

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (91) 2005



# 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, Г. Ю. Венгер, С. О. Гешелін, А. І. Гоженко, М. Я. Головенко, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, В. К. Напханюк, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, 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), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), 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), О. В. Стефанов (Київ), С. Трахтенберг (США), М. Цегельський (США)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (91) 2005

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

(0482) 23-74-24  
(0482) 728-54-58  
(0482) 23-29-63  
(0482) 719-06-40

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

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

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

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

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

*На фото:* Нова архітектура  
Одеси

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

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України.  
Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Підписано до друку 26.10.2005.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.  
Обл.-вид. арк. 17,0  
Тираж 400. Зам. 748.

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

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ



### Актуальна тема

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ  
ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА:  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Сообщение 1  
Ф. Каринчи, Н. Олейник, Ф. Педзетти,  
М. Мартинелли, А. Авантаджиато, П. Каринчи,  
Э. Падула, У. Бачильєро, Ф. Гомбос, Г. Лейно,  
Р. Рулло, Р. Чензи, Ф. Карлс, Л. Скаполи ..... 4

СТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ СИГНАЛЬНИХ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ  
РЕКОМБІНАЦІЇ ТРЬОХ ТИПІВ V-, D-, J-СЕГМЕНТІВ ГЕНІВ  
ІМУНОГЛОБУЛІНІВ І Т-КЛІТИННИХ РЕЦЕПТОРІВ ЛЮДИНИ  
А. Ю. Губський ..... 10

СЕМІОТИЧНИЙ ДИФЕРЕНЦІАЛ КАДРОВОГО  
ПОТЕНЦІАЛУ КАФЕДР СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ  
Є. Є. Латишев ..... 13



### Теорія та експеримент

РАДІОПРОТЕКТОРНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТУ  
СИНЬО-ЗЕЛЕНОЇ ВОДОРОСТІ СПІРУЛІНИ  
Є. М. Горбань, Н. В. Топольнікова ..... 20

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОСЦИНТИГРАФИИ В ВЫБОРКЕ  
МАЛЫХ РАЗМЕРОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕОРИИ  
РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ И ЕВКЛИДОВОЙ МЕТРИКИ,  
ДОПОЛНЕННОЙ ВЕСОВЫМИ КОЭФФИЦИЕНТАМИ  
В. Н. Запорожан, И. З. Гладчук, А. П. Рогачевский,  
В. Г. Кузнецов, Н. И. Послайко ..... 24

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ АНТИОКСИДАНТНИХ  
ФЕРМЕНТІВ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ  
ГАСТРАЛЬНІЙ ВИРАЗЦІ  
Н. М. Кононенко ..... 29

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕКРЕТОРНИХ  
ГРАНУЛ КАРДІОМІОЦИТІВ ПЕРЕДСЕРДЬ  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОДИНАМІЧНОМУ  
НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ У ЩУРІВ  
Т. І. Тюпка ..... 32

ВПЛИВ ЕФІРУ — НОВОГО ПОХІДНОГО  
2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ  
НА ВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК ПІСЛЯ ВОДНОГО  
І СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ  
І. І. Шевцов, Е. Л. Торянік, М. Є. Березнякова,  
С. В. Колісник, В. В. Болотов ..... 34



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2005



ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ $Na^{+}$ , $K^{+}$ - АТФАЗИ В ЕРИТРОЦИТАХ ВИВОДКА, ОТРИМАНОГО ВІД ТОКСИЧНО УРАЖЕНИХ ПЕРЕД СПАРЮВАННЯМ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ О. О. Маркова .....	36
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА СУБЛІНГВАЛЬНА ТЕРАПІЯ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ О. В. Скиба, Ю. В. Цисельський, А. П. Левицький, Т. П. Терешина .....	38
ВПЛИВ МЕКСИДОЛУ НА РІВЕНЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ У ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО НАДХОДЖЕННЯ АМІННОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ Я. А. Цветкова .....	41
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА НЕШКІДЛИВОСТІ НОВИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ 20 % СУЛЬФАЦИЛ-ГУМІНАТУ І 0,1 % ГУМІНАТУ О. П. Сотникова, В. Й. Салдан, В. Л. Осташевський, Г. Б. Абрамова, Б. Н. Соколова, А. В. Артёмов .....	44
СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕЗУЮЧОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ У РЯДУ ДИФОСФОНАТІВ ГЕРМАНІЮ В. Й. Кресюн, В. В. Годован .....	49



## Клінічна практика

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗАПОРУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ М. Л. Аряєв, А. А. Старикова, Л. Є. Капліна, З. І. Клещенко, К. І. Патроманська, Н. С. Прокопишина, Е. Г. Портнова, Е. М. Бідна, Н. С. Райлян, Т. Я. Покатилова, В. І. Величко .....	52
СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЖІНКИ ЯК КРИТЕРІЙ ВИБОРУ МЕТОДУ ЗНЕБОЛЮВАННЯ ПОЛОГІВ С. Р. Галич, О. М. Стоянов, І. А. Анчева .....	55
АНАЛІЗ -174G/C ПОЛІМОРФІЗМУ ПРОМОТОРНОГО РЕГІОНУ ГЕНА IL-6 У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕХНОЛОГІЇ ПІРОСЕКВЕНУВАННЯ В. Г. Дубініна, К. В. Літовкін, Т. Г. Вербицька, В. В. Бубнов, М. Г. Ануфрієв .....	59
СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ У ДІТЕЙ О. В. Зубаренко, К. О. Гурієнко, Н. Г. Лотиш, Н. В. Чекіна .....	61
РОЛЬ АКТИВАТОРІВ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ Л. А. Ковалевська .....	64
ТІОЛДИСУЛЬФІДНА СИСТЕМА І ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ Н. В. Костюшова, Л. В. Юрлова, І. І. Бокал, В. О. Ратушненко .....	67
РЕЗУЛЬТАТИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕПІРЕТИНАЛЬНИХ МЕМБРАН У ХВОРИХ ІЗ РЕГМАТОГЕННИМ ВІДШАРУВАННЯМ СІТКІВКИ, УСКЛАДНЕНИМ ПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ВІТРЕОРЕТИНОПАТІЄЮ О. О. Путієнко .....	70
ПРОДУКЦІЯ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН $\alpha$ У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС, ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ ФОРМУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ О. В. Савельєва, А. Є. Поляков, В. К. Напханюк .....	74
ПОШИРЕНІСТЬ ТРИВОЖНИХ І ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ СЕРЕД ХВОРИХ НА АНЕВРИЗМАТИЧНІ ІНТРАКРАНІАЛЬНІ КРОВОВИЛИВИ ТА ЇХ ПРОГНОЗ А. С. Сон, В. М. Герцев .....	77
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОКАЗНИКІВ СТРУКТУРИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ З ВИСОКИМ НОРМАЛЬНИМ РІВНЕМ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПЕРШОГО СТУПЕНЯ С. А. Тихонова, О. В. Волковинська .....	80



КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ ПІВДНЯ УКРАЇНИ Ю. П. Харченко, А. М. Михайлова, Г. О. Проскурна .....	82
ГЛУТАРГІН — ЕФЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2 О. С. Хухліна .....	84
ПОПЕРЕДЖУВАЛЬНА АНАЛГЕЗІЯ В АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ШТУЧНОГО ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ П. М. Чуєв, І. Л. Басенко, О. О. Буднюк, І. О. Галінський .....	87
УЛЬТРАЗВУКОВИЙ МОНІТОРИНГ ТОВЩИНИ ЕНДОМЕТРІЯ В ПРОГРАМАХ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АДЕНОМІОЗОМ У ПОРІВНЯННІ З ПАЦІЄНТАМИ З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЮ БЕЗПЛІДНІСТЮ І. О. Судома .....	89



### *Спостереження практичного лікаря*

ВИТРАТИ РОБОЧОГО ЧАСУ СТОМАТОЛОГА-ОРТОПЕДА НА ВІДНОВЛЕННЯ КУКСИ ЗУБА ПІД НЕЗНІМНІ ЗУБНІ ПРОТЕЗИ АНКЕРНИМИ ШТИФТАМИ В. А. Лабунець, Т. В. Дієва .....	94
ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ЯК НАСЛІДОК КУРІННЯ О. Б. Пікас, В. І. Петренко .....	96



### *Огляд*

МІСЦЕ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ХВИЛЬ МІЛІМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ СЕРЕД СУЧАСНИХ ФІЗИОТЕРАПЕВТИЧНИХ МЕТОДІВ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТОВСТОЇ КИШКИ Е. В. Бережна .....	99
--	----



### *Ювілей*

АРКАДІЙ ІВАНОВИЧ СКРОЦЬКИЙ (1882–1957) Г. М. Гончарук .....	104
ЗНАЧЕННЯ НАУКОВОЇ СПАДЩИНИ І. М. СЕЧЕНОВА (1829–1905) Н. В. Община, О. А. Шандра .....	105



### *Рецензії*

ГІДНИЙ ПРЕДСТАВНИК ВІТЧИЗНЯНОЇ НАУКИ О. Л. Холодкова .....	110
---	-----



### *Реферати*

111

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету  
Протокол № 1 від 31.09.2005 р.

**До відома авторів! Постановами Президії ВАК України від 9 червня 1999 р. № 1–05/7 та 9 червня 2005 р. № 2–05/5 «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини і біології.**

© Одеський медичний журнал, 2005





УДК 616.315-007.254-055.7-036.22

Ф. Каринчи<sup>1</sup>, Н. Олейник<sup>2</sup>, Ф. Педзетти<sup>3</sup>, М. Мартинелли<sup>4</sup>,  
А. Авантаджиато<sup>1</sup>, П. Каринчи<sup>3</sup>, Э. Падула<sup>4</sup>, У. Бачильеро<sup>4</sup>, Ф. Гомбос<sup>5</sup>,  
Г. Лейно<sup>5</sup>, Р. Рулло<sup>5</sup>, Р. Чензи<sup>6</sup>, Ф. Карлс<sup>7</sup>, Л. Скаполи<sup>4</sup>

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

### Сообщение 1

<sup>1</sup>Кафедра челюстно-лицевой хирургии, школа медицины университета г. Феррара (Феррара, Италия); <sup>2</sup>Кафедра челюстно-лицевой хирургии Одесского государственного медицинского университета (Одесса, Украина); <sup>3</sup>Центр молекулярной генетики, Фонд CARISBO, Институт гистологии и общей эмбриологии, школа медицины университета г. Болонья (Болонья, Италия); <sup>4</sup>Департамент морфологии и эмбриологии, секция гистологии и эмбриологии, Центр биотехнологии университета г. Феррара (Феррара, Италия); <sup>4</sup>Отдел челюстно-лицевой хирургии, Гражданский госпиталь (г. Виченца, Италия); <sup>5</sup>Дентальная клиника, Второй университет г. Неаполя, (Неаполь, Италия); <sup>6</sup>Кафедра челюстно-лицевой хирургии, Гражданский госпиталь г. Ровиго (Ровиго, Италия); <sup>7</sup>Кафедра челюстно-лицевой хирургии, Госпиталь Джона Редклифа (Оксфорд, Великобритания)

#### ВВЕДЕНИЕ

Несиндромная расщелина верхней губы и/или неба (ВРГН, или орофациальная расщелина) является следствием нарушения эмбриогенеза (несращения носового отростка и/или небных уступов). Этот тяжелый врожденный порок — одно из самых распространенных уродств среди новорожденных. Действительно, частота появления порока составляет от 1 на 700 до 1 на 1000 новорожденных среди представителей белого населения [1; 2]. Поскольку более чем у 20 % пациентов положительный семейный анамнез, генетический фактор, по нашему мнению, играет важную роль в

этиологии орофациальных расщелин, Fogh-Andersen представил первое свидетельство на основании изучения популяции, что врожденные ВРГН имеют значимый генетический компонент [3]. Орофациальные расщелины классифицируются анатомически на те, которые включают только вторичное небо (т. е. задние отделы твердого и мягкое небо), или изолированные расщелины неба, и те, которые включают в себя первичное небо — т. е. сочетанные расщелины верхней губы и неба и изолированные расщелины верхней губы [4]. Такое разделение обосновано с точки зрения эмбриологии, поскольку первичное и вторичное небо форми-

руются независимо друг от друга. Кроме того, в семьях, где отмечено появление ВРН, не встречаются случаи ВРГН [1].

Хотя способ наследования ВРГН исследуется на протяжении многих лет, полученные результаты спорны. Не соответствие — вероятно результат исследования различных образцов используемых моделей. Действительно, исследуемые образцы иногда собирались из различных географических областей или из одного и того же региона, но включали пациентов с различным расовым и этническим происхождением. Также необъективны исследования, которые основаны на ограниченном количестве семейных слу-



чаев. Изучение ВРГН ограничено небольшим количеством представителей семей вследствие уменьшения числа индивидуумов в родословной (возможно, результат низкой пенетрации) и генетической гетерогенностью, характерной для ВРГН. Таким образом, убедительные результаты не могут быть достигнуты без изучения большого количества образцов.

Кроме того, описано влияние экологических факторов, например дыма, кортизона, или фенитоина на формирование порока [5]. Эти факторы могут иметь различное воздействие даже в однородных группах населения.

Большинство генетических исследований основано на изучении сегрегации, ассоциации и сцепленного анализа. При анализе сегрегации главная цель состоит в том, чтобы определить наиболее вероятную генетическую модель для данной болезни (т. е. определить, обусловлен ли этот порок доминантной, рецессивной, X-ассоциированной или полигенетической природой); таким образом, изучение сосредотачивается на способе наследования фенотипа в родословной. Анализ ассоциации и сцепленности служит для маркирования гена заболевания на хромосоме и дальнейшего использования генетических маркеров. Фактически ассоциация — типичное исследование случай — контроль, которое проверяет, может ли специфическая аллель исследованного локуса проявиться в более высокой частоте. При сцепленном анализе взаимодействия двух показателей (т. е. болезнь и генетический маркер) исследуется возможность определения их независимо друг от друга или вместе. В последнем случае генетический маркер и отвечающий за развитие заболевания участок на хромосоме находятся в непосред-

ственной близости. Сцепленный анализ вызывает предположение о модели передачи, объясняя наследование данной болезни в родословной (фенотип), и контроль модели, используя генетический маркер (генотип) [6]. Модель является прямой для простых менделевских характеристик, но достаточно трудна для сложных. В этих случаях используются альтернативные статистические методы, чтобы выполнить непараметрические сцепленные исследования без модели [7; 8].

### **ВРОЖДЕННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА**

Характер генетического влияния на этиологию несиндромных расщелин верхней губы и неба (называемых также орфациальными расщелинами) — проблема, которая до сих пор широко обсуждается и исследуется [9–12]. Ранние исследования не определяли менделевский тип наследования, следовательно, комплексное сегрегационное исследование нескольких популяций проводилось на отличающихся моделях. Однако некоторые исследователи предлагали многофакторную пороговую модель [1; 13], тогда как другие не подтвердили этой гипотезы [14]. Многие современные факты, основанные на сегрегационных исследованиях, доказывают правильность модели аутосомного основного наследования с многофакторным влиянием или без него [15–22]. Некоторые исследования поколений в семьях описывают различные повторения, вызванные аутосомно-доминантным типом наследования [18; 19]. При повторном исследовании повторяющихся моделей, полученных в семьях при изучении ВРГН, Mitchell и Risch обнаружили, что это врожденные дефекты, каждый с многофак-

торными характерными чертами или с полигенетическими моделями [23]. Позже эти данные были подтверждены фактами исследований, проведенных Farrall и соавторами [24].

В последние годы модели наследования широко обсуждались. Стало очевидным, что ВРГН — патология гетерогенная [12], и различные участки хромосом, такие как 1q, 2p, 4q, 6p, 14q, 17q и 19q, содержат локусы, отвечающие за развитие ВРГН. Так как этиология развития ВРГН комплексная, справедливо предположить, что эти локусы могли способствовать, в некотором смысле, мальформациям и влиять на достоверность результатов, полученных различными исследователями.

### **ИЗОЛИРОВАННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ НЕБА**

Тип наследования несиндромной расщелины неба все еще неясен, хотя в некоторых исследованиях отмечены множественные семейные случаи [25–28]. Fitzpatrick и Farrall [26], Christensen и Mitchell [25] выявили, что для подтверждения полученных данных полигенетическая модель с несколькими взаимодействующими локусами соответствует наиболее точно. Кроме того, Christensen и соавторы предположили, что расщелина, включающая твердое небо, и расщелина только мягкого неба — этиологически различны [25; 29].

В своих исследованиях Shiang и соавторы показали существенные взаимосвязи между аллелями трансформирующего фактора роста (TGF $\alpha$ ) и изолированной расщелиной неба [30]. Изучение взаимосвязи между TGF $\alpha$  и изолированной расщелиной неба проводилось и нами в группе итальянского населения, однако полученных данных пока недостаточно для окончательных выводов. Необходимо прове-



ритель, соответствует ли модель рецессивного непрерывного локуса предполагаемому участку в области 2q13, либо данный ген играет лишь модулирующую роль в развитии ВРГН. В данном аспекте представляют интерес работы Lidral и соавторов [31], Diehl и Ericsson [32], а также Forbes и соавторов [33] в исследовании изолированной расщелины неба.

Учитывая сложность генетики несиндромных расщелин ВРГН вследствие различий между ВРГН и ВРН, а также их гетерогенности по числу сцепленных генов, типу наследования и взаимодействию между факторами окружающей среды, мы считаем необходимым рассмотреть данные различных исследований: эпидемиологических, моделирования на животных, генетических, а также тестов *in vitro*.

**Эпидемиология.** Fouh-Andersen (1942) описал первое свидетельство того, что врожденные расщелины верхней губы и неба содержат значительный генетический компонент [3]. Fraser (1970) продемонстрировал, что механизмы формирования сочетанных расщелин верхней губы и/или неба и изолированных расщелин неба различны [1]. Результаты многочисленных исследований факторов, способствующих развитию орофациальных расщелин, приведены ниже.

**Алкоголь.** Алкогольная интоксикация в течение беременности является причиной эмбрионального алкогольного синдрома, который обуславливает задержку внутриутробного развития и значительное отставание в росте и развитии после рождения, а также дисморфизм лица. Недавно в ряде эпидемиологических исследований была показана роль алкоголя в развитии несиндромальных орофациальных расщелин. Werler и соавторы доказали, что употребление алко-

голя в период беременности в большей степени связано с риском развития ВРГН, чем других аномалий, включая мальформации ушей, лица, шеи [34]. Позже в работах Munger и соавторов было показано, что алкоголь повышает риск развития несиндромных ВРГН, в то время как не было выявлено достоверной взаимосвязи между употреблением алкоголя и развитием синдромных расщелин или ВРН [35]. Много позже Romitti и соавторы исследовали варианты аллелей для трех генов — TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ 3, и MSX1 — и их взаимодействие с двумя факторами, которые оказывали влияние на течение беременности: курение и употребление алкоголя [36]. Было установлено, что причина развития ВРГН и ВРН может не зависеть от влияния токсических агентов, однако наиболее значительно взаимодействие курения и употребления алкоголя и специфических вариантов аллелей.

Наиболее высок риск развития ВРН у детей с различиями аллелей локуса TGF $\beta$ 3 или MSX1 при употреблении матерью алкоголя. Оценивая риск, связанный с употреблением алкоголя в период беременности, можно сказать, что он высок для развития ВРГН, особенно среди детей с различиями аллелей в локусе MSX1. Shaw и Lammer, изучив взаимосвязь между количеством употребляемого алкоголя и риском развития орофациальных расщелин, отметили увеличение риска развития несиндромных и синдромных расщелин с увеличением количества употребляемого алкоголя в период гестации [37].

**Табакокурение.** При изучении роли табакокурения были получены несколько противоречивые данные, но не в отношении влияния табакокурения на развитие орофациальных расщелин, а в определении типа расщелины. Так, Shaw и

соавторы исследовали, в какой степени курение родителей до и в период зачатия связано с риском появления у потомства орофациальной расщелины [38]. Была также изучена роль генетических вариаций участка TGF $\alpha$  на взаимосвязь табакокурения и формирования орофациальной расщелины. Данные, полученные авторами, свидетельствуют, что табакокурение матери существенно увеличивает риск развития изолированных расщелин верхней губы и неба. Риск возникновения расщелин был связан с TGF $\alpha$  аллелью.

Wyszynski и соавторы (1997) выполнили математический анализ и обнаружили слабую, однако статистически существенную связь между материнским курением в течение первого триместра беременности и риском рождения ребенка с врожденной расщелиной верхней губы и неба [39].

Основываясь на популяционных исследованиях частоты ВРГН в Дании, Christensen и соавторы исследовали роль табакокурения и взаимосвязь с TGF $\alpha$  аллелью в этнически однородных группах [40]. Табакокурение было причиной умеренно повышенного риска сочетанных расщелин верхней губы и/или неба, но не влияло на риск развития изолированных расщелин неба. При этом, в отличие от данных, полученных Romitti и соавторами [36], генотип TGF $\alpha$  не был связан с какой-либо ВРГН, равно как не было обнаружено синергического эффекта с табакокурением.

Обширное популяционное исследование выполнили Lieff и соавторы [41]. Была дана оценка множеству факторов, потенциально участвующих в развитии расщелины, включая диету, дополнительное употребление фолиевой кислоты и семейный анамнез. Авторы выявили взаимосвязь между табакокурением и появлением детей с врожденными синдро-





мальными расщелинами верхней губы и/или неба.

Chung и соавторы, проанализировав данные о 3 891 494 новорожденных, занесенных в американскую национальную базу данных, начиная с 1996 г. [42], выявили взаимосвязь между количеством сигарет, выкуриваемых матерью в период беременности, и рождением ребенка с орофациальной расщелиной. Причем увеличение количества выкуриваемых сигарет сопровождалось значительным увеличением риска рождения ребенка с расщелиной.

Таким образом, воздействие курения на образование расщелины доказано и достаточно изучено.

**Фолиевая кислота.** У женщин, принимающих в период зачатия, витамины, содержащие фолиевую кислоту, доказано снижение риска рождения детей с орофациальными расщелинами [43]. Фолиевая кислота обычно используется для предотвращения врожденных дефектов производных хорды [44]. Hayes и соавторы не подтверждают мнение о протекторном действии фолиевой кислоты в период зачатия относительно риска рождения детей с орофациальными расщелинами [45]. И наоборот, дальнейшее подтверждение протекторной роли фолиевой кислоты было приведено Werler и соавторами [46]. Описаны статистически достоверные взаимосвязи между использованием фолиевой кислоты, начатым после зачатия, и снижением риска развития орофациальных расщелин.

Czeizel и соавторы представили данные, основанные на статистическом анализе в популяции, что высокие фармакологические дозы только фолиевой кислоты (6 мг/сут) в критический период развития первичного и вторичного неба эффективны для уменьшения формирования орофациальных расщелин [47]. Ежедневный

прием фолиевой кислоты в период зачатия в нормальной дозе (менее 1 мг/сут) не уменьшает вероятность формирования орофациальных расщелин.

Shaw и соавторы исследовали потенциальные связи, возникающие между детским TGF $\alpha$  генотипом, применением матерью мультивитаминов и риском развития в фенотипе орофациальных расщелин [48]. Сравнив детские гомозиготные TGF $\alpha$  генотипы, выявили повышенный риск развития ВРГН у детей с A2 генотипом (гомо- или гетерозиготным) и у детей, чьи матери не принимали поливитамины.

Метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР (MTHFR)) — ключевой фермент в метаболизме фоллатов и залог того, что использование матерью мультивитаминов с фолиевой кислотой в первом триместре беременности снижает риск орофациальных расщелин. Shaw и соавторы [49] предположили, что дети, гомозиготные по C677T MTHFR (МТГФР) аллели, подвержены риску развития ВРГН потому, что у них низкая активность фермента МТГФР. Это не означает снижения риска появления ВРГН среди гомозиготных детей по C677T генотипу и также не показывает взаимосвязи между рождением таких детей и приемом матерью мультивитаминов, и частотой ВРГН.

И, наконец, нами была показана высокая частота мутаций МТГФР у матерей детей с ВРГН в сравнении с пациентами контрольной группы [50].

Эти результаты доказывают влияние фоллатов на этиологию ВРГН.

**Стероиды.** Кортикостероиды — препараты неотложной помощи, применяемые для лечения различных состояний женщин репродуктивного возраста. Роль кортикостероидов в развитии орофациальных расщелин на моделях животных хорошо изучена. Послед-

ние исследования позволили установить связь между применением кортикостероидов женщинами в период зачатия (1 мес до и 3 мес после зачатия) и рождением ребенка с врожденными аномалиями. Carmichael и Shaw указали на повышение риска развития несиндромных ВРГН и ВРН [51]. Park-Wyllie и соавторы также продемонстрировали, что хотя преднизолон не оказывает выраженного тератогенного действия в терапевтических дозах [52], он повышает риск развития орофациальных расщелин при увеличении дозы, что соответствует данным, полученным при исследовании на животных.

**Антиконвульсанты.** Достаточно хорошо изучено и описано в литературе повышение риска появления врожденных дефектов при применении антиконвульсантов: гидантоинов, оксазолидиндионов и вальпроевой кислоты [53]. Все три группы этих лекарственных препаратов приводят к появлению ВРГН и других многообразных тяжелых эмбриопатий. Значительное увеличение рождения детей с ВРН было отмечено у матерей, принимавших бензодиазепины, тогда как увеличение риска рождения детей с сочетанными расщелинами и расщелиной верхней губы было незначительным [54]. Safra и Oakley доказали связь между ВРГН и применением диазепам в первом триместре беременности [55]. Czeizel изучал тератогенность бензодиазепинов в целом [56]. Несмотря на то, что диазепам обладает слабым тератогенным действием, доказанным на восприимчивых мышах при использовании больших доз, его влияние на развитие органов челюстно-лицевой области у человека, вероятно, незначительно или несущественно.

Хорошо известно, что женщины с эпилепсией подвержены риску появления потомства с орофациальными рас-



щелинами. Этот риск приписывается в большей мере тератогенному эффекту противоэpileптических препаратов. Другим фактором риска является эпилепсия как таковая либо лежащие в основе эпилепсии генетические дефекты [57].

В недавних исследованиях нами были показаны множественные взаимодействия между  $\beta 3$  рецепторами (ГАМКР  $\beta 3$ ) гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ВРГН [58]. Это дало повод предположить, что ген ГАМКР  $\beta 3$  связан с этим врожденным пороком. Мишенью бенздиазепинов является ГАМКР, но у наших пациентов не было отмечено неврологических заболеваний. В аналогичных исследованиях было показано, что ген ГАД1 (GAD1), который кодирует ГАМК-продуцирующий фермент, не связан с развитием ВРГН.

**Антикоагулянты.** Впервые причастность аспирина, принимаемого в течение первого триместра беременности, в развитии орофациальной расщелины была предположена Saxen [59]. Однако многочисленные последующие исследования на животных, а также эпидемиологические данные о ВРГН у человека не выявили прямого и очевидно неблагоприятного влияния аспирина на беременность и процесс формирования плода [60].

Таким образом, современные эпидемиологические исследования доказывают взаимосвязь между некоторыми факторами среды (алкоголь, курение, антиконвульсанты, стероиды), воздействующими на протяжении беременности, и риском развития орофациальных расщелин. С другой стороны, установлено защитное действие, оказываемое фолиевой кислотой. При этом не выявлено достоверной взаимосвязи между приемом аспирина и развитием ВРГН. Следует отметить, что, несмотря на очевидность приведенных дан-

ных, молекулярные механизмы, благодаря которым осуществляется воздействие рассмотренных факторов, остаются неизвестными.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fraser F. C. The genetics of cleft lip and cleft palate // *Am. J. Hum. Genet.* — 1970. — Vol. 22, N 3. — P. 336-352.
2. An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. I Epidemiological and frequency in relatives / C. Bonaiti-Pellie, M. L. Briard, J. Feingold, F. Demenais // *J. Med. Genet.* — 1982. — Vol. 11. — P. 374-377.
3. Fogh-Andersen P. Inheritance of harelip and cleft palate. — Copenhagen: Nyt nordisk forlag Arnold Busck, 1942. — 266 p.
4. Ferguson M. W. Palate development // *Development.* — 1988. — Vol. 103 Suppl. — P. 41-60.
5. Hanson J. W. Risk of the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsant with emphasis on the fetal hydantoin syndrome // *J. Pediatr.* — 1989. — Vol. 4. — P. 662-668.
6. Ott J. Analysis of Human Genetic Linkage. — 3<sup>rd</sup> edition. — Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999. — 382 p.
7. Spielman R. S., McGinnis R. E., Ewens W. J. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) // *Am. J. Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 52, N 3. — P. 506-516.
8. Weeks D. E., Lange K. The affected-pedigree-member method of linkage analysis // *Am. J. Hum. Genet.* — 1988. — Vol. 42, N 2. — P. 315-326.
9. Prescott N. J., Winter R. M., Malcolm S. Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects // *Ann. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 65, Pt. 6. — P. 505-515.
10. Genetics of nonsyndromic cleft lip and palate: a review of international studies and data regarding the Italian population / F. Carinci, F. Pezzetti, L. Scapoli et al. // *Cleft Palate Craniofac J.* — 2000. — Vol. 37, N 1. — P. 33-40.
11. Wyszynski D. F., Beaty T. H., Maestri N. E. Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited // *Cleft Palate Craniofac J.* — 1996. — Vol. 33, N 5. — P. 406-417.
12. Murray J. C. Face facts: genes, environment, and clefts // *Am. J. Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 57, N 2. — P. 227-232.
13. Carter C. O. Genetics of common single malformations // *Br. Med. Bull.* — 1976. — Vol. 32, N 1. — P. 21-26.

14. Cleft lip+/-cleft palate: an overview of the literature and an analysis of Danish cases born between 1941 and 1968 / M. Melnick, D. Bixler, P. Fogh-Andersen, P. M. Conneally // *Am. J. Med. Genet.* — 1980. — Vol. 6, N 1. — P. 83-97.

15. Ray A. K., Field L. L., Marazita M. L. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in west Bengal, India: evidence for an autosomal major locus // *Am. J. Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 52, N 5. — P. 1006-1011.

16. Cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China: evidence for an autosomal major locus / M. L. Marazita, D. N. Hu, M. A. Spence et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 51, N 3. — P. 648-653.

17. Complex segregation analysis of nonsyndromic cleft lip and palate / J. T. Hecht, P. Yang, V. V. Michels, K. H. Buetow // *Am. J. Hum. Genet.* — 1991. — Vol. 49, N 3. — P. 674-681.

18. De Paepe A. Dominantly inherited cleft lip and palate // *J. Med. Genet.* — 1989. — Vol. 26, N 12. — P. 794.

19. Dominantly inherited cleft lip and palate in two families / K. Temple, M. Calvert, D. Plint et al. // *J. Med. Genet.* — 1989. — Vol. 26, N 6. — P. 386-389.

20. Segregation analysis of cleft lip with or without cleft palate: a comparison of Danish and Japanese data / C. S. Chung, D. Bixler, Watanabe T. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1986. — Vol. 39, N 5. — P. 603-611.

21. Marazita M. L., Spence M. A., Melnick M. Major gene determination of liability to cleft lip with or without cleft palate: a multiracial view // *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol. Suppl.* — 1986. — Vol. 2. — P. 89-97.

22. Marazita M. L., Spence M. A., Melnick M. Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Danish kindreds // *Am. J. Med. Genet.* — 1984. — Vol. 19, N 1. — P. 9-18.

23. Mitchell L. E., Risch N. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis // *Am. J. Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 51, N 2. — P. 323-332.

24. Farrall M., Holder S. Familial recurrence-pattern analysis of cleft lip with or without cleft palate // *Am. J. Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 50, N 2. — P. 270-277.

25. Christensen K., Mitchell L. E. Familial recurrence-pattern analysis of nonsyndromic isolated cleft palate — Danish Registry study // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 58, N 1. — P. 182-190.



26. FitzPatrick D., Farrall M. An estimation of the number of susceptibility loci for isolated cleft palate // *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* — 1993. — Vol. 13, N 4. — P. 230-235.
27. Shields E. D., Bixler D., Fogh-Andersen P. Cleft palate: a genetic and epidemiologic investigation // *Clin. Genet.* — 1981. — Vol. 20, N 1. — P. 13-24.
28. Woolf C. M., Woolf R. M., Broadbent T. R. A genetic study of cleft lip and palate in Utah // *Am. J. Hum. Genet.* — 1963. — Vol. 15. — P. 209-215.
29. Christensen K., Fogh-Andersen P. Etiological subgroups in non-syndromic isolated cleft palate. A genetic-epidemiological study of 52 Danish birth cohorts // *Clin. Genet.* — 1994. — Vol. 46, N 5. — P. 329-335.
30. Association of transforming growth-factor alpha gene polymorphisms with nonsyndromic cleft palate only (CPO) / R. Shiang, A. C. Lidral, H. H. Ardinger et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 53, N 4. — P. 836-843.
31. Association of MSX1 and TGFβ3 with nonsyndromic clefting in humans / A. C. Lidral, P. A. Romitti, A. M. Basart et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 63, N 2. — P. 557-568.
32. Diehl S. R., Erickson R. P. Genome scan for teratogen-induced clefting susceptibility loci in the mouse: evidence of both allelic and locus heterogeneity distinguishing cleft lip and cleft palate // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1997. — Vol. 94, N 10. — P. 5231-5236.
33. Refined mapping and YAC contig construction of the X-linked cleft palate and ankyloglossia locus (CPX) including the proximal X-Y homology breakpoint within Xq21.3 / S. A. Forbes, L. Brennan, M. Richardson et al. // *Genomics.* — 1996. — Vol. 31, N 1. — P. 36-43.
34. Maternal alcohol use in relation to selected birth defects / M. M. Werler, E. J. Lammer, L. Rosenberg, A. A. Mitchell // *Am. J. Epidemiol.* — 1991. — Vol. 134, N 7. — P. 691-698.
35. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects / R. G. Munger, P. A. Romitti, S. Daack-Hirsch // *Teratology.* — 1996. — Vol. 54, N 1. — P. 27-33.
36. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts / P. A. Romitti, A. C. Lidral, R. G. Munger // *Teratology.* — 1999. — Vol. 59, N 1. — P. 39-50.
37. Shaw G. M., Lammer E. J. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts // *J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 134, N 3. — P. 298-303.
38. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants / G. M. Shaw, C. R. Wasserman, E. J. Lammer et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 58, N 3. — P. 551-561.
39. Wyszynski D. F., Duffy D. L., Beaty T. H. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 1997. — Vol. 34, N 3. — P. 206-210.
40. Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal smoking: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994 / K. Christensen, J. Olsen, B. Norgaard-Pedersen et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 149, N 3. — P. 248-255.
41. Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns / S. Lieff, A. F. Olshan, M. Werler et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 150, N 7. — P. 683-694.
42. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate / K. C. Chung, C. P. Kowalski, H. M. Kim et al. // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2000. — Vol. 105, N 2. — P. 485-491.
43. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally / G. M. Shaw, E. J. Lammer, C. R. Wasserman et al. // *Lancet.* — 1995. — Vol. 346, N 8972. — P. 393-396.
44. Czeizel A. E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327, N 26. — P. 1832-1835.
45. Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts / C. Hayes, M. M. Werler, W. C. Willett, A. A. Mitchell // *Am. J. Epidemiol.* — 1996. — Vol. 143, N 12. — P. 1229-1234.
46. Multivitamin supplementation and risk of birth defects / M. M. Werler, C. Hayes, C. Louik et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 150, N 7. — P. 675-682.
47. Czeizel A. E., Timar L., Sarkozi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts // *Pediatrics.* — 1999. — Vol. 104, N 6. — P. e66.
48. Infant TGF-alpha genotype, orofacial clefts, and maternal periconceptional multivitamin use / G. M. Shaw, C. R. Wasserman, J. C. Murray, E. J. Lammer // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 1998. — Vol. 35, N 4. — P. 366-370.
49. Infant C677T mutation in MTHFR, maternal periconceptional vitamin use, and cleft lip / G. M. Shaw, R. Rozen, R. H. Finnell // *Am. J. Med. Genet.* — 1998. — Vol. 80, N 3. — P. 196-198.
50. C677T variant form at the MTHFR gene and CL/P: a risk factor for mothers? / M. Martinelli, L. Scapoli, F. Pezzetti et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 98, N 4. — P. 357-360.
51. Carmichael S. L., Shaw G. M. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies // *Am. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 86, N 3. — P. 242-244.
52. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies / L. Park-Wyllie, P. Mazzotta, A. Pastuszek et al. // *Teratology.* — 2000. — Vol. 62, N 6. — P. 385-392.
53. Gorlin R. J., Cohen M., Levin S. Syndromes of the Head and Neck. — 3rd edition. — N. Y.: Oxford University Press, 1990. — 977 p.
54. Saxen I. Associations between oral clefts and drugs taken during pregnancy // *Int. J. Epidemiol.* — 1975. — Vol. 4, N 1. — P. 37-44.
55. Safra M. J., Oakley G. P. Jr Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam // *Lancet.* — 1975. — Vol. 2, N 7933. — P. 478-480.
56. Czeizel A. Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepine drugs in Hungary // *Reprod. Toxicol.* — 1988. — Vol. 1, N 3. — P. 183-188.
57. Durner M., Greenberg D. A., Delgado-Escueta A. V. Is there a genetic relationship between epilepsy and birth defects? // *Neurology.* — 1992. — Vol. 42, N 4, Suppl 5. — P. 63-67.
58. Linkage disequilibrium between GABRB3 gene and nonsyndromic familial cleft lip with or without cleft palate / L. Scapoli, M. Martinelli, F. Pezzetti et al. // *Hum Genet.* — 2002. — Vol. 110, N 1. — P. 15-20.
59. Saxen I. Prolonged in vitro closure of the mouse secondary palate by salicylates // *Scand. J. Dent. Res.* — 1975. — Vol. 83, N 1. — P. 202-208.
60. Corby D. G. Aspirin in pregnancy: maternal and fetal effects // *Pediatrics.* — 1978. — Vol. 62, N 5. Pt. 2. Suppl. — P. 930-937.



А. Ю. Губський

# СТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ СИГНАЛЬНИХ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ РЕКОМБІНАЦІЇ ТРЬОХ ТИПІВ V-, D-, J-СЕГМЕНТІВ ГЕНІВ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ І Т-КЛІТИННИХ РЕЦЕПТОРІВ ЛЮДИНИ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса

## Вступ

У структурі нативних генів імуноглобулінів (IG) і Т-клітинних рецепторів (TCR) клітин зародкової лінії виділяють три типи V-, D-, J-сегментів: функціональні (F), псевдогени (P) і утримуючі мінорні дефекти (ORF) [1]. Сигнальні послідовності рекомбінації (RSS) функціональних сегментів ефективно розпізнаються білками V(D)J-рекомбінантного комплексу. Тому в перебудованих IG і TCR генах зрілих В- і Т-лімфоцитів сегменти такого типу входять до складу району, що кодує ділянку антигензв'язувального центру білкового ланцюга антитіл і мембранних рецепторів. У псевдогенів і ORF-сегментів послідовності RSS можуть бути дефекти на рівні поодиноких або комплексних нуклеотидних замін, які здатні зменшити або виключити можливість ефективного ендонуклеазного розщеплення ДНК під час рекомбінації. Поліморфізм нуклеотидного складу гептамерів і наномерів RSS є властивим також і для функціональних сегментів [2]. Проте відомо, що їх рекомбінаційний потенціал є значно вищим, ніж у двох інших типів сегментів. Це твердження є постулатом, проте нині не базується на точних кількісних даних, одержаних при порівнянні всіх існуючих в IG і TCR генах канонічних і поліморфних гептамер-наномерних пар. Описаний у літературі аналіз послідовностей ДНК-мішеней системи V(D)J-

рекомбінації IG і TCR генів миші зводився переважно до загальної кількісної оцінки рівня консервативності окремих нуклеотидних позицій гептамерів, спейсерів і наномерів і не порівнював RSS трьох різних типів сегментів [3]. Тому існуюча точка зору все ж залишається без точного кількісного виразу. До того ж особливості нуклеотидного складу гептамерів і наномерів RSS людини освітлені не повністю.

Дослідження особливостей структурної організації ДНК-мішеней системи V(D)J-рекомбінації є важливим етапом у розумінні природи ефективних перебудов V-, D-, J-сегментів IG і TCR генів клітин-попередників В- і Т-лімфоцитів.

**Мета** роботи: порівняти нуклеотидний склад усіх існуючих гептамер-наномерних пар у відомих V-, D-, J-сегментах IG і TCR генів людини, кількісно оцінити та доповнити існуючі уявлення про особливості поліморфізму RSS.

## Матеріали та методи дослідження

У роботі використано первинну структуру ДНК генів важкого,  $\kappa$ -,  $\lambda$ - ланцюгів імуноглобулінів (IGH, IGK, IGL) і  $\alpha$ -,  $\delta$ -,  $\gamma$ -,  $\beta$ - ланцюгів Т-клітинних рецепторів (TCRA, TCRD, TCRG, TCRB) людини. Анотовані послідовності ДНК зазначених генів узяті з сайту електронної біологічної бази даних Entrez. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez/>). У використаному джерелі нуклеотидні послідовності

позначені такими номерами: NG\_001019, NG\_000834, NG\_000833, NG\_000002, NG\_001332, NG\_001336 і NG\_001333.

Пошук сигнальних послідовностей рекомбінації в зазначених генах проведено відповідно до відомих критеріїв гептамерів, спейсерів і наномерів [2–5]. Нуклеотидні позиції, за якими найчастіше відбуваються заміни основ у поліморфних структурах, визначено на підставі зміни частот зустрічальності канонічних нуклеотидів послідовностей CACAGTG і ACAAAAACC.

## Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що в літературі й електронних біологічних базах даних не для всіх V-, D- і J-сегментів IG і TCR генів людини описана структура сигнальних послідовностей рекомбінації. До того ж, у деяких з них невірно ідентифіковані послідовності гептамерів, спейсерів і наномерів. Тому, аналізуючи таке джерело даних, неможливо вірогідно й повно оцінити особливості нуклеотидного складу структурних елементів RSS. Тому нами використано анотовану первинну структуру ДНК усіх трьох із чотирьох відомих IG і TCR генів людини, щоб самостійно встановити послідовності ДНК-мішеней системи V(D)J-рекомбінації.

Внаслідок проведеного дослідження у 325 функціональних V-, D-, J-сегментів, а також у 151 псевдогена й 39 сегментів,



**Кількісна оцінка структурного поліморфізму гептамерів і наномерів RSS трьох типів V-, D-, J-сегментів IG і TCR генів людини**

Елементи RSS	Загальна кількість	Канонічні	Поліморфні	Кількість нуклеотидних замін у поліморфних гептамерах і наномерах				
				1	2	3	4	5
Гептамери (F)	353	202 (57 %)	151 (43 %)	93 (62 %)	45 (30 %)	8 (5 %)	5 (3 %)	0
Наномери (F)	353	44 (12 %)	309 (88 %)	126 (41 %)	99 (32 %)	57 (18 %)	26 (8 %)	1 (<1 %)
Гептамери (ORF)	43	12 (28 %)	31 (72 %)	14 (45 %)	13 (42 %)	4 (13 %)	0	0
Наномери (ORF)	43	8 (19 %)	35 (81 %)	17 (49 %)	10 (29 %)	5 (14 %)	3 (8 %)	0
Гептамери (P)	151	59 (39 %)	92 (61 %)	41 (44 %)	32 (35 %)	18 (20 %)	1 (1 %)	0
Наномери (P)	151	8 (5 %)	143 (95 %)	49 (34 %)	46 (32 %)	34 (24 %)	8 (6 %)	6 (4 %)

*Примітка.* У табл. 1 і 2: гептамери й наномери RSS функціональних сегментів, псевдогенів і сегментів із меншими дефектами позначені як F, P і ORF відповідно.

які мають мінорні дефекти, нами виявлено відповідно 353, 151 і 43 сигнальні послідовності рекомбінацій. Детально вивчивши кожну групу послідовностей, зроблено такі висновки про характер поліморфізму їхніх структурних елементів.

Із 353 гептамерів функціональних сегментів тільки 202 (57 %) відповідають канонічним послідовностям САСАГТГ. Решта є поліморфними структурами, серед яких домінують послідовності з заміною будь-якої однієї основи (із семи можливих) у нуклеотидному ланцюгу. У цілому кількість нуклеотидних замін у гептамерах функціональних сегментів може досягати чотирьох (табл. 1). Найчастіше трапляються такі поліморфні послідовності: СACTGTG, САСАГСС, САСАГСГ і САСААТГ — відповідно 19, 18, 16 і 13 разів. Гептамери інших 45 типів виявляються у структурі RSS із меншою частотою. Із них 28 послідовностей — лише одноразово.

Нами виявлено, що більшість усіх спостережуваних нуклеотидних замін у поліморфних гептамерах сегментів F-типу відбувається в останніх чотирьох позиціях консенсусу САСАГТГ. На вказаних ділянках канонічні основи трапляються лише із частотою 69, 69, 56 і 61 % відповідно (табл. 2). Такі заміни, як правило, не виключають ефек-

**Частота зустрічальності канонічних нуклеотидів у поліморфних послідовностях гептамерів і наномерів RSS трьох типів V-, D-, J-сегментів IG і TCR генів людини, %**

Гептамери	Канонічні нуклеотиди							Наномери	Канонічні нуклеотиди								
	С	А	С	А	Г	Т	Г		А	С	А	А	А	А	А	С	С
F	98	99	99	69	69	56	61	F	66	92	78	39	90	98	91	81	70
ORF	90	90	87	52	90	58	65	ORF	71	89	89	43	89	100	91	83	63
P	89	79	75	75	78	60	66	P	80	86	80	48	87	89	85	78	72

тивного розщеплення ДНК білками V(D) J-рекомбінантного комплексу. Як відомо, ефективність стрімко знижується (або повністю зникає) за будь-яких нуклеотидних замін у перших трьох позиціях гептамеру [4]. Проте в 6 (1,5 %) унікальних V-, D-, J-сегментах, які, як правило, виявляються на перебудованих VJ- або VDJ-ділянках IG і TCR генів зрілих B- і T-лімфоцитів, гептамери RSS несуть саме такі дефекти.

Відомо, що структура наномерів RSS, на відміну від гептамерів, менш консервативна. Нами встановлено, що тільки 44 (12 %) наномери функціональних сегментів відповідають канонічній послідовності АСААААСС. У їхніх поліморфних аналогах кількість нуклеотидних замін може досягати п'яти (див. табл. 1). Загальна ж кількість знайдених нами унікальних типів поліморфних структур дорівнює 117. Із них найбільш поширені послідовності АСАСААСС,

АСАТAAСС, АСAGAAСС і ТСАGAAСС, які трапляються 32, 18, 16 і 11 разів.

Заміни основ можуть відбуватися в усіх позиціях наномера. Проте найменшою мірою в канонічній послідовності АСААААСС вони зачіпають п'ятий, шостий і сьомий аденін (AAA), а також другий цитозин (див. табл. 2). Відомо, що будь-які заміни в полі-А ділянці дуже знижують спорідненість між ДНК-субстратом і ферментним комплексом, впливаючи на ефективність рекомбінації [4; 5]. У 58 (16 %) RSS функціональних V-, D-, J-сегментів у структурі наномерів знайдено саме такі заміни, тому їх рекомбінаційна активність ймовірно знижена. Тільки у 30 RSS гептамер-наномерні пари подано канонічними послідовностями САСАГТГ і АСААААСС.

Якісна і кількісна оцінка характеру нуклеотидних замін, які наявні в гептамерах і наномерах RSS псевдогенів і сегментів, що містять мінорні де-



Таблиця 3

Кількість різних типів спейсерів, виявлених у структурі RSS трьох типів V-, D-, J-сегментів IG і TCR генів людини

Типи сегментів	Довжини спейсерів, н. о.														Загальна кількість спейсерів
	11	12	13	14	15	16	17	19	20	21	22	23	24	25	
F	2	158	1	1	0	0	1	0	0	1	22	164	2	1	353
ORF	0	26	0	0	0	0	0	1	0	1	0	14	1	0	43
P	4	26	2	0	2	1	1	2	4	4	18	73	9	5	151

Примітка. Функціональні сегменти, псевдогени і сегменти з мінорними дефектами позначені як F, P і ORF відповідно.

фекти, наведена в табл. 1 і 2. У структурі RSS таких типів сегментів зростає кількість поліморфних послідовностей гептамерів і наномерів. У псевдогенів значно частіше (у чотири рази), ніж у RSS функціональних сегментів виявляються гептамери, що містять заміни відразу трьох канонічних основ. Виявлено, що заміни в перших трьох позиціях гептамерів і полі-А ділянки наномерів псевдогенів спостерігаються набагато частіше. Проте близько 50 % RSS псевдогенів позбавлені таких дефектів, а 6 є канонічними гептамерами і наномерами.

Спейсерна ділянка RSS відокремлює гептамер від наномера і дорівнює 12 ( $\pm 1$ ) або 23 ( $\pm 1$ ) нуклеотидам [6]. Ми виявили, що поліморфізм довжини такої ділянки може перевищувати  $\pm 1$  нуклеотид. У V-, D-, J-сегментів різних типів можуть траплятися 14-, 15-, 16-, 17-, 19-, 20-, 21- і 25-спейсерні RSS (табл. 3). Найчастіше вони виявляються у RSS псевдогенів.

### Висновки

Проведене дослідження засвідчує, що сигнальні послідовності рекомбінації функціональних V-, D-, J-сегментів, а також псевдогенів і ORF-сегментів — вельми поліморфні структури. Тільки невелика частина RSS є парюю канонічних гептамерів і наномерів.

Оскільки всі функціональні V-, D-, J-сегменти IG і TCR

генів людини успішно перебудовуються під час V(D) J-рекомбінації, це дозволяє стверджувати, що значний структурний поліморфізм RSS не перешкоджає ефективному ендонуклеазному розщепленню ДНК. В умовах *in vivo* рекомбінація можлива навіть тоді, коли нуклеотидні заміни спостерігаються у функціонально важливих позиціях гептамерів і наномерів RSS. Отже, система V(D)J-рекомбінації не виявляє високої специфічності до ДНК-субстрату.

Не дивлячись на те, що в цілому встановлені у результаті дослідження профіль і характер нуклеотидних замін у RSS псевдогенів і ORF-сегментів свідчать про знижений рекомбінаційний потенціал, вважаємо, що в клітинах-попередниках B- і T-лімфоцитів деяка їх частина здатна ефективно перебудовуватися, утворюючи VJ- або VDJ-ділянки, що кодують антигензв'язувальну ділянку білкового ланцюга антитіл і T-клітинних рецепторів, оскільки їх поліморфні гептамери і наномери RSS позбавлені істотних дефектів і є аналогами відомих гептамерів і наномерів RSS сегментів F-типу. Оскільки у первинній структурі ДНК таких сегментів наявні різноманітні дефекти (стоп-кодони, дефекти сайтів сплайсингу тощо), трансляція мРНК не приводить до синтезу функціонального білкового продукту, тому в результаті подальшої позитив-

ної селекції клітини з такими перебудовами гинуть унаслідок апоптозу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *The human immunoglobulin heavy variable genes* / N. Pallaresa, S. Lefebvre, V. Conteta, et al. // *Exp. Clin. Immunogenet.* — 1999 — Vol. 16. — P. 36-60.
2. Swanson P. C. The bounty of RAGs: recombination signal complexes and reaction outcomes // *Immunological Reviews.* — 2004. — Vol. 200. — P. 90-114.
3. *Identification and utilization of arbitrary correlations in models of recombination signal sequences* / L. G. Cowell, M. Davila, T. B. Kepler et al. // *Genome Biology.* — 2002. — Vol. 3. — P. 25-45.
4. *Essential residues in V(D)J recombination signals* / Y. Akamatsu, N. Tsurushita, F. Nagawa et al. // *The Journal of Immunology.* — 1994. — Vol. 153. — P. 4520-4529.
5. Yu K., Taghva A., Lieber M. R. The cleavage efficiency of the human immunoglobulin heavy chain Vh elements by the RAG complex // *The J. of Biol. Chemistry.* — 2002. — Vol. 277. — P. 5040-5046.
6. Ramsden D. A., Baetz K., Wu G. E. Conservation of sequence in recombination signal sequence spacers // *Nucleic Acids Research.* — 1994. — Vol. 22. — P. 1785-1796.



Є. Є. Латишев

## СЕМІОТИЧНИЙ ДИФЕРЕНЦІАЛ КАДРОВОГО ПОТЕНЦІАЛУ КАФЕДР СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-методичний центр сімейної медицини Укрмедпатентінформу  
Міністерства охорони здоров'я України

Відомо, що завдяки історичним, політичним, економічним і соціальним умовам, кожна країна має специфічні відмінності здійснення кадрової політики в секторі охорони здоров'я [1].

Що стосується вищої освіти, то її у всьому світі розглядають як провідний фактор соціального та економічного прогресу. Будь-які зміни у медичній освіті мають починатися з визначення способів підвищення ефективності та забезпечення якості цього процесу, що дозволяє розрахувати як необхідні організаційні, так і матеріальні ресурси щодо підвищення цієї складової підготовки фахівців [2].

Крім того, важливим сегментом якісної підготовки лікарів є високий рівень кваліфікації співробітників кафедри. Однак сьогодні ще залишається складним питання підготовки викладачів для навчання сімейних лікарів, що неодноразово обговорювалось у наукових публікаціях як вітчизняними, так і закордонними авторами [3–6]. Також висловлюється громадська думка існування важливої передумови якісного навчання лікарів, а саме: високий рівень кваліфікації співробітників кафедр та обов'язкова наявність підготовки і сертифіката зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина» [8; 9].

Незважаючи на те, що в Україні створено та функціонує певна кількість кафедр сімейної медицини, досі ще не вирішені організаційні питання, а саме: структурної конфігурації, оптимального кількісного та

якісного складу фахівців, ресурсного забезпечення, науково-методичної комплементативності їх діяльності тощо. Крім того, аналіз існуючої системи підготовки спеціалістів «загальної практики — сімейної медицини» виявив недоліки, пов'язані, в першу чергу, зі складністю організації, координації та уніфікації навчального процесу [7].

Варто додати, що вчені також вивчали науково-дослідну діяльність кафедр вищих медичних навчальних закладів, зокрема сімейної медицини, за результатами чого були визначені організаційні проблеми у виконанні актуальних наукових напрямів [10–12].

Однак у вітчизняних наукових виданнях зовсім не висвітлюються результати інтегральної оцінки діяльності кафедр сімейної медицини в Україні та їх кадрових ресурсів.

Крім того, сьогодні на виконання державної кадрової політики зростає попит на підготовку випереджаючими темпами лікарів загальної (сімейної) практики, що передбачає швидке пристосування існуючих ресурсів кафедр сімейної медицини, і в першу чергу кадрових, до потреб практичної охорони здоров'я.

Для запобігання дисторсійним наслідкам цей процес потребує ретельного наукового обґрунтування, тому метою нашої роботи є дослідження кадрового потенціалу та окремих питань організації діяльності кафедр сімейної медицини за комплексом різноманітних ознак і властивостей, тобто проведення семіотичного диференціалу (з грец. *semeion* —

знак, ознака; з лат. *differentia* — різниця, відмінність) зазначених структур, який спрямовано на підвищення його якісної складової та розробку рекомендацій щодо удосконалення підготовки лікарів загальної (сімейної) практики.

### Матеріали та методи дослідження

Як джерельна база було використано матеріали Науково-методичного центру сімейної медицини щодо діяльності кафедр сімейної медицини вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації та закладів післядипломної освіти станом на 01.01.05. До дослідження залучено викладачів кафедр сімейної медицини (n=215), що робить отримані результати максимально валідними. Крім того, нами було проведено разове пілотажне соціологічне дослідження, в якому взяли участь 123 викладачі вищих медичних навчальних закладів (ВМНЗ), а саме: Запорізького ДМУ, Кримського ДМУ ім. С. І. Георгієвського, Львівського НМУ ім. Данила Галицького, НМУ ім. О. О. Богомольця, Української медичної стоматологічної академії (Полтава), Харківського ДМУ, Запорізької, Київської та Харківської МАПО. Для дослідження використані 123 анкети (допущено до обробки 119). Анкета складалась із 33 запитань, з яких 5 характеризували респондента, 17 відкритих запитань і 11 закритих, які стосувалися навчального процесу та програми підготовки лікарів.

Дослідження та оцінка стану кадрових ресурсів здійс-



новалися за допомогою методів структурно-логічного аналізу, історичної аналогії, експертних оцінок. Для розробки системи організації діяльності та управління кадровими ресурсами кафедр сімейної медицини використовувалися методи системного підходу й аналізу, а також аналітико-синтетичний, статистичний і метод факторного аналізу. Як структурно-логічна схема дослідження була використана така триада:

— **структура та ресурси** (система організації роботи; людські ресурси);

— **процес** (діяльність щодо підготовки кадрів та їх методичне забезпечення);

— **результат** (соціологічне дослідження щодо удосконалення навчальних програм для фахівців зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина»).

### Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі нами було проведено комплексне дослідження організації діяльності та кадрового складу кафедр сімейної медицини.

Дослідження системи навчальних ресурсів щодо підготовки лікарів загальної (сімейної) практики в Україні здійснено на 20 кафедрах сімейної медицини, з яких 19 кафедр у структурі 17 ВМНЗ, з них 2 кафедри є філіями Вінницького НМУ ім. М. І. Пирогова; і 1 кафедра факультету післядипломної освіти навчального закладу Міністерства освіти і науки України (Ужгородський НУ).

Встановлено, що більшість кафедр сімейної медицини історично трансформовані з кафедр терапевтичного профілю та розташовані на базі лікувально-профілактичних закладів госпітального типу, що перешкоджає здійсненню навчального процесу в реальних умовах роботи лікаря загальної (сімейної) практики.

Крім того, існують проблемні питання щодо організації сумісної комплексної роботи кафедр сімейної медицини та інших кафедр, де здійснюється навчання фахівців. Ці проблеми стосуються як опанування теоретичними знаннями, так, переважно, і практичними навичками. Тому, на вимогу часу, потрібна нова конфігурація організаційно-функціональних структур у ВМНЗ, наприклад, факультет сімейної медицини.

У двох ВМНЗ (Запорізькій МАПО та Харківській МАПО) вже започатковано такий напрямок підготовки фахівців і відкрито факультети сімейної медицини, що, на нашу думку, посилить еволюційне оновлення системи підготовки фахівців для задоволення сучасних потреб розвитку інституції сімейної медицини.

Варто додати, що загальна кількість кадрового потенціалу співробітників кафедр сімейної медицини збільшилась на 22 % порівняно з 2004 р. і становить 215 осіб. Середня кількість працюючих фахівців на одній кафедрі дорівнює  $(10,8 \pm 4,4)$  осіб. Більш численні колективи кафедр Одеського ДМУ, Львівського НМУ ім. Данила Галицького, НМУ ім. О. О. Богомольця, Ужгородського НУ. Найменша кількість працівників на кафедрах Дніпропетровської ДМА, Запорізького ДМУ, Луганського ДМУ (табл. 1).

Більшість викладачів кафедр — жінки (54 %), середній вік яких  $(47,0 \pm 5,1)$  року, чоловіки становлять меншу частку, їх середній вік дорівнює  $(50,7 \pm 7,4)$ , а середній вік викладачів незалежно від статі становить  $(48,2 \pm 4,6)$  року. Слід зазначити, що найбільш «молоді» за віком колективи викладачів кафедр Луганського  $(38,0 \pm 2,8)$  і Харківського ДМУ  $(39,0 \pm 3,0)$ , а на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького НМУ ім. М. І. Пирогова (Хмельниць-

кий) працюють найдосвідченіші викладачі  $(58,0 \pm 4,4)$ .

За результатами дослідження наукового та навчального потенціалу кафедр встановлено, що майже кожний п'ятий викладач має науковий ступінь доктора медичних наук (18 %), а більше половини — кандидата медичних наук (62 %), що свідчить про зосередженість на кафедрах сімейної медицини потужного наукового потенціалу (рис. 1). При диференціації кадрових ресурсів за окремими кафедрами встановлено, що за середньостатистичними даними ступінь доктора медичних наук мають  $(1,9 \pm 0,9)$  викладачів, кандидата медичних наук  $(6,7 \pm 2,6)$ ; науковий потенціал кафедри виглядає так: професори  $1,9 \pm 1,0$ , доценти  $4,3 \pm 2,3$ , асистенти  $4,9 \pm 3,1$  (рис. 2).

До речі, при достатній науковій та викладацькій дисперсії тільки близько третини (39,2 %) викладачів мають спеціалізацію з сімейної медицини. На жаль, жоден викладач кафедр сімейної медицини Вінницького НМУ (Житомир), Донецького ДМУ, Запорізького ДМУ, Запорізької МАПО, Тернопільського ДМУ ім. І. Я. Горбачевського та Харківського ДМУ взагалі не має спеціалізації з сімейної медицини, тимчасом як викладачі Дніпропетровської ДМА та Кримського ДМУ ім. С. І. Георгієвського стовідсотково пройшли спеціалізацію з сімейної медицини.

При аналізі причинно-наслідкових зв'язків недостатнього рівня підготовки викладачів зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина» встановлено, що наявність спеціалізації не залежить від їх віку або географії, але простежується зв'язок зі статтю викладача. Кафедри, на яких переважають жінки в 2–3 рази, мають 78 % викладачів-спеціалістів з сімейної медицини, а перевага жінок в 4–5 разів зу-





Структура кадрового потенціалу кафедр сімейної медицини

Назва ВМНЗ	Разом	Чоловіки	Жінки	Середній вік викладачів	Д. м. н.	К. м. н.	Професори	Доценти	Асистенти	Викладачі, що мають спеціалізацію з ЗПСМ, %
Буковинський ДМУ	9	3	6	49	2	5	2	4	3	78
Кримський ДМУ ім. С. І. Георгієвського	15	4	11	46	3	8	3	6	6	100
Вінницький НМУ ім. М. І. Пирогова	7	4	3	46	2	5	1	3	3	57
Кафедра сімейної медицини ФПО (Хмельницький)	15	6	4	58	2	10	2	8	5	20
Кафедра ЗПСМ (Житомир)	8	5	3	52	1	6	-	-	8	0
Дніпропетровська ДМА	5	0	5	52	1	4	1	1	3	100
Донецький ДМУ	11	5	6	49	2	6	2	5	4	0
Запорізький ДМУ	5	2	3	53	1	4	-	2	3	0
Запорізька МАПО	7	2	5	45	2	3	2	1	4	0
Івано-Франківський ДМУ	13	3	3	52	5	6	5	4	4	23
Київська МАПО ім. П. Л. Шупика	7	1	6	49	2	5	2	4	1	86
НМУ ім. О. О. Богомольця	17	7	10	48	1	8	1	2	14	35
Луганський ДМУ	5	2	3	38	1	4	1	1	3	20
Львівський НМУ ім. Данила Галицького	17	4	10	45	2	7	2	4	11	41
Одеський ДМУ	18	4	14	52	2	14	2	9	7	78
УМСА	9	4	5	45	1	8	1	6	2	67
Тернопільський ДМУ ім. І. Я. Горбачевського	9	3	6	51	3	6	3	4	2	0
Харківський ДМУ	13	6	7	39	2	9	2	6	5	0
Харківська МАПО	8	4	4	47	1	5	1	4	3	25
Ужгородський НУ (ФПО)	17	10	7	47	2	10	2	7	6	53
<b>УСЬОГО</b>	<b>215</b>	<b>79</b>	<b>121</b>	<b>48</b>	<b>38</b>	<b>133</b>	<b>35</b>	<b>81</b>	<b>97</b>	<b>40,9</b>

мовлює 86–100 % спеціалізації з сімейної медицини.

На другому етапі дослідження було проведено аналіз деяких кваліметричних параметрів освітньої та наукової діяльності викладачів кафедр сімейної медицини: кількості та географії підготовлених лікарів, методичного забезпечення процесу розвитку інституції сімейної медицини та наукової діяльності. Нами встановлено, що за 2004 р. було підготовлено на 25 % більше лікарів ЗПСМ, ніж у попередньому році. Спостерігається тенденція до зростання питомої ваги



Рис. 1. Структура викладачів кафедр сімейної медицини за посадою

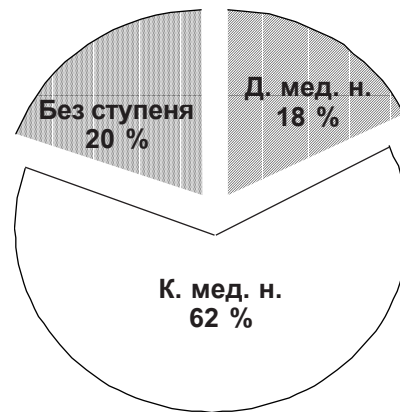


Рис. 2. Структура професорсько-викладацького складу кафедр за науковими ступенями



лікарів, підготовлених шляхом спеціалізації (рис. 3).

Крім того, встановлено збільшення порівняно з 2003 р. співвідношення підготовлених лікарів ЗПСМ до кількості викладачів кафедр. Якщо у 2003 р. середня кількість підготовлених за рік лікарів ЗПСМ була 5,6 на 1 викладача, то в 2004 р. вона вже становила 7,8. За диференційною оцінкою навчальної діяльності кафедр Буковинського ДМУ, Запорізької

МАПО та Харківської МАПО встановлено, що кількість лікарів на 1 викладача становить 15–20, тимчасом як на кафедрах Вінницького НМУ ім. М. І. Пирогова та Харківського ДМУ за 2004 р. цей показник становить лише 0,4–0,7.

Особливою ознакою навчальної діяльності окремих кафедр сімейної медицини є підготовка лікарів ЗПСМ не лише для області, в якій розташований ВМНЗ, а й для

інших областей, які не мають власного ВМНЗ, або «своя» кафедра не може задовольнити всі потреби в підготовці лікарів ЗПСМ. Майже 40 % кафедр готують лікарів загальної (сімейної) практики для різних регіонів, причому географія їх навчальної діяльності поширюється від двох (Одеський ДМУ, Тернопільський ДМУ ім. І. Я. Горбачевського) до 12 регіонів (Київська МАПО ім. П. Л. Шупика) (табл. 2).

В результаті дослідження наукової діяльності кафедр сімейної медицини встановлено, що переважна більшість з них здійснює наукову діяльність, яка прямо не пов'язана з розвитком інституції сімейної медицини в Україні. Тільки на п'яти кафедрах (Вінницький НМУ ім. М. І. Пирогова, Івано-Франківський ДМУ, Київська МАПО ім. П. Л. Шупика, НМУ ім. О. О. Богомольця та Одеський ДМУ) проводяться НДР, спрямовані на вирішення клінічних аспектів діяльності лікаря, ефективності та науково-методичного забезпечення підготовки лікарів ЗПСМ і розробки сучасного мобільного

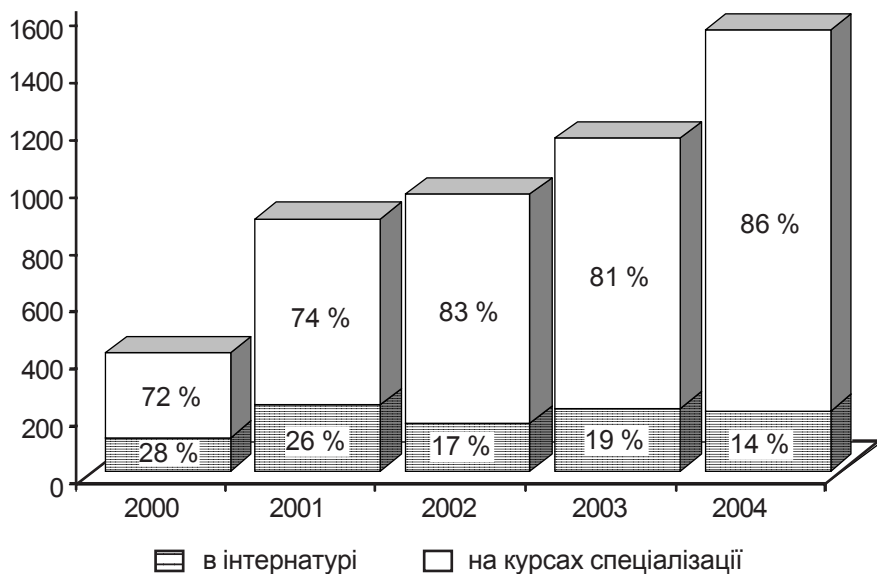


Рис. 3. Динаміка підготовки лікарів ЗПСМ за період 2000–2004 рр.

