопатологічний процес обмежується гематолабиринтним бар'єром. Автоімунна хвороба внутрішнього вуха складається з прогресуючої втрати слуху з положенням низхідною або горизонтальною аудіометричною кривою [9]. Патогенез автоімунної СНП остаточно не з'ясований, але в таких хворих виявляють антитіла до клітинних елементів внутрішнього вуха. Негативні результати імунологічного обстеження цих хворих пояснюються тривалим розвитком захворювання. Діагноз іноді визначається при наявності клінічної картини автоімунного захворювання, на підставі виявлення антинуклеарних аутоантитіл, атипізму у Т-клітинній субпопуляції, а також за виявлення ефекту стероїдної терапії [30]. Механізм розвитку цієї нозоформи пояснюється чотирма типами імунних реакцій. Тип I імунних реакцій спричинюється Ig E і характеризується активацією сенсibilізованих лімфоцитів із вивільненням гістаміну та інших вазоактивних речовин. Тип II характеризується тим, що антитіла, спрямовані проти специфічних антигенів у тканинах, викликають активацію комплементу. Тип III є результатом відкладання імунних

комплексів у судинах внутрішнього вуха, що призводить до їх ураження з подальшим ушкодженням лабиринтних структур. Тип IV характеризується Т-клітинною гіперчутливістю уповільненого типу [10].

Різноманітність мітохондріального діабету — MIDD-синдром — поряд з явищами усадкованого цукрового діабету і ретинопатії у більшості випадків проявляється зниженням слуху нейросенсорного походження, що поступово прогресує. Спостерігається двобічна прогресуюча СНП, аудіограма низхідна, на пізніх стадіях — плоска [11].

Термін «раптова СНП» набуває усе більшого поширення для опису «катастрофічної ситуації», при якій відбувається миттєва втрата слуху без будь-яких провісників. Провідними серед етіологічних факторів даного виду приглухуватості є судинні порушення (56 %) і лише потім — інфекційний агент (34 %). Незначне місце посідає ідіопатична форма приглухуватості (10 %) [12]. Варто враховувати, що розвиток раптової СНП може бути ознакою акустичної невриноми, що потребує ретельного обстеження цих хворих [13].

Складність проблеми сенсоневральної приглухуватості полягає в тому, що вона є лише симптомом, в основі якого лежить якась патологія на якомусь рівні слухового аналізатора. Отже, успішність розв'язання проблеми полягає, у першу чергу, у виявленні причини захворювання для призначення раціональної тактики лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Тарасова Г. Д. Состояние слуха у детей с нейропсихическими особенностями // Вестн. оториноларингологии. — 2000. — № 5. — С. 76-78.
2. Протас И. И., Хмара М. Е. Современные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции центральной нервной системы // Журн. неврол. и психиатрии. — 2002. — № 2. — С. 73-75.



3. Почуєва Т. В. Характеристика стану кохлеарного і вестибулярного аналізаторів у хворих, що перенесли отогенний гнійний менінгіт // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2000. — № 6. — С. 101-105.
4. Заболотний Д. І., Шидловська Т. А., Ярменчук І. А. Стан стовбуромозкових структур слухового аналізатора при сенсоневральній приглухуватості судинного генезу // Там же. — 2002. — № 5. — С. 33-38.
5. Петухова Н. А. Ангиогенные кохлеовестибулопатии и дислипидемия: новый взгляд на проблему // Вестн. оториноларингологии. — 2002. — № 2. — С. 52-54.
6. Пятякина О. К., Федорова О. В., Воронин М. С. Диагностические критерии и лечебная тактика при травматических повреждениях структур уха // Там же. — 2000. — № 5. — С. 39-42.
7. Морозова С. В., Зайцева О. В. Коррекция вегетосенсорных расстройств при патологии внутреннего уха // Там же. — 2002. — № 3. — С. 38-41.
8. Заболотный Д. И., Шидловская Т. В., Римар В. В. Пути профилактики и лечения нарушений слуха у лиц, имевших контакт с радиацией // Там же. — 2000. — № 2. — С. 9-15.
9. Клинико-аудиологические признаки аутоиммунной сенсоневральной тугоухости / Г. Э. Тимен, В. Н. Писанко, А. Н. Голод и др. // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2000. — № 6. — С. 105-109.
10. Терещенко Ж. А. Аутоиммунная нейросенсорная приглухуватість // Там же. — 2001. — № 1. — С. 53-58.
11. Кіцера О. О. Мітохондріальний цукровий діабет, що супроводжується зниженням слуху // Там же. — 2000. — № 5. — С. 157-158.
12. Иванец И. В. Внезапная нейросенсорная тугоухость: причины возникновения и особенности течения // Вестн. оториноларингологии. — 2001. — № 5. — С. 11-15.
13. Внезапная сенсоневральная тугоухость как симптом акустической невриномы / О. Н. Борисенко, Ю. А. Сушко, Н. С. Мищанчук и др. // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2002. — № 3-с. — С. 28.
14. Conlon B. J., Smith D. W. Topical aminoglycoside ototoxicity // Acta Oto-Laryngol. — 2000. — Vol. 120, N 5. — P. 596-599.
15. Fujimura K., Yoshida M., Maki-shima K. Effect of salicylate and short-term sound exposure on extracochlear electrically-evoked otoacoustic emission // Ibid. — 2001. — Vol. 121, N 7. — P. 781-786.
16. Doxorubicin ototoxicity is induced by combination treatment with cyclosporin A / T. Saito, Z.-J. Zhang, M. Tokuriki et al. // Ibid. — P. 787-793.
17. Ototoxic effect of cisplatin in a Sprague-Dawley rat animal model as revealed by ABR and transiently evoked otoacoustic emission measurements / S. Hatzopoulos, J. Petruccielli, G. Laurel et al. // Hearing Research. — 2002. — Vol. 170, N 1. — P. 70-82.
18. Zeigelboim B. S., Mangabeira-Albernaz P. L., Fukuda Y. High frequency audiometry and chronic renal failure // Acta Oto-Laryngol. — 2001. — Vol. 121, N 2. — P. 245-248.
19. Shahbaz H. M., Ray J., Wilson F. Carbon monoxide and sensorineural hearing loss // J. of Laryngol. & Otology. — 2003. — Vol. 117, N 2. — P. 134-137.
20. GJB2 gene mutation in childhood deafness / S. Angeli, R. Utera, S. Dib et al. // Acta Oto-Laryngol. — 2000. — Vol. 120, N 2. — P. 133-136.
21. Hereditary cochleovestibular dysfunction due to a COCH gene mutation (DFNA9) / W. I. M. Verhagen, S. J. H. Bom, E. Fransen et al. // Clin. Otolaryngol. & Allied Sciences. — 2001. — Vol. 26, N 6. — P. 477-483.
22. Vrabec J. T., Payne D. A. Prevalence of herpesviruses in cranial nerve ganglia // Acta Oto-Laryngol. — 2001. — Vol. 121, N 7. — P. 831-835.
23. Popa R., Anniko M., Takumida M. Otoprotectant Minimizes Hearing Defects Caused by Pseudomonas aeruginosa Exotoxin A // Ibid. — 2000. — Vol. 120, N 3. — P. 350-358.
24. De Bray J., Penisson-Besnier I., Dubas F. Extra- and intracranial vertebral basilar dissection: diagnosis and prognosis // J. Neur. Neurosurg. Psych. — 1998. — Vol. 63, N 1. — P. 46-51.
25. Toppila E., Pyykko I., Starck J. Age and noise-induced hearing loss // Scand. Audiology. — 2001. — Vol. 30, N 4. — P. 236-244.
26. Laser doppler measurement of cochlear blood flow changes during conditioning noise exposure / G. Attanasio, G. Buongiorno, F. Piccoli et al. // Acta Oto-Laryngol. — 2001. — Vol. 121, N 4. — P. 465-469.
27. Sensorineural hearing loss after vibration / J. Zou, P. Bretlau, I. Pyykko et al. // Ibid. — N 5. — P. 569-572.
28. Bergemalm P.-O., Borg E. Long-term objective audiological consequences of closed head injury // Ibid. — N 6. — P. 724-734.
29. Sensorineural hearing loss and otosclerosis / Y. J. Shin, B. Fraysse, O. Deguine et al. // Ibid. — N 2. — P. 200-204.
30. Does the serological testing really play in the diagnosis immune-mediated inner ear disease? / J. R. Garcia Berrocal, R. Ramirez-Camacho, J. A. Vargas, I. Millan // Ibid. — 2002. — Vol. 122. — N 3. — P. 243-248.







УДК 614.2:362.121].003.1

## ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Б. Н. Стречень, В. И. Ткачук

Экономический подход к выяснению понятий «семейная медицина» и «семейный врач» во многом позволяет определить механизм расходования финансовых средств в здравоохранении, адекватный рыночной экономике. Комплекс организационно-экономических и социально-экономических отношений, формирующийся между семьей и семейным врачом, наиболее полно соответствует рыночным отношениям. Это подтверждается мировой практикой и практикой отечественного здравоохранения.

