

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (94) 2006



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

№ 2 (94) 2006

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24
(048) 728-54-58
(0482) 23-29-63
(048) 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: Весна
на Тилігульському лимані

Поліграфічні роботи

І. К. Каневський
Г. М. Гунько

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Підписано до друку 25.04.2006.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 19,0
Тираж 400. Зам. 814.

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

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ



Проблема

ПРАВО НА ЗДОРОВ'Я (ОХРАНУ ЗДОРОВ'Я):
ОБ'ЄМ, СМЕЖНІ СФЕРИ
В. Ф. Москаленко 4



Теорія та експеримент

ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ДІЯЛЬНІСТЬ НИРОК БІЛИХ ЩУРІВ
ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ІФОСФАМІДУ
А. І. Гоженко, М. В. Трусова 9

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ
МЕСНИ І L-КАРНІТИНУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ
ПРОТИПУХЛИННИМИ ПРЕПАРАТАМИ
О. В. Кузнєцова 12

ВПЛИВ НОВИХ ВІТЧИЗНЯНИХ АНАЛГЕТИКІВ
НА ВМІСТ СЕРОМУКОЇДІВ І СІАЛОВИХ КИСЛОТ
В УМОВАХ «АД'ЮВАНТНОГО» АРТРИТУ
О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур 17

ВПЛИВ КОМЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА АКТИВНІСТЬ
Na⁺, K-АТФ-ази З ПЛАЗМАТИЧНИХ НЕЙРОНАЛЬНИХ
МЕМБРАН ЩУРА
Т. І. Панова 19

ЗМІНИ ЧУТЛИВОСТІ ВЕНТРАЛЬНОГО ГІПОКАМПА ЩУРІВ,
ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВУ ТРАВМУ,
ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ВПЛИВУ ЕПІЛЕПТОГЕНІВ
О. В. Петелкакі, О. А. Шандра 22

ІММОБІЛІЗАЦІЯ АЛЕРГЕНІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ
ПОТЕНЦІЙНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ І ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ
І. І. Романовська, С. М. Пухлік, Б. М. Пухлік 25

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ТРАНСПОРТУ ГЛЮКОЗИ
В ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН
О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова 29

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ АНТИОКСИДАНТОВ
НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ПОКАЗАТЕЛИ РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ КРЫС-САМЦОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ
ПОСТУПЛЕНИИ КЛОПИРАЛИДА
Н. В. Шиш, В. Н. Бобырев 33



Одеса
Одеський медуніверситет
2006





КОРЕКЦІЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ПРИХОВАНИЙ РАННІЙ СИФІЛІС ПРЕПАРАТАМИ ПРО- І ПРЕБІОТИКІВ І. В. Ашаніна	37
МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ О. В. Беляков, В. Т. Селіваненко, П. П. Шипулін, О. В. Добруха, М. В. Руденко	39
ПАТОГЕНЕТИЧНА ДІЯ ПРЕПАРАТУ «АНТРАЛЬ» НА ПЕРЕБІГ ОБСТРУКТИВНОЇ НЕФРОПАТІЇ С. О. Борисов	41
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИХ АНЕМІЯХ У ДІТЕЙ К. О. Гурієнко	47
ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОСАТЕЛІТНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ ГЕНОТИПІВ ХВОРИХ ІЗ МІОМОЮ МАТКИ В. Г. Дубініна, В. П. Доменюк, Т. Г. Вербицька, В. В. Бубнов	50
ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО α_1 -МІКРОГЛОБУЛІНУ В МАТЕРИНСЬКІЙ СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ФОРМІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ВАГІТНОСТІ І. В. Каліновська	53
ОСОБЛИВОСТІ СЕЧОВИПУСКАННЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ Ф. І. Костєв, Р. Р. Антонів	55
ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПОРОДІЛЕЙ ІЗ НАБУТОЮ ФОРМОЮ ТРОМБОФІЛІЇ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ В. І. Лінніков, В. В. Євдокимова	59
РОЛЬ ЕНТЕРОГЕПАТИЧНОЇ ЦИРКУЛЯЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ О. Б. Макаренко	62
ДІАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ В. Ф. Нагорна, В. Г. Марічереда, Т. І. Пермінова	65
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ ОДИН І ТРИ МІСЯЦІ О. М. Пасько, М. І. Яблунчанський, О. В. Мартиненко	70
ЗНАЧЕННЯ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ І ПРОГЕСТЕРОНУ В ПРОГНОЗУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ — РЕЗУЛЬТАТИ ШЕСТИРІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ Е. В. Тарасовська, В. М. Соколов, В. В. Степула	74
ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОБАВКИ «ОСТЕОВИТ» Халед Абу Захра	77
ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯПОЛОГОВИХ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ Е. В. Шамік	80
ЕХОГРАФІЧНА КАРТИНА УРАЖЕННЯ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ ПРИ РІЗНИХ РІВНЯХ ХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ І ПЕРСПЕКТИВИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ С. В. Шпак	84
ТЕРАПЕВТИЧНЕ НАВЧАННЯ ХВОРИХ — ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД КОМПЛЕКСНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ І ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ О. Г. Юшковська	87