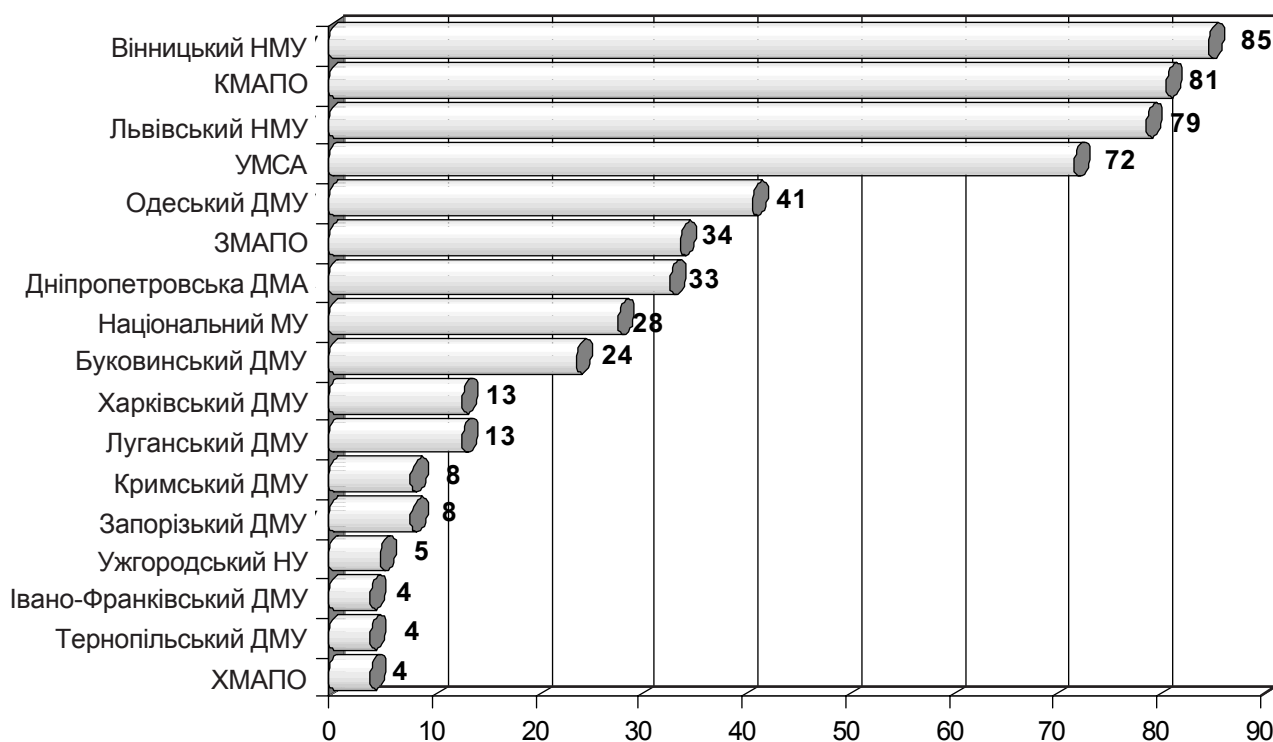


Рис. 4. Диференціал навчально-методичних матеріалів кафедр сімейної медицини



Структура підготовки лікарів ЗПСМ відповідно до місця їх роботи

Назва ВМНЗ	Область	Кількість підготовлених лікарів ЗПСМ
Кримський ДМУ ім. С. І. Георгієвського	АР Крим	234
	Херсонська	29
	м. Севастополь	3
Дніпропетровська ДМА	Дніпропетровська	402
	Кіровоградська	170
	Полтавська	28
	Хмельницька	28
Запорізька МАПО	Донецька	3
	Житомирська	1
	Запорізька	485
	Миколаївська	30
	Херсонська	70
	м. Севастополь	56
Київська МАПО ім. П. Л. Шупика	АР Крим	4
	Вінницька	1
	Житомирська	197
	Київська	122
	Луганська	1
	Львівська	1
	Одеська	2
	Полтавська	2
	Рівненська	1
	Черкаська	50
	Чернігівська	18
м. Київ	156	
Львівський НМУ ім. Данила Галицького	Волинська	174
	Закарпатська	4
	Івано-Франківська	2
	Львівська	374
	Рівненська	5
	Тернопільська	4
Хмельницька		2
Одеський ДМУ	Миколаївська	131
	Одеська	148
Тернопільський ДМУ ім. І. Я. Горбачевського	Рівненська	180
	Тернопільська	217
Харківська МАПО	Кіровоградська	29
	Сумська	32
	Харківська	947
	Чернігівська	117

інформаційно-довідкового комплексу для діагностики та контролю за лікуванням найбільш поширених захворювань (табл. 3).

В результаті дослідження кваліметричних характеристик продуктів наукової діяльності фахівців кафедр сімейної медицини встановлено, що кількість їх збільшилася порівняно з 2003 р. на 58 %. При диференційному аналізі слід відзначити найбільшу кількість на кафедрах Київської МАПО ім. П. Л. Шупика (81), Львівського НМУ ім. Данила Галицького (79), УМСА (72) (рис. 4). Тим же часом на кафедрах Харківської МАПО (4), Івано-Франківського (4) та Тернопільського ДМУ (4) приділяється недостатня увага методичному забезпеченню розвитку інституції сімейної медицини в Україні.

Щодо структури виданих науково-методичних матеріалів з питань сімейної медицини, які підготовлено кафедрами сімейної медицини, в якій слід зазначити, що відмічається тенденція до збільшення наукової продукції, де преважують тези, статті в фахових журналах і посібники, але відмічається незначна динаміка щодо підготовки методичних розробок, інформаційних листів, нововведень, що гальмує методичне забезпечення практикуючих лікарів, яке їм конче необхідне (рис. 5).

На виконання третього етапу нами було проведено соціологічне дослідження щодо удосконалення навчальних програм для фахівців зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина».

За результатами дослідження встановлено, що більшість викладачів незадоволені курсом з сімейної медицини на додипломному етапі навчання (58 %), а також програмою інтернатури та передатестаційного циклу (ПАЦ) (22 %); однак переважна більшість за-

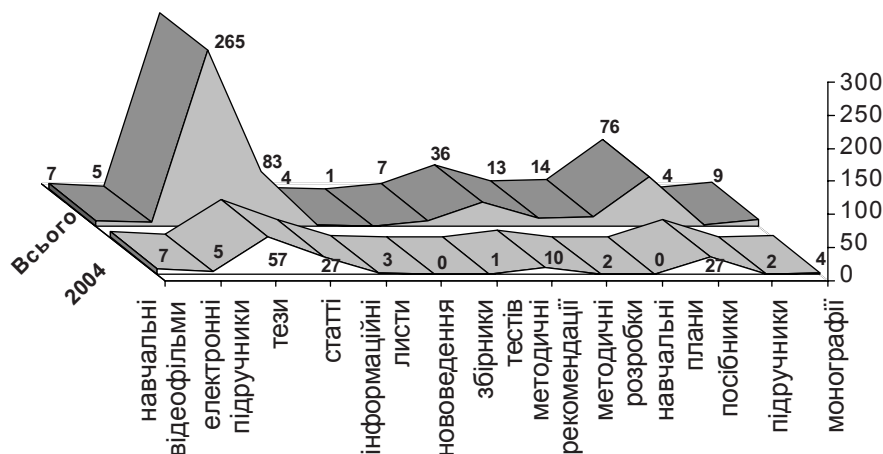


Рис. 5. Структура видання науково-методичних матеріалів з питань сімейної медицини кафедрами сімейної медицини

## Наукова діяльність кафедр сімейної медицини

Назва ВМНЗ	Тема НДР	Терміни виконання
Кримський ДМУ ім. С. І. Георгієвського	Діагностика, лікування і профілактика захворювань органів травлення і сукупної патології з використанням медикаментозних, немедикаментозних методів та засобів нетрадиційної медицини	2004–2005
Вінницький НМУ ім. М. І. Пирогова	Клініко-епідеміологічне дослідження хворих з НР-асоційованими гастроудоденальними захворюваннями, АГ: обґрунтування клініко-економічної ефективності застосування скринінг-діагностики та формулярної фармакотерапії у практиці сімейного лікаря	2003–2008
Кафедра сімейної медицини ФПО (Хмельницький)	Вивчити генетичну схильність до ішемічної хвороби серця, ранню діагностику її імунологічними методами і впровадити в практику корекцію імунологічних порушень імуномодуляторами	2001–2005
	Особливості клініки та удосконалення діагностики і лікування токсоплазмозу у дітей	2002–2006
Кафедра ЗПСМ (Житомир)	Виявлення особливостей формування здоров'я населення в умовах соціально-економічної диференціації суспільства і визначення потреб у різних видах медичної допомоги	2003–2007
Дніпропетровська ДМА	Серцево-судинні та бронхолегеневі порушення у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу похилого віку	2001–2005
Запорізький ДМУ	Оцінка та шляхи корекції порушень нейрогуморальних механізмів регуляції енергетичного метаболізму у хворих на ІХС, АГ та ХОЗЛ, які тривалий час проживають в умовах екологічного забруднення	2005–2007
Запорізька МАПО	Системний аналіз гемодинамічних, гуморальних та ендотеліальних факторів формування артеріальних гіпертензій та ІХС та клінічна ефективність застосування бета-блокаторів III генерації і блокаторів ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністів ангіотензинових рецепторів	2004–2007
Івано-Франківський ДМУ	Порівняльний аналіз ефективності підготовки лікарів ЗПСМ в Івано-Франківській області	2004–2005
Київська МАПО ім. П. Л. Шупика	Розробка мобільного інформаційно-довідкового та тренінгового комп'ютерного комплексу для діагностики та контролю за лікуванням найбільш поширених захворювань в практиці сімейного лікаря	2002–2004
НМУ ім. О. О. Богомольця	Розробка науково-методичного забезпечення підготовки сімейних лікарів на додипломному етапі	2002–2004
Львівський НМУ ім. Данила Галицького	Вплив професійних шкідливостей на клінічний перебіг, систему імунітету, зсідання крові і фібриноліз у хворих з гострими формами ІХС працездатного віку	2001–2005
Одеський ДМУ	Лікування та реабілітація хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою патологією в практиці сімейного лікаря	2002–2006
Тернопільський ДМУ ім. І. Я. Горбачевського	Вторинний остеопороз: патогенетичні механізми формування та прогресування, клініко-інструментальні та біохімічні маркери діагностики, профілактика і лікування	2003–2005
Харківський ДМУ	Патогенетичні варіанти порушень фосфорно-кальцієвого обміну та кісткового метаболізму у хворих різного віку з патологією системи травлення та методи їх корекції	2004–2008
Харківська МАПО	Наукове обґрунтування розвитку сімейної медицини і систем охорони здоров'я в регіоні в умовах загальнообов'язкового медичного страхування	2003–2007
Буковинський ДМУ	Комплексна діагностика метаболічних порушень, стану гемодинаміки і вегетативного гомеостазу у хворих на гіпертонічну хворобу різного віку і статі та у поєднанні з цукровим діабетом II типу, диференційоване лікування і профілактика	2003–2007
Ужгородський НУ	Дослідження патогенетичних та саногенетичних процесів у родинах Закарпаття під дією техногенного впливу та природних катаклізмів	2004–2006



доволені програмою клінічної ординатури (90 %). Крім того, 76,5 % респондентів вважають за необхідне розробити загальнонаціональну навчальну програму на додипломному етапі; переважна більшість викладачів висловлює думку щодо зміни та вдосконалення практично всіх аспектів програми навчання (структуру, навчальний процес і методику оцінки знань та навичок): на додипломному етапі (68 %), в інтернатурі (81 %), клінічній ординатурі (80 %), у програмі спеціалізації (80 %), ПАЦ (77 %), тобто сьогодні необхідні значні інтелектуальні зусилля фахівців щодо удосконалення навчального процесу лікарів загальної (сімейної) практики.

### Висновки

Таким чином, у результаті узагальнення даних проведеного дослідження щодо кадрового потенціалу кафедри сімейної медицини вимальовується такий соціально-гігієнічний портрет середньостатистичного викладача, а саме: це жінка 47 років, яка має кандидатську дисертацію, вчене звання доцента, на жаль, не має спеціалізації з сімейної медицини, у середньому навчає 7 лікарів ЗПСМ за рік і підготувала методичної продукції у кількості 2,5 одиниці.

Встановлено, що нагальною проблемою сьогодення є пе-

регляд та удосконалення програм підготовки фахівців зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина» на всіх етапах навчання.

Крім того, потребують активізації та координації наукові дослідження та методичне забезпечення з проблем розвитку інституції сімейної медицини в Україні.

Врешті-решт, актуальною є необхідність наукового обґрунтування такої організаційно-функціональної конфігурації ВМНЗ, як факультет сімейної медицини, що потребує подальших досліджень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Косарев И. И. Медицинское образование // Мед. кафедра. — 2004. — № 3. — С. 131-135.

2. Мещерякова М. А., Манерова О. А., Шубина Л. Б. Педагогическая компетентность преподавателей как фактор качества подготовки врачей в ВУЗах // Проблемы управления здравоохранением. — 2004. — № 1. — С. 52-58.

3. Солейко Л. П., Солейко Е. В. Семейный врач: задачи и проблемы подготовки // Семейна медицина. — 2004. — № 3. — С. 42.

4. Павленко С. М. Післядипломна підготовка сімейних лікарів з травматології // Там же. — С. 54.

5. Организация последипломного поэтапного образования семейных врачей — новые методические подходы / В. Н. Ждан, Е. Ф. Попова, Л. И. Гурина и др. // Там же. — С. 54-56.

6. Федотов С. Семейный врач — ключевая фигура отрасли // Вопр. экономики и управления для руководителей здравоохранения. — 2004. — № 6. — С. 14-15.

7. Білецький С. В., Друца І. О., Шевчук Н. М. Шляхи оптимізації викладання сімейної медицини на основній та суміжних кафедрах // Сімейна медицина. — 2004. — № 3. — С. 61.

8. Особенности последипломной подготовки врачей общей практики на кафедре семейной медицины Запорожской медицинской академии последипломного образования / В. И. Кошля, С. Н. Дмитриева, С. Г. Пузик и др. // Там же. — С. 56.

9. Денисов И. Н. Семейный врач — ключевая фигура отрасли // Общественное здоровье и управление здравоохранением. — 2004. — № 6 (42). — С. 14-15.

10. Кучеренко В. З., Голубева А. П., Сапожникова С. В. Научно-исследовательская деятельность кафедр общественного здоровья и здравоохранения // Вопр. экономики и управления для руководителей здравоохранения. — 2004. — № 4. — С. 51-54.

11. Москаленко В. Ф., Гойда Н. Г., Латишев Є. Є. Аналіз стану та визначення напрямків наукових досліджень з актуальних питань сімейної медицини в Україні // Охорона здоров'я України. — 2002. — № 3-4. — С. 71-73.

12. Латишев Є. Є., Майорова І. М. Потенціал закладів медичної освіти — один зі стратегічних ресурсів щодо розбудови інституту сімейного лікаря в Україні // Сімейна медицина. — 2004. — № 3. — С. 18-23.





УДК 616-003.96:615.322

Є. М. Горбань, Н. В. Топольнікова

## РАДІОПРОТЕКТОРНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТУ СИНЬО-ЗЕЛЕНОЇ ВОДОРОСТІ СПІРУЛІНИ

Інститут геронтології АМН України, Київ

Синьо-зелені водорості роду спіруліна ростуть за природних умов у водоймах Південної Америки, Азії та Африки і широко культивуються більш ніж у 60 країнах світу, а також і в Україні. Водорості роду спіруліна мають у своєму складі великий набір біологічно активних компонентів, що обґрунтовує їх використання як продуктів харчування, харчових добавок і лікарських засобів [6; 17; 22; 23; 26; 27].

У складі спіруліни виявлено компоненти, які мають коригувальну та протекторну дію на молекулярно-клітинному рівні. Так, значний вміст речовин антиоксидантного ряду (бета-каротин, глутатіон, глутамінова кислота, селен, супероксиддисмутаза) поряд із оптимальним співвідношенням ненасичених і насичених жирних кислот забезпечує високу антиоксидантну та мембранопротекторну активність спіруліни на рівні плазматичної мембрани, мембран ендоплазматичного ретикулула та ядра клітини [5; 8; 14].

У сучасних схемах патогенезу радіаційного впливу на організм активації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) відводиться роль провідної ланки, фактора, що без-

посередньо зумовлює ушкодження мембранних клітинних структур, підвищення проникності мембран лізосом і вихід лізосомальних ферментів, розвиток ушкоджень серця, судин, слизової оболонки травного тракту, головного мозку й інших органів і тканин. Враховуючи те, що роль процесів ПОЛ є одним із універсальних механізмів ушкодження клітинних мембран при дії іонізуючого опромінення, стає зрозумілою ефективність використання спіруліни за умов радіаційного ураження.

Реакція організму на дію іонізуючого опромінення значною мірою зумовлена змінами, які наявні в ендокринній системі [2; 3; 10]. Тому виникає інтерес до вивчення можливості корекції препаратом спіруліни радіаційних ушкоджень ендокринної системи.

**Метою** даної роботи є дослідження корекції радіаційних змін показників ендокринного статусу та системи ПОЛ за допомогою препарату синьо-зеленої водорості спіруліни.

### Матеріали та методи дослідження

Спостереження проведено на 30 дорослих (восьмимісячних) щурах-самцях лінії Віс-

тар. Досліджували вплив одноразового рентгенівського опромінення (R-опромінення) з поглинутою дозою 2 Гр. Було обрано сублетальну дозу, що, з одного боку, не призводила до загибелі тварин через 1 міс після опромінення, а з другого — змінювала показники ендокринного статусу: глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз (НЗ), рівнів тироксину ( $T_4$ ) й інсуліну в крові у зазначений термін після опромінення. Параметри опромінення: напруга на трубці — 180 кВ; сила струму — 15 мА; фільтр — 0,5 мм Cu + 1,0 мм Al; фокусна відстань — 50 см; потужність дози — 0,5 Гр/хв; тривалість опромінення — 4 хв.

Для корекції змін показників ендокринного статусу та системи ПОЛ опроміненим щурам, починаючи з наступного дня після опромінення, додавали в їжу гранули спіруліни (виробництва заводу «Червона зірка», м. Харків) з розрахунку 500 мг на 1 кг маси тіла тварини на добу. Тривалість згодовування препарату — 30 діб.

Дослідження глюкокортикоїдної функції ізольованих НЗ проведено з використанням методу непроточної інкубації [24]. Інкубацію здійснювали при



температурі 37 °С. Для інкубації використано розчин Кребса — Хенселейта, збалансований для НЗ (ммоль·л<sup>-1</sup>): (NaCl — 118,0; KCl — 4,7; CaCl<sub>2</sub> — 2,56; MgCl<sub>2</sub> — 1,13; NaHCO<sub>3</sub> — 25,0; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,15; глюкоза — 5,55; рН = 7,3–7,4). Розчин аерували карбогеном (5 % CO<sub>2</sub> і 95 % O<sub>2</sub>). Тривалість інкубації — 2 год. Середовище (об'єм — 5,0 мл) змінювали через кожні 20 хв. Обидві НЗ однієї тварини інкубували окремо. Одну з двох НЗ інкубували в розчині, що не містив АКТГ (базальна секреція), а в середовище інкубації другої НЗ на 2-й годині експерименту додавали приго-

тований *ex tempore* розчин АКТГ, створюючи кінцеву концентрацію тропного гормону в середовищі 10 нмоль/л (АКТГ-стимульована секреція). Концентрацію 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) у крові й інкубаційному середовищі визначено флюорометричним методом [18], як стандарт використано кристалічний кортикостерон фірми Serva (Німеччина). Рівні інсуліну та Т<sub>4</sub> у крові визначено радіоімунологічними методами [18].

Інтенсивність вільнорадикального окиснення в гомогенатах печінки, нирок і серця оцінено за рівнями малонового діальдегіду (МДА) [19], ка-

талазної (Кат) [12] та супероксидазної (СОД) [13] активності.

### Результати дослідження та їх обговорення

Через 1 міс після одноразового опромінення дозою 2 Гр спостерігалась активація процесів ПОЛ у тканинах печінки та нирок, про що свідчить підвищення рівня МДА в тканинах печінки на 96,3 % і нирок — на 35,3 % (P<0,05) порівняно з контролем (табл. 1).

Рівень МДА в тканині серця не змінився. Опромінення також призвело до зниження активності Кат у тканинах серця та нирок відповідно на 48,8 % (P<0,05) і на 42,9 % (P<0,05), а також активності СОД у тканині нирок на 28,1 % (P<0,05, табл. 2).

Згідно з концепцією фізико-хімічної регуляції системи ПОЛ, активація процесів вільнорадикального окиснення може спричинювати адаптивну перебудову ліпідного бішару мембран. Підвищується вміст холестерину та знижується рівень загальних фосфоліпідів, а в їх складі збільшується частка важкоокислюваних фосфоліпідів з високим вмістом насичених жирнокислотних залишків, що призводить до зменшення окисності мембранних фосфоліпідів і зниження в'язкості мембранних

Таблиця 1  
Рівень малонового діальдегіду в тканинах печінки, нирок і серця опромінених щурів при введенні до харчового раціону препарату спіруліни, нмоль/мг білка

Групи тварин	Органи		
	печінка	нирки	серце
Контроль, n=8	0,27±0,07	0,51±0,05	0,13±0,03
R-опромінення, n=7	0,53±0,06 P <sub>1</sub> <0,05	0,69±0,04 P <sub>1</sub> <0,05	0,12±0,02 P <sub>1</sub> >0,05
R-опромінення + спіруліна, n=8	0,25±0,04 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,05	0,43±0,03 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,05	0,13±0,04 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05
Спіруліна, n=7	0,32±0,02 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> >0,05	0,53±0,04 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> >0,05	0,12±0,01 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05

Примітка. В табл. 1–3: P<sub>1</sub> — відмінність порівняно з контролем, вірогідна при P<0,05; P<sub>2</sub> — відмінність порівняно з групою опромінених тварин, вірогідна при P<0,05; P<sub>3</sub> — відмінність порівняно з групою R-опромінення + спіруліна, вірогідна при P<0,05.

Таблиця 2  
Активність каталази та супероксиддисмутази в тканинах печінки, нирок і серця опромінених щурів при введенні до харчового раціону препарату спіруліни

Групи тварин	Активність каталази, мкмоль (мг білка·хв)			Активність СОД, ум. од./мг білка		
	печінка	нирки	серце	печінка	нирки	серце
Контроль, n=8	2,94±0,64	1,25±0,23	2,17±0,31	0,17±0,01	0,32±0,03	0,47±0,09
R-опромінення, n=7	2,08±0,41 P <sub>1</sub> >0,05	0,64±0,09 P <sub>1</sub> <0,05	1,24±0,21 P <sub>1</sub> <0,05	0,16±0,02 P <sub>1</sub> >0,05	0,23±0,02 P <sub>1</sub> <0,05	0,44±0,08 P <sub>1</sub> >0,05
R-опромінення + спіруліна, n=8	3,58±0,86 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	0,94±0,06 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	1,67±0,49 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	0,19±0,09 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	0,24±0,01 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05	0,41±0,04 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05
Спіруліна, n=7	3,61±0,73 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	1,02±0,22 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	1,87±0,34 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	0,19±0,06 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	0,28±0,02 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	0,39±0,08 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05



ліпідів [1]. Подібні зміни ліпідної фази клітинної мембрани негативно впливають на показники її функціонального стану та свідчать про виснаження компенсаторних механізмів, які обмежують інтенсивність пероксидації. Отже, R-опромінення призвело до зниження активності досліджуваних антиоксидантних ферментів, що, можливо, зумовлено адаптивними змінами структури мембран досліджуваних органів.

Через 1 міс після одноразового R-опромінення не виявлено змін інтенсивності базальної секреції 11-ОКС ізольованими НЗ (табл. 3).

Встановлено також вірогідне зниження реактивності кори НЗ у відповідь на дію АКТГ *in vitro* на 39,4 % порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ), що свідчить про зниження функціональної активності кори НЗ та її адаптаційних можливостей у цей термін після впливу іонізуючого опромінення. Концентрація інсуліну в крові зазначеної групи тварин не відрізнялася від рівня в контролі. Встановлено підвищення рівня  $T_4$  у крові через 1 міс після опромінення в 2,3 разу порівняно з контрольною групою.

Тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у регуляції

енергетичних процесів (тканинне дихання, окисне фосфорилування), які є основними джерелами вільних радикалів у організмі за фізіологічних умов. Із збільшенням активності щитоподібної залози інтенсифікуються процеси основного обміну, росте споживання кисню й утворення супероксидних радикалів як у самій залозі, так і в інших органах, тобто надлишок тиреоїдних гормонів може посилювати вплив іонізуючого опромінення на організм.

Згодовування препарату спіруліни щурам протягом 1 міс після одноразового R-опромінення запобігало активації процесів ПОЛ і зниженню активності ферментів антиоксидантного захисту в деяких органах. Так, рівень МДА в тканинах печінки та нирок і активність Кат у тканинах нирок і серця не змінився порівняно з контролем, а рівень МДА у зазначених органах вірогідно знизився порівняно з групою опромінених тварин на 52,8 і 37,7 % ( $P < 0,05$ ) відповідно (див. табл. 1, 2). Активність СОД у тканині нирок опромінених тварин, яким згодовували спіруліну, залишилася зниженою порівняно з контролем (див. табл. 2).

Численними експериментальними підтверджено радіопротек-

торний ефект спіруліни [4; 8; 25]. Антиоксидантні властивості екстракту спіруліни продемонстровано в досліджах *in vitro* (інкубація гомогенату тканин мозку мишей із додаванням екстракту спіруліни або без нього) та *in vivo* (за рівнем антиоксидантної активності плазми, тканин печінки, а також гомогенату тканин мозку тварин, які отримували по 5 мг спіруліни з кормом протягом 2 і 7 тиж) [25].

Хоча точний перелік хімічних сполук, що входять до складу водоростей роду спіруліна, поки ще не встановлений, припускається, що основним компонентом, який забезпечує її антиоксидантні, імуномодуючі й адаптогенні властивості, є хромопротеїд фікоціанін [21]. Вивчено використання екстракту фікоціаніну, виділеного із *Spirulina platensis*, при променевому ушкодженні щурів [11]. Тварин піддавали R-опроміненню (доза 5 Гр). Через 4 тиж це призводило до істотного зниження в їхніх органах і тканинах активності дегідрогеназ кетокислот, рівня макроергічних фосфатів і ефективності антиоксидантного захисту при значному рості вмісту пірвіноградної кислоти. Введення до раціону тварин через 1 тиж після R-опромінення ек-

Таблиця 3

Показники ендокринного статусу опромінених щурів при введенні до харчового раціону препарату спіруліни

Групи тварин	Базальна секреція 11-ОКС, мкмоль/кг тканини за 1 год		АКТГ-стимульована секреція 11-ОКС, мкмоль/кг ткан.	Рівень інсуліну в крові, пкмоль/л	Рівень тироксину в крові, нмоль/л
	На 1-й годині інкубац.	На 2-й годині інкубац.	На 2-й годині інкубац.		
Контроль, n=8	178,0±16,3	70,2±8,7	252,2±43,0	73,5±3,8	27,4±4,7
R-опромінення, n=7	171,1±18,2 $P_1 > 0,05$	85,3±12,5 $P_1 > 0,05$	152,9±11,6 $P_1 < 0,05$	71,9±4,6 $P_1 > 0,05$	62,1±7,2 $P_1 < 0,05$
R-опромінення + спіруліна, n=8	153,8±16,3 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	70,1±11,2 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	240,1±36,9 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	67,0±3,7 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	48,5±11,3 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Спіруліна, n=7	160,6±21,0 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	89,8±18,3 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	235,0±33,0 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$	70,4±2,4 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	42,0±6,6 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$





тракту фікоціаніну із розрахунку 50 мг сухої маси на 1 кг маси тварин на добу забезпечувало значний коригувальний ефект.

У опромінених тварин, яким згодовували препарат спіруліни, відзначалося підвищення інтенсивності АКТГ-стимульованої секреції 11-ОКС ізольованими НЗ щодо рівня в контролі. Цей показник на 57 % перевищував дані в групі опромінених тварин ( $P < 0,05$ ). Рівень  $T_4$  у крові опромінених щурів, яким згодовували спіруліну, вірогідно не відрізнявся від рівня в контролі ( $P > 0,05$ ).

Отже, згодовування препарату спіруліни опроміненим тваринам привело до відновлення реактивності ізольованих НЗ під дією АКТГ до рівня в контролі, тобто запобігло зниженню адаптаційних можливостей і підвищенню рівня  $T_4$  у крові у відповідь на вплив іонізуючого опромінення (див. табл. 3).

У групі неопромінених тварин, яким згодовували препарат спіруліни, показники ПОЛ вірогідно не змінювалися порівняно з контролем (див. табл. 1 і 2). Згодовування препарату спіруліни неопроміненим щурам не призвело до вірогідних змін базальної та АКТГ-стимульованої секреції 11-ОКС ізольованими НЗ і рівнів інсуліну та  $T_4$  у крові порівняно з контролем (див. табл. 3).

В Інституті геронтології АМН України протягом кількох років проводилось експериментальне вивчення геропротекторних властивостей спіруліни, яка культивується в Україні. Було доведено, що курсове введення спіруліни вірогідно збільшує інтегральний показник — тривалість життя експериментальних тварин як при фізіологічному, так і при прискореному старінні [7; 16; 20]. Спіруліна має протекторну дію в рамках моделі прискореного старіння, індукованого впливом іонізуючого опромінення. Найбільш істотним є те, що

ефект спіруліни реалізується на рівні генетичного апарату клітини [15]. Отже, спіруліна сприяє збільшенню тривалості життя й уповільнює розвиток прискореного старіння. Результати токсикологічного дослідження субстанції та таблеток спіруліни дозволяють захарувати її до малотоксичних речовин [9].

Отже, препарат спіруліни здатний підвищувати неспецифічну резистентність організму як за умов дії іонізуючого опромінення, так і за інших несприятливих факторів; має геропротекторні властивості, що поряд із його низькою токсичністю робить перспективним використання препарату спіруліни за умов антропогенно зміненого середовища України.

## Висновки

1. Згодовування препарату синьо-зеленої водорості спіруліни щурам запобігає активації процесів ПОЛ і зниженню активності ферментів антиоксидантного захисту в деяких органах і тканинах у віддалені терміни після одноразового R-опромінення.

2. Згодовування препарату спіруліни опроміненим щурам забезпечує корекцію радіаційних порушень глюкокортикоїдної функції кори НЗ (а саме — відновлення їх реактивності на дію АКТГ) та запобігає розвитку пострадіаційного гіпертиреозу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В. А. Сутковий Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под общ. ред. Ю. А. Зозули. — К.: Наук. думка, 1997. — 420 с.
2. Горбань Е. М. Эндокринная система в условиях действия низких доз ионизирующего опромещения // Укр. радіол. журнал. — 1996. — Т. 4, № 1. — С. 96-103.
3. Горбань Е. Н., Барабой В. А. Эндокринные механизмы радиационного стресса // Арх. клин. эксперим. медицины. — 1999. — Т. 8, № 2. — С. 210-215.

4. Горбань Е. Н., Иванова О. Н. Влияние спирулины на систему перекисного окисления липидов печени облученных крыс // Биологичні механізми старіння: Тези доп. Міжнарод. симп. (15–17 травня 1996 р.). — Харків, 1996. — С. 38.

5. Горбань Е. Н., Купраш Л. П. Перспективы использования спирулины в медицине (обзор) // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. — Вип. 11, кн. 3. — К., 2002. — С. 201-210.

6. Горбань Е. Н., Купраш Л. П., Горбань Н. Е. Спирулина: перспективы использования в медицине // Лікар. справа. — 2003. — № 7–8. — С. 100-110.

7. К вопросу о применении спирулины при ускоренном старении / Е. Н. Горбань, Л. П. Купраш, Н. Н. Юрженко и др. // Прискорене старіння та шляхи його профілактики: Матер. 2-ї наук.-практ. конф. з міжнарод. участю. Одеса, 18–19 жовтня 2001 р. — Одеса, 2001. — С. 138.

8. Антиоксидантные свойства спирулины / Е. Н. Горбань, Н. Н. Юрженко, Т. С. Брюзгина и др. // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 25-27.

9. Токсикологическое исследование субстанции и таблеток спирулины / Ю. И. Губский, Н. В. Литвинова, Е. Л. Левицкий и др. // Совр. пробл. токсикологии. — 2000. — № 4. — С. 35-39.

10. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. — М.: Медицина, 1993. — 208 с.

11. Пострадиационное применение витаминсодержащих комплексов и экстракта фикоцианина при лучевом поражении крыс / Л. М. Карпов, И. И. Броун, Н. В. Полтавцева и др. // Радиационная биология. — 2000. — Т. 40, № 3. — С. 310-314.

12. Королюк М. А., Иванова Л. И. Определение активности каталазы в сыворотке крови // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 19-21.

13. Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте / У. А. Кузьминская, М. Г. Кокаровцева, Л. М. Овсянникова и др. — К., 1989. — 184 с.

14. Купраш Л. П., Чекман И. С., Горчакова Н. А. Спирулина и здоровье. — Николаев, 2000. — 76 с.

15. Влияние спирулины на структурно-функциональные показатели хроматина печени крыс в радиационной модели ускоренного старения / А. Я. Литошенко, Т. Г. Мозжухина, В. Н. Чабанный и др. // Перспективы



спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології: Матер. укр. наук.-практ. конф. — Вінниця, 1997. — С. 28-29.

16. *К перспективе использования спирулины в гериатрии* / Нгуен Тхиен Тхань, Л. П. Купраш, М. И. Заика и др. // Гериатрические средства: экспериментальный поиск и клиническое использование: Тез. докл. — К., 1990. — С. 121-122.

17. *Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології*: Матер. укр. наук.-практ. конф. — Вінниця, 1997. — 89 с.

18. *Резников А. Г.* Методы определения гормонов. — К.: Наук. думка, 1980. — 400 с.

19. *Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г.* Метод определения малонового

диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

20. *Використання спіруліни в гериатрії* / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Л. П. Купраш та ін. // Матер. 3-го Нац. конгр. геронтологів і гериатрів України. — К., 2000. — С. 36.

21. *Bhat V. B., Madyastha K. M.* C-Phycocyanin: A potent peroxy radical scavenger in vivo and in vitro // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 275, N 1. — P. 20-25.

22. *Hendrickson R.* Earthfood spirulina. How this remarkable blue-green algae can transform your health and our planet. — Laguna-Beach: Honore Enterprises, 1989. — 180 p.

23. *Howard D.* The Spirulina Diet / Lyle Stuart, Secacus N. J. — 1982. — 187 p.

24. *Matthews E. K., Saffran M.* Steroid production and membrane potential measurement in cells of the adrenal gland // J. Physiol. (London). — 1967. — Vol. 189, N 1. — P. 149-161.

25. *Antioxidant activity of the microalga Spirulina maxima* / M. S. Miranda, R. G. Cintra, S. B. Barros et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. — 1998. — Vol. 16, N 6. — P. 1075-1079.

26. *Sautier C., Tremolieres J.* Food value of spirulina in humans // Ann. Nutr. Alim. — 1976. — Vol. 30. — P. 517-534.

27. *Spirulina* ETTA Nat. symp. MCRC. — Madras, India, 1992. — 130 p.

УДК 618.145-007.41:618.177

В. Н. Запорожан<sup>1</sup>, И. З. Гладчук<sup>1</sup>, А. П. Рогачевский<sup>1</sup>,  
В. Г. Кузнецов<sup>2</sup>, Н. И. Послайко<sup>2</sup>

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОСЦИНТИГРАФИИ В ВЫБОРКЕ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕОРИИ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ И ЕВКЛИДОВОЙ МЕТРИКИ, ДОПОЛНЕННОЙ ВЕСОВЫМИ КОЭФФИЦИЕНТАМИ

<sup>1</sup>Одесский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Днепропетровский национальный университет железнодорожного транспорта  
им. акад. В. Лазаряна

Гистеросальпингосцинтиграфия — новый метод обследования транспортной функции матки у женщин, страдающих бесплодием [8]. Тот факт, что он еще не получил достаточно широкого распространения, предопределяет небольшое число исследований. При проведении статистической обработки данных, полученных при обследовании бесплодных женщин с эндометриозом с применением гистеросальпингосцинтиграфии (ГССГ), перед нами стала сложная задача получения статистически достоверных результатов, учитывая, что размеры выборки были недостаточны для традиционного анализа, применяемого в медицине.

Статистический материал по исследованию женщин, больных эндометриозом, разделен на 4 группы:

1. Ипсилатеральный транспорт (7 пациенток).

2. Билатеральный транспорт (8 пациенток).

3. Контралатеральный транспорт (11 пациенток).

4. Отсутствует транспорт (17 пациенток).

Пятую группу (контрольную) составили 19 здоровых женщин из пар с только мужским фактором бесплодия.

Каждая пациентка характеризовалась 19 признаками:

1)  $x_{i1}^j$  — день цикла;

2)  $x_{i2}^j$  — размер фолликула, мм;

3)  $x_{i3}^j$  — сторона овуляции;

4)  $x_{i4}^j$  — степень эндометриоза;

5)  $x_{i5}^j$  — возраст;



- 6)  $x_{i6}^j$  — вид бесплодия;
- 7)  $x_{i7}^j$  — длительность бесплодия;
- 8)  $x_{i8}^j$  — ТТГ;
- 9)  $x_{i9}^j$  —  $T_3$ ;
- 10)  $x_{i10}^j$  —  $T_4$ ;
- 11)  $x_{i11}^j$  — ДГЭА-С;
- 12)  $x_{i12}^j$  — андростендион;
- 13)  $x_{i13}^j$  —  $17\alpha$ -ОН-прогестерон;
- 14)  $x_{i14}^j$  — ЛГ;
- 15)  $x_{i15}^j$  — ФСГ;
- 16)  $x_{i16}^j$  — ПЛ;
- 17)  $x_{i17}^j$  —  $E_2$ ;
- 18)  $x_{i18}^j$  — тестостерон;
- 19)  $x_{i19}^j$  — ССГ.

Условные сокращения:  $i$  — номер группы

( $i = \overline{1;5}$ );  $j$  — номер пациентки в  $i$ -й группе;

$j = \overline{1;n_i}$  ( $n_1=7, n_2=8, n_3=11, n_4=17, n_5=19$ ).

Исходя из наших потребностей, была сформулирована математическая постановка задачи:

1. Провести анализ признаков с точки зрения их значимости (существенности) и зависимости между собой (малосущественные признаки и дублирующие друг друга в дальнейшем можно исключить из математической модели, тем самым ее упростив).

2. Провести анализ «близости» и достоверности различий между выделенными группами пациентов.

3. Указать интервалы надежности по каждому признаку.

### Описание математической модели

По имеющимся массивам данных вида

$$\begin{matrix} x_{i1}^1 & x_{i2}^1, & \dots, & x_{iN}^1 \\ x_{i1}^2 & x_{i2}^2, & \dots, & x_{iN}^2 \\ \dots, & \dots, & \dots, & \dots \\ x_{i1}^{n_i} & x_{i2}^{n_i}, & \dots, & x_{iN}^{n_i} \end{matrix} \quad (1)$$

$i = \overline{1,5}, N = 19$

были вычислены средние значения каждого признака по группам:

$$\overline{X}_{i1}, \overline{X}_{i2}, \dots, \overline{X}_{iN},$$

$$\text{где } \overline{X}_{ik} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ik}^j, n_1 = 7, n_2 = 8, n_3 = 11, n_4 = 17, n_5 = 19. \quad (2)$$

Оценки дисперсии были получены по следующим формулам:

$$S_{i1}^2, S_{i2}^2, \dots, S_{iN}^2,$$

$$\text{где } S_{ik}^2 = \frac{1}{n_i - 1} \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ik}^j - \overline{X}_{ik})^2, \quad (3)$$

а также были определены оценки среднеквадратических отклонений:

$$S_{i1}, S_{i2}, \dots, S_{iN}, (S_{ik} = \sqrt{S_{ik}^2}).$$

Составлены матрицы эмпирических моментов корреляции:

$$K_i = [K_i(l, m)],$$

$$\text{где } K_i(l, m) = \frac{1}{n_i - 1} \sum_{j=1}^{n_i} (X_{il}^j - \overline{X}_{il})(X_{im}^j - \overline{X}_{im}). \quad (4)$$

Определены нормированные корреляционные матрицы

$$R_i = [R_i(l, m)],$$

$$\text{где } R_i(l, m) = \frac{K_i(l, m)}{S_{il} \cdot S_{im}}. \quad (5)$$

Те признаки  $l$  и  $m$ , у которых  $R_i(l, m)$  по модулю близки к единице, дублируют друг друга, и из рассмотрения один из них может быть исключен. Определение значимости каждого признака по группам приведено ниже.

Решение поставленной задачи может осуществляться с помощью различных математических методов. Наиболее подходящими методами для этой цели являются методы теории распознавания образов. В дальнейшем изложении используются термины этой теории, поэтому приведем некоторые из них.

Основное понятие теории распознавания образов — образ, или класс [1]. Под образом понимают множество предметов или объектов, обладающих (объединенных) некоторыми общими свойствами. В нашем случае такими образами являются 5 групп пациентов. Каждый образ может быть представлен некоторым количеством объектов (реализаций, образцов). Описание объекта представляет собой вектор с числом компонент, равных количеству признаков, характеризующих объект [2] (в нашем случае 19 признаков), а каждая компонента задает значение соответствующего признака. Одним из наглядных методов распознавания является геометрический метод [7]. Он основан на использовании некоторой функции подобия (принадлежности) объекта  $S$  к данному классу. Эта функция определяет меру близости объекта  $b_j$  с координатами

$$\overline{x} = (y_1^m, y_2^m, \dots, y_N^m)$$

к множеству эталонов

$$\overline{y}^m = (y_1^m, y_2^m, \dots, y_n^m),$$

$$m = \overline{1, M},$$

где  $M$  — количество эталонов.



За меру близости очень часто принимается среднеквадратическое расстояние

$$S(\bar{x}, \bar{y}^m) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M d^2(\bar{x}, \bar{y}^m). \quad (6)$$

Метрика  $d$  (или метод измерения расстояния) в каждом отдельном случае может быть разной. При геометрическом методе распознавания определяют такую оптимальную метрику, при которой минимизировалось бы среднеквадратическое расстояние между эталонами  $m$ -го класса [4]:

$$D^2(\bar{y}_{mi}; \bar{y}_{mj}) = \frac{1}{M_m(M_m - 1)} \times \sum_{i=1}^{M_m} \sum_{j=1}^{M_m} d^2(\bar{y}_{mi}; \bar{y}_{mj}) \rightarrow \min, \quad (7)$$

где  $\bar{y}_{mi}$  —  $i$ -й эталон  $m$  класса;  $M_m$  — количество эталонов в  $m$ -м классе.

В дальнейшем будем рассматривать такой класс метрик, который описывается формулой

$$d(\bar{a}, \bar{b}) = \sqrt{\sum_{n=1}^N \omega_{nn}^2 (a_n - b_n)^2}. \quad (8)$$

В отличие от евклидовой метрики ( $d(\bar{a}, \bar{b}) = \sqrt{\sum_{n=1}^N (a_n - b_n)^2}$ ) придаются разные веса  $\omega_{nn}$ , поскольку признаки объекта данного класса неодинаково важны при распознавании образов. Для подчеркивания существенных признаков им придается больший вес (большие значения весовых коэффициентов  $\omega_{nn}$ ).

При использовании метрики (7) система координат преобразуется таким образом, при котором объекты одного класса сжимаются, а множества различных классов удаляются друг от друга. При такой метрике поворот координатных осей не производится, а изменяется только масштаб вдоль координатных осей [3; 5].

Предположим, что есть один класс с  $M$  эталонами, каждый из которых характеризуется  $N$  признаками, тогда (8) можно представить в виде

$$D^2 = \frac{1}{M(M-1)} \sum_{p=1}^M \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N \omega_{nn}^2 (x_{np} - x_{nm})^2 \rightarrow \min. \quad (9)$$

Для нахождения минимума  $D^2$  накладывают дополнительные условия на весовые коэффициенты, например,

$$\sum_{n=1}^N \omega_{nn} = 1, \quad (10)$$

а (9) – (10) представляет собой задачу нахождения условного экстремума. С помощью функции Лагранжа ее сводят к задаче отыскания абсолютного экстремума [6]. Решение (9) – (10) имеет вид:

$$\omega_{nn} = \frac{1}{S_n^2 \sum_{n=1}^N \frac{1}{S_n^2}}, \quad (11)$$

где  $S_n^2$  — оценка дисперсии  $n$ -го признака.

Если дисперсия в значениях каждого признака эталонов каждого класса велика, то этот признак можно исключить из рассмотрения, так как он ничего не дает при распознавании и является несущественным.

Показано, что если, кроме сжатия по осям, допустить вращение, то оптимальное положение новых осей (в смысле минимума среднего квадрата расстояния) выбирается в зависимости собственных значений корреляционной матрицы данного класса.

Решающее правило для геометрического распознавания формулируется следующим образом.

Пусть даны два класса  $A_1$  и  $A_2$ . Для распознавания принадлежности какого-нибудь объекта  $\bar{p}$  к классу  $\{x_m\}$  определяется величина

$$S(\bar{p}, \{x_m\}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N \left[ \sum_{s=1}^N a_{ns} (p_s - x_{ms}) \right]^2. \quad (12)$$

Если  $S_{A_1}(\bar{p}, \{x_m\}) < S_{A_2}(\bar{p}, \{x_m\})$ , то  $p \in A_1$ ,

если же  $S_{A_1}(\bar{p}, \{x_m\}) > S_{A_2}(\bar{p}, \{x_m\})$ , то  $p \in A_2$ ,

причем в каждой из функций  $S_{A_1}$  и  $S_{A_2}$  коэффициенты  $a_{ns}$  ищутся применительно к первому или второму множеству эталонов.

После анализа весовых коэффициентов по всем классам можно выбрать какие-то общие для всех коэффициенты преобразования с учетом, например, априорных вероятностей появления классов.

Запишем вычислительные формулы для весовых коэффициентов и решающее правило в обозначениях нашей задачи.

Пусть  $S(\bar{p}, A_i)$  — среднеквадратическое расстояние от вектора  $\bar{p} = (p_1, p_2, \dots, p_N)$ , который представляет объект, подлежащий распознаванию, к элементам образа  $A_i$ , тогда

$$S(\bar{p}, A_i) = \frac{1}{n_i} \sum_{m=1}^{n_i} \sum_{n=1}^N \omega_{ni}^2 (p_n - x_{in}^m)^2, \quad i = \overline{1,5}. \quad (13)$$

Решающее правило в нашем случае будет выглядеть так: пациент  $\bar{p}$  относится к группе пациентов  $A_k$ , если,  $S(\bar{p}, A_k) = \min S(\bar{p}, A_i), 1 \leq i \leq 5$ . (14)



Средние значения, дисперсии, весовые коэффициенты признаков

Номер признака n	$\bar{X}_{1n}$	$\bar{X}_{2n}$	$\bar{X}_{3n}$	$\bar{X}_{4n}$	$\bar{X}_{5n}$	$S_{1n}^2$	$S_{2n}^2$	$S_{3n}^2$	$S_{4n}^2$	$S_{5n}^2$	$\omega_{n1}$	$\omega_{n2}$	$\omega_{n3}$	$\omega_{n4}$	$\omega_{n5}$
1	12,23	13,63	13,09	12,94	12,89	2,78	1,48	2,99	5,70	4,62	0,006	0,11	0,0047	0,01	0,0028
2	15,07	17,31	17,65	15,16	17,37	14,07	19,56	12,43	8,55	8,02	0,00119	0,00082	0,0011	0,055	0,0016
3	1,57	1,13	1,68	1,59	1,53	0,24	0,36	0,19	0,226	0,25	0,07	0,0446	0,0736	0,24	0,051
4	2	1,63	2,8	1,82	-	1,14	1,23	0,876	0,85	-	0,0146	0,0131	0,016	0,064	-
5	31,57	30,38	33,45	33,94	33,58	7,96	13,23	10,25	11,70	16,56	0,0021	0,0012	0,00136	0,0047	0,0078
6	1,42	1	1,09	1,29	1,26	0,24	0	0,083	0,21	0,19	0,07	-	0,169	0,26	0,0676
7	31,57	4,63	4,14	4,62	3,58	7,96	5,48	3,69	6,81	2,64	0,0021	0,0029	0,0038	0,008	0,0049
8	1,23	1,88	2,11	1,484	2,83	0,53	0,80	0,69	0,85	4,05	0,0315	0,02	0,0203	0,064	0,0032
9	3,40	3,68	3,32	3,42	3,395	0,09	0,03	0,187	0,365	0,07	0,186	0,5352	0,0748	0,149	0,1784
10	1,27	1,36	1,19	2,02	1,205	0,03	0,05	0,023	1,084	0,02	0,557	0,3211	0,608	0,05	0,6422
11	1495,14	1948,8	1417,09	1660,88	1613,68	428824,69	436498,96	164558,81	475131,63	738910	$3,89 \cdot 10^{-8}$	$3,68 \cdot 10^{-8}$	$8,5 \cdot 10^{-8}$	$1,15 \cdot 10^{-7}$	$1,35 \cdot 10^{-6}$
12	3,36	3,2	1,93	2,38	2,22	0,36	0,48	0,575	0,457	0,348	0,046	0,033	0,0243	0,119	0,0369
13	596,43	603,58	595,45	604,18	421,26	39883,96	55497,71	67175,16	90182,62	23664,4	$4,18 \cdot 10^{-7}$	$2,89 \cdot 10^{-7}$	$2,08 \cdot 10^{-7}$	$6,1 \cdot 10^{-7}$	$5,43 \cdot 10^{-8}$
14	5,11	6,29	7,06	10,26	5,56	5,87	8,03	5	295,04	3,30	0,0028	0,002	0,0028	0,0188	0,0039
15	5,41	4,98	9,75	7,95	7,17	2,78	1,13	56,9	15,70	2,08	0,006	0,0142	0,000246	0,0035	0,0062
16	10,11	180,40	16,39	45,71	67,49	3,15	77476,17	49,46	6018,95	10975,1	0,0053	$2,07 \cdot 10^{-7}$	0,00028	$9,1 \cdot 10^{-6}$	$1,17 \cdot 10^{-6}$
17	63,85	83,29	33,8	88,37	62,95	1063,26	2212	298,4	5269,2	1296,79	$1,57 \cdot 10^{-5}$	$7,26 \cdot 10^{-6}$	$4 \cdot 10^{-5}$	$1,04 \cdot 10^{-5}$	$9,9 \cdot 10^{-6}$
18	41,86	46,50	40,09	34,93	31,74	40,41	50	250,63	182,67	91,14	0,0004	0,00032	$5,60 \cdot 10^{-5}$	0,0003	0,00014
19	74,71	63	67,55	68,94	53,74	482,2	255,08	209,34	1241,35	214,4	$3,46 \cdot 10^{-5}$	$6,3 \cdot 10^{-5}$	$6,7 \cdot 10^{-5}$	$4,4 \cdot 10^{-5}$	$6 \cdot 10^{-5}$



Таблица 2

## Корреляционная матрица

n \ n	3	4	6	8	9	10	12
3	1	0,27	-0,33	-0,04	-0,19	-0,47	-0,58
4		1	-0,27	-0,35	0,66	0,23	-0,21
6			1	0,05	-0,38	-0,52	0,12
8				1	-0,72	0,11	-0,1
9					1	0,54	-0,42
10						1	-0,84
12							1

Статистический материал по пяти группам пациентов для удобства представлен в виде таблиц. Признак с номером 3 (сторона овуляции) не числовой, поэтому его значениям поставлены в соответствие числа: «слева» — 2, «справа» — 1, «с обеих сторон» — 0. В табл. 1 приведены средние значения, дисперсии, весовые коэффициенты признаков по всем пяти группам пациентов. Для пятой группы пациентов 4-й признак (степень эндометриоза) отсутствует, поэтому в соответствующих ячейках таблицы стоят прочерки. Кроме того, во 2-й группе пациентов признак с номером 6 (вид бесплодия) оказался постоянным, его дисперсия равна нулю, поэтому его весовой коэффициент не определен, что тоже отмечено прочерком.

По данным табл. 1 был проведен анализ признаков с точки зрения их значимости (существенности) при распознавании заболевания. Оказалось, что из 19 признаков наиболее существенными являются семь с номерами 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12. Сумма их весовых коэффициентов по всем классам составляет в среднем 97 % от общей суммы.

Среди выделенных семи наиболее существенных признаков практически нет дублирующих. Это видно по матрицам коэффициентов корреляции по всем пяти группам пациентов. В табл. 2 приведена корреляционная матрица по первой группе пациентов. Согласно данным этой таблицы, наиболее коррелированными являются 10-й и 12-й признаки, представляющие собой уровень тетраодтиронина и андростендиона в сыворотке крови пациенток. Можно предположить, что Т4 — гормон, реализующий периферические метаболические эффекты и влияющий на рецепторогенез, а андростендион — продукт метаболизма половых стероидов (в основном тестостерона), поэтому изменение его уровня отражает степень нарушения гормонального статуса, модулирующего сократительную способность субэндометриального слоя миометрия. Приведенная интерпретация полученных результатов — гипотетическая, требующая дальнейших исследований.

Таким образом, созданная нами методика статистической обработки данных при малых размерах выборок может использоваться и в медицине, особенно в тех ситуациях, когда невозможно собрать достаточное для традиционных методов статистики количество пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вапник В. Н., Червоненкис А. Я. Теория распознавания образов. Стохастические проблемы обучения. — М.: Наука, 1974.
2. Боровков А. А. Математическая статистика. — М.: Наука, 1984.
3. Андерсон Т. Введение в многомерный статистический анализ: Пер. с англ. — М.: Физматгиз, 1963.
4. Вапник В. Н. Восстановление зависимостей по эмпирическим данным. — М.: Наука, 1979.
5. Патрик Э. Основы теории распознавания образов: Пер. с англ. / Под ред. Б. Р. Левина. — М.: Сов. радио, 1980.
6. Справочник по теории вероятностей и математической статистике / В. С. Корольюк, Н. И. Портенко, А. В. Скороход, А. Ф. Турбин. — М.: Наука, 1985.
7. Ту Дж., Гонсалес Р. Принципы распознавания образов: Пер. с англ. — М.: Мир, 1978.
8. Рогачевський О. П. Чи існує взаємозв'язок між транспортною функцією матки та фолікулогенезом у безплідних жінок з ендометріозом? // Шпит. хірургія. — 2005. — № 2. — С. 47-51.



Н. М. Кононенко

## ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГАСТРАЛЬНОЇ ВИРАЗКИ

Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків

### Вступ

Окисно-відновні процеси в організмі є важливою частиною будь-якої ланки метаболізму і необхідні як для забезпечення енергетичних потреб, так і для постачання й утилізації кисню в тканинах. Ці процеси в організмі контролюються різними регуляторними системами з метою підтримки збалансованої взаємодії реакцій утворення продуктів окисації, а також механізмів контролю, що призводять до їхнього гальмування при надлишковій активності реакцій антиоксидації.

У нормально функціонуючих клітинах вміст продуктів вільнорадикального окиснення перебуває на надзвичайно низькому рівні, незважаючи на достатню кількість субстратів ПОЛ. Це свідчить про досить могутню антиоксидантну захисну систему. Відомо, що в цитоплазмі еритроцитів наявні такі ферменти антиоксидантного захисту (АОЗ), як супероксиддисмутаза, що містить мідь та цинк (CuZn-супероксиддисмутаза, КФ 1.15.1.1), каталаза (КАТ, КФ 1.11.1.6), глутатіонпероксидаза (ГП, КФ 1.11.1.9), глутатіонредуктаза (ГР, КФ 1.6.4.2), відновлений глутатіон (GSH) [1].

Однак їх роль як ферментів антиоксидантного захисту при виразковій хворобі шлунка не вивчена. Як відомо, у розвитку і загостренні виразкової хвороби важливе значення належить активізації ПОЛ, при цьому еритроцити стають мішенню «окисного стресу» [2].

Саме тому **метою** даної роботи стало дослідження антиоксидантного захисту еритроцитів у тварин із експериментальною гастральною виразкою.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на 80 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою (180±20) г. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря. Усі маніпуляції на тваринах проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.86). Щури були розподілені на дві групи. У першу групу ввійшли інтактні тварини (n=10), які знаходилися на звичайному раціоні віварію. Другу групу склали щури (n=70) з моделлю хронічної виразки шлунка за Окабе [3]. Протягом 24 год тварини голодували з вільним доступом до води, після чого їм проводили лапаротомію та виводили шлунок. На серозну оболонку передньої стінки тіла шлунка накладали металеву формовку з внутрішнім діаметром 5–6 мм, всередину якої вносили 0,1 мл льодяної оцтової кислоти на 60 с. Місце впливу осушували фільтрувальним папером. Через 24 год на ділянці нанесення кислоти з боку слизової оболонки виникала експериментальна виразка. Частині тварин (n=10) після

розвитку експериментальної моделі на 5-ту добу досліду проводили евтаназію шляхом передозування ефірного наркозу. Шлунок розтинали за великою кривизною та промивали ізотонічним розчином натрію хлориду при температурі 37 °С. Проводили макроскопічну оцінку отриманого препарату з визначенням глибини та площі виразкового дефекту з подальшим розрахунком виразкового індексу (VI) за формулою:

$$VI = \frac{P \cdot N}{100},$$

де P — ступінь виразки, N — % тварин із виразками.

Кров для визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів і ферментів АОЗ у тварин контрольної та дослідної груп брали з хвостової вени також на 5-ту добу експерименту, оскільки завдяки раніше проведеним дослідженням нами встановлено, що реакція запалення при оцтовій виразці шлунка в цей час досягає максимуму. Еритроцити підраховано в лічильній камері Горяєва. Лейкоцитарну формулу вивчали за допомогою апарата "Hematrak" фірми "Opton" (Німеччина). Еритроцити видаляли шляхом подвійного відмивання холодним фізіологічним розчином. Активність супероксиддисмутази встановлено за допомогою реакції відновлення нітратетразолію синього до нітроформазану [4], каталази — з використанням реакції H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> з амонієм молібдатом [5]. Для визначення активності глутатіонпероксидази та вмісту глута-



**Кількість еритроцитів і показники лейкоцитарної формули крові щурів при експериментальній гастральній виразці,  $\bar{X} \pm x$ , n=10**

Умови досліджу	Виразковий індекс	Еритроцити, млн/мкл	Лейкоцити, тис./мкл	Види лейкоцитів, %				
				нейтрофіли	еозинофіли	базофіли	моноцити	лімфоцити
Інтактні тварини (контроль)	0	7,5±0,4	11,8±0,6	57,0±0,9	2,0±0,3	1,0±0,2	4,0±0,4	36,0±1,7
Тварини з виразкою шлунка	3,6	7,8±0,3	16,1±0,8*	83,0±1,0*	3,0±0,2	1,0±0,4	3,0±0,3	30,0±0,6

Примітка. У табл. 1 і 2: \* —  $P < 0,05$  щодо інтактної групи тварин.

тіону застосовували метод, принцип якого базується на реакції сульфгідрильних груп із реактивом Елмана (5,5'-дитіобіс(2-нітробензойна кислота)) [6]. Активність глутатіонредуктази характеризували за зменшенням вмісту НАДФ·Н [7]. Вміст гемоглобіну досліджували геміглобінціанідним методом [8].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням t-критерію Стьюдента. Вірогідними вважалися результати при  $P < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

При макроскопічному вивченні шлунка дослідних тварин було виявлено гіперемію оточуючих виразку тканин і їх набряк, численні геморагії, що свідчить про розвиток реакції запалення. Виразки мали округлу форму, рівні краї, діаметр (4,3±0,5) мм, глибину (1,3±0,2) мм, що відповідає виразковому індексу 3,6 і свідчить про розвиток деструктивних процесів у слизовій оболонці шлунка.

Як відомо, ендогенно вільні радикали утворюються в результаті респіраторного вибуху фагоцитуючих клітин [9]. Зокрема нейтрофіли містять НАДФН-оксидазну систему і велику кількість мієлопероксидази, яка каталізує реакцію між іоном хлору і перекисом водню. У НАДФН-оксидазній системі одноелектронним перенесенням із ФАДН на моле-

кулярний кисень утворюється супероксиданіонрадикал і семіхінонна форма ФАДН, яка через убіхінон передає електрон на цитохром В, що також продукує супероксиданіонрадикал. Утворення активних форм кисню проявляється у вигляді дихального сплеску нейтрофілів, при цьому викид активних форм кисню НАДФН-оксидазної системи збільшується в 10–70 разів [9]. Усі компоненти клітини — ліпіди, білки, вуглеводи і нуклеїнові кислоти — можуть бути ушкоджені вільними радикалами, що спричиняє серйозний розлад клітинного метаболізму і структури клітин.

Тому наступним етапом нашого дослідження стало вивчення вмісту нейтрофілів у периферичній крові (як найбільш активних фагоцитуючих клітин) і еритроцитів (як мішеней «окисного стресу»).

У ході експерименту нами виявлено, що при розвитку виразкової хвороби в крові у тварин спостерігається збільшення

вмісту нейтрофілів (табл. 1), що підтверджує їхню активність в зоні виразкового дефекту шлунка. При цьому кількість еритроцитів у щурів із експериментальною виразкою вірогідно не відрізнялася від показника у контрольних тварин (див. табл. 1). Отже, можна було б висловити припущення, що в гострому періоді виразкової хвороби еритроцити ще не є мішенями «окисного стресу». Однак при вивченні активності антиоксидантних ферментів еритроцитів нами встановлена зміна їх активності (табл. 2).

Найбільш виражені зміни нами було виявлено у супероксиддисмутази і каталази (активність СОД вірогідно підвищувалася в 2,1 разу порівняно з контрольною групою тварин, активність КАТ знижувалася в 1,5 разу).

Отримані дані підтвердили тезу, що CuZn-супероксиддисмутаза забезпечує видалення з еритроцитів за допомогою реакції дисмутації супероксидного аніон-радикала з утво-

Таблиця 2

**Активність ферментів антиоксидантного захисту в еритроцитах щурів із гастральною виразкою,  $\bar{X} \pm x$ , n=10**

Умови досліджу	CuZn-СОД, ум. од./мг	КАТ, мкмоль/(хв·мг) Нв	ГП, мкмоль GSH/(хв·мг) Нв	ГР, нмоль НАДФ·Н/(хв·мг) Нв	GSH, нмоль/мг Нв
Інтактні тварини (контроль)	2,3±0,1	2,4±0,2	686,3±5,7	3,97±0,30	4,7±0,3
Тварини з виразкою шлунка	4,8±0,2*	1,6±0,1*	877,6±5,0*	5,6±0,2*	1,5±0,2*





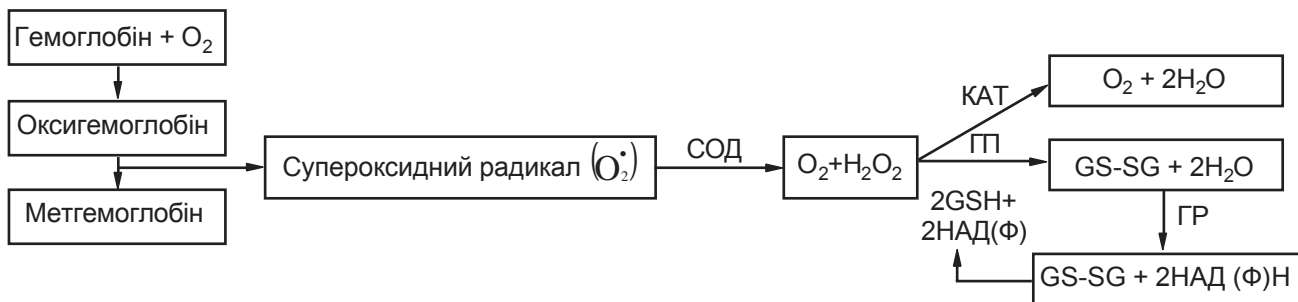


Рисунок. Механізм дії антиоксидантних ферментів еритроцитів при утворенні активних форм кисню

ренням перекису водню і молекулярного кисню, а каталаза розкладає перекис водню, що утворився, до кисню і води (рисунок). Супероксиддисмутаза не тільки є могутнім інгібітором окисних процесів, вона також запобігає лізису еритроцитів і бере участь у підтримці стабільності мембрани і форми еритроцитів. Зниження активності каталази, на наш погляд, може бути пов'язане з інактивацією її перекисом водню, що надмірно виробляється СОД, активність якої збільшується в цей час.

Виразкове ураження слизової оболонки шлунка істотно позначається на стані глутатинової системи. Вміст відновленого глутатіону порівняно з подібним явищем у інтактних тварин був знижений у 3,1 разу. Це пов'язано, очевидно, з посиленням використання відновленого глутатіону для детоксикації різних перекисів, які утворюються у великих кількостях. Збільшена витрата відновленого глутатіону пов'язана також із підвищенням активності глутатіонпероксидази, що каталізує відновлення перекису водню та органічних перекисів з використанням відновленого глутатіону.

Регенерація відновленого глутатіону, необхідного для детоксикації перекисів, відбувається за участі ферменту глутатіонредуктази, що використовує для своєї роботи НАДФН. Отже, підвищення активності глутатіонредуктази в 1,4 разу є певним доказом

компенсаторного підвищення цього ферменту, якого, однак, недостатньо для підтримки нормального рівня відновленого глутатіону.

### Висновки

1. При виразковій хворобі шлунка в еритроцитах порушене функціонування антиоксидантного захисту з пригніченням активності більшої частини ферментів.

2. Підвищення активності супероксиддисмутази — головного антиоксидантного ферменту — є компенсаторно-приспосовальною реакцією у відповідь на надлишкове утворення супероксидних радикалів, джерелом яких є нейтрофіли.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В. А., Сутковой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. Ч. 2. / Под ред. Ю. А. Зозули. — К.: Черновобильинтеринформ, 1997. — 220 с.

2. Зборовская И. А., Банникова М. В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестник Рос. Академии мед. наук. — 1995. — № 6. — С. 53-60.

3. Okabe S., Roth J. L. A., Pfeiffer C. J. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcer in rats // Digestive Diseases. — 1971. — Vol. 16, N 3. — P. 277-284.

4. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. — 1985. — № 11. — С. 678-681.

5. Дослідження пероксидної окисдації ліпідів та антиоксидантного захисту організму в клінічній практиці: Метод. рекомендації. — Л., 2002. — 20 с.

6. Мальцев Г. Ю., Тышко Н. В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Гигиена и санитария. — 2002. — № 2. — С. 69-72.

7. Юсупова Л. Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов // Лаб. дело. — 1989. — № 4. — С. 19-21.

8. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. — М.: Медицина, 1987. — С. 107-108.

9. Цебржинский О. И. Некоторые аспекты антиоксидантного статуса // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза. — Полтава, 1992. — С. 120-142.



Т. І. Тюпка

# МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕКРЕТОРНИХ ГРАНУЛ КАРДІОМІОЦИТІВ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОДИНАМІЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ У ЩУРІВ

Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків

Відомо, що в патогенезі гемодинамічного набряку легень головне значення має збільшення мікросудинного гідростатичного тиску до показників, більших ніж можливості компенсаторних механізмів [1]. Такі зміни гемодинаміки певною мірою зумовлені порушенням нервово-гуморальної регуляції. Так, згідно з даними літератури, одним із можливих механізмів розвитку гіпертензії у малому колі кровообігу, яка спостерігається при гемодинамічному набряку легень, може бути збільшення утворювання в ендотелії судин легень ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), що бере участь у метаболізмі ангіотензину II [2]. Крім того, відомо, що кардіоміоцити передсердь продукують передсердний натрійуретичний фактор (ПНУФ), який є антагоністом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і бере активну участь у підтримці водно-сольового гомеостазу організму. Тому від секреторної функції кардіоміоцитів передсердь залежить стан центральної та периферичної гемодинаміки [3]. Однак при проведенні аналізу літературних джерел останніх 25 років даних про секреторну активність передсердь при гемодинамічному набряку легень нами не було знайдено.

У зв'язку з вищевикладеним **мета** роботи полягала у морфологічному дослідженні ультраструктури передсерд-

них кардіоміоцитів в умовах експериментального гемодинамічного набряку легень.

## Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на 20 білих нелінійних щурах-самцях масою 180–200 г, яких було розподілено на дві групи: перша група — інтактні тварини, друга група — тварини з гемодинамічним набряком легень. Набряк легень спричинювали з допомогою внутрішньом'язового введення адреналіну гідрохлориду дозою 5 мг/кг [4]. Для морфологічного вивчення брали тканину вушок лівого і правого передсердь, фіксували її в 2,5%-му розчині глутарового діальдегіду з подальшим дофіксуванням в 1%-му розчині чотириокису осмію (при рН 7,2–7,4 на фосфатному буфері). Далі матеріал зневоднювали спиртами зростаючої концентрації й ацетоном і заливали в епон-812. Ультратонкі зрізи контрастували цитратом свинцю та уранілацетатом і вивчали під електронним мікроскопом. У кожного експериментального щура в кардіоміоцитах визначали відносний об'єм секреторних гранул, міофібрил, мітохондрій, агранулярного саркоплазматичного ретикулума, Т-системи й основних структур цитоплазми методом крапкового підрахунку [5] у 30 полях зору. Кількісні показники піддавали статистичній обробці з використанням t-критерію Стьюдента [4].