**Ключевые слова:** семейная медицина, семейный врач, финансирование, здравоохранение, рыночная экономика, медицинские услуги, медицинская помощь.

УДК 615.1.015.154

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ФЕНАЗЕПАМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ДОЗЫ В СОСТАВЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко, А. И. Александрова, В. Б. Ларионов, Н. В. Овчаренко

Изучена фармакокинетика феназепам при его трансдермальном введении в зависимости от дозы препарата в составе ТТС. Выявлена способность ТТС поддерживать концентрацию препарата в организме на стационарном уровне в течение всего времени аппликации. Отмечено увеличение при трансдермальном введении феназепам величины среднего времени удержания по сравнению с внутривенным введением. Увеличение дозы препарата в составе ТТС приводит к уменьшению величины биодоступности, что обусловлено, по-видимому, достижением потока феназепам через кожу максимальной величины.

**Ключевые слова:** трансдермальное введение, феназепам, биодоступность.

УДК 577.153:612.397.

## РОЛЬ РАДИКАЛОВ В ОКИСЛЕНИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

И. М. Бараненко, С. А. Щекатолина, У. Байзигель, А. С. Котуш

На основе построенной ранее компьютерной модели ПОЛ плазмы крови человека, изучалась роль водных и липидных радикалов, образующихся в процессе окисления плазмы. Определено количество водных и липидных радикалов при ПОЛ в плазме. Оно меняется от  $10^{-9}$  М для пероксил-радикалов  $LOO^{\bullet}$  до  $10^{-13}$  М для супероксида кислорода  $O_2^{\bullet-}$  и  $10^{-15}$  М для гидроксил-радикалов  $OH^{\bullet}$  и  $10^{-16}$  М для  $OH^{\bullet}_{lip}$ . Было установлено, что наиболее сильно на ход ПОЛ влияют пероксил-радикалы ( $LOO^{\bullet}$ ), кинетика их накопления полностью определяет кинетику накопления гидрорпероксидов липида.

**Ключевые слова:** плазма крови человека, реактивные соединения кислорода, перекисное окисление липидов.

УДК 615.272.7.015.4.[616.127-005.8-07:646.127-008.931:577.152.261

## СОСТОЯНИЕ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ОКСИБУТИРАТА НАТРИЯ

М. Е. Березнякова

Экспериментально установлено: оксibuтират натрия в условиях транзитной коронарной недостаточности стабилизирует показатели кардиогемодинамики сердца, что подтверждает его антигипоксические и кардиопротекторные свойства.

**Ключевые слова:** ишемия, реперфузия, оксibuтират натрия, кардиогемодинамика.

УДК 615.276:577.15/17

## ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ВОДНОГО ЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ

Н. В. Деркач, В. А. Волковой

Изучено влияние комплекса биологически активных веществ водного экстракта коры осины на процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов в модельной системе *in vitro* в широких диапазонах концентраций: водный экстракт коры осины — 62–123 мкг/мл, флакумин — 28–55 мкг/мл. Увеличение концентраций изучаемого экстракта и препарата сравнения сопровождалось усилением их антиоксидантной активности и угнетением свечения ХЛ в модельной системе. В сравнении с известным классическим антиоксидантом флакумином изучаемый экстракт проявил антиоксидантное действие, что может указывать на уменьшение образования свободных радикалов и являться одним из механизмов противовоспалительного действия.

**Ключевые слова:** хемилюминесценция, антиоксиданты, свободные радикалы, воспаление, водный экстракт коры осины, флакумин.

УДК 612.1:636.083.39

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДНОГО ПАРАФАРМАЦЕВТИКА ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С РАДИОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММЫ КРЫС

Б. А. Лобасюк

Исследовали влияние природного парафармацевтика полифенольных веществ (ПФв) красных сортов винограда на электрокортикограмму (ЭКОГ) у крыс в условиях свободного поведения. Выявлено, что под влиянием внутривенного введения ПФв амплитуды ритмов ЭКОГ уменьшаются, при этом, снижается правосторонняя латерализация амплитуд ритмов ЭКОГ и наблюдается их инверсия в левое полушарие. Высказано предположение о реализации эффектов ПФв через активацию антиэпилептической системы.

**Ключевые слова:** электрокортикограмма, функциональная межполушарная асимметрия, парафармацевтик полифенольных веществ.

УДК 616-092.4:661.734.17:549/.462/.94-599.323

## ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА КАЛЬЦИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

О. А. Макаренко, А. П. Левицкий, И. В. Ходаков, Ю. В. Зеленина, О. В. Деньга, В. Н. Гороховский

Предложенная авторами пищевая добавка кальцит (цитрат кальция) снижает интенсивность токсических реакций в организме крыс, вызванных избыточным поступлением фтористого натрия с питьевой водой. Кроме того, кальцит корригирует нарушенные фтористой интоксикацией метаболические процессы формирования костной ткани, что приводит в конечном итоге к повышению плотности бедренной кости и альвеолярного отростка нижней челюсти крыс. Проведенное экспериментальное исследование и разрешение к применению МЗ Украины позволяют рекомендовать кальцит населению, проживающему в зонах с повышенным содержанием фтора в питьевой воде.

**Ключевые слова:** экспериментальная фтористая интоксикация, кальцит, токсичность, метаболизм в костной ткани, плотность костей.

УДК 616.311.2-056.5-092.9:612.015.11

## СОСТОЯНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПАРОДОНТА КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛИМЕНТАРНОГО ФАКТОРА

Р. С. Назарян, Ю. В. Никитченко

Рассмотрены сдвиги в ферментативном звене антиоксидантной системы тканей пародонта крыс. Исследованы супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза в десне крыс. В результате проведенного исследования получены данные, свидетельствующие об истощении в ферментативной антиоксидантной системы у животных, получающих нерациональное питание. Это, в свою очередь, способно привести к повреждению тканей пародонта под действием оксидативного стресса.

**Ключевые слова:** пародонт, алиментарный фактор, ферментативная антиоксидантная система.





UDC 615.276:577.15/17  
STUDING OF THE ACTIVITY MECHANISM OF THE ANTI-INFLAMMATORY AQUEOUS EXTRACT OF POPULA TREMULA (ASPEN) BARK

N. V. Derkach, V. A. Volkovoy

The biologically active substances influence of an aspen bark water extract complex on free radical oxidation processes in a model system in vitro in broad ranges of concentration was investigated: an aspen bark water extract — 62–123 mkg/ml, flakumin — 28–55 mkg/ml. The concentration increasing of the investigated extract and preparation of comparison was accompanied by their antioxidant activity amplification and depressing of a chemiluminescence in a model system. As compared with the known classical antioxidant flakumin the investigated extract has antioxidant action in average, that confirms anti-inflammatory action of the extract.

**Key words:** chemiluminescence, free radicals, antioxidant, flakumin, aqueous extract of popula tremula (aspen), inflammatory.

UDC 612.1:636.083.39  
THE INVESTIGATION OF POLYPHENOL NATURAL PARAPHARMACEUTICS WITH RADIOPROTECTIVE ACTION UPON ELECTROENCEPHALOGRAPHIC INDICES IN RATS

B. A. Lobasyuk

The effects of natural polyphenol parapharmaceutics (PP) originated from red breeds of grape upon rats electrocorticogram (EcoG) were investigated under condition of free behaviour of animals. It was established that intraperitoneal PP administration was followed by the decreasing of amplitude of EcoG signals. Besides, directed to left-hemispherical shifting of dominance of amplitudes was noted. It was supposed that PP caused its effect via antiepileptic system activation. Also, the lateralization of effect might be in favor of pharmacological asymmetry of PP activity.

**Key words:** electrocorticogram, polyphenols, functional interhemispherical asymmetry.

UDC 616-092.4:661.734.17:549/462/94-599.323  
INFLUENCE OF CALCIUM CITRAT ON THE CLINICAL COURSE OF THE ACUTE FLOURIDE INTOXICATION IN RATS

O. A. Makarenko, A. P. Levitsky, I. V. Khodakov, Yu. V. Zelenina, O. V. Denga, V. N. Gorokhivsky

The food supplement Calcit (citrat of calcium), which is proposed by authors, reduces the intensity of toxic reactions in the rat organism from the surplus entering of natrium fluoride with drinking water. Moreover, Calcit corrects the breach of metabolic processes of bone tissue forming. It leads finally to the rise of femur density and density of mandible alveolar bone. The present experimental investigation and the permission of Health's Ministry of Ukraine allow to recommend the food supplement Calcit to population in regions rich in flourine in drinking water.