Соціальні проблеми охорони здоров'я

ДИНАМІКА ЕПІДЕМІОЛОГІЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО САРКОИДОЗУ
В РЕСПУБЛІКЕ БЕЛАРУСЬ

Г. Л. Бородина 95

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СИТУАЦІЯ З ТУБЕРКУЛЬОЗУ СЕРЕД СТУДЕНТІВ
ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ ОДЕСИ

О. К. Асмолов, Н. А. Герасимова, О. А. Бабуріна, І. М. Смольська 98



Професійна патологія

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ,
ЗМІН ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ Й ВМІСТУ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ
У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

О. М. Климова, Л. А. Дроздова 101



Огляд

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ
ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

І. М. Фуштей, С. Л. Подсевахіна, Н. П. Ратушняк, О. В. Ткаченко 105



Реферати

109

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 7 від 16.03.2006 р.

До відома авторів! Постановами Президії ВАК України від 9 червня 1999 р. № 1-05/7 та 8 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.





УДК 614.2:574.2:341

В. Ф. Москаленко

ПРАВО НА ЗДОРОВЬЕ (ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ): ОБЪЕМ, СМЕЖНЫЕ СФЕРЫ

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

В последние десятилетия четко прослеживается тенденция к расширению объема и сферы права на здоровье (охрану здоровья) — ПЗ/ПОЗ [1]. Прежде всего, это связано с глобальными процессами улучшения качества жизни, что напрямую зависит от экономического и социогуманитарного развития каждой конкретной страны, региона, континента.

В понятие ПЗ/ПОЗ все чаще включаются проблемы, так или иначе связанные со здоровьем: экология, среда обитания, жилищные и производственные условия, питание, образ жизни и т. д. Все эти факторы, без сомнения, влияют на здоровье, а иногда даже становятся решающими для состояния здоровья человека [2].

Выделяют пять основных причин, от которых зависит здоровье человека [3; 4]; их значимость находится в таком соотношении: медицинские — 10 %, экологические, наследственные, здоровый образ жизни — по 20 %, питание — 30 % (рис. 1).

Тем не менее, далеко не все эти факторы (элементы) следует относить к ПЗ/ПОЗ: во-первых, они не упоминаются в каких-либо официальных международных документах, касающихся ПЗ/ПОЗ, во-

вторых, исключение этих элементов из объема ПЗ/ПОЗ связано с тем, что многие из них уже защищены другими правами человека.

По мнению некоторых специалистов, понятие ПЗ/ПОЗ лишь тогда будет иметь более четкую структуру и объем, а главное — особую сферу применения, когда оно будет отделено от других экономических и социальных прав. Безусловно, возможно и даже неизбежно взаимное наложение этих понятий, т. е. «взаимопроникновение». К примеру, условия, обеспечивающие здоровье, часто являются условиями свободы от того, что наносит вред здоровью (насилие, пытки и т. д.). Скажем, свобода в широком смысле слова неразрывно связана с понятием психического

здоровья. Однако при этом (и это самое главное) должен оставаться какой-то четко сформулированный, имеющий определенные рамки (специальный) аспект здоровья, который и составляет отдельное и отличное от других право человека [5; 6].