## Результати дослідження та їх обговорення

Під час електронно-мікроскопічного дослідження встановлено, що міокард мав типову будову. В центрі передсердних кардіоміоцитів знаходились ядра овальної форми. В більшості випадків вони мали невелике ядро. Відмічалось нерівномірне розташування хроматину в ядрі. Мітохондрії овальної та округлої форми розміщалися компактно подовжньо і щільно під цитолемою та в ділянці полюсів ядер. Матрикс мітохондрій світлий, кристи чіткі. Шорсткий ретикулум контуровався слабо і локалізувався біля ядра. У цитоплазмі кардіоміоцитів траплялися поодинокі лізосоми поміж мітохондріями та в ділянці полюсів ядер. У саркоплазмі клітин спостерігалися елементи саркоплазматичного ретикулума, капілярні судини, які знаходилися між кардіоміоцитами і мали типову ультраструктурну будову, містили клітини крові, а також вільні полісоми і частинки глікогену. Саркоплазматичний агранулярний ретикулум у вигляді каналців і пухирців локалізувався поблизу ядра і серед фібрил. У кардіоміоцитах передсердь секреторні гранули різної електронної щільності та величини розміщувалися в перинуклеарній зоні біля одного з полюсів ядра, серед добре розвитого комплексу Гольджі. Шорсткий ендоплазматичний ретикулум



**Відносний об'єм ультраструктури кардіоміоцитів передсердь при експериментальному гемодинамічному набряку легень у щурів,  $M \pm m$ ,  $n=10$**

Досліджувана структура	Відносний об'єм ультраструктури передсердь кардіоміоцитів, %	
	Перша група (інтактні тварини)	Друга група (тварини з гемодинамічним набряком легень)
Ліве передсердя		
— мітохондрії	30,55±0,38	27,90±0,62*
— міофібрили	44,20±0,41	46,92±1,22
— секреторні гранули	2,78±0,01	2,21±0,03*
— агранулярна саркоплазматична сітка	2,14±0,03	1,92±0,06*
— Т-системи	1,78±0,04	1,75±0,05
— основні структури цитоплазми	18,55±0,44	19,30±0,72*
Праве передсердя		
— мітохондрії	32,82±0,26	28,61±0,85*
— міофібрили	42,48±0,48	46,52±0,90
— секреторні гранули	6,03±0,08	3,98±0,08*
— агранулярна саркоплазматична сітка	2,17±0,03	1,81±0,04*
— Т-системи	1,86±0,05	1,76±0,02
— основні структури цитоплазми	14,64±0,31	17,32±0,42*

Примітка. \* —  $P < 0,05$  відносно контролю.

у досліджуваних кардіоміоцитах добре розвинутий. Апарат Гольджі спостерігався не в усіх м'язових клітинах передсердь.

Методом кількісного аналізу встановлено, що при гемодинамічному набряку легень відзначалося збільшення просторових характеристик кардіоміоцитів та їхніх ядер (таблиця). Морфометричне дослідження показало, що порівняно з інтактним контролем у серцевих м'язових клітинах тварин другої групи зменшувалася кількість мітохондрій (у лівому передсерді на 9 %, у правому — на 13 %) і секреторних гранул (у лівому передсерді на 21 %, у правому — на 34 %). Крім того, встановлено, що у щурів другої експериментальної групи ступінь гранулярності значно переважав в кардіоміоцитах правого передсердя. Так, відносний об'єм секреторних гранул кардіоміоци-

тів у лівому передсерді в 1,8 разу менший, ніж у правому.

За даними літератури, зменшення відносного об'єму секреторних гранул у м'язових клітинах передсердь супроводжується зменшенням секреції ПНУФ і периферичною вазоконстрикцією [6; 7]. Істотна перебудова ультраструктури передсердних кардіоміоцитів, яка спостерігалася під час експериментального гемодинамічного набряку легень у щурів, непрямо свідчить про зменшення синтетичної та секреторної функції кардіоміоцитів, що можна розцінити як компенсаторну реакцію організму, спрямовану на забезпечення адекватної гемодинаміки.

### Висновки

1. При експериментальному гемодинамічному набряку легень зменшується відносний об'єм секреторних гранул кардіоміоцитів.

2. Перебудова ультраструктури передсердних кардіоміоцитів при гемодинамічному набряку легень є однією з компенсаторних реакцій, спрямованих на забезпечення адекватної гемодинаміки в малому колі кровообігу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Фізіологія і патологія системи кровообігу* / Є. М. Панасюк, В. І. Ютанов, О. Й. Жарінов та ін.: За ред. В. О. Боброва. — Львів: Світ, 1997. — 181 с.

2. *Бильченко А. В.* Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на состояние предсердного натрийуретического фактора у больных гипертонической болезнью // Укр. кардіол. журнал. — 1994. — № 5-6. — С. 36-38.

3. *Лысенков С. П., Тель Л. З., Галенко-Ярошевский А. П.* Нейрогормональные механизмы регуляции водно-солевого обмена в легких // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2001. — Прил. № 2. — С. 81-84.

4. *Сернов Л. Н., Гацура В. В.* Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — С. 192.

5. *Автандилов Г. Г.* Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.

6. *Christensen Geir, Leistad Elisabeth* / Atrial systolic pressure, as well as stretch, is a principal stimulus for release of ANF // J. Physiol. Heart and Circ. Physiol. — 1997. — Vol. 41, N 2. — P. 820-826.

7. *Deliva Robin Donna, Ackermann Uwe* / Atrial natriuretic peptide and mechanisms of cardiovascular control. Role of Serotonergic receptors // J. Physiol. — 1998. — Vol. 274, N 3, Pt 2. — P. 711-717.



І. І. Шевцов, Е. Л. Торянік, М. Є. Березнякова, С. В. Колісник, В. В. Болотов

## ВПЛИВ ЕФІРУ — НОВОГО ПОХІДНОГО 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА ВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК ПІСЛЯ ВОДНОГО І СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків

### Вступ

Лікування і профілактика серцево-судинної недостатності, особливо ускладненої набряками та гіпертонічною хворобою, є однією з актуальних проблем сучасної фармакології та медицини. Для її розв'язання широко застосовується група діуретиків, які разом із позитивним лікувальним впливом виявляють і небажану побічну дію, що проявляється зміною електролітного складу крові, серцевими аритміями, порушенням вуглеводного обміну тощо [1]. Тому увага вчених постійно спрямована на пошук, фармакологічне вивчення та використання в медичній практиці нових, менш токсичних і більш ефективних лікарських засобів.

Перспективною щодо цього є група похідних 2-оксоін-

долін-3-гліооксилової кислоти [2], серед яких нами було вперше виділено субстанцію під шифром Е-39 (етилловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліооксилоїл)- $\Sigma$ -амінокапронової кислоти), що виявляє виражену діуретичну дію.

**Метою** даної роботи є дослідження впливу речовини Е-39 на екскрецію води, креатиніну й електролітів після водного і сольового навантаження.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на щурах-самцях масою 120–140 г, розподілених на 8 груп (4 групи досліджені при водному навантаженні, 4 — при сольовому; для всіх груп n=10).

Речовину Е-39, гіпотіазид і фуросемід вводили внутрішньошлунково в дозах, еквімо-

лярних стосовно ЕД<sub>50</sub> фуросеміду — 42, 36 і 40 мг/кг відповідно. Контрольними були 1-ша і 5-та групи тварин, яким не вводили жоден із даних препаратів. Водне і сольове навантаження щурів одержували за методом Є. Б. Берхіна [3]. Концентрацію іонів натрію і калію в сечі й плазмі крові визначали методом полуменевої фотометрії на полуменевому аналізаторі рідин ПАР-2 [4]. Результати оброблені методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [5].

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних (табл. 1) свідчить про те, що всі досліджувані препарати збільшують виділення тваринами сечі, креатиніну й електролітів після обох видів навантажен-

Таблиця 1

**Виділення води й електролітів із сечею у щурів після водного і сольового навантаження, M $\pm$ m**

Препарат	Група тварин	Діурез за 4 год, мл	Виділено креатиніну, мг	Екскреція Na <sup>+</sup> , мкмоль/год	Екскреція K <sup>+</sup> , мкмоль/год
Водне навантаження					
Контроль	1	2,90 $\pm$ 0,16	2,8 $\pm$ 0,1	2,80 $\pm$ 0,13	554,8 $\pm$ 10,7
Е-39	2	6,50 $\pm$ 0,14*	3,5 $\pm$ 0,3*	3,40 $\pm$ 0,11*	560,7 $\pm$ 9,8
Фуросемід	3	7,80 $\pm$ 0,31*	3,9 $\pm$ 0,4*	4,20 $\pm$ 0,14*	598,9 $\pm$ 11,2*
Гіпотіазид	4	4,50 $\pm$ 0,17*	3,1 $\pm$ 0,2*	3,20 $\pm$ 0,12*	589,7 $\pm$ 10,7*
Сольове навантаження					
Контроль	1	2,70 $\pm$ 0,14	2,5 $\pm$ 0,2	3,80 $\pm$ 0,21	559,7 $\pm$ 9,8
Е-39	2	6,10 $\pm$ 0,13*	3,1 $\pm$ 0,2*	4,00 $\pm$ 0,19	568,6 $\pm$ 8,4
Фуросемід	3	7,00 $\pm$ 0,24*	3,6 $\pm$ 0,3*	8,40 $\pm$ 0,24*	605,4 $\pm$ 9,7*
Гіпотіазид	4	4,40 $\pm$ 0,12*	2,9 $\pm$ 0,2*	4,80 $\pm$ 0,18*	591,0 $\pm$ 88,4*

Примітка. В табл. 1 і 2: \* — P<0,05 порівняно з контролем, n=10.



Таблиця 2

**Вплив субстанції Е-39, фуросеміду й гіпотіазиду на вміст електролітів у плазмі крові білих щурів, М±m**

Препарат	Група тварин	Концентрація, мкмоль/л	
		Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>
Контроль	1	132,70±2,10	5,20±0,42
Е-39	2	128,40±1,90*	5,00±0,41
Фуросемід	3	116,40±2,40*	4,40±0,41*
Гіпотіазид	4	118,70±2,20*	4,60±0,32*

ня. Так, речовина Е-39 збільшує діурез на 124 % після водного навантаження і на 126 % — після сольового, гіпотіазид — на 55 і 63 % відповідно, а фуросемід — на 169 % після водного навантаження і на 159 % — після сольового. Отримані дані збігаються із результатами інших досліджень стосовно дії фуросеміду й гіпотіазиду [6; 7].

Екскреція креатиніну при введенні речовини Е-39 збільшується на 25 % після водного навантаження і на 24 % — після сольового, при введенні гіпотіазиду — на 11 і 16 % відповідно, а при введенні фуросеміду — на 39 і 44 % відповідно.

Екскреція іонів натрію при введенні речовини Е-39 підвищується в середньому на 13 %, а під впливом гіпотіазиду та фуросеміду — в середньому на 20 і 73 % відповідно. Екскреція іонів калію значно менше підвищується при введенні речовини Е-39 (на 1,15 %), ніж при введенні гіпотіазиду (на 6,9 %) і фуросеміду (на 8,05 %) стосовно контролю.

Отже, перевагою речовини Е-39 перед еталонними препаратами є значно менше виведення іонів калію з сечею.

Враховуючи отримані дані, нами продовжено вивчення речовини Е-39 і визначення її впливу на концентрацію електролітів у плазмі крові (табл. 2).

Введення субстанції Е-39 знижує кількість електролітів: натрію на 3,2 %, калію — на 3,9 %. Під впливом еталонних діуретиків (гіпотіазиду і фуросеміду) знижується вміст електролітів у плазмі крові: гіпотіа-

зид зменшує на 10,6 % концентрацію натрію, на 11,5 % концентрацію калію; фуросемід — на 12,3 % концентрацію натрію і на 15,4 % концентрацію калію.

Дослідження показали, що ефір, умовно названий Е-39, підвищує ниркову екскрецію натрію і креатиніну, збільшує діурез і має тенденцію до зниження концентрації електролітів у плазмі крові.

#### Висновки

1. В експериментах на щурах доведено, що речовина під шифром Е-39 посилює діурез та екскрецію креатиніну порівняно з контролем у 2,25 разу та в 1,25 разу відповідно.

2. Перевагою речовини Е-39 перед препаратами порівняння — гіпотіазидом та фуросемідом — є мінімальний вплив на електролітний склад крові та сечі (особливо на вміст іонів калію).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Штрыголь С. Ю. Побочное действие диуретиков // Провизор. — 2003. — № 19. — С. 30-33.

2. Ковальова С. В. Синтез, властивості та біологічна активність ефірів та амідів 2-оксоіндолінкарбонових кислот: Дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Укр. фарм. академія. — Х., 1999. — 146 с.

3. Берхин Е. Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журнал. — 1977. — № 11. — С. 3-15.

4. Бардин В. В., Войтина Е. С., Боладов М. И. Атомно-абсорбцион-

ный фотометрический спектральный анализ и фотометрия пламени // Физико-химические методы анализа: Практ. рук. / Под ред. В. Б. Алесковского. — Л.: Химия, 1988. — С. 138-176.

5. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Наука, 2000. — С. 308-315.

6. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики фуросемида и фурузиса / В. Б. Носков, И. Б. Гончаров, И. В. Ковачевич и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 1999. — Т. 62, № 3. — С. 32-36.

7. Зверев Я. Ф., Брюханов В. М. Фармакология и клиническое использование экстрауренального действия диуретиков. — М.: Мед. книга, 2000. — 255 с.



О. О. Маркова

# ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ $\text{Na}^{+}$ -, $\text{K}^{+}$ - АТФАЗИ В ЕРИТРОЦИТАХ ВИВОДКА, ОТРИМАНОГО ВІД ТОКСИЧНО УРАЖЕНИХ ПЕРЕД СПАРЮВАННЯМ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

## Вступ

Процеси трансмембранного транспорту іонів  $\text{Na}^{+}$  та  $\text{K}^{+}$  через плазматичні мембрани, як відомо [1], є однією із необхідних умов життєдіяльності клітин. Встановлено [2], що градієнт концентрації  $\text{Na}^{+}$ , який підтримується  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ - АТФазою, не тільки створює можливості для функціонування за допомогою  $\text{Na}$ -насоса системи вторинноактивного транспорту, але є також необхідною умовою для реалізації багатьох фізіологічних процесів. Саме тому дослідження механізмів функціонального стану  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ - АТФази за умов дії несприятливих факторів навколишнього середовища є важливим для розуміння патогенезу зрушень, що виникають. Цьому присвячена неабияка кількість наукових робіт, в яких описано дію різноманітних токсичних та фізичних факторів [3]. У доступній літературі майже відсутні дані про зміни активності  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ - АТФази в тканинах тварин, які перед спарюванням зазнали впливу факторів довкілля. Відсутність таких даних певною мірою негативно впливає не тільки на генетичні аспекти розвитку наступних поколінь, але має важливе соціальне значення щодо збереження здорового генофонду держави та запобігання вад розвитку.

**Мета** роботи — з'ясувати особливості активності  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ - АТФази в еритроцитах щурів, отриманих від токсично

уражених самців і самок на різних етапах їх онтогенезу.

## Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 60 щурах-самцях віком від 2 тиж до 24 міс. Згідно з метою та завданням дослідження, всіх тварин було розподілено на дві групи: 1-ша група — інтактні тварини (контроль), 2-га група — тварини, отримані від самців і самок, які перед спарюванням зазнали токсичного впливу  $\text{CCl}_4$ . Токсичне ураження статевозрілих щурів спричинювали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення за допомогою зонда 50%-го олійного розчину  $\text{CCl}_4$  із розрахунку 2,5 мг/кг маси. Об'єктом для експериментального дослідження були еритроцити периферичної крові. Тварин спарювали через 12 діб після завершення дії токсичного фактора. Це зумовлене тим, що для щурів-самців 12-денний термін є періодом дозрівання сперматозоїдів, здатних до запліднення. Експериментальних тварин забивали під ефірним наркозом шляхом швидкої декапітації, після чого кров збирали до центрифужних пробірок, попередньо оброблених гепарином. Потім кров центрифугували, відбирали еритроцитарну масу, яку тричі промивали в охолоджену фізіологічному розчині та піддавали гемолізу в двох об'ємах бідистильованої води. Отримані мембрани еритроцитів використо-

ували для визначення активності ферментів. Активність  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ - АТФази визначали за різницею активності при відсутності строфантину К і при його додаванні.

Внаслідок гідролізу АТФ під впливом АТФази відбувається нагромадження неорганічного фосфату. Активність АТФази розраховано за нагромадженням неорганічного фосфату в середовищі інкубації, що містить  $2 \cdot 10^{-3}$  ммоль АТФ, 4 ммоль  $\text{MgCl}_2$ , 0,5 М трис- $\text{HCl}$ , рН — 7,4, а також 100 ммоль мМ  $\text{NaCl}$  і 20 ммоль  $\text{KCl}$  або 4 ммоль  $\text{CaCl}_2$  та  $1,5 \cdot 10^{-4}$  ммоль строфантину К. Загальний об'єм проби дорівнює 4 мл. Інкубацію проведено в термостаті протягом 15 хв при  $t = 37^\circ\text{C}$ . Реакцію зупиняли додаванням 1 мл 10%-го розчину трихлороцтової кислоти. Вміст неорганічного фосфату визначено за допомогою методу В. П. Скулачева [4].

## Результати дослідження та їх обговорення

Внаслідок проведених досліджень було встановлено, що в еритроцитах тварин, отриманих від інтактних самців і самок, спостерігалися досить істотні відмінності активності ферменту (таблиця) на різних етапах онтогенезу. Так, наприклад, активність  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ - АТФази в еритроцитах одномісячних щурів була вищою на 45,6 % порівняно з аналогічними показниками у двотижневих щурят. У тримісячних щурів активність ферменту посилювалася порівняно з анало-



**Особливості активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази в еритроцитах тварин на різних етапах фізіологічного онтогенезу**

Вік тварин	Народжені від інтактних тварин	Народжені від токсично уражених тварин
Двотижневі щурята	2,44 ± 0,23 (100 %)	1,47 ± 0,15 (60,3 %)
Одномісячні щури	3,55 ± 0,20 (145,6 %)	1,55 ± 0,20 (43,6 %)
Тримісячні щури	4,04 ± 0,18 (165,6 %)	1,64 ± 0,19 (40,5 %)
Шестимісячні щури	2,93 ± 0,11 (120,4 %)	2,22 ± 0,23 (74,5 %)
12-місячні щури	2,46 ± 0,14 (101,2 %)	1,94 ± 0,16 (78,9 %)
24-місячні щури	1,72 ± 0,12 (70,5 %)	0,57 ± 0,10 (33,4 %)

гічними даними попередніх двох груп і переважала показники одномісячних тварин на 20 %. У шестимісячних щурів активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази в еритроцитах вірогідно знижувалася відносно одномісячних та тримісячних тварин, але була вищою за показники двотижневих на 20,4 %. Зниження активності ферменту в еритроцитах крові відносно двотижневих щурят спостерігали й у 12- та 24-місячних тварин. Тож необхідно зазначити, що у 24-місячних щурів активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази була нижчою від показників двотижневих щурят на 29,5 %. Наведені факти та існуючі літературні дані [5] дозволяють висловити припущення, що за умов фізіологічного онтогенезу спостерігаються різнобічно спрямовані зміни активності ферменту, які віддзеркалюють особливості інволюційних змін в організмі тварин.

Дослідження активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази в еритроцитах крові виводка, отриманого від токсично уражених попередників, виявили досить істотні відхилення її значень від показників одновікового контролю. Встановлено, що в еритроцитах крові двотижневих щурят активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази була нижчою за контроль на 39,7 %. В одномісячних щурят активність ферменту в еритроцитах крові продовжувала знижуватись як відносно показників двотижневих щурів, так і її значень стосовно одновікових інтактних тварин і була нижчою від останніх на 56,4 %. У тримісячних щурів активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази практично не відрізнялася від показників попередньої вікової групи тварин і водночас була нижчою на 59,5 % порівняно з контролем. У подальших дослідженнях виявлено, що у 6- та 12-місячних щурів, отриманих від токсично уражених попередників, активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази посилювалася відносно показників усіх попе-

редніх вікових груп, але тим же часом залишалася нижчою у першому випадку на 25,5 % і в другому — на 21,1 %. У 24-місячних щурів, отриманих від попередників, які перед спарюванням зазнали токсичного ураження CCl<sub>4</sub>, вона різко знижувалася стосовно інтактних тварин цього віку і дорівнювала 33,4 %. Отже, результати нашого дослідження, як і дані літератури [6], свідчать, що токсичне ураження будь-якого походження імовірно негативно впливає на активність генетичного апарату клітин, що в свою чергу викликає зміни в трансмембранному транспорті іонів Na<sup>+</sup> та K<sup>+</sup>. Вважаємо, що такі зміни зумовлені як порушенням біосинтезу мембранозв'язаних ферментів, так і енергетичним забезпеченням клітин.

### Висновки

1. За умов фізіологічного онтогенезу, починаючи з двотижневого і до тримісячного віку, активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази в еритроцитах крові зростала. Після шестимісячного віку активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази в інтактних тварин поступово знижується і досягає мінімальних значень у 24-місячних щурів. Можливо, такі зміни віддзеркалюють інволюційні процеси в організмі щурів.

2. У щурів, отриманих від токсично уражених самців і самок, на всіх етапах онтогенезу спостерігається зниження активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази

стосовно показників одновікового контролю, що є ознакою порушення трансмембранного транспорту іонів Na<sup>+</sup> і K<sup>+</sup>.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Вавілова Г. Л., Аколова О. В., Сагач В. Ф. Ендотеліальні фактори в регуляції активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- АТФази // Фізіол. журнал. — 2000. — Т. 46, № 4. — С.101-111.
2. Вавілова Г. Л., Прокопенко О. М., Харламова О. М. Участь L-аргініну в корекції активності мембранних транспортних ферментів Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>- АТФаз за умов експериментальної гіперхолестеринемії // Там же. — № 1. — С. 25-31.
3. Струтинський Р. Б., Мойбенко О. О. Моделювання активності АТФ-залежних калієвих каналів у аорті нормотензивних і гіпертензивних тварин // Там же. — № 6. — С. 54-60.
4. Скулачев В. П. Соотношение окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи. — М., 1962. — С. 152-153.
5. Состояние репродуктивной системы и печени у крыс-самцов после фракционного облучения в малой дозе и у их потомства / Е. Ф. Конопля, Г. Г. Верещако, А. М. Ходосовская и др. // Радиц. биология. Радиоекология. — 2003. — Т. 43, № 2. — С. 221-222.
6. Куралова Т. Н., Вистунова И. Е., Пасечник М. Ф. Антиокислительные свойства сыворотки крови крыс в условиях интоксикации CCl<sub>4</sub>, применения производных пиридинкарбоновых кислот // Укр. біохім. журнал. — 2000. — Т. 72, № 6. — С.126-128.



О. В. Скиба, Ю. В. Цисельський, А. П. Левицький, Т. П. Терешина

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА СУБЛІНГВАЛЬНА ТЕРАПІЯ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

Алоксановий діабет — найпоширеніша модель цукрового діабету I типу [1]. Як показали дослідження В. З. Ланкіна і співавторів [2], в основі механізму патогенної дії алоксану лежить утворення перекисів, що досить специфічно уражають  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса. У зв'язку з цим у профілактиці і, можливо, в терапії алоксанового діабету істотну захисну роль мають відіграти антиоксиданти. Наявна в літературі інформація свідчить про сприятливу дію антиоксидантів на перебіг і наслідки цукрового діабету як в експерименті [3], так і в клініці [4].

Останнім часом велика увага приділяється антиоксидантам природного походження, що належать до групи поліфенольних сполук, а саме до біофлавоноїдів [5].

Найбагатшим джерелом біофлавоноїдів (зокрема рутину) є софора, настойка якої застосовується в медицині [6].

Повідомляється також про розвиток дисбактеріозу в біотопах організму внаслідок цукрового діабету [7]. Регуляторна

мікробіоценозу є пребіотики [8], однак у літературі немає повідомлень про їх вплив на перебіг діабету та його ускладнення.

**Мета роботи** — вивчити вплив різних біологічно активних речовин (антиоксидантів, біофлавоноїдів, пребіотиків) на біохімічні показники сироватки крові, що відбивають стан адаптаційно-трофічних систем організму в умовах алоксанового діабету.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано 60 щурів лінії Вістар обох статей віком 2,5–3 міс (маса тварин 160–180 г). Алоксановий діабет (АД) спричинювали шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення алоксану дозою 100 мг/кг, розчиненого в 0,1 М цитратному буфері рН 4,0.

Усіх щурів було розділено на 6 груп:

I — інтактні тварини;

II–VI — діабет 4 тиж;

II — + гель-основа (контроль);

III — + гель з інуліном;

IV — + гель з ліпоевою кислотою;

V — + гель із софорою;

VI — + гель комбінований.

Щодня кожному щуру на слизову оболонку порожнини рота протягом 4 тиж, починаючи з першого дня дослідження, наносили 50 мг гелю.

У сироватці крові визначали вміст глюкози [9], білка [10], концентрацію малонового діальдегіду (МДА) [11], загальну протеолітичну активність (ЗПА) [12], активність каталази [13], глутатіонпероксидази [14], кислоти фосфатази [15] і рівень інгібітора трипсину [16].

### Результати дослідження та їх обговорення

Рівень глюкози в крові щурів з алоксановим діабетом, що одержували апплікації гелю на слизову оболонку порожнини рота, змінювався. Як показано на рис. 1, діабет призводить до різкого підвищення рівня глюкози, який під впливом терапії гелями з інуліном і ліпоевою кислотою знижується на 27 %. Особливо ефек-

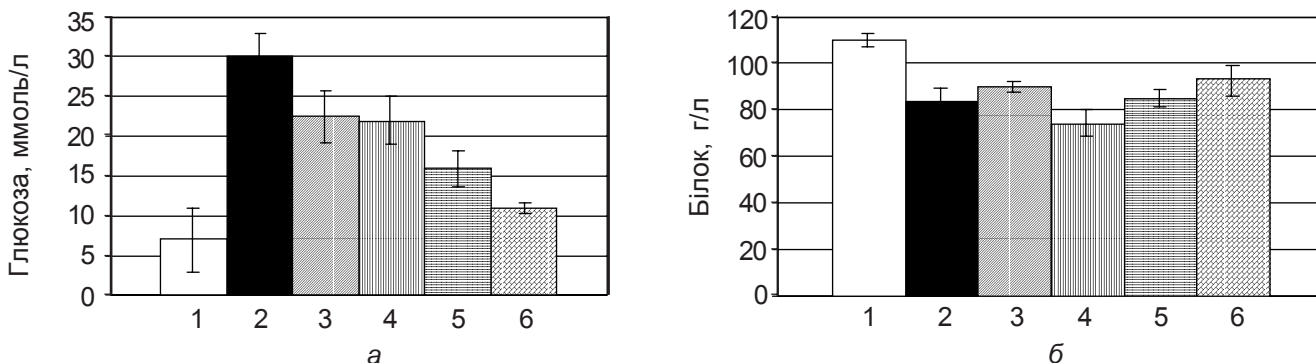


Рис. 1. Концентрація глюкози (а) і білка (б) в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом: 1 — контроль; 2 — АД + плацебо (гель); 3 — АД + інулін (гель); 4 — АД + ліпоева кислота (гель); 5 — АД + софора (гель); 6 — АД + комплекс (гель)



тивним щодо зниження гіперглікемії є гель, що містить настійку софори (на 45–60 %). Така ж дія софори характерна і для комплексного гелю.

Виявлено також зміну концентрації білка в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом, яким застосовували гелі різного складу. При експериментальному діабеті спостерігається зниження концентрації білка в сироватці крові. Завдяки застосуванню гелю з інуліном або софорою підвищується вміст білка, а гель із ліпоєвою кислотою знижує його ще більше. Найефективніше відновлюється рівень білка в сироватці крові при застосуванні комплексного гелю, що містить інулін, настійку софори і ліпоєву кислоту.

Визначено концентрацію МДА у сироватці крові щурів з алоксановим діабетом (рис. 2). При діабеті істотно зростає концентрація МДА, отже, активується перекисне окиснення лі-

підів (ПОЛ). Внаслідок лікування гелями з інуліном або ліпоєвою кислотою дещо знижується рівень МДА, однак лише гель із настійкою софори знижує його істотно, причому ця дія софори зберігається й у комплексному гелі. Зважаючи на те, що софора є найбагатшим джерелом біофлавоноїдів [17], можна припустити, що саме вони виявляють найбільший антиоксидантний ефект, про що вже повідомлялося в літературі.

Однією з причин підвищення рівня ПОЛ при алоксановому діабеті є зниження активності антиоксидантних ферментів. Наведені на рис. 3 дані свідчать про зниження активності антиоксидантних ферментів каталази і, особливо глутатіонпероксидази, при алоксановому діабеті, що може свідчити про лабілізацію клітинних і лізосомальних мембран. Застосування гелів з інуліном, ліпоєвою кислотою або настійкою софори не знижує активність кислоти фосфатази і лише гель із комбінацією всіх трьох досліджуваних біологічно актив-

Що ж стосується загальної протеолітичної активності сироватки крові (рис. 4), то вона значно (більш ніж удвічі) зростає при алоксановому діабеті та мало змінюється при впливі інших гелів. Рівень інгібіторів трипсину майже вдвічі знижується при діабеті, тимчасом як решта гелів викликають істотне збільшення їх вмісту, рівень цих інгібіторів навіть перевищує показники контролю при застосуванні гелів з інуліном, софорою або за їх поєднання.

Виявлено зміни активності кислоти фосфатази в сироватці крові (див. рис. 2). Рівень цього лізосомального ферменту збільшується при алоксановому діабеті, що може свідчити про лабілізацію клітинних і лізосомальних мембран. Застосування гелів з інуліном, ліпоєвою кислотою або настійкою софори не знижує активність кислоти фосфатази і лише гель із комбінацією всіх трьох досліджуваних біологічно актив-

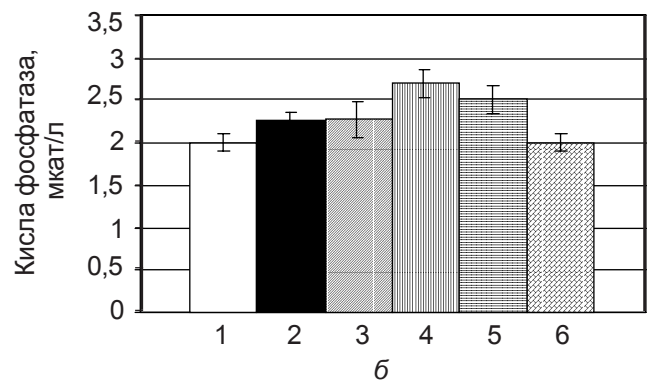
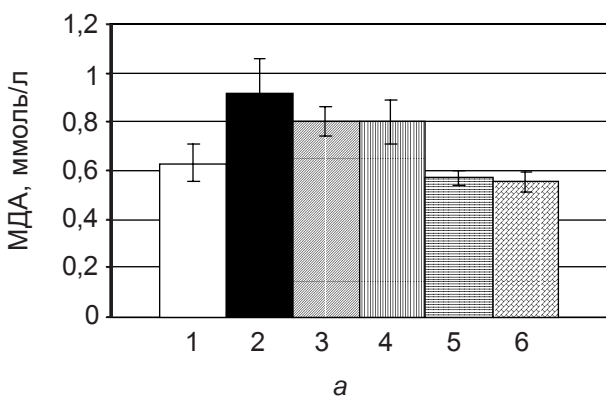


Рис. 2. Концентрація МДА (а) і активність кислоти фосфатази (б) в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом: 1 — контроль; 2 — АД + плацебо (гель); 3 — АД + інулін (гель); 4 — АД + ліпоєва кислота (гель); 5 — АД + софора (гель); 6 — АД + комплекс (гель)

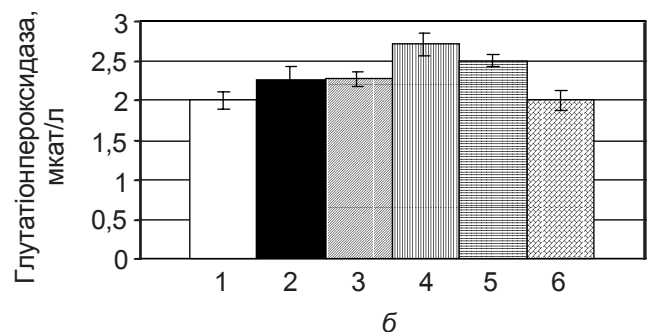
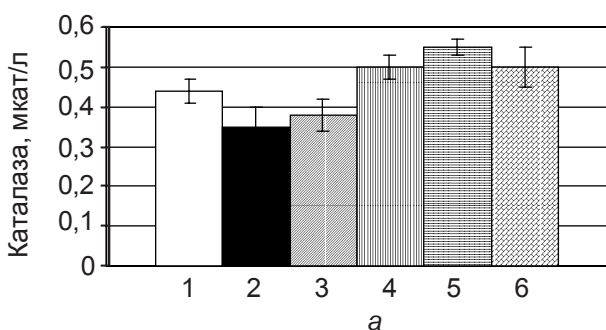


Рис. 3. Активність антиоксидантних ферментів (а, б) в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом: 1 — контроль; 2 — АД + плацебо (гель); 3 — АД + інулін (гель); 4 — АД + ліпоєва кислота (гель); 5 — АД + софора (гель); 6 — АД + комплекс (гель)



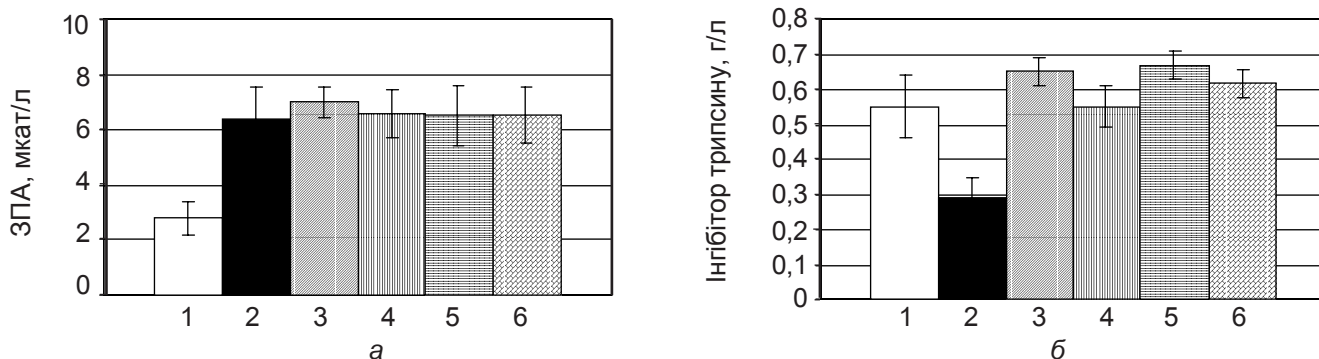


Рис. 4. Загальна протеолітична активність ПОЛ (а) і рівень інгібітора трипсину (б) в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом: 1 — контроль; 2 — АД + плацебо (гель); 3 — АД + інулін (гель); 4 — АД + ліпоєва кислота (гель); 5 — АД + софори (гель); 6 — АД + комплекс (гель)

них речовин (БАР) нормалізує рівень цього ферменту.

Отже, алоксановий діабет викликає в організмі піддослідних тварин такі зміни, що свідчать про активацію ПОЛ і, як наслідок, лабілізацію біомембран, розвиток гіпопротеїнемії та гіперглікемії.

Використані нами біологічно активні добавки, що належать до різних класів сполук за характером біологічної дії (інулін — пребіотик, ліпоєва кислота — антиоксидант, біофлавоноїди софори — нейроімунomodulators), позитивно впливали на рівень гіперглікемії, інтенсивність ПОЛ, стан антиоксидантної системи та концентрацію інгібіторів трипсину в сироватці крові. Слід зазначити, що найбільший ефект виявили біофлавоноїди софори, які вводили в терапевтичних концентраціях, тимчасом як інулін і ліпоєву кислоту — в істотно нижчих.

Проте комбінація цих БАР у складі комплексного гелю виявляла найбільший лікувальний ефект, про що свідчать концентрація глюкози, активність кислої фосфатази і вміст білка в сироватці крові.

Отримані нами дані свідчать також про достатню ефективність сублінгвального шляху введення лікарських засобів, що може мати деякі переваги порівняно з іншими шляхами введення.

Результати подальших досліджень мають підтвердити

доцільність клінічного застосування запропонованого нами комплексного гелю після внесення в його рецептуру низки змін з метою підвищення ефективності лікувально-профілактичної дії при цукровому діабеті.

### Висновки

1. Алоксановий діабет призводить до розвитку гіпопротеїнемії, активації ПОЛ і протеолізу при зниженні рівня інгібіторів трипсину й антиоксидантних ферментів.

2. Аплікації на слизову порожнину рота гелю з інуліном, ліпоєвою кислотою або настоєю софори сприятливо впливають на рівень глікемії, інгібіторів трипсину і процеси ПОЛ, однак не діють на підвищену активність протеаз.

3. З трьох вивчених БАР найбільшу дію виявляє настійка софори, можливо, за рахунок високого вмісту біофлавоноїдів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Кіхтяк О. П., Скрипник Н. В. Можливості відтворення цукрового діабету в експерименті // Експер. та клін. фізіологія і біохімія. — 2004. — № 2. — С. 118-120.

2. Роль антиоксидантних ферментів и антиоксиданта пробукола в антирадикальной защите β-клеток поджелудочной железы при аллоксановом диабете / В. З. Ланкин, В. И. Корчин, Г. Г. Коновалова и др. // БЭБИМ. — 2004. — Т. 137, № 1. — С. 27-30.

3. Цисельский Ю. В. Основные аспекты патоморфологии диабетиче-

ческой ретинопатии и ее следствий (обзор литературы) // Эндокринология. — 2005. — Т. 10, № 1. — С. 92-104.

4. Бобырева Л. Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий // Эксп. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 1. — С. 74-80.

5. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как регуляторы физиологических функций // Вісник стоматології. — 2001. — № 1. — С. 71-76.

6. Ловягин А. Н. Энциклопедический справочник современных лекарственных препаратов. — Донецк: ООО ПКФ «БАО», 2005. — С. 413.

7. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — № 1. — С. 61-65.

8. Отт В. Д., Муквіч О. М. Сучасні дані про роль пребіотиків у дитячому харчуванні // Ж. практ. лікаря. — 2004. — № 5-6. — С. 67-71.

9. Масленников В. Д., Михеева А. И. Количественное определение сахара в моче ортотолуидиновым методом // Лаб. дело. — 1970. — № 10. — 588 с.

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

11. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1997. — С. 66-68.

12. Калликреины и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. П. Левицкий, В. М. Коновец, И. Ф. Львов и



др. // *Вопр. мед. химии.* — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 633-638.

13. *Гурин С. В.* Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах // *Лаб. диагностика.* — 1999. — № 4. — С. 45-46.

14. *Пахомова В. А., Крюкова Г. Н., Козлянина Н. П.* Способ определения активности глутатионперокси-

дазы в биологических тканях // *А. с. 922637 СССР, МКИ G 01.* Опубл. 23.04.82. — Бюл. № 15. — 1982.

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

16. *Адамовская В. Г., Левицкий А. П., Вовчук С. В.* Взаимосвязь меж-

ду уровнями протеиназ, их ингибиторами и хозяйственно-полезными признаками зерна пшеницы // *Науч.-техн. бюл. ВСТИ.* — 1980. — № 3 (37). — С. 25-30.

17. *Тутельян В. А., Батурин А. К., Мартыничук Э. А.* Флавоноиды в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность // *Вопр. питания.* — 2004. — Т. 73, № 6. — С. 43-48.

УДК 615.916'13-092.9:577.127

Я. А. Цветкова

# ВПЛИВ МЕКСИДОЛУ НА РІВЕНЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ У ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО НАДХОДЖЕННЯ АМІННОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

## Вступ

Висока ефективність і відносна дешевизна пестицидів на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти (2,4-Д) зумовлює їх широке застосування в сільському господарстві [1; 2]. При довготривалому контакті з ними, особливо при порушенні техніки безпеки та недотриманні заходів індивідуального захисту, можуть виникати морфофункціональні зміни різних органів і систем [1; 3], що, на думку деяких авторів, зумовлено активацією вільнорадикального перекисного окиснення (ВРПО) ліпідів. Виходячи з цього, для профілактики та лікування можливих небажаних ефектів найбільш оптимальним є застосування препаратів, здатних сповільнювати процес пероксидації ліпідів — препаратів з антиоксидантною дією. До цієї групи належать похідні 3-оксипіридину, а саме мексидол [4].

**Метою** даної роботи є дослідження впливу мексидолу на біохімічні показники ВРПО ліпідів й активності антиоксидантних ферментів при хронічному надходженні пестициду амінної солі 2,4-Д у щурів.

## Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на 5 групах щурів-самців лінії Вістар масою 170–195 г. До інтактної групи увійшли 10 щурів, яких протягом експерименту утримували в умовах віварію по 5 тварин у клітках (1-ша група). До 2-ї та 3-ї групи включено по 7 щурів-самців, яким протягом 15 діб внутрішньошлунково вводили пестицид — амінну сіль 2,4-Д дозою 120 мг/кг. Щури 3-ї групи додатково отримували мексидол дозою 50 мг/кг внутрішньошлунково. Щурам-самцям 4-ї та 5-ї груп (по 14 тварин) вводили токсикант протягом 30 діб у тій же дозі, а тваринам 5-ї гру-

пи додатково вводили мексидол у вищезазначеній дозі протягом 30 діб.

Евтаназію щурів здійснювали під гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси тіла) шляхом взяття крові з серця до його зупинки. Проводилася оцінка загальносоматичних показників: маси, стану шерсті, рухливості та дослідження біохімічних показників. У крові визначали рівень спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ), для чого досліджували фізикохімічні властивості еритроцитів при інкубації у фосфатному буфері (рН — 7,4) протягом 4 год при температурі 37 °С. Рожеве забарвлення еритроцитів зумовлене гемоглобіном і виникає внаслідок перекисного окиснення фосfolіпідів мембран, що дозволяє судити про забезпеченість мембран еритроцитів гідрофобними антиоксидантами [5]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за здатністю адре-



наліну самоокислюватися в лужному середовищі з генерацією супероксиданіонрадикала; у присутності СОД швидкість реакції знижується. Порівняння швидкості окиснення контрольної та дослідної проби дає змогу судити про активність ензиму [6]. Активність каталази печінки та мозку вивчали за здатністю перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс [7]. У сироватці крові визначали активність церулоплазміну за реакцією

окиснення п-фенілендіаміну, яка відбувається за його присутністю [8]. Рівень ВРПО ліпідів оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів [9]. Принцип методу базується на їх властивості поглинати світлове випромінювання в ультрафіолетовому відрізку спектра. У тканинах печінки та мозку досліджували рівень продуктів ВРПО, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти) [10]. Принцип ґрунтується на здатності малонового діальдегіду реагувати з

ТБК із утворенням триметинового комплексу, що має рожеве забарвлення, інтенсивність якого пропорційна концентрації ТБК-реактивів. Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Хронічне надходження пестициду аміної солі 2,4-Д у щурів-самців призвело до зміни загальносоматичних і біохімічних показників крові та тканин. Тварини 2-ї групи повільно набирали масу (з 180,0±1,8 до 189,0±2,2 г, P<0,1), у них знизився апетит, підвищилася агресивність, кволість, шерсть стала тьмяною, вологою. Аналіз біохімічних показників свідчить, що у тварин цієї групи вірогідно підвищився рівень проміжних продуктів ВРПО — ліпідів і дієнових кон'югатів (P<0,001) — та ТБК-реактивів у тканинах печінки та мозку (P<0,001). Знизилася забезпеченість еритроцитарних мембран гідрофобними АО (P<0,001) порівняно з показниками у інтактних тварин (табл. 1). Вивчення активності антиоксидантних ферментів у крові та тканинах (печінка, мозок) тварин 2-ї групи показало, що при хронічному надходженні токсиканта вірогідно знизилася активність досліджуваних ферментів — СОД, каталази та церулоплазміну порівняно з інтактними тваринами; і лише в печінці спостерігалася тенденція до зниження активності каталази.

При більш тривалому впливі токсиканта (4-та група) у тварин виявлялася тенденція до зменшення маси (P<0,1), значного випадання шерсті, зниження рухливості. Спостерігалася подальше зростання рівня СГЕ, дієнових кон'югатів, а рівень ТБК-реактивів знижувався порівняно з показниками у тварин 2-ї групи, але вірогідно перевищував дані у інтактних тварин (табл. 2). При

Таблиця 1

#### Вплив аміної солі 2,4-Д на біохімічні показники крові щурів та їх корекція мексидолом протягом 15 діб

Біохімічні показники	Інтактні (1-ша група)	Введення аміної солі 2,4-Д (2-га група)	Введення аміної солі 2,4-Д + мексидол (3-тя група)
СГЕ, %	7,2±1,9	23,6±2,8 P <sub>1-2</sub> <0,001	12,50±1,07 P <sub>1-3</sub> <0,02 P <sub>2-3</sub> <0,01
Дієнові кон'югати, мМоль/л	3,80±0,56	10,06±1,02 P <sub>1-2</sub> <0,001	5,9±1,1 P <sub>1-3</sub> <0,1 P <sub>2-3</sub> <0,01
ТБК-реактанти, нМоль/г			
печінка	79,5±5,7	191,0±18,4 P <sub>1-2</sub> <0,001	104,4±7,2 P <sub>1-3</sub> <0,02 P <sub>2-3</sub> <0,001
мозок	31,2±3,9	67,4±6,4 P <sub>1-2</sub> <0,001	37,5±3,7 P <sub>1-3</sub> <0,5 P <sub>2-3</sub> <0,002
Каталаза, мМоль/(хв·г)			
печінка	2,01±0,32	1,54±0,02 P <sub>1-2</sub> <0,1	2,36±0,02 P <sub>1-3</sub> <0,5 P <sub>2-3</sub> <0,02
мозок	0,204±0,016	0,104±0,013 P <sub>1-2</sub> <0,001	0,188±0,025 P <sub>1-3</sub> <0,5 P <sub>2-3</sub> <0,05
СОД, % Т кров			
печінка	78,9±3,2	62,4±3,1 P <sub>1-2</sub> <0,002	74,5±1,9 P <sub>1-3</sub> <0,5 P <sub>2-3</sub> <0,01
мозок	71,2±3,5	54,29±4,90 P <sub>1-2</sub> <0,01	63,9±2,6 P <sub>1-3</sub> <0,1 P <sub>2-3</sub> <0,05
Церулоплазмін, ОД/мл			
печінка	83,4±4,6	70,5±3,8 P <sub>1-2</sub> <0,05	79,27±6,20 P <sub>1-3</sub> <0,5 P <sub>2-3</sub> <0,25
мозок	56,7±3,1	34,5±2,4 P <sub>1-2</sub> <0,001	45,4±2,7 P <sub>1-3</sub> <0,25 P <sub>2-3</sub> <0,01



дослідженні активності антиоксидантних ферментів відмічено двоякі зміни: рівень СОД у крові та тканинах мозку і далі знижувався, як і рівень каталази у печінці; а рівень церулоплазміну, СОД у печінці та каталази мозку підвищувався порівняно з показниками у тварин, які отримували пестицид протягом 15 діб.

Тварини 3-ї групи додатково отримували мексидол. Під час експерименту у них збільшилася маса (середня маса до експерименту (175,4±1,9) г, наприкінці досліду —(188,2±2,1) г; P<0,001). Введення мексидолу також позитивно вплинуло на показники ВРПО ліпідів (див. табл. 1). Так, рівень дієнових кон'югатів вірогідно знизився порівняно з показниками у тварин 2-ї групи (P<0,01); аналогічні зміни спостерігалися відносно вмісту ТБК-реактантів у тканинах: в печінці (P<0,001) та мозку (P<0,002). Під впливом мексидолу вірогідно підвищилась активність церулоплазміну у сироватці крові (P<0,01). Активність СОД у тканинах печінки і мозку наближалася до показників у інтактних тварин, активність каталази вірогідно підвищилася порівняно з показниками у тварин 2-ї групи, а саме у печінці (P<0,02) і мозку (P<0,05).

Тварини 5-ї групи на фоні хронічного надходження токсиканта отримували мексидол протягом 30 діб. При дослідженні рівня забезпеченості еритроцитарних мембран гідрофобними антиоксидантами виявлена нормалізуюча дія мексидолу. Рівень дієнових кон'югатів суттєво не відрізнявся від показників інтактних тварин (див. табл. 2). Мексидол вірогідно нормалізував рівень ТБК-реактантів у тканинах мозку та вірогідно знижував його у тканині печінки (P<0,05).

Активність каталази після введення мексидолу в тканинах печінки та мозку наближалася до показників у інтактних тварин (див. табл. 2). Аналіз

активності СОД виявив її нормалізацію у всіх вивчених тканинах; у крові спостерігалось вірогідне підвищення її активності порівняно з показниками у щурів 4-ї групи (P<0,05). Аналогічна динаміка спостерігалася і щодо активності церулоплазміну (див. табл. 2).

Отже, при хронічному надходженні пестициду аміної солі 2,4-Д у тварин спостерігалось підвищення інтенсивності ВРПО ліпідів, що може бути зумовлено порушенням процесів окисного фосфорилування з подальшою зміною

енергетичного обміну та переведенням його на вільнорадикальний шлях, що, зрештою, призводить до посилення β-окислення жирних кислот і збільшення ВРПО ліпідів [11]. Це сприяє активації ВРПО ліпідів і зниженню антиоксидантної забезпеченості, на що вказує підвищення рівня СГЕ та зменшенню більшості вивчених антиоксидантних ферментів. Введення мексидолу протягом 15 і 30 днів спричинило зниження рівня показників ВРПО ліпідів у тканинах і крові та відновлення активності антиоксидант-

Таблиця 2

**Вплив аміної солі 2,4-Д на біохімічні показники крові щурів та їх корекція мексидолом протягом 30 діб**

Біохімічні показники	Інтактні (1-ша група)	Введення аміної солі 2,4-Д (4-та група)	Введення аміної солі 2,4-Д + мексидол (5-та група)
СГЕ, %	7,2±1,9	27,3±3,7 P <sub>1-4</sub> <0,001	9,7±2,2 P <sub>1-5</sub> <0,5 P <sub>4-5</sub> <0,002
Дієнові кон'югати, мМоль/л	3,80±0,56	12,3±1,4 P <sub>1-4</sub> <0,001	6,04±1,90 P <sub>1-5</sub> <0,25 P <sub>4-5</sub> <0,01
ТБК-реактанти, нМоль/г			
печінка	79,5±5,7	130,08±11,80 P <sub>1-2</sub> <0,002	97,5±4,5 P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>4-5</sub> <0,05
мозок	31,2±3,9	49,5±4,2 P <sub>1-4</sub> <0,01	36,02±1,87 P <sub>1-5</sub> <0,5 P <sub>4-5</sub> <0,02
Каталаза, мМоль/(хв·г)			
печінка	2,01±0,32	1,37±0,10 P <sub>1-4</sub> <0,05	2,19±0,20 P <sub>1-5</sub> <0,5 P <sub>4-5</sub> <0,002
мозок	0,204±0,016	0,121±0,017 P <sub>1-4</sub> <0,001	0,191±0,012 P <sub>1-5</sub> <0,5 P <sub>4-5</sub> <0,02
СОД, % Т кров	78,9±3,2	57,3±3,7 P <sub>1-4</sub> <0,001	66,28±2,90 P <sub>1-5</sub> <0,01 P <sub>4-5</sub> <0,05
печінка	71,2±3,5	57,5±2,6 P <sub>1-4</sub> <0,01	64,7±2,4 P <sub>1-5</sub> <0,25 P <sub>4-5</sub> <0,05
мозок	83,4±4,6	59,2±3,7 P <sub>1-4</sub> <0,001	74,8±3,9 P <sub>1-5</sub> <0,25 P <sub>4-5</sub> <0,01
Церулоплазмін, ОД/мл	56,7±3,1	39,8±2,4 P <sub>1-4</sub> <0,001	49,2±2,3 P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>4-5</sub> <0,002



них ферментів. На думку деяких авторів [4], в основі антиоксидантної дії мексидолу лежить його здатність пригнічувати стадію ініціації ВРПО ліпідів, яка зумовлена утворенням активних форм кисню та появою каталітично активних іонів заліза.

Отримані результати підтверджують протекторні властивості похідного 3-оксипіридину — мексидолу — і обґрунтовують застосування препарату з профілактичною та лікувальною метою при токсичному впливі на організм пестициду аміної солі 2,4-Д.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Острое групповое отравление гербицидом диканит 600 на основе 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и меры профилактики* / Г. М. Балан, С. Г. Сергеев, Т. В. Мымренко и др.

// *Совр. проблемы токсикологии.* — 2003. — № 3. — С. 52-58.

2. *Сафаров М. Г. Гербициды: 2,4-Д* // *Совр. образ. журнал.* — 2001. — Т. 7, № 9. — С. 57-62.

3. *Гришук М. І. Вплив токсикантів кадмію та пестициду 2,4-Д на стан слизової оболонки тонкої кишки* // *Вісник проблем біології та медицини.* — 2004. — Вип. 3. — С. 63-66.

4. *Клебанов Г. И., Любичкий О. Б., Васильева О. В. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина* // *Вопр. мед. химии.* — 2001. — Т. 47, вып. 3. — С. 288-300.

5. *Спиричев В. В., Матуис И. И., Кронштейн Л. М. Витамин Е* // *Экспериментальная витаминология.* — Минск: Наука и техника, 1979. — С. 18-57.

6. *Брусев О. С., Герасимов А. М., Панченко Л. Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на аутоокисление адреналина* // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* — 1976. — № 1. — С. 33-35.

7. *Метод определения активности каталазы* / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лаб. дело.* — 1988. — № 1. — С. 16-19.

8. *Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия.* — Минск: Беларусь, 1976. — 311 с.

9. *Воскресенский О. М., Дельва В. А., Дудченко М. А. Методы диагностики метаболических нарушений при атеросклерозе и дифференцированное применение противосклеротических средств: Метод. рекомендации.* — Полтава, 1982. — 26 с.

10. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.* — М.: Наука, 1972. — 252 с.

11. *Цветкова Я. А., Бобирьев В. М. Показники вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у щурів при хронічному надходженні пестициду — аміної солі 2,4-дихлорфеноксиуксусної кислоти* // *Актуальні проблеми сучас. медицини.* — 2005. — № 1-2. — С. 6-9.

УДК 617.713-085.457

О. П. Сотникова, В. Й. Салдан, В. Л. Осташевський,  
Г. Б. Абрамова, Б. Н. Соколова, А. В. Артёмов

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА НЕШКІДЛИВОСТІ НОВИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ 20 % СУЛЬФАЦИЛ-ГУМІНАТУ І 0,1 % ГУМІНАТУ

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

За даними ВООЗ, однією з трьох основних причин сліпоти є захворювання рогової оболонки ока. В Україні ці захворювання є головною причиною первинної інвалідності (у 3,2 % випадків) [3].

Розповсюдженість бактеріального запалення становить 13–20 % від усієї патології рогівки. У 27,6 % випадків бактеріальні кератити зумовлені інфекцією, яка розвинулася вна-

слідок ушкодження цілості епітелію (мікротравми, опіки, хірургічні втручання тощо). У 30,2 % випадків бактеріальна інфекція приєднується вторинно й ускладнює перебіг вірусних і дистрофічних запалень рогівки. Тяжкий перебіг бактеріальних кератитів зумовлений зростаючою кількістю резистентних до антибактеріальних препаратів штабів мікроорганізмів, зниженням

як загального, так і місцевого імунітету населення і, як наслідок, пригніченням репаративних процесів [5; 6].

Зростаюча стійкість збудників захворювань до сильнодіючих синтетичних ліків, численні побічні явища, ускладнення при їх застосуванні свідчать про необхідність подальшого пошуку найбільш ефективних засобів, які б мали комплексну дію на патогенез за-



пального процесу. Особливої уваги з цієї точки зору заслуговують біогенні препарати, які виявляють стимулювальну дію на різні ланки захисної системи організму людини і широко застосовуються в терапії офтальмологічних захворювань.

На базі лабораторії фармакології і тканинної терапії інституту ім. В. П. Філатова отримана високоактивна субстанція з торфу — гумат натрію (гумінат) — стандартний порошок і розчин натрієвої солі гумінових кислот. Субстанція має широкий спектр фармакологічної дії — підвищує неспецифічну резистентність організму, надає біорегулювального впливу на метаболічні та регенераторні процеси, стимулює імунобіологічну реактивність [1; 4]. З торфу виготовлено препарати: торфот, піридоксофот для ін'єкцій, таблетки та 0,1 і 1%-й розчини гумінату. Ефективність їх підтверджена як в експерименті, так і при клінічному застосуванні.

Вони мають різнобічну фармакобіологічну дію — антиоксидантну, протизапальну, регенераторну, протиалергічну. Перевага препаратів цієї групи пов'язана з їх фізіологічним біорегулювальним впливом на процеси метаболізму в тканинах ока, відсутністю токсичності та можливістю тривалого застосування [7; 8; 10]. Інстиляції та підкон'юнктивальне введення гумату натрію з торфу і бурого вугілля при травмі очей зменшує світлобоязнь, слезотечу, запобігає утворенню грубих рубців рогівки і значно поліпшує гостроту зору [13].

Аналіз доступних нам літературних джерел свідчить про те, що досі немає таких очних лікарських форм для застосування в офтальмології, щоб містили біогенні препарати в комбінації з антибактеріальними засобами. Розробка саме таких лікарських препаратів з направленою модифікацією природних речовин і синтетич-

них сполук для підвищення лікувального ефекту безумовно має практичне значення.

Нами розроблені очні краплі 20 % сульфацил-гумінату — комплексна сполука сульфацилу натрію з гумінатом [11]. Препарат містить *n*-параамінобензол-сульфацетамід натрію і натрієві солі гумінових кислот торфу, амінокислоти, мікроелементи.

Встановлено, що 20 % сульфацил-гумінат має виразну антимікробну активність щодо *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Echerichia coli* [9].

**Мета** дослідження — докладніше вивчення лікувальної ефективності та нешкідливості нових очних крапель 20 % сульфацил-гумінату та 0,1 % гумінату.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 15 морських свинках масою 280–300 г і 87 кроликах породи шиншила масою 2,8–3,2 кг, які пройшли карантин і утримувалися на стандартному раціоні віварію.

Перевірка алергізуючих властивостей дослідних очних крапель 0,1 % гумінату, 20 % сульфацил-гумінату, а також препарату порівняння 20 % сульфацилу натрію проведена на 3 групах морських свинок (по 5 тварин у кожній групі). Оцінка переносимості і місцево-підразнювальної дії вищеозначених очних крапель (14-денні інстиляції) проведена на 18 кролях. Після закінчення експерименту проведено гістоморфологічне дослідження очей. Препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином [2; 12].

Експериментальну поверхневу ерозію рогівки виконували на обох очах 20 кролів після місцевої анестезії 0,5%-м розчином дикаїну. В центральній частині рогівки трепаном діаметром 6 мм наносили неглибоку насічку, в межах якої

скальпелем з поверхні рогівки знімали епітелій. Тварини були розподілені на чотири групи (по 5 у кожній): перша група отримувала 0,1 % гумінат, друга — 20 % сульфацил-гумінат (С-Г), третя — 20 % сульфацил натрію (СН), четверта — фізіологічний розчин (ФР).

Інстиляції дослідних розчинів проводили в кон'юнктивальну порожнину обох очей тварин щодня, тричі на день.

Травматичний кератит моделювався аналогічно ерозії (18 кролів — 36 очей), тільки по центру зони ерозії наносили скальпелем горизонтальну насічку і розшаровували поверхневі шари рогівки. Тварини були розподілені на три однакові групи: у першій групі закапували 20 % С-Г, у другій — 20 % СН, у третій — ФР.

Враховуючи відсутність у 0,1 % гумінату антимікробних властивостей, було недоцільним застосовувати його при моделюванні травматичного та бактеріального кератиту [9].

Бактеріальний кератит спричинили у 31 кролика (62 ока). Для відтворення бактеріального запалення по центру зони ерозії наносили скальпелем горизонтальну насічку і розшаровували поверхневі шари рогівки, потім в око тричі інстилювали по 0,5 мл 2 млрд зависі патогенної добової бульйонної культури золотистого стафілокока з інтервалом в 1 год. Через добу у кроликів з'явилися клінічні ознаки гнійного кератиту. Тварини були розподілені на 3 групи: перша група (n=11) отримувала 20 % С-Г; друга (n=10) — 20 % СН; третя (n=10) — ФР. Усім кролям щодня закапували 1%-й розчин атропіну сульфату. На 14-й день з експерименту вивели по 7 кролів з кожної групи для гістологічних і біохімічних досліджень тканин ока. За рештою кролів спостерігали протягом місяця.

Тяжкість перебігу і наслідки травматичного і бактеріального кератиту оцінювали за результатами мікробіологічних



досліджень виділень з ока та клінічними ознаками захворювання в балах згідно з методичними рекомендаціями МОЗ і Державного фармакологічного центру України [12].

### Результати дослідження та їх обговорення

При перевірці алергізуючих властивостей очних крапель 0,1 % гумінату, 20 % С-Г і 20 % СН через 15 хв, 24 і 48 год після їх одноразової інстиляції в кон'юнктивальну порожнину правого ока кон'юнктива повік і очного яблука була блідо-рожевого кольору і не відрізнялася від контрольного ока, в яке закапували ізотонічний розчин, що свідчить про відсутність у морських свинок індивідуальної патологічної реакції, характерної для гіперчутливості швидкого і сповільненого типів.

Дослідження переносимості і місцевої подразнювальної дії очних крапель 0,1 % гумінату і 20 % С-Г на кроликах показало, що двотижнєве застосування їх не викликало ні місцевих, ні загальних патологічних реакцій. Рогівка зберігала нормальну чутливість, була прозорою і блискучою. Райдужна оболонка, форма і реакція зіниць на світло не змінювалися, оптичні середовища ока залишалися прозорими, змін на очному дні не спостерігалось.

При морфологічному дослідженні гістопрепаратів після тривалого закапування 20 % С-Г та 0,1 % гумінату в тканинах ока не виявлено структурних порушень.

Клінічна оцінка епітелізації поверхневої ерозії рогівки, за даними флюоресцеїнової проби, показала таке. Повна епітелізація зони дефекту рогівки при закапуванні 0,1 % гумінату (перша група) і 20 % С-Г (друга група) настала в однакові терміни, на 2-гу–3-тю добу. При інстиляціях 20 % СН (третья група) епітелізація рогівки відбулася на 3-тю–4-ту добу. В контрольній групі епі-

телізація рогівки настала на 5-ту добу, проте спостерігались крапчасті дефекти епітелію при забарвленні флюоресцеїном на 6 очах. Результати експерименту показали, що 0,1 % гумінат і 20 % С-Г мають регенераторні властивості: епітелізація рогівки настає на 2–2,5 доби швидше, ніж у контролі ( $P < 0,05$ ).

Вплив 20 % С-Г на перебіг травматичного кератиту досліджувався в порівнянні з застосуванням 20 % СН і ФР. Травматичний кератит у всіх тварин на 2-й день дослідження проявлявся рогівковим синдромом: блефароспазмом, слезотечею, гіперемією очного яблука. У двох кролів контрольної групи на 2-й день з'явилися гнійні виділення з кон'юнктивальної порожнини. На 3-тю добу дослідження у тварин, яких лікували 20 % С-Г, ознаки рогівкового синдрому значно зменшилися, відбулась епітелізація 2/3 ерозивної площі рогівки, значно зменшилися набряк та інфільтрація рогівки. Тим же часом, у другій та третій групах тварин усі ознаки рогівкового синдрому залишились: епітелізація рогівки тільки розпочалася, а її набряк та інфільтрація майже не змінилися порівняно з попереднім днем спостереження. Крім того, двох кролів з контрольної групи було виключено з експерименту тому, що в них розвинувся бактеріальний кератит. На 4-й день у всіх тварин першої групи (20 % С-Г) спостерігалася позитивна динаміка перебігу захворювання: відбулась практично повна епітелізація рогівки, набряк та інфільтрація її залишилися в межах насічки. У другій групі тварин (20 % СН) епітелізація охоплювала 1/2 площі ерозії, зменшилися набряк та інфільтрація рогівки. У тварин контрольної групи відмічено більш тяжкий перебіг травматичного кератиту: сповільнена епітелізація, виражений набряк та інфільтрація рогівки. На 5–6-й

день спостереження у 4 тварин першої групи рогівкового синдрому вже не спостерігалось, а у 2 кролів він був мало виражений. На 6–7-й день усі очі без ознак запалення, кон'юнктива — блідо-рожевого кольору. Рогівка прозора, блискуча, чутливість її не змінена, тільки в зоні насічки — тонкий рубець. Таким чином, у групі тварин, яким застосовували 20 % С-Г, на 6–7-й день лікування травматичного кератиту відбулося повне одужання, а в групі тварин, яких лікували 20 % СН — на 7–8-му добу, у контрольній — на 9-ту (2 тварини) та на 10–11-ту (4 тварини).

Таким чином, було встановлено, що застосування очних крапель 20 % С-Г у лікуванні травматичного кератиту прискорює зникнення клінічних ознак запалення (порівняно з лікуванням 20 % СН) на 1,5–2 доби ( $P < 0,01$ ). У контрольній групі тварин клінічне одужання відбулося на 9–11-ту добу. Крім того, у двох тварин спостерігалось приєднання інфекції і перехід травматичного кератиту в бактеріальний.

Клінічну ефективність 20 % С-Г і його вплив на перебіг бактеріального кератиту також вивчали порівняно з дією 20 % СН і фізіологічного розчину. Було встановлено, що в перші 3 доби перебіг бактеріального кератиту в основній групі (20 % С-Г) суттєво не відрізнявся від групи, в лікуванні якої застосовувався 20 % СН. На очах цих тварин спостерігались виражений рогівковий синдром, змішана ін'єкція очного яблука, гнійні виділення з кон'юнктивальної порожнини. У центрі рогівки — гнійний інфільтрат діаметром 4–5 мм, який забарвлювався флюоресцеїном. На очах контрольних тварин перебіг захворювання був значно тяжчим: гнійний інфільтрат мав більшу площу (5×6 мм) і розповсюджувався на більш глибокі шари рогівки. У одного кроля в передній камері ока спостерігався гіпопіон (2 мм).





У першій групі тварин на 5–6-й день дослідження відмічалося значне покращання перебігу бактеріального кератиту (рис. 1), зменшилися прояви рогівкового синдрому. Набряк рогівки залишався тільки в зоні інфільтрату (3×4 мм), який очистився від гною і некротичних мас, а 2/3 площі його заепітелізувалися. У другій групі тварин (20 % СН) набряк рогівки зберігався, у центрі — інфільтрат (близько 4 мм), що містив гній і некротизовані маси, по периферії його почалась епітелізація. У контрольній групі тварин (рис. 2) у ці ж терміни прояви гнійного кератиту залишались вираженими: площа гнійної інфільтрації рогівки майже не зменшилася (5,0×5,5 мм), а також глибина ураження, райдужна оболонка в'яло реагувала на світло, на 2 очах у передній камері спостерігався гнійний ексудат (гіпопійон 2×3 мм), що значно ускладнило перебіг захворювання. В одного кроля виникла перфорація рогівки, яку було тампоновано райдужною оболонкою.

На 8–9-й день спостереження у першій групі тварин рогівковий синдром майже не проявлявся, гнійних виділень з очей не спостерігалось. Інфільтрація рогівки розповсюджувалася тільки в межах насічки близько 2 мм. Епітелізація зони ушкодження практично завершилася. В другій групі тварин прояви рогівкового синдрому були більш вираженими, інфільтрація рогівки розповсюджувалася приблизно на 3 мм в зоні формування горизонтального рубця. Епітелізація рогівки була неповною. У контрольній групі прояви рогівкового синдрому зберігалися, гнійна інфільтрація рогівки незначно зменшилася, площа її становила 4×5 мм. Зіниця неправильної форми, в'яло реагувала на світло. Гіпопійон розсмоктався.

У першій групі кролів на 12–14-й день досліду рогівковий

синдром не спостерігався. Рогівка на всіх очах повністю епітелізувалася, в її центрі — тонке ледве помітне помутніння (рис. 3). У другій групі тварин клінічних ознак запалення на очах не спостерігалось, але на відміну від першої групи в центральній зоні рогівки сформувався рубець 4×1 мм. В контрольній групі ознаки запальної реакції на очах залишалися: грубі інфільтровані помутніння рогівки з нечіткими контурами розміром 3×5 мм (рис. 4).

Гістоморфологічні дослідження очей, проведені на 14-й день у всіх групах тварин, підтвердили клінічну картину. У першій групі констатовано повну епітелізацію рогової оболонки, збереження структури базальної мембрани та її строми і тільки незначну гіперплазію епітелію на обмеженій ділянці (рис. 5). На очах тварин другої групи спостерігалася гіперплазія переднього епітелію, нечіткість меж базальної мембрани і дезорганізація строми рогової оболонки, яка проявлялася проліферацією кератобластів (рис. 6.) У тварин контрольної групи відмічено виражену проліферацію кератобластів за типом посттравматичного фіброзу, збільшення шарів епітеліального покриття і проникнення епітеліоцитів за межі несформованої базальної мембрани (рис. 7).