**Key words:** experimental flour intoxication, Calcit, toxicity, metabolism in bone tissue, bone density.

UDC 616.311.2-056.5-092.9:612.015.11  
CONDITION OF ENZYMIC ANTIOXIDANT SYSTEM IN RAT PERIODONTIUM DEPENDING ON ALIMENTARY FACTOR

R. S. Nazaryan, U. V. Nikitchenko

The article is devoted to changes in the enzymatic part of the antioxidant system of the rat periodontium. Investigation of superoxidodismutase, catalase, glutathioneperoxidase and glutathionereductase was performed in the rat gingiva. The performed investigation is resulted in new data, which testify about exhaustion in enzymatic antioxidant system in animals that received irrational nutrition. It could lead to consequent injury of periodontium under the action of oxidative stress.

**Key words:** periodontium, alimentary factor, enzymatic antioxidant system.

UDC 614.2:362.121].003.1  
ECONOMIC ASPECTS OF DOMESTIC MEDICINE

B. M. Strechen, V. I. Tkachuk

Economic approach to clearing up the notions «family medicine» and «family doctor» allows in many ways to determine the mechanism of financial expenses in health services, adequate to market economy. A complex of organization-economic and social-economic relations forming between the family and family physician corresponds most fully to market relation. It is confirmed by world practice and practice of the country health services.

**Key words:** domestic medicine, domestic doctor, financing, health protection, market economy, medical services, medical care.

UDC 615.1.015.154  
THE PHARMACOKINETIC PARAMETERS DEPENDENCE UPON THE PHENAZEPAM DOSE IN THE TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS

M. Ya. Golovenko, I. A. Kravchenko, O. I. Aleksandrova, V. B. Larionov, N. V. Ovcharenko

The present work is dedicated to the phenazepam pharmacokinetics studying after transdermal administration depending on its dose in TTS. The data obtained are evidence that TTS maintains the drug concentration in the organism on the steady level during the application time. On the base of the experimental data the pharmacokinetic phenazepam parameters depending upon the dose in the TTS applied after its transdermal administration were determined. It was shown that with dose increase in the TTS the drug bioavailability decrease occurs. It is explained by the phenazepam flow maximal value achieving.

**Key words:** transdermal delivery, phenazepam, bioavailability.

UDC 577.153:612.397.  
THE ROLE OF RADICALS IN LIPOPROTEIN PEROXIDATION IN HUMAN BLOOD PLASMA

I. M. Baranenko, S. A. Schekatolina, U. Beisiegel, A. S. Kon-tush

It is known that the lipoprotein peroxidation plays a cause or attendant role in many diseases. The role of radicals in this process is the central problem in its studying because plasma lipid peroxidation includes numerous chain reactions. In this work on the basis of simulation POL in human blood plasma, the kinetic role of water and lipid radicals is studied. The quantity of these radicals has been determined in peroxidation process. It consists from  $10^{-9}$  M for peroxy radicals  $LOO^*$  to  $10^{-13}$  M for superoxide  $O_2^*$  and  $10^{-15}$  M for hydroxyl radicals  $OH^*_w$  in water compartment and  $10^{-16}$  M for  $OH^*_{lip}$  on lipoprotein surface. It was found that peroxy radicals are the main radicals that determine the kinetics of accumulation of lipid hydroperoxides.

**Key words:** human blood plasma, reactive oxygen species, lipid peroxidation.

UDC 615.272.7.015.4.[616.127-005.8-07:646.127-008.931:577.152.261

THE STATE OF CARDIOGEMODYNAMICS OF MYOCARDIUM IN CONDITIONS OF ISCHEMIA AND REPERFUSIA AGAINST A BACKGROUND OF SODIUM HYDROXYBUTYRATE INTRODUCTION

M. Ye. Berezhnyakova

It is experimentally established, that sodium hydroxybutyrate in conditions of transitional coronary insufficiency stabilizes indices of cardiogemodynamics, that confirms its antihypoxic and cardioprotective properties.

**Key words:** ischemia, sodium hydroxybutyrate, cardiogemodynamics.



УДК 616-091.8-073

КОМПЬЮТЕРНО-ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ БЕЛКОВОГО КОМПОНЕНТА ТРОФОБЛАСТА, ДЕЦИДУОЦИТОВ, МАТЕРИНСКИХ И ПЛОДОВЫХ ЭРИТРОЦИТОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОХРОМНОЙ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

В. П. Пишак, И. С. Давыденко, Ю. Е. Роговой

На моделях анализа цвета HSB и RGB исследованы цифровые копии гистохимических препаратов 28 плацент крыс при экспериментальной анемии беременных. Используются реакции на белок по Бонхегу и по Микель — Кальво. Интенсивность реакции изучали в эритроцитах, трофобласте, децидуоцитах. Сделан вывод о том, что компьютерно-денситометрические и спектральные параметры белкового компонента структурных элементов плаценты являются чувствительными показателями патологии плаценты. Для оценки состояния белкового компонента трофобласта лабиринта плаценты крыс более эффективным является спектральный анализ белка.

**Ключевые слова:** компьютерная денситометрия, спектральный анализ, белок, плацента, анемия.

УДК 615.454.122.03:615.012/014

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МАЗИ «ДИМЕКСЕРОМ» НА ПРОЦЕССЫ ЗАЖИВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАН ПО ЦИТОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

Т. И. Тюпка

Работа посвящена изучению влияния мази «Димексером» на процессы заживления резаных ран кожи по цитологическим показателям. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что «Димексером» положительно влияет на динамику заживления резаных ран: уменьшает нейтрофильную инфильтрацию, ускоряет начало макрофагальной реакции, способствует созреванию в более ранние сроки эндотелиоцитов и фибробластов.

**Ключевые слова:** рана, репарация, регенерация, цитометрия.

УДК 579.61:616-078:579.873.21

ИССЛЕДОВАНИЕ ВИДОСПЕЦИФИЧНОСТИ АНТИГЕНОВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ЭКСТРАКТАХ ПОВЕРХНОСТНЫХ КОМПОНЕНТОВ M. AVIUM

П. З. Протченко, А. А. Грузевский, А. В. Филиповский

Изучена антигенная специфичность экстрактов поверхностных компонентов M. avium. Использование метода перекрестного иммуноэлектрофореза позволило установить наличие двух групп антигенов — «катодных» и «анодных». Среди «катодных» компонентов специфические антигены отсутствовали, тогда как среди «анодных» обнаружен антиген, который не вступал в заметное взаимодействие ни с одной из исследованных сывороток, что дает основание предположить его видовую специфичность для M. avium.

**Ключевые слова:** туберкулез, атипичные микобактерии, видоспецифичность, антигенная структура.

УДК 616.379-008.64-092.9]-085.357:577.175.734

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕЦИСТОКИНИНА ОКТАПЕПТИДА (26–33) НА ЭНДОКРИННУЮ ФУНКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДИАБЕТОМ

Ю. М. Колесник, В. В. Дунаев, Н. П. Красько

Продемонстрированы результаты исследования содержания гормонов в  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетках панкреатических островков здоровых крыс и крыс со стрептозотоцининоиндуцированным диабетом, а также при введении им холецистокинина октапептида (26–33) различными путями. ХЦКВ оказывал влияние преимущественно на  $\beta$ -клетки, что приводило к увеличению содержания в них инсулина. Наиболее выраженным эффектом был при интраперитонеальном пути введения и при конъюнктивальных его инстилляциях, наименее — при интрацеребровентрикулярном.

**Ключевые слова:** холецистокинин, стрептозотоциновый диабет, панкреатические островки.

УДК 616.45-001.1/3:8-009.87

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ В НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ СТРУКТУРАХ САМЦОВ И САМОК КРЫС ПРИ УСЛОВИИ ДЕПРИВАЦИИ СНА

С. К. Сервецкий, В. К. Напханюк

Экспериментальные исследования проведены на 160 самцах и самках крыс, которые подвергались непрерывной 4-суточной депривации сна. В результате проведенных исследований установлено, что депривация сна приводит к значительному увеличению содержания адреналина и норадреналина в нейроэндокринных структурах как самцов, так и самок. Выраженность выявленных изменений в полной мере зависела от времени действия стрессового фактора и пола крыс. В нейроэндокринных структурах самцов наблюдалось более интенсивное увеличение содержания катехоламинов, а восстановление их до физиологического уровня в постстрессовом периоде происходило быстрее у самок.

**Ключевые слова:** стресс, адреналин, норадреналин.

УДК 616.12-008.318-085.22-02-073.96]-092.9

ВЛИЯНИЕ ТРАЗИКОРА НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ НЕКАСТРИРОВАННЫХ И КАСТРИРОВАННЫХ САМЦОВ И САМОК КРЫС

М. Р. Хара

Введение тразикора вызывало более длительную брадикардию у самцов, но более постоянную активацию холинэргических влияний на миокард самок. Кастрация самцов усиливает брадикардический эффект тразикора и способствует усилению холинэргического контроля миокарда. Кастрация самок способствует увеличению длительности действия тразикора, но не изменяет активности холинэргического контроля деятельности сердца.