Цель нашего исследования — попытаться обозначить границы, в рамках которых элементы, содержащиеся в других (в основном, экономических и социальных) правах человека, попадают под действие ПЗ/ПОЗ. Для решения этой задачи, с одной стороны, необходимо четко идентифицировать явления, которые уже защищены ПЗ/ПОЗ и другими правами человека, что возможно путем взаимоналожения различных прав, применительно к ПЗ/ПОЗ. С другой стороны, надо определить всю конфигурацию элементов, тесно связанных с этим понятием, но не относящихся к нему.

Можно выделить пять таких областей «взаимопроникновения», а именно: «жизнь» как основа всех прав человека, «физическая неприкосновенность и неприкосновенность частной жизни», «образование и информация», «питание, жилищные и индивидуальные производственные условия», «здоровая окружа-



Рис. 1. Основные факторы, определяющие состояние здоровья человека



ющая среда и экология». Графически это можно представить в виде схемы (рис. 2).

Как известно, «жизнь», «физическая неприкосновенность и неприкосновенность частной жизни» относятся к гражданским и политическим правам на жизнь, физическую неприкосновенность и неприкосновенность частной жизни. «Образование и информация» относятся к экономическому и социальному праву на образование, а также гражданскому и политическому праву на информацию. «Питание, жилищные и индивидуальные производственные условия», «здоровая окружающая среда и экология» принадлежат к экономическим и социальным правам на пищу, жилище, работу, защиту окружающей среды.

Вопросы взаимоналожения, «взаимопроникновения» указанных прав с ПЗ/ПОЗ можно объяснить, рассматривая аспекты защиты жизни индивидуума и ПЗ/ПОЗ. Жизнь — важнейшая и основополагающая ценность, поэтому право на жизнь обычно признается основным и самым важным из всех прав человека. Человеческая жизнь защищена правом на жизнь (ПЖ), что зафиксировано во всех основных международных документах по правам человека — как гражданских, так и политических [7–9].

Право на жизнь, прежде всего, включает в себя понятие защиты от убийства в широком смысле. В течение последних десятилетий сфера понимания и применения этого права постепенно была расширена до проблем защиты от недоедания, эпидемий, ядерной войны и др. [10].

Правомерно встает вопрос схожести и различия ПЖ и ПЗ/ПОЗ. Понятно, что ПЖ может рассматриваться в основном контексте жизнь/смерть, а ПЗ/ПОЗ, как правило, затрагивает вопросы, связанные с



Рис. 2. Соотношение ПЗ/ПОЗ с другими социальными, экономическими, гражданскими и политическими правами

проблемами, которые можно представить формулой: «здоровье — болезнь (инвалидность) — выздоровление — здоровье». Точнее можно сказать, что ПЖ имеет дело с понятиями абсолютными, а ПЗ/ПОЗ — с проблемами относительными, связанными с вопросами физического и психического благополучия человека.

Вместе с тем, оба эти права иногда фактически невозможно полностью отделить друг от друга, поскольку ПЗ/ПОЗ может относиться к такой ситуации, когда восстановление здоровья уже невозможно. Более того, оно может быть равнозначно понятию «смерть».

По мнению специалистов, абсолютное различие между этими правами человека априори может служить на практике помехой для анализа сфер их применения [11].

Как известно, во многих ситуациях понятие «жизнь»/«смерть» очень тесно связано с понятием «здоровье» (болезнь, инвалидность). Например, если человеку не смогли вовремя или квалифицированно оказать медицинскую помощь при дорожно-транспортной аварии, в результате чего он погиб, то очевидно, что его

здоровью нанесли ущерб. Тем не менее, защита от немотивированного убийства не может быть частью ПЗ/ПОЗ. С другой стороны, безусловно, ПЖ включает в себя и такие аспекты, которые одновременно входят в сферу применения ПЗ/ПОЗ, например, мероприятия, направленные на предотвращение младенческой смертности. Здесь ПЗ/ПОЗ и ПЖ в определенной степени пересекаются, обеспечивая одинаковую защиту в одних и тех же ситуациях [12].