Подальше спостереження за рештою кроликів тривало майже місяць. За цей термін у групі тварин, яких лікували 20 % С-Г, у ділянці насічки спостерігалось тонке та ніжне помутніння, суміжна тканина рогівки зберігала прозорість. У тварин, які отримували інстиляції 20 % СН, у зоні запалення сформувався потовщений рубець, а в контрольній групі на місці гнійного інфільтрату — грубе васкуляризоване більмо.

Таким чином, було визначено клінічну ефективність очних крапель 20 % С-Г, які скорочують термін лікування бактеріального кератиту на 1,5–

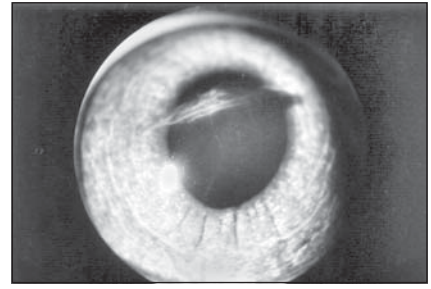


Рис. 1. Кролик № 3, OS. Бактеріальний кератит. Після лікування 20 % сульфацил-гумінатом, 6-й день спостереження

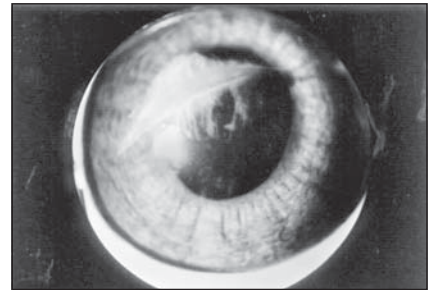


Рис. 2. Кролик № 21, OS. Бактеріальний кератит. Контроль (без лікування), 6-й день спостереження

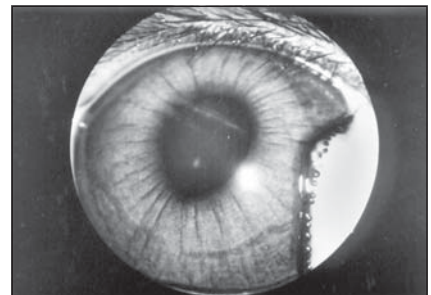


Рис. 3. Кролик № 1, OD. Бактеріальний кератит. Після лікування 20 % сульфацил-гумінатом, 14-й день

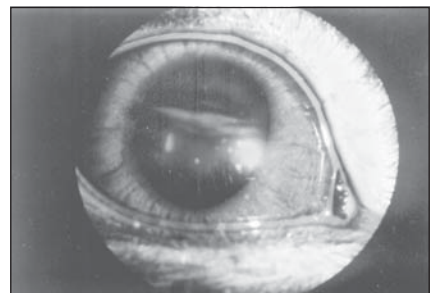


Рис. 4. Кролик № 21, OD. Бактеріальний кератит. Контроль (без лікування), 14-й день



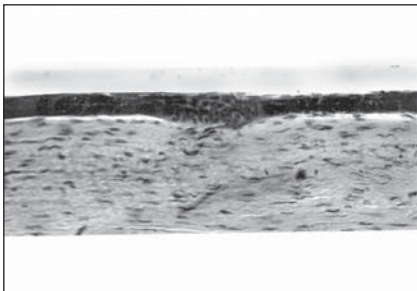


Рис. 5. Кролик № 1. Бактеріальний кератит. Після лікування 20 % сульфацил-гумінатом, 14-й день. Гіперплазія переднього епітелію рогівки на обмеженій ділянці. Базальна мембрана збережена. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$

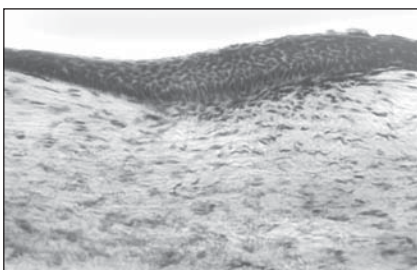


Рис. 6. Кролик № 8. Бактеріальний кератит. Після лікування 20 % сульфацилом натрію, 14-й день. Помірна гіперплазія переднього епітелію рогівки. Незначна розмитість межі з базальною мембраною і дезорганізація підлеглої строми (проліферація кератобластів). Гематоксилін-еозин.  $\times 200$



Рис. 7. Кролик № 21. Бактеріальний кератит. Контроль (без лікування), 14-й день. Виразна проліферація кератобластів за типом посттравматичного фіброзу в поверхневих шарах строми. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$

2 доби порівняно з 20 % СН. Крім того, віддалені результати дослідження свідчать про перевагу застосування 20 % С-Г, що проявлялася в прискоренні вщухання запального процесу в роговій оболонці та меншій її деструкції.

### Висновки

1. Очні краплі 0,1 % гумінату і 20 % сульфацил-гумінату не викликають алергічних реакцій, не подразнюють слизову оболонку ока і добре переносяться тваринами.

2. Встановлено, що 0,1 % гумінат і 20 % сульфацил-гумінат мають регенераторні властивості: повна епітелізація поверхневого дефекту рогової оболонки (ерозії) відбувається на 2–2,5 доби швидше, ніж у контролі.

3. Виявлено, що 20 % сульфацил-гумінат має також протизапальну дію: прискорює зникнення клінічних ознак запалення при травматичному і бактеріальному кератитах і скорочує термін лікування на 1,5–2 доби порівняно з 20 % сульфацилом натрію.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гороява А. И., Орлов Д. С., Щербенко О. В. Гуминовые вещества. — К.: Наук. думка, 1995. — 303 с.
2. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації; За ред. чл.-кор. АМНУ О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 73-196.
3. Крыжановская Т. В. Слепота и слабовидение в Украине и актуальные задачи их профилактики // Тези 2-ї Міжнар. наук. конф. офтальмологів Причорномор'я, 8–10 вересня 2004. — Одеса, 2004. — С. 7-8.
4. Лотош Т. Д. Гумат натрия из торфа как фактор повышения неспецифической резистентности организма: Автореф. дис. ... канд.

биол. наук. — Львов, 1985. — 19 с.

5. Майчук Ю. Ф. Терапевтические алгоритмы при инфекционных язвах роговицы // Вестник офтальмолог. — № 3. — 2000. — С. 35-37.

6. Майчук Ю. Ф. Фармакотерапия воспалительных заболеваний глаз: вчера, сегодня, завтра // Материалы наук.-практ. конф. «Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз», 20–21 ноября. — М., 2001. — С. 7-17.

7. Применение гумината в лечении центральной дистрофии сетчатки / В. В. Савко, Н. И. Нарицына, Н. В. Коновалова и др. // Тези наук. конф. офтальм., присв. 90-річчю акад. Н. О. Пучковської, 25–26 травня. — Одеса, 1998. — С. 292-293.

8. Сотникова Е. П., Соловьева В. П. Разработка и внедрение тканевых препаратов по В. П. Филатову в лечебную медицину и народное хозяйство // Тези доп. наук. конф. офтальм., присв. 125-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова, 18–19 травня. — Одеса, 2000. — С. 410-411.

9. Сотникова Е. П., Салдан В. И., Янева О. Д. Изучение антимикробной активности глазных капель сульфацила натрия с гуминатом // Вісник Вінниц. держ. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 358-359.

10. Сотникова Е. П. Адаптация и биогенные стимуляторы по В. П. Филатову // Тез. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы тканевой терапии и перспективы применения природных биологически активных веществ в современной медицине», 17–18 сентября. — Одесса, 2003. — С. 7-9.

11. Декларацийний патент на винахід № 64624А. Очні краплі / О. П. Сотнікова, В. Й. Салдан, Т. Д. Лотош та ін. (Україна). Заявл. 28.07.03. Опубл. 16.02.04. — Бюл. № 2.

12. Экспериментальное изучение безвредности и фармакологической активности глазных лекарственных средств: Метод. рекомендации / Л. А. Чайка, А. Г. Ципкун, Т. Б. Гайдамака и др. — К., 2003. — 43 с.

13. Tang Guo-Fan. Клинические наблюдения 33 пациентов с поражениями глаз, которых лечили гуминовой кислотой. Die Wirkung der Huminsäure in der Behandlung von Augenkrankheiten / Symposium der Kommission VI Torf in der Medizin. — Bad Elster. DDR, 1981. — S. 256-268.



В. Й. Кресюн, В. В. Годован

## СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕЗУЮЧОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ У РЯДУ ДИФОСФОНАТІВ ГЕРМАНІЮ

Одеський державний медичний університет

Сьогодні існує значний арсенал високоефективних протизапальних й аналгетичних лікарських засобів. Проте ці препарати можуть бути небезпечними, особливо при нерациональному використуванні. Тоді вони призводять до серйозних небажаних дій (ульцерогенність, нефро- і гепатотоксичність, агранулоцитоз тощо). Успіхи у створенні нових селективних інгібіторів ЦОГ-2 повністю не розв'язують проблему виникнення побічних ефектів при тривалому їх застосуванні в клінічній практиці [1]. На жаль, номенклатура сучасних вітчизняних ненаркотичних аналгетиків представлена в основному генеричними препаратами і не задовольняє потреби населення, а сучасні імпортовані лікарські засоби є дорогими і малодоступними для широкого споживача. Тому й сьогодні доцільним є створення нових вітчизняних лікарських засобів, які б проявляли високу аналгезуючу і/або протизапальну активність, мали б мінімум побічних ефектів, а найголовніше — нові механізми дії. Перспективним у цьому плані є пошук нових лікарських засобів в ряду дифосфонатів германію з різними біолігандами — нікотиновою кислотою (МІГУ-4 — нікогерм), нікотинамідом (МІГУ-5 — гермамід) і магнієм (МІГУ-6 — гермакорд). В літературі є відомості, які свідчать про наявність протизапальної та знеболювальної активності в усіх складових цих сполук — дифосфонових кислот, германію, біолігандів [2–5].

**Метою** даної роботи було дослідження потенційних аналгетичних і протизапальних властивостей у ряду дифосфонатів германію.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на білих нелінійних мишах масою (22,0±2,0) г. Тварини перебували на стандартному харчовому раціоні й одержували їжу і пиття *ad libitum*. Досліджувані речовини були зараховані до малотоксичних: їх LD<sub>50</sub> при пероральному прийомі перевищувала 2000 мг/кг. Виходячи з цього, для дослідження специфічної активності була обрана доза 25 мг/кг маси, яка у середньому дорівнювала LD<sub>10</sub>.

Дослідження аналгезуючих властивостей проводили на моделі «корчів», що викликалися за методом Wood et al. [6] оцтовою кислотою. «Корчі» моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення мишам 3%-го розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл / 10 г маси тіла. Тваринам вводили БАР внутрішньошлунково через поліетиленовий зонд за 1 год до введення розчину оцтової кислоти у вигляді водного розчину. Мишам контрольної групи аналогічним чином вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину натрію хлориду. Розраховували відсоток інгібіції кількості «корчів» у тварин досліджуваних груп порівняно з контролем. Протизапальну активність препаратів вивчали на моделі карагенінового (субплантарне введення 1%-го розчину кара-

геніну в об'ємі 0,02 мл на мишу) і зимозанового (субплантарне введення 2%-ї суспензії зимозану в об'ємі 0,05 мл на мишу) набряків [7]. Вводили БАР внутрішньошлунково у вигляді водного розчину в об'ємі 1 мл за 60 хв до введення флогогенного агента. Антиексудативну активність досліджуваних речовин визначали при карагеніновому набряку за масою попередньо ампутованих лап у ділянці гомілковостопного суглоба через 3 год після введення флогогену; при зимозановому набряку — за товщиною стоп, яку вимірювали до і через 0,5; 1; 2 і 3 год після введення зимозану. Статистичну обробку даних проводили методом параметричної статистики [8].

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати скринінгового дослідження периферичного компонента аналгетичного ефекту сполук, що вивчалися на моделі «оцтовокислих корчів», подано у табл. 1.

Згідно з наведеними даними, аналгезуючу активність вірогідно мають дифосфонати германію з нікотинамідом (гермамід) і магнієм (гермакорд) відповідно на рівні 48,3 і 40,9 %. У зв'язку з тим, що внутрішньоочеревинне введення розчину оцтової кислоти спричинює загальну активацію ноцицептивної системи з місцевим вивільненням кінінів, біогенних амінів, простагландинів, лейкотрієнів та ін., можна припустити наявність у цих сполук здатності інгібувати медіатори болю.



Таблиця 1

**Аналгезуюча активність досліджуваних сполук  
у тесті «корчів», спричинених оцтовою кислотою**

БАР	Доза, мг/кг	Кількість «корчів» у контролі, $M \pm m$	Кількість «корчів» у досліді, $M \pm m$	Частота інгібіції кількості «корчів», %
Нікогерм	25	22,57±2,01	18,84±2,19	-16,5
Гермамід	25	22,57±2,01	11,67±2,39	-48,9*
Гермакорд	25	22,57±2,01	13,34±2,36	-40,9*

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — вірогідність порівняно з контролем ( $P \leq 0,05$ ).

Таблиця 2

**Протизапальна активність сполук  
на моделі карагенінового набряку**

БАР	Доза, мг/кг	Величина набряку в контролі, мг, $M \pm m$	Величина набряку в досліді, мг, $M \pm m$	Частота інгібіції набряку, %
Нікогерм	25	38,40±6,40	28,20±3,34	-26,6*
Гермамід	25	38,40±6,40	38,80±3,20	+1,0
Гермакорд	25	38,40±6,40	34,20±6,44	-10,9

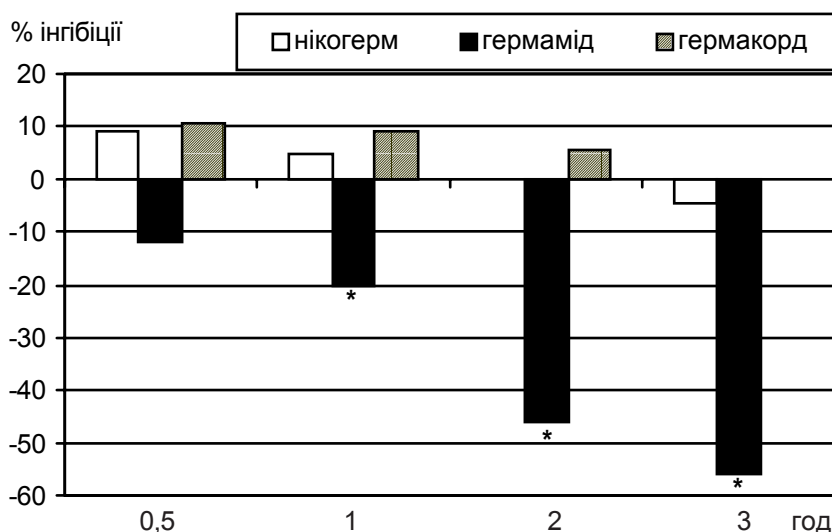


Рисунок. Протизапальна активність БАР в умовах моделі зимозанового набряку (% інгібіції)

Примітка. \* — вірогідність порівняно з контролем ( $P \leq 0,05$ ).

Оскільки медіатори болю одночасно є і медіаторами запалення, що виділяються у процесі загострення запального процесу, то подальшим етапом роботи був скринінг антиексудативної активності дифосфонатів германію [9; 10].

Для серії цих дослідів була обрана класична модель гострого асептичного запалення, спричинена карагеніном, яка застосовується для пошуку речовин, що інгібують ЦОГ. Результати дослідження протизапальної активності БАР,

що вивчаються на моделі карагенінового набряку, подано у табл. 2.

Як видно з одержаних даних, на моделі карагенінового набряку протизапальну дію має нікогерм. У гермакорда відмічається позитивна динаміка антиексудативної активності, а у гермамиду вона відсутня.

Скринінг протизапальної активності на моделі зимозанового набряку, яка застосовується для пошуку речовин — інгібіторів ліпооксигеназно-

го шляху перетворення арахідонової кислоти, показав, що дані сполуки відрізняються за своєю активністю (рисунок). Найбільший антиексудативний ефект спостерігається у гермамиду. Вже на 30-ту хвилину розвитку набряку відмічалось його зменшення на 15,2 %, а через 3 год — вірогідно на 55,9 % порівняно з групою тварин, яким вводили тільки флогоген. Нікогерм в умовах даної моделі мав незначну (на 4,5 %) протизапальну активність, яка проявлялась інгібуванням набряку тільки на 3-ту годину після введення зимозану. Дифосфонат германію з магнієм антиексудативного ефекту не проявив.

Таким чином, дифосфонат германію з нікотиновою кислотою проявляє слабку аналгетичну активність на моделі оцтовокислих корчів (16,5 %) і незначну антиексудативну активність на моделях асептичного запалення з різним механізмом розвитку. Ці результати корелюють з даними літератури про антиексудативну активність нікотинової кислоти, зменшення проникності капілярів, потенціювання дії глюкокортикоїдів, які пригнічують обидва види запалення [5].

Дифосфонат германію з нікотинамідом виявляє аналгезуючу активність на моделі «корчів» на рівні 48,3 % і значну протизапальну активність на моделях зимозанового запалення (зменшення набряку на 30-ту хвилину становило 15,2 %, через 3 год — 55,9 %). Однак на моделі карагенінового набряку гермамід антиексудативного ефекту не проявив. Таким чином, можливо припустити, що ця сполука є інгібітором ліпооксигенази. Більш виражені ефекти у гермамиду, ніж у нікогерму, мабуть, пов'язані з тим, що нікотинамід є активним метаболітом нікотинової кислоти.

Дифосфонат германію з магнієм викликає виражений аналгетичний ефект (на рівні



40,9 %), невірогідний антиексудативний ефект на моделі карагенінового набряку (10,9 %) і практично не змінює ексудативного ефекту зимозану. Виходячи з цього, можна припустити, що в механізмі знеболювальної дії даної сполуки присутній і центральний компонент. Це підтверджується даними літератури про наявність знеболювальної дії у ряду сполук германію, яка реалізується за участі ендогенних опіоїдів шляхом інгібування енкефалінергічних ферментів і потенціювання, таким чином, дії морфіну [4].

### Висновки

1. Скринінг анальгезуючої активності дифосфонатів германію з різними біолігандами показав, що всі вони в тій чи іншій мірі інгібують розвиток «корчів», причому найбільш виражену дію мають гермамід і гермакорд.

2. Дослідженнями антиексудативної активності БАР на моделях асептичного запалення показано, що найбільш перспективним потенційним проти-запальним препаратом є гермамід.

3. Одержані результати переконливо свідчать про необхідність подальших більш поглиблених досліджень периферичного компонента знеболювальної активності гермамиду і центрального компонента анальгезуючої дії гермакорду.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Машковський М. Д.* Лекарственные средства: В 2-х т. — 15-е изд., новое. — М.: Изд-во «Новая Волна», 2004.

2. *Медятов Р. С., Решетняк В. К., Хоженко Е. В.* Влияние ксидифона на патогенез невралгии тройничного нерва. — М., 2002. — 142 с.

3. *Оксизтилидендифосфоновая кислота и ее применение / М. И. Кабачник, Н. М. Дятлова, Т. Е. Медведь*

и др. // Хим. пром. — 1995. — № 4. — С. 14-18.

4. *Биологическая активность соединений германія / Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов.* — Рига: Зинатне, 1990. — 191 с.

5. *Василенко В. Х., Фельдман О. Б., Хитров Н. К.* Миокардиодистрофии. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.

6. *Wood R. L.* Animal models in analgesic testing / M. Kuhar, J. Pasternac (Eds.) // *Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives.* — N.-Y.: Raven Press, 1941. — Vol. 42. — P. 74.

7. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.

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

9. *Маянский Д. Н.* Хроническое воспаление. — М.: Медицина, 1991. — 272 с.

10. *Фармакологическая регуляция воспаления / Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, И. М. Ганджа, Р. Д. Сейфулла.* — К.: Здоров'я, 1987. — 144 с.

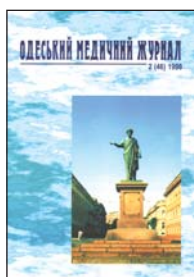
*Передплатуйте  
і читайте*

## 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 616.34-008.14/15-053.2

М. Л. Аряєв, А. А. Старикова, Л. Є. Капліна, З. І. Клещенко,  
К. І. Патроманська, Н. С. Прокопишина, Е. Г. Портнова, Е. М. Бідна,  
Н. С. Райлян, Т. Я. Покатилова, В. І. Величко

## КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗАПОРУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Одеський державний медичний університет

У структурі захворюваності шлунково-кишкового тракту в дітей неабияку питому вагу мають функціональні запори. У 1997 р. в Римі педіатрична робоча група визначила структуру та діагностичні критерії функціональних захворювань кишечника в дітей, до яких зарахували синдром подразненого кишечника, функціональну діарею, розлади дефекації (дисфагія, функціональний запор, нетримання калу) [1–3]. Функціональні запори є найчастішою патологією у дітей різних вікових груп, які страждають на захворювання шлунково-кишкового тракту. Питома вага запорів у структурі захворювань кишечника становить від 10 до 25 % [6].

Функціональний запор (від лат. — *constipation, obstipatia* — скупчення) характеризується порушенням моторно-евакуаційної функції кишечника протягом більш як 6 міс з відсутністю випорожнення понад 3 доби [4; 5]. Здебільшого причинами функціональних запорів є нервово-психічні фактори, генетична схильність, дефекти харчування, порушення нервової та ендокринної регуляції, раніше перенесені киш-

кові інфекції тощо. Провідна роль у генезі функціональних запорів у дітей належить нервово-психічним порушенням [2; 4].

Лікування функціональних запорів у дітей є комплексним і спрямоване, насамперед, на ліквідацію причини. Провідну роль відіграє дієтотерапія. Корекція дієти при функціональних запорах полягає у збільшенні в харчовому раціоні дітей частки клітковини, що важко перетравлюється. Вживання овочів і фруктів, багатих на харчові волокна і пектин, сприяє збільшенню об'єму кишкового вмісту, стимулює перистальтику, підсилює моторну функцію кишечника [1; 2]. На думку багатьох авторів, клітинна оболонка сирих овочів і фруктів сприяє більш активному перетравленню в кишечнику, причому ці продукти доцільно використовувати без шкірки або у вигляді пюре [2; 3; 9].

**Метою** нашого дослідження було з'ясувати клінічну ефективність і безпеку призначення дітям натуральних дієтичних лікувально-профілактичних продуктів — паст, що містять пектин з буряка, сливи, гарбуза (виробництва

ПП «Олвей», Одеса), дітям з функціональними запорами.

### Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 64 дитини, що перебували на амбулаторному обліку в дитячих поліклініках №№ 1, 3, 4, 5 м. Одеси з приводу функціональних запорів. Впродовж тижня двічі на добу під час 2-го сніданку та полуденка діти одержували пасти, що містять пектин зі сливи, буряка, гарбуза, у разовій дозі: від 1 до 3 років — 30–50 г; від 3 до 7 років — 75 г; від 7 до 10 років — 100 г; старше 10 років — 150 г.

Пасти, що містять пектин зі сливи, гарбуза, буряка та інших овочів і фруктів є дієтичним лікувально-профілактичним натуральним продуктом. До їх складу входять концентровані харчові волокна: клітковина (близько 3,5 %), целюлоза, геміцелюлоза, лігнін, глюкоза, лимонна кислота. Ці пасти не містять штучних барвників, консервантів і стабілізаторів. Технологія приготування та консервування паст (повільне випаровування у вакуумі при температурі 30–40 °С) забезпечує збереження в рослин-



них продуктах вітамінів А, В, С, РР; мікро- і макроелементів (Na, K, Ca, Mg, Zn, Ca та ін.).

У листі харчування дітей щодня відзначали кількість з'їденого продукту, переносимість, наявність або відсутність побічних реакцій (нудота, блювання, дисфункція кишечника, алергічні висипи), час появи випорожнення, його органолептичні властивості. Відмов від прийому паст, що містять пектин, не було. У спеціальній анкеті відзначали: спадкову схильність (запори у родичів); результати амбулаторного обстеження з метою верифікації діагнозу; раніше проведене лікування та його ефективність. Безпечність вживання та переносимість паст, що містять пектин, оцінювали за наявністю або відсутністю побічних дій; ефективність — за динамікою клінічних даних, а саме — частоти та характеру випорожнення.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз обробки анкетних даних дітей із функціональними запорами виявив особливості клінічного перебігу захворювання. З-поміж 64 дітей (36 дівчаток і 28 хлопчиків) віком від 2 до 3 років було 8 осіб; від 3 до 7 років — 11; від 7 до 10 років — 19; старше 10 років — 26 дітей. Сімейна схильність до запорів відзначалася у 36 (56,2 %) дітей. Серед етіологічних факторів домінували нервово-психічні порушення у 49 (76 %) дітей з 64. За результатами проведеного раніше обстеження та під час спостереження у 5 дітей старшого віку (з 26 досліджуваних) було діагностовано синдром подразненого кишечника, а також абдомінальний синдром, біль, запор (19,2 %). У 18 (28 %) дітей виявлено хронічну патологію шлунка, що супроводжувалася нудотою, відрижкою, метеоризмом, транзиторним запором. За 28 (43,7 %) дітьми,

у яких виявлено патологію біліарної системи (ангіохолестит — у 11 дітей; дискінезія жовчовивідних шляхів — у 17) і які страждали на стійкі запори, спостерігали амбулаторно. Супровідними захворюваннями були лямбліоз у 11 (17,1 %) дітей, ентеробіоз 15 (23,4 %) дітей. Хронічні осередки інфекції (хронічний тонзиліт, аденоїдит) виявлено у 27 (42,1 %) дітей з 64. Клінічну симптоматику захворювань травної системи в обстежених дітей подано в таблиці.

Болісний абдомінальний синдром спостерігався у більшості хворих старше 7 років (36–56,2 %), частіше в нижніх відділах живота і, як правило, перед актом дефекації. Біль цілком зникав після дефекації. У молодших дітей біль у животі був розлитим (9 осіб — 14,0 %) або локалізувався навколо пупка (10 осіб — 15,6 %). Затримка випорожнення відзначалася у всіх досліджуваних: у дітей перших 3 років життя частота випорожнення не перевищувала 3–4 разів на тиждень, становлячи в середньому (2,25±0,12) дня. Консистенція випорожнення частіше була твер-

дою (12 дітей — 18,7 %); рідше — за типом «овечого» калу (7 дітей — 10,9 %). У старших дітей затримка випорожнення дорівнювала в середньому (3,25±0,70) дня. Із 45 дітей у 29 (64,4 %) випорожнення мало тверду консистенцію; у 16 (35,6 %) — за типом «овечого» калу. У 5 дітей із синдромом подразненого кишечника (СПК) об'єм добової маси калу був невеликим, частіше зі слизом. Метеоризм виявлено у більшості дітей з функціональними запорами (у 49 з 64 — 76,5 %); почуття неповного випорожнення кишечника відзначали діти із СПК (7,8 %); тенезми та хибні позиви — 13 (20,3 %) осіб.

Результати обробки анкетних даних свідчили про те, що більшість батьків і старших дітей були ознайомлені з принципами дієтичного харчування при запорах, але забезпечення адекватної захворюванню дієти з різних причин не завжди було можливим. Тільки у 10 (15,6 %) дітей у харчовому раціоні використовувалися висівки (2–4 чайні ложки 2–3 рази на день), що містять харчові волокна, які сприяють скоро-

Таблиця

Динаміка клінічних показників у дітей з функціональними запорами в процесі дієтотерапії, n=64

Симптоми	Частоти виявлених симптомів, абс. (%)	
	До дієтичної корекції	Після дієтичної корекції
Болісний абдомінальний синдром	36 (56,2 %)	5 (7,8 %)
Частота випорожнення		
— один раз за 2–3 дні	19 (35,6 %)	5 (7,8 %)
— двічі протягом тижня	45 (70,3 %)	3 (4,6 %)
Характер випорожнення (консистенція)		
— тверде	41 (64,0 %)	10 (15,6 %)
— за типом «овечого» калу	23 (35,9 %)	8 (12,5 %)
— зі слизом	5 (7,8 %)	5 (7,8 %)
Зміна пасажу калу по кишечнику		
— почуття неповного випорожнення	5 (7,8 %)	5 (7,8 %)
— тенезми	13 (20,3 %)	9 (14,0 %)
— хибні позиви	13 (20,3 %)	8 (12,5 %)
Метеоризм	49 (76,5 %)	9 (14 %)



ченню мускулатури товстої кишки. Частіше призначалася медикаментозна терапія (33 дітям — 51,5 %). Відповідно до анкет, 22 (34,3 %) дитини одержували проносні засоби рослинного походження (сенна, жостір та ін.) або препарати групи бісакодилу; 11 (17,1 %) дітям з 64 призначалися препарати лактулози (дюфалак) — синтетичного дисахариду, що стимулює перистальтику кишечника за рахунок збільшення об'єму калових мас у зв'язку з підвищенням осмотичного тиску і зниження рН у порожнині кишечника.

Відомо, що медикаментозне лікування функціональних запорів у дітей доцільно призначати після неефективності дієтотерапії. Препарати проносної дії як рослинного, так і хімічного походження, підсилюючи моторну функцію кишечника, можуть спричинювати серйозні побічні реакції — переймоподібний біль у животі, швидке звикання, порушення водно-електролітного обміну, токсичне ураження печінки і нирок [5; 7; 8].

З урахуванням цих обставин дітям із функціональними запорами більш доцільно проводити дієтичну корекцію. Використання нами з цією метою в харчовому раціоні дітей з функціональними запорами паст, що містять пектин з буряка, сливи, гарбуза, було зумовлене дією харчових волокон (целюлози, геміцелюлози) та пектину, що входять до складу цих продуктів. Харчові волокна і пектин сприяють затримці води, збільшенню калової маси, стимуляції кишкової секреції. При руйнуванні харчових волокон і пектину утворюються коротколанцюгові жирні кислоти, що беруть активну участь в абсорбції та енергетичному обміні [6; 7].

Побічна дія від прийому паст, що містять пектин, була виявлена у 3 дітей: алергічна шкірна реакція в 1 (1,5 %) дитини і роз-

ріджене випорожнення у 2 (3 %) дітей. Побічні реакції мали транзиторний характер і не потребували проведення терапії.

Включення паст, що містять пектин, у харчовий раціон дітей, які страждають на функціональні запори, за результатами обробки анкетних даних, сприяло відновленню моторної функції кишечника у 56 (87,5 %) дітей. Відзначалися поліпшення самопочуття, поява апетиту. Болісний абдомінальний синдром зник у 27 (75,5 %) з 36 дітей до 7-го дня терапії. Частота випорожнення на фоні прийому паст, що містять пектин, у дітей віком до 3 років становила ( $1,6 \pm 0,1$ ) дня; у старших дітей — ( $2,1 \pm 0,24$ ). Консистенція випорожнення стала більш м'якою у 31 (48,4 %) з 41 дитини; «овечий» кал зберігався у 8 (12,5 %) дітей з 23. Метеоризм зник у 40 (89,7 %) з 49 дітей.

З огляду на провідну роль нервово-психічних порушень у генезі функціональних запорів у дітей, до комплексної терапії за показаннями доцільно включати препарати, що нормалізують стан центральної нервової системи. Важливе значення мають організація режиму дня, фізичні вправи, симптоматичні препарати (еспумізан та ін.). Таким чином, використання паст, що містять пектин, для корекції дієти дітям, які страждають на функціональні запори, є доцільним і безпечним.

### Висновки

1. Використання паст, що містять пектин із буряка, гарбуза, сливи, в харчовому раціоні дітей із функціональними запорами сприяє нормалізації випорожнення та купіруванню болісного синдрому.

2. Вживання паст, що містять пектин із буряка, гарбуза, сливи, не викликає побічних явищ, у тому числі алергічних реакцій і дисфункції шлунково-кишкового тракту.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Алиева Э. И., Филин В. А., Халиф И. Л. Синдром раздраженного кишечника у детей // Педиатрия. — 2001. — № 5. — С. 69-75.

2. Филин В. А., Алиева Э. И., Верещагина Т. Г. Современные аспекты лечения запоров у детей // Лечащий врач. — 2000. — № 9. — С. 10-13.

3. Хавкин А. И., Жихарева Н. С. Подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника у детей // Вопр. совр. педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 30-34.

4. Маев И. В. Хронический запор // Леч. врач. — 2001. — № 7. — С. 53-59.

5. Минушкин О. Н. Запоры и принципы их лечения // Терапевт. архив. — 2001. — № 1. — С. 15-19.

6. Морозов В. И., Ахунзянов А. А. Значение неврологических факторов в развитии запоров у детей // Педиатрия. — 2003. — № 5. — С. 43-45.

7. Сичинава И. В., Горелов А. В. Запоры у детей // Дет. доктор. — 2001. — № 4. — С. 40-44.

8. Lowe J. R., Parks B. R. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника // Медицина світу. — 2000. — Спец. выпуск: Гастроэнтерология. — С. 71-73.

9. Аряев Н. Л., Циунчик Ю. Г. Принципы диагностики и лечения ЗВУР и гипотрофии. — Одесса; Ярославль, 2005. — 254 с.





# СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЖІНКИ ЯК КРИТЕРІЙ ВИБОРУ МЕТОДУ ЗНЕБОЛЮВАННЯ ПОЛОГІВ

Одеський державний медичний університет

## Вступ

Пошук ефективних методів знеболювання, які б не мали негативного впливу на перебіг пологів, стан матері, внутрішньоутробної дитини та новонародженого, продовжує залишатись актуальною проблемою сучасного акушерства [1]. Розв'язання цієї проблеми провідні науковці вбачають як у розробці й удосконаленні засобів медикаментозної, немедикаментозної та комбінованої аналгезії [2–4], так і у раціональній психологічній підготовці жінок до пологів [5; 6]. У сучасній літературі немає єдиної думки про необхідність і ступінь знеболювання фізіологічних пологів. Однак доцільність знеболювання пологів у жінок з екстрагенітальною патологією, з різноманітними ускладненнями гестаційного процесу ні в кого не викликає сумнівів [1; 2; 7]. Наявні наукові дані про зміну численних фізіологічних та біохімічних показників гомеостазу, що супроводжують пологовий біль, спонукали дослідників розглянути адекватне знеболювання пологів як цілеспрямовану корекцію патофізіологічних і біохімічних зрушень [1; 2].

У практичному акушерстві питання про доцільність застосування аналгезії та вибір певного методу знеболювання вирішується акушером індивідуально для кожної роділлі. На вибір тактики впливають як професійний світогляд лікаря, так і його фаховий стаж, а також можливості клінічного закладу [1; 2; 8]. Нами підтри-

мується точка зору, згідно з якою адекватна психопрофілактична підготовка до пологів та психологічна допомога персоналу в пологах можуть бути гідною альтернативою будь-якому виду знеболювання [5; 6]. Існують категорії роділь, для яких своєчасне й адекватне знеболювання є обов'язковим і дозволяє здійснити ефективну профілактику ускладнень пологів як для матері, так і для дитини [4; 7]. Дотепер недостатньо розроблені методи, що дозволяють прогнозувати характер больових реакцій у пологах, відсутні прогностичні критерії виникнення «патологічного» пологового болю. На наш погляд, велике практичне значення мають дослідження, спрямовані на вибір адекватних методів знеболювання пологів з урахуванням індивідуально-особистісних характеристик жінки та типу її реакції на біль. Однією з важливих систем організму, що забезпечує його реакцію на біль, є вегетативна нервова система (ВНС) [9]. Відомо, що деякі ускладнення пологів є наслідком патологічних реакцій саме цієї системи [10]. Однак наявні наукові дані щодо стану ВНС під час пологів не дають можливості чітко визначити, які саме показники повинен враховувати акушер з метою прогнозування реакцій цієї системи, що можуть ускладнити пологи.

**Метою** даного етапу дослідження було визначення показників стану ВНС, які б свідчили про доцільність застосування того чи іншого методу

знеболювання пологів або про можливість не використовувати знеболювання.

## Матеріали та методи дослідження

Вивчали стан ВНС у 120 вагітних жінок, в яких обране знеболювання пологів було ефективним. Із них у 70 пацієнток застосована медикаментозна аналгезія (I група), у 50 — епідуральна анестезія (II група). Отримані дані порівнювали з такими у 40 жінок, яким спеціальне знеболювання пологів не проводилось. Усім пацієнткам здійснено психопрофілактичну підготовку до пологів. Метод знеболювання роділлі обирали персонально після отримання повної інформації про переваги та недоліки кожного запропонованого методу.

Стан ВНС вивчали за методиками, що рекомендовані кафедрою нервових хвороб ОДМУ [11]. Для вивчення вегетативного тону (ВТ) використовувалася таблиця «24 стигми» для експрес-діагностики його зовнішніх показників. Вегетативну реактивність (ВР) симпатичного відділу ВНС визначали за допомогою ортостатичної проби Превеля, парасимпатичного відділу ВНС — за допомогою очно-серцевої проби Ашнера — Даньїні [10]. Вегетативне забезпечення фізичної діяльності (ВЗФД) досліджували, застосовуючи власну методику, розроблену спеціально для вагітних. Ця методика є модифікацією класичної проби з дозованим присіданням Мартіні [12]. Згідно з



вказаною методикою визначалися вихідні показники частоти серцевих скорочень (ЧСС) та артеріального тиску (АТ) у положенні вагітної навстоячки і відразу після здійснення жінкою впродовж 30 с 15 присідань на стілець (тримаючись за його спинку). При частішанні пульсу на 10–30 уд./хв з підвищенням систолічного АТ на 10–30 мм рт. ст. ВЗФД розцінювали як достатнє, більше ніж на 30 уд./хв з підвищенням систолічного АТ більше ніж на 30 мм рт. ст. — як надлишкове. При частішанні пульсу менше ніж на 10 уд./хв або відсутності частішання, підвищенні систолічного АТ менше ніж на 10 мм рт. ст. ВЗФД позначали як недостатнє.

Вегетативне забезпечення емоційної діяльності (ВЗЕД) вагітних вивчали за допомогою іншого запропонованого способу [13]. Визначали вихідні показники ЧСС, АТ, частоти дихання вагітної до здійснення ультразвукового дослідження внутрішньоутробної дитини, а також здійснювали

реєстрацію вказаних показників під час дослідження, коли жінка отримувала максимальні позитивні емоції, проявляла найбільш виразні психоемоційні реакції. При збільшенні ЧСС на 5–10 уд./хв, АТ до 10 мм рт. ст., частоти дихання на 5 дихальних рухів або відсутності реакції ВЗЕД вагітної вважали задовільним. При перевищенні вказаних показників — недостатнім.

### Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні ВТ встановлено, що ефективно знеболювання пологів було характерним для переважної кількості жінок, що характеризувались ейтонією (73 жінки — 45,6 %) чи симпатикотонією (59 осіб — 36,9 %). Значно меншою була кількість жінок із парасимпатикотонією (28 — 17,5 %). Як видно з наведеної табл. 1, серед жінок, в яких ефективним було медикаментозне знеболювання (I група), переважали особи, що мали ейтонічний ВТ (48,6 %).

Майже третина пацієток (28,6 %) продемонстрували симпатикотонічний тип ВТ і мінімальна їх кількість — парасимпатикотонію (22,9 %). У цілому вказана група характеризувалась ейтонічним типом ВТ. Серед пацієток, які обрали ЕДА (II клінічна група), виявлена найбільша кількість жінок, що мали симпатикотонічний тип ВТ (58,0 %), і мінімальна кількість осіб (1 жінка) продемонструвала парасимпатикотонію (2,0 %). Серед роділь, які не потребували знеболювання (III клінічна група) переважали жінки з різними показниками ВТ: ейтонічним — 47,5 %, симпатикотонічним — 25,0 %, парасимпатикотонічним — 27,5 %.

Із 160 обстежених жінок парасимпатична ПВР (ПВР) виявлена у 97 (60,6 %) пацієток (табл. 2). Варто констатувати, що у більшості з обстежених пацієток відмічалася нормальна ПВР (39,4 %). Трохи меншою була кількість жінок із зниженою ПВР (32,5 %). Підвищена ПВР спостерігалася у 20,0 % роділь, парадоксальна — у 7,5 %. Однак розподіл жінок за типом ПВР був дещо іншим. Серед пацієток I клінічної групи переважали жінки із зниженою (35,7 %) та нормальною ПВР (32,9 %). У цій групі виявлено 5,7 % жінок, що мали парадоксальну ПВР.

Пацієтки II клінічної групи частіше демонстрували знижену ПВР (42,0 %) і майже однаково часто — підвищену (22,0 %) чи нормальну (20,0 %) ПВР. Вказана група характеризувалась максимальною кількістю осіб, які мали парадоксальну ПВР (16,0 %), що в цілому свідчило про посилення в них реактивності симпатичної нервової системи (СНС). Жінки, які не потребували знеболювання пологів (III клінічна група), виявили переважно нормальну ПВР (75,0 %). Знижена (15,0 %) та підвищена (10,0 %) ПВР у вказаній групі

Таблиця 1

#### Вегетативний тонус жінок, яким застосовані різні методи ефективного знеболювання пологів

Вегетативний тонус	Клінічні групи							
	I, n=70		II, n=50		III, n=40		Усього, n=160	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Симпатикотонія	20	28,6	29	58,0	10	25,0	59	36,9
Парасимпатикотонія	16	22,9	1	2,0	11	27,5	28	17,5
Ейтонія	34	48,6	20	40,0	19	47,5	73	45,6
Разом	70	100,0	50	100,0	40	100,0	160	100,0

Таблиця 2

#### Характеристика парасимпатичної вегетативної реактивності у жінок, яким застосовані різні методи ефективного знеболювання пологів

ПВР	Клінічні групи							
	I, n=70		II, n=50		III, n=40		Усього, n=160	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальна	23	32,9	10	20,0	30	75,0	63	39,4
Підвищена	18	25,7	11	22,0	4	10,0	33	20,6
Знижена	25	35,7	21	42,0	6	15,0	52	32,5
Парадоксальна	4	5,7	8	16,0	0	0	12	7,5
Разом	70	100,0	50	100,0	40	100,0	160	100,0



**Характеристика симпатичної вегетативної реактивності у жінок, яким застосовані різні методи ефективного знеболювання пологів**

СВР	Клінічні групи							
	I, n=70		II, n=50		III, n=40		Усього, n=160	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальна	20	28,6	6	12,0	34	85,0	60	37,5
Підвищена	29	41,4	43	86,0	4	10,0	76	47,5
Знижена	21	30,0	1	2,0	2	5,0	24	15,0
Разом	70	100,0	50	100,0	40	100,0	160	100,0

Таблиця 4

**Вегетативне забезпечення фізичної діяльності в обстежених жінок**

ВЗФД	Клінічні групи							
	I, n=70		II, n=50		III, n=40		Усього, n=160	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальне	46	65,7	10	20,0	30	90,0	86	53,8
Підвищене	13	18,6	21	42,0	7	7,0	41	25,6
Знижене	11	15,7	19	38,0	3	3,0	33	20,6
Разом	70	100	50	100,0	40	100,0	160	100,0

Таблиця 5

**Вегетативне забезпечення емоційної діяльності в обстежених жінок**

ВЗЕД	Клінічні групи							
	I, n=70		II, n=50		III, n=40		Усього, n=160	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальне	52	74,3	22	44,0	31	77,5	105	65,6
Підвищене	14	20,0	17	34,0	7	17,5	38	23,8
Знижене	4	5,7	11	22,0	2	5,0	17	10,6
Разом	70	100	50	100,0	40	100,0	160	100,0

зустрічалася рідше. Порівнюючи взаємозв'язки підвищеної та зниженої парасимпатичної реактивності, слід констатувати, що у перерахованих групах переважали пацієнтки зі зниженою парасимпатичною активністю.

Результати дослідження ВР симпатичного відділу нервової системи наведені у табл. 3. Серед обстежених нами жінок домінували пацієнтки із підвищеною симпатичною ВР (47,5 %).

Питома вага жінок із нормальною реактивністю СНС (37,5 %) переважала таку вагітних із зниженою СВР (15,0 %). У цілому для вагітних I та II клінічних груп більш характерною була підвищена СВР. Однак у II групі пацієнток підвищена СВР зустрічалась удвічі частіше (86,0 %), ніж у I групі (41,1 %). Тимчасом як серед пацієнток III групи частіше виявлялася нормальна СВР (85,0 %).

У більшості жінок ВЗФД визначалось як нормальне (53,8 %). Четверть із їх кількості мали підвищене ВЗФД (25,6 %), дещо менше — знижене ВЗФД (20,6 %). Як і серед усіх вагітних у цілому, серед пацієнток I групи переважали особи, що мали нормальне ВЗФД (65,7 %). Підвищене та знижене ВЗФД виявлено майже в однаковій кількості жінок вказаної групи (відповідно 18,6 та 15,7 %) (табл. 4). На відміну від попередньої групи, серед жінок II клінічної групи частіше зустрічались особи, що мали підвищене (42,0 %) або знижене (38,0 %) ВЗФД. Нормальне ВЗФД відмічалось лише у 20,0 % жінок. Максимальна кількість пацієнток III групи продемонструвала нормальне ВЗФД (90,0 %). У цій групі мінімальною була кількість жінок, які мали підвищене (7,0 %) або знижене (3,0 %) ВЗФД.

Результати вимірювання ВЗЕД наведені у табл. 5.

Проведені дослідження продемонстрували, що достатне

ВЗЕД спостерігалось у 105 (65,6 %) пацієнток, підвищене — у 23,8 %, знижене — у 10,6 % жінок. Такий розподіл був характерним для усіх клінічних груп. Однак питома вага різних варіантів ВЗЕД серед клінічних груп розрізнялася. Так, серед жінок I та III груп значно переважали особи, що мали нормальне ВЗЕД (відповідно 74,3 та 77,5 %). Значно рідше зустрічались пацієнтки із підвищеним ВЗЕД (20,0 та 17,5 %) і зовсім рідко — із зниженим ВЗЕД (5,7 та 5,0 %). На відміну від попередніх груп, у II клінічній групі мінімальною була різниця між кількістю жінок із нормальним (44,0 %), підви-

щеним (34,0 %) та зниженим (22,0 %) ВЗЕД.

Встановлена наявність тісних кореляційних зв'язків між показниками методу знеболювання пологів та характеристиками функції ВНС. Фактор медикаментозного знеболювання пологів перебував у прямому кореляційному зв'язку із факторами наявності зниженої ПВР та підвищеної СВР (переважання реактивності симпатичного відділу ВНС), нормальним ВЗФД ( $r=0,59$  при  $P<0,05$ ) та ВЗЕД ( $r=0,72$  при  $P<0,001$ ). При ЕДА виявлені тісні прямі зв'язки із наявністю симпатикотонії ( $r=0,92$  при  $P<0,05$ ), зниженої та парадок-



сальної ПВР ( $r=0,58$  та  $r=0,54$  при  $P<0,05$ ), підвищеної СВР ( $r=0,64$  при  $P<0,05$ ), недостатнього ВЗФД ( $r=0,60$  при  $P<0,05$ ). У III клінічній групі виявлені кореляційні зв'язки з ейтонічним ВТ ( $r=0,76$  при  $P<0,001$ ), нормальними показниками ПВР та СВР (відповідно  $r=0,62$  при  $P<0,05$  та  $r=0,58$  при  $P<0,01$ ).

Таким чином, жінки, для яких ефективним було медикаментозне знеболювання пологів (I клінічна група), частіше від інших демонстрували ейтонічний тип ВТ та рідше від інших — парасимпатикотонію. Вони переважно мали знижену чи парадоксальну парасимпатичну реактивність. Усе це, разом із переважно високою симпатичною ВР, свідчило про перевагу в них симпатичного відділу ВНС. Одночасно пацієнтки вказаної групи частіше демонстрували нормальне ВЗФД та ВЗЕД. Серед вагітних вказаної групи зустрічалися й особи, які мали нормальну ВР. Питома вага жінок, які характеризувалися підвищеними чи зниженими показниками ВЗФД та ВЗЕД, була однаковою.

Пацієнтки, які обрали ЕДА (II клінічна група), переважно демонстрували симпатикотонію, знижену ПВР. Серед роділь вказаної групи максимальною була кількість осіб із парадоксальною ПВР та підвищеною СВР. Останні факти, на наш погляд, свідчили на користь вираженого напруження симпатичної ланки ВНС. Ця клінічна група відзначилася максимальною кількістю жінок, які продемонстрували підвищені та знижені ВЗФД та ВЗЕД, а також мінімальною кількістю жінок, що мали нормальні значення ВЗФД та ВЗЕД.

Серед осіб, які не потребували знеболювання пологів, виявлено максимальну кількість жінок із ейтонічним типом ВТ, практично однаковою частоту симпатико- та парасимпатикотонії. Для жінок вказаної

групи характерною була нормальна ПВР, мінімальна частота підвищеної та зниженої ПВР. Одночасне переважання жінок із нормальною СВР свідчило про збалансовану діяльність ВНС у більшості жінок вказаної групи. Очевидно, що такий варіант функціонування ВНС сприяв нормальним показникам ВЗФД та ВЗЕД, які були характерними для жінок групи. Саме в ній мінімальною була кількість осіб із зниженими чи підвищеними показниками ВЗФД та ВЗЕД.

В цілому особливості функціонування ВНС жінки перед пологами відображають підготовку вказаної системи до адекватного «вегетативного забезпечення пологів», що є важливим компонентом складного процесу розродження. Можливо, що вказані особливості реакцій ВНС, які обумовлюють поведінку роділлі та викликають необхідність у знеболюванні, слід розглядати з позицій індивідуальності людини. Очевидно, що збалансована діяльність ВНС, обумовлена вродженими індивідуальними особливостями жінок, сприяє ефективності психопрофілактичної підготовки до пологів та відсутності потреби у знеболюванні пологів у деяких з них. Напруження симпатичного відділу ВНС у інших, навпаки, потребує адекватного знеболювання. Вихідна симпатикотонія та підвищення реактивності симпатичного відділу ВНС диктують необхідність медикаментозного знеболювання чи ЕДА. Як видно, до інвазивного і максимально ефективного методу — ЕДА, доцільно вдаватися переважно в осіб із виразним напруженням діяльності симпатичного відділу ВНС. Той чи інший тип діяльності ВНС, притаманний окремим особам, підтверджується наявністю кореляційних зв'язків між окремими показниками діяльності ЦНС та ВНС.

## Висновки

1. Тип функціонування ВНС, обумовлений індивідуально-особистісними характеристиками жінки, спричиняє відповідні вегетативні реакції її організму на пологовий біль, що робить доцільним урахування стану вказаної системи при виборі раціонального методу знеболювання пологів.

2. У жінок зі збалансованою діяльністю ВНС можна не застосовувати знеболювання пологів, а обмежитися психологічною підтримкою роділлі або використати мінімальне медикаментозне знеболювання.

3. Напруження симпатичної ланки ВНС потребує максимально ефективного знеболювання пологів (медикаментозного чи ЕДА).

4. Особливості функціонування ВНС жінки перед пологами можна розглядати як критерій прогнозування реакцій вказаної системи на пологовий біль.

5. Доцільні подальші дослідження щодо вивчення ролі регуляторних систем материнського організму та внутрішньоутробної дитини у забезпеченні їхнього захисту під час пологового стресу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В. В.* Обезболивание родов. — Элиста: Изд-во НГМА, АПП «Джангар», 1999. — 168 с.

2. *Мак Морланд Г. Х., Маркс Г. Ф.* Руководство по акушерской анальгезии и анестезии. — М.: Медицина, 1998. — 192 с.

3. *Beilin Yaakov.* Advances in labor analgesia // Mount Sinai J. Med. — 2002. — Vol. 69, N 1–2. — P. 38–44.

4. *Russell R.* The effects of regional analgesia on the progress of labour and delivery // Br. J. Anaesth. — 2000. — Vol. 84. — P. 709–712.

5. *Абрамченко В. В.* Психосоматическое акушерство. — СПб.: СОТИС, 2001. — С.105–109.

6. *Абрамченко В. В.* Современные методы подготовки беременных к родам. — СПб., 1991.



7. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М., 1999. — 814 с.

8. Наказ МОЗ України № 620 від 29.12.2003 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні». — К., 2003.

9. Вейн А. М., Авруцкий М. Я. Боль и обезболивание. — М.: Медицина, 1997. — 280 с.

10. Сидорова И. С. Физиология и патология родовой деятельности. — М.: МЕДпресс, 2000. — 320 с.

11. Сборник методик и тестов исследования вегетативного отдела нервной системы / Под ред. Ю. Л. Курако. — 2-е изд., перераб. и доп. — Одесса: ОГМУ, 1999. — 192 с.

12. Спосіб визначення вегетативного забезпечення фізичної діяль-

ності вагітних жінок (С. Р. Галич, І. А. Анчева, О. М. Пшемінська) / № 66293 А від 14.10.2003; 15.04.2004. — Бюл. № 4.

13. Спосіб визначення вегетативного забезпечення емоційної діяльності вагітних жінок (С. Р. Галич, І. В. Шпак, І. А. Анчева, Л. В. Дудченко, О. В. Долгушина) / № 2003043669 від 22.04.2003; № 13128/а від 19.06.2003.

УДК 618.145006.6036.22092084

В. Г. Дубініна<sup>1,2</sup>, К. В. Літовкін<sup>2</sup>, Т. Г. Вербицька<sup>2</sup>, В. В. Бубнов<sup>2</sup>, М. Г. Ануфрієв<sup>3</sup>

## АНАЛІЗ -174G/C ПОЛІМОРФІЗМУ ПРОМОТОРНОГО РЕГІОНУ ГЕНА IL-6 У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕХНОЛОГІЇ ПІРОСЕКВЕНУВАННЯ

<sup>1</sup>Одеський державний медичний університет,

<sup>2</sup>Науково-дослідний інститут регенеративної та реконструктивної біомедицини,

<sup>3</sup>Одеський обласний онкологічний диспансер

Інтерлейкін-6 є плейотропним цитокіном, який бере участь у низці фізіологічних і патофізіологічних процесів, у тому числі у формуванні запальної реакції, синтезі С-реактивного білка і канцерогенезі [1]. Даний глікопротеїн також відіграє важливу роль у репродуктивній фізіології, включаючи регуляцію стероїдної продукції яєчника і фолікулогенез [4]. Збільшення рівня даного цитокіну у сироватці звичайно супроводжує пухлинну прогресію при пухлинах голови, шиї, гортані, шлунка, печінки, підшлункової залози, кишечника, нирок, яєчника. Відзначено істотне підвищення рівня інтерлейкіну-6 у сироватці та перитонеальній рідині при ендометріозі, що корелює з прогресією захворювання [4]. Рівень інтерлейкіну-6 у сироватці може обумовлюватися -174G/C поліморфізмом у промоторній ділянці гена IL-6; звичайно він вище у

GG-гомозигот [2]. Виявлено вірогідну кореляцію між фенотиповим проявом раку яєчника й даним поліморфізмом: у С-гомозигот розвиток захворювання перебігав повільніше і результат захворювання був більш сприятливим порівняно з носіями G-алеля [4]. Таким чином, генетично зумовлене підвищення рівня інтерлейкіну-6 у сироватці може впливати на розвиток пухлинних захворювань жіночої репродуктивної сфери.

**Метою** даного дослідження було вивчення зв'язку між -174G/C поліморфізмом у промоторній ділянці гена IL-6 і схильністю до раку ендометрія.

### Матеріали та методи дослідження

Отримана ДНК з 33 зразків ендометріальної тканини, з морфологічно верифікованою аденокарциномою ендометрія, переважно високо- та помірно

диференційованою, різних ступенів тяжкості. Робота проводилася за підтримки Одеського обласного онкологічного диспансеру. Як норму використовували ДНК, виділену з крові 27 здорових пацієнток. Для проведення молекулярно-генетичного аналізу було відібрано зразки венозної крові кількістю 5 мл. До 100–150 мг пухлинної тканини або до клітин з 1 мл крові додавали 1 мл STE, 1/10 об'єму 10%-го розчину SDS, EDTA до концентрації 50 ммоль та протеїназу К до кінцевої концентрації 50 мг/мл. Зразки інкубували при температурі 37 °С протягом 12 год, охолоджували та додавали 1/10 об'єму трьохмолярного розчину ацетату натрію й однаковий об'єм хлороформу, м'яко екстрагували на шейкері протягом 15–20 хв при 160 об./хв. Потім центрифугували 10 хв при 8000 об./хв. Верхню водну фазу двічі обробляли хлоро-



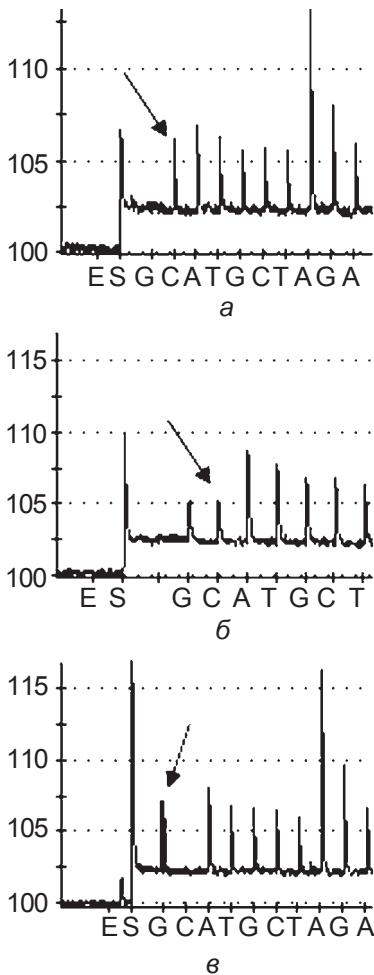


Рисунок. Результати піросеквенування промоторного регіону гена IL-6: а — СС-гомозигота; б — GC-гетерозигота; в — GG-гомозигота

формом. До водної фази додавали 2 об'єми 95%-го етанолу, інкубували 1 год при  $-20^{\circ}\text{C}$ , потім центрифугували 10 хв при 8000 об./хв. Виділену ДНК промивали 500 мкл 70%-го етанолу та висушували при кімнатній температурі, потім розчиняли у 200 мкл буфера TE рН 7,6. Кількість та якість виділених препаратів ДНК оцінювали шляхом електрофорезу в агарозному гелі за допомогою системи відеодокументації Imago та спектрофотометрично (спектрофотометр Micro Wave-X, Biotech). Ампліфікацію фрагмента промоторного регіону IL-6 гена довжиною 111 пар нуклеотидів здійснювали з використанням 20–25 нг ДНК, 10 пмоль кожного з праймерів (прямий 5'-CGC TAG CCT CAA TGA C-3', зворотний 5'-GTG CCG AGG CTC

AGG CCG GGT GGG GCT GAT TGG AA-3', універсальний біотинильований 5'-ATC TGT GCC GAG GCT CAG GC-3') та 0,7 одиниці Taq-полімерази. Ампліфікацію було проведено у ПЛР-суміші (10 мМ трис-НСІ, рН 9,0, 1,5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 50 мМ NaCl, 0,1 % Triton-X100, 0,01 % стабілізатора) об'ємом 25 мкл із використанням ампліфікатора iCycler (BioRad). Процес даної ампліфікації полягав у початковій денатурації ДНК при  $95^{\circ}\text{C}$  протягом 1,5 хв, 40 циклах ампліфікації (15 с при  $95^{\circ}\text{C}$ , 30 с при  $55^{\circ}\text{C}$ , 30 с при  $72^{\circ}\text{C}$ ) та заключному етапі — 3 хв при  $72^{\circ}\text{C}$ . Піросеквенування було здійснено з використанням праймера 5'-CCC TAG TTG TGT CTT GGA A-3' на піросеквенаторі PSQ 96MA (Pyrosequencing AB) згідно з методикою, що запропонована Wieser et al. [4].

#### Результати дослідження та їх обговорення

У нашому дослідженні вперше в Україні було застосовано технологію піросеквенування. Процес піросеквенування, або секвенування послідовності ДНК за допомогою синтезу, складається з декількох ферментативних реакцій у одній пробірці, спрямованих на облік кількості неорганічного пірофосфату, що виділяється в результаті приєднання нуклеотидів до ланцюга ДНК, який синтезується [3]. Перетворення пірофосфату на АТФ в свою чергу приводить до перетворення присутнього у реакційній суміші люциферину на оксилуциферин, який виділяє кванти видимого світла у кількості, пропорційній кількості АТФ. Світло, що виділяється, відзначається піком на пірограмі, висота якого пропорційна кількості послідовно включених до ланцюжка ДНК, який синтезується, однакових нуклеотидів. На рисунку подано варіанти пірограм, отримані нами при піросеквенуванні ділянки промоторного регіону

гена IL-6. Праймер для піросеквенування було підібрано таким чином, щоб його 3'-кінець прилягав безпосередньо до поліморфного нуклеотиду у позиції -174, тому вже перших двох подавань у реакційну суміш дНТФ (відповідно G та C) було достатньо для ідентифікації алеля поліморфного нуклеотиду. У разі гомозиготності ДНК матриці (генотип GG або CC) на пірограмі спостерігалася поява відповідно G- (рис. 1, а) чи C-піка (рис. 1, в), висота яких пропорційна включенню у ланцюжок ДНК, який синтезується, одного дНТФ. При гетерозиготній матриці на пірограмі наявні як G-пик, так і C-пик (рис. 1, б) зі зниженою вдвічі висотою, оскільки половина матриць містила G-алель, а інша половина — C-алель (а точніше — комплементарні нуклеотиди), що призвело до зменшення виділюваного світлового сигналу у разі подавання в реакційну суміш певного дНТФ.

Проведений нами аналіз не виявив статистично вірогідних відмінностей у розподілі частот генотипів між групами, що вивчалися (контроль та хворі пацієнтки). С-алель, що знижує рівень інтерлейкіну-6 у сироватці, був присутній в обох групах приблизно з однаковою частотою: 0,46 у групі здорових жінок та 0,44 — у групі хворих пацієнток (таблиця). Як серед хворих, так і серед здорових пацієнток мали перевагу -174G/C гетерозиготи: 61,54 та 54,54 % відповідно. Отримані нами дані щодо співвідношення частот G та C-алелів збігаються з опублікованими раніше результатами популяційного аналізу -174 G/C поліморфізму в групах пацієнток з Центральної Європи та Північної Америки [4].

#### Висновки

Рак ендометрія має гетерогенну природу, що зумовлена взаємодією комплексу ендокринних елементів, молеку-



**Порівняння частот генотипів і алелів, віддзеркалюючих -174G/C поліморфізм промотора IL-6 у групах здорових жінок (n=27) та хворих на рак ендометрія (n=33)**

Генотип і алель	Частота		P
	Контрольна група, %	Група хворих, %	
Генотип			
GG	30,77	39,40	<0,95
GC	61,54	54,54	<0,95
CC	7,69	6,06	<0,95
Алель			
G	54,05	56,32	<0,95
C	45,95	43,68	<0,95

лярно-генетичних та інших факторів. До факторів, що впливають на пухлиноутворення в органах жіночої репродуктивної сфери, зараховують і поліморфізм у промоторному регіоні гена IL-6. Результати наших досліджень не підтвердили гіпотезу, згідно з якою -174G/C поліморфізм у промоторі даного гена визначає схильність до розвитку раку ендометрія. Проте це не означає, що така залежність взагалі не існує, оскільки ефекти інших генів можуть маскувати ефект даного поліморфізму. Тому далі передбачається провести дослідження впливу -174G/C поліморфізму у промоторній ділянці гена IL-6 на виникнення раку ендометрія з використанням значно більшої кількості пацієнтів та з урахуванням їхнього віку, типу харчування, шкідливих звичок тощо.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *An Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphism Influences the Biological Phenotype of Ovarian Cancer* / L. A. Hefler, C. Grimm, S. Ackermann et al. // *Cancer Research*. — 2003. — Vol. 63. — P. 3066-3068.

2. *Interleukin-6 Promoter Haplotypes and Interleukin-6 Cytokine Responses* / F. A. Rivera-Chavez, D. L. Peters-Hybki, R. C. Barner, G. E.

O'Keefe // *Shock*. — 2003. — Vol. 20, N 3. — P. 218-223.

3. *Ronaghi M. Pyrosequencing sheds light on DNA sequencing* // *Genome Res.* — 2001. — Vol. 11, N 1. — P. 3-11.

4. *Analysis of an Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphism in Women With Endometriosis by Pyrosequencing* / F. Wieser, G. Fabjani, C. Tempfer et al. // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2003. — Vol. 10, N 1. — P. 32-36.

УДК 616.155.194.8-053.2:615.739.13

О. В. Зубаренко, К. О. Гурієнко, Н. Г. Лотиш, Н. В. Чекіна

## СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет

Анемія — це патологічний стан, для якого характерне зниження вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові (менше 110 г/л у дітей раннього та дошкільного віку та менше 120 г/л у школярів), часто у сполученні зі зменшенням кількості еритроцитів (менше  $4,0 \cdot 10^{12}$  г/л) та гематокриту (нижче 35 %).

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) — одна з найбільш частих форм анемії у дітей раннього віку і, за даними ВООЗ (2001), частота її постійно зростає [1]. У дітей ЗДА розви-

вається в результаті різних етіологічних факторів: дефіциту заліза, мікроелементів (ME) змінної валентності (Cu, Co, Zn, Se, Mn), дефіциту повноцінного харчування, що призводить до імунних порушень, змін ендокринних і адаптаційних механізмів, розвитку гіпоксії, порушення антиоксидантної регуляції та численних ускладнень [2; 3]. Комплекс функціональних і морфологічних змін при ЗДА, пов'язаний з порушенням метаболізму та системи антиоксидантного захисту

(АОЗ), є фактором ризику виникнення різної патології у дітей [1–3].

До сьогодні є недостатньо вивченими процеси формування таких ускладнень дефіциту заліза, як анемічний, сидеропенічний синдроми, механізми ушкодження органів та цілих систем в організмі дитини внаслідок гіпоксії та сидеропенії [2; 3]. Останнім часом з'явилися дані щодо синдрому метаболічної інтоксикації, який виникає внаслідок значного розбалансування обміну речо-



вин і накопичення в тканинах сполук, які мають патофізіологічну дію та порушують функціонування усіх органів і систем [2; 3]. Патогенетичне усунення дефіциту заліза та корекція вторинних порушень метаболізму, що супроводжують це захворювання, залишаються актуальною проблемою для установ практичної ланки охорони здоров'я [8; 9].

Виникнення і патогенез ЗДА тісно пов'язані з активністю антиоксидантних металоферментів, із вмістом гемового заліза — каталази, пероксидази, цитохром-С-оксидази та мідь-, цинк-, марганець- і селенвмісних — супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну і глутатіонпероксидази (ГПО) [4–7].

Рівень метаболітів вільнорадикальних процесів, які в нормі перебігають у всіх тканинах, є показником їх метаболічної активності та фізіологічного стану, він забезпечується швидкістю утворення активних форм кисню (АФК) та системою АОЗ. Дія АФК проявляється, з одного боку, вільнорадикальною патологією, внаслідок якої виникають порушення структури клітинних мембран, ДНК, накопичення продуктів ПОЛ, а з другого, — участю їх у синтезі простагландинів, регуляції проліферації та клітинної диференціації [8; 9]. У фізіологічних умовах між антиоксидантною системою (АОС) і вільними радикалами існує біологічна рівновага [4; 10].

Антиоксидантна система включає два основних механізми: ферментний і неферментний. Функціонування АОС забезпечується каскадом металоферментів АОЗ та низькомолекулярними речовинами (вітамінами, МЕ, глутатіоном, НАД(Ф)Н<sub>2</sub> тощо) [4; 11]. Основний фермент першої ланки АОС — це СОД, він каталізує дисмутацію та знешкодження двох молекул супероксидного радикала O<sub>2</sub><sup>•-</sup> з утворенням менш активного перекису вод-

ню. Останній розкладається каталазою та групою пероксидаз до води за участі НАД(Ф)Н<sub>2</sub> і аскорбату. Друга ланка пов'язана з обміном ферментів глутатіонпероксидази (ГПО) і глутатіонредуктази. Подібно до каталази, ГПО відновлює Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub> і розщеплює гідроперекиси ліпідів. Третя ланка АОС — церулоплазмін-трансферин (Цп-Тр), регулює в організмі рівень незв'язаних іонів Fe<sup>2+</sup>, які є сильними ініціаторами вільнорадикального окислення. За допомогою церулоплазміну іони Fe<sup>2+</sup> перетворюються в іони Fe<sup>3+</sup> і вбудовуються в трансферин та транспортуються до тканин [4; 5]. Неферментний механізм АОС здійснюється біофлавоноїдами, тіаміном, α-токоферолом, глутатіоном, аскорбатом, НАД(Ф)Н<sub>2</sub>, каротином та ін. Одночасно слід відзначити, що ці два механізми тісно взаємопов'язані через субстрати реакцій ферментів АОЗ та відновлення їх пулу в процесі каталізу. В результаті реакцій Фентона і Хабера-Вейса з перекису водню за участі Fe<sup>2+</sup> утворюється найтоксичніший з усіх кисневих вільних радикалів — гідроксильний радикал ОН<sup>•</sup>, який є основним ініціатором ланцюгового процесу ПОЛ, утворення гідропероксидів (ROOH), дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду (МДА) [4; 10].

Посилення процесів ПОЛ у клітинних мембранах має важливе значення в розвитку клінічних проявів та ускладнень ЗДА.