**Ключевые слова:** самки, самцы,  $\beta$ -адренорецепторы, кастрация, сердце.

УДК 616.36-002.1-08:615.244:612.017

ИММУНОМОРФОЛОГИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРАМИ

О. В. Сивоконюк

Изучено влияние эссенциале и гептрала на структуру печени и органов иммунной системы (тимус, селезенка, лимфатические узлы) при экспериментальном токсическом гепатите. Установлено, что данные препараты имеют выраженные гепатопротекторные свойства и способствуют регенерации гепатоцитов и клеток органов иммунной системы. Морфологические изменения более выражены при применении гептрала, нежели при воздействии эссенциале.

**Ключевые слова:** токсический гепатит, иммуноморфология, гепатопротекторы.

УДК 616.89-008.441.33-08

КИНДЛИНГ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В. С. Битенский, Э. В. Мельник, А. И. Панаев, К. В. Аймеев

Представлены результаты клинического, экспериментально-психологического, инструментального (компьютерная электроэнцефалограмма) исследования роли киндлинга в эффектах различных психоактивных веществ (никотин, алкоголь, опиаты). Были обследованы здоровые добровольцы, лица мужского пола, эпизодически употребляющие психоактивные вещества, лица мужского пола с патологической зависимостью от психоактивных веществ. Установлена ключевая роль процессов киндлинга в формировании патологической зависимости от эйфоризирующих веществ.

**Ключевые слова:** никотин, алкоголь, опиаты, активационная система мозга, киндлинг.





UDC 615.454.122.03:615.012/ 014  
ESTIMATION OF UNGUENTUM "DIMEXEROM" INFLUENCE ON PROCESSES OF EXPERIMENTAL WOUNDS HEALING ON CYTOLOGICAL INDICES

T. I. Tyupka

The work is devoted to learning of influence of Unguentum "Dimexerom" on processes of cut skin wounds healing on cytological indices. The outcomes of the carried out researches testify that "Dimexerom" positively influences on the cut wounds healing dynamics: reduces neutrophilic infiltration, accelerates the beginning of macrophagial response, promotes maturing in earlier periods of endotheliocytes and fibroblasts.

**Key words:** a wound, reparation, regeneration, cytometria.

UDC 616-091.8-073  
THE COMPUTER-DENSITOMETRICAL AND SPECTRAL PARAMETERS OF PROTEIN COMPONENT OF TROPHOBLAST, DECIDUOCYTES, MOTHER AND FOETUS ERYTHROCYTES OF PLACENTA AT EXPERIMENTAL HYPOCHROMIC ANEMIA OF PREGNANCY

V. P. Pishak, I. S. Davydenko, Yu. Ye. Rohovy

The digital copies of image data of histochemical specimens of 28 rat placentas at experimental hypochromic anemia of pregnancy were studied at color models HSB and GRB. Bonhag's reaction for proteins and Mickel — Kalvo's reaction for proteins were used for erythrocytes, trophoblast, deciduocytes. The conclusion about high performance of computer-densitometrical and spectral parameters of protein for diagnostic of the placental pathology was made. The spectral analysis of protein is most informative test for estimation of state of rat placenta trophoblast.

**Key words:** computer densitometry, spectral analysis, protein, placenta, anemia.

UDK 616.379-008.64-092.9]-085.357:577.175.734  
CHOLECYSTOKININ OCTAPEPTIDE (26-33) INFLUENCE ON PANCREAS ENDOCRINE FUNCTION IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

Yu. M. Kolesnik, V. V. Dunayev, M. P. Krasko

The investigation results of hormones content in  $\alpha$ - and  $\beta$ -cells of healthy rats and rats with streptozotocine induced diabetes pancreatic island and also when injecting them cholecystokinin octapeptide (26–33) by different ways are shown in this work. CCK8 influenced mainly  $\beta$ -cells, that resulted in insulin content increase in them and the most marked effect was in intraperitoneal way of injection and in its conjunctival instillations, the least effect was in intracerebroventricular one. Such results can be indicative of cholecystokinin effects' realization not only in the periphery, but also at the structure's level of the central nervous system and is favorable to diabetes course in rats.

**Key words:** cholecystokinin, streptozotocine induced diabetes, pancreatic island.

UDC 579.61:616-078:579.873.21  
INVESTIGATION OF SPECIES-SPECIFICITY OF ANTIGENS CONTAINING IN THE EXTRACTS OF SURFACE COMPONENTS OF M. AVIUM

P. Z. Protchenko, O. A. Gruzevsky, O. V. Philipovsky

The work is devoted to the investigation of antigenic specificity of M. avium surface components. Usage of crossing immunoelectrophoresis allowed to show that two groups of antigens are present: "cathode" and "anode". Specific antigens were absent among "cathode" components whereas among "anode" components there was an antigen which didn't react with any of used sera. It gives a possibility to suggest that it is species-specific for M. avium.

**Key words:** tuberculosis, atypical mycobacteria, species-specificity, antigenic structure.

UDC 616.12-008.318-085.22-02-073.96]-092.9  
TRASICOR INFLUENCE ON THE HEART RATE AND CARDIOINTERVALOGRAPHIA INDICES OF NONCASTRATED AND CASTRATED RATS

M. R. Khara

Injection of the trasicor causes more continuous bradycardia in the males, but more lasting cholinergic influences on female myocardium. Castration of the males increases bradycardial effect of the trasicor and conduces reinforce of the cholinergic myocardium control. Castration of the females conduces the increase of the lasting trasicor effect, but it doesn't change cholinergic control of the heart activity.

**Key words:** females, males,  $\beta$ -adrenoreceptors, castration, heart.

UDC 616.45-001.1/3:8-009.87  
FEATURES OF THE CATECHOLAMINE CONTENTS IN NEUROENDOCRINE STRUCTURES OF MALE AND FEMALE RATS UNDER CONDITION OF DREAM DEPRIVATION

S. K. Servetsky, V. K. Napkhanyuk

The experimental researches are carried out on 160 male and female rats, which were exposed to continuous 4-day deprivation of dream. As a result of the conducted researches is established, that dream deprivation results in substantial growth of the adrenaline and noradrenaline contents in neuroendocrine structures of both male, and female. Manifestation of the revealed changes depend on time of the stressful factor action and sex of rats. In neuroendocrine structures of male rats more intensive increase of the catecholamine contents was observed, and their restoration up to a physiological level in a poststress period occurred faster in female rats.

**Key words:** stress, adrenaline, noradrenalin.

UDC 616.89-008.441.33-08  
KINDLING IN PATHOGENESIS OF DRUG DEPENDENCE  
V. S. Bitensky, E. V. Melnyk, O. I. Panaetov, K. V. Aymedov

In the article the results of clinical, psychological, instrumental (computer electroencephalography) investigation of the role of kindling in the effects of different substances (nicotine, alcohol, opiates) are given. Healthy men and men with drug abuse and drug dependence are surveyed. It is established that kindling plays the key role in the drug dependence formation.

**Key words:** nicotine, alcohol, opiates, brain activation system, kindling.

UDC 616.36-002.1-08:615.244:612.017  
IMMUNOMORPHOLOGY OF TOXIC HEPATITIS AGAINST A BACKGROUND OF TREATMENT WITH HEPATOPROTECTORS

O. V. Sivokonjuk

The effect of essential and heptral on the structure of the liver and organs of the immune system (thymus, spleen, lymphatic nodes) while treating experimental toxic hepatitis has been studied. It has been proved that the given medicaments possess manifestative hepatoprotective qualities and enhance regeneration of hepatocytes and cells of the organs of the immune system. Morphological changes are more manifestative after introducing heptral that after treating with essential.

**Key words:** toxic hepatitis, immunomorphology, hepatoprotectors.



УДК 616-009.7.021.1:615.211  
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ФАНТОМНО-БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Ю. О. Бессмертный

Изучение течения фантомного болевого синдрома у 109 больных позволило выявить основные его проявления. На основании субъективной оценки и клинического течения боли разработана рабочая классификация. При лечении больных с фантомным болевым синдромом отмечена дифференцированность в фармакотерапии различных его форм.

**Ключевые слова:** фармакотерапия, фантомный болевой синдром.

УДК 618.145-006.5:577.122.8-055.26  
МОЛЕКУЛЫ СРЕДНЕЙ МАССЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

А. И. Гоженко, В. Г. Дубинина, С. И. Долوماتов, А. И. Рыбин

В статье представлены результаты изучения содержания молекул средней массы в плазме крови и во влажных смывах у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. На основании проведенной корреляции между общим и местным содержанием средних молекул, полученных данных и сравнения с другими показателями обмена азота в организме авторы делают вывод о том, что повышение концентрации молекул средней массы у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия имеет маточное происхождение.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, молекулы средней массы, обмен азота, женщины репродуктивного возраста.