Пересечение этих двух прав человека происходит и в таких важнейших вопросах, как защита от недоедания, эпидемий, различных природных и техногенных катастроф, снижение уровня младенческой смертности, увеличение средней продолжительности жизни и многое другое.

Еще в 60-е годы XX ст. Робинсон утверждал, что ПЖ не гарантирует того, что человек не умрет от недоедания (голода), простуды или недостаточной медицинской помощи [13]. Правда, с того времени объем ПЗ/ПОЗ заметно расширился.

Одна из задач ПЖ — снижение младенческой смертности и увеличение средней продолжительности жизни, что



зафиксировано в основных международных документах о правах человека.

Таким образом, между ПЖ и ПЗ/ПОЗ существует определенная взаимосвязь в вопросах обязательств по борьбе с эпидемиями, уменьшением младенческой смертности, а также по увеличению средней продолжительности жизни.

Здоровая окружающая среда и экология — следующий важный аспект, который в определенной степени попадает под защиту обоих прав в качестве охраны от загрязнения окружающей среды. Понимание того, что право на здоровую окружающую среду является особым правом человека, можно найти лишь в нескольких международных документах, в основном, регионального уровня. Право на чистую, здоровую окружающую среду как особое право еще не нашло своего окончательного места в международной системе прав человека. Возможно, это происходит потому, что проблему защиты человека от загрязнения окружающей среды часто пытаются решать, имея в виду прежде всего ПЖ и ПЗ/ПОЗ. Тем не менее, на уровне национального законодательства — Конституции страны — это право уже нашло свое достойное место.

Ряд статей международных документов, устанавливающих ПЗ/ПОЗ, включают в себя обязательства стран по поддержанию окружающей среды в надлежащем состоянии (в МПЭСКО, ст. 12, речь идет о «гигиене окружающей среды») [8]. Принято считать, что ПЗ/ПОЗ содержит лишь те экологические проблемы, которые влияют или могут повлиять на здоровье человека.

Таким образом, эти проблемы и вопросы попадают в ПЗ/ПОЗ только в том случае, когда здоровье человека находится под угрозой или уже подверглось негативному влиянию.

Достаточно своеобразно ПЖ пересекается с ПЗ/ПОЗ в сфере защиты окружающей среды в связи с использованием ядерного оружия. Защита от этих действий связана как с ПЖ, так и с ПЗ/ПОЗ.

Физическая неприкосновенность, как правило, попадает под защиту гражданского права от пыток, бесчеловечного, жестокого и унижительного обращения. Вопрос попадания защиты физической неприкосновенности человека в сферу применения ПЗ/ПОЗ достаточно сложен, но и важен. Скажем, в Конституции Италии понятие ПЗ/ПОЗ определено как право на доступ к службам медицинской помощи и, одновременно, как право на защиту человеческой неприкосновенности [14]. Сфера «взаимопроникновения» физической неприкосновенности и ПЗ/ПОЗ особенно четко корреспондирует в части защиты от пыток или запрещения медицинских экспериментов на человеке. Лишение заключенных медицинского ухода и другие подобные действия вполне сравнимы с такими поступками, как избиение, изнасилование, издевательство, лишение пищи и жилья. Кроме того, ПЗ/ПОЗ может также обеспечить дополнительную защиту в случае неудовлетворительных санитарных условий в тюрьмах. Существуют и другие ситуации, когда ПЗ/ПОЗ тесно связано с запретом бесчеловечного, жестокого обращения — само содержание под стражей оказывает, безусловно, отрицательное влияние на здоровье человека (заключенного).

Ст. 7 МПГПП запрещает проведение любых научных и медицинских экспериментов на человеке без его свободного согласия, что стало несомненным откликом на зверства нацистов в концентрационных лагерях в период Второй мировой войны. Правомерен вопрос, насколько ПЗ/ПОЗ рас-

пространяет подобные ограничения на медицинские и научные эксперименты, производимые без свободного согласия человека. Указанные эксперименты зачастую негативно влияют на здоровье, и поэтому абсолютно закономерно было бы считать свободу от нежелательных экспериментов частью ПЗ/ПОЗ. Тем не менее, доказательством этого тезиса не содержится в международных документах. Такая логика не нашла своего подтверждения, поскольку запрет на проведение экспериментов явился бы прямым вмешательством в отношения «врач/пациент», препятствующим адекватному решению основной задачи в сложнейшей проблеме лечения. Поэтому, находясь в сфере медицинской помощи и неся определенный риск негативного влияния на здоровье человека, экспериментальная медицина и защита от нее не относятся к изучаемой проблеме.