**Метою** нашого дослідження є визначення ролі процесів ПОЛ і АОЗ в патогенезі ЗДА.

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

Було обстежено 52 дитини з ЗДА легкого, середнього та тяжкого ступеня. Для встановлення ЗДА було застосовано анамнестичні, гематологічні (загальний аналіз крові, кількість ретикулоцитів, форма і величина еритроцитів) та біо-

хімічні (рівень заліза у сироватці крові) дослідження. Активність металоферментів антиоксидантного захисту досліджували в гемолізатах крові. Активність глутатіонпероксидази — за швидкістю окислення відновленого глутатіону за наявності гідроперекису третинного бутілу [Моин В. М., 1985]. Активність глутатіонредуктази досліджували за методом реєстрації зменшення оптичної щільності розчину, зумовленою окисленням відновленого НАДФ у присутності субстрату — окисленого глутатіону [Власова С. Н., Шабуніна Е. І., Переслегіна І. О., 1999]. Інтенсивність процесів ПОЛ досліджували за вмістом у сироватці крові кінцевих їх продуктів — МДА реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [Uchiyama M., Michara M., 1978; Андреева Л.И. и др.].

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

У хворих із ЗДА порівняно з контрольною групою встановлено підвищення активності ПОЛ. Про це свідчить вірогідне збільшення рівня дієнових кон'югатів у дітей з легкою, середньою та тяжкою ЗДА (відповідно в 1,3, 1,5 та 1,6 разу) та МДА (відповідно в 1,3, 1,5 та 1,7 разу) порівняно з контрольною групою (таблиця). При цьому вірогідних відмінностей між різними ступенями тяжкості ЗДА не відзначається. Таким чином, у патогенезі спостерігається посилення пероксидації, яку можна пояснити гіпоксією та присутністю вільних іонів заліза. Встановлено, що при ЗДА процеси окислення, при яких утворюються активні форми кисню, набувають характеру ланцюгової реакції, яка веде до утворення ліпоперекисів. Вільні іони заліза мають прооксидантні властивості, їх надлишок у крові ініціює вільнорадикальне ПОЛ, спричинює утворення ОН<sup>•</sup>, ушкодження мембранних структур, вихід з них





**Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи  
у дітей із залізодефіцитною анемією**

Досліджувані показники та одиниці вимірювання	Норма	Легкий ступінь ЗДА	Середній ступінь ЗДА	Тяжкий ступінь ЗДА
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	3,5±0,2	4,4±0,3*	5,3±0,5*	5,8±0,6*
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	60,1±5,2	78,3±6,3*	89,2±6,7*	93,3±9,8*
Глутатіон відновлений, мкмоль/л	762,50±5,02	586,20±5,03*	518,70±4,56*	469,20±5,84*
Глутатіонредуктаза, мкмоль НАДФН/хв·мл	115,3±8,3	92,8±7,5*	84,8±6,3*	79,2±8,5*
Глутатіонпероксидаза, нмоль/(г·хв)	82,6±6,4	60,2±5,6*	54,6±5,2*	50,6±6,1*

Примітка. \* — вірогідні відмінності порівняно з нормою.

лізосомальних ферментів [5; 9]. Це визначає особливості патогенезу, розвитку клінічних проявів та ускладнень при цій патології.

Разом із цим у хворих із ЗДА відмічено зниження активності системи АОЗ (глутатіон відновлений, ГПО, ГР). Про це свідчить зниження рівня глутатіону відновленого у дітей з легкою, середньою та тяжкою ЗДА (відповідно в 1,3, 1,5 та 1,6 разу); глутатіонредуктази (відповідно в 1,2, 1,4 та 1,5 разу) та глутатіонпероксидази (у 1,4, 1,5 та 1,6 разу) порівняно з контрольною групою. Це розцінювалося нами як доказ наявності гемічної гіпоксії, при якій відмічається зниження кількості металоферментів АОЗ. Ці сполуки забезпечують транспорт кисню та електронів, руйнування перекисних сполук і беруть участь у окислювально-відновних процесах [12].

Отримані результати збігаються з клінічними даними та узгоджуються з патофізіологічними механізмами захворювання. Зниження АОЗ порівняно з контролем може свідчити про антиоксидантну недостатність крові дітей з різним ступенем ЗДА та послаблення ензиматичних механізмів детоксикації перекисних сполук.

Аналіз і узагальнення одержаних нами даних дають змогу більш детально з'ясувати головні механізми скоординованості процесів метаболізму за-

лежно від ступеня тяжкості ЗДА у дітей. Це, в свою чергу, допомагає розробити оптимальну тактику та стратегію терапії дітей із ЗДА та профілактику вірогідних ускладнень.

### Висновки

1. У дітей із залізодефіцитною анемією незалежно від ступеня тяжкості відмічається підвищення активності перекисного окислення ліпідів (дієнові кон'югати, МДА).

2. У цих же пацієнтів незалежно від ступеня тяжкості відмічається зниження активності ферментів антиоксидантного захисту організму (глутатіон відновлений, ГР, ГП).

3. Виявлені зміни потребують корекції шляхом введення в загальну терапію метаболічних препаратів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Самсыгина Г. А. Железодефицитная анемия у детей // Лечащий врач. — 2001. — № 5–6. — С. 62–65.

2. Мордухович А. С., Джаббаров Б. К., Пахомова Ж. Е. Взаимоотношение матери и плода при железодефицитной анемии. — Т.: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. — 183 с.

3. Савченкова Л. В. Биохимические основы патогенеза гипоксического синдрома // Укр. мед. альманах. — 1998. — № 1. — С. 90–99.

4. Дубинина Е. Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Укр. биохим. журнал. — 1992. — Т. 64, № 2. — С. 3–15.

5. Бєсєдін В. М. Активність металоферментів антиоксидантного захисту крові при залізодефіцитній анемії вагітних в процесі лікування // Охорона материнства і дитинства. — 1999. — № 5–6. — С. 9–17.

6. Ткаченко С. К. Залізодефіцитна анемія у дітей — важлива проблема сьогодення // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 6. — С. 9–13.

7. Майданник В. Г., Глебова Л. П. Сучасні можливості діагностики та лікування залізодефіцитних станів у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 2. — С. 27–32.

8. Зенков Н. К., Меньщикова Е. Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи соврем. биологии. — 1993. — Т. 113, Вып. 3. — С. 286–296.

9. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Там же. — Вып. 4. — С. 442–445.

10. Осипов А. Н., Азизова Н. А., Владимиров Ю. А. Активные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. химии. — 1990. — Т. 31. — С. 180–208.

11. Никулина Г. Г., Король Л. В., Садовникова Е. В. Достижения и перспективы исследования антиоксидантной системы при урологических и нефрологических болезнях // Лаб. диагностика. — 1998. — № 1. — С. 1–7.

12. Контрощикова К. Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Учеб. пособие. — Н. Новгород, 2000. — 24 с.



Л. А. Ковалевська

# РОЛЬ АКТИВАТОРІВ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Одеський державний медичний університет

Досягнення в галузі імунології та молекулярної біології вказують на важливу роль імунної активації та системного запалення у новій концептуальній позиції патогенезу хронічної серцевої недостатності (ХСН) [1]. Згідно з цими концептуальними уявленнями, імунна активація та системне запалення є не тільки маркерами, що вказують на прогресування захворювання і його несприятливий прогноз, але й самостійними незалежними факторами високого кардіоваскулярного ризику [2]. Як відомо, максимальна блокада симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (САС і РААС), АТІ-рецепторів за допомогою  $\beta$ -блокаторів, інгібіторів АПФ, АТІ-антагоністів не запобігає прогресуванню недостатності кровообігу [3].

Встановлено, що вплив гіперпродукції прозапальних цитокінів на прогресування ХСН реалізується шляхом прямої пошкоджувальної дії, чинниками якої є, перш за все, фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП $\alpha$ ), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), а також ІЛ-6, які діють на кардіоміоцити й інші тканини організму людини; моделювання активності САС, РААС, продукції оксиду азоту (NO) й інших факторів метаболізму [4].

Цитокіни діють неспецифічно, плейотропно та мають як локальну, так і системну активність [3].

Вважається, що активність ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-1 $\alpha$  і ФНП $\alpha$  (кахексин) при низьких концентраціях за-

безпечує фізіологічну регуляцію імунної відповіді та тканинного гомеостазу, а при високих — патологічну ендокриноподібну дію, призводячи до мікросудинної ангіопатії та гіперкоагуляції [4; 5].

Роль ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$  й ІЛ-1 $\alpha$  в генезі ІХС зумовлена ініціацією імунної відповіді, і за рахунок цього прогресує серцево-судинна патологія. Обидва цитокіни індукують гіпертрофію міокарда, справляючи негативну інотропну дію [6].

ІЛ-2 є ключовим медіатором специфічної імунної відповіді, що запускає проліферацію та диференціацію Т- і В-лімфоцитів, цитотоксичних клітин. У хворих на ІХС модифіковані ліпопротеїди з антигенними властивостями можуть викликати патологічні імунні реакції, які стимулюють продукцію ІЛ-2 [6].

ІЛ-8 належить до потужних хемоатрактантів для нейтрофілів. Його синтез стимулюють ендокриноцити, моноцити, макрофаги у відповідь на надходження до організму хворої людини чужорідних речовин [6].

Доведено, що такі цитокіни запалення, як ІЛ-1, ФНП $\alpha$  й інтерферони (ІФН), стимулюють синтез NO в кардіоміоцитах завдяки стимуляції індукованої синтетази iNOS [7]. Цитокінін-індукована форма NOS здатна справляти пряму токсичну дію на міокардіоцити, активує процеси інтерстиційного росту та фіброзу, потенціює негативну інотропну дію ФНП $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН- $\gamma$ , сприяє розвитку геометричного ремоделювання серця [8].

Однак молекулярні патологічні механізми, які лежать в основі цитокінін-індукованих порушень інотропної функції серця, ішемічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), ремоделювання міокарда, лівошлуночкової СН, у хворих на ІХС до кінця не зрозумілі.

**Мета** дослідження — вивчення прогностичної значущості активації прозапальних цитокінів (ФНП $\alpha$ , ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8) у патогенезі ХСН у пацієнтів похилого віку з ІХС і гіпертонічною хворобою (ГХ).

## Матеріали та методи дослідження

У 411-му Центральному військовому клінічному госпіталі (м. Одеса) обстежено 287 чоловіків віком 68–76 років (середній вік — 72 роки) із ХСН на фоні ІХС і ГХ. Залежно від наявності та ступеня виразності ХСН (використовували тест із 6-хвилинною ходьбою) хворі були поділені на 3 групи. У першу (n=94) ввійшли пацієнти з ХСН II функціонального класу (ФК), у другу (n = 104) — з ХСН III ФК і в третю (n = 89) — із ХСН IV ФК (табл. 1). Порівняльну групу (контрольну) склали 78 пацієнтів віком 62–73 роки з ІХС: стенокардією напруження I ФК, ГХ I стадії без ознак ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ — 54 $\pm$ 2,5 %).

Попереднє медикаментозне лікування у 246 (85,7 %) хворих включало пролонговані нітрати, у 274 (95,5 %) — інгібітори АПФ. Більшій частині (57,8 %) пацієнтів давали ді-



## Клінічна характеристика хворих

Показники	Кількість хворих	Відсоткове співвідношення, %
Попередній Q-ІМ	213	74,2
ФК ХСН (за NYHA):		
II	94	32,8
III	104	36,2
IV	89	31,0
ФК стенокардії напруження:		
I	58	20,2
II-III	157	54,7
IV	72	25,1
Шлуночкові порушення ритму серця:		
шлуночкові ектопії II-IV градації за Lowp	169	58,9
епізоди тахіаритмій	56	19,5
пароксизмальна шлуночкова тахікардія	6	2,1
ГХ I стадії	35	12,2
ГХ II стадії	171	59,6
ГХ III стадії	81	28,2
АКШ	12	4,2
ангіопластика КА	5	1,7
Попереднє медикаментозне лікування:		
інгібітори АПФ	174	95,5
продовжані нітрати	146	85,7
діуретики	166	57,8
β-блокатори	182	63,4
дигоксин	87	30,3
антагоністи кальцію	47	16,4
дезагреганти	280	97,6
міокардіопротектори	197	68,6

Примітка. АКШ — аортокоронарне шунтування; КА — коронарна артерія.

уретики, дигоксин — 87 (30,3 %) хворим, високоселективні β-адреноблокатори — 182 (63,4 %) чоловікам, пролонговані антагоністи кальцію — 47 (16,4 %), дезагреганти — 97,6 % хворих, міокардіопротектори — 197 (68,6 %) пацієнтам.

До дослідження не залучали хворих із гострим ІМ, нестабільною стенокардією, гострими порушеннями мозкового кровотоку, інфекційно-запальними захворюваннями серцево-судинної системи, тяжкою симптоматичною чи злоякісною ГХ, брадіаритміями і порушеннями атріовентрикулярної провідності II-III ступеня, бронхіальною астмою, хронічними бронхообструктивними захворюваннями, цукровим діабетом, онкозахворюваннями, значними облітеруючими порушеннями периферичних артерій, порушеннями функції нирок і печінки, психічними розладами, захворюваннями щитоподібної залози.

Протокол дослідження передбачав проведення клінічного обстеження через 7–14 днів. Протягом цього контрольованого періоду підбирали оптимальну медикаментозну терапію. Фракцію викиду (ФВ) ЛШ оцінювали за результатами ехокардіографії, проведеної за допомогою пристрою “LOGIQ-500” (США) за стандартною методикою.

Прозапальні цитокіни сироватки крові (ІЛ-1α, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНПα) визначали методом імуноферментного аналізу на планшетному ридері “Anthos 2010” за допомогою набору компанії “Biomedica”.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою прикладних програм Excel (Statistica). Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Вірогідним вважали P<0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи скоротливу здатність міокарда у трьох групах, виявили, що: у 1-й групі ФВ ста-

новила (51,0±3,6) %; у 2-й групі — (38,0±5,0) %, а найнижчою була ФВ ЛШ у 3-й групі — (23,0±5,3) % при нормі (64,0±5,4) %.

Результати кількісної оцінки вмісту цитокінів (ІЛ-1α, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНПα) крові залежно від ступеня тяжкості ХСН наведені у табл. 2, з якої випливає, що у пацієнтів 1-ї групи діагностувалася підвищена у 2,8 разу експресія ІЛ-2 — (84,0±4,3) пкг/мл; на 78 % ФНПα — (18,0±1,3) пкг/мл порівняно з подібним у групі контролю — (10,2±3,4) пкг/мл і на 60 % — ІЛ-1α при середньому значенні у пацієнтів (56,0±8,3) пкг/мл і в групі контролю — (35,0±1,5) пкг/мл. Вміст ІЛ-6 і ІЛ-8 у крові мав тенденцію до

збільшення відповідно на 12,9 і 25,8 %.

У хворих 2-ї групи виявлено збільшений вміст у крові прозапальних цитокінів: ІЛ-2 ((92,0±6,1) пкг/мл) — більш ніж утричі, ФНПα ((29,4±2,3) пкг/мл) — майже втричі і ІЛ-1α ((71,0±5,1) пкг/мл) — більш ніж удвічі; показники ІЛ-6 і ІЛ-8 збільшилися відповідно на 81 і 87 % по відношенню до таких у групі контролю. Середній рівень цитокінів у крові пацієнтів 2-ї групи був вищим порівняно з аналогічними показниками у хворих 1-ї групи (табл. 2).

У пацієнтів 3-ї групи з найбільш тяжким перебігом ХСН (IV ФК за NYHA), низьким рівнем насосної функції серця (ФВ ЛШ (23,0±5,3 %)) рівень



Вміст цитокінів у крові хворих на ХСН II–IV ФК за NYHA на фоні ІХС і ГХ, М±m, пкг/мл

Цитокіни	Контрольна група, n=78	Перша група, n=94		Друга група, n=104		Третя група, n=89	
		абс.	Δ%	абс.	Δ%	абс.	Δ%
ІЛ-1α	35,0±1,5	56,0±8,3*	60,0	71,0±5,1**	103,0	118,0±7,1***	372,0
ІЛ-2	30,0±1,2	84,0±4,3**	180,0	92,0±6,1***	204,0	112,0±6,3***	273,0
ІЛ-6	31,0±3,2	34,0±0,9	12,9	56,0±1,2**	81,0	70,0±1,8**	126,0
ІЛ-8	31,0±0,8	39,0±3,2	25,8	58,0±2,1**	87,0	96,0±1,8**	210,0
ФНПα	10,2±3,4	18,0±1,3**	78,0	29,4±2,3***	184,0	40,5±2,1***	297,0

Примітка. \* — P<0,05; \*\* — P<0,01; \*\*\* — P<0,001 — вірогідні різниці порівняно з контрольною групою.

цитокінів у крові виявився найбільш високим.

Експресія ФНПα ((40,5±2,1) пкг/мл) підвищена майже у 4 рази порівняно з контрольною групою; показники ІЛ-2 ((112,0±6,3) пкг/мл), ІЛ-1α ((118,0±7,1) пкг/мл) і ІЛ-8 ((96,0±1,8) пкг/мл) перевищують дані в групі контролю в 3,7; 3,4 і 3,1 разу відповідно (P<0,001), продукція ІЛ-6 ((70,0±1,8) пкг/мл) була підвищеною у 2,3 разу. В цілому, по групі рівень експресії цитокінів у крові хворих із ХСН IV ФК був найвищим порівняно з показниками 1-ї та 2-ї груп.

У хворих із помірною дисфункцією ЛШ (ХСН II ФК) переважав дисбаланс прозапальних цитокінів, який проявлявся підвищеною експресією (у 2,8 разу), перш за все, ІЛ-2 і меншою мірою — ФНПα (78 %; P<0,01) і ІЛ-1α (на 60 %); рівень ІЛ-6 та ІЛ-8 мав лише тенденцію до підвищення. Ці результати не збігаються із даними M. Munger і співавторів [9], які не виявили підвищеного рівня ІЛ-1α ФНПα у крові хворих із помірно вираженою ХСН. У хворих із більш тяжкою ХСН (III ФК) також переважала гіперпродукція ІЛ-2 (у 3,1 разу) і ФНПα (у 0,05–0,01).

У пацієнтів з ХСН IV ФК був інший характер дисбалансу цитокінів у крові: експресія ФНПα переважала майже у 4 рази (P<0,01); рівні ІЛ-2 та ІЛ-1α збільшилися в 3,7 і 3,4 разу відповідно, а ІЛ-6 та ІЛ-8 — у 2,3 і 3,1 разу.

Висловлюється думка про те, що високий титр у крові ІЛ-6 і ФНПα погіршує прогноз життя хворих на ХСН [2], інші автори виявили від'ємну кореляцію між рівнем ІЛ-6 і виживанням хворих із дисфункцією ЛШ, асоційованою з ХСН III–IV ФК [8]. Також припускається, що підвищена експресія ІЛ-6 є більш чутливим і надійним предиктором виживаності порівняно з ФНПα.

Молекулярні механізми, що лежать в основі цитокініндукованої дії, до кінця не відомі. Вважають, що синергічний вплив ФНПα, ІЛ-1α, ІЛ-6 відіграє важливу роль у експресії iNOS кардіоміоцитами й ендотеліоцитами. Іншим можливим патологічним фактором може бути виявлений у обстежених хворих високий рівень автоантитіл до кардіоліпіну [2], що розглядається як маркер прогресування захворювання [10].

Отже, отримані дані свідчать про те, що активація системи цитокінів із підвищенням рівнів ІЛ-1α, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНПα відіграє важливу роль у патогенезі ХСН у хворих похилого віку на фоні ІХС і ГХ; нині ці цитокіни розглядаються як маркери прогресування захворювання. Це потребує, з одного боку, необхідності розробки особливої тактики медикаментозного лікування й ефективної безпечної вторинної профілактики СН, з другого, — здійснення широкомасштабних, клінічно контрольованих, рандомізованих досліджень з метою більш глибокого вивчення пи-

тань на основі теоретичних уявлень, які стосуються епідеміології, патогенезу, особливостей клінічного перебігу СН в окремих специфічних популяціях, а також визначення ролі ефективної фармакологічної корекції за допомогою модулаторів імунної та нейрогуморальної систем.

### Висновки

1. У хворих похилого віку з ХСН II ФК (за NYHA) на фоні ІХС і ГХ базальний рівень ІЛ-2 підвищений у 2,8 разу, ФНПα — на 78 %, ІЛ-1α — на 60 %; вміст ІЛ-6 і ІЛ-8 має лише тенденцію до збільшення.

2. При більш тяжкій ХСН (III–IV ФК) активація цитокінів досягає максимуму у хворих з ХСН IV ФК: рівень ФНПα зріс у 3,9 разу, ІЛ-2 — у 3,7 разу, ІЛ-1α — у 3,4 разу, ІЛ-8 — у 3,1 разу, ІЛ-6 — у 2,6 разу (P<0,01–0,001 порівняно з контрольною групою).

3. Високий ступінь активації цитокінів (перш за все, ФНПα, ІЛ-2, ІЛ-1α) у хворих похилого віку з ХСН II і III ФК асоціюється з депресією скоротливої здатності ЛШ (ФВ 38 і 23 % відповідно), низькою фізичною толерантністю.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Cohn J. N. The management of chronic heart failure // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 335. — P. 490-498.

2. Визир В. А., Березін А. Є. Імунозапальна активація як концептуальна модель формування і розвитку серцевої недостатності // Тер. архів. — 2001. — № 4. — С. 77-80.



3. *Блокатори АТІ-ангіотензинових рецепторів. Досвід використання при лікуванні хворих на хронічну серцеву недостатність і після інфаркту міокарда* / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенський, Т. М. Стеценко та ін. // Кардіологія. — 2003. — № 3. — С. 95-98.

4. *Ольбінська Л. І., Ігнатенко С. Б.* Роль цитокинової агресії у патогенезі серцевої кахексії у хворих на хронічну серцеву недостатність // Серц. недостатність. — 2001. — № 2. — С. 132-134.

5. *Overexpression and functional significance of tumor necrosis factor*

*receptors in human myocardium* / G. Torre-Amione, S. Kapadia, J. Lee et al. // *Cardiol.* — 1996. — Vol. 92. — P. 1487-1493.

6. *Мазур В. І., Столов С. В., Лінецька Н. Е.* Динаміка рівнів прозапальних цитокінів у хворих в залежності від різних форм ІХС // *Клін. медицина.* — 2001. — № 11. — С. 22-27.

7. *Angiotensin II augment cytokine-stimulated nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes* / U. Jkeda, Y. Marda et al. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 341. — P. 84-85.

8. *Role cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the*

*PRICE heart failure trial* / E. R. Mohler, L. C. Sorensen, J. K. Ghal et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 30. — P. 35-41.

9. *Circulating concentration of proinflammatory cytokines in the mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy* / M. Munger, B. Jonson, I. J. Amber et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 93. — P. 123-130.

10. *Каймова З. Е.* Вплив медикаментозної терапії на стан імунітету у хворих на хронічну серцеву недостатність // *Рос. кардіол. журнал.* — 2001. — № 3. — С. 25-28.

УДК 616-005.8:547.367:577.115.4

Н. В. Костюшова, Л. В. Юрлова, І. І. Бокал, В. О. Ратушненко

## ТІОЛДИСУЛЬФІДНА СИСТЕМА І ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

Одеський державний медичний університет

У медичній літературі достатньо широко дискутується питання про те, що тяжкість клінічного перебігу захворювань, їх ускладнення і результат багато в чому залежать від вираженості едогенної інтоксикації організму, яка часто зумовлена інтенсифікацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [1; 2]. Нагромадження в організмі кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду, порушення його нейтралізації та утилізації прямо пов'язано з функціонуванням тіолдисульфідної окисно-відновної системи (ТДС), компонентами якої є сульфгідрильні (-SH) і дисульфідні (-S-S-) групи білків і низькомолекулярних тіолів [3]. Захист біомолекул від пошкодження продуктами ПОЛ здійснюється завдяки окисно-відновним перетворенням -SH і -S-S-груп [4]. З порушенням вказаних перетворень пов'язують надмірну окислювальну модифікацію біомолекул і формування пероксидних процесів — окси-

дативного стресу і дистресу [5; 6].

Проте в літературі недостатньо відображені особливості та загальні закономірності порушення окисно-відновних перетворень білкових і небілкових -SH і -S-S-груп і вмісту малонового діальдегіду при критичних станах. Не описані критерії зміни вмісту цих показників при оксидативному стресі і дистресі, не уточнена їх інформативність при прогнозуванні виходу з критичних станів.

**Мета** роботи — обґрунтувати роль сульфгідрильних і дисульфідних груп і малонового діальдегіду в розвитку оксидативного стресу і дистресу, оцінити можливість використання цих показників для прогнозу виходу з критичних станів.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 46 пацієнтів з захворюваннями центральної нервової системи, органів дихання, а також з гострим інфарктом міокарда, по-

літравмою, тотальною формою алопеції, злоякісними та інфекційними захворюваннями. Усі хворі були розподілені на дві групи: I група — пацієнти зі сприятливим результатом захворювання, як-от: поліпшення, ремісія (27 осіб); II група — з летальним результатом (19 осіб). Контрольну групу утворили практично здорові донори (32 особи).

Про порушення рівноваги в тіолдисульфідній окисно-відновній системі свідчили зміна вмісту -SH і -S-S- груп у білковій і небілковій фракціях сироватки крові, а також показник білкового і небілкового тіолдисульфідного (SH/SS) окисно-відновного (ox/red) коефіцієнта (SH/SS ox/red коефіцієнт) [3]. Небілкову фракцію сироватки крові одержували шляхом осадження білків розчином метафосфорної кислоти (10%-ї) за методикою, описаною в роботі [7].

Детекцію -SH і -S-S- груп проводили методом зворотного амперометричного титрування



розчином азотнокислого срібла [8] у модифікації [3; 7]. За відношенням між кількістю -SH і -S-S-груп розраховували білковий і небілковий SH/SS ox/red коефіцієнт [3]. На підставі цього коефіцієнта робили висновки про зсув окисно-відновних перетворень компонентів ТДС у бік відновлених (-SH) або окислених (-S-S-) форм тіолів.

Таблиця 1  
Концентрація МДА  
в сироватці крові обстежених

Обстежені	Концентрація МДА, мкмоль/л	
	M±m	min-max
Донори	3,5±0,1	1,5-4,4
Пацієнти зі сприятливим результатом	4,3±0,1*	2,3-7,3
Пацієнти з летальним результатом	24,0±0,9**	9,2-56,8

Примітка. \* — статистично вірогідно порівняно з донорами (P<0,05); \*\* — порівняно з донорами (P<0,05) і з пацієнтами зі сприятливим результатом захворювання (P<0,05).

Вивчали ці показники за допомогою приладу для амперометричного титрування (виробництво «Химлаборприбор», Росія).

Ендогенну інтоксикацію визначали за вмістом кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) за концентрацією ТБК активних продуктів у сироватці крові [9]. Здійснювали щоденний моніторинг вказаних показників з моменту надходження пацієнтів у стаціонар і аж до закінчення терапії. Потім проводили ретроспективний аналіз зміни цих показників.

### Результати дослідження та їх обговорення

У сироватці крові донорів при рівні МДА від 1,5 до 4,4 мкмоль/л були відсутні вільні небілкові SH-групи, а вміст небілкових -S-S-груп становив від 26,3 до 40,2 мкмоль/л; небілковий SH/SS ox/red коефі-

цієнт дорівнював 0. Вміст білкових -SH і -S-S-груп становив відповідно від 417 до 495 мкмоль/л і від 67 до 168 мкмоль/л, білковий SH/SS ox/red коефіцієнт — від 2,5 до 7,3. Згідно з цими даними, у сироватці крові здорових донорів функціонувала цілком збалансована тіолдисульфідна окисно-відновна система, завдяки злагодженим окисно-відновним перетворенням -SH і -S-S- груп білків і низькомолекулярних тіолів, що відповідають за генерацію, нейтралізацію й утилізацію продуктів ПОЛ. Тому середні величини показників, одержаних у практично здорових донорів (табл. 1–3), нами було прийнято за фізіологічні значення.

У 9 пацієнтів зі сприятливим результатом захворювання рівень МДА у сироватці крові був підвищений (до 7,3 мкмоль/л), у 7 — відмічено появу вільних небілкових SH-груп (від 4 до 27 мкмоль/л), у 4 — зниження

Таблиця 2  
Вміст небілкових -SH і -S-S-груп у сироватці крові обстежених

Обстежені	Небілкові -SH-групи, мкмоль/л		Небілкові -S-S-групи, мкмоль/л		Небілковий SH/SS ox/red коефіцієнт, абс.	
	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max
Донори	0,0	0,0-0,0	31,8±0,3	26,3-40,2	0,0	0,0-0,0
Пацієнти зі сприятливим результатом	3,9±0,5	0,0-27,0	32,6±0,4*	18,8-57,0	0,5±0,1	0,07-1,10
Пацієнти з летальним результатом	40,9±0,9**	11,0-66,0	23,9±1,1***	7,0-48,0	2,4±0,3**	0,4-16,5

Примітка. \* — статистично невірогідно порівняно з донорами (P<0,05); \*\* — статистично вірогідно порівняно з пацієнтами зі сприятливим результатом захворювання (P<0,05); \*\*\* — статистично вірогідно порівняно з донорами (P<0,05) і з пацієнтами зі сприятливим результатом захворювання (P<0,05).

Таблиця 3  
Вміст білкових -SH і -S-S-груп у сироватці крові обстежених

Обстежені	Білкові -SH групи, мкмоль/л		Білкові -S-S-групи, мкмоль/л		Білковий SH/SS ox/red коефіцієнт, абс.	
	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max
Донори	465,9±2,9	417,0-495,0	98,0±3,4	67,0-168,2	5,1±0,1	2,5-7,3
Пацієнти зі сприятливим результатом	451,5±5,6*	222,0-608,0	127,5±3,9*	40,0-365,3	4,3±0,1*	0,7-12,3
Пацієнти з летальним результатом	281,8±10,1**	45,0-650,0	245,2±9,9**	55,9-585,0	1,6±0,1**	0,15-6,30

Примітка. \* — статистично невірогідно порівняно з донорами (P<0,05); \*\* — статистично вірогідно порівняно з донорами (P<0,05) і з пацієнтами зі сприятливим результатом захворювання (P<0,05).



вмісту небілкових -S-S- груп (до 18,8 мкмоль/л) і у 3 — підвищення їх вмісту (до 57 мкмоль/л); величина небілкового SH/SS ox/red коефіцієнта була вище 0 (від 0,07 до 1,1) у 7 осіб. У цих же пацієнтів відзначалося незначне зниження вмісту білкових -SH і істотне підвищення білкових -S-S- груп, чим пояснювалося зниження білкового SH/SS ox/red коефіцієнта. Принциповим є і той факт, що у 18 з 27 пацієнтів зі сприятливим результатом захворювання рівень МДА, вміст небілкових і білкових компонентів ТДС і показники SH/SS ox/red коефіцієнтів неістотно відрізнялися від аналогічних показників групи здорових донорів. Важливо відзначити, що в усіх пацієнтів зі сприятливим результатом захворювання вказані порушення мали лише транзиторний характер. Як видно з наведених даних, у сироватці крові деяких пацієнтів зі сприятливим результатом захворювання все ж таки спостерігалися порушення окисно-відновних перетворень -SH і -S-S- груп білків і низькомолекулярних тіолів, які супроводжувалися підвищенням рівня МДА.

Оскільки результат захворювання у цих пацієнтів був сприятливий, а виявлені порушення мали лише транзиторний характер, тому середні значення цих показників (див. табл. 1–3) було прийнято за критерії оксидативного стресу.

При летальному кінці захворювання разом із суттєвим підвищенням рівня МДА (від 9,2 до 56,8 мкмоль/л) відзначалася поява вільних небілкових -SH груп (від 11 до 66 мкмоль/л); у 9 пацієнтів виявлено зниження вмісту небілкових -S-S- груп (до 7 мкмоль/л) і у 6 пацієнтів — підвищення їх вмісту (до 48 мкмоль/л); небілковий SH/SS ox/red коефіцієнт був значно підвищений (від 0,38 до 16,5). Суттєво знижувався вміст білкових -SH і підвищувався — білкових -S-S- груп, з чим і по-

в'язано істотне зниження білкового SH/SS ox/red коефіцієнта. Важливо відзначити, що впродовж усього періоду моніторингу тяжкі порушення показників, що вивчалися, були досить стійкими, і нам не вдалося відмитити їх нормалізації аж до летального результату критичного стану. Одержані дані дають підстави вважати, що в усіх пацієнтів з летальним кінцем захворювання відбулося суттєве розбалансування окисно-відновних перетворень білкових та небілкових компонентів тіолдисульфідної системи, яке супроводжувалося затримкою нейтралізації та утилізації МДА. З урахуванням того, що впродовж усього періоду спостереження не вдалося відмитити нормалізації цих показників, аж до летального кінця, тому середні їх значення (див. табл. 1–3) було прийнято за критерії оксидативного дистресу.

Одержані результати доповнюють дані літератури про важливу роль -SH і -S-S- груп у молекулярних механізмах життєдіяльності. В першу чергу, це пов'язано з їх участю у структурно-функціональній організації білків, біохімічних і фізіологічних процесах [3]. У такому аспекті і слід розглянути причини та можливі наслідки виявлених нами порушень функціонування тіолдисульфідної окисно-відновної системи та інтенсифікації ПОЛ при критичних станах. По-перше, найважливіші біологічні властивості -SH-груп зумовлені тим, що вони вирізняються підвищеною реакційною здатністю та різними хімічними властивостями. Завдяки цьому і проявляється біологічна активність багатьох білків і низькомолекулярних сполук, до складу яких входять -SH-групи. По-друге, реакції, в які вступають дисульфідні групи білків, не такі різноманітні, як реакції -SH-груп. Стійкість -S-S-зв'язків до різних впливів при фізіологічних значеннях рН і тем-

пературі добре відповідає їх основній функції — участі у стабілізації макромолекулярної структури білків. Тому виявлені нами порушення вмісту -SH і -S-S-груп можуть бути опосередковані структурно-конформаційними перебудовами білкових молекул, що, як правило, відбувається при їх денатурації. Згідно з даними літератури, ці процеси супроводжуються так званими супровідними реакціями, до яких належать «маскування» або «демаскування» -SH-груп, утворення внутрішньо- і міжмолекулярних -S-S-зв'язків. Внаслідок відновлення змішаних -S-S-зв'язків між низькомолекулярними тіолами і білком відбувається вивільнення небілкових -SH-груп [10]. По-третє, виключно висока реакційна здатність -SH-груп робить можливою їх участь в окисно-відновних перетвореннях, під час яких вони легко окислюються з утворенням, як правило, дисульфідних угруповань, які, у свою чергу, знову регенерують при їх відновному розщепленні [3]. Виникаюча на основі цих перетворень зворотна тіолдисульфідна система має важливе значення в регуляції окисно-відновної рівноваги в клітинах і тканинах організму, з нею пов'язані механізми багатьох біологічних і фізіологічних процесів.

Разом з тим відомо, що порушення окисно-відновних перетворень -SH і -S-S-груп приводить до радикальної перебудови режимів життєдіяльності клітини, інтенсивності метаболізму, активації та інактивації багатьох біологічно активних речовин [3; 10]. Тому цілком зрозуміло, що виявлене при критичних станах підвищення рівня малонового діальдегіду, який має тіолопривний ефект [3], може впливати на залежні від -SH і -S-S-груп біохімічні та фізіологічні процеси.

Згідно з даними літератури, рівень МДА є показником ен-



догенної інтоксикації, а -SH і -S-S-групи білків і низькомолекулярних тіолів — одним із важливих знешкоджуючих тандемів, тому одержані нами результати можуть свідчити про зниження компенсаторних можливостей систем детоксикації у пацієнтів зі сприятливим результатом захворювання, а також декомпенсацію цих систем — у пацієнтів з летальним кінцем захворювання. Завдяки цьому можна оцінювати характер пероксидних процесів за показниками порушень окисно-відновних перетворень -SH і -S-S-груп, нейтралізації та утилізації МДА. На практиці такі показники доцільно використовувати як додаткові лабораторні тести при обстеженні пацієнтів, що перебувають у критичних станах, оскільки одержані результати підтверджують їх інформативність при прогнозуванні клініч-

ного перебігу і результату захворювання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Критерии* оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме / С. Б. Матвеев, Т. Г. Спиридонова, Е. В. Клычникова и др. // КЛД. — 2003. — № 10. — С. 3-6.

2. *Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome* / J. M. Alonso de Vega, J. Diaz, E. Serrano, L. F. Carbonell // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30, N 8. — P. 1782-1788. — [Intensive Care Unit, Hospital Naval del Mediterraneo, Cartagena, Spain) Медицинский реферативно-обзорный журнал. — 2003. — № 1. — С. 7].

3. *Соколовский В. В.* Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма // Мед. акад. последиплом. образования: СПб., 1996. — 33 с.

4. *Мещишен І. Ф., Григор'єва Н. П.* Глутатіонова система організму за норми та патології // Укр. біохім. журнал. — 2002. — Т. 74, № 4а. — С. 103.

5. *Каліман В. А.* Оксидативний стрес і регуляція метаболізму в екстремальних умовах // Там же. — С. 9.

6. *Костюшов Е. В., Джанашия М. М., Омелянюк Е. В.* Антиоксиданти в генезе пиелонефрита у беременных. — СПб.: Петрополис, 2002. — 156 с.

7. *Патент* 20935 А UA, МПК 6 А 61 В 10/00, G 01 N 27/26. Спосіб визначення інфаркту та пристрій для його здійснення / Костюшов В. В. — № 96124935; Заявл. 27.12.96; Опубл. 27.02.98.

8. *Kolthoff I. M., Harris W. E.* Amperometric Titration of Mercaptan with silver nitrate Using the Rotating Platinum Electrode // Ind. Eng. chem. Anal. — 1946. — N 3. — P. 161-162.

9. *Данилова Л. А.* Справочник по лабораторным методам исследования. — М., 2003. — С. 396-397.

10. *Можаяев В. В., Мартинек К.* Инактивация и реактивация белков (ферментов) // Молекул. биология. — 1982. — Т. 16, вып. 4. — С. 676-694.

УДК 617.735-007.281-06-07:611

О. О. Путієнко

## РЕЗУЛЬТАТИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕПІРЕТИНАЛЬНИХ МЕМБРАН У ХВОРИХ ІЗ РЕГМАТОГЕННИМ ВІДШАРУВАННЯМ СІТКІВКИ, УСКЛАДНЕНИМ ПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ВІТРЕОРЕТИНОПАТІЄЮ

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

Розвиток периретинальної тканини та рубцевих тяжів у порожнині склистого тіла є головним проявом проліферативної вітреоретинопатії (ПВР) і зустрічається у 10–14 % випадків [3; 5; 11].

Сучасні можливості хірургії цього ускладнення дозволяють досягнути прилягання сітківки у 75–80 % пацієнтів, що супроводжується появою фор-

меного зору не більш ніж у 55–60 % випадків [1; 5; 8]. Частота розвитку епіретинальних мембран (ЕРМ) після інтравітреальних втручань коливається від 25 до 70 % випадків і залежить від вихідного ступеня ПВР, наявності увеального синдрому до операції, особливостей хірургічного втручання та деяких інших факторів [1; 5; 8]. Переважна локалізація мем-

бран у макулярній ділянці значно знижує гостроту зору [1; 5].

Патогенез розвитку ЕРМ пов'язаний із проліферативною активністю пігментного епітелію, процес трансформації якого у фібробласти з наступним синтезом колагену займає у середньому 8–10 тиж [3; 4; 7; 9]. Клітинна метаплазія відбувається за участі багатьох факторів: компонентів





крові, цитокінів, факторів запалення, клітин імунної системи. Швидкість цього процесу залежить від кількості клітин пігментного епітелію у вітреальній порожнині, об'єму стимулюючих факторів та сили їх взаємодії. Відомо, що у хворих із множинними клапанними розривами сітківки, гігантськими розривами, при яких у порожнину склистого тіла потрапляє більша кількість клітин пігментного епітелію, частота прогресування ПВР і розвиток ЕРМ вірогідно вищі [1; 5; 8]. У пацієнтів із відшаруванням сітківки, ускладненим гемофтальмом прогресування ПВР із мембраноутворенням також зустрічається частіше [1; 5; 8].

Гістологічному вивченню ЕРМ у хворих із відшаруванням сітківки, ускладненим ПВР, присвячено низку досліджень [2; 4; 6; 7; 11]. Разом з тим, тільки поодинокі роботи вказують на зв'язок між клінічними факторами і гістологічною будовою ЕРМ у хворих із ПВР [7]. Являє інтерес вивчення ЕРМ, видалених протягом повторних інтравітреальних втручань. Поодинокі роботи такого типу [6], пов'язані з видаленням ЕРМ внаслідок перисиліконової проліферації, не дають загального уявлення про їх будову та патогенез розвитку.

**Метою** дослідження стало вивчення взаємозв'язку між гістологічним складом ЕРМ у хворих із відшаруванням сітківки, ускладненим ПВР, та деякими клінічними факторами, що визначають їх розвиток.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 30 хворих (30 очей) із відшаруванням сітківки, ускладненим ПВР. У цих пацієнтів протягом інтравітреального втручання були видалені ЕРМ із наступним їх гістологічним дослідженням. Чоловіків було 18 (60,0 %), жінок — 12 (40,0 %). Вік обстежених роз-

поділявся від 18 до 72 років (86,7 %). Соматично здоровими були 26 пацієнтів.

На 22 очах ЕРМ були видалені протягом першого інтравітреального втручання, яке проводилося з метою усунення відшарування сітківки, у 8 випадках протягом другого втручання (5 очей — рецидив відшарування сітківки, 3 ока — видалення ЕРМ із досягнутим анатомічним приляганням сітківки після першої операції).

В 12 випадках відшарування сітківки розвинулося на фоні міопії високого ступеня. У 17 хворих раніше виконувались екстрасклеральні втиснення з приводу первинного неускладненого регматогенного відшарування сітківки.

Вихідний клінічний стан очей подано у таблиці.

Інтравітреальне втручання виконувалось за звичайною методикою та включало такі етапи: вітректомія, вилучення ЕРМ, пневмогідролічне розправлення сітківки або розправлення тяжкою рідиною, діодна ендолазеркоагуляція розривів та лазерциркуль, внутрішня тампонада вітреальної порожнини 20%-ю повітряною сумішшю перфторпропану.

Вилучались ЕРМ цанговим пінцетом після виконання вітректомії. Одержану тканину розміщали на предметному склі, висушували та фіксували метиловим спиртом, після чого забарвлювали гематоксилін-еозином.

Таблиця

Вихідний клінічний стан очей

Показники, що вивчали	Кількість очей, %
Тривалість відшарування сітківки*	
< 1 міс	9 (30,0)
від 1 до 3 міс	14 (46,6)
> 3 міс	7 (23,3)
Протяжність відшарування сітківки	
3 квадранти	2 (6,7)
4 квадранти	28 (93,3)
Розриви:	
клапанні	22 (73,3)
дірчасті	2 (6,7)
гігантські відриви, розриви	4 (13,3)
не знайдені	2 (6,7)
множинні	14 (49,7)
Вихідний ступінь ПВР** у стадії:	
В	4 (13,3)
СР 1–3 тип 1, 2	2 (6,7)
СР 4–6 тип 2	5 (16,7)
СР 7–12 тип 2	16 (53,3)
Кругова контракція (СА тип 4)	2 (6,7)
Переднє зміщення (СА тип 5)	1 (3,3)
Доопераційний увеальний синдром	8 (26,7)
Внутрішньоочний тиск < 12 мм рт. ст.	9 (30,0)
Стан кришталика:	
прозорий	16 (53,3)
початкова катаракта	6 (20,0)
артифакія	5 (16,7)
афакія	3 (10,0)
Стан склистого тіла:	
частковий гемофтальм	15 (50,0)
тотальний гемофтальм	3 (10,0)

*Примітка.* \* — тривалість відшарування сітківки враховувалася з моменту її розвитку до виконаного інтравітреального втручання; \*\* — ПВР розподіляли за ступенем згідно з класифікацією Machemer et al. [10].



## Результати дослідження та їх обговорення

Видалення ЕРМ перебігало без ускладнень у 20 (66,7 %) випадках. На 7 (23,3 %) очах протягом маніпуляції сформувались ятрогенні розриви сітківки, у 3 (10,0 %) випадках — кровотеча із судин сітківки, до яких були фіксовані мембрани. Майже всі ускладнення — 8 (80 %) очей, розвинулись у випадках з відшаруванням сітківки тривалістю не більше 3 тиж. На цих очах ЕРМ були щільно фіксовані до сітківки, що не дозволяло видалити їх єдиним блоком. Маніпуляції з видалення епіретинальної тканини забирали тривалий час і, в основному, закінчувались тільки їх частковим видаленням.

Результати гістологічного дослідження дозволили об'єднати матеріал, що одержали, у три основні типи:

I тип мембран — 9 (30 %) очей, в яких переважали клітинні елементи і пігментні включення з майже повною відсутністю колагену. Для цього типу була характерною наявність пігментоепітеліоцитів, веретеноподібних пігментованих клітин, переважно пігментних фібробластоподібних клі-

тин і поодиноких безпігментних клітин типу фібробластів. У всіх зразках було виявлено диспергований позаклітинний пігмент. У деяких зразках веретеноподібні клітини утворювали розпушену петлясту тканину (рис. 1);

II тип мембран — 14 (46,7 %) очей, в яких спостерігалася сітчаста колагенова основа з клітинами різного типу, при цьому як кількість колагену, так і кількість клітин була приблизно однаковою. У цих зразках знаходилися поодинокі пігментоепітеліоцити. Велика кількість безпігментних фібробластоподібних клітин, які формували тяжову поздовжню сітку з колагеновою основою. Так само, як і в мембранах I типу, був знайдений диспергований позаклітинний пігмент (рис. 2, 3);

III тип мембран — 7 (23,3 %) очей з вираженим переважанням колагену і поодинокими клітинами. У цих зразках траплялися поодинокі фібробластоподібні як пігментні, так і безпігментні клітини, в основному, тканина, що вивчалася, була із щільних тяжових структур, які включали колаген. Також було знайдено диспергований позаклітинний пігмент (рис. 4).

Необхідно відмітити, що, крім основних компонентів мембран, у 4 (13,3 %) зразках було знайдено лімфоцити і у 3 (10,0 %) зразках — макрофаги.

Вивчення взаємозв'язку між клінічними факторами і гістологічними особливостями ЕРМ дозволило виявити чіткий зв'язок між інтервалом часу, який пройшов з моменту розвитку відшарування сітківки до виконаного оперативного втручання, і гістологічною будовою ЕРМ.

Так, I тип ЕРМ спостерігався на 8 (88,9 %) очах, де була виконана операція не пізніше 3 тиж після розвитку рецидиву відшарування сітківки, після втиснень склери — на 5 (62,5 %) очах або у разі первинного відшарування сітківки, ускладненого ПВР, із тривалістю не більше 1 міс — на 3 (37,5 %) очах.

Мембрани II типу (12 (85,7 %) очей), в основному, були характерні для пацієнтів із відшаруванням сітківки тривалістю більше 1 міс.

A III тип ЕРМ (6 (85,7 %) очей) було знайдено на очах після їх видалення із досягнутим приляганням сітківки — 3 (50,0 %) ока і у випадках із тривалістю відшарування сітківки більше ніж 3 міс — 3 (50,0 %) ока.

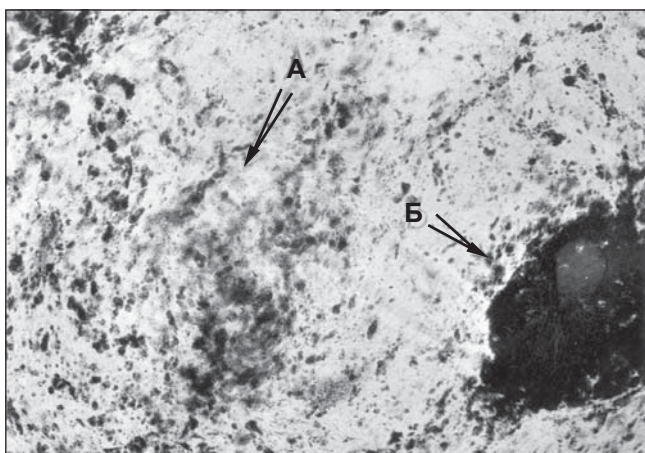


Рис. 1. Фрагмент епіретинальної тканини, вилучений у хворого з відшаруванням сітківки тривалістю 2 тиж: А — хаотично орієнтовані веретеноподібні пігменти клітини; Б — проліферат із клітин пігментного епітелію. Збільшення  $\times 100$ . Забарвлення: гематоксилін-еозин

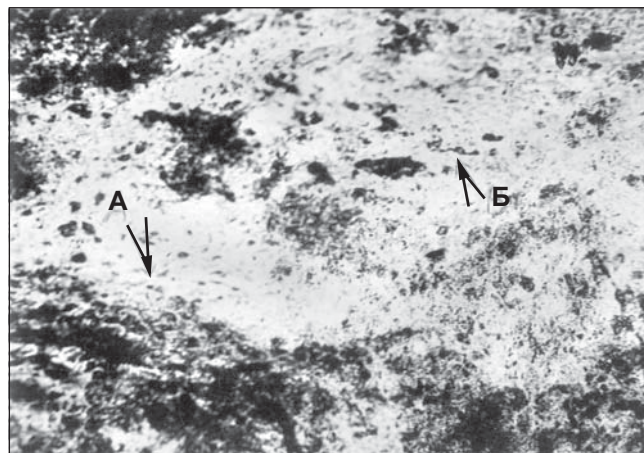


Рис. 2. Фрагмент епіретинальної тканини, вилучений у хворого з відшаруванням сітківки тривалістю 7 тиж: А — компактні скупчення пігментних та безпігментних клітин з нечисленними глибокими пігментними клітинами; Б — тяжова структура колагенових фібрил, які формуються. Збільшення  $\times 100$ . Забарвлення: гематоксилін-еозин

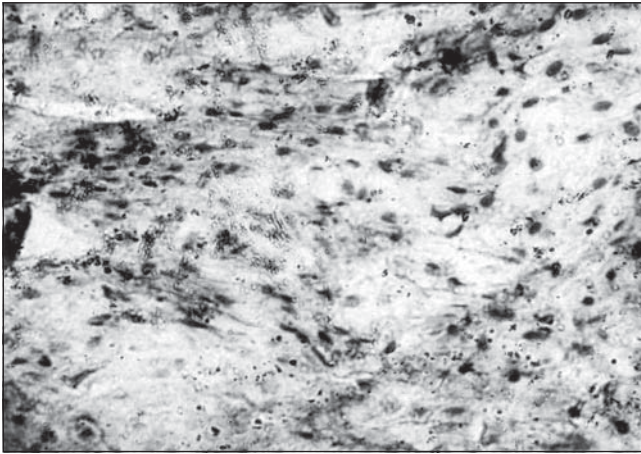


Рис. 3. Фрагмент епіретинальної тканини, вилучений у хворого з відшаруванням сітківки тривалістю 10 тиж. Проліферація фібробластоподібних клітин із формуванням сітчастої колагенової структури. Збільшення x 200. Забарвлення: гематоксилін-еозин

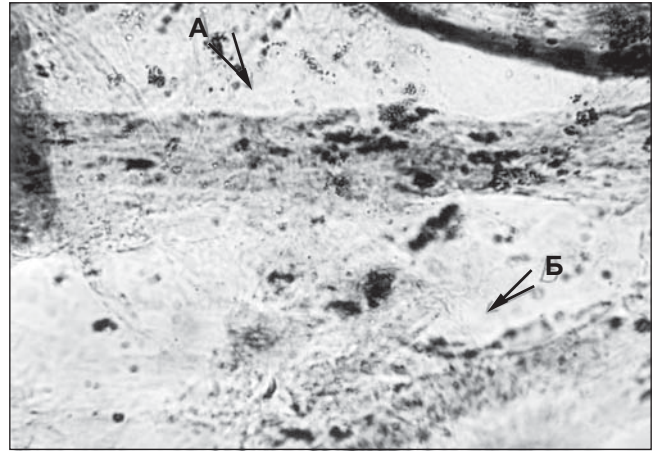


Рис. 4. Фрагмент епіретинальної тканини, вилучений у хворого з досягнутим приляганням сітківки: А — щільний шар колагену на фоні диспергованого пігменту; Б — нечисленні пігменти клітини. Збільшення x 200. Забарвлення: гематоксилін-еозин

У пацієнтів із вихідними за давніми стадіями ПВР (19 очей) чіткого зв'язку з яким-небудь типом ЕРМ знайдено не було. Враховуючи, що у цих випадках більшість очей характеризувалася відшаруванням сітківки тривалістю від 1 до 3 міс, то переважали мембрани II типу — 12 (63,2 %) очей.

У хворих із початковими стадіями ПВР (11 очей) у 4 (36,4 %) випадках були мембрани III типу, це були пацієнти із гігантськими відривами сітківки. В інших випадках спостерігався зв'язок із тривалістю відшарування, яка була на 5 (45,5 %) очах менше 1 міс, тому і були характерні мембрани I типу.

Такі ускладнення відшарування сітківки, як доопераційний увеальний синдром, вихідний ВОТ нижче 12 мм рт. ст., корелювали з мембранами I типу — 6 (75,0 %) очей і 5 (55,6 %) очей відповідно. Цікавим є той факт, що лімфоцити та макрофаги, знайдені у складі ЕРМ, траплялися, в основному, тільки на цих очах.

У пацієнтів із гемофтальмом до операції частіше зустрічалися мембрани II типу — 10 (55,6 %) очей.

Переважає якого-небудь типу мембран залежно від протяжності відшарування сіт-

ківки, типу розривів, окрім гігантських (у всіх випадках III тип мембран), стану кришталика знайдено не було.

У даній роботі проаналізовано 30 ЕРМ, що є достатньо великим матеріалом для робіт такого типу, у середньому 15–18 зразків [4; 6; 7]. Звертає на себе увагу висока однотипність гістологічної будови мембран, яка залежить тільки від інтервалу часу. Перші ознаки колагеноутворення нами були знайдені вже у зразку ЕРМ, що видалили через 2 тиж після інтенсивного прогресування ПВР. Разом з тим, у зразку ЕРМ, що отримали у максимально віддалений термін — 19 тиж, знаходилися клітинні елементи, у тому числі й пігментоепітеліоцити. Очевидно, строк завершення синтезу колагену із завершенням клітинного циклу, який становить, за даними літератури, 8–10 тиж [3; 9], є достатньо умовним і тільки частково відображає процес мембраноутворення.

Цікавим є той факт, що гістологічна будова мембран, які вилучили під час другого оперативного втручання, і на очах із досягнутим приляганням сітківки, не відрізняється від мембран, які одержали під час першої операції. Це є підтвердженням того, що процес ПВР прогресує, незважаючи

на видалення необхідного для його розвитку клітинного субстрату ще під час першої операції.

Розвиток проліферативної тканини у порожнині ока у хворих з відшаруванням сітківки є складним і багатокомпонентним. Теорія про «критичну масу» клітин [11], необхідну для запуску активної проліферативної відповіді на розвиток відшарування сітківки в оці, тільки частково пояснює пусковий механізм ПВР.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що такі клінічні фактори, як доопераційний увеальний синдром, гігантські відриви сітківки, гемофтальм, які ускладнюють відшарування сітківки і, за даними літератури, сприяють розвитку ЕРМ, також мають зв'язок із їх гістологічною будовою, що проявляється скорішою клітинною метаплазією та більш раннім колагеноутворенням.

Гістологічний склад ЕРМ, в основному, залежить від тривалості відшарування сітківки.

Процес колагеноутворення в оці з регматогенним відшаруванням сітківки, ускладненим ПВР, є дуже індивідуальним і може починатися вже з другого тижня.

Клінічна картина завершення мембраноутворення через 8–10 тиж прогресування ПВР



не відповідає гістологічній. Клітинна метаплазія з синтезом колагену продовжується значно довше.

Виконання вітректомії не є достатнім для припинення розвитку епіретинальної тканини у хворих з ПВР, що, на наш погляд, потребує застосування антипроліферативних засобів як інтравітреально, так і системно.

Автор висловлює подяку канд. мед. наук О. В. Артьому за надану допомогу при проведенні гістологічних досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Логай И. М., Путиенко А. А.* Анализ причин развития эпиретинальных мембран после интравитреальных вмешательств по поводу осложненных форм регматогенной

отслойки сетчатки // *Офтальмолог. журнал.* — 2001. — № 2. — С. 4–8.

2. *Immunohistologic study of epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy / C. Baudouin, D. Fredj-Reygrobellet, W. C. Gordon et al.* // *Am. J. Ophthalmol.* — 1990. — N 110. — P. 593-598.

3. *Campochiaro P. A.* Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy // *Arch. Ophthalmol.* — 1997. — Vol. 115. — P. 237-241.

4. *Proliferative vitreoretinopathy: lymphocytes in epiretinal membranes / D. G. Charteries, P. Hiscott, I. Grierson, S. L. Lightman* // *Ophthalmology.* — 1992. — N 99. — P. 1364-1367.

5. *Macular pucker after successful surgery for proliferative vitreoretinopathy. Silicone Study Report 8 / M. S. Cox, S. P. Azen, C. C. Barr, et al.* // *Ophthalmology.* — 1995. — N 102. — P. 1884-1891.

6. *Heidenkummer H. P., Messmer E. M., Kampik A.* Recurrent vitreoretinal membranes in intravitreal silicone oil tamponade. Morphologic and im-

munohistochemical studies // *Ophthalmology.* — 1996. — Vol. 93. — P. 121-125.

7. *Hiscott P., Wong D., Grierson I.* Challenges in ophthalmic pathology: the vitreoretinal membrane biopsy // *Eye.* — 2000. — Vol. 14. — P. 549-559.

8. *Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study / C. H. Kon, R. H. Asaria, N. L. Occleston et al.* // *Br. J. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 84. — P. 506-511.

9. *Michels R. G.* Surgery of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy // *Retina.* — 1994. — Vol. 4. — P. 63-83.

10. *An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy / R. Machemer, T. M. Aaberg, H. M. Freeman et al.* // *Am. J. Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 112. — P. 159-165.

11. *Ryan S. J.* The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in its management // *Am. J. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 100. — P. 188-193.

УДК 616.12-005.4:614.876(477.41)

О. В. Савельєва, А. Є. Поляков, В. К. Напханюк

## ПРОДУКЦІЯ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН $\alpha$ У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС, ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ ФОРМУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Особливості ураження людей фізичними, хімічними та біологічними факторами під час аварії на Чорнобильській АЕС і розробка наукової основи прогнозування вірогідного погіршення здоров'я осіб, що брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС залишаються актуальними і сьогодні [1]. Останнє значною мірою пов'язано з тим, що наслідки впливу зазначених екстремальних факторів на організм людини здебільшого проявилися у віддалених термінах

[2]. Головним аспектом цієї проблеми є визначення вказаних екстремальних впливів у патогенезі соматичної патології, яка найчастіше виявляється. Соматична патологія у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС характеризується різноманітністю: це захворювання серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, дихальної, ендокринної та центральної нервової систем. Одне із провідних місць за частотою виникнення у ліквідаторів посідає патологія серцево-судинної системи. Як відомо, формування соматичної

патології здебільшого визначається порушеннями у системі імунітету [3], зумовленими впливом комплексу радіаційних факторів, і в тому числі іонізуючого опромінення в низьких дозах.

У деяких роботах [4; 5] вже описана кореляція між фактором некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) і виразністю клінічних, гемодинамічних і нейроендокринних порушень при хронічній серцевій недостатності, тому з'ясування особливостей його вмісту і продукції у хворих ліквідаторів може мати істотне практичне значення. Відомо, що



ФНП- $\alpha$  може індукувати активні форми кисню, які в свою чергу пригнічують скорочувальну здатність міокарда. Незважаючи на актуальність проблеми, у доступній літературі немає даних щодо характеристики ФНП- $\alpha$  у хворих на нестабільну форму ішемічної хвороби серця ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

**Мета** роботи — з'ясувати особливості продукції та вмісту ФНП- $\alpha$  у ліквідаторів різного віку, хворих на нестабільну форму ІХС.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 102 ліквідатори з нестабільною формою ІХС, а саме з діагнозом «прогресуюча стенокардія напруження» і 80 пацієнтів з аналогічним діагнозом, які не піддавалися тривалому впливу іонізуючої радіації в низьких дозах. Критерієм діагнозу була зміна функціонального класу стабільної стенокардії.

Усіх хворих було розподілено на 4 вікові групи: 1) 20–39 років; 2) 40–49 років; 3) 50–59 років; 4) 60 років і більше. Контрольну групу утворили 40 здорових чоловіків-донорів відповідно до кожної вікової групи хворих. Кров для дослідження брали з кубітальної вени (10 мл) в суху чисту пробірку і додавали 20 МО/мл гепарину; потім 0,6 мл крові ретельно перемішували з 2,4 мл

середовища Ігла, добавляли 2 мл глутаміну та 80 мкг/мл гентаміцину, внаслідок чого одержали розведення крові в 5 разів. Для визначення ФНП- $\alpha$  використовували тест-системи фірми «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург). Перші антитіла — моноклональні — були мобілізовані на внутрішніх поверхнях планшетів для імуноферментного аналізу. До перших двох вертикальних рядів ямок мікропланшета вносили по 100 мкл стандартів ФНП- $\alpha$ : А — 0 пг/мл, В — 50 пг/мл, С — 250 пг/мл, D — 500 пг/мл, Е — 1000 пг/мл. До решти ямок вносили по 100 мкл зразків. Планшет інкубували протягом 1 год при температурі 37 °С, безперервно струшуючи. Після інкубації розчин з ямок вилучали піпеткою, а потім тричі промивали їх, вносячи 300 мкл промивного розчину до кожної ямки. Залишки промивного розчину видаляли піпеткою. Другі антитіла — поліклональні (кролячі) — у розведенні 1:10 вносили по 100 мкл й інкубували зразки з ними протягом 1 год при температурі 37 °С за умов безперервного струшування. Після інкубації розчин з ямок видаляли піпеткою, а ямки тричі промивали, додаючи до них по 300 мкл промивного розчину, залишки якого видаляли піпеткою. Треті антитіла, помічені пероксидазою хрому в розведенні 1:10, вносили по 100 мкл до всіх

ямок мікропланшета і в умовах безперервного струшування інкубували при температурі 37 °С протягом 1 год. Після інкубації розчин з ямок видаляли піпеткою, а їх двічі промивали, вносячи по 300 мкл промивного розчину до кожної з них. Залишки розчину вилучали піпеткою, після чого планшет двічі промивали дистильованою водою. За 10–15 хв до завершення інкубації готували розчин субстрату з барвником. До кожної ямки додавали по 100 мкл розчину субстрату (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) з барвником — тетраметилбензидином. Інкубацію проводили протягом 20 хв, в умовах темряви при кімнатній температурі. Активність зв'язаної пероксидази визначали за допомогою автоматичного фотометра для мікропланшетів при довжині хвилі 450 нм, встановлюючи нульове поглинання у ямках зі стандартом без ФНП- $\alpha$  у розчині. Для кількісної оцінки результатів будували калібрувальну криву з використанням комп'ютерної програми «Microplate manager».

### Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведених досліджень (табл. 1) встановлено, що у здорових людей (донорів) з віком спостерігається зниження спонтанної та індукованої продукції мононуклеарами периферичної кро-

Таблиця 1

Показники продукції ФНП- $\alpha$  in vivo і in vitro у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на нестабільну форму ІХС

Група (вік)	Контроль (донори)			Група порівняння*			Ліквідатори**		
	МНПК			МНПК			МНПК		
	спонтанна	індукована	у сироватці	спонтанна	індукована	у сироватці	спонтанна	індукована	у сироватці
20–39	125,0±4,9	695,0±29,5	46,0±1,9	179,0±8,9	595,0±29,7	41,0±2,1	213,0±10,6	476,0±23,8	147,0±7,3
40–49	112,0±3,8	630,0±32,2	39,0±1,6	147,0±7,3	444,0±22,2	33,0±1,6	179,0±8,9	357,0±17,8	102,0±5,1
50–59	100,0±3,6	595,0±26,7	32,0±1,4	121,0±6,1	433,0±21,6	25,0±1,2	147,0±7,3	261,0±13,1	61,0±3,1
60 і більше	86,0±2,4	552,0±33,1	24,0±1,2	95,0±4,7	362,0±18,1	17,0±0,8	117,0±5,8	180,0±9,0	40,0±2,0

Примітка. \* — P<0,05 в усіх випадках щодо одновікового контролю; \*\* — P<0,05 в усіх випадках стосовно одновікового контролю і групи порівняння.



ві (МНПК) ФНП- $\alpha$  та вмісту цього цитокіну в сироватці. При обстеженні хворих на ІХС групи порівняння віком 20–39 років було встановлено, що спонтанна продукція МНПК ФНП- $\alpha$  посилювалася порівняно з одновіковим контролем на 43,2 %, тимчасом як індукована була нижчою на 14,4 %. У віковій групі 40–49 років хворих на ІХС інтенсивність спонтанної продукції МНПК ФНП- $\alpha$  переважала рівень у донорів на 31,4 %, а індукована продукція в них була нижчою на 29,5 %. В сироватці крові цих хворих кількість ФНП- $\alpha$  порівняно з показниками у донорів дорівнювала 83,4 %. Встановлено, що у хворих на ІХС групи порівняння віком 50–59 років спонтанна продукція ФНП- $\alpha$  переважала рівень контролю на 21,3 %, а індукована — на 72,8 %; вміст у сироватці крові цього цитокіну дорівнював 79,8 %. У хворих на ІХС групи порівняння віком 60 років і більше спонтанна продукція МНПК ФНП- $\alpha$  була вищою за рівень контролю на 10,5 %, тимчасом як індукована продукція і вміст цитокіну в сироватці периферичної крові стосовно контролю дорівнювали 65,6 та 70,1 % відповідно.

Під час обстеження ліквідаторів, хворих на ІХС, були також виявлені досить істотні відмінності між спонтанною та індукованою продукцією МНПК ФНП- $\alpha$  та вмістом цитокіну у сироватці крові як по відношенню до одновікового контролю, так і до показників крові у групі порівняння. Так, наприклад, у ліквідаторів, хворих на ІХС, віком 20–39 років спон-

танна продукція МНПК ФНП- $\alpha$  була вищою за рівень контролю на 70,3 % і переважала при цьому показники в групі порівняння на 27,1 %, а інтенсивність індукованої продукції була нижчою за контроль на 31,5 % і за показники в групі порівняння на 17,1 %. Вміст ФНП- $\alpha$  у сироватці крові в 3,2 разу переважав аналогічні показники у здорових осіб і в 3,6 разу в групі порівняння. У ліквідаторів, хворих на ІХС, віком 40–49 років спонтанна продукція МНПК ФНП- $\alpha$  була вищою за контроль на 59,7 % і за показники в групі порівняння — на 28,3 %, а індукована, порівняно з донорами, становила 56,7 %, що було нижче, ніж у групі порівняння, на 13,8 %. Вміст ФНП- $\alpha$  у сироватці периферичної крові ліквідаторів цієї вікової групи, хворих на ІХС, переважала контроль у 2,6 разу та у 3,1 разу — показники в групі порівняння.

Встановлено, що у ліквідаторів, хворих на ІХС, віком 50–59 років спонтанна продукція МНПК ФНП- $\alpha$  переважала рівень контролю на 46,7 %, а показник у групі порівняння — на 25,4 %, тимчасом як індукована продукція становила порівняно з донорами тільки 43,9 %, що було нижче за показник у групі порівняння в 1,7 разу. Вміст ФНП- $\alpha$  у сироватці периферичної крові хворих цієї групи був у 1,9 разу вищим за показники контролю і в 2,4 разу нижчим, ніж у групі порівняння. Обстеження ліквідаторів, хворих на ІХС, віком 60 років і більше показали, що спонтанна продукція МНПК ФНП- $\alpha$  перевищувала рівень контролю на 35,6 % і показники в групі

порівняння — на 25,1 %, а індукована продукція, порівняно з донорами, становила 32,6 %, що було в 2,2 разу нижчим, ніж у групі порівняння. У сироватці периферичної крові цих хворих вміст ФНП- $\alpha$  переважав контроль на 65,8 % і в 2,8 разу був вищим за показники в групі порівняння.

Таким чином, наведені результати досліджень показують, що спонтанна продукція ФНП- $\alpha$  у групі хворих на ІХС ліквідаторів значно переважала показники здорових донорів такого ж віку та аналогічні значення у хворих на ІХС групи порівняння. При цьому необхідно відзначити, що динаміка виявлених порушень спонтанної продукції за своїм напрямком у хворих ліквідаторів збігалася з аналогічними показниками у хворих групи порівняння. Проте глибина виявлених змін в останніх була значно нижчою. Звертає на себе увагу і те, що в усіх вікових групах хворих на ІХС ліквідаторів спостерігалось вірогідне зниження індукованої продукції ФНП- $\alpha$  як по відношенню до контролю, так і до показників у групі порівняння. Характерною рисою також було і те, що в усіх вікових групах ліквідаторів, хворих на ІХС, спостерігалось різке збільшення вмісту ФНП- $\alpha$  у сироватці периферичної крові.