УДК 617.751.6+617+758.1-072:617.735+617.731]-053.4/.5  
ОСОБЕННОСТИ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ С РЕФРАКЦИОННОЙ И АНИЗОМЕТРОПИЧЕСКОЙ АМБЛИОПИЕЙ

И. М. Бойчук

С целью изучения особенностей монокулярных и бинокулярных зрительных функций у детей при рефракционной и анизометропической амблиопии обследованы дети с рефракционной (80) и анизометропической амблиопией (70) в возрасте 5–8 лет с центральной фиксацией и с гиперметропической рефракцией без астигматизма и контрольная группа практически здоровых детей (20). Комплексные исследования монокулярных функций амблиопичного и парного глаза, а также бинокулярных функций выявили различия преимущественно в центральных функциях амблиопичного и парного глаза, а также в центральном стереозрении и бинокулярном взаимодействии в поле бинокулярного зрения.

**Ключевые слова:** амблиопия, монокулярные функции, бинокулярные функции, дети.

УДК 617.731-002+616.832-004.2  
РЕТРОБУЛЬБАРНЫЙ НЕВРИТ КАК НАЧАЛЬНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

М. Г. Матюшко, М. М. Прокопий, Н. С. Турчина

Связь между ретробульбарным невритом (РН) и рассеянным склерозом (РС) не совсем ясна. По результатам иммунологических исследований, эта точка зрения получила некоторое теоретическое обоснование, которое доказывает, что РН и РС — разные проявления одного и того же процесса. Если этому процессу не способствует наследственная предрасположенность, то процесс не развивается. Пациентам, у которых обнаружен РН, необходимо назначать осмотр невропатолога, а также проводить дополнительные методы обследования: МРТ головного мозга, иммунологические исследования крови и ликвора.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, ретробульбарный неврит.

УДК 618.14-002:618.5-089.888.61  
РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ЭНДОМЕТРИТ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВОГО СЕЧЕНИЯ

Ю. П. Вдовиченко, П. Н. Баскаков, О. В. Горбунова

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что женщины, перенесшие эндометрит после абдоминального родоразрешения, отмечают наличие болевого синдрома, альгоменореи, нарушений менструальной цикличности и др. Эндокринологические изменения у женщин этой группы характеризуются увеличением содержания эстрадиола, пролактина и кортизола на фоне снижения фолликулостимулирующего гормона в I фазе, а во II — увеличением уровня эстрадиола, лютеинизирующего гормона, пролактина, кортизола и альдостерона при одновременном снижении содержания прогестерона. В комплекс реабилитационных мероприятий необходимо включать, кроме иммунокоррекции, витамин- и физиотерапии, направленную гормональную коррекцию.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, эндометрит, реабилитация.

УДК 616.711-018.3-002.16-036.82 616-07:612.1/.2.015.3:-615.838

ТЯЖЕСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И УРОВНИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ ОРГАНИЗМА, КОТОРЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРУЮТСЯ С ПОМОЩЬЮ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО САНОГЕНЕТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА В УСЛОВИЯХ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

А. В. Паненко

Проанализированы результаты полифункционального саногенетического исследования с использованием спирометриокардиограммы на санаторно-курортном этапе реабилитации. В зависимости от клинической отягощенности пациентов с различной нозологией определены уровни их функциональных напряжений по системам конституции, сократимости миокарда, поддержания артериального давления, вегетативного обеспечения сердечного ритма, артериального давления, дыхания и гемодинамики.

**Ключевые слова:** патологический процесс, функциональное напряжение, полифункциональное исследование, санаторий.

УДК 618.2/.3:159.942-055.26  
НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН НА ПРОТЯЖЕНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

С. Р. Галич

Изучены жалобы эмоционально-вегетативного характера, реактивная и личностная тревожность, самочувствие, активность, настроение 20 здоровых женщин до беременности и в различные сроки физиологической беременности. В I триместре физиологической беременности отмечается учащение жалоб вегетативно-эмоционального характера, возрастание показателя реактивной тревожности на фоне снижения самооценки. Дальнейшее прогрессирование физиологической беременности характеризовалось средними значениями реактивной тревожности, высокой самооценкой. Перед родами возрастали показатели самочувствия при стабильных показателях активности и настроения.

**Ключевые слова:** беременные женщины, психоэмоциональное состояние.

УДК 618.14-006.6:575  
ОЦЕНКА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

А. П. Пересунько, Р. В. Сенютович, И. Г. Завадовская, С. А. Цинтарь

Проведен генетико-математический анализ родословных пробандов, больных раком эндометрия, что дало возможность установить генетические закономерности и особенности, обуславливающие развитие злокачественной опухоли этой локализации.

Точно определен рекуррентный риск возникновения злокачественных опухолей у потомков больных. Результаты исследования служат основой для планирования методов профилактики рака в семьях пробандов.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, потомки, риск возникновения, генетико-математическая оценка.



UDC 618.145-006.5:577.122.8-055.26  
MIDDLE MASS MOLECULES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH THE ENDOMETRIAL HYPERPLASIAS

A. I. Gozhenko, V. G. Dubinina, S. I. Dolomatov, A. I. Rybin  
The results of middle mass molecules concentration studying in blood plasma and vaginal washing liquid in reproductive age women with the endometrial hyperplasias are presented in the article. On the grounds of carried out correlation between the general and local middle molecules content, received data and comparison with other indices of nitrous metabolism the authors have made a conclusion about uterine origin of the increased middle mass molecules concentration in women with the endometrial hyperplasias.

**Key words:** endometrial hyperplasia, middle mass molecules, nitrous metabolism, reproductive age women.

UDC 616-009.7.021.1:615.211  
DIFFERENTIAL PHARMACOTHERAPY OF PHANTOM PAIN SYNDROME

Y. O. Bessmertny  
Studying of phantom pain syndrome course in 109 patients revealed its main manifestations. Based on subjective estimation and clinical course labour classification has been developed. In treatment of patients with phantom pain syndrome differentiation in pharmacotherapy of its various forms has been determined.

**Key words:** pharmacotherapy, phantom pain syndrome.

UDC 617.731-002+616.832-004.2  
RETROBULBAR NEURITIS AS A FIRST INITIAL MANIFESTATION OF THE MULTIPLE SCLEROSIS

M. G. Matyushko, M. M. Prokopiv, N. S. Turchina  
Connection between RN and MS is not clear. According to results of immunological researches this point of view had got a theoretical ground, which proves, that RN and MS are different manifestations of the one process. If there is no hereditary predisposition this process does not develop. Patients with RN need a neurological examination, MRI of the brain, immunological research of blood and liquor.

**Key words:** multiple sclerosis, retrobulbar neuritis.

UDC 617.751.6+617+758.1-072:617.735+617.731]-053.4/.5  
PECULIARITIES OF VISUAL FUNCTIONS IN CHILDREN WITH REFRACTIVE AND ANISOMETROPIC AMBLYOPIA

I. M. Boychuk  
To investigate peculiarities of monocular and binocular visual functions in refractive and anisometropic amblyopia 80 children with refractive and 70 with anisometropic amblyopia aged 5–8 years old with central fixation and hypermetropic refraction without astigmatism and control healthy group (20) were observed.

Complex investigation of monocular functions of amblyopic and pair eye, of binocular functions revealed difference chiefly in central functions of amblyopic and pair eye as well as in central stereoacuity and binocular interaction between both eyes in binocular visual field.

**Key words:** amblyopia, monocular functions, binocular functions, children.

UDC 616.711-018.3-002.16-036.82 616-07:612.1/.2.015.3:615.838

PATHOLOGICAL PROCESSES SEVERITY AND LEVELS OF FUNCTIONAL INTENSITY OF THE ORGANISM WHICH ARE DIFFERENTIATED WITH THE HELP OF POLYFUNCTIONAL SANOGENETIC COMPLEX IN CONDITIONS OF SANATORIUM TREATMENT

A. V. Panenko

In the work there are analyzed results of polyfunctional sanogenetic researches with the use of spiroarteriocardiogram at a sanatorium stage of rehabilitation. Depending on clinical state of patients with various nosologia, distributed on separate nosological groups, there are determined the levels of their functional intensity by systems of the constitution, myocardial contractility, maintaining of arterial pressure, vegetative ensuring of cardiac rhythm, arterial pressure, breath and haemodynamics.