Зниження здатності клітин продукувати ФНП- $\alpha$  у відповідь на антигенний стимул підтверджується при дослідженні співвідношення індукованої продукції МНПК ФНП- $\alpha$  до спонтанної (табл. 2).

Як свідчать наведені дані, у ліквідаторів, хворих на ІХС, спостерігалися вірогідні відмінності індексу стимуляції в усіх вікових групах як щодо контролю, так і показників у хворих групи порівняння (особливо це стосується старших вікових груп).

Отже, порушення продукції ФНП- $\alpha$  у відповідь на антигенну стимуляцію було найбільш

Таблиця 2

Індекси стимуляції ФНП- $\alpha$  у різних групах хворих

Вік, років	Контроль (донори)	Група порівняння	Ліквідатори
20–39	5,60±0,06	3,30±0,04	2,20±0,01*
40–49	5,60±0,08	3,00±0,02	2,00±0,03*
50–59	6,00±0,10	3,60±0,03	1,80±0,04*
60 і більше	6,40±0,05	3,80±0,01	1,500±0,008*

Примітка. \* —  $P < 0,05$  в усіх випадках стосовно одновікового контролю.



виразним у ліквідаторів, хворих на ІХС. Виявлені особливості можна пояснити тривалою гіперпродукцією ФНП- $\alpha$  МНПК, подальшим порушенням автокринної регуляції цитокіну і рефрактерністю клітин-продуцентів до антигенного стимулу.

Таким чином, особливістю обстежених хворих на ІХС ліквідаторів було вірогідне підвищення вмісту ФНП- $\alpha$  в периферичній крові порівняно з контролем та групою порівняння. Циркуляція ФНП- $\alpha$  в периферичній крові очевидно є наслідком порушення зв'язування цитокіну зі своїм рецептором, з одного боку, а з другого — формування тримерів ФНП- $\alpha$ , які погано виводяться з периферичної крові [6]. Наявність циркулюючих тримерів цитокіну може сприяти постійній активації не тільки клітин імунної системи, але і кардіоміоцитів, ін'єктуючи при цьому у них оксидативний стрес і апоптоз.

Отже, при оцінці продукції ФНП- $\alpha$ , який відіграє важливу роль у формуванні серцево-судинної патології, виявлено високі показники спонтанної

продукції у хворих на ІХС ліквідаторів і підвищений рівень циркулюючого цитокіну у периферичній крові.

### Висновки

1. Основною причиною змін продукції та вмісту ФНП- $\alpha$  у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на нестабільну форму ІХС, є вплив екстремальних факторів, і зокрема іонізуючої радіації в низьких дозах.

2. Особливості імунних механізмів формування розвитку нестабільних форм ІХС у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС характеризуються вірогідним підвищенням спонтанної продукції ФНП- $\alpha$  та його вмісту в циркулюючій крові.

3. Зміни у цитокіновій ланці, зокрема продукції та вмісту ФНП- $\alpha$ , у ліквідаторів аварії на ЧАЕС відіграють патогенетичну роль у формуванні нестабільних форм ІХС, які виникають на доклінічному етапі і беруть участь у формуванні клінічної симптоматики.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Булгаков Л. А. Медицинские последствия радиационных аварий для населения // Медицинская ра-

диология и радиационная безопасность. Мед. радиол. науч. центр. РАМН, ин-т биофизики и др. — М., 2002. — Т. 47, № 2. — С. 7-18.

2. Распространенность ишемической болезни сердца и факторов риска ее развития среди ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и мужского неорганизованного населения Москвы / Е. А. Мартынич, В. В. Константинов, Т. Н. Тимофеева и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — М., 2002. — Т. 5, № 2. — С. 8-13.

3. Особенности нарушения иммунитета у горнорабочих, принимающих участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / В. Ю. Николаенко, Г. А. Бондаренко, Д. А. Базыка и др. // Лікар. справа. — 2002. — № 3/4. — С.33-35.

4. Ярилин А. А. Радиация и иммунитет. Современный взгляд на старые проблемы / Рад. биология. Радиоэкология. — 1997. — Т. 37, вып. 4. — С. 597-604.

5. Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б., Маркин С. С. / Фактор некроза опухоли в плазме крови и морфофункциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившейся течением ИБС. Динамика под влиянием лечения // Тер. архив. — 2003. — № 2. — С. 54.

6. Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Серд. недостаточность. — 2000. — № 1(4). — С. 134-143.

УДК 616.831-005.1:616.13-007.64

А. С. Сон, В. М. Герцев

## ПОШИРЕНІСТЬ ТРИВОЖНИХ І ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ СЕРЕД ХВОРИХ НА АНЕВРИЗМАТИЧНІ ІНТРАКРАНІАЛЬНІ КРОВОВИЛИВИ ТА ЇХ ПРОГНОЗ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

На відміну від безпосередніх результатів хірургічного лікування хворих на аневризматичні інтракраніальні крововиливи, які сьогодні достатньо добре вивчені та надійні мето-

ди прогнозу яких уже розроблені, віддалені наслідки вивчені гірше [1].

Необхідно зазначити, що віддалені наслідки аневризматичних інтракраніальних крововиливів, такі як наявність у хворих із задовільними резуль-

татами лікування, відповідно до Glasgow Outcome Scale (GOS) [2], високого рівня тривожних і депресивних розладів, становлять дуже серйозну медичну та соціальну проблему [3; 4]. У хворих істотно знижується залежна від здоров'я



якість життя, порушуються соціальні функції [5; 6]. Окрім цього, існують повідомлення про те, що наявність депресивних розладів призводить до підвищення рівнів смертності хворих на інсульт, хоча у пацієнтів з аневризматичними інтракраніальними крововиливами таких досліджень ще не проводилося [7; 8]. Наведені вище факти, а також відсутність надійних методик прогнозування виникнення тривожних і депресивних розладів у хворих на аневризматичні інтракраніальні крововиливи у віддаленому періоді захворювання зумовили необхідність проведення нашої роботи.

### Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 54 хворих у віддаленому періоді після розриву інтракраніальних аневризм та їх хірургічного лікування (кліпування) у середньому через 45,1 міс від початку захворювання (від 7 до 96 міс). Середній вік пацієнтів на момент маніфестації захворювання становив 46,13 року (від 21 до 72 років). Жіночу стать мали 55,6 % пацієнтів, чоловічу — 44,4 %. На момент виписування зі стаціонару 88,9 % пацієнтів мали I–II ступінь відповідно до GOS.

Наявність і ступінь виявлення тривожних і депресивних розладів у хворих визначали відповідно до Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), яка широко застосовується для скринінгових досліджень. Згідно з цією шкалою, нормальні показники перебувають у діапазоні до 7 балів включно за субшкалами A (субшкала тривоги) та D (субшкала депресії), 8–10 балів відповідає субклінічно вираженій тривозі та/або депресії, 11 балів і більше свідчать про клінічно виражену тривогу та/або депресію [9].

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження виявлено у 25 (46,29 %) пацієнтів тривогу, у 10 (18,52 %) із них вона була клінічно вираженою. У 18 (33,33 %) пацієнтів діагностовано депресію, у 11 (20,37 %) із них — клінічно виражену. Пацієнти, які мали хоча б один із вищенаведених розладів або їх комбінацію, становили 61,11 % від загальної кількості обстежених. Для статистичного аналізу отриманих даних нами був використаний дискримінантний аналіз, який належить до мультіваріативних методів дослідження і є методом розпізнання образів «із вчителем». Комп'ютерна обробка даних проводилася за допомогою пакета статистичних програм STATGRAPHICS Plus 5.0 (демонстраційна версія).

Як класифікуючий фактор була використана належність пацієнтів до однієї з двох груп. Представники першої не мали ані тривожних, ані депресивних розладів у віддаленому періоді захворювання, пацієнтам другої групи були притаманні тривожні або депресивні розлади різного ступеня або їх комбінація.

За фактори, на підставі яких передбачалося прогнозувати належність хворих до першої або другої групи, на початковому етапі правили стать пацієнта, наявність втрати свідомості на початку захворювання, ступінь тяжкості субарахноїдального крововиливу за шкалою Hunt-Hess [10] при надходженні до відділення, ступінь розповсюдженості крововиливу за шкалою Fisher [11], наявність набряку мозку за даними комп'ютерної томографії головного мозку, а також паренхіматозного та внутрішньозлощочкового крововиливів, локалізація аневризми (ліва середня мозкова артерія

(СМА), передня сполучна — передні мозкові артерії (ПСА — ПМА)), виявлення інтраопераційного розриву та тимчасового кліпування, наявність відстроченої ішемії, стан пацієнта при виписуванні відповідно до GOS. Слід зазначити, що усі ці фактори, за даними літературних джерел, найбільше впливають на віддалені наслідки розриву інтракраніальних аневризм, зокрема це стосується локалізації аневризми [12–14].

Оскільки отримані на першому етапі аналізу результати не були статистично вірогідними ( $P=0,35$ ), у подальшому був використаний покроковий метод зменшення кількості ознак, який допоміг визначити найбільш суттєві фактори, за якими пацієнтів поділено на групи. У результаті було отримано таке дискримінантне рівняння:

$$F = -3,07 + 2,92 \cdot X_1 + 1,77 \cdot X_2 + 2,14 \cdot X_3 + 1,58 \cdot X_4,$$

де  $X_1$  — паренхіматозний крововилив;  $X_2$  — внутрішньозлощочковий крововилив;  $X_3$  — тимчасове кліпування;  $X_4$  — локалізація аневризми в ділянці ПСА–ПМА.

Наявність цих факторів позначається цифрою 1, їх відсутність — цифрою 0.

Якщо значення функції  $F < 0$ , то пацієнтів зараховували до 1-ї групи, представники якої не мали тривожних і депресивних розладів; при значеннях  $F \geq 0$  — до другої групи, у представників якої спостерігали тривожні та/або депресивні розлади.

Отримане рівняння є статистично значущим ( $P=0,0042$ ) і дозволяє у 96,3 % випадків точно передбачити належність пацієнта до тієї чи іншої групи. Тільки удвох випадках пацієнти були помилково зараховані до другої групи, хоча фактично належали до першої. Жодного із пацієнтів, які фактично мали тривожні та/або





депресивні розлади, не було помилково класифіковано, тобто точність прогнозу у цих випадках дорівнювала 100 %. Аналізуючи дане рівняння, необхідно зазначити, що наявність паренхіматозного і внутрішньшлуночкового крововиливу, тимчасове кліпування та локалізація аневризми в ділянці ПСА–ПМА негативно впливають на психоемоційний стан хворого у віддаленому періоді захворювання, призводячи до розвитку тривожних і депресивних розладів. За силою зменшення впливу на психоемоційний стан хворих ці фактори розташовані у такому порядку: паренхіматозний крововилив, тимчасове кліпування, внутрішньшлуночковий крововилив, локалізація аневризми в ділянці ПСА–ПМА.

Отримані у нашому дослідженні результати підтверджують дані В. О. Hutter (2001) про значний вплив внутрішньшлуночкового крововиливу та тимчасового кліпування на віддалені результати аневризматичних інтракраніальних крововиливів, однак не збігаються з висновками К. Т. Kreiter (2002) про найбільш суттєвий вплив локалізації аневризми у басейні лівої СМА, підтверджуючи поширений погляд про наявність більш суттєвих порушень у пацієнтів із аневризмами ПСА–ПМА [11–14].

## Висновки

1. Використання розробленого нами рівняння дозволяє вже у гострій стадії захворювання спрогнозувати серед пацієнтів групу ризику, представники якої у віддаленому періоді захворювання матимуть тривожні та/або депресивні розлади.

2. Пацієнтам групи ризику доцільно проводити дослідження із використанням HADS і, залежно від результатів тесту, подальше лікування здійснювати у невролога (якщо

тривога та депресія субклінічно виражені) або у психіатра (якщо тривога та/або депресія клінічно виражені).

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Хирургия аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния* / В. В. Лебедев, В. В. Крылов, С. А. Холодов, В. Н. Шелковский. — М.: Медицина, 1996. — С. 72-74.

2. *Белова А. Н.* Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. — М., 2004. — С. 204-207.

3. *Psychosocial outcomes at three and nine months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage: predictors and prognosis* / J. Powell, N. Kitchen, J. Heslin, R. Greenwood. // JNNP. — 2002. — Vol. 72, N 6. — P. 772-781.

4. *Psychosocial outcomes at 18 months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage* / J. Powell, N. Kitchen, J. Heslin, R. Greenwood // JNNP. — 2004. — Vol. 75, N 8. — P. 1119-1124.

5. *Hackett M. L., Anderson C. S.* Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage // Neurology. — 2000. — Vol. 55, N 5. — P. 658-662.

6. *Buchanan K. M., Elias L. J., Goplen G. B.* Differing perspectives on outcome after subarachnoid haemorrhage: the patient, the relative, the neurosurgeon // Neurosurgery. — 2000. — Vol. 46, N 4. — P. 831-838.

7. *Association of depression with 10-year post-stroke mortality* / P. L. Morris, R. G. Robinson, P. Andrezejewski et al. // Am. J. Psychiatry. — 1993. — Vol. 150, N 1. — P. 124-129.

8. *Williams L. S., Ghose S. S., Swindle R. W.* Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke // Am. J. Psychiatry. — 2004. — Vol. 161, N 6. — P. 1090-1095.

9. *Zigmond A. S., Snaith R. P.* The Hospital Anxiety and Depression Scale // Acta Psychiatr. Scand. — 1983. — Vol. 67, N 6. — P. 361-370.

10. *Hunt W. C., Hess R. M.* Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneu-

rysm // J. Neurosurg. — 1968. — Vol. 28. — P. 14-20.

11. *Fisher C. M., Kistler J. P., Davis J. M.* Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning // Neurosurgery. — 1980. — Vol. 6, N 1. — P. 1-9.

12. *Hutter B. O., Gilsbach J. M., Kreitschmann-Andermahr I.* Health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: impacts of bleeding severity, computerized tomography findings, surgery, vasospasm, and neurological grade // J. Neurosurg. — 2001. — Vol. 94. — P. 241-251.

13. *Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage* / K. T. Kreiter, D. Copeland, G. L. Bernardini et al. // Stroke. — 2002. — Vol. 33, N 1. — P. 200-209.

14. *Ogden J. A., Utley T., Mee E. W.* Neurological and psychosocial outcome 4 to 7 years after subarachnoid hemorrhage // Neurosurgery. — 1997. — Vol. 41, N 1. — P. 25-34.



С. А. Тихонова, О. В. Волковинська

# ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОКАЗНИКІВ СТРУКТУРИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ З ВИСОКИМ НОРМАЛЬНИМ РІВНЕМ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ Й АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПЕРШОГО СТУПЕНЯ

Одеський державний медичний університет

## Вступ

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) — незалежний прогностичний фактор, асоційований з високим ризиком прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1]. При вивченні патогенезу артеріальної гіпертензії (АГ) та стратифікації ризику гіпертензивних хворих велика увага приділяється серцево-судинному ремоделюванню (ССР) [2]. Результати окремих досліджень демонструють прогностичну значущість і зв'язок ЧСС з іншими факторами ризику АГ — ГЛШ та успадкованою схильністю до АГ (УСАГ) [3]. Причиною збільшення ЧСС у пацієнтів з АГ є дисбаланс автономної нервової системи (НС) [2; 3]. Збільшення тонуусу симпатичної НС можливо є пусковим моментом підвищення АТ, а її гіперреактивність робить свій внесок у формування ускладнень АГ, включаючи ССР [4]. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) — предиктор розвитку та прогресування ССЗ. Аналіз ВСР надає можливості за кількісними критеріями оцінювати селективну імпульсацію серця [4].

**Мета** даного дослідження — вивчення зв'язку між параметрами ВСР, ЧСС і показниками структури ЛШ у чоловіків молодого віку з високим нор-

мальним рівнем АТ (ВНАТ) і АГ першого ступеня.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 260 чоловіків віком 18–35 років з ВНАТ і АГ першого ступеня. У всіх пацієнтів було виключено наявність вторинної АГ і захворювань, що змінюють структуру ЛШ. Пацієнти не отримували антигіпертензивної терапії. Усім чоловікам виконано ЕхоКГ на апараті "Sim-5000 plus" за стандартною методикою [5]. Визначали кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, діастолічну товщину міжшлуночкової перегородки ТМШПд та задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШд), розраховували відносну товщину стінки ЛШ за формулою:  $BTC = (ТМШПд + ТЗСЛШд) / КДР$ ; а також масу міокарда ЛШ (ММЛШ) за формулою Penn-Convention та індекс ММЛШ (ІММЛШ), оцінювали типи геометрії ЛШ [6]. За допомогою апарата CardioTenc-01 (Meditech, Угорщина) оцінювали ЧСС та ВСР протягом доби, вдень і вночі з їхньою фізіологічною інтерпретацією за [7]. Під час моніторингу пацієнти не вживали кави, алкоголю та будь-яких медикаментів. Дослідження проводили в умовах стаціонару при вільному режимі денної активності. Оцінювали часові показники ВСР:

SDNN — середнє квадратичне відхилення інтервалів RR, SDANN і SDANN-i (мс); RMSSD (мс) — корінь квадратний із суми квадратів різної тривалості сусідніх RR; pNN50 — відсоток сусідніх RR, які відрізняються між собою більш ніж на 50 мс; спектральні характеристики — TP (мс<sup>2</sup>) — загальна потужність спектра ВСР; LF — потужність у діапазоні низьких і високих частот (HF): обидва показники оцінювали в мілісекундах у квадраті та в нормалізованих одиницях (п. у.) — і співвідношення LF/HF.

Результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням програм Microsoft Office Excel'2003 та Statistica for Windows-5,5. Вірогідність розбіжностей визначали за критеріями Вілкоксона. Для оцінки зв'язку між показниками використовували коефіцієнт кореляції r.

## Результати дослідження та їх обговорення

За даними ЕхоКГ були виділені 3 групи пацієнтів: 1-ша (n=204) — особи з нормальною геометрією ЛШ (НГЛШ) — 78,5 %; 2-га (n=30) — з  $BTC \geq 0,45$  та нормальним ІММЛШ — концентричний тип геометрії ЛШ (КТ) — 11,5 %; 3-тя (n=26) — з  $ІММЛШ > 116 \text{ г/м}^2$  і  $BTC < 0,45$  — ексцентричний тип



(ЕТ) — 10 % [6]. Групи були порівнювані за віком, тривалістю захворювання, рівнями АТ та індексом маси тіла (ІМТ). При цьому серед осіб з НГЛШ 2 (1,2 %) пацієнти мали надлишкову масу тіла, з ЕТ — 10 (38,5 %), з КТ — 6 (20 %); 88,7 % осіб з КТ, 50 % осіб з ЕТ та 43 % з НГЛШ мали УСАГ. Таким чином, у 21,6 % молодих чоловіків з ВНАТ і 1-м ступенем АГ виявлено структурні зміни ЛШ, переважно в осіб з підвищеними ІМТ та УСАГ. Отримані дані збігаються з думкою деяких авторів про те, що ступінь ГЛШ та його структурна перебудова не завжди відповідають рівню АТ й залежать від низки негемодинамічних факторів [1; 2; 6; 8].

Аналіз ЧСС протягом усіх періодів дослідження не виявив вірогідних розбіжностей між групами. Визначалася тенденція до підвищення ЧСС у осіб з ЕТ (3-тя група) —  $(62,9 \pm 8,0)$  уд/хв вночі порівняно з особами з КТ (2-га група) —  $(54,9 \pm 7,7)$  уд/хв і з НГЛШ (1-ша група); ( $P > 0,05$ ). Циркадіанний індекс (ЦІ) ЧСС був найменшим у пацієнтів 3-ї групи і становив —  $1,33 \pm 0,80$  (1-ша група —  $1,45 \pm 0,10$ ; 2-га група —  $1,42 \pm 1,00$ );  $P > 0,05$ .

Параметри ВСР протягом доби та вдень у пацієнтів трьох груп вірогідно не відрізнялися. Вночі в осіб з КТ порівняно з особами з НГЛШ і з ЕТ спостерігалися вірогідні розбіжності між показниками, що характеризують зменшення парасимпатичної компоненти ВСР (SDNNi, RMSSD, рNN 50 %, HFmc<sup>2</sup> та HF n. u.), та активністю центральних осциляторів (SDANN) без вірогідного підвищення відносної та абсолютної симпатичної компоненти. Під час ранкового періоду (за 3 год після пробудження) і у пацієнтів з КТ (2-га група), і у хворих з ЕТ (3-тя група) вірогідно порівняно з особами з НГЛШ зменшувалися відносні значення парасимпатичної ком-

поненти ВСР (HF n. u.): 2-га група —  $23,3 \pm 5,5$ ; 3-тя група —  $29,1 \pm 11,0$ ; 1-ша група —  $67,8 \pm 9,5$  ( $P < 0,05$ ) і збільшувалися — симпатичної (LF n. u.): 2-га група —  $75,8 \pm 5,3$ ; 3-тя група —  $69,3 \pm 11,5$ ; 1-ша група —  $29,58 \pm 8,00$ ;  $P < 0,05$ ). При цьому у пацієнтів 2-ї групи вірогідно порівняно з пацієнтами 3-ї групи зменшувалися значення часових параметрів ВСР, які характеризують парасимпатичні впливи на діяльність серця (RMSSD, рNN 50 %). Таким чином, у осіб з ВНАТ і першим ступенем АГ та з КТ ЛШ параметри ВСР характеризуються більшим дефіцитом парасимпатичних впливів на діяльність серця та їхньою недостатньою реактивністю. Наші висновки у цілому збігаються з думкою інших авторів [3–5; 8]. У пацієнтів з ЕТ ЛШ зміни ВСР характеризувалися здебільшого порушенням добових ритмів ЧСС.

У осіб з КТ ЛШ (2-га група) визначено сильну й вірогідну кореляційну залежність між структурними змінами ЛШ й параметрами ВСР вночі: ІММЛШ і SDNN —  $r = -0,859$ ,  $P = 0,032$  та SDNNi —  $r = -0,915$ ,  $P = 0,001$ ; ІММЛШ та RMSSD —  $r = -0,657$ ,  $P < 0,05$ ; рNN 50 % —  $r = -0,681$ ,  $P = 0,021$ ; LF, mc<sup>2</sup> —  $r = 0,761$ ,  $P = 0,002$ ; BTC і RMSSD —  $r = -0,580$ ,  $P = 0,02$ ; і рNN 50 % —  $r = -0,614$ ,  $P = 0,001$ ; LF n.u. —  $r = 0,698$ ,  $P = 0,0001$ . Ці дані свідчать про зниження парасимпатичних і відносно збільшення симпатичних впливів на діяльність серця у стані спокою у чоловіків з ВНАТ і АГ першого ступеня з КТ ЛШ. Структурні параметри ЛШ у цих пацієнтів більшою мірою залежали від таких показників ВСР ранкового періоду: ІММЛШ від RMSSD —  $r = -0,800$ ,  $P = 0,003$ ; ІММЛШ від рNN 50 % —  $r = -0,980$ ,  $P = 0,0001$ ; ІММЛШ від HF n. u. —  $r = -0,972$ ,  $P = 0,001$ ; BTC від RMSSD —  $r = -0,855$ ,  $P = 0,0001$ ; BTC від HF n. u. та HF, mc<sup>2</sup> —  $r = -0,786$ ,  $P = 0,031$  і

$r = -0,714$ ,  $P = 0,001$  відповідно. Результати аналізу вказують на залежність структурних змін ЛШ концентричного типу від надлишкової реактивності симпатичної компоненти ВСР та недостатньої — парасимпатичної.

Кореляційний аналіз залежності структурних показників ЛШ від параметрів ВСР під час ранкового пробудження та вночі в осіб з ЕТ ЛШ (3-тя група) виявив меншу кількість вірогідних кореляційних пар, ніж у хворих 2-ї групи. Найбільш значущий кореляційний зв'язок був визначений для збільшення ІММЛШ і ЦІ високочастотної компоненти ВСР (HF):  $r = -0,439$ ,  $P = 0,048$ ; та ЧСС вночі —  $r = 0,460$ ,  $P = 0,002$ ; для збільшення індексу КДР і відносної переваги низькочастотної компоненти ВСР (LF n. u.) вночі —  $r = 0,707$ ,  $P = 0,05$ , та ЦІ LF —  $r = -0,503$ ,  $P = 0,04$ . Збільшення низькочастотних коливань спектра ВСР (LF mc<sup>2</sup>) у ранковий період визначало збільшення ІММЛШ —  $r = 0,497$ ,  $P = 0,05$ , та збільшення індексу КДР —  $r = 0,553$ ,  $P = 0,031$ . Одержані залежності можна розцінювати як вплив порушень циркадіанних ритмів парасимпатичної імпульсації до серця та гіперреактивності симпатичної НС у ранковий період на формування структурної перебудови ЛШ ексцентричного типу.

## Висновки

1. У 21,6 % чоловіків молодого віку з високим нормальним АТ та першим ступенем АГ визначені структурні зміни ЛШ концентричного й ексцентричного типів.

2. Виявлена залежність особливостей структурної перебудови ЛШ у чоловіків молодого віку з високим нормальним АТ і першим ступенем АГ від успадкованої схильності до АГ та ІМТ, а також характеру вегетативних впливів на діяльність серця в нічний та ранковий періоди.



3. Концентричний тип змін ЛШ частіше визначався у чоловіків з успадкованою схильністю до АГ (88,7 %), а також з вегетативними порушеннями регуляції діяльності серця у вигляді зниження парасимпатичних і відносного зростання симпатичних впливів у стані спокою (вночі), з надмірною реактивністю симпатичної та недостатньою реактивністю парасимпатичної компоненти ВСР у ранковий період.

4. Ексцентричний тип змін ЛШ частіше визначався у чоловіків з надлишковою масою тіла (38,7 %), порушеннями циркадіанних індексів ЧСС і вегетативних впливів на діяльність серця.

5. Одержані результати можна використовувати для розробки методів вегетативної корекції у чоловіків молодого віку

з високим нормальним АТ та першим ступенем АГ з метою профілактики прогресування уражень серця.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Оценка распространенности ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии с применением различных эхокардиографических критериев* / А. О. Конради, Д. А. Захаров, А. Г. Рудоманов, Е. В. Шляхто // Артериальная гипертензия. — 2001. — Т. 7, № 1. — С. 20-27.

2. *Шляхто Е. В., Конради А. О., Моисеев О. М.* Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор) // Тер. архив. — 2004. — № 6. — С. 51-56.

3. *Вплив частоти серцевих скорочень на клінічний перебіг і ефективність комбінованої терапії хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням типу геометрії лівого шлуночка* / О. Г. Даценко, М. І. Яблучанський, І. Г. Крайз, Н. Ю. Усань

// Одес. мед. журнал. — 2003. — № 2. — С. 34-37.

4. *Шляхто Е. В., Конради А. О.* Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т. 9, № 3. — С. 81-88.

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

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

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

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

УДК 616.98-053.2/6

Ю. П. Харченко, А. М. Михайлова, Г. О. Проскуріна

## КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ ПІВДНЯ УКРАЇНИ

Одеський державний медичний університет

Проблема інфекційного мононуклеозу (ІМ) у дітей як найбільш частого та типового прояву Епштейна — Барр вірусної (ЕБВ) інфекції стає у наш час все більш актуальною. В першу чергу це пов'язано з практично абсолютною розповсюдженістю циркуляції вірусу Епштейна — Барр серед населення земної кулі, яка сягає 80,5–100 %, а також з тим, що захворюваність на інфекційний мононуклеоз за останні 10 років значно зросла [1].

Так, за даними Міської клінічної інфекційної лікарні м. Одеси, за останні 20 років захворюваність на ІМ зросла в 60 разів (рисунок). Це пояснюється

як дійсним ростом захворюваності, так і тим, що перебіг ІМ став більш тяжким, і кількість госпіталізованих хворих збільшилася.

На ІМ хворіють переважно діти. В загальній захворюваності на їх частку припадає 70–80 % [2]. Для України притаманна двопікова захворюваність, коли більшість хворих — це діти віком до 5 років та підлітки 14–17 років [3]. На клінічний перебіг ІМ у дітей в Україні накладає суттєвий відбиток аварія на ЧАЕС [4].

Наприкінці 80-х років ХХ сторіччя вважали, що захворюваність на ІМ дітей до двохрічного віку майже неможлива,

однак в останні роки спостерігається велика кількість захворювань на ІМ серед дітей до 2 років [5]. Почастішали випадки захворювання дітей першого року життя.

**Метою** даного дослідження є виявлення та наукове обґрунтування клінічних та епідеміологічних особливостей перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей Півдня України.

#### Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 160 дітей, хворих на типову форму ІМ, віком від 0 до 18 років, 102 хлопчики та 58 дівчаток.



У всіх досліджуваних хворих діагноз ІМ було підтверджено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу за стандартними методиками у вірусологічній лабораторії ОблСЕС.

Задля виявлення особливостей перебігу ІМ у дітей використовувались основні клінічні (опитування, огляд, перкусія, пальпація, аускультация) та параклінічні методи (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові), ЕКГ.

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програми Microsoft Excel 2000 на ПЕОМ Pentium III.

### Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з отриманими даними, 3,39 % пацієнтів хворіють на атипичну форму ІМ, але такі випадки були виключені з даного дослідження.

Захворювання вражає переважно хлопчиків (63,75 %). Серед досліджуваних хворих дітей першого року життя було 2,5 %; пацієнтів від 1 року до 5 — 39,38 %, причому 90 % з них — діти 2 років; підлітків від 15 до 18 років — 25,62 %.

Привертає увагу важлива епідеміологічна особливість інфекційного мононуклеозу у дітей Півдня України. Так, на відміну від класичного зимово-весняного підйому захворюваності на ІМ, у Південному регіоні спостерігається виразний підйом захворюваності в теплі місяці року — з липня по жовтень. На наш погляд, це пояснюється загальним зниженням популяційного імунітету під впливом інсоляції на фоні дії малих доз радіації.

Аналіз клінічного перебігу ІМ у дітей Півдня України засвідчує, що:

- у 71,88 % хворих спостерігався ІМ середньої тяжкості;
- у всіх 160 пацієнтів захворювання супроводжувалось інтоксикацією різного ступеня виразності. Так, у 97,5 % випадків хворі скаржилися на

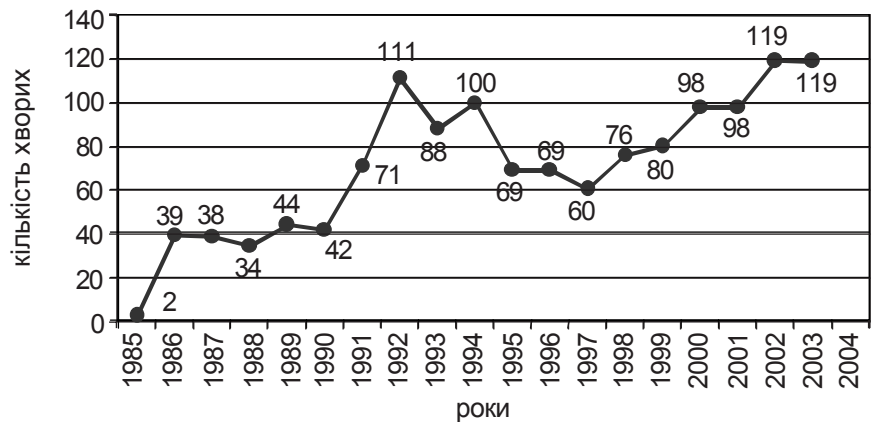


Рисунок. Загальна кількість хворих на інфекційний мононуклеоз за останні 20 років (за даними архіву МКІЛ м. Одеси)

слабкість, 91,25 % пацієнтів відмічали відсутність апетиту;

- гіпертермія спостерігалась у 98,13 % хворих та зберігалась не довше 10-го дня хвороби (в середньому —  $5 \pm 2$  дні);

- ангіна спостерігалась у 83,75 % хворих. До кінця першого тижня хвороби мигдалики звільнялися від нальоту у 40,3 % хворих;

- лімфаденопатія спостерігалась у 93,75 % випадків. У 25,47 % хворих вона перебігала за типом мікрополіаденії, у інших збільшувались окремі групи лімфовузлів;

- порушення носового дихання спостерігалось у 80,63 % хворих та розвивалось в 1-шу–2-гу добу від початку захворювання у 90,7 % з них, у більшості випадків зберігаючись не довше 10 днів; 11,88 % пацієнтів скаржилися на хропіння під час сну;

- гепатомегалія відмічалась у 1,5 разу частіше, ніж спленомегалія, зберігалась довше, збільшення печінки сягало більших цифр, ніж збільшення селезінки. Так, у наших дослідженнях збільшення печінки на 1–2 см спостерігалось у 79,38 % пацієнтів, спленомегалія до 0,5–1 см була виявлена у 47,5 % хворих. Тривалість спостереження гепатомегалії в більшості випадків не перевищувала 20 днів, спленомегалії — 10 днів. У дітей дошкільного віку гепатоспленомегалія є незначною та зберігається недовго — близько тижня, тимчасом як старшим дітям притаманне

більш тяжке ураження печінки та селезінки;

- екзантема спостерігалась у 20,63 % випадків порівняно з 13–15 % — за даними літератури [1]. Цей факт пояснюється тим, що діти Півдня України більше схильні до алергічних реакцій порівняно з дітьми інших областей. Але на протигагу загальнорозповсюдженій думці про зв'язок між появою висипки та використанню у лікуванні ампіциліну, в нашому дослідженні жодного такого випадку виявлено не було;

- з боку серцево-судинної системи відзначалися мінущі порушення у вигляді аритмії або тахіаритмії, тахікардії, легкого систолічного шуму на верхівці та в т. Боткіна, які розцінювалися як легка форма «інфекційного серця». У міру одужання ці зміни зникали. У 1,88 % досліджуваних дітей спостерігався міокардит середнього ступеня тяжкості. Ускладнень з боку інших органів та систем, зокрема з боку нервової та дихальної систем, не спостерігалось;

- у загальному аналізі крові: до початку лікування у 72,5 % пацієнтів спостерігався помірний лейкоцитоз, що сягав в окремих випадках 26,3–32,0 Г/л. Після проведеного лікування в 45,25 % спостерігалися нормальні показники лейкоцитів;

- у лейкоцитарній формулі у більшості досліджених хворих (94,38 %) був виявлений значний лімфоцитоз. У 52,5 %



Таблиця

**Особливості клініки інфекційного мононуклеозу у дітей Півдня України (порівняно з літературними даними)**

Показники	Клінічні дані, %	Літературні дані, %
Загальні		
Сезонність	липень-жовтень	холодні місяці
Вік хворих		
до 1 року	2,5	0
1–2 роки	35,63	17
11–14 років	9,38	23,04
15–18 років	25,62	10,12
Ступінь тяжкості		
легкий	17,5	8,9
середній	71,88	78,1
тяжкий	10,62	13
Клінічні		
Лімфаденопатія		
всього	93,75	100
тяжка	5,63	35
Гепатомегалія	79,38	90
Спленомегалія	47,5	62,2
Екзантема	20,63	13–15
Лабораторні		
Лейкоцитоз (до 32 Г/л)	72,5	90
Атипові мононуклеари	95,63	100

дітей лімфоцитоз при виписуванні був вищий, ніж до початку лікування;

— атипові мононуклеари були виявлені у 95,63 % хворих (порівняно зі 100 % виявлення за літературними даними);

— показник ШОЕ зростав більш ніж у половини хворих.

### Висновки

Таким чином, клінічна картина інфекційного мононуклеозу у дітей Півдня України, за

нашими даними, має такі особливості (таблиця): відбувся ріст захворюваності в 20 разів після аварії на ЧАЕС і в 3 рази за останні 15 років; пік сезонної захворюваності змістився із зимових на літні місяці; захворювання вражає дітей більш молодшого віку, не виключаючи немовлят; спостерігається більш легкий перебіг захворювання з відсутністю злоякісних форм; наявна переважно слабка виразність реакції лім-

фатичних вузлів; частота гепатомегалії нижча за типову на 10 і 15 % відповідно; почастишали випадки алергічних проявів у вигляді екзантем; відзначено відносно високий рівень лейкоцитозу і лімфоцитозу в периферичній крові; трапляються випадки ІМ без виявлення в лейкоцитарній формулі атипових мононуклеарів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Инфекционный мононуклеоз: Клиника, новые подходы к диагностике и лечению* / В. В. Иванова, О. В. Родионова, А. А. Букина и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 1. — С. 56-61.

2. *Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей грудного возраста* / Е. И. Краснова, А. В. Васюнин, Н. А. Никифорова, А. С. Поздняков // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С. 6-10.

3. *Ачкасова Т. А. Состояние иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей* // Медицина сегодня и завтра. — 2003. — № 2. — С. 32-38.

4. *Шаповалова Г. А., Мінков І. П. Імунологічна реактивність дітей і підлітків з контрольованих у зв'язку з аварією на ЧАЕС районів (огляд літератури)* // Перинатологія та педіатрія. — 2000. — № 4. — С. 45-49.

5. *Ачкасова Т. А., Богадельников І. В., Горішняк Л. Х. Інфекційний мононуклеоз — хвороба чи маркер імунodefіциту* // ПАГ. — 2001. — № 4. — С. 63-64.

УДК 616.366-002.43-085.24

О. С. Хухліна

## ГЛУТАРГІН — ЕФЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Сучасні дослідження в галузі гепатології вказують на те, що серед багатьох патогенетичних механізмів розвитку та

прогресування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що виникає на фоні синдрому інсулінорезистентності (ІР),

істотну роль відіграють порушення вуглеводного обміну внаслідок відносної інсулінової недостатності, гіпер- та дис-



ліпідемія, підсилення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), порушення функцій ендотелію, що, у свою чергу, призводить до розвитку тканинної гіпоксії, прискорення апоптозу гепатоцитів, активації системи сполучної тканини [1–4].

Таким чином, пошук шляхів патогенетичної корекції зазначених механізмів прогресування НАСГ є нині дуже актуальним і вимагає найскорішого вирішення. Важливим завданням також є вибір медикаментів із широким спектром спрямованої терапевтичної дії та незначною часткою побічних ефектів. Перевагу слід віддавати препаратам вітчизняного виробництва, які б відповідали потребам споживачів за показником «ціна — якість», пройшли клінічну апробацію з дотриманням принципів доказової медицини і відповідали за ефективністю класу 1 із ступенем вірогідності доказів А-В.

**Мета** дослідження — встановити ступінь ефективності монотерапії глутаргіном у лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит шляхом вивчення його ймовірного впливу на процеси вуглеводного та ліпідного обміну, метаболізм сполучної тканини та функціональну здатність ендотелію.

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

Обстежено 152 хворих на неалкогольний стеатогепатит віком від 37 до 63 років, серед яких 76 хворих на НАСГ із м'якою активністю та 76 хворих на НАСГ із помірною активністю. В усіх хворих НАСГ перебігав на фоні цукрового діабету (ЦД) типу 2 середньої тяжкості, субкомпенсованого. Згідно з принципом рандомізації обстежені хворі були розподілені на 2 репрезентативні групи, однорідні за віком, статтю, активністю запального процесу в печінці, ступенем компенсації вуглеводного обміну, тривалістю захворювання. Основна група (1-ша) включа-

ла 76 хворих на НАСГ, які отримували дієтичне харчування — стіл № 5/9 та глутаргін по 50 мл (10 ампул) 4%-го розчину внутрішньовенно крапельно в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 5 днів із переходом на таблетовану форму глутаргіну по 3 таблетки (750 мг) 3 рази на день упродовж 30 днів. Контрольна група (2-га) — 76 осіб, яким проводили базисну та дезінтоксикаційну терапію:  $\alpha$ -ліпоева кислота, метформін, вітаміни групи В, дезінтоксикаційні засоби, як гепатопротектор одержували есенціале Н по 5 мл внутрішньовенно струминно впродовж 5 днів з переходом на ентральне вживання по 2 капсули 3 рази на день упродовж 30 днів.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну та ІР встановлювали за рівнем глікемії натще, порушенням толерантності до навантаження глюкозою, вмістом HbA<sub>1c</sub>, інтенсивністю депонування інсуліну в еритроцитах (за Л. І. Сандуляком, 1974), рівнем інсуліну та С-пептиду в крові натще та після навантаження глюкозою (DRG System), співвідношенням глюкози (ммоль/л) до інсуліну (мкОД/мл); індексом ІР НОМА-ІR (S. Matthews et al., 1985). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), тригліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНГ) та високої густини (ХС ЛПВГ) за допомогою наборів фірми "Simko Ltd" (м. Львів). Наявність ендотеліальної дисфункції оцінювали за вмістом у крові монооксиду нітрогену (NO) (з реактивом Гріса) й ендотеліну-1 (Peninsula) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). З метою оцінки гормональної регуляції ліпідного обміну вивчали вміст у крові лептину (DRG) (ІФА). Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) за

С. С. Тетянець (1985) та білково-зв'язаного оксипроліну (БЗОП) за М. С. Осадчуком (1979), гексозамінів (ГА) за О. Г. Архіповою (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК), фукози, не зв'язаної з білком, за допомогою наборів фірми "Simko Ltd" (м. Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом Ревіна (1976), рівнем колагенолітичної активності плазми крові (КЛА): інтенсивністю лізису азоколу, активністю матричної металопротеїнази-1 (ММП-1), тканинних інгібіторів ММП-1 (ТІМП-1) (ІФА) (DRG); вмістом  $\alpha$ 2-макроглобуліну; екскрецією ВОП.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

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

Проведені нами постмаркетингові рандомізовані дослідження (клас 1, ступінь доказів В) властивостей глутаргіну показали, що під впливом глутаргіну поліпшення самопочуття, зменшення ознак астенизації, диспептичних і больових проявів у пацієнтів 1-ї групи відмічалися вже на 4–5-й день від початку лікування, тимчасом як у хворих 2-ї групи лише з 10–12-го дня. До 15-го дня лікування у 98,7 % 1-ї групи зникла жовтяниця, зменшилися розміри печінки, у 1 хворого (1,3 %) жовтяниця набула значно меншої інтенсивності. Через 2 тиж від початку лікування спостерігалось зниження вмісту загального білірубину в крові хворих 1-ї групи у середньому у 4,1 разу проти 2,0 разу у хворих 1-ї групи ( $P < 0,05$ ). Ще одним підтвердженням можливості усувати прояви цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ упродовж двотижневого терміну є вірогідне зниження активності АЛТ у крові хворих 1-ї групи у 2,7 разу ( $P < 0,05$ ) проти 1,3 разу ( $P < 0,05$ ) у хворих



2-ї групи. Глутаргіну також притаманний потужний проти-запальний ефект: тимолова проба зменшилася на 34,7 % ( $P < 0,05$ ) проти 11,4 % ( $P > 0,05$ ) у контролі; сулемова проба збільшилася на 40,9 % ( $P < 0,05$ ) проти 13,1 % ( $P > 0,05$ ) у контролі; коефіцієнт співвідношення альбуміни / глобуліни зріс на 36,1 % ( $P < 0,05$ ) проти 7,7 % ( $P > 0,05$ ). Слід також наголосити, що глутаргін, на відміну від есенціале Н, має здатність знижувати інтенсивність холестатичного синдрому, який значно виражений у хворих на ЦД 2 типу. Так, підвищена до лікування активність маркерів холестази — гамма-глутаміл-трансферази та лужної фосфатази — після лікування глутаргіном знизилася відповідно на 28,4 % ( $P < 0,05$ ) та 44,0 % ( $P < 0,05$ ), вміст у крові жовчних кислот знизився на 43,3 % ( $P < 0,05$ ), тимчасом як у групі контролю зміни показників лише мали тенденцію до зниження ( $P > 0,05$ ). У динаміці лікування глутаргіном було встановлено вірогідне підвищення альбумін-синтезуючої функції печінки (вміст альбумінів у крові зріс на 19,2 % ( $P < 0,05$ ) проти 5,3 % ( $P > 0,05$ ) у контролі). Водночас у хворих 1-ї групи після лікування нами спостерігалось вірогідне підвищення активності аргінази — маркера дезінтоксикаційної функції печінки (на 57,3 % ( $P < 0,05$ )), тимчасом як у групі контролю даний показник лише мав тенденцію до зростання ( $P > 0,05$ ).

Результати нашого дослідження також доводять, що глутаргін вірогідно компенсує процеси вуглеводного обміну (усуває гіперглікемію на 7-му добу вживання ( $P < 0,05$ ), нормалізує вміст інсуліну ( $P < 0,05$ ) та с-пептиду в крові ( $P < 0,05$ ) на 15-ту добу лікування, підвищує ступінь толерантності до глюкози у 2,5 разу ( $P < 0,05$ )), вірогідно знижує ступінь глікозилювання гемоглобіну ( $P < 0,05$ ) та периферійної ІР (знижує індекс HOMA IR на 15-й день лі-

кування у 2,2 разу ( $P < 0,05$ ), на 30-й день лікування у 3,8 разу ( $P < 0,05$ ) від вихідних значень; підвищує індекс чутливості до інсуліну у 2,4 разу ( $P < 0,05$ ), збільшує відсоток еритроцитів, що здатні депонувати інсулін на 37,8 % ( $P < 0,05$ )). Водночас у групі контролю поряд із нормалізацією глікемічного профілю крові після лікування традиційною комплексною терапією продовжують спостерігатися явища гіперінсулінемії та периферійної ІР ( $P < 0,05$ ), хоча ці показники і мають тенденцію до зниження. Таким чином, усунення ІР є тим підґрунтям, на якому базується тактика лікування НАСГ.

Разом із корекцією вуглеводного обміну, глутаргін сприяє нормалізації метаболізму ліпідів шляхом вірогідного зниження вмісту загального ХС на 33,7 % ( $P < 0,05$ ), ТГ — на 22,3 % ( $P < 0,05$ ), ХС ЛПНГ — на 47,8 % ( $P < 0,05$ ) на 15-й день лікування, а також вірогідного підвищення вмісту єдиного класу протиатерогенних ЛПВГ на 28,6 % ( $P < 0,05$ ). Наслідком проведеної терапії є тенденція до зниження первинно підвищеного індексу маси тіла. Одним із механізмів усунення дис- та гіперліпідемії у хворих на НАСГ під впливом глутаргіну є зниження (на 46,6 %, ( $P < 0,05$ )) вмісту в крові лептину — гормону жирової тканини, який регулює рівень постпрандіальної ліпемії. Незважаючи на те, що комплексна терапія у групі контролю містила потужні ліпотропні засоби —  $\alpha$ -ліпоєву кислоту та есенціале Н, динамічні показники вмісту ліпідів крові вказують на те, що глутаргін перевищує за потужністю гіполіпідемічні властивості зазначених препаратів, а також вірогідно сприяє відновленню потенціалу антиатерогенних ЛПВГ у крові ( $P < 0,05$ ), що у хворих на НАСГ 2-ї групи заереєстровано не було ( $P > 0,05$ ).

Важливою властивістю глутаргіну є зниження інтенсив-

ності фіброзування печінки: зниження вмісту БЗОП — маркера анаболізму колагену на 35,1 % ( $P < 0,05$ ) на 15-й день лікування, підвищення вмісту в крові ВОП — маркера катаболізму колагену на 28,4 % ( $P < 0,05$ ), зниження синтезу гексозамінів на 33,3 % ( $P < 0,05$ ), підсилення колагенолізу за рахунок активації ММП-1 на 36,5 % ( $P < 0,05$ ), що виникає, ймовірно, внаслідок гальмування експресії ТІМП-1 на 21,6 % ( $P < 0,05$ ) та зниження вмісту інгібітора протеїназ  $\alpha$ 2-макроглобуліну на 45,5 % ( $P < 0,05$ ). Показники вмісту метаболітів сполучної тканини в крові у динаміці лікування хворих 2-ї групи змінювалися невірогідно ( $P > 0,05$ ).

Глутаргін вірогідно усуває ендотеліальну дисфункцію шляхом підсилення синтезу NO у 1,9 разу ( $P < 0,05$ ), що забезпечує його антигіпоксантичний, протиішемічний, ендотеліопротекторний ефекти. Водночас глутаргін сприяє зниженню вмісту в крові ендотеліну-1 (у 1,6 разу ( $P < 0,05$ )), що усуває явища ішемії за умов відновлення балансу вазодилататорів. Ці властивості глутаргіну зумовлені наявністю у його складі аргініну — екзогенного джерела NO в організмі [5]. Зміни показників функціонального стану ендотелію після лікування хворих 2-ї групи були невірогідними ( $P > 0,05$ ).

## Висновки

Глутаргін є ефективним засобом патогенетичної терапії неалкогольного стеатогепатиту на фоні синдрому інсулінорезистентності, оскільки йому притаманні потужні мембраностабілізуючі властивості, він усуває прояви цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, підсилює білоксинтезуючу та дезінтоксикаційну функції печінки завдяки антигіпоксантичним, ліпідкоригувальним властивостям, здатності усунути ендотеліальну дисфунк-





цію, інсулінорезистентність та загальмувати прогресування фіброзу печінки.

Перспективою подальших наукових досліджень є дослідження ймовірного впливу глутаргину на показники фібринолізу та коагуляційний гемостаз.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Фадеенко Г. Д.* Жировая печень: этиопатогенез, диагностика,

лечение // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3 (13). — С. 9-16.

2. *Фадеенко Г. Д., Кравченко Н. А.* Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени // Укр. тер. журнал. — 2005. — № 1. — С. 100-106.

3. *Хворостінка В. М., Моїсєєнко Т. А.* Патогенетичні аспекти уражень печінки у хворих на цукровий діабет // Врачебная практика. — 2002. — № 3. — С. 61-65.

4. *Хухліна О. С.* Метаболічні, судинні та цитокінові механізми розвитку і прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 5 (19). — С. 41-45.

5. *Бабак О. Я.* Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 2 (12). — С. 85-87.

УДК 617-089.5:618.39-089.888.14

П. М. Чуєв, І. Л. Басенко, О. О. Буднюк, І. О. Галінський

## ПОПЕРЕДЖУВАЛЬНА АНАЛГЕЗІЯ В АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ШТУЧНОГО ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

За даними ВООЗ, щороку у світі приблизно 30 млн жінок виконується операція штучного переривання вагітності [1].

Слід зазначити, що загальна анестезія при операції штучного переривання вагітності має відповідати таким вимогам: збереження самостійного дихання, легка керованість, швидке пробудження, відсутність післянаркозної депресії та виключення необхідності в інтенсивному післянаркозному спостереженні [2].

Використання різних методів загальної анестезії базується на препаратах нейролептаналгезії та тотальної внутрішньовенної анестезії, які не завжди забезпечують ефективний захист від операційного стресу внаслідок індивідуальної варіабельності аналгетичного ефекту наркотичних аналгетиків як під час операції, так і в післяопераційному періоді [3]. Опіоїдні аналгетики усувають усвідомлений біль (блокують модуляцію болю),

але вони не здатні блокувати ноцицептивні структури, що призводить до їх центральної сенсибілізації, яка відповідає за розвиток сильного післяопераційного больового синдрому, а також до стресових реакцій, функціональних і органних розладів. Опіоїдні аналгетики не впливають на перцепцію, трансдукцію і трансмісію болю. Саме завдяки цим даним все частіше використовується попереджувальна аналгезія (preventive analgesia). Її здійснюють за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів. Слід відмітити, що аналгетична сила 30 мг кеторолаку прирівнюється до 9 мг морфіну [4; 5]. Для попереджувальної аналгезії застосовуються переважно інгібітори циклооксигенази-2, що дає змогу запобігати трансдукції болю або зменшувати її [6; 7].

**Мета** дослідження: оцінити ефективність й безпеку використання різних нестероїдних протизапальних препаратів для забезпечення інтра- та післяопераційної аналгезії.

### Матеріали та методи дослідження

Вибірку склали 69 жінок, яким проведено штучне переривання вагітності. За фізичним статусом пацієнтки зараховані до 1-го класу (ASA). Премедикація була стандартною для всіх — димедрол 0,1 мг/кг, атропіну сульфат 0,01 мг/кг. Оперативне втручання проводили під тотальною внутрішньовенною анестезією (ТВА) — диприван 2,5 мг/кг і фентаніл 1,5 мкг/кг.

Жінок було розділено на три групи: 1-ша група (n=23) — пацієнтки, яким проводилася ТВА, у післяопераційному періоді для знеболювання застосовували анальгін; 2-га група (n=23) — пацієнтки, яким за 40 хв до операції внутрішньом'язово вводили 1000 мг анальгину, в післяопераційному періоді знеболювання проводили цим же препаратом; 3-тя група (n=23) — пацієнтки, яким за 40 хв до операції внутрішньом'язово вводили 0,5 мг/кг кеторолаку, а доза фентанілу становила



0,8 мг/кг, в післяопераційному періоді знеболювання проводили кеторолаком.

Здійснювали постійний моніторинг частоти серцевих скорочень (ЧСС), середньодинамічного артеріального тиску (САТ), глюкози крові (фактор стресу).

Інтенсивність післяопераційного больового синдрому оцінювали за шкалою: 0 — біль відсутній; 1 — слабкий біль при рухах і кашлю; 2 — помірний біль при рухах і кашлю, слабкий — у стані спокою; 3 — сильний біль при рухах і кашлю, помірний біль у стані спокою; 4 — дуже сильний біль при рухах і кашлю і сильний — у стані спокою.

Реєстрацію даних проводили в інтра- та післяопераційному періодах. Динаміку глюкози плазми в інтраопераційному періоді вивчали за 4 етапами: 1-й — вихідний стан; 2-й — розширення каналу шийки матки; 3-й — операція; 4-й — через 60 хв після операції. У післяопераційному періоді дані шкали болю реєстрували за необхідністю.

### Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі (до операції) дослідження у трьох групах вірогідних відмінностей між показниками центральної гемодинаміки та стресу (глюкоза плазми) не було. В подальшому зміни показників центральної гемодинаміки на всіх етапах були невірогідними, а зміни рівня глікемії підтвердили перевагу попереджу-

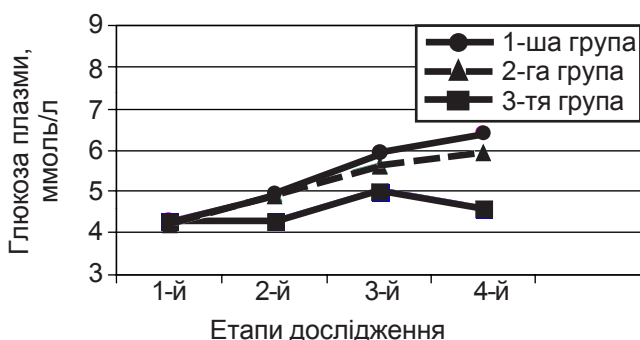


Рис. 1. Динаміка концентрації глюкози

Таблиця  
Частота інтраопераційної депресії дихання, %, n=23

Група	Депресія дихання	
	Є	Немає
Перша	21	79
Друга	13	87
Третя	0	100

вальної аналгезії кеторолаком (рис. 1).

При вихідному практично однаковому рівні глюкози плазми в порівнювальних групах вже на другому етапі він мав тенденцію до підвищення в 2-й і, особливо, в 3-й групах при відносній стабільності у 1-й групі. Це пов'язано з тим, що розширення каналу шийки матки спричиняє значну ноцицептивну імпульсацію. На третьому та, особливо, четвертому етапах дослідження реєструвалося вірогідне підвищення рівня глюкози плазми в 1-й групі і менш значне її підвищення в 2-й порівняно з 3-ю групою ( $P < 0,05$ ). Пояснюється це тим, що ТВА, а також попереджувальна аналгезія анальгіном не забезпечують адекватної інтраопераційної аналгезії. Відсутність підвищення рівня глюкози плазми в 3-й групі демонструє ефективність методики попереджувальної аналгезії на основі кеторолаку. Це можна пояснити ефектом сумації аналгетичної дії ненаркотичного (кеторолак) та наркотичного (фентаніл) аналгетика, а також блокуванням трансдукції та модуляції болю. Відсутність у 3-й групі депресії дихального центру порівняно

з 1-ю і 2-ю групами також можна пояснити ефектом сумації, що дозволило зменшити дозу фентанілу. Очікуваний ефект сумації не був вираженим у 2-й групі, незважаючи на те, що доза фентанілу не зменшувалася (таблиця).

Оцінка інтенсивності післяопераційного больового синдрому демонструє значну ефективність попереджувальної аналгезії кеторолаком (рис. 2).

У пацієнтів 1-ї та 2-ї груп у перші години післяопераційного періоду відмічався виражений больовий синдром, для зменшення якого повторно вводили внутрішньом'язово анальгін (сумарна доза становила 3000 мг). Як видно з рис. 2, великої різниці щодо інтенсивності та тривалості больового синдрому в 1-й і 2-й групах не було. Пояснюється це тим, що ТВА і попереджувальна аналгезія анальгіном не запобігають розвитку центральної сенситизації. На відміну від цього попереджувальна аналгезія кеторолаком запобігала розвитку цього явища і вираженому больовому синдрому.

### Висновки

1. Використання тотальної внутрішньовенної анестезії (диприван-фентаніл) не запобігає виникненню центральної сенситизації, що призводить до розвитку вираженого післяопераційного больового синдрому.

2. При застосуванні анальгін для попереджувальної аналгезії інтраопераційна доза фентанілу не знижується.

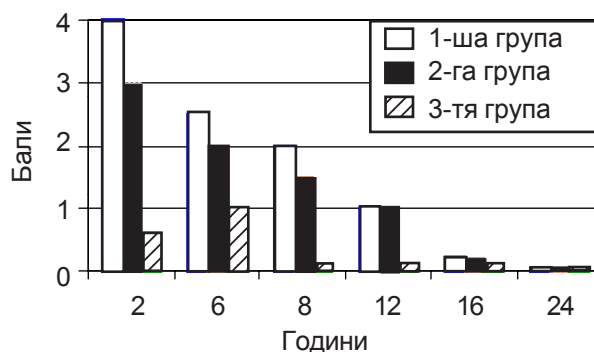


Рис. 2. Динаміка інтенсивності післяопераційного болю



3. У післяопераційному періоді анальгін не забезпечує адекватної аналгезії, навіть при великих його дозах.

4. Застосування кеторолаку для попереджувальної аналгезії запобігає виникненню інтра- та післяопераційної депресії дихання завдяки зменшенню дози фентанілу, забезпечує адекватну інтраопераційну і післяопераційну аналгезію.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Харрасов Х. Х., Клименко В. В., Сергин П. П. Оценка эффективности

ти анестезиологической защиты при искусственном прерывании беременности // Анестезиол. и реаниматол. — 2002. — № 1. — С.19-21.

2. Средства периферического и сегментарного уровней защиты пациента в системе общей анестезии и послеоперационного обезболивания / Н. А. Осипова, В. В. Петрова, С. В. Митрофанов и др. // Там же. — № 4. — С.14-19.

3. Осипова Н. А. Пропофол (ди-приван) в современной поликомпонентной общей анестезии // Вестн. интенс. терапии. — 1999. — № 1. — С.17-21.

4. Omoigui S. The Anesthesia Drugs Hand book. — Mosbi. St. Louis, 2000. — P. 175-177.

5. Thiel H., Roewer N. Anaesthesiologische Pharmakotherapie. — Georg Thieme Verlag, 2004. — S. 192-202.

6. Пути повышения эффективности тотальной внутривенной анестезии / И. З. Китиашвили, Н. А. Осипова, М. С. Ветшева и др. // Анестезиол. и реаниматол. — 2000. — № 4. — С. 64-67.

7. Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практ. рук. / Под ред. А. И. Трещинского, Л. В. Усенко, И. А. Зупанца. — К.: МОРИОН, 2000. — 64 с.

УДК 618.14-002-085

І. О. Судома

## УЛЬТРАЗВУКОВИЙ МОНІТОРИНГ ТОВЩИНИ ЕНДОМЕТРІЯ В ПРОГРАМАХ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АДЕНОМІОЗОМ У ПОРІВНЯННІ З ПАЦІЄНТАМИ З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЮ БЕЗПЛІДНІСТЮ

Клініка «Ісіда», Київ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

### Вступ

Серед основних факторів, що можуть бути причиною низької результативності екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), важливе місце посідають проблеми підготовки ендометрія до імплантації ембріонів [6]. Основним методом моніторингу стану ендометрія в програмах ЕКЗ є двовимірний трансвагінальний ехографічний метод (ТВЕ). Загальноновживаним діагностичним критерієм оцінки ендометрія при 2D ТВЕ є товщина ендометрія [11; 15; 16; 18; 24; 25; 29]. Ехографічна товщина ендометрія віддзеркалює ступінь його підготовки естрогенами. Вважається, що у разі, якщо ендометрій має товщину менше 5 мм, імплантації не відбувається і

трансфер ембріонів краще не проводити [30]. У літературі описані лише поодинокі випадки настання вагітності, коли товщина ендометрія в циклах ЕКЗ становила менше 5 мм [28]. Товщина ендометрія в межах 5–7 мм є субоптимальною, тобто імплантація можлива, але її ймовірність є низькою порівняно з жінками, в яких товщина ендометрія перевищує 7 мм [18; 30].

Серед пацієнтів клінік ЕКЗ жінки з аденоміозом та ендометріозом становлять від 3 до 15 % [4; 13]. Аденоміоз, незважаючи на довгий час після перших описів хвороби, зроблених Рокітанським (1860) і Реклінгаузеном (1896), залишається "terra incognita". Більшість дослідників вважають це захворювання варіантом

генітального ендометріозу [23]. Взаємозв'язок ендометріозу та безплідності не викликає сумніву [4; 5; 19–21; 26], а щодо аденоміозу, то його вплив на фертильність жінки залишається остаточно не з'ясованим [14].

У пацієнок з аденоміозом практично не вивчені механізми виникнення порушень фертильності, хоча, ймовірно, основні негативні процеси відбуваються на етапі імплантації. Існують роботи, в яких еутопічний та ектопічний ендометрій та зона міометрій — ендометрій при аденоміозі характеризуються низькою особливостями у морфологічній, гормональній, цитокіновій та імунологічній регуляції, що можуть впливати на фертильність жінки [1; 2; 7–10]. Ці особливості захво-



рювання варто було б враховувати при лікуванні методами ЕКЗ, адже вони можуть змінювати параметри відповіді на стимуляцію суперовуляції [3]. У хворих із трубно-перитонеальною патологією безплідність виникає внаслідок порушення транспорту гамет та ембріона. За допомогою методів ЕКЗ ці механізми порушення фертильності ліквідуються. Завдяки цьому у пацієнтів з трубно-перитонеальною безплідністю ефективність ЕКЗ вважається найвищою і, за даними різних дослідників, коливається в межах 20–60 % [13]. Тому ця група пацієнтів в деякому розумінні є еталонною для порівняння [22].

**Метою** дослідження було визначення особливостей ехографічного моніторингу ендометрія у пацієнтів з аденоміозом залежно від віку та форми хвороби в порівнянні з жінками з трубно-перитонеальною безплідністю.

Робота є частиною планових науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології та репродуктології КМАПО за темою: «Лікування ендометріозу та реабілітація генеративної функції у жінок», 2001 р. (ИПТ 47.1 Шифр О1О1И000235; УДК 618.14-002-085).

### Матеріали та методи дослідження

Досліджувалися показники ультразвукового моніторингу (товщина ендометрія) 202 циклів ЕКЗ у пацієнтів з аденоміозом і 92 — у жінок із трубно-перитонеальною безплідністю,

що були проведені у клініці «Ісіда-IVF» за період з 2002 до 2003 р.

Основна група (ОГ) складалася з 136 пацієток з аденоміозом. Серед них у 88 (66,7 %) жінок був тільки внутрішній ендометріоз (ВЕ), а у 48 (33,7 %) — зовнішньовнутрішній (ЗВЕ). Середній вік жінок становив  $32,30 \pm 0,58$  року (мінімальний — 22, максимальний — 50); у жінок із ВЕ —  $32,12 \pm 0,66$ ; із ЗВЕ —  $32,67 \pm 0,74$  ( $P > 0,3$ ).

Групу порівняння (ГП) утворили 68 пацієток з трубно-перитонеальним фактором безплідності. Середній вік цих жінок становив  $32,2 \pm 4,2$  року (мінімальний — 21, максимальний — 49).

Враховуючи те, що ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій значно нижча у жінок старшого віку [12; 17; 22], пацієнтки ОГ і ГП були поділені на дві вікові групи: до 35 років (69 та 45 жінок відповідно) та старше 36 років включно (60 і 23 жінки).

Стимуляція суперовуляції проводилась із використан-

ням довгого лютеїнового протоколу з використанням агоністів ГТРГ (Супрефакт, Хегст, Німеччина) та гонадотропінів (ГТ) (Гонал-Ф, Сероно, Швейцарія).

Ультразвукове дослідження проводили на апараті HDI-1500 (ATL) з інтравагінальним датчиком із частотою 7,5–9 МГц. Товщину ендометрія вимірювали чотири рази впродовж стимуляції: перший раз — після пригнічення функції гіпофіза перед початком стимуляції гонадотропінами, другий — після 3 днів стимуляції, третій — після 7 днів стимуляції, четвертий — у день призначення тригерної дози хоріонічного гонадотропіну (ХГ).

Статистичну обробку здійснювали за стандартними методиками з використанням методів варіаційної статистики. Отримані результати вводились у базу даних у програмі Statistica 5.0. Рівень вірогідності безпомилкового прогнозу обмежувався  $P \geq 95$  %, а для оцінки вірогідності результатів будь-якого з використа-

Таблиця 1

Товщина ендометрія у першій програмі ЕКЗ у пацієток ОГ і ГП, мм,  $M \pm m$

Етапи обстеження	ОГ	ВЕ	ЗВЕ	ГП
Ендометрій <sup>1**</sup>	$4,15 \pm 0,40^*$	$4,0 \pm 0,2^*$	$4,2 \pm 0,4^*$	$2,37 \pm 0,10$
Ендометрій <sup>2</sup>	$7,1 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,4$	$6,49 \pm 0,10$
Ендометрій <sup>3</sup>	$9,2 \pm 0,3$	$9,1 \pm 0,2$	$9,3 \pm 0,4$	$9,00 \pm 0,20$
Ендометрій <sup>4</sup>	$11,6 \pm 0,4$	$10,8 \pm 0,2$	$11,0 \pm 0,4$	$10,46 \pm 0,20$

Примітки: 1. \* — різниця порівняно з ГП вірогідна при  $P < 0,05$ .

2. \*\* — тут і далі числовий індекс біля змінної «ендометрій» відповідає етапу комплексного обстеження в процесі стимуляції фолікулогенезу (1 — на початку стимуляції; 2, 3 — в середині; 4 — перед призначенням ХГ).

Таблиця 2

Товщина ендометрія під час першої програми ЕКЗ у першій та другій вікових групах ОГ у ГП, мм,  $M \pm m$

Етапи обстеження	Перша вікова група			Друга вікова група		
	ВЕ	ЗВЕ	ГП	ВЕ	ЗВЕ	ГП
Ендометрій <sup>1**</sup>	$4,47 \pm 0,27$	$4,79 \pm 0,56$	$2,38 \pm 0,10$	$4,25 \pm 0,46$	$4,14 \pm 0,59$	$2,38 \pm 0,20$
Ендометрій <sup>2</sup>	$7,17 \pm 0,28$	$7,65 \pm 0,63$	$6,59 \pm 0,10$	$6,64 \pm 0,53$	$6,79 \pm 0,58$	$6,00 \pm 0,30$
Ендометрій <sup>3</sup>	$9,12 \pm 0,29$	$10,15 \pm 0,69^*$	$8,87 \pm 0,20$	$9,32 \pm 0,60$	$8,24 \pm 0,55^*$	$9,63 \pm 0,40$
Ендометрій <sup>4</sup>	$10,88 \pm 0,32$	$12,00 \pm 0,79^*$	$10,55 \pm 0,30$	$10,55 \pm 0,47$	$10,29 \pm 0,47^*$	$10,00 \pm 0,30$

Примітка. \* — міжвікова різниця вірогідна,  $P < 0,05$ .



них статистичних методів —  $0,001 < P < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Динаміку росту ендометрія в ОГ і ГП під час стимуляції наведено в табл. 1 і 2.

Як видно з табл. 1, існує вірогідна різниця між початковою товщиною ендометрія в ОГ та її підгрупах порівняно з ГП. У пацієнок з аденоміозом товщина ендометрія на день десенситизації гіпофіза перебувала на верхній межі норми, а у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю мала середні та навіть ближчі до нижньої межі значення. Найімовірніше, це пояснюється наявністю субендометріальних вогнищ аденоміозу в більшості пацієнок ОГ, що зумовлює нечіткість і нерівність границі ендометрія. Різниця у швидкості зростання товщини ендометрія в ОГ у цілому та при різних формах генітального ендометріозу порівняно з ГП не було виявлено.

У межах одного віку виявляється вже згадана нами різниця товщини ендометрія на день десенситизації прак-

тично в усіх підгрупах ОГ порівняно з ГП. Усі інші показники товщини ендометрія вірогідно не відрізняються у пацієнок з аденоміозом і трубно-перитонеальним фактором безплідності. У підгрупі з ізольованою формою аденоміозу та в ГП міжвікової різниці товщини ендометрія немає, а у пацієнок із ЗВЕ два останні виміри ендометрія суттєво відрізняються між собою. Отже, у пацієнок із комбінацією зовнішнього і внутрішнього ендометріозу швидше, ніж у хворих з ізольованим аденоміозом і трубно-перитонеальною безплідністю, виснажується яєчниковий резерв, що призводить до погіршення реакції на стимуляцію ГТ, зниження естрогенопродукуючої функції яєчників та, вторинно, гіршої реакції ендометрія.

Динаміка потовщення ендометрія в другій програмі ЕКЗ наведена в табл. 3 і 4.

Вірогідна різниця товщини ендометрія між пацієнками ОГ та ГП виявляється лише при першому вимірі до початку стимуляції, а в усі інші періоди стимуляції ніяких відмінностей між основною та порівню-

вальною групами, а також між підгрупами основної групи не відзначається.

У другій програмі ЕКЗ у пацієнок молодшого віку ОГ і ГП зберігалася вірогідна різниця товщини ендометрія перед початком стимуляції. У старшій віковій групі середня товщина ендометрія перед початком стимуляції у жінок з аденоміозом також була дещо вищою, ніж у хворих з трубно-перитонеальною безплідністю, але різниці бракувало вірогідності. Ніяких інших вірогідних відмінностей міжвікових і між різними формами захворювань виявлено не було.

Можна відзначити також тенденцію до зниження середньої товщини ендометрія під час другого етапу вимірів у пацієнок з ізольованою формою аденоміозу та трубно-перитонеальною безплідністю, що, мабуть, є наслідком низького рівня естрадіолу і вторинним до неадекватної дози ГТ. Корекція дози ГТ та відповідне зростання продукції естрадіолу гранульозними клітинами фолікулів призводить у подальших вимірах до вирівнювання різниці товщини ендометрія в усіх підгрупах.

Результати ультразвукової морфометрії товщини ендометрія під час третьої спроби стимуляції подані в табл. 5 і 6.

Кількість проаналізованих циклів як в основній, так і в порівнювальній групах суттєво зменшується у третій програмі ЕКЗ (27 циклів ОГ і 17 — ГП), а тому відповідно зменшуєть-

Таблиця 3

#### Стан ендометрія під час другої спроби стимуляції у пацієнок ОГ і ГП, мм, $M \pm m$

Етапи обстеження	ОГ	ВЕ	ЗВЕ	ГП
Ендометрій <sup>1</sup>	4,36±0,40*	4,11±0,30*	4,5±0,5*	2,60±0,10
Ендометрій <sup>2</sup>	7,0±0,7	6,38±0,30	7,74±0,50	6,10±0,30
Ендометрій <sup>3</sup>	8,9±0,4	8,47±0,30	9,35±0,30	9,05±0,40
Ендометрій <sup>4</sup>	10,5±0,6	9,97±0,30	10,90±0,30	10,60±0,40

Примітка. \* — різниця порівняно з ГП вірогідна,  $P < 0,05$ .

Таблиця 4

#### Товщина ендометрія під час другої програми ЕКЗ у пацієнок ОГ і ГП молодшого і старшого віку, мм, $M \pm m$

Етапи обстеження	Перша вікова група			Друга вікова група		
	ВЕ	ЗВЕ	ГП	ВЕ	ЗВЕ	ГП
Ендометрій <sup>1**</sup>	4,17±0,30#	4,80±0,60#	2,65±0,10	3,88±0,50	3,60±0,90	2,33±0,20
Ендометрій <sup>2</sup>	6,56±0,40	7,64±0,60	6,18±0,30	5,75±0,60	8,00±0,80	5,67±1,20
Ендометрій <sup>3</sup>	8,20±0,30	9,47±0,30	9,06±0,40	9,50±1,00	9,00±0,50	9,00±0,70
Ендометрій <sup>4</sup>	9,73±0,30	10,73±0,40	10,65±0,50	10,88±1,10	11,40±0,60	10,33±0,40

Примітки. 1. \* — міжвікова різниця вірогідна,  $P < 0,05$ .

2. # — різниця порівняно з ГП вірогідна,  $P < 0,05$ .



ся ступінь вірогідності виявлених відмінностей у ехографічній морфометрії ендометрія. Так, відзначається вже описана раніше тенденція до збільшення середньої товщини ендометрія перед початком стимуляції у пацієнток ОГ порівняно з ГП, але різниці бракує вірогідності. Виявляються суттєві відмінності щодо товщини ендометрія у пацієнток з ізольованою формою аденоміозу порівняно з жінками з трубно-перитонеальним фактором безплідності наприкінці стимуляції, а саме: в двох останніх вимірах товщина ендометрія у пацієнток з аденоміозом вірогідно менша. Можливо, це пояснюється випадковістю добору пацієнток (тим більше, що лише у 9 жінок ОГ попередні цикли не аналізувалися нами вище), адже раніше ми не спостерігали такої тенденції. А, можливо, у пацієнток з аденоміозом внаслідок повторних стимуляцій та «звикання» до препаратів або в результаті агресивного перебігу аденоміозу виснажується ендометріальний резерв. Це може відбуватися, гіпотетично, у зв'язку зі зменшенням кількості, зміною функціональної активності рецепторів естрадіолу або через заміщення ендометрія сполучною тканиною.

Відзначається також наявність вірогідної різниці товщини ендометрія у жінок ОГ як з ізольованою формою аденоміозу, так і з комбінацією зовнішнього і внутрішнього ендометріозу у підгрупах молодшого та старшого віку. Звертає на

себе увагу те, що в двох перших програмах ЕКЗ така тенденція спостерігалася лише у пацієнток із ЗВЕ. Крім того, у перших двох програмах ендометрій наприкінці стимуляції в усіх підгрупах потрапляв у межі «ідеального» — між 9 та 12 мм, а в третій програмі у пацієнток ОГ старшого віку спостерігалася субоптимальна середня товщина ендометрія. Отже, в цілому можна відзначити деяке погіршення показників росту ендометрія у третій програмі ЕКЗ порівняно з першими двома.

Ще менша кількість циклів: 9 в ОГ та 7 — в ГП — не дає змоги виявити які-небудь вірогідні тенденції щодо зростання ендометрія під час четвертої програми ЕКЗ. Можна лише зауважити, що середня товщина ендометрія до початку стимуляції в ОГ дорівнювала  $4,2 \pm 0,4$  і  $2,1 \pm 0,2$  мм в ГП, а результати останнього виміру ендометрія наприкінці стимуляції відповідно дорівнювали  $7,2 \pm 1,0$  і  $11,3 \pm 0,2$  мм. І хоча різниці за рахунок малої вибірки та, частково, великого діапазону даних в ОГ бракує вірогідності, тенденція до збільшення товщини ендометрія до

верхньої межі при першому і зменшення до субоптимальної величини при останньому вимірах у пацієнток з аденоміозом зберігається.

На основі порівняльного аналізу чотирьох програм ЕКЗ у пацієнток з аденоміозом і трубно-перитонеальною формою безплідності можна зробити такі висновки:

— у жінок, що страждають на аденоміоз, відзначається більша товщина ендометрія перед початком стимуляції, ніж у хворих з трубно-перитонеальною безплідністю; нами це пов'язується з наявністю патології ендометріально-субендометріальної зони у цих пацієнток, що призводить до деформацій та поганої візуалізації границі ендометрія;

— у пацієнток старшого віку із комбінацією зовнішнього та внутрішнього ендометріозу виявляється тенденція до зменшення реакції ендометрія на стимуляцію ГТ, що, на наш погляд, є вторинним і пов'язано зі зниженням яєчникового резерву;

— у третій та подальших спробах ЕКЗ виявляються ознаки декомпенсації функціональної спроможності ендометрія.

Таблиця 5

Товщина ендометрія під час третьої програми ЕКЗ у жінок ОГ і ГП, мм,  $M \pm m$

Етапи обстеження	ОГ	ВЕ	ЗВЕ	ГП
Ендометрій <sup>1</sup>	$4,92 \pm 1,20$	$4,42 \pm 0,60$	$5,36 \pm 1,10$	$3,57 \pm 0,40$
Ендометрій <sup>2</sup>	$6,64 \pm 0,50$	$6,58 \pm 0,40$	$6,71 \pm 1,30$	$7,57 \pm 0,50$
Ендометрій <sup>3</sup>	$8,6 \pm 1,0$	$8,42 \pm 0,30^*$	$9,00 \pm 1,10$	$10,14 \pm 0,50$
Ендометрій <sup>4</sup>	$10,67 \pm 1,80$	$9,68 \pm 0,50^*$	$11,71 \pm 1,40$	$12,71 \pm 0,70$

Примітка. \* — різниця вірогідна порівняно з ГП,  $P < 0,05$ .

Таблиця 6

Товщина ендометрія під час третьої спроби стимуляції в першій та другій віковій групах, мм,  $M \pm m$

Етапи обстеження	Перша вікова група			Друга вікова група		
	ВЕ	ЗВЕ	ГП	ВЕ	ЗВЕ	ГП
Ендометрій <sup>1</sup>	$4,2 \pm 0,7$	$4,00 \pm 1,30$	$3,8 \pm 0,4$	$5,0 \pm 1,5$	$4,3 \pm 1,8$	НД
Ендометрій <sup>2</sup>	$6,7 \pm 0,6$	$7,50 \pm 0,60$	$8,0 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,3$	$5,7 \pm 2,2$	НД
Ендометрій <sup>3</sup>	$8,8 \pm 0,3^{\#}$	$9,50 \pm 1,40^*$	$10,7 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,3^*$	$8,3 \pm 1,9^*$	НД
Ендометрій <sup>4</sup>	$10,1 \pm 0,6^{\#}$	$13,0 \pm 2,1^*$	$13,3 \pm 0,7$	$8,5 \pm 0,8^*$	$10,0 \pm 1,5^*$	НД

Примітки. \* — міжвікова різниця вірогідна,  $P < 0,05$ .

2. # — різниця вірогідна щодо ГП;  $P < 0,05$ .

3. НД — недостатньо даних для порівняння.



метрія у пацієнток з аденоміозом, чого не спостерігається у групі порівняння.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-морфофункциональные аспекты генитального эндометриоза / С. М. Кучеренко, Е. В. Коханевич, В. В. Коноплянко и др. // Здоровье женщины. — 2004. — Т. 3, № 19. — С. 91-94.
2. Гончарова Я. А., Коханевич Е. В., Суменко В. В. Морфофункциональная характеристика эндометрия в норме, при эндометрите и эндометриозе // Репродуктивное здоровье женщины. — 2005. — Т. 1, № 21. — С. 125-133.
3. Судома І. О., Берестовий О. О. Ехографічні паралелі у пацієнтів з аденоміозом в залежності від стану фертильності // Здоровье женщины. — 2004. — Т. 2, № 18. — С. 116-121.
4. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis / S. Berube, S. Marcoux, M. Langevin, R. Maheux // Fertility and Sterility. — 1998. — Vol. 69, N 6. — P. 1034-1041.
5. Berube S., Marcoux S., Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis // Epidemiology. — 1998. — Vol. 9, N 5. — P. 504-510.
6. Bourgain C., Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF // Human Reprod. Update. — 2003. — Vol. 9, N 6. — P. 515-522.
7. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome / J. Brosens, H. Verhoeven, R. Campo et al. // Hum. Reprod. — 2004. — Vol. 19. — P. 352-356.
8. Brosens J. J., De Souza N. M., Barker F. G. Uterine junctional zone: function and disease // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 558-560.
9. Brosens J. J., De Souza N. M., Barker F. G. Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: identifying the predictive characteristics // Br. J. Obstet. Gynec. — 1995. — Vol. 102. — P. 471-474.
10. Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis / C. Bullett, D. De Ziegler, V. Polli et al. // Fertility and Sterility. — 2002. — Vol. 77, N 6. — P. 1156-1161.
11. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction / C. B. Coulam, M. Bustillo, D. M. Soenksen, S. T. Britten // Fertil. Steril. — 1994. — Vol. 62. — P. 1004-1010.
12. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome / M. Creus, J. Penarrubia, F. Fabregues et al. // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15. — P. 2341-2346.
13. ESHRE Capri Workshop Group. Diagnosis and management of the infertile couple: missing information // Human Reprod. Update. — 2004. — Vol. 10, N 4. — P. 295-307.
14. Ferenzy A. Pathophysiology of adenomyosis // Human Reprod. Update. — 1998. — Vol. 4, N 4. — P. 312-322.
15. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review / S. Friedler, J. G. Shenker, A. Herman et al. // Hum. Reprod. Update. — 1996. — Vol. 2. — P. 323-335.
16. The effect of endometrial thickness on IVF / ICSI outcome / P. Kovach, Sz. Matyas, K. Boda, S. C. Kaali // Human Reprod. — 2003. — Vol. 18, N 11. — P. 2337-2341.
17. Menezo Y., Barak Y. Comparison between day-2 embryos obtained either from ICSI or resulting from short insemination IVF: influence of maternal age // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15. — P. 1776-1780.
18. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins / J. B. Oliveira, R. L. Baruffi, A. L. Mauri et al. // Human Reprod. — 1997. — Vol. 12. — P. 2515-2518.
19. Pellicer A., Oliveira N., Ruiz A. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction // Hum. Reprod. — 1995. — Vol. 10 (Suppl. 2). — P. 91-97.
20. Pellicer A., Oliveira N., Gutierrez A. Implantation and endometriosis: Lessons learned from IVF and oocyte donation // Progress in Endometriosis, eds.: P. Spinola, E. M. Coutinho / Partenon Publ. Group. Casertan-Hill. — 1994. — P. 177-183.
21. Pellicer A., Navarro J., Bosch E. Endometrial quality in infertile women with endometriosis // Annals of the New York Academy of Science. — 2001. — Vol. 943, N 1. — P. 122-130.
22. In-vitro fertilization: influence of women's age on pregnancy rates / C. Piette, J. Mouzon, A. Bachelot, A. Spira // Hum. Reprod. — 1990. — Vol. 5. — P. 56-59.
23. Diffuse uterine adenomyosis: morphological criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography / C. Reinhold, M. Atri, A. Mechio et al. // Radiology. — 1995. — Vol. 197. — P. 609-614.
24. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection / L. Rinaldi, F. Lisi, A. Floccari et al. // Human Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 1538-1541.
25. Preliminary report of an ultrasonography and colour Doppler uterine score to predict uterine receptivity in an in-vitro fertilization programme / B. Salle, V. Bied-Damon, M. Benchaib et al. // Human Reproduction. — 1998. — Vol. 13, N 6. — P. 1669-1673.
26. Sharpe-Timms K. L. Endometrial anomalies in women with endometriosis // Annals of New York Academy of Science. — 2001. — Vol. 943. — P. 131-147.
27. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation / C. Simon, A. Gutierrez, A. Vidaal et al. // Hum. Reprod. — 1994. — Vol. 8. — P. 725-729.
28. Sundstrom P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm // Human Reprod. — 1998. — Vol. 13. — P. 1550-1552.
29. The relationship between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization / Y. Yuval, S. Lipitz, J. Dor, R. Achiron // Human Reprod. — 1999. — Vol. 14, N 4. — P. 1067-1071.
30. Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program / J. Zaidi, S. Campbell, R. Pittrof, S. L. Tan // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — 1995. — Vol. 6, N 3. — P. 191-198.





УДК 616.314-089.23/4771:614.32/25.008.5

В. А. Лабунець, Т. В. Дієва

## ВИТРАТИ РОБОЧОГО ЧАСУ СТОМАТОЛОГА-ОРТОПЕДА НА ВІДНОВЛЕННЯ КУКСИ ЗУБА ПІД НЕЗНІМНІ ЗУБНІ ПРОТЕЗИ АНКЕРНИМИ ШТИФТАМИ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

Наказом МОЗ України № 507 від 28.12.2002 р. затверджено нові умовні одиниці трудомісткості з ортопедичної стоматології на основні види медичної допомоги [1].

Однак стрімко перебігаючий медико-технологічний процес у галузі ортопедичної стоматології майже щороку приводить до появи у практичній охороні здоров'я нашої країни нових, сучасних видів зубних протезів. Зокрема, йдеться про використання анкерних штифтів з подальшим формуванням кукси зруйнованих твердих частин коронкової частини зуба за допомогою композитних матеріалів або склоіномерних цементів для подальшого їх використання як опори під різноманітні види ортопедичних апаратів [2–7].

Тому стає зрозумілою відсутність у зазначеному вище наказі умовних одиниць трудомісткості на даний вид ортопедичних втручань, через що неможливо врахувати фактичні витрати лікарської праці на їх надання, провести відповідну калькуляцію, нарахувати заробітну платню, що призводить до порушень фінансової дисципліни тощо. На жаль,

саме з цих причин використання цього виду ортопедичної допомоги в клініці незначне.

**Метою** нашого дослідження стало визначення нормативу часу лікаря на відновлення зруйнованої частини зуба анкерними штифтами та формування кукси зуба склоімерними цементами або композитними матеріалами під незнімні зубні протези.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було проведено 1473 хронометражних виміри клінічного процесу відновлення 11 лікарями 121 зруйнованого зуба у 42 хворих. Об'єктом дослідження служила зруйнована коронкова частина зубів, яка підлягала відновленню штифтовими конструкціями.

Предметом дослідження було визначення тривалості клінічного процесу відновлення дефектів твердих частин коронкової частини зуба стандартними анкерними штифтами з подальшим моделюванням кукси зуба композитними матеріалами для підготовки під незнімні зубні протези.

Усі клінічні елементи основної операції фіксувалися у спе-

ціальній «Хронокарті робочого дня стоматолога-ортопеда» та індексувалися згідно з характером ортопедичних втручань. Вони поділялися на постійні витрати робочого часу лікаря ( $T_p$ ), які не зв'язані з об'ємом і структурою даної медичної допомоги, та змінно-повторювані ( $T_{зп}$ ), що цілком залежать від зазначених чинників. Норматив часу для надання даної ортопедичної послуги визначався за формулою:

$$НВ = T_p + K \cdot T_{зп},$$

де НВ — норматив часу на відновлення зубів анкерними штифтами з формуванням кукси зуба композитними матеріалами;

$T_p$  — постійні витрати часу для надання даної медичної допомоги;

$K$  — кількість зруйнованих зубів, які підлягають відновленню даним видом штифтових конструкцій;

$T_{зп}$  — змінно-повторювані витрати часу лікаря на надання даної медичної допомоги.

Усі показники піддавали статистичній обробці, внаслідок чого отримано середню арифметичну величину та її середню помилку.





**Зведена таблиця показників витрат робочого часу лікаря  
при відновленні кукси зуба одним анкерним штифтом і композитним матеріалом**

Клінічні елементи основної операції	Індекс часу (Тп Тпп)	Тривалість одного елемента операції, хв, М±m	Кратність повтору елементів операції	Фактичні витрати часу елементів операції, хв
Виклик хворого	П	0,51±0,04	2	1,02
Миття рук	П	0,91±0,09	8	7,28
Підготовка інструментарію	П	0,58±0,03	2	1,16
Попереднє обстеження хворого. Направлення на додаткові дослідження. Оформлення історії хвороби	П	9,21±0,18	1	9,21
Безпосереднє обстеження одного опорного зуба	ПП	1,71±0,09	1	1,71
Остаточне обстеження хворого, аналіз лабораторних і клінічних досліджень, обґрунтування діагнозу та вибору конструкції протеза	П	7,03±0,51	1	7,03
Остаточне безпосереднє обстеження одного опорного зуба	ПП	2,37±0,16	1	2,37
Підготовка каналу зуба під анкер	ПП	7,01±0,49	1	7,01
Підготовка анкерів, допоміжного матеріалу, інструментарію тощо	П	0,68±0,03	1	0,68
Підготовка і припасування одного анкера в корінь зуба	ПП	1,49±0,07	1	1,49
Медична обробка анкера	ПП	0,51±0,03	1	0,51
Підготовка цементу, іншого інструментарію	П	1,09±0,05	1	1,09
Медична обробка кореня зуба	ПП	0,710±0,002	1	0,71
Фіксація анкера на цемент	ПП	1,54±0,05	1	1,54
Час затвердіння цементу	П	10,12±0,54	1	10,12
Підготовка твердих тканин кореня зуба, анкера до нанесення композитного матеріалу	ПП	2,24±0,17	1	2,24
Моделювання кукси зуба композитним матеріалом і його полімеризація	ПП	4,43±0,21	1	4,43
Попередня обробка відновленої кукси зуба	ПП	1,47±0,05	1	1,47
Медична обробка ясенного краю кукси зуба	П	1,17±0,05	1	1,17
Порада хворому	П	1,44±0,11	1	1,44
Робота з медичною документацією	П	2,41±0,15	1	2,41
Усього				
Постійні витрати часу лікаря	ПП	—	—	42,61
Змінно-повторювані витрати часу лікаря	ПП	—	—	23,48

### Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з даними фотохронометражних спостережень і хронометражних вимірів клінічного процесу відновлення кукси зуба за допомогою стандартних анкерних штифтів та композитних матеріалів, це ортопедичне втручання, як правило, виконується в два клінічних етапи.

На першому етапі проводиться попереднє обстеження хворих, зруйнованих зубів, ви-

значається загальний стоматологічний статус, оформляється історія хвороби, інша медична і статистична документація. Для уточнення діагнозу й оптимального вибору конструкції протезів проводяться додаткові лабораторні дослідження (рентгенологічні тощо).

На умовно прийнятому нами другому етапі з урахуванням результатів допоміжних лабораторних досліджень завершується обстеження хворих,

визначаються остаточний діагноз і конструкція протеза, після чого складається план виконання основної операції та проводиться вибір необхідних для цього інструментів і матеріалів.

Здійснюється також ще ціла низка ортопедичних втручань, характер і тривалість яких наведені в таблиці.

Згідно з отриманими даними, витрати часу лікаря на відновлення кукси зуба одним анкерним штифтом і композитним



матеріалом, становлять: постійні витрати — 42,61 хв, змінно-повторювані — 23,48 хв, а загалом часові витрати лікарської праці на дане ортопедичне втручання сягають — 66,09 хв.

Враховуючи наведені показники і користуючись оперативною методикою визначення нормативу часу на основні види зубних протезів, нами проведено також розрахунок нормативу часу лікаря на аналогічне відновлення кукси зруйнованих зубів за допомогою двох і трьох штифтів (багатокореневі зуби).

Підставивши у формулу відомі нам величини, дістанемо:

$$НЧ_{2A} = 42,61 + 2 \cdot 23,48 = 86,67 \text{ хв}$$

$$НЧ_{3A} = 42,61 + 3 \cdot 23,48 = 113,05 \text{ хв.}$$

Таким чином, витрати часу стоматолога-ортопеда на відновлення кукси зуба під незнімні зубні протези одним анкерним штифтом і композитним матеріалом становлять 66,09 хв, двома — 86,57 хв і трьома — 113,05 хв.

Згідно з наказом МОЗ України № 507 від 28.12.02 р. одна одиниця трудомісткості відповідає одній робочій годині лікаря для надання ортопедичної допомоги, тому оптимальна величина зазначених одиниць на досліджуване нами ортопедичне втручання складатиме: для

відновлення кукси зуба під незнімні зубні протези одним анкерним штифтом і композитним матеріалом у середньому 1,1 УОТ, двома — 1,5 УОТ, трьома — 1,9 УОТ.

### Висновки

Розраховані умовні одиниці трудомісткості дозволять лікарям-стоматологам-ортопедам, керівникам структурних підрозділів стоматологічних установ достатньо обґрунтовано проводити облік, оцінку і контроль виконання зазначеного ортопедичного втручання.

Визначені норми часу лікаря на відновлення кукси зуба анкерними штифтами та композитними матеріалами під незнімні зубні протези можуть бути використані стоматологами-ортопедами для диференційного планування робочого дня та обґрунтованого призначення часу клінічного прийому хворого в повній відповідності з індивідуальним об'ємом і структурою втручань.

Отримані результати дослідження можуть бути в певній мірі використані також при розрахунку фінансового плану, трудового навантаження лікаря, нарахування заробітної платні, визначенні вартості даних медичних послуг тощо.

Запропонований нами методичний прийом визначення

норм часу лікаря на виготовлення зубних протезів може стати у пригоді організаторам охорони здоров'я, науковцям, керівникам стоматологічних закладів при проведенні аналогічних розрахунків на інші види ортопедичних апаратів і низки стоматологічних послуг в інших галузях стоматології.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги. — Наказ МОЗ України № 507 від 28.12.02 р.

2. Прилуцька Я. Ф. Порівняльна оцінка відновлення бічних зубів методом inlay-onlay та прямої реставрації: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. — Полтава, 2000. — 18 с.

3. Банаму Л. М., Альт П. С. Р. Корневые штифты: аргументированный выбор // Клини. стоматология. — 1998. — № 3. — С. 14-20.

4. Годованій В. О., Судова О. Я., Піх А. З. Штифтові конструкції в ортопедичній стоматології. Частина 1. Активні (гвинтові) штифтові конструкції. Експериментальне дослідження // Новини стоматології. — 2001. — № 3. — С. 49-54.

5. Годованій В. О. Порівняльна клініко-технологічна оцінка штифтових конструкцій для відновлення коронкової частини зуба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Львів, 2002. — 19 с.

6. Zmener O. Adaptation of threaded dowels to dentin // J. Prost. Dent. — 1980. — Vol. 43, N 5. — P. 530-534.

7. DCR pin-anchored anterior fracture restoration / S. Neumeiger, W. Germet, H. F. Kappert et al. // Gen. Dent. — 1992. — Vol. 40, N 3. — P. 200-202.

УДК 616.233-002-036.12-02:613.84

О. Б. Пікас, В. І. Петренко

## ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ЯК НАСЛІДОК КУРІННЯ

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

Куріння є основним фактором ризику розвитку хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ), які у 85 % випадків пов'язані з ним. За даними Авербаха і співавторів та іншими даними літератури, у

94 % курців, які палили більше 20 цигарок на добу протягом 20 років, виявляють при розтині емфізему [8; 12].

Призупинення куріння приносить користь навіть пацієнтам із тяжким захворюванням;

хоча функція легень у них суттєво не покращується, але швидкість зниження об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) сповільнюється.

Куріння — фактор, який зумовлює у 35–45 % випадків



розвиток хронічного бронхіту (ХБ) і посідає перше місце серед інших причин [2; 4; 7]. У розвитку цього захворювання, крім куріння, відводиться важлива роль інфекції та негативному впливу навколишнього середовища, особливо забрудненому атмосферному повітрю промислових регіонів. Розповсюдженість ХБ перебуває у прямій залежності від вживання цигарок [3]. У Німеччині щороку госпіталізують 25 тис. хворих на ХБ, серед яких переважають курці. Сьогодні показник поширення куріння серед жінок і чоловіків зростає, причому близько 36 % дорослих осіб курять щодня. Причиною 80 % смертей від хронічної обструктивної хвороби є куріння. Частота смертей становить у середньому 93,7 на 100 тис. населення у чоловіків і 27,4 — у жінок [1]. За даними американської асоціації лікарів-пульмонологів, з курінням пов'язані 82 % випадків смертей від хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ). Хоча особи європейської раси курять менше, проте смертність від даного захворювання у них вища, що пояснюється тривалістю латентного періоду дії куріння.

Хронічний бронхіт — це хвороба курця [10; 14]. Існує залежність тяжкості ХОБ від кількості викурених цигарок [9]. За даними деяких авторів, серед курців частота ХБ становить 153,6, а серед некурців — 57,6 на 1000, причому серед курців-чоловіків ХБ виявляється частіше, ніж серед жінок-курців. В осіб, які зловживають курінням, частота бронхіту в 3,71 разу вища, ніж у некурців; у курців частіше розвивається ХОБ (68 %). Смертність від ХОБ, якщо основною причиною є куріння, не має тенденції до зниження.

У деяких курців ХОЗЛ можуть не розвиватись: у таких людей зростає рівень антиоксидантної активності ферментів і вони є менш сприйнятливі до ХОЗЛ. Деякі курці не здатні

підсилити АОЗ своїх легень, тому вони є чутливими до розвитку захворювання [15]. Підвищення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) біологічних мембран призводить до порушення їх бар'єрних та інших властивостей, а також до розладу структурної цілісності та функціонального стану клітини.

Основні фактори ризику формування ХОБ сьогодні — це цигарковий дим і полутанти навколишнього середовища. Найбільш агресивним фактором ризику є куріння. Агресивність диму зумовлена не тільки газоподібними хімічними активними сполуками, яким властива канцерогенна дія (формальдегід, бензпірен), але й елементами твердої фази цигаркового диму (сполуками кадмію, нікелю, полонію, деякими іншими важкими металами).

Цигарковий дим, який містить піримідинові основи, нікотин, аміак, ушкоджує слизову оболонку бронхів, сприяє розвитку бронхолегеневої бактеріальної інфекції внаслідок зниження місцевого імунітету [5; 13]. Під впливом куріння розвивається хронічне запалення дихальних шляхів, гіпертрофуються бронхіальні залози слизової оболонки. Із прогресуванням захворювання процес переходить на дрібні бронхи, де відбувається гіперплазія келихоподібних клітин, утворення слизових грудок, набряк і запальна інфільтрація слизового і підслизового шарів. Порушення у системі протеолітичних ферментів та їх інгібіторів унаслідок куріння сприяє виникненню ХБ. Під впливом цигарок порушуються біохімічні процеси в легенях і бронхах, змінюється функція епітеліальних клітин та альвеолярних макрофагів, які виділяють хемотаксичний фактор, приваблюючи велику кількість нейтрофілів [16].

Нейтрофіли й альвеолярні макрофаги виділяють у великій кількості еластазу та інші

протеолітичні ферменти, а також мієлопероксидазу й оксиданти. Мієлопероксидаза і оксиданти ушкоджують клітинну паренхіму легень та інактивують інгібітори протеаз. Внаслідок вдихання цигаркового диму пригнічується біосинтез еластину, а протеази змінюють еластичну тканину легень. У свою чергу білки, які утворюються при руйнуванні еластину, колагену та інших компонентів інтерстицію легень, приваблюють нові нейтрофіли, які спричиняють нові ушкодження та підтримують перебіг хронічного запалення [11].

З часом суттєво знижують свою здатність біотрансформувати хімічні компоненти цигаркового диму клітини Кларка, що призводить до хронічної ніотинової інтоксикації. Цигарковий дим проходить через усі відділи дихальних шляхів, стикаючись зі слизовою оболонкою, де частина компонентів його виводиться за допомогою мукоциліарного транспорту, а частина затримується у слизовій оболонці ротової порожнини, глотки та бронхів. У людини, яка викурює 15 цигарок за день, рухова активність війок зникає, а порушення мукоциліарного кліренсу сприяє колонізації бактеріальної флори. Якщо приєднується респіраторна інфекція, то патологічний процес в органах дихання призводить до появи типових клінічних ознак обструктивного бронхіту.

Встановлений також сильний зв'язок між хронічною обструкцією дихальних шляхів, бронхіальною гіперреактивністю та курінням. Велику роль у розвитку ХБ відіграє пасивне куріння (вдихання цигаркового диму, який присутній у повітрі) та тривалість куріння, яка викликає адаптацію бронхів до подразників, можливим проявом чого є підвищення сльозовиділення. Куріння спричинює формування латентної гіперреактивності, яка може потенціювати дію інших фак-



торів, перш за все інфекційних, та різко посилювати спастичну реакцію бронхів [6].

Хронічний обструктивний бронхіт найчастіше виникає через 15–20 років від початку куріння до появи характерних клінічних ознак бронхіту. Він характеризується ранішнім кашлем із невеликою кількістю сірого з грудками мокротиння. Але перша викурена цигарка провокує інтенсивний кашель, в результаті чого швидше відходить харкотиння та за короткий проміжок часу відновлюється прохідність дихальних шляхів, що створює враження позитивного ефекту цигаркового диму на дихальні шляхи. Сприйняття утрудненого дихання у курця та уявна допомога, яку він отримує від викуреної цигарки, мають важливе значення для формування звикання до нікотину. Ступінь залежності від нікотину визначається першою викуреною цигаркою після пробудження від сну, причому якщо час між пробудженням і першою викуреною цигаркою становить менше 30 хв, то це свідчить про високий ступінь залежності [3; 4]. Життя людини-курця і його фізична активність лімітується дихальною недостатністю. При стажі куріння більше 20–25 років ознаки ХОБ проявляються легеневим серцем та дихальною недостатністю. У цей період хворі прогресивно худнуть, що є одним із проявів дії нікотину на центри, які регулюють масу тіла. Нікотин взаємодіє із ацетилхолінергічними рецепторами (НАР), які розташовані у гангліях [3] і впливають на метаболізм. Особливо велика їх роль у процесах ліполізу, чим пояснюється збільшення маси тіла при відмові від куріння [3]. На етапі декомпенсації хвороби (дихальна недостатність) різко зростає об'єм м'язової роботи, спрямованої на подо-

лання обструкції дихальних шляхів. Тому зниження маси тіла пов'язано з великою затратою енергії на роботу респіраторних м'язів. Нікотин негативно впливає на метаболізм м'язів, що також має значення у формуванні синдрому стомлення дихальних м'язів у хворих на ХОБ при дихальній недостатності.

Сьогодні куріння значно поширене серед населення і відповідно цьому спостерігається зростання багатьох онкологічних і серцево-судинних хвороб та легеневих захворювань, адже у 80–90 % випадків куріння є причиною хронічних захворювань органів дихання, у 30 % — усіх серцево-судинних захворювань, а у 85 % — раку легень.

На початку третього тисячоліття куріння цигарок — це серйозна загроза здоров'ю нашої нації, для самих курців і тих, хто навколо них знаходиться. Варто було б зупинитися на таких цифрах. Через 8 год після відмови від куріння вміст кисню у крові підвищується до нормальних значень, через 3–9 міс функція дихання покращується на 10 %, через 5 років ризик виникнення інфаркту міокарда скорочується вдвічі порівняно з курцями, а через 10 років ризик раку легень теж знижується удвічі.

Оскільки куріння — це агресивний і шкідливий фактор розвитку багатьох хвороб, що загрожує життю людини, то велике значення необхідно відводити боротьбі з цією шкідливою звичкою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Европа без табака* // Матеріали 47-ї сесії Європ. регион. комітета. — Стамбул, 1997.
2. *Состояние мерцательного эпителия бронхов и мукоцилиарного транспорта при хроническом бронхите на фоне длительного курения*

/ Ю. Н. Касаткин, А. И. Иванов, Н. Ю. Вырецкова и др. // *Клин. медицина*. — 1991. — № 5. — С. 50-53.

3. *Мягков И. И., Назар П. С.* Хронический бронхит. — К., 1991. — 154 с.

4. *Хронический обструктивный бронхит: некоторые аспекты патогенеза и особенности клинического течения* / В. Г. Новоженев, М. А. Белоголов, Ю. О. Теселкин и др. // *Тер. архив*. — 1996. — № 3. — С. 58-62.

5. *Овчаренко С. И.* Хронический обструктивный бронхит: клиника, диагностика, лечение // *Клин. медицина*. — 1997. — № 6. — С. 53-57.

6. *Сафонова М. Е.* Эпидемиология неспецифических заболеваний легких и организация пульмонологической помощи в СССР. — Л., 1980. — С. 51-53.

7. *Сидорова Л. Д., Логвиненко А. С.* Табакокурение и неспецифические заболевания легких // *Тер. архив*. — 1990. — № 3. — С. 39-43.

8. *Чучалин А. Г., Сахарова Г. М.* Болезни легких курящего человека // *Чучалин А. Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких*. — М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», 1998. — С. 338-365.

9. *Amoli K.* // *Eur. Resp. J.* — 1998. — Vol. 1, N 1. — P. 46-54.

10. *Cansale R., Pasqualetti P.* // *Annu. Rev. puol. Hlth.* — 1997. — Vol. 18. — P. 163-185.

11. *Fujii T., Kadota J., Mukae H. et al.* // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 155, N 5. — P. 1770-1776.

12. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (JOLD). Global strategy for the diagnosis. Management and prevention of chronic obstructive lung disease.* — NHLBJ/WHO workshop, 2001.

13. *Guckel C., Hansell D. M.* // *Clin. Radiol.* — 1998. — Vol. 53, N 10. — P. 717-722.

14. *Hartman T. E., Tezelaar H. D., Swensen S. J., Muller N. L.* // *Röfo.* — 1997. — Bd. 166, N 2. — S. 108-114.

15. *Repine J. E.* Oxidant-antioxidant imbalances // *COPD: diagnosis and treatment* / Eds. C. L. A. van Herwaarden et al. — *Excerpta Medica*, 1996. — P. 40-44.

16. *Roth M. D., Arora A., Barsky S. H. et al.* // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157, N 3, Pt. 1. — P. 822-826.





УДК [616.348-002.2+616.345]-08:615.849.11

Е. В. Бережна

## МІСЦЕ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ХВИЛЬ МІЛІМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ СЕРЕД СУЧАСНИХ ФІЗІОТЕРАПЕВТИЧНИХ МЕТОДІВ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТОВСТОЇ КИШКИ

Одеський державний медичний університет

Досягнення довгострокового стійкого ефекту лікування незапальної патології товстої кишки залишається важливою проблемою сучасної гастроентерології. Синдром подразненої кишки (СПК), при якому переважає моторна кишкова дисфункція, та різні за провідним етіологічним фактором хронічні невиразкові коліти (ХНК), при яких розлади моторики супроводжуються запально-дистрофічними змінами слизової оболонки товстої кишки, впливом патологічної мікрофлори та її метаболітів, гомеостатичними зрушеннями, потребує етіологічної, патогенетичної та симптоматичної терапії, під час якої досить важко запобігти поліпрагмазії [1]. У зв'язку з цим великої актуальності набувають дослідження немедикаментозних методів лікування, які у хворих гастроентерологічного профілю сьогодні використовуються недостатньо. До того ж при неабиякому виборі фізичних методів лікування відсутні прямі критерії оцінки їх ефективності (термін лікування, кількість ускладнень, якість життя тощо) й чіткі

показання до призначення, які б базувалися на принципах доказової фізіотерапії [2]. Важливим досягненням фізіотерапії останнього десятиріччя стало наукове обґрунтування концепції гетерогенності — різнорідності молекулярних, клітинних і системних механізмів дії лікувальних фізичних факторів, на основі чого був успішно апробований синдромно-патогенетичний підхід до призначення лікувальних фізичних факторів, зважаючи на специфічні особливості їх переважної дії на основні патологічні процеси і системи організму [3].

Важливими етапами осмислення наукових основ використання преформованих фізичних факторів при патології товстої кишки стали відповідні розділи у монографіях Е. Б. Вігоднер (1987), В. М. Мавродія, В. В. Грубніка (1994) і А. Г. Шимана і співавторів (1999), проте за час, що минув після їх видання, було накопичено нові експериментальні та клінічні дані про механізми й особливості лікувального впливу апаратної фізіотерапії у хворих на ХНК і СПК.

Сучасна класифікація фізичних методів лікування колітів містить колономодулюючі (стимулювальні та релаксуючі мінеральні води), міорелаксуючі (вібротерапія та теплі прісні ванни) і міостимулювальні фактори (інтерференцтерапія, ампліпульстерапія або діадинамотерапія). При лікуванні СПК застосовують також психорелаксуючі та седативні фактори (електросонотерапія, гальванізація головного мозку і сегментарних зон) [4].

Протизапальний, протиспастичний та знеболювальний ефекти мають індуктотермія (високочастотне перемінне магнітне поле), електромагнітне поле (ЕМП) дециметрового діапазону — мікрохвильова терапія (ДМХ) і постійний електричний струм (поперечна гальванізація) при накладанні індукторів діаметром 150–200 мм або електродів на ділянку проєкції товстої кишки експозицією 15–30 хв [5]. До того ж за допомогою індуктотермії та гальванізації у комбінації із диференційованим (залежно від переважаючого типу моторної дискінезії) викорис-



танням дієти та мінеральних вод відновлюється моторика товстої кишки. Інтерференц-терапія та діадинамотерапія в ділянці живота за ходом кишечника спричинюють збудження периферичних аферентів, що приводить до підвищення тону гладких м'язів кишечника й активації кишкової моторики. Використовують інтерференційні струми частотою 10–25–50 Гц, сила струму — за відчуттям достатньо сильної безболісної вібрації [6]. Ампліпульс або діадинамотерапію виконують за лабільною методикою, випрямленим режимом, II РР (ПП), частотою модуляції 10–20 Гц та її глибиною 50–75 %, посиленням-паузою 1–6. Дециметрові хвилі спричинюють теплоутворення у тканинах на значній глибині, що сприяє поліпшенню кровопостачання, мікроциркуляції, активізації обмінних процесів у кишечнику. Поперечна гальванізація, яка дозується за густиною струму (у діапазоні 0,03–0,05 мА/см<sup>2</sup>) і тривалістю дії, підвищує вміст біологічно активних речовин, резорбційну здатність тканин. Завдяки посиленню лімфовідтоку зменшуються запальний набряк й компресія нервових провідників больової чутливості. Цей вплив має гіпоалергенний ефект. Одним з найбільш ефективних репаративно-регенеративних методів вважають лазеротерапію, яка при черезшкірному проведенні на ділянці найбільшої болісності у проекції товстої кишки сприяє відновлюванню слизової оболонки при атрофічному коліті. Використовують випромінювання довжиною хвилі 890 нм, потужністю імпульсу 2–4 Вт, частотою 50–10 000 Гц протягом 2 хв на кожну зону [7].

До біотичних методів можна зарахувати електрофорез сульфату цинку та тіосульфату натрію, який ефективно використовується при лікуванні хворих із клініко-лабораторним синдромом дисбактеріозу [8]. При застосуванні гальва-

нічного струму на ділянку кишечника відзначено зниження концентрації окремих представників умовно-патогенної мікрофлори, але будь-яких істотних покращань з боку слизової оболонки товстої кишки та імунологічних показників не спостерігалося, тимчасом як застосування внутрішньоорганного електрофорезу колибактерину сприяло нормалізації макро- і мікроскопічних показників слизової оболонки (без істотних змін в імунному статусі) [9].

Усі вищеперелічені методи, що вивчалися, були запропоновані для використання у хворих на II–V етапах медичної реабілітації, оскільки під час гострого періоду захворювання застосовують переважно низькоінтенсивні фізичні фактори на сегментарно-метамірні зони і лише у підгостру і хронічну фази інтенсивність фактора збільшують і впливають частіше безпосередньо на патологічний осередок.

У хворих із хронічною патологією кишечника дуже часто є супровідними захворювання і стани, за яких використовувати ці лікувальні фізичні фактори не рекомендується, а саме: злоякісні новоутворення, системні захворювання крові, різке загальне виснаження (кахексія), гіпертонічна хвороба 3-ї стадії, різко виражений атеросклероз судин головного мозку, захворювання серцево-судинної системи 2-ї стадії до компенсації, кровотечі або схильність до них, загальний тяжкий стан, фебрильні гарячки, виражені психомоторні зрушення. Оптимальний лікувальний ефект цих преформованих факторів у більшості випадків очікується лише після проведення повного курсу лікування [10].

Слід продовжувати пошук і вивчення нових преформованих фізичних факторів, які б мали специфічні та неспецифічні впливи на провідні пато-

генетичні ланки захворювання, здатні були б впливати на взаємозв'язок процесів пато- і саногенезу на ранніх стадіях хвороби та стимулювати неспецифічну резистентність і адаптаційно-компенсаторні реакції організму на її заключних стадіях, могли б використовуватися у фазі загострення та за наявності тієї супровідної патології, яка для більшості відомих методів фізіотерапії є абсолютним або відносним протипоказанням, а також відповідали б принципам доказової фізіотерапії [11].

Серед багатьох фізіотерапевтичних засобів особливе місце посідають електромагнітні хвилі міліметрового діапазону (ЕМХ ММД) нетеплової інтенсивності, внаслідок їх доступності, відносної дешевизни, високого рівня безпеки, багатофакторного впливу на організм завдяки багатьом корегувальним ефектам та адаптаційним реакціям. Цей метод лікування має й інші синонімічні назви: вкрайвисоко-частотна (ВВЧ), надвисоко-частотна (НВЧ), міліметровохвильова (ММХ) інформаційно-хвильова (ІХТ), а останнім часом — мікрохвильова резонансна терапія (МРТ) [12]. Відомо, що за допомогою ЕМХ ММД можна здійснювати керування біологічними процесами як резонансними системами, зокрема, на рівні одного з циклів біохімічних реакцій, проліферації й диференціювання клітин ці методи використовують для симптоматичної, патогенетичної, а в деяких випадках й етіологічної терапії багатьох захворювань [13]. Ефективність ММХ-терапії пов'язують із її впливом на ушкоджені клітини, які генерують змінені за частотою сигнали, а мікрохвильове випромінювання, взаємодіючи з клітинними мембранами, формує тривало існуючі білкові підструктури, які у відповідь починають генерувати характерні для нормального функціонування ВВЧ-



коливання, що потім передаються подальшим генераціям клітин [14].

Протягом 30 років накопичено неабиякий експериментальний та клінічний досвід про саногенетичні впливи на біологічні об'єкти ЕМХ ММД, які використовуються при лікуванні різноманітної патології: тривалий знеболювальний ефект під час перших процедур; вплив на відновлення та диференціювання клітин слизових оболонок шлунково-кишкового тракту; нав'язування нормального ритму м'язовим скороченням; нормалізуючий вплив на найважливіші біохімічні процеси, які зумовлюють індукцію метаболічної адаптації (перекисне окиснення ліпідів, протиокисдантний захист, активність ферментних та енергетичних систем, кислотно-лужну рівновагу); виражений імунонормалізуючий ефект; позитивний вплив на психоемоційний стан хворих; відсутність протипоказань, характерних для призначення інших видів фізіотерапевтичного використання ЕМХ. Особливо це стосується онкологічної патології, яку, на жаль, можна «прогаяти» під час нібито ретельного колопроктологічного та гінекологічного обстеження [14–18].

Використанню ММХ-терапії у хворих із клінічно складною гастроентерологічною патологією було присвячено невеличкий огляд Ю. А. Філіппова і співавторів у збірнику доповідей Міжнародного симпозиуму «Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине» (Москва, 1995). За минулі 10 років більшість робіт, присвячених вивченню ЕМХ ММД, описують лікування патології гастродуоденальної зони: відзначалася ефективність резонансно-хвильового впливу як монотерапії при лікуванні хронічних гастродуоденітів навіть за відсутності протихелікобактерної терапії, що викликало сумнів у авторів щодо

участі *Helicobacter pylori* у спричиненні цього захворювання [19]; спостерігалися швидке зникнення синдромів шлункової диспепсії та епігастрального болю під час перших сеансів НВЧ-пунктури, швидка репарація слизової оболонки та прокінетичний ефект при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки [20; 21]; досліджувалася оптимізація проліферативних процесів при гіперпластичних змінах у слизовій оболонці шлунка [22]. Обґрунтована також доцільність використання міліметровохвильової терапії при гострих деструктивних панкреатитах, які супроводжуються тяжкими гомеостатичними порушеннями [23].

При гастропатіях добре вивчені різноманітні методики КВЧ-терапії як за місцем впливу (зональне, сегментарне, на симпатичні та парасимпатичні вузли, на біологічно активні точки або її комбінації), так і з використанням різних параметрів резонансних терапевтичних і резонансних частот. У колопроктології КВЧ використовували при лікуванні деяких синдромів, які виникають під час кишкових розладів як функціонального, так і органічного характеру, без ретельного вивчення та з'ясування механізмів їх дії. Ефективність ЕМХ ММД при лікуванні кишкової патології за весь період вивчення цього виду впливу хоча і наводиться в деяких працях, проте чіткі рекомендації з використання ММХ впливу, причому у вигляді КВЧ-пунктури, подаються лише в одному збірнику праць [24]. Останнім часом вивчається ефективність ММХ-терапії у відновленні пропульсивної моторики при запорах у хворих із СПК [25], а також для профілактики та лікування парезів шлунково-кишкового тракту після операцій на товстій кишці [26].

Результатам дослідження зонального НВЧ-впливу при комплексному відновному лі-

куванні ХНК і СПК, які перебували у стаціонарі з приводу загострення різноманітної гастроентерологічної патології, було присвячено низку друкованих праць, виконаних на кафедрі госпітальної терапії ОДМУ. Хворих на ХНК і СПК досліджували відповідно до розподілу за переважаючим типом кишкової дискінезії, причому було проведено порівняння не лише із групами, які отримували максимально стандартизовану медикаментозну терапію, а й з групами, в яких застосовувалися плацебо, що наблизило дослідження до стандартів доказової фізіотерапії. Використовували НВЧ-вплив за допомогою контактно-дзеркального відбивача, розміщеного у зоні лівої здухвинної ділянки, потужністю 1 мВт/см<sup>2</sup>, модульованою частотою 3 Гц (яка є кратною власній частоті коливань товстої кишки) у режимі імпульсної генерації з довжиною хвилі 4,9 мм, терапевтичною резонансною частотою 61,2 ГГц, тривалістю процедури 10 хв у хворих з перевагою гіпомоторної дискінезії кишечника та з довжиною хвилі 7,1 мм (частотою 42,1 ГГц), тривалістю процедури до 25 хв — у хворих із гіпермоторною дискінезією. Курс лікування — 10 сеансів щодня.

Встановлено, що показником клінічної ефективності НВЧ-терапії у комплексному відновному лікуванні хворих на ХНК і СПК є усунення практично всіх клінічних проявів ХНК і СПК (кишкова диспепсія, больовий абдомінальний синдром, підвищення рівня реактивної тривожності), що відбувалося на 60 % швидше, ніж у хворих, які не отримували НВЧ-впливу, та на 38 % швидше, ніж у групі плацебо. Майже через 3–4 дні після початку лікування хворі відмовилися від спазмолітичних, послаблюючих або прокінетичних засобів; відновилися моторна функція, цитопротекторні та



енергетичні властивості пристінкового слизу товстої кишки, що без застосування пробіотичних засобів дало змогу нормалізувати мікробіоценоз товстої кишки [27]. Вірогідно зменшилася патологічна проліферація та активізувалася апоптотична активність, що для товстої кишки з її високим раковим потенціалом є одним зі шляхів елімінації ушкоджених і мутованих клітин [28]. Знизилася напруженість системи перекисного окиснення ліпідів і підвищилася активність ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантного захисту, покращився клітинний ліпідний спектр, відбулася оптимізація метаболічної системи кислотно-лужного гомеостазу як у плазмі крові хворих на ХНК і СПК, так і на клітинному рівні в еритроцитах [29; 30].

Отже, є всі підстави зробити такий висновок: біологічний механізм впливу низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання у ММ-діапазоні довжини хвиль має багатофакторний характер. Низка переваг над відомими методами, що застосовуються у терапії хронічних захворювань товстої кишки, до яких можна зарахувати відсутність протипоказань, алергічних реакцій та побічних ефектів, поліетіологічний ефект, коли виліковуються, і супровідні захворювання, наявність позитивних емоцій під час лікування, неінвазивність, дешевизна, простота і доступність мають ініціювати подальший інтерес дослідників до розвитку НВЧ-терапії, вивчення її можливостей та нових механізмів, а також дослідження можливостей ефективного поєднання цього методу із іншими терапевтичними методиками.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Барановский А. Ю. Реабилитация гастроэнтерологических больных в работе терапевта и семейного врача. — СПб.: Фолиант, 2001. — 413 с.

2. Пономаренко Г. Н. Основы доказательной физиотерапии. — СПб.: ВмедА, 2003. — 224 с.

3. Пономаренко Г. Н. Синдромно-патогенетический подход — стратегия физиотерапии в XXI веке // Мед. реабилитация, курортология и физиотерапия. — 2000. — № 1. — С. 7-9.

4. Пономаренко Г. Н., Золотарева Т. А. Физические методы лечения в гастроэнтерологии. — СПб., 2004. — 286 с.

5. Диференційовані методи відновлювального лікування хронічного коліту та синдрому подразненої кишки: Метод. рекомендації / УкрНДІ МРтАК МОЗ України; Уклад.: Н. В. Драгомирецька, Г. Ф. Бондарчук, Т. І. Малихіна, І. Б. Заболотна. — Одеса, 2002. — 24 с.

6. Сорокина Е. И., Серебрякова С. Н., Гусакова Е. В. Влияние интерференционных токов на вегетативные нарушения у больных с синдромом раздраженного кишечника при комплексном санаторно-курортном лечении // Вопр. курортол. — 2003. — № 1. — С. 36-40.

7. Дорофеев А. Э. Эффективность лазеротерапии у больных хроническим колитом // Вест. физиотер. и курортологии. — 1998. — № 2. — С. 22-24.

8. Горбачева К. В. Применение методов физиотерапии в комплексном лечении дисбиоза кишечника с повышенной пролиферацией грибов рода Candida: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 22 с.

9. Драгомирецька Н. В., Малихіна Т. И. Современные подходы к восстановительному лечению больных хроническим колитом в условиях курорта // Укр. Бальнеол. журнал. — 2004. — № 4. — С. 32-36.

10. Сравнительная эффективность методов физиотерапии в восстановительном лечении больных хроническим неязвенным колитом / Н. В. Драгомирецька, Т. И. Малихіна, И. Б. Заболотная, Г. Ф. Бондарчук // Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини. — Одеса, 2003. — С. 182-183.

11. Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України: У 2-х томах. Т. 1 / Р. В. Богатирьова, В. М. Пономаренко, А. В. Степаненко та ін. — К.: Укр. ін-т громад. здоров'я МОЗ України, 1999. — 500 с.

12. Теппоне М. В., Аватян Р. С. Стандартное описание методик КВЧ-терапии // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 2003. — № 2 (30). — С. 50-59.

13. Карпань В. Н. Электромагнитные излучения низкой интенсивности в медицине: фактор резонансной терапии или неспецифический адаптоген? // Лік. справа. — 1999. — № 1. — С. 51-56.

14. Бецкий О. В., Лебедева Н. Н. Современные представления о механизмах воздействия низкоинтенсивных миллиметровых волн на биологические объекты // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 2001. — № 4. — С. 5-19.

15. Лебедева Н. Н., Котровская Т. И. Экспериментально-клинические исследования в области биологических эффектов миллиметровых волн (обзор) // Там же. — 2003. — № 1 (29). — С. 20-43.

16. Зубкова С. М. Биофизические и физиологические механизмы лечебного действия электромагнитных излучений // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. — 2002. — № 2. — С. 3-9.

17. Корягин А. С., Ястребова А. А., Крылов В. Н. Влияние миллиметровых волн на устойчивость мембран эритроцитов, перекисное окисление липидов и активность ферментов сыворотки крови // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 2000. — № 2 (18). — С. 8-10.

18. Бугерук В. В., Муравська О. М., Бережна Е. В. Імуномодулюючі можливості міліметровохвильової терапії // Вісн. мор. медицини. — 2001. — № 1. — С. 131-134.

19. Резонансно-волновая КВЧ-терапия как монотерапия в лечении детей с хроническими гастродуоденитами / Ю. А. Мочалов, Т. Ю. Гроздова, Л. В. Токарева и др. // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 2000. — № 4 (20). — С. 21-28.

20. Дорофеева Г. Д., Журбий О. Е. Особенности лечения хронических гастритов с дуоденогастральным рефлюксом с применением микроволновой резонансной терапии // Вест. физиотер. и курортологии. — 2001. — № 2. — С. 39-41.

21. Кулемзіна Т. В., Кіреєв В. В. Використання електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону в медичній реабілітації хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки // Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини. — Одеса, 2003. — С. 184-185.





22. Теппоне М. В., Пильх М. Д. Многозональная КВЧ-терапия полипов желудка // Вопросы использования ЭМИ малой мощности крайне-высоких частот (ММ-волны) в медицине: Сб. научн. работ / Под. ред. акад. Н. Б. Девяткова. — М.: МИС РТ, 1999. — С. 37-40.

23. Брискин Б. Е., Ефанов О. И., Букатко В. Н. Клиническая оценка программы миллиметровой волновой терапии острого деструктивного панкреатита // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. — 2003. — № 1. — С. 18-21.

24. Терапия электромагнитными волнами миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия, МРТ, ИВТ): Науч.-практ. материалы по применению физ. факторов в клин. и курортол. практике. — Вып. 1, 2. / И. З. Самосюк, Н. В. Чухраев, Г. Е. Шимков, А. В. Бицон. — К., 1999. — 199 с.

25. Серебряков С. Н., Ромашкина Т. С., Курафеева Е. А. Миллиметровая волновая терапия в лечении синдрома раздраженной кишки с преобладанием запоров // Курорт. ведомости. — 2004. — № 1 (22), ч. 3. — С. 17-21.

26. Кузьменко А. П., Соловьев И. Е., Тофан А. В. Микроволновая резонансная терапия в профилактике и лечении парезов желудочно-кишечного тракта после операций на толстой кишке // Physics of the Alive. — 2000. — Vol. 8, N 1. — P. 104-108.

27. Юрлов В. М., Бережная Э. В. Сравнительная оценка эффективности различных методик КВЧ-терапии в комплексном восстановительном лечении больных хроническим неязвенным колитом и синдромом раздраженной кишки // Мед. реабилитация, курортол. и физиотер. — 2002. — № 4. — С. 21-23.

28. Бережна Е. В. Вплив КВЧ-терапії на мітотичні та апоптотичні процеси у слизовій оболонці товстого кишечника у хворих на хронічний невиразковий коліт і синдром подразненої кишки // Одес. мед. журнал. — 2002. — № 3. — С. 36-39.

29. Бережна Е. В. Вплив КВЧ-терапії на перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист та стан тіолдисульфідної системи в крові хворих на хронічний невиразковий коліт і синдром подразненої кишки // Вісн. мор. медицини. — 2002. — № 3. — С. 33-35.

30. Бережна Е. В. Стан тіолдисульфідної системи та нікотинамідних коферментів в еритроцитах та в плазмі крові хворих на хронічний невиразковий коліт і СПК і вплив на нього НВЧ-терапії // Буков. мед. вісник. — 2002. — № 4. — С. 47-51.

*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.





## АРКАДІЙ ІВАНОВИЧ СКРОЦЬКИЙ (1882–1957)

заразним відділенням і помічником головного лікаря з медичної частини.

У 1911 р. А. І. Скроцький із науковою метою був відряджений на 3 міс в Австрію до клініки професора Пірке.

Із початком Першої світової війни Аркадій Іванович був мобілізований як медик — призначений ординатором заразного відділення Одеського військового шпиталю (1914–1916 рр.), втім продовжував одночасно працювати в дитячій клініці й інфекційній лікарні.

Дитяча клініка медичного факультету була відкрита в 1905 р. Отож, можна сказати, що А. І. Скроцький стояв біля витоків її організації і заснування.

У клініці Аркадій Іванович пропрацював із 1907 до 1954 р. на посаді ординатора, асистента, приват-доцента, професора. Свою діяльність у дитячій клініці він розпочав за часів проф. В. Ф. Якубовича, якого на посаді завідувача змінив С. К. Гогитидзе, а потім — І. Я. Винокуров. Починаючи з перших кроків роботи в клініці, Аркадій Іванович став — за словами першого керівника дитячого лікувального закладу проф. В. Ф. Якубовича — «ревним помічником і радником у справі устаткування клініки». У 1928 р. клініку очолив сам А. І. Скроцький і залишався її беззмінним керівником до 1954 р. У 1954 р. Аркадій Іванович за станом здоров'я вийшов на пенсію, але і після цього, за будь-якої нагоди, до самої смерті приходив у клініку консультувати тяжких хворих. Так що з повним правом

можна сказати, що загальний стаж роботи Аркадія Івановича Скроцького в клініці становить майже 59 років.

Його внесок у розвиток клініки і у створення авторитету цієї установи — величезний. Не дивно, що одесити в ті часи називали клініку не інакше як «клінікою Скроцького». А учні Аркадія Івановича до сторіччя з дня його народження вшанували пам'ять про вченого встановленням меморіальної дошки на будинку клініки.

Цей лікувальний заклад був його дітищем. При Скроцькому базу клініки розширили з 10 до 135 ліжок, були організовані бактеріологічна і біохімічна лабораторії, електрокардіографічний кабінет, грязелікарня — перша в країні в умовах стаціонару, що дозволило вивчити і довести ефективність раннього грязелікування при таких захворюваннях, як поліомієліт, ревматизм, ревматоїдний артрит тощо. В 1948 р. клініка — одна з кількох у країні — стала базою лікування дітей, хворих на туберкульозний менінгіт.

Аркадій Іванович щасливо поєднував у собі дар блискучого клініциста і великого вченого і педагога. Він досконало володів методикою обстеження дитини, використовуючи всі фізичні методи, відводячи більш скромну роль лабораторним й інструментальним методам, був прекрасним діагностом.

Наукові інтереси А. І. Скроцького були багатогранні: від лікування і профілактики інфекційних захворювань, туберкульозу, ревматизму до курорт-

До плеяди великих учених і чудових медиків Одеси першої половини минулого століття по праву належить професор Аркадій Іванович Скроцький — лікар від Бога, педіатр й інфекціоніст, дитячий курортолог.

Аркадій Іванович народився в Одесі 24 січня 1882 р. (за деякими документами — 1880, 1881 р.) в багатодітній родині купця з міщан православного віросповідання. У 1891 р. хлопець вступив до 2-ї чоловічої гімназії, після закінчення якої — в 1901 р. — став студентом медичного факультету Новоросійського університету. Ще в студентські роки він почав працювати фельдшером у заразному відділенні старої міської (нині інфекційної) лікарні. Після закінчення університету в 1907 р. за постановою медичної екзаменаційної комісії Аркадій Іванович Скроцький одержав звання лікаря з відзнакою і був обраний штатним ординатором дитячої клініки Новоросійського університету, продовжуючи одночасно працювати (до 1928 р.) в інфекційній лікарні на посаді ординатора, пізніше — завідувача



ного, зокрема раннього позакурортного, грязелікування дітей. Його зусиллями було перепрофільовано санаторій у Холодній Балці з установи для дорослих у санаторій для оздоровлення дітей, а також організовано санаторій для долікування хворих на туберкульозний менінгіт. Вчений уперше в Радянському Союзі запровадив серопрфілактику кору, встановив ефективність серопрфілактики скарлатини, вітряної віспи, епідемічного паротиту, довів значення неспецифічної прфілактики дитячих інфекційних захворювань. Своїми дослідженнями професор Скроцький вніс значний вклад у вивчення дитячих інфекційних захворювань, ревматизму, туберкульозу, а також у розвиток курортології. Його роботи в галузі дитячих хвороб і курортології по праву можна вважати класичними. Оцінюючи внесок Аркадія Івановича Скроцького в науку, ступінь професора медицини була йому присуджена без захисту докторської дисертації. Науковий потенціал А. І. Скроцького підтверджується і кількістю його учнів (більше 20 кандидатів і 12 докторів наук), які очолювали ка-

федри у різних містах СРСР.

Багато зробив учений і для вдосконалення викладання педіатрії та дитячих інфекцій і як лектор, і як організатор навчального процесу. Для формування у студентів і лікарів протиепідемічної настороженості, професор увів практичні заняття з розв'язанням епідеміологічних ситуаційних задач. Його великий педагогічний досвід узагальнений у роботі «Принципи і методи викладання педіатрії в медичному інституті». Видатний учений і педагог переконливо обґрунтував місце викладання розділу про дитячі інфекції у навчальній програмі, довівши доцільність виділення цих інфекцій із загальних — у самостійний курс, освоєння якого було перенесено після вивчення педіатрії (а не до того, як було раніше). Перу професора А. І. Скроцького належить розділ про інфекційні захворювання дитячого віку в підручнику «Фізіологія і патологія дитини» (1935) за редакцією професорів Медовикова і Шаферштейна.

Аркадій Іванович Скроцький брав активну участь в організації в Одеському медичному інституті напрямку «Охо-

рона материнства і дитинства», а потім — педіатричного факультету, виконував обов'язки декана педіатричного факультету (1937–1938 і 1944–1945 рр.), а з 1924 до 1941 р. був першим завідувачем кафедри дитячих хвороб педіатричного факультету. Професор Скроцький був членом редакційної колегії журналу «Педіатрія, акушерство і гінекологія», з 1919 р. — членом правління Одеського товариства лікарів, а з 1928 р. — його головою.

За відгуками сучасників, співробітників і колег, Аркадій Іванович був людиною щедрої душі, неабияких здібностей і енергії, чесною, справедливою і легкою у спілкуванні. На жаль, його батьківську долю не можна назвати щасливою. Він пережив своїх дочок: старша вмерла в ранньому віці від дифтерії, а молодша — у 36 років від туберкульозу.

Аркадій Іванович Скроцький пішов із життя 28 грудня 1957 р. На його пам'ятнику на 2-му християнському цвинтарі в Одесі викарбувано: «Людині великого серця і світлого розуму».

**Професор  
Г. М. Гончарук**

УДК 612(470+571) (092)

Н. В. Община, О. А. Шандра

## ЗНАЧЕННЯ НАУКОВОЇ СПАДЩИНИ І. М. СЕЧЕНОВА (1829–1905)

Одеський державний медичний університет

*Если химия возникла у нас трудами целой плеяды талантливых химиков, если описательная биология может проследить первый толчок к развитию в современном направлении от Ценковского, то физиология должна признать своего неоспоримого отца в высокоталантливой и столь же оригинальной и светлой личности Ивана Михайловича Сеченова.*

*К. А. Тимирязев*

І. П. Павлов теж вважав Івана Михайловича Сеченова батьком вітчизняної фізіології. Така висока оцінка ролі І. М.

Сеченова в розвитку вітчизняної фізіології не випадкова. Вчений своєю науковою діяльністю заклав основи розвитку

цілої низки галузей фізіології та клінічної медицини.

У 1856 р. після закінчення з відзнакою Московського уні-



верситету І. М. Сеченов на 4 роки виїжджає за кордон — до Берліна, Лейпціга, Відня, де знайомиться з провідними на той час методами фізіологічних і фізико-хімічних досліджень, із роботами видатних учених другої половини XIX ст. — Магнуса, Мюллера, Гоппе-Зейлера, Дюбуа-Раймона, К. Людвига, Гельмгольца та ін. У їх лабораторіях він вивчав вплив алкоголю на фізіологічні процеси, в тому числі при сп'янінні парами алкоголю, а саме — на газообмін, поглинання кисню кров'ю, температуру тіла, обмін азоту, стан нервової системи, досліджував іннервацію слинних залоз і кровоносних судин, проводив дослідження з флюоресценції кришталіка ока в ультрафіолетових променях, розробив нову модель абсорбціометра для вивчення газів крові та рідин.

У 1860 р. Сеченов повернувся до Росії. Склавши відповідні екзамени (із фізіології та суміжних дисциплін) на звання ад'юнкт-професора, молодий учений прочитав лекцію на тему: «Физиологические методы исследования в физиологии», захистив дисертацію «Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения» (це була перша глибока наукова робота про негативні впливи алкоголю на організм) і обійняв посаду ад'юнкт-професора на кафедрі фізіології Медико-хірургічної академії. У середині 1860 р. на кафедрі фізіології І. М. Сеченов створив першу в Росії фізіологічну лабораторію, яка стала центром досліджень не тільки в галузі фізіології, а також токсикології, фармакології, клінічної медицини, де працювали С. Боткін, І. Забелін, М. Виногорадов та ін.

У 1861 р. вчений розробляє в лабораторії нову конструкцію манометра для вимірювання середнього артеріального тиску крові та запроваджує нове поняття — середній тиск, яким уже в XX ст. повсюдно корис-

тувалися для характеристики стану системи кровообігу і користуються досі.

Перша наукова робота була присвячена тваринному електричному струму. Ця оглядова стаття — «Электричество в физиологии» — була опублікована в 1858 р. в одній із московських газет. Тоді Сеченов ще перебував на стажуванні за кордоном після закінчення Московського університету.

Блискучі лекції ад'юнкт-професора Сеченова в Медико-хірургічній академії супроводжувалися демонстрацією цікавих дослідів за допомогою приладів, які він придбав у Німеччині за власні кошти і які привертати увагу не тільки студентів, викладачів, але й людей різних професій. У 1862 р. цей курс лекцій було надруковано у вигляді добре проілюстрованої книги під назвою «О животном электричестве». Це видання було відзначено премією Російської Академії наук.

У 1862 р. І. М. Сеченов отримав відпустку на рік, і з березня 1862 р. до вересня 1863 р. проводив дослідження в лабораторії Клода Бернара у Парижі, де відкрив явище центрального гальмування, яке широко відоме як «сеченовське гальмування». Повернувшись до Петербурга, вчений продовжує роботу в Медико-хірургічній академії. І вже з квітня 1864 р. його було затверджено ординарним професором. На цій посаді він працює до 1870 р. У 1863 р. Сеченов публікує роботу «Рефлексы головного мозга» (яка й досі викликає інтерес у фізіологів), працює над багатотомним виданням «Физиология нервной системы». У 1866 р. виходить перший том дослідження під назвою «Общая физиология нервной системы». У 1868 р. вчений редагує переклад книги Ч. Дарвіна «Происхождение видов».

Петербурзький період життя та творчості І. М. Сеченова ознаменувався не тільки ство-

ренням кафедри фізіології європейського рівня — з високими досягненнями у науці та викладанні фізіології, але й розробкою низки нових наукових напрямків.