**Key words:** pathological process, a functional pressure, polyfunctional research, sanatorium.

UDC 618.14-002:618.5-089.888.61  
REHABILITATION OF THE WOMEN WHO HAD ENDOMETRITIS AFTER CESEAREAN SECTION

Yu. P. Vdovichenko, P. M. Baskakov, O. V. Gorbunova  
Results of the conducted researches testify, that women, who had endometritis after abdominal delivery mostly suffer from pain syndrome, algomenorea, infringements in menstrual cycle, dyspareunia, decrease libido and infringements in microbiozosis of genital ways in a combination with neuroendocrinal semiology. Endocrinal changes in women of this group are characterized by increase of estradiol, prolactin and cortizol against a background of decrease of FSG in I phase, whereas in II phase the level of estradiol, LG, prolactin, cortizol and aldosteron increase at simultaneous decrease of progesteron. Besides immunocorrection, in a complex of rehabilitation actions it is necessary to include vitamins and physiotherapy as well as directed hormonal correction.

**Key words:** cesarean section, endometritis, rehabilitation.

UDC 618.14-006.6:575  
ESTIMATION OF RISK FACTORS OF MALIGNANT TUMOURS DEVELOPMENT IN FAMILIES OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

O. P. Peresunko, R. V. Senyutovich, I. G. Zavadovska, S. A. Tsyntar

Genetic-mathematical analysis of probands' pedigrees afflicted with endometrial cancer has been conducted, that gave a possibility to find genetic peculiarities which cause the development of malignant tumours of this localization.

Recurrent risk of malignant tumour development in the successors has been defined. The results of the investigation are the basis for planning preventive methods of cancer in probands' families.

**Key words:** endometrial cancer, successors, risk of development, genetic-mathematical estimation.

UDC 618.2/.3:159.942-055.26  
SEVERAL CHARACTERISTICS OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATUS IN WOMEN DURING THEIR PHYSIOLOGIC PREGNANCY

S. R. Galich  
20 healthy women were investigated prior to their pregnancy and at different terms of their physiologic pregnancy. Emotional-vegetative character complaints, reactive and personal anxiety, self-esteem, activity and mood were studied. Conducted investigations has shown high frequency of the emotional-vegetative complaints, high index of the reactive anxiety against a background of low self-esteem status at the 1-st pregnancy semester of the physiologic pregnancy. The middle numbers of reactive anxiety and high self-esteem characterized further pregnancy progression. Conclusion on the peculiarities of the physiologic adaptation of health pregnant women during the physiologic pregnancy course was made.

**Key words:** pregnant women, psychoemotional state.





УДК 616-089:616-009.12  
ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДЕФОРМАЦИЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ СПАСТИЧЕСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

А. В. Пчеляков

Изучена эффективность хирургического лечения двигательных нарушений у больных СЦП младшего школьного возраста. Исследование проведено у 142 больных СЦП в форме спастической диплегии обоего пола в возрасте 6–10 лет без нарушений интеллекта. Применяли комплекс малотравматичных вмешательств на сухожилиях мышц, а также корригирующую остеотомию пяточной кости при плосковальгусном компоненте деформации стопы. Последующее реабилитационное лечение способствовало положительному функциональному результату. У 105 пациентов (74 %) получен хороший результат, у 37 (26 %) — удовлетворительный. Осложнений и рецидивов не отмечалось.

**Ключевые слова:** спастический церебральный паралич, фиксированные спастические деформации, хирургическое лечение.

УДК 616-092:616-073.584  
ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ПРОСТОЙ ФОРМОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Н. В. Кресюк

В работе приводятся данные по изучению морфофункционального состояния мембран эритроцитов с простой диабетической ретинопатией с помощью флуоресцентных зондов (ФЗ). Были использованы универсальный ФЗ-АНС и специальный ФНА, которые внедряются в мембрану на различную глубину.

Было показано, что сахарный диабет, осложненный ретинопатией, существенно изменяет морфофункциональное состояние мембран. Флуоресцентное зондирование мембран может использоваться как скрининговый метод ранней диагностики ретинопатий и эффективности фармакологической терапии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ретинопатия, мембраны, флуоресцентные зонды.

УДК 612.014:612.82  
ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ НА ФОНЕ АСТЕНОВЕГЕТАТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ПУПИЛЛОМЕТРИИ

С. Л. Соломка, А. А. Соломка, Е. А. Топор, В. М. Демидов

Одним из аспектов, влияющих на возникновение желудочно-кишечных функциональных нарушений (в частности, хронического гастрита) являются различные вегетативные расстройства. Функция желудка, его моторика, кровоснабжение и секреция тесно связаны с деятельностью иерархично высших нервных процессов и тем самым с аффективным статусом. Целью настоящего сообщения явилось определение особенностей вегетативного статуса больных хроническим гастритом с различным нарушением секреторной функции желудка на фоне астеновегетативного синдрома.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, астеновегетативный синдром, пупиллометрия, хронический гастрит.

УДК 616/714.3+714.216/-006.03/04-07  
КОМПЬЮТЕРНО-РЕНТГЕНОВСКИЕ И МАГНИТОРЕЗОНАНСНЫЕ ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ В ПОЛОСТЬ ЧЕРЕПА

Т. М. Бабкина, Л. Г. Розенфельд, В. А. Рогожин, М. Б. Пионтковская, Н. Н. Колотилов, Ю. П. Терницкая

Проанализированы результаты обследования 89 больных с распространенными опухолями околоносовых пазух методами РКТ и МРТ. Развитие и распространение опухолей идет путем проникновения или прорастания новообразований в смежные ткани и анатомические структуры. Проблема дифференциации этих процессов обусловлена необходимостью планирования и выбора адекватного доступа и объема хирургического вмешательства при лечении больного. Суперпозиция клинической симптоматики, МРТ, РКТ изображений обеспечивает исключение ложноположительных заключений и гипердиагностику.

**Ключевые слова:** опухоль, проникновение, прорастание, околоносовая пазуха, МРТ, РКТ.

УДК 616.314-089.28/29:615.4  
ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА СПОСОБОМ ВЕСТИБУЛОПЛАСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГАПКОЛА

А. И. Швец

Проведено клиническое обследование, хирургическое и ортопедическое лечение 15 пациентов с мелким преддверием полости рта в возрасте от 55 до 73 лет. Установлено, что комплексное использование остеотропного препарата гапкол с насыщением его магнитолином для закрытия оголенной надкостницы в сочетании с облучением послеоперационной раны гелий-неоновым лазером позволяет добиться гладкого течения послеоперационного периода и в кратчайшие сроки приступить к протезированию.

**Ключевые слова:** протезное ложе, гапкол, магнитолин, вестибулопластика.

УДК 616.381-072.1-089-07-08  
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ХИРУРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖИВОТА

С. А. Гешелин, М. А. Каштальян, Н. В. Мищенко, В. Ю. Шаповалов

Выполнено 1502 лапароскопические операции по поводу острых хирургических заболеваний живота у 1213 больных (780 холецистэктомий, 61 аппендэктомия, 70 адгезиолизисов, 170 холецистостомий, 192 катетеризации круглой связки печени, 229 дренирований брюшной полости). Конверсии при остром холецистите выполнены у 26 больных. После ЛХЭ умерли 2 больных. При остром панкреатите 229 больных проведены лапароскопические операции. Лапароскопический адгезиолизис выполнен без осложнений 23 больным с острой спаечной кишечной непроходимостью и 47 — с компенсированной кишечной непроходимостью. Лапароскопическая аппендэктомия выполнена 61 пациенту.

**Ключевые слова:** острые хирургические заболевания, лапароскопическая хирургия, лечение.

УДК 617.7-001.17-073.7  
ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОЭЛИМИНАЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТЯЖЕСТИ ОЖОГОВ ГЛАЗ И ДИНАМИКИ ИХ ПРОТЕКАНИЯ

С. А. Якименко, Т. И. Гладуш

Представлены результаты биохимических исследований содержания общего белка, свободного аминокислот азота и уровня протеолитической активности в электроэлиминате, полученном при электроэлиминации у больных с ожогами глаз различной степени тяжести в динамике ожогового процесса. Установлено, что по концентрации в элиминате изучаемых компонентов белкового метаболизма представляется возможным объективно диагностировать степень тяжести ожогового поражения глаза и динамику протекания в его тканях деструктивно-воспалительных и восстановительных процессов, что имеет важное теоретическое и практическое значение для клиники ожогов глаз.

**Ключевые слова:** ожоги глаз, электроэлиминация, общий белок.

УДК 612.766.1  
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА И ГИСТАМИНА В КРОВИ СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОГО КЛАССА

Е. Е. Дорофеева

У 98 спортсменов высокого класса изучали типологическую направленность высшей нервной деятельности и сравнивали ее с гипертрофией миокарда (ГМ) и уровнем серотонина и гистамина плазмы крови. Наиболее высоких результатов достигали спортсмены-сангвиники со средним уровнем личностной и реактивной тревожности. Уровень серотонина нарастал по мере роста спортивного мастерства и выраженности ГМ. Сделан вывод, что спортсменам с высоким уровнем ситуационной и личностной тревожности, с высоким содержанием серотонина в крови необходимо проведение более частых медицинских обследований и курсов медицинской реабилитации.