Перший з них — взаємозв'язок організму і навколишнього середовища. Цей напрямок учений започаткував під час свого першого відрядження за кордон у лабораторіях К. Людвига, Гельмгольца та ін. Сеченов вказав на нероздільний зв'язок між організмом і навколишнім середовищем, з якого організм отримує всі необхідні для життя речовини. «Жизнь организма без внешней среды, поддерживающей его существование, невозможна, поэтому в научное определение организма должна входить и среда, влияющая на него...» — на цій думці професор постійно наголошує у своїх лекціях для студентів і викладачів, включає й у цикл публічних лекцій, які він прочитав у Петербурзькому клубі художників у 1870 р. Лекції І. М. Сеченова було надруковано в 1871 р. під назвою «Физиология растительных процессов».

Другий напрямок — нейрофізіологія, інтерес до якої виник у нього в період закордонного стажування. Результатом цього зацікавлення були опубліковані в «Московской физиологической медицинской газете» статті «Электричество в физиологии» і «Влияют ли нервы на питание». Обидві роботи, лекційний курс Сеченова для студентів і викладачів, книги «О животном электричестве» і «Физиология растительных процессов» започаткували новий напрямок у фізіології, а саме — визнання регулювальної ролі центральної нервової системи. У той час питання про функції нервових центрів ще не були популярними не тільки через труднощі дослідження, але й через велику травматичність їх для тварин і неабияку варіабельність результатів. У лабораторії



К. Бернара І. М. Сеченов вивчав низхідні впливи головного мозку на рефлекторну діяльність спинного мозку і відкрив явище центрального гальмування. Подальший розвиток нейрофізіологічного напрямку полягав у накопиченні експериментальних даних про роботу центральної нервової системи. Зібрані докази, пов'язані з загальним тлумаченням й ідеєю механізмів діяльності центральної нервової системи, лягли в основу книги «Рефлексы головного мозга» (1863) та багатотомної праці «Физиология нервной системы» (1864). У російській науковій літературі це був перший посібник з часткової фізіології нервової системи, в якому вперше було використано функціональний системний підхід до опису нервових процесів. Це спрямування в подальшому розвивали І. П. Павлов і П. К. Анохін.

Третій напрямок — дослідження органів чуттів. Результати цих досліджень було оформлено в книгу «Физиология органов чувств» (1867), в якій учений відкидає ідеалістичне трактування Гельмгольца, І. Мюллера й А. Фіка про сприйняття зовнішніх подразнень і розвиває іншу, матеріалістичну фізіологію органів чуттів. Головною ідеєю книги є твердження, що психічні процеси — це прямий продукт нервових процесів, що між подразненням, збудженням і відчуттям існує причинно-наслідковий зв'язок, тобто відчуття є матеріальним процесом. Ці роботи набули подальшого розвитку у працях І. Павлова, який створив теорію аналізаторних систем, і вплинули на досягнення ХХ ст. не тільки в фізіології, але й в офтальмології.

Четвертий напрямок — це дослідження в галузі психології. У цих дослідках Сеченов підводить експериментальну базу для твердження Сеченова про рефлекторну природу нервової діяльності. У роботі «Рефлексы головного мозга»

на основі зібраних розрізнених фактів, знань, результатів досліджень було створено єдину систему уявлень про фізіологічні основи психічних явищ з усією їх складністю та різноманітністю. Вчений зміг довести, що принцип рефлексу як відповідної реакції на подразнення із зовнішнього середовища справедливий не тільки для спинного мозку й автоматичних рухів тварин і людей, але й повністю може бути застосованим для пояснення процесів психічної нервової діяльності в головному мозку.

З 1871 до 1876 р. Іван Михайлович Сеченов працював у Новоросійському університеті на посаді ординарного професора зоології.

В Одесі він створив фізіологічну лабораторію, яка мала сучасний для того часу рівень оснащення завдяки тому, що більшість приладів Сеченов привіз із закордону, а також змонтував разом зі своїм учнем П. А. Спіро. Лабораторія професора розташовувалася у правому крилі будинку бібліотеки університету на вул. Преображенській. У цій лабораторії, крім Сеченова, працювали також І. І. Мечников, викладачі та студенти.

Роки роботи І. М. Сеченова в Новоросійському університеті, на його особисту думку, були найбільш плідними щодо результатів наукових дослідів із фізіології. Це виявилось не тільки в накопиченні обсяжного експериментального матеріалу і публікацій важливих для розвитку фізіології робіт, але й у подальшому розвитку обраних ним напрямків досліджень і узагальнень отриманих результатів. Оцінюючи значення праць Івана Михайловича Сеченова, написаних в Одесі, можна впевнено стверджувати, що вони мали великий вплив на розвиток не тільки вітчизняної, але і всесвітньої фізіології.

У ці роки І. М. Сеченов здійснював дослідження в

трьох напрямках: вивчав газовий склад крові, фізіологію нервової системи та питання психології.

Перший напрямок — вивчення газового складу крові. Інтерес до цього напрямку крові був викликаний експериментами з повітряним плаванням у середині ХІХ ст., які іноді закінчувалися загибеллю аеронавтів. Результати даних досліджень лягли в основу авіаційної та космічної медицини ХХ ст. Сеченов почав вивчати газовий склад крові ще в лабораторії К. Людвіга, а закінчив — у фізіологічній лабораторії в Одесі, де вчений використовував сконструйований абсорбціометр й інші прилади, які дали йому можливість провести досліди на високому для того часу технічному та методичному рівні. У лабораторії К. Людвіга Іван Михайлович не міг завершити свої досліди, бо там бракувало необхідних технічних засобів. Під час ретельних досліджень, проведених у Новоросійському університеті, Сеченовим було отримано не тільки дані про газовий склад крові, а також відкрито закон стаціонарного складу альвеолярного повітря. Цей закон є системою рівнянь, які дозволяють визначити склад і парціальний тиск газів у альвеолярному повітрі й передбачити характер їх змін, якщо змінюються умови дихання. Дослідник провів розрахунок складу альвеолярного повітря в різних умовах тиску від 0,3 до 10 атм. З'ясував, що вміст кисню та вуглекислого газу в крові залежить від парціального тиску газів у альвеолярному повітрі та напруження цих газів у крові, а вихід вуглекислого газу з крові залежить не тільки від різниці між парціальним тиском газу крові, але й від ферментативних впливів. Пізніше ці закономірності було встановлено Д. Хілом, І. М. Гринвудом, а потім Д. С. Холденом і А. Бойкотом, уже в ХХ ст.



У цілому більше 30 років І. М. Сеченов присвятив вивченню цього питання. Він не тільки пояснив сутність процесів зв'язування і віддачі газів кров'ю, але й відкрив явища, які мали значення для подальшого розвитку фізичної хімії розчинів. Досліджуючи вуглекислий газ, який утворюється в організмі, вчений визначив, що якась частина цього газу невідомо як зв'язується організмом тварин. І тільки в 40-х роках минулого століття американські дослідники встановили факт використання організмом вугільної кислоти в реакціях карбоксилювання. Сеченов визначив, що вуглекислий газ міститься в еритроцитах крові у поєднанні з гемоглобіном (тому вони транспортують не тільки кисень), побудував криві дисоціації оксигемоглобіну і карбогемоглобіну, вивчав процеси поглинання вуглекислого газу розчинами різних солей, сформулював числовий закон зміни поглинальної здатності розчинів при змінах його концентрації. Це правило дослідника використовується і нині у фізичній хімії та біології.

Після від'їзду з Одеси (аж до 1885 р.) Сеченов публікує низку робіт, які були присвячені газам крові: «О поглощении угольной кислоты соляными растворами и кровью» (1879), «О веществах жидкой части крови и кровяных шариков, химически поглощающих углекислоту» (1879), «Теория состава легочного воздуха» (1881), «Физиологические очерки» (1884), «К вопросу о дыхании разреженным воздухом» (1889) тощо.

Другий напрямок досліджень — це вивчення фізіології нервової системи. У 1872 р. І. М. Сеченов опублікував роботу «Несколько замечаний о действии на нерв раздражений, очень быстро следующих друг за другом». У даній роботі він наголошував, що процес гальмування за певних умов може

розвиватися не тільки в центральній нервовій системі, але й у периферичних нервах. У 1873 р., вивчаючи впливи блукаючого нерва на діяльність серця черепахи, вчений показав, що вагус періодично гальмує діяльність серця і що в блукаючому нерві наявні не тільки гальмівні, але й прискорюючі волокна. Відкриті Сеченовим явища набули подальшого вивчення в наукових досліджах І. П. Павлова, результати яких були викладені в його дисертації «Центробежные нервы сердца». Разом із І. І. Мечниковим І. М. Сеченов вивчив тонічні регулювальні впливи вищих відділів мозку на нижчі, дослідив природу дії блукаючого нерва на серце.

У галузі фізіології центральної нервової системи з ім'ям Івана Михайловича Сеченова пов'язані відкриття центрального гальмування, явища сумації, дивергенції та конвергенції між нервовими центрами, системності в рефлекторній діяльності, трофічних впливів аферентних імпульсацій на нервову систему і специфічні слідові процеси в центральній нервовій системі, електричні явища в головному мозку жаби, які в сучасній нейрофізіології розглядають як властивості нервових центрів і механізмів координації нервової діяльності. Йому також належить перша фізіологічна теорія пам'яті, вчений описав детермінованість автоматичних рухів і результати перших дослідів із фізіології праці. Значна частина цих дослідів, висновків і узагальнень були зроблені після від'їзду І. М. Сеченова з Одеси. Перші досліді вченого з фізіології праці започаткували новий розділ в фізіології, а саме — фізіології праці.

В Одесі й поза її межами учні та послідовники І. М. Сеченова сприйняли не тільки його матеріалістичний науковий світогляд, але й багато наукових ідей, які продовжували розвиватися в своїй науковій діяльності.

Щонайперше це стосується нейрофізіологічного напрямку. Для фізіологів не тільки Одеси, але й усієї України й інших країн цей напрямок став не тільки актуальним, а й перспективним.

Учнями та спадкоємцями І. М. Сеченова в Одесі були П. А. Спіро, який після від'їзду Сеченова в Петербург аж до 1893 р. очолював фізіологічну лабораторію в Одесі; і Б. Ф. Веригу, який працював спочатку в лабораторії, а потім був першим завідувачем кафедри фізіології на медичному факультеті Новоросійського університету. Саме їм ми завдячуємо тим, що деякі прилади й особисті речі видатного вченого були збережені в лабораторії та продовжують зберігатися на кафедрі нормальної фізіології Одеського державного університету. Це настінний годинник, операційний стіл із міхами для забезпечення штучного дихання у тварин, крісло тощо.

Третій напрямок — дослідження в галузі психології. У 1873 р. Сеченов опублікував «Психологические этюды». Ця книга об'єднувала четверте видання «Рефлексов головного мозга», «Замечания на книгу г. Кавелина», «Задачи психологии» і статтю «Кому и как разрабатывать психологию». Відзначаючи досягнення цієї роботи І. М. Сеченова, І. П. Павлов підкреслив, що на той час це була надзвичайна спроба показати суб'єктивний світ людини за допомогою фізіології. Науковий підхід до психологічних закономірностей переконав професора Сеченова в тому, що психічне життя людини підпорядковується певним законам, обумовлене структурою нервових процесів. І. М. Сеченов не ставив знак рівності між фізіологічними проявами нервової діяльності та психічними процесами. Він вважав, що психічна діяльність і окремі нервові процеси у тварин значно простіші,



ніж психічні прояви людини, але вони є ключем до розуміння і розкриття цих явищ. Це бачення формування психічних процесів і їхніх проявів учений розвивав у подальшому в своїх роботах «Впечатление и действительность» (1890), «Предметная мысль и действительность» (1892), «Элементы мысли» (1903). Протягом ХХ ст. розвиток психології інтенсивно продовжувався, і це привело до появи нових галузей у медицині — психології, психотерапії тощо.

Перебуваючи в Одесі, І. М. Сеченов брав активну участь у роботі Новоросійського товариства природознавців і виступав на його засіданнях із доповідями з питань напрямків досліджень своєї лабораторії. З 1873 до 1876 р. він був віцепрезидентом цього товариства. Професор також виступав із науково-популярними лекціями перед населенням Одеси. Його виступи привертати увагу великої кількості слухачів і були прообразом товариства «Знання».

17 квітня 1876 р. Сеченов обійняв посаду ординарного професора в Петербурзькому університеті. 6 травня того ж року рада Новоросійського університету за пропозицією 20 своїх членів одностайно обрали Івана Михайловича Почесним членом Новоросійського університету. Відпрацювавши 30 років у Петербурзі, Сеченов перейшов до Московського університету, де продовжував читати лекції з фізіології, але вже не був завідувачем кафедри.

Наступні після від'їзду з Одеси роки життя і творчості ознаменувалися появою нового напрямку в наукових дослідженнях Сеченова — фізіологічних основ праці. Для дослідження фізіології праці ним було створено нові прилади і удосконалено виготовлені раніше. У дослідках професору допомагав молодий колега М. М. Шатерніков.

У новій проблемі І. М. Сеченова зацікавлює напрямок м'язового напруження під час фізичних навантажень, сила і швидкість скорочення м'язів, нервова регуляція м'язових скорочень, темп робочих рухів, стомлення та вплив його на працю, відновлення працездатності після праці, зміни діяльності серця і дихання під час роботи, зміни газообміну тощо. У своїх публікаціях учений обґрунтовує необхідність восьмигодинного сну і раціонального розподілу решти 16 год неспання між працею і відпочинком. Сеченов вивчив послідовність розвитку втоми в цілісному організмі, значення стану центральної нервової системи й емоцій у розвитку втоми та їх роль, а також активного відпочинку в відновленні працездатності після роботи.

Помер І. М. Сеченов 2 жовтня 1905 р. у віці 76 років, залишивши по собі багату наукову спадщину в вигляді численних публікацій. Наукові напрямки, започатковані великим фізіологом, розвивалися його послідовниками і учнями і продовжують розвиватися сучасними дослідниками. Праці вченого свідчать про визначні досягнення щодо вирішення найважливіших питань фізіології у вигляді низки нових напрямків. Особливо цінними напрямками є нейрофізіологія, фізіологія праці та фізіологія газообміну, які не вичерпали себе й сьогодні. Іван Михайлович Сеченов залишив після себе численну фізіологічну школу. Серед його учнів і послідовників були В. В. Кравков, В. В. Пашутін, М. М. Шатерніков, М. Є. Введенський, О. Ф. Самойлов, І. Р. Тарханов, Г. В. Хлопін, П. А. Спіро, Б. Ф. Веріго і багато інших. Кожний із його учнів і послідовників також залишив значний слід у науці.

А. А. Ухтомський у 1954 р. писав, що, коли І. М. Сеченов починав свою творчу діяльність наприкінці п'ятдесятих

років ХІХ ст., російська фізіологія була представлена невеликою кількістю кваліфікованих дослідників, лабораторії не мали добротного, сучасного на той час обладнання, а також власної проблематики і програм досліджень.

Наприкінці життя І. М. Сеченова (лише за піввіку його наукової діяльності) фізіологія в країні, попри нечисленність і бідність лабораторій, досягла видатних успіхів у вивченні центральної нервової системи, електрофізіології, рухового апарату, травлення, дихання, обміну речовин, кровообігу, електричних явищ в організмі, змін в організмі під час праці й увійшла до лав світової науки.

Пророчими виявилися слова І. П. Павлова, сказані на урочистому засіданні, присвяченому 100-річчю від дня народження І. М. Сеченова: «Мы живем под господством жестокого принципа: государство, власть — все. Личность обывателя — ничто. ... На таком фундаменте нельзя построить культурное государство... Потому что государство должно состоять не из машин, не из пчел и муравьев, а из представителей высшего вида животного царства... Без Иванов Михайловичей с их чувством достоинства и долга всякое государство обречено на гибель изнутри...».

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Коштовянец Х. С. Иван Михайлович Сеченов. — М., 1950.
2. Серков П. Н. До переходу І. М. Сеченова з медико-хірургічної академії у Новоросійський університет // Фізіол. журнал. — 1956. — Т. 11, вип. 3.
3. Воронцов Д. С., Нікітін В. М., Серков П. М. Нариси з історії фізіології на Україні. — К.: Вид-во академії наук УРСР. — К., 1959.
4. Физиологические науки в СССР. Становление, развитие, перспективы. — Л.: Наука, 1988.
5. Очерки по истории кафедры нормальной физиологии. 1900–2004 гг. / А. А. Шандра, Н. В. Община, Г. А. Волохова, Р. С. Вастьянов. — Одесса: ОГМУ, 2004.





УДК 61 (092).929

## ГІДНИЙ ПРЕДСТАВНИК ВІТЧИЗНЯНОЇ НАУКИ

Академик Зоя Андреевна Бутенко в воспоминаниях близких, друзей, учеников. Отв. ред. Д. Ф. Глузман. Киев, «Книга плюс», 2004, 109 с.

Увазі читачів пропонується незвичайна книга — біографія чудової людини, вченого. Написано її за класичними канонами життєпису видатних людей. Цей твір складено з нарисів-спогадів рідних і близьких, друзів, учнів, колег академіка Академії наук України Зої Андріївни Бутенко. Для Ростислава Євгеновича Кавецького вона була талановитою ученицею, яка терпляче долала — щабель за щаблем — круті сходи Великої Науки; для десятків відомих учених — Учителем — не лише подаючи приклад: «роби, як я», але й навчаючи думати, працювати не «за страх, а за совість»; для Костянтина Петровича Зака — вірною супутницею життя, що рука об руку йшла з ним більше 50 років, соратницею в наукових дослідженнях.

Читачу — убіленому сивиною професору чи студенту-першокурснику — безумовно, буде цікаво дізнатися, як тендітна жінка, яка пережила всі тяготи і втрати Великої Вітчизняної війни, у важкий післявоєнний час закінчила медичний інститут, аспірантуру, пройшла етапи становлення вченого і педагога — була асистентом, доцентом, професором, членом-кореспондентом, академіком Академії наук УРСР, лауреатом Державної премії України,

мала багато урядових нагород і подяк, і при цьому завжди залишалася Жінкою — коханою дружиною, дбайливою матір'ю, берегинею сімейного щастя і домашнього затишку.

Дуже повчальними для наших молодих колег-студентів і аспірантів будуть відомості, наскільки великі заслуги Зої Андріївни перед вітчизняною і світовою наукою. І навіть не кількість виданих праць вражає, а вона сама — автор 11 монографій і більше 300 оригінальних наукових робіт, і не кількість учнів — під її керівництвом було виконано 14 кандидатських і 4 докторські дисертації. Найбільшої уваги заслуговують теми, що розроблялися науковими підрозділами, які вона очолювала: фундаментальні дослідження зі з'ясування етіології та патогенезу лейкозу, вивчення структури і функції стовбурових клітин у нормі та при лейкозі, виявлення генних перебудов при лейкозі та створення молекулярних зондів для раннього розпізнавання злоякісних клонів. Після чорнобильської катастрофи відділ Зої Андріївни сумісно зі співробітниками Інституту ендокринології й обміну речовин і Наукового центру радіаційної медицини АМН України розробили програму щорічного гематоімунологічного і

молекулярно-генетичного моніторингу ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС.

Вся бібліографія Зої Андріївни наведена в книзі, тож може стати реальною підмогою для молодих учених при написанні наукових робіт. Видання також багато ілюстроване фотографіями, зробленими в різні роки життя академіка.

Хотілося б подякувати авторам за надану нам можливість трошки більше дізнатися про людину, яка гідно представляла вітчизняну науку за кордоном й отримала визнання європейських, американських та японських колег, на яке вона цілком заслуговувала.

Зараз модно скаржитися на низьке фінансування науки, на невелику зарплатню лікарів, педагогів, науковців. Та давайте озирнемося на прожиті роки і пригадаємо, що труднощі були завжди, лишень трішечки іншими, але за будь-яких умов дуже важливо залишатися Людиною. І прикладом для нас назавжди залишиться Зоя Андріївна Бутенко. Світла їй пам'ять!

*Доцент*  
**О. Л. Холодкова**







УДК 616.315-007.254-055.7-036.22  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Сообщение 1

Ф. Каринчи, Н. Олейник, Ф. Педзетти, М. Мартинелли, А. Авантаджиато, П. Каринчи, Э. Падула, У. Бачильеро, Ф. Гомбос, Г. Лейно, Р. Рулло, Р. Чензи, Ф. Карлс, Л. Скаполи

Несиндромная, или орофациальная, расщелина верхней губы и/или неба является следствием нарушения эмбриогенеза (несращения носового отростка и/или небных выступов). Несиндромные ВРГН включают в себя две самостоятельные патологии: ВРГН и ВРН. При ВРГН некоторые локусы на хромосомах были идентифицированы, и в одном случае найден специфический ген. При изолированных расщелинах неба также один ген был идентифицирован, но, вероятно, в формировании порока вовлечено значительно большее количество генов.

**Ключевые слова:** орофациальная расщелина, несиндромная расщелина, расщелины верхней губы, расщелины неба, генетика.

УДК 618.145-007.41:618.177  
СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОСЦИНТИГРАФИИ В ВЫБОРКЕ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕОРИИ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ И ЕВКЛИДОВОЙ МЕТРИКИ, ДОПОЛНЕННОЙ ВЕСОВЫМИ КОЭФФИЦИЕНТАМИ

В. Н. Запорожан, И. З. Гладчук, А. П. Рогачевский, В. Г. Кузнецов, Н. И. Послайко

При проведении статистической обработки данных, полученных при обследовании бесплодных женщин с эндометриозом с применением гистеросальпингосцинтиграфии (ГССГ), решалась сложная задача получения статистически достоверных результатов. Созданная нами методика статистической обработки данных при малых размерах выборок может с успехом использоваться в медицине, особенно в тех ситуациях, когда невозможно собрать достаточное для традиционных методов статистики количество пациентов.

**Ключевые слова:** бесплодие, эндометриоз, гистеросальпингосцинтиграфия, статистика, евклидова метрика, весовой коэффициент.

УДК 577.2:631:581.115:542  
СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ СИГНАЛЬНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ РЕКОМБИНАЦИИ ТРЕХ ТИПОВ V-, D-, J-СЕКМЕНТОВ ГЕНОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И Т-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЧЕЛОВЕКА

А. Ю. Губский

Проведенное исследование показывает, что сигнальные последовательности рекомбинации функциональных V-, D-, J-сегментов, а также псевдогенов и ORF-сегментов являются сильно полиморфными структурами. Около 50 % псевдогенов обладают достаточным рекомбинационным потенциалом, чтобы участвовать в V(D)J-рекомбинации, поскольку гептамеры и наномеры их RSS лишены существенных дефектов.

**Ключевые слова:** гептамеры, наномеры, RSS.

УДК 616.33/342-002.44-005.1-08-092  
ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГАСТРАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

Н. Н. Кононенко

При экспериментальной язве желудка, по Окабе, в эритроцитах крыс нарушено функционирование антиоксидантной защиты с угнетением активности ферментов каталазы и восстановленного глутатиона. Активность супероксиддисмутазы повышена, что является компенсаторно-приспособительной реакцией в ответ на избыточное образование супероксидных анион-радикалов, главным источником которых есть нейтрофилы.

**Ключевые слова:** антиоксидантные ферменты эритроцитов, язвенная болезнь.

УДК 614.2+378.124:61(477)  
СЕМИОТИЧЕСКИЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛ КАДРОВОГО ПОТЕНЦИАЛА КАФЕДР СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Е. Е. Латышев

В статье освещены результаты сравнительной характеристики кадрового потенциала кафедр семейной медицины высших медицинских учебных заведений III–IV уровня аккредитации, организационные проблемы подготовки врачей общей практики — семейной медицины и научно-методического сопровождения создания институции семейного врача в Украине.

**Ключевые слова:** кадровый потенциал, организационные проблемы подготовки врачей, методическое обеспечение, институт семейного врача.

УДК 616.24-005.98-02:616.127-005.8]-092  
МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕКРЕТОРНЫХ ГРАНУЛ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОМ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ У КРЫС

Т. И. Тюпка

В эксперименте на крысах установлено, что при гемодинамическом отеке легких изменяется ультраструктура кардиомиоцитов предсердий, состоящая в уменьшении количества секреторных гранул, которые продуцируют натрийуретический фактор. Такие изменения ультраструктуры кардиомиоцитов можно расценить как компенсаторный механизм, возникающий при гемодинамическом отеке легких для обеспечения адекватной гемодинамики в малом круге кровообращения.

**Ключевые слова:** отек легких, ультраструктура предсердных кардиомиоцитов.

УДК 616-003.96:615.322  
РАДИОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА СИНЕ-ЗЕЛЕННОЙ ВОДОРОСЛИ СПИРУЛИНЫ

Е. Н. Горбань, Н. В. Топольникова

Исследовано влияние препарата сине-зеленой водоросли спирулины на эндокринный статус и процессы перекисного окисления липидов в тканях печени, почек и сердца взрослых крыс через 1 мес после однократного рентгеновского облучения (R-облучения) в сублетальной дозе (2 Гр). Результаты свидетельствуют об эффективности использования препарата сине-зеленой водоросли спирулины для коррекции радиационных повреждений глюкокортикоидной функции надпочечников, предотвращения повышения уровня тироксина и активации процессов ПОЛ, а также снижения активности ферментов антиоксидантной защиты в некоторых органах и тканях при условии влияния ионизирующего облучения.

**Ключевые слова:** спирулина, эндокринный статус, ПОЛ, R-облучение.

УДК 615.216.2.57.089.5.00.5  
ВЛИЯНИЕ ЭФИРА — НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПОСЛЕ ВОДНОЙ И СОЛЕВОЙ НАГРУЗОК

И. И. Шевцов, Э. Л. Торяник, М. Е. Березнякова, С. В. Колесник, В. В. Болотов

Изучено влияние нового эфира — производного 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты на выделительную функцию почек при водной и солевой нагрузках. Показано, что субстанция увеличивает диурез, экскрецию креатинина и электролитов после этих нагрузок, снижает концентрацию электролитов в плазме крови.

**Ключевые слова:** 2-оксоиндолин-3-глиоксильная кислота, водная и солевая нагрузки, креатинин, электролиты.





UDC 618.145-007.41:618.177

THE STATISTICAL ANALYSIS OF HYSTEROSALPINGOSCINTIGRAPHY RESULTS IN THE SMALL SIZES SAMPLE WITH APPLICATION OF THE IMAGES RECOGNITION THEORY AND THE EWKLID METRICS, ADDED WITH THE WEIGHT COEFFICIENTS

V. N. Zaporozhan, I. Z. Gladchuk, A. P. Rogachevsky, V. G. Kuznetsov, N. I. Poslaiko

For the statistical analysis of hysterosalpingoscintigraphy results (HSSG) at small sizes sample in a population of infertile women with endometriosis it is used the images recognition theory and the Ewklid metrics added in weight factors. From 14 analysed factors the greatest importance is established for a level tetraiodthyronin ( $T_4$ ) and androstendion in blood serum.

**Key words:** infertility, endometriosis, hysterosalpingoscintigraphy, statistic, Ewklid metrics, importance factor.

UDK 616.315-007.254-055.7-036.22

GENETIC ASPECTS OF THE UPPER LIP AND PALATE CLEFTS FORMING: EPIDEMIOLOGY. Report 1

F. Karinchi, N. Oleynyk, F. Pedzetti, M. Martinelli, A. Avantiato, P. Karinchi, E. Padula, U. Bachilyero, F. Gombos, G. Leino, R. Rullo, R. Chenzi, F. Karls, L. Skapoli

A Non-syndromal or orofacial upper lip and/or palate cleft (LPC) is a consequence of embryogenesis violation (nonunion of nasal process and/or palatal prominence). Non-syndromal LPC include two independent pathologies: congenital combined cleft of the upper lip and/or palate (LPC) and congenital cleft of palate (PC). In LPC some locuses on chromosomes were identified, and a specific gene is found in one case. In the isolated clefts of the palate one gene was also identified, but, probably, a more considerable amount of genes are engaged in a defect's formation.

**Key words:** orofacial cleft, non-syndromal cleft, clefts of the upper lip, cleft of the palate, genetics.

UDC 616.33/342-002.44-005.1-08-092

FEATURES OF THE ERYTHROCYTES' ANTIOXYDANT ENZYMES STATE IN EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER

N. M. Kononenko

In experimental ulcer of the stomach, by Okabe, in erythrocytes of rats the functioning of antioxydant protection with oppression of catalase enzymes activity and recovered glutathion is broken. The superoxidisedismutase activity is increased, that means a compensatory-adopting reaction in reply to exuberant superoxide radicals formation, which main source is the neutrophils.

**Key words:** antioxydant enzymes of erythrocytes, peptic ulcer.

UDC 577.2:631:581.115:542

STRUCTURAL ANALYSIS OF RECOMBINATION SIGNAL SEQUENCES OF THREE TYPES V-, D-, J-SEGMENTS OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN AND T-CELL RECEPTOR GENES

A. Yu. Gubsky

We are stated that recombination signal sequences of functional V-, D-, J-segments, and also pseudogenes and ORF-segments are strongly polymorphic structures. About 50 % of pseudogenes possess sufficient potential to participate in V(D)J-recombination, as heptamers and nanomers of their RSS are deprived of substantial defects.

**Key words:** heptamers, nanomers, RSS.

UDC 616.24-005.98-02:616.127-005.8]-092

MORPHOLOGICAL EXAMINATION OF SECRETORY GRANULES OF CARDIOMYOCYTES OF AURICLES AT EXPERIMENTAL HEMODYNAMIC PULMONARY EDEMA IN RATS

T. I. Tyupka

In experiments on rats it is fixed, that at hemodynamic pulmonary edema the ultrastructure of cardiomyocytes of auricles changes, which consists in decrease of quantity of secretory granules, which produce a natriuretic factor. Such changes of ultrastructure of cardiomyocytes can be regarded as a compensatory mechanism, which arises at hemodynamic pulmonary edema for maintenance of adequate hemodynamics in the lesser circulation.

**Key words:** pulmonary edema, ultrastructure of auricle cardiomyocytes.

UDC 614.2+378.124:61(477)

SEMIOTIC DIFFERENTIAL OF PERSONNEL POTENTIAL FACULTIES OF FAMILY MEDICINE

E. E. Latyshev

In the article there are described the results of comparative characteristics of personnel of faculties of family medicine in higher medical educational institutions of III-IV levels of accreditation, organisation problems of training the doctors of general practice and scientific-methodical support of the family doctor institute creation in Ukraine.

**Key words:** personnel potential, organization problems of doctors training, methodology providing, Institute of the family doctor.

UDC 615.216.2.57.089.5.00.5

INFLUENCE OF ETHER — A NEW DERIVANT OF 2-OXOINDOLIN-3-GLIOXIL ACID ON EXCRETORY FUNCTION OF KIDNEYS AFTER AQUEOUS AND SALINE LOAD

I. I. Shevtsov, E. L. Toryanik, M. Ye. Bereznyakova, S. V. Kolesnik, V. V. Bolotov

The influence of ether — a new derivant of 2-oxoindolin-3-glioxil acid on excretory function of kidneys is investigated at aqueous and saline loads. It is shown, that the substance enlarges diuresis, excretion of creatinin and electrolytes after these loads, reduces concentration of electrolytes in blood plasma.

**Key words:** 2-oxoindolin-3-glioxil acid, aqueous and saline load, electrolytes.

UDC 616-003.96:615.322

RADIOPROTECTION EFFECTS OF BLUE-GREEN SEAWEED SPIRULINA PREPARATION

E. M. Gorban, N. V. Topolnikova

It was investigated the influence of blue-green seaweed *Spirulina platensis* (SP) preparation on the endocrine status and lipid peroxidation (LP) in the liver, kidneys and heart of rats one month later after a single X-ray exposure (2 Gy).

The findings of the research demonstrated the efficiency of SP in correction of radiation impairment of the adrenal gland glucocorticoid function, radiation increase of thyroxin and MDA levels and prevention of inhibition of organism antioxydant protection in rats exposed to ionizing radiation.

**Key words:** spirulina, endocrine status, MDA, X-ray exposure.



УДК 616-099-056.714:616.153-055.6  
ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ  $Na^+$ ,  $K^+$ - АТФАЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ ВЫВОДКА, ПОЛУЧЕННОГО ОТ ТОКСИЧЕСКИ ПОРАЖЕННЫХ ПЕРЕД СПАРИВАНИЕМ САМЦОВ И САМОК КРЫС  
Е. О. Маркова  
Было установлено, что в онтогенезе потомства, полученного от интактных самцов и самок начиная со второй недели и по 3-месячный возраст активность  $Na^+$ ,  $K^+$ - АТФазы в эритроцитах крови постепенно усиливалась, что обуславливалось необходимостью развития и полового созревания этих животных. У потомства крыс, полученных от токсически пораженных самцов и самок, на всех этапах онтогенеза наблюдалось снижение активности  $Na^+$ ,  $K^+$ - АТФазы относительно показателей одновозрастного контроля. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что токсическое поражение  $CCl_4$  самцов и самок перед спариванием вызывало снижение активности  $Na^+$ ,  $K^+$ - АТФазы в последующих поколениях.  
**Ключевые слова:**  $Na^+$ ,  $K^+$ - АТФаза,  $CCl_4$ , трансмембранный транспорт.

УДК 578.089.1:612.392.84:616-008.64  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА  
А. В. Скиба, Ю. В. Цисельский, А. П. Левицкий, Т. П. Терешина  
Изучено влияние сублингвальных гелей, содержащих пребиотик инулин, антиоксидант липоевую кислоту, бифлавоноиды софоры японской или их сочетания, на биохимические показатели сыворотки крови после воспроизведения сахарного диабета путем внутрибрюшинного введения аллоксана в дозе 100 мг/кг однократно. В течение 4 нед ежедневно на слизистую полость рта крыс с диабетом наносили по 50 мг геля. Установили, что гель с настоем софоры существенно снижает гипергликемию, ПОЛ, активирует АОС и повышает уровень ингибитора трипсина. На общую протеолитическую активность вышеуказанные гели влияния не оказали.  
**Ключевые слова:** аллоксановый диабет, инулин, липоевая кислота, софора, глюкоза, белок, перекисацция, ингибитор трипсина.

УДК 615.916'13-092.9:577.127  
ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА УРОВЕНЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТУПЛЕНИЯ АМИННОЙ СОЛИ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ  
Я. А. Цветкова  
Изучены показатели свободнорадикального перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов у экспериментальных животных при хроническом поступлении пестицида аминной соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты. Выявлено, что мексидол тормозит интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность антиоксидантных ферментов. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения препаратов антиоксидантного действия.  
**Ключевые слова:** аминная соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, мексидол.

УДК 617.713-085.457  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗВРЕДНОСТИ НОВЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ 20 % СУЛЬФАЦИЛ-ГУМИНАТА И 0,1 % ГУМИНАТА  
Е. П. Сотникова, В. И. Салдан, В. Л. Остащевский, А. Б. Абрамова, Б. Н. Соколова, А. В. Артемов  
В эксперименте изучены безвредность и лечебная эффективность глазных капель 20 % сульфацил-гумината (Патент Украины № 64624 А, 2004) и 0,1 % гумината. Препараты не вызывают аллергического и местно-раздражающего действия, ускоряют процессы регенерации.  
Установлено, что 20 % сульфацил-гуминат обладает противовоспалительным действием: ускоряет исчезновение клинических признаков воспаления при терапии травматического и бактериального кератита и укорачивает срок лечения на 1,5–2 сут в сравнении с 20 % сульфацилом натрия.  
**Ключевые слова:** глазные капли, 0,1 % гуминат, 20 % сульфацил-гуминат, безвредность, лечебная эффективность.

УДК 615.216.2:57.089.5.00.5  
СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛГЕЗИРУЮЩЕЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ ДИФОСФОНАТОВ ГЕРМАНИЯ  
В. И. Кресюн, В. В. Годован  
Приведены результаты скринингового исследования анальгезирующей активности дифосфонатов германия с различными биоглигандами — никотиновой кислотой (никогерм), никотинамидом (гермаамид), магнием (гермакорд). В условиях моделирования периферической боли выявлено, что все они в той или иной мере ингибируют развитие «уксуснокислых корчей», причем наиболее выраженным обезболивающим действием обладают гермаамид и гермакорд. Изучение антиэкссудативного действия на модели карагенинового отека показало наличие такой активности у никогерма и положительную тенденцию у гермакорда.  
**Ключевые слова:** дифосфонаты германия, биоглиганды, скрининг, противовоспалительная, анальгетическая активность.

УДК 616.34-008.14/15-053.2  
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЗАПОРА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ  
Н. Л. Аряев, А. А. Старикова, Л. Е. Каплина, Э. И. Клещенко, Е. И. Патроманская, Н. С. Прокопишина, Э. Г. Портнова, Э. М. Бедная, Н. С. Райлян, Т. Я. Покатилова, В. И. Величко  
Обследовано 64 ребенка с хроническими запорами, состоящих на амбулаторном учете в детских поликлиниках г. Одессы. В течение недели дети получали пасты, содержащие пектин (сливовый, свекольный, тыквенный).  
Результаты исследования показали, что использование натуральных паст в пищевом рационе детей, страдающих запорами, способствует нормализации стула и купированию болезненного абдоминального синдрома. Эти пасты не вызывают побочных явлений, в том числе аллергических реакций и дисфункций желудочно-кишечного тракта.  
**Ключевые слова:** дети, хронический запор, пектинсодержащие пасты.

УДК 618.4-089.5:159.923  
СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ КАК КРИТЕРИЙ ВЫБОРА МЕТОДА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ РОДОВ  
С. Р. Галич, А. Н. Стоянов, И. А. Анчева  
Изучено состояние вегетативной нервной системы 120 беременных женщин, у которых последующее обезболивание родов было эффективным. Из них у 70 пациенток использована медикаментозная аналгезия, у 50 — эпидуральная анестезия, у 40 — специальное обезболивание не проводилось. Установлено, что у женщин со сбалансированной деятельностью ВНС можно ограничиться психологической поддержкой роженицы или использовать минимальное медикаментозное обезболивание. У рожениц, характеризующихся напряжением симпатического звена ВНС, возникает необходимость в использовании более эффективных методов обезболивания (медикаментозных или ЭДА).  
**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, обезболивание родов.

УДК 618.145006.6036.22092084  
АНАЛИЗ -174G/C ПОЛИМОРФИЗМА ПРОМОТОРНОГО РЕГИОНА ГЕНА IL-6 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ ПИРОСЕКВЕНИРОВАНИЯ  
В. Г. Дубинина, К. В. Литовкин, Т. Г. Вербицкая, В. В. Бубнов, М. Г. Ануфриев  
Интерлейкин-6 (Ил-6) вовлечён в патогенез целого ряда заболеваний, в том числе эндометриоза и рака яичника. Нами использовано пиросеквенирование для изучения -174G/C полиморфизма в промоторном регионе гена IL-6 у больных раком эндометрия. Различия в распределении частот генотипов между контрольной и опытной группами не были статистически достоверны. Частота гетерозигот по С-аллелю, снижающему уровень Ил-6 в сыворотке, составила 54,5 % у больных и 61,5 % у здоровых пациенток; частота С-гомозигот соответственно 6,1 и 7,7 %. Данный полиморфизм не является фактором, предрасполагающим к развитию рака эндометрия.  
**Ключевые слова:** рак эндометрия, пиросеквенирование, SNP, интерлейкин-6.



UDC 615.216.2:57.089.5.00.5  
SCREENING RESEARCH OF ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY IN A RAW OF GERMANIUM BIPHOSPHONATES

V. I. Kresyun, V. V. Godovan

The results of screening research of analgesic activity of germanium biphosphonates with different bioligands are resulted in the article — nicotine acid (nicogerm), nicotinamide (germamid), magnesium (germacord). It is exposed in conditions of peripheral pain model, that all of them to one or another extent inhibit "acetic whirrings" development, thus germamid and germacord possesses the most expressed anaesthetic action. The study of anti-exudate action on the model of carragenin edema showed the presence of such activity in nicogerm and positive tendency in germacord. The got results convincingly dictate expedience of subsequent more deep researches of peripheral component of anaesthetic activity of germamid and study of central component of analgesic action of germacord.

**Key words:** biphosphonates of germanium, bioligands, screening, anti-inflammatory, analgesic activity.

UDC 616-099-056.714:616.153-055.6  
PECULIARITIES OF ACTIVITY OF  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPASE IN ERYTHROCYTES OF POSTERITY RECEIVED FROM TOXICALLY AFFECTED BEFORE CONJUGATION MALE AND FEMALE RATS

O. O. Markova

As a result of researches it was settled that in ontogenesis of posterity, received from intact male and female rats starting from the second week and till 3-month age the activity of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase in erythrocytes gradually increased, which was stipulated by the necessity of developing and sex maturation of these animals. In posterity of rats, received from toxically affected male and female rats, at all the stages of ontogenesis the decreasing of activity of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase concerning the indices of same-age control was observed. The revealed changes confirm that toxic affecting by  $\text{CCl}_4$  of males and females before conjugation caused decreasing of activity of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase in following generations.

**Key words:**  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase,  $\text{CCl}_4$ , transmembrane transport.

UDK 616.34-008.14/15-053.2  
CLINICAL VALUE OF CONSTIPATION IN PEDIATRIC PRACTICE

M. L. Aryayev, A. A. Starikova, L. Ye. Kaplina, Z. I. Kle-schenko, K. I. Patromanska, N. S. Prokopyshyna, E. G. Portnova, E. M. Bidna, N. S. Railyan, T. Ya. Pokatilova, V. I. Veli-chko

64 children with chronic constipations being on the ambulatory books in child's policlinics of Odessa are inspected. During a week children got pastes containing pectin (plum, beet, pumpkin).

Research results have shown, that the use of natural pastes in the food ration of children suffering from constipations stimulates stool normalization and rapid relief of the painful abdominal syndrome. These pastes cause no side effects, including allergic reactions and dysfunctions of the gastro-intestinal tract.

**Key words:** children, chronic constipation, pectin-containing pastes.

UDC 578.089.1:612.392.84:616-008.64  
THE EXPERIMENTAL AND SUBLINGUAL THERAPY OF ALLOXANIC DIABETES

O. V. Skiba, Yu. V. Tsyselsky, A. P. Levitsky, T. P. Tereshina

At the experiment on 60 rats at the age of 2.5–3 months the influence of sublingual gels, containing probiotic inulin, antioxidant-lipoic acid, boiflavonoids of sophora Japanese or their combinations, on the biochemical indices of blood serum after reproduction of diabetes mellitus by single intraperitoneal introduction of alloxan, dosed 100 mg/kg, was studied. During four weeks, 50 g of gel were applied daily to the oral mucosa of rats with diabetes. It was determined that the gel with sophora tincture reduces considerably hyperglycemia, LPO, activates AOS and increases the level of trypsin inhibitor. The above-mentioned gels had no influence on general proteolytic activity.

**Key words:** alloxan diabetes, inulin, lipoic acid, sophora, glucose, protein, peroxidation, trypsin-inhibitor.

UDC 618.4-089.5:159.923  
CONDITION OF THE WOMAN'S VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM AS A CRITERION OF CHOICE OF THE LABOR PAIN RELIEF METHOD

S. R. Galich, O. M. Stoyanov, I. A. Ancheva

Condition of the vegetative nervous system (VNS) of 120 pregnant women, which had effective labor pain relief have been studied. Among them 70 patients had medication analgesia, 50 patients had epidural anaesthesia (EDA), 40 — had no special labor pain relief. It is detected, that women with a balanced VNS activity could have just a psychological aid or minimum medication labor pain relief. Parturient women, which have strain of sympathetic part of the VNS, should be applied more effective methods of labor pain relief (medication or epidural anaesthesia).

**Key words:** the vegetative nervous system, labor pain relief.

UDC 615.916'13-092.9:577.127  
THE INFLUENCE OF MEXIDOL ON THE LEVEL OF THE FREE RADICAL PEROXIDE OXYGENATION OF LIPIDS AND THE ACTIVITY OF ANTIOXYDATIVE FERMENTS IN RATS IN CONDITIONS OF CHRONICAL RECEIPT OF 2.4-DA

Ya. A. Tsvetkova

The results of investigation of indicies of the free radical peroxide oxygenation of lipids and the activity of antioxidative ferments in experimental animals in condition of chronic receipt of pesticide 2.4-DA for 15 and 30 days are presented. At correction of metabolic disorders by the using of mexidol, it was revealed that preparation decreases the intensity of peroxide oxygenation of lipids and increases the activity of antioxidative ferments. The data presented indicate the expediency of the using of preparations with antioxydant activity for prevention of metabolic disorders in 2.4-DA pesticide intoxication.

**Key words:** 2.4-DA, free radical peroxide oxygenation of lipids, antioxidants, mexidol.

UDC 618.145006.6036.22092084  
ANALYSIS OF A -174G/C IL-6 GENE PROMOTER POLYMORPHISM IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL CANCER BY PYROSEQUENCING

V. G. Dubinina, K. V. Litovkin, T. G. Verbitska, V. V. Bubnov, M. G. Anufriev

Interleukin-6 (IL-6) is known to be involved in the pathogenesis of a wide variety of diseases, including endometriosis and ovarian cancer. We used pyrosequencing technique to investigate a common G/C polymorphism at position -174 of the IL-6 gene promoter in patients with endometrial cancer. The distribution of genotype frequencies was not statistically different between the study group and the control group among women heterozygous for the protective C-allele (-174G/C) — 54.5 % versus 61.5 %, respectively, and among women homozygous for the C-allele (-174C/C) — 6.1 % versus 7.7 %. This polymorphism does not contribute significantly to overall disease susceptibility.

**Key words:** endometrial cancer, pyrosequencing, SNP, interleukin-6.

UDC 617.713-085.457  
EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF NEW EYE DROPS 20 % SULFACIL-HUMINAT AND 0.1 % HUMINAT MEDICAL EFFICIENCY

O. P. Sotnikova, V. Y. Saldan, V. L. Ostashevsky, G. B. Abramova, B. N. Sokolova, A. V. Artemov

The medical efficiency of eye drops 20 % sulfacil-huminat and 0.1 % huminat have been studied at the experiment (Patent of Ukraine N 64624, 2004). The preparations don't cause allergy and accelerate the process of regeneration. It is established that 20 % sulfacil-huminat possesses expressed anti-inflammatory action in case of traumatic and bacterial keratitis. The terms of treatment have been reduced by 1.5–2 days in comparison with 20 % sulfacil-sodium at the experiment.

**Key words:** eye drops 20 % sulfacil-huminat and 0.1 % huminat, harmlessness, treatment efficacy.



УДК 616.155.194.8-053.2:615.739.13  
СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

А. В. Зубаренко, Е. А. Гуриенко, Н. Г. Лотыш, Н. В. Чекина

Представлен анализ проблемы железодефицитной анемии (ЖДА) у детей, процессы ПОЛ, активность антиоксидантных ферментов. Исследовано 52 ребенка с гипохромной анемией.

Установлено, что ЖДА сопровождается гемической гипоксией и сидеропенией, снижением содержания гемоглобина, количества эритроцитов и концентрации ферритина, насыщения трансферрина железом, угнетением активности ферментов системы антиоксидантной защиты. При ЖДА усиливаются процессы ПОЛ.

**Ключевые слова:** анемия, дети, антиоксидантная система.

УДК 616.12-005.4:614.876(477.41)  
ПРОДУКЦИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ  $\alpha$  У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С НЕСТАБИЛЬНОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

О. В. Савельева, А. Е. Поляков, В. К. Напханюк  
Обследовано 102 ликвидатора аварии на ЧАЭС с нестабильной формой ишемической болезни сердца и 80 пациентов с аналогичным диагнозом, которые не подвергались длительному воздействию ионизирующей радиации в низких дозах.

Особенностью иммунных механизмов формирования развития нестабильных форм ИБС у ликвидаторов аварии на ЧАЭС было достоверное усиление спонтанной продукции ФНО- $\alpha$  и увеличение его содержания в циркулирующей крови. Изменение продукции содержания ФНО- $\alpha$  играет важную патогенетическую роль в формировании нестабильных форм ИБС.

**Ключевые слова:** ионизирующая радиация, ишемическая болезнь сердца, фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

УДК 616.12-008.46-053.9

РОЛЬ АКТИВАТОРОВ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ БОЛЬНЫХ ПРЕКЛОННОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Л. А. Ковалевская

Проведено сравнительное клиническое исследование оценки диагностической и прогностической значимости активации провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли ФНП $\alpha$ , интерлейкинов 1 $\alpha$ : ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных преклонного возраста на фоне ИБС и ГБ.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли активации цитокинов, прежде всего ФНП $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2.

**Ключевые слова:** цитокины, хроническая сердечная недостаточность, больные преклонного возраста, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

УДК 616.831-005.1:616.13-007.64

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРЕВОЖНЫХ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМИ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ И ИХ ПРОГНОЗ

Сон А. С., Герцев В. М.

Изучена распространенность тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с аневризматическими интракраниальными кровоизлияниями в отдаленном периоде после хирургического лечения (клипирования) артериальных аневризм. В результате анализа полученных данных разработано статистически значимое дискриминантное уравнение, позволяющее уже в острой стадии заболевания разделить пациентов на две группы. У представителей первой группы не будет наблюдаться ни тревожных, ни депрессивных расстройств в отдаленном периоде заболевания, а представители второй группы будут иметь тревожные или депрессивные расстройства либо их комбинацию.

**Ключевые слова:** тревога, депрессия, интракраниальные аневризмы, прогноз.

УДК 616-005.8:547.367:577.115.4

ТИОЛДИСУФИЛЬДНАЯ СИСТЕМА И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Н. В. Костюшова, Л. В. Юрлова, И. И. Бокал, В. А. Радушненко

При критических состояниях изучены компоненты ТДС — белковые и небелковые -SH, -S-S-группы, детекция которых осуществляли методом амперометрического титрования. Анализ ПОЛ проведен по содержанию МДА сыворотки крови. Эти анализы изучали с момента поступления пациентов в стационар и до исхода определяемого заболевания. Установлено, что в зависимости от выраженности сдвига равновесия в ТДС и интенсивности ПОЛ можно судить о характере пероксидных процессов, а также прогнозировать клиническое течение заболеваний.

**Ключевые слова:** критическое состояние, пероксидные процессы, -SH и -S-S-группы, малоновый диальдегид.

УДК 616.12-008.313.1-055.1-07

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРУКТУРЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ

С. А. Тихонова, О. В. Волковинская

С целью оценки взаимосвязи параметров вариабельности сердечного ритма, ЧСС и показателей структуры ЛЖ обследовано 260 мужчин 18–35 лет с высоким нормальным уровнем АД и первой степенью АГ. Концентрический тип изменений ЛЖ выявлен у лиц с наследственной отягощенностью по АГ и при вегетативных нарушениях регуляции деятельности сердца. Экцентрический тип чаще выявлялся у мужчин с избыточной массой тела, с нарушениями циркадианных индексов ЧСС и парасимпатических влияний на деятельность сердца.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, артериальная гипертензия, ремоделирование левого желудочка, молодой возраст.

УДК 617.735-007.281-06-07:611

РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭПИРЕТИНАЛЬНЫХ МЕМБРАН У БОЛЬНЫХ С РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИЕЙ

А. А. Путиенко

Изучено 30 эпиретинальных мембран, удаленных во время интравитреального вмешательства. Главенствующим типом клеток был пигментный эпителий, который трансформировался в веретенновидные пигментированные клетки, пигментные и беспигментные фибробластоподобные клетки и фибробласты. Показана четкая зависимость состава мембран от длительности отслойки сетчатки. У пациентов с отслойкой сетчатки до 1 мес (9 глаз) преобладали клеточные элементы и пигментные включения с почти полным отсутствием коллагена; от 1 до 3 мес (14 глаз) в мембранах наблюдалась сетчатая коллагеновая основа с клетками различного типа.

**Ключевые слова:** регматогенная отслойка сетчатки, интравитреальное вмешательство, эпиретинальные мембраны, гистологическое строение.

УДК 616.98-053.2/6

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ ЮГА УКРАИНЫ

Ю. П. Харченко, А. М. Михайлова, А. А. Проскура

Изучены клинико-эпидемиологические особенности инфекционного мононуклеоза у 160 детей Одессы и Одесской области. Выявлены изменения в сезонности заболевания, возрастном составе, тяжести течения, некоторых клинических и лабораторных показателей.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз (ИМ), Эпштейна-Барр вирусная инфекция (ЭБВИ), клиника, эпидемиология.



UDC 616.12-005.4:614.876 (477.41)  
PRODUCTION OF THE TUMOUR NECROSIS FACTOR  $\alpha$  IN THE LIQUIDATORS OF CONSEQUENCES OF THE CHERNOBYL NUCLEAR ACCIDENT WITH THE UNSTABLE FORM OF ISCHEMIC HEART DISEASE

O. V. Savelyeva, A. Ye. Polyakov, V. K. Napkhanyuk

The 102 liquidators of consequences of the Chernobyl Nuclear Accident with the unstable form of ischemic heart disease and 80 patients with the similar diagnosis which were not exposed to long influence of ionizing radiation in low doses were examined. Character of immune mechanisms of formation of development of the unstable forms of ischemic heart disease in the liquidators of consequences of the Chernobyl Nuclear Accident was authentic amplification of spontaneous TNF- $\alpha$  production and increase of its contents in circulating blood. Change of production of the TNF- $\alpha$  contents would play an important pathogenic role in formation of the unstable forms of ischemic heart disease.

**Key words:** ionizing radiation, ischemic heart disease, tumour necrosis factor- $\alpha$ .

UDC 616.155.194.8-053.2:615.739.13  
THE CONDITION OF THE LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT ENZYMES IN IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN

O. V. Zubarenko, K. O. Gurienko, N. G. Lotysh, N. V. Chekina

It is given the problem analysis of iron deficiency anemia (IDA), risk factors, POL processes, and the activity of antioxidant enzymes. 52 children with hypochromic IDA were examined.

It was stated that IDA is accompanied by hemic hypoxia and sideropeny by reducing contents of hemoglobin, quantity of erythrocytes and ferritin concentration, transferrin satiety with iron, oppression of the enzymes activity of antioxidant defense system. IDA increases POL processes.

**Key words:** anemia, children, antioxidant system.

UDC 616.831-005.1:616.13-007.64.  
PREVALENCE OF THE ANXIETY AND DEPRESSION DISORDERS AMONG PATIENTS WITH ANEURYSMAL INTRACRANIAL HAEMORRHAGES AND THEIR PREDICTION

A. S. Son, V. M. Hertsev

The prevalence of anxiety and depression disorders among patients after surgery (clipping) of aneurysmal intracranial haemorrhages in the long-term period was studied. The statistically significant discriminate equation, which helps in the acute stage of the disease to divide the patients in two groups, was proposed. The patients of the first group don't have any disorders, the patients of the second group have the anxiety and/or depression disorders in the long-term period of the disease.

**Key words:** anxiety, depression, intracranial aneurysms, prediction.

UDC 616.12-008.46-053.9  
THE ROLE OF CYTOKINE'S ACTIVATORS IN DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE IN GERIATRIC PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

L. A. Kovalevska

A comparative clinical study was conducted to evaluate the diagnostic and prognostic value of the activation of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor TNF $\alpha$ , interleukins 1 $\alpha$ : IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8) in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF) in geriatric patients with ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension. The findings suggest that the activation of cytokines (primarily TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2) plays an important role.

**Key words:** cytokines, chronic heart failure, geriatric patients, ischemic heart disease, arterial hypertension.

UDC 616.12-008.313.1-055.1-07  
THE RELATIONSHIP BETWEEN PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY, HEART RATE AND INDICES OF LEFT VENTRICLE STRUCTURE IN YOUNG MEN WITH HIGH NORMAL AND THE FIRST GRADE OF BLOOD PRESSURE ELEVATION

S. A. Tikhonova, O. V. Volkovinska

To estimate the relationship between parameters of heart rate variability, heart rate and indices of left ventricle structure 260 men 18–35 years old with high normal level of blood pressure and the 1<sup>st</sup> grade of hypertension were examined. Concentric type of left ventricle was revealed in persons with heredity predisposition to hypertension (88.7 %) and with autonomic nervous system disorders. Eccentric type of left ventricle was revealed in men with overweight (38.7 %) and with damages of circadian indices of heart rate and parasympathetic influence on heart activity.

**Key words:** heart rate variability, arterial hypertension, left ventricle remodelling, young age.

UDC 616-005.8:547.367:577.115.4  
TIOLDISULFID SYSTEM AND PEROXIDATION OF LIPIDS AT THE CRITICAL STATES

N. V. Kostyushova, L. V. Yurlova, I. I. Bokal, V. O. Ratushenko

At the critical states the TDS components are studied — protein and nonprotein -SH, -S-S-groups, detection which was carried out by the method of amperometric titrations. The POL analysis is conducted on MDA contents in blood serum. Monitoring of these analytics was carried out from the moment of receipt of patients in permanent establishment and up to the determined end of their disease. It is set, that depending on strongness of equilibrium shift in TDS and POL intensity it can be judged about the character of peroxide processes as well as to forecast the disease clinical course.

**Key words:** critical being, peroxidation processes, -SH and -S-S-groups, MDA.

UDC 616.98-053.2/6  
THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN IN THE SOUTH OF UKRAINE

Yu. P. Kharchenko, A. M. Mikhailova, G. O. Proskurina

The results of investigation of the clinical course of infectious mononucleosis in 160 children of Odessa and region were: changing of season case, age of patients, some clinical and laboratory data.

**Key words:** infectious mononucleosis (IM), Epstein-Barr virus infection (EBVI), clinical course, epidemiology.

UDC: 617.735-007.281-06-07:611  
RESULTS OF HISTOLOGICAL FINDINGS OF EPIRETINAL MEMBRANES IN PATIENTS WITH RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT, COMPLICATED BY PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY

O. O. Putienko

30 epiretinal membranes which were removed during vitrectomy were studied. In all cases the main cell type was retinal pigment epithelium which transformed into spineshaped pigment cells, pigment and without pigment fibroblastic cells and fibroblasts. Strong dependence between histological structure of membrane and duration of retinal detachment was shown. In patients with duration of retinal detachment less than 1 month (9 eyes), different kind of cells with extracellular pigment with almost full absence of collagen was found. In term from 1 to 3 month (14 eyes) in membranes was collagen net with different types of cells in equal amount both collagen and cells.

**Key words:** rhegmatogenous retinal detachment, vitrectomy, epiretinal membranes, histological structure.



УДК 616.366-002.43-085.24  
ГЛУТАРГИН — ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

О. С. Хухлина

У 152 больных неалкогольным стеатогепатитом изучена эффективность глутаргина в сравнении с комплексом традиционной метаболической терапии. Глутаргин способствует быстрому регрессу основных клинических и биохимических синдромов стеатогепатита, компенсации сахарного диабета благодаря липидкорректирующим свойствам, способности снижать степень инсулинорезистентности, восстанавливать функции эндотелия, тормозить прогрессирование фиброза печени.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет типа 2, инсулинорезистентность, соединительная ткань, глутаргин.

УДК 616.233-002-036.12-02:613.84  
ХРОНИЧЕСКИЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ КАК СЛЕДСТВИЕ КУРЕНИЯ

О. Б. Пикас, В. И. Петренко

Курение — основной фактор риска развития хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) и хронического бронхита (ХБ). Распространение ХБ находится в прямой зависимости от использования сигарет, а тяжесть его — от количества выкуренных сигарет. Смертность от ХБ не имеет тенденции к снижению. Сигаретный дым повреждает слизистую оболочку бронхов, содействует развитию бронхолегочной бактериальной инфекции в результате снижения местного иммунитета. Существует также сильная связь между хронической обструкцией дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивностью и курением сигарет.

**Ключевые слова:** курение, сигареты, хронический бронхит, обструктивные заболевания легких.

УДК 617-089.5:618.39-089.888.14  
ПРЕДУПРЕЖДАЮЩАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ИСКУССТВЕННОГО ПРЕРВЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

П. Н. Чуев, И. Л. Басенко, А. А. Буднюк, И. А. Галинский

Изучена эффективность различных вариантов предупреждающей анальгезии. Доказано, что тотальная внутривенная анестезия (диприван, фентанил) не предупреждает возникновения центральной сенситизации. Использование анальгина для предупреждающей анальгезии не обеспечивает снижения интраоперационной дозы фентанила. Доказано, что анальгин в послеоперационном периоде не обеспечивает адекватной анальгезии. Использование кеторолака для предупреждающей анальгезии предупреждает возникновение интра- и послеоперационной депрессии дыхания, а также обеспечивает адекватную интра- и послеоперационную анальгезию.

**Ключевые слова:** анестезия, предупреждающая анальгезия, беременность.

УДК [616.348-002.2+616.345]-08:615.849.11  
МЕСТО ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА СРЕДИ СОВРЕМЕННЫХ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Э. В. Бережная

На основании данных литературы и результатов собственных исследований обобщены последние данные о физиотерапевтических методах лечения хронической патологии толстой кишки. Особое внимание уделено клиническим экспериментальным данным о более широком использовании в колопроктологии электромагнитных волн миллиметрового диапазона (ЭМИ ММД). Приведены примеры эффективного применения ЭМИ ММД в гастроэнтерологии вообще и в колопроктологии в частности.

**Ключевые слова:** физиотерапия, электромагнитные волны миллиметрового диапазона нетепловой интенсивности, крайневысокочастотная терапия, микроволновая резонансная терапия, хронический неязвенный колит, синдром раздраженной кишки.

УДК 618.14-002-085  
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ ТОЛЩИНЫ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМИОЗОМ В СРАВНЕНИИ С ПАЦИЕНТАМИ С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

И. А. Судома

У пациенток с аденомиозом отмечается достоверно большая толщина эндометрия перед началом стимуляции, чем у больных с трубно-перитонеальным бесплодием; у женщин с комбинацией внутреннего и наружного эндометриоза старшего возраста, а также в третьей и последующих попытках ЭКО выявляется тенденция к уменьшению реакции эндометрия на стимуляцию. У больных с аденомиозом отмечаются особенности ультразвуковой семиотики эндометрия в ходе программ ЭКО (пограничная толщина в фазе десенситизации гипофиза, уменьшение реакции эндометрия на стимуляцию).

**Ключевые слова:** трансвагинальная эхография, толщина эндометрия, экстракорпоральное оплодотворение, аденомиоз.

УДК 612(470+571) (092)  
ЗНАЧЕНИЕ НАУЧНОГО НАСЛЕДСТВА И. М. СЕЧЕНОВА

Н. В. Община, А. А. Шандра

Основоположник отечественной физиологии И. М. Сеченов с 1871 по 1876 гг. жил и работал в Одессе. Его научное наследие — многочисленные научные труды по физиологии, в частности нейрофизиологии, физиологии труда, физиологии газообмена и др.

**Ключевые слова:** И. М. Сеченов, физиология.

УДК 616.314-089.23/477:614.32/25.008.5  
ЗАТРАТЫ РАБОЧЕГО ВРЕМЕНИ СТОМАТОЛОГА-ОРТОПЕДА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ КУЛЬТЫ ЗУБА ПОД НЕСЪЕМНЫЕ ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ АНКЕРНЫМИ ШТИФТАМИ

В. А. Лабунец, Т. В. Диева

Проведено 1473 хронометражных измерения клинического процесса восстановления 121 разрушенного зуба анкерными штифтами композитными материалами, которые осуществили 11 врачей у 42 больных. Установлена продолжительность данного вида ортопедической помощи, которая составила 66,09 мин на восстановление культи зуба одним анкером; 86,57 мин — двумя и 113,05 мин — тремя. Разработанные показатели могут быть использованы для учета затраченного врачебного труда при использовании данного вида ортопедической помощи.

**Ключевые слова:** анкерные штифты, хронометраж, норма времени.



UDC 616.223-002-036.12-02:613.84  
CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AS A CONSEQUENCE OF SMOKING

O. B. Pikas, V. I. Petrenko

Smoking is a principal risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and chronic obstructive bronchitis (COB). The occurrence of COB is in direct relation with the usage of cigarettes, while its severity depends upon the number of cigarettes smoked. The COB-associated mortality rate has no trend towards lowering. Cigarette smoke impairs bronchial mucosa, facilitates the development of bronchopulmonary bacterial infection because of declining local immunity. There is also a strong relation between chronic obstruction of the respiratory tract, bronchial hyperactivity and smoking.

**Key words:** smoking, cigarettes, chronic bronchitis, chronic obstructive diseases.

UDC 616.366-002.43-085.24  
GLUTARGIN IS AN EFFECTIVE MEAN OF THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF THE PROGRESSION OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O. S. Khukhlina

The efficiency of glutargin as compared to the complex of traditional metabolic therapy was examined in 152 patients with nonalcoholic steatohepatitis. Glutargin promotes the rapid regress of the basic clinical and biochemical syndromes of steatohepatitis, causes the diabetes mellitus compensation due to lipid corrective properties, ability to reduce the degree of insulin resistance, restore the endothelium functions, decrease of the liver fibrosis progression.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, connecting tissue, glutargin.

UDC [616.348-002.2+616.345]-08:615.849.11  
PLACE OF ELECTROMAGNETIC WAVES OF A MILLIMETRIC RANGE AMONG MODERN METHODS OF REGENERATIVE TREATMENT OF THE CHRONIC PATHOLOGY OF THE LARGE INTESTINE

E. V. Berezhna

On the basis of the literature findings and the results of own researches last data on physiotherapeutic methods of treatment of a chronic pathology of the large intestine are generalized. The special attention is given to clinical experimental data on wider usage of electromagnetic waves of a millimetric range in coloproctology, examples of effective utilization of the EMW MMD in gastroenterology in general and in the coloproctology in particular are resulted.

**Key words:** physiotherapy, electromagnetic waves of a millimetric range of non-thermal intensity, ultra-high-frequency magnetic field therapy, microwave resonant therapy, chronic nonulcerous colitis, irritable bowel syndrome.

UDC 617-089.5:618.39-089.888.14  
PREVENTIVE ANALGESIA IN ANESTHESIOLOGICAL SUPPLY IN ARTIFICIAL ABORTION

P. M. Chuev, I. L. Basenko, O. O. Budniuk, I. O. Galinsky

It is proved, that TIVA (diprivan, phentanyl) doesn't prevent beginning of the central sensitisation. Usage of analgin for the analgesia doesn't provide decreasing of intraoperation dosage of phentanyl. Usage of ketorolak for the preventive analgesia to prevent beginning intra- and postoperative breath depression, and also provide equivalent intra- and postoperative analgesia.

**Key words:** anesthesia, preventive analgesia, pregnancy.

UDC 612(470+571) (092)  
VALUE OF SCIENTIFIC INHERITANCE OF I. M. SECHENOV

N. V. Obschina, O. A. Shandra

The founder of home physiology I. M. Sechenov lived and worked in Odessa from 1871 to 1876. His scientific inheritance is numerous scientific labours on physiology, in particular neurophysiology, physiology of labour, physiology of gas metabolism and others.

**Key words:** I. M. Sechenov, physiology.

UDC 618.14-002-085  
ULTRASOUND MONITORING OF ENDOMETRIAL THICKNESS IN IVF PROGRAMS IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS IN COMPARISON WITH PATIENTS WITH TUBAL-PERITONEAL INFERTILITY

I. O. Sudoma

In patients with adenomyosis the endometrium before stimulation was thicker than in patients with tubal -peritoneal infertility, in women with combination of adenomyosis and endometriosis of older age and in the third and consecutive IVF programs the tendency to the less prominent endometrial growth during stimulation was seen. In patients with adenomyosis there are the peculiarities in sonographic endometrial semiotic in IVF programs (marginal endometrial thickness in the pituitary desensitization stage, decrease of endometrial reaction to stimulation).

**Key words:** transvaginal echography, endometrial thickness, IVF, adenomyosis.

UDC 616.314-089.23/477/:614.32/25.008.5  
THE EXPENDITURE OF LABOUR TIME OF DENTIST-ORTHOPEDIST ON RESTORATION OF DENTAL STUMP FOR FIXED DENTURES WITH ANCHOR SPRIGS

V. A. Labunets, T. V. Dieva

The 1473 chronometric measurements of clinical process of restoration of 121 destroyed teeth with anchor sprigs and composite materials by 11 dentists in 42 patients were held. The continuance of such type of orthopedic aid, which made up 66.09 min for restoration of dental stump with one anchor, 86.57 — with 2 anchors and 113.05 — with 3, was determined. The elaborated indices can be used for the calculation of expended doctor's labour for such kind of orthopedic aid.

**Key words:** anchor sprigs, time-study, standard time.





# 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 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чії імена були всесвітньо 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 чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та 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 року, 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.

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 або 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.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу

або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають 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», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «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.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтю.

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 має бути викладено 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 або 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 мети 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 слід використовувати Міжнародну систему 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 ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

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 кожен 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, слід повернути 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 CDR 5 — CDR 10. 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*





# 2006



## Січень Лютий Березень

Пн	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27
Вт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Ср	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29
Чт	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30
Пт	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Сб	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25
НД	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26

## Квітень Травень Червень

Пн	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Вт	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Ср	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Чт	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Пт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Сб	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
НД	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25

## Липень Серпень Вересень

Пн	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Вт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Ср	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Чт	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Пт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Сб	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
НД	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24

## Жовтень Листопад Грудень

Пн	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Вт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Ср	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Чт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Пт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Сб	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
НД	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ  
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