**Ключевые слова:** серотонин, гистамин, типологическая направленность, ситуационная и личностная тревожности.



UDC 616-092:616-073.584  
FEATURES OF MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF ERYTHROCYTES MEMBRANES AT PATIENTS WITH SIMPLE DIABETIC RETINOPATHY

N. V. Kresjun

In work cited the data on studying morphofunctional condition of erythrocytes membranes with simple diabetic retinopathy by using of fluorescent probes (FP). The universal FP-ANS and a special FNA which take root into a membrane on various depth have been used.

It has been shown, that the diabetes which is complicated with retinopathy changes a morphofunctional condition of membranes greatly. Fluorescent flexing of membranes can be used as a screening of early diagnostics of retinopathy and efficiency of pharmacological therapy.

**Key words:** diabetes mellitus, retinopathy, membranes, fluorescent probes.

UDC 616-089:616-009.12  
SURGICAL CORRECTION OF DEFORMITIES OF LOWER EXTREMITIES IN PATIENTS OF YOUNGER SCHOOL AGE WITH SPASTIC CEREBRAL PALSY

A. V. Pchelyakov

The purpose of work was study of efficiency of surgical treatment of movement disorders in patients with SCP of younger school age. The research has been carried out in 142 SCP patients with spastic diplegia form of both gender (age 6–10 years), intellectually safe. A number of low traumatic surgical procedures on muscle tendons and bones were applied. Subsequent rehabilitation treatment promoted positive functional result. The good result is received in 37 cases (26 %), satisfactory — in 105 (74 %). There were no complications.

**Key words:** spastic cerebral paralysis, fixed spastic deformities, surgical treatment.

UDC 616/714.3+714.216/-006.03/04-07  
COMPUTERIZED-ROENTGEN AND MAGNETIC-RESONANCE TOMOGRAPHIC CRITERIA OF PARANASAL SINUSES MALIGNANT TUMOURS EXTENSION TO A SKULL CAVITY

T. M. Babkina, L. G. Rozenfeld, V. O. Rogozhin, M. B. Piontkovska, M. M. Kolotilov, U. P. Ternitska

The outcomes of inspection of 89 patients with extensive tumours of paranasal sinuses by the methods of CT and MRI were analyzed. The growing and extension of tumours goes by a penetration or germination of the tumours to adjacent tissues and anatomic structures. The problem of differentiation of these processes is stipulated by necessity of planning and choice of adequate access and volume of surgical interference in patient's treatment. The superposition of the clinical symptomatics of MRI and CT images ensures an elimination of the wrong positive conclusions and hyperdiagnostics.

**Key word:** a tumour, penetration, germination, paranasal sinus, CT, MRI.

UDC 612.014:612.82  
FEATURES OF VEGETATIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AGAINST A BACKGROUND OF ASTENOVEGETATIVE SYNDROM IN PUPILLOMETRY

S. L. Solomka, A. A. Solomka, E. A. Topor, V. M. Demidov

One of aspects influencing gastrointestinal functional derangements occurrence (in particular — chronic gastritis) are various vegetative disorders. The function of a stomach, its motility, blood supply and secretion are closely connected with the activity of higher nervous processes and therefore with affective status. The purpose of the present message was the definition of vegetative status feature of the patients with chronic gastritis with various derangements of stomach secretory function against a background of astenovegetative syndrome.

**Key words:** vegetative nervous system, astenovegetative, pupillometry, chronic gastritis.

UDC 616.381-072.1-089-07-08  
LAPAROSCOPIC OPERATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE SURGICAL DISEASES OF ABDOMEN

S. O. Geshelin, M. A. Kashtalyan, M. V. Mischenko, V. Ju. Shapovalov

1502 laparoscopic operations were performed on acute surgical diseases of abdomen in 1213 patients (780 cholecystectomy, 61 appendectomy, 70 adhesiolysis, 170 cholecystostomy, 192 catheterization of round liver ligament, 229 peritoneal cavity drainage. Conversions performed in 26 patients with acute cholecystitis. 2 patients died after a laparoscopic cholecystectomy. 229 patients with acute pancreatitis were operated by a laparoscopic method. Laparoscopic adhesiolysis were performed without complications in 23 patients with acute adhesive ileus and 47 — with the compensated intestinal ileus. Laparoscopic appendectomy was performed in 61 patients.

**Key words:** acute surgical diseases of abdomen, laparoscopic surgery, treatment.

UDC 616.314-089.28/.29:615.4  
SURGICAL CORRECTION OF ORTHOPEDIC BOX BY THE METHOD OF VESTIBULOPLASTICS WITH GAPCOL APPLICATION

A. I. Shvets

In the work there carried out the clinical inspection, surgical and orthopedic treatment of 15 patients (55–73 years old) with fine vestibulum oris. It is established, that complex use of osteotropic preparation Gapcol saturated with magnicolini for closing of the discovered periosteum in a combination with neon laser irradiation of postoperative wound allows to achieve a favorable postoperative course and to begin prosthetics in the shortest time.

**Key words:** an orthopedic box, Gapcol, magnicolini, vestibuloplastics.

UDC 612.766.1  
PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES TOGETHER WITH SEROTONINE AND HISTAMINE BLOOD CONTENT IN THE HIGH CLASS SPORTSMEN

O. E. Dorofeyeva

The typological peculiarities of the higher nervous activity were studied in 98 high class sportsmen and were compared later with myocardium hypertrophy (MH) as well as blood serotonin and histamine content. The sanguine-type sportsmen with an average level of reactive and personal alarmness achieved maximal sport progress. Blood serotonin content increased progressively according to the sports skill growth and MH development. The author concludes that sportsmen with a high level of the reactive and personal alarmness together with a high blood histamine content have to be subjected to more frequent medical examinations as well as rehabilitation courses.

**Key words:** serotonin, histamine, typological peculiarities, situational and personal alarmness.

UDC 617.7-001.17-073.7  
APPLICATION OF ELECTROELIMINATION FOR DIAGNOSIS OF SEVERITY OF EYE BURN AND ITS CLINICAL COURSE

S. A. Yakimenko, T. I. Gladush

In the article there are presented the results of biochemical research of the whole protein content, free amine nitrogen and level of proteolytic activity in electroelimate obtained during electroelimination in the patients with eye burns of different degree of severity in the clinical course.

It is established, that one can diagnose the severity of the eye burn injury and the clinical course of the destructive-inflammatory and reparative processes by the protein metabolism concentration in the components eliminate, which has an important theoretical and practical significance in the eye burn clinic.

**Key words:** eye burn, electroelimate, whole protein.



УДК 613.15  
ВЛИЯНИЕ АТМОСФЕРНЫХ ЗАГРЯЗНЕНИЙ МОРСКИХ  
ПОРТОВ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ В ПРИЛЕГАЮЩИХ  
РАЙОНАХ

Л. И. Засыпка

Пространственно-временная модель изучения влияния атмосферных загрязнений на санитарные условия проживания населения позволила установить взаимосвязь между уровнями загрязнения атмосферного воздуха на территориях, прилегающих к морским портам, и этиологически обусловленной патологией экспонированного населения.

Принятый нами методический подход позволяет прогнозировать эффективность оздоровительных (архитектурно-планировочных, санитарно-технических и организационных) мероприятий.

**Ключевые слова:** морские порты, атмосферные загрязнения, состояние здоровья, этиологически обусловленная патология, прогностические модели.

УДК 546.289:547:615  
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЕРМАНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

И. И. Сейфуллина, О. Д. Немятых, В. Д. Лукьянчук, Е. В. Ткаченко

В статье обобщены современные представления о биологической активности германийорганических соединений, на основании данных литературных источников рассмотрены их фармакологические свойства, а именно: анальгезирующие, гепатопротекторные, гипотензивные, противовирусные, противомаларийные, антирадиационные, антиоксидантные, противовоспалительные. Приведены результаты исследований по изучению нейротропной активности органических соединений германия.

**Ключевые слова:** фармакология, германий, органические соединения.

УДК 616.831-07:(477.75)  
РОЛЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ  
ЛИЦ РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП, ПРОЖИВАЮЩИХ  
В КРЫМУ, В РАЗВИТИИ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ  
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

И. А. Яценко

Анализ фактического питания по основным группам продуктов и химическому составу рационов питания выявил не только различия между группами русско-украинского и крымско-татарского населения, но и между группами с нормальным и повышенным АД. Установлено, что факторов риска развития цереброваскулярной патологии у русско-украинского населения значительно больше.

**Ключевые слова:** фактическое питание, артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология, факторы риска.

УДК 618.146-006-08  
ВОЗМОЖНОСТИ ХРОНОТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ

В. В. Степула, С. С. Степанов

Представлены обзор и анализ экспериментальных и клинических исследований по хронотерапии в онкологии. Показаны преимущества хронокоррекции при применении химиотерапии, лучевой терапии. Обоснована целесообразность хронотерапии в онкогинекологии, в частности, при химиолучевом лечении распространенного рака шейки матки.

**Ключевые слова:** хронокоррекция, хронотерапия, онкология, онкогинекология.

УДК 591.51:612.82:615.537  
КОРТИКОСТЕРОИДНЫЙ НЕЙРОДИСТРОФИЧЕСКИЙ  
КОМПОНЕНТ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИИ

И. И. Абрамец

Изучено участие глюкокортикоидных механизмов в патогенезе психических депрессий. Избыток глюкокортикоидов угнетает нейрогенез — один из механизмов поддержания морфофункциональной целостности нейронных ансамблей. Антидепрессанты восстанавливают деятельность многоуровневой системы регуляции секреции глюкокортикоидов, ослабляют их действие на нейронные ансамбли и усиливают экспрессию нейротрофинов, способствуя улучшению жизнедеятельности нейронов.

**Ключевые слова:** депрессия, головной мозг, кортикостероиды, рецепторы кортикостероидов, нейрогенез, глутаматные рецепторы, нейротрофины, антидепрессанты.

УДК 616-02:616.28-008.14  
ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ  
ТУГОУХОСТИ

С. М. Пухлик, О. В. Титаренко

Представлен обзор литературы, посвященный вопросу полиэтиологичности сенсоневральной тугоухости. Освещено влияние ототоксичных медикаментов, профессиональной вредности, радиации, наследственных, инфекционных, травматических факторов, аутоиммунных состояний, заболеваний сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем на функцию кохлеарного аппарата.

**Ключевые слова:** сенсоневральная тугоухость, этиология.





UDC 546.289:547:615  
BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE GERMANIUM ORGANIC COMPOUNDS

I. I. Seifullina, O. D. Nemyatykh, V. D. Lukyanchuk, E. V. Tkachenko

In the article modern representations about biological activity of germaniumorganic compounds are generalized, on the basis of the literature data their pharmacological properties are considered, namely: analgetic, hepatoprotective, hypotensive, antiviral, antimalaria, antiradiating, antioxidant, antiinflammatory. Results of the research of germanium organic compounds neurotropic activity are given.

**Key words:** farmacology, germanium, organic compounds.

UDC 613.15  
IMPACT OF AIR POLLUTION IN THE SEA PORTS ON HEALTH OF POPULATION IN NEIGHBOURING DISTRICTS

L. I. Zasyпка

Space-temporary model of the investigation on impact of air pollution on community environment allows to determine the correlation between levels of air pollution in sea port areas and caused by environment impact diseases of exposed population.

Accepted methodical approach allows to prognose the effectiveness of sanitative (architectural-planning, sanitary-technical and organizational) measures.

**Key words:** sea port, air pollution, health state, diseases caused by environmental impact, prognostic model.

UDC 618.146-006-08  
POSSIBILITIES OF CHRONOTHERAPY IN CLINICAL ONCOLOGY

V. V. Stepula, S. S. Stepanov

The analysis and review of the literary data concerning experimental and clinical trials about chronotherapy in clinical oncology are presented in the issue. The benefits of chronocorrection in chemotherapy, radiotherapy are shown. The possibility of chronotherapy in oncogynecology in case of chemoradiotherapy of advanced forms of cervical cancer is given.

**Key words:** chronocorrection, chronotherapy, oncology, oncogynecology.

UDC 616.831-07:(477.75)  
ROLE OF FEATURES OF FACTUAL NUTRITION OF THE DIFFERENT ETHNIC GROUPS INHABITANTS OF THE CRIMEA IN DEVELOPMENT OF THE MAIN RISK FACTORS OF CEREBROVASCULAR DISEASES DEVELOPMENT

I. A. Yashchenko.

Analysis of the factual nutrition for some food products and chemical composition of feeding showed a difference not only between the russian-ukrainian population and the crimean-tatarian one, but also between the people's groups with normal and increased blood pressure. It was determined that risk factors of cerebrovascular diseases occurred more frequently in the russian-ukrainian population.

**Key words:** factual nutrition, cerebrovascular diseases, hypertension, risk factors.

UDC 616-02:616.28-008.14  
ETIOLOGICAL FACTORS OF SENSORINEURAL DEAFNESS

S. M. Pukhlik, O. V. Titarenko

The article represents the literature review dedicated to problem of polyetiology of sensorineural deafness. The influence of ototoxic drugs, professional harmfulness, radiation, hereditary, infectious, traumatic factors, autoimmune conditions, diseases of cardiovascular and vegetative nervous systems on the function of the cochlear apparatus are interpreted.

**Key words:** sensorineural deafness, etiology.

UDC 591.51:612.82:615.537  
THE CORTICOSTEROID NEURODISTROPHIC COMPONENT IN DEPRESSION PATHOGENESIS

I. I. Abramets

The article concerns the participation of glucocorticoid mechanisms in pathogenesis of depression. An abundance of glucocorticoids inhibits neurogenesis, which is one of supporting mechanisms of neuronal ensembles morpho-functional integrity. The antidepressants restore an activity of multi-level system of glucocorticoids secretion regulation, diminish their damage action on neuronal ensembles, enhance neurotrophins expression and promote neurons vital activity.

**Key words:** depression, brain, corticosteroids, corticosteroid receptors, neuronogenesis, glutamate receptors, neurotrophins, antidepressants.



## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 р. За кілька років він набув значної ваги серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чії імена були всевітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому.

Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, журнал за короткий час відновив свій авторитет і посів неабияке місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт, причому не лише з медицини, а й з біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Донедавна журнал розповсюджувався лише через вільний продаж. Починаючи з № 4 (48) 1998 р., його розповсюдження проводиться й за передплатою — окремою для індивідуальних передплатників та підприємств і організацій.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Ціна передплати на півріччя (три номери):

— для індивідуальних передплатників — 30 грн;

— для підприємств і організацій — 60 грн.

Передплатні індекси:

— для індивідуальних передплатників — 48405;

— для підприємств і організацій — 48717.

Звертаємо увагу авторів на те, що до друку в журналі приймаються статті, автор яких (або хоча б один з авторів, якщо стаття написана кількома особами) є передплатником журналу, що повинно підтверджуватися ксерокопією квитанції про передплату, яку слід обов'язково додавати до рукопису статті.

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок; огляди — до 10 сторінок; оригінальні та інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

*Зауважуємо:* загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляд», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

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);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою 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. 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 й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях повинна використовуватися Міжнародна система одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також 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.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних з використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word 6,0 for Windows, Word 7,0, Word 95, Word 97;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR5 — CDR10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF 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 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

*Редакційна колегія*







# 2004

## Січень

ПН	5	12	19	26
ВТ	6	13	20	27
СР	7	14	21	28
ЧТ	1	8	15	22 29
ПТ	2	9	16	23 30
СБ	3	10	17	24 31
НД	4	11	18	25

## Лютий

2	9	16	23
3	10	17	24
4	11	18	25
5	12	19	26
6	13	20	27
7	14	21	28
1	8	15	22 29

## Березень

1	8	15	22	29
2	9	16	23	30
3	10	17	24	31
4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	
7	14	21	28	

## Квітень

5	12	19	26
6	13	20	27
7	14	21	28
1	8	15	22 29
2	9	16	23 30
3	10	17	24
4	11	18	25

## Травень

3	10	17	24	31
4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	
7	14	21	28	
1	8	15	22 29	
2	9	16	23 30	

## Червень

7	14	21	28
1	8	15	22 29
2	9	16	23 30
3	10	17	24
4	11	18	25
5	12	19	26
6	13	20	27

## Липень

5	12	19	26
6	13	20	27
7	14	21	28
1	8	15	22 29
2	9	16	23 30
3	10	17	24 31
4	11	18	25

## Серпень

2	9	16	23	30
3	10	17	24	31
4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	
7	14	21	28	
1	8	15	22 29	

## Вересень

6	13	20	27
7	14	21	28
1	8	15	22 29
2	9	16	23 30
3	10	17	24
4	11	18	25
5	12	19	26

## Жовтень

4	11	18	25
5	12	19	26
6	13	20	27
7	14	21	28
1	8	15	22 29
2	9	16	23 30
3	10	17	24 31

## Листопад

1	8	15	22	29
2	9	16	23	30
3	10	17	24	
4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	
7	14	21	28	

## Грудень

6	13	20	27
7	14	21	28
1	8	15	22 29
2	9	16	23 30
3	10	17	24 31
4	11	18	25
5	12	19	26

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ  
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