Запрет на вредные традиции обычно считают частью проблемы здоровья, особенно связанной с материнством и детством (ст. 24 КПП) [15]. В то же время, запрещение таких обычаев может рассматриваться как часть права на физическую неприкосновенность, особенно применительно к женщинам (ст. 7 МПГПП).

Достаточно ярким примером взаимопроникновения ПЗ/ПОЗ и ПЖ может служить проблема абортов, которая в правозащитном контексте очень сложна и противоречива. Понятно, что еще не родившийся ребенок априори обладает ПЖ. С другой стороны, необходимо понять, насколько женщина (родильница, роженица, мать) вправе распоряжаться своим телом и обладает ли она вытекающим отсюда правом на физическую неприкосновенность и личную жизнь. В такой непростой ситуации очень сложно сбалансировать права еще не родив-



шегося ребенка и матери, а также сделать необходимый и верный выбор.

Еще четче проявляется взаимопроникновение ПЖ и ПЗ/ПОЗ в ситуации, когда необходимо прерывание беременности по медицинским показаниям. Если здоровье и жизнь беременной женщины находятся под угрозой, то она имеет право на соответствующую медицинскую помощь, включая, в данном случае, аборт.

Право на медицинскую помощь включает и право на все услуги здравоохранения, в том числе на доступ к абарту и необходимым средствам. Контртезис намного шире: можно ли право на аборт на международном уровне рассматривать как ПЗ/ПОЗ? Тем не менее, ПЗ/ПОЗ обязывает национальное законодательство обеспечивать, чтобы аборты в тех странах, где они не запрещены, производились в условиях, безопасных для здоровья женщины.

Среднее (школьное) образование защищено экономическим и социальным правом на образование, что отражено во многих международных законодательных актах по правам человека. Между самим образованием, его уровнем и здоровьем человека существует тесная связь. Примером может служить неравнозначное использование информации, знаний о репродуктивном здоровье необразованных женщин (девочек) и женщин со средним образованием в различных странах, регионах и континентах. В ряде международных правовых актов ПЗ/ПОЗ четко обязывает правительства стран через соответствующие медицинские органы, службы и учреждения предоставлять населению информацию в области здравоохранения. Из вышесказанного следует вывод: ПЗ/ПОЗ тесно взаимосвязано с правом на образование в контексте специального образования, на-

правленного на сохранение здоровья.

Более сложным в контексте рассмотрения данного вопроса есть то обстоятельство, в какой степени ПЗ/ПОЗ вторгается в отношения «врач/пациент», каковы при этом вопросы долга, морали и правовых обязанностей.

В данном случае, по мнению специалистов, ПЗ/ПОЗ обладает «горизонтальным действием», где разрешаются все проблемы права пациента (больного) на получение полной и объективной информации о своем здоровье, опять таки, на основании ПЗ/ПОЗ.

Следующей темой является «взаимопроникновение» ПЗ/ПОЗ в область права на питание, жилище, труд. Известно, что бедность — бесспорный фактор, наносящий вред здоровью. Не случайно большинство самых важных международных документов последнего времени посвящено проблемам преодоления бедности как решающего фактора, определяющего качество жизни, здоровье, долголетие. Достойные условия жизни, включая удовлетворительное питание и жилье, а также возможность трудоустройства — основополагающие факторы для улучшения здоровья людей.

Современная медицина разделяет страны мира на условно «богатые» и «бедные», учитывая наличие специфических факторов риска и заболе-

ваний, характерных для этих двух групп (таблица).

В первой группе стран («бедные») на здоровье, среднюю продолжительность жизни влияет ряд негативных факторов (недостаточное питание, плохая вода, неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия и т. д.), в т. ч. и сама бедность. А инфекционные болезни, уровень которых достаточно высок, создают так называемый эффект «двойного бремени», что еще более отягощает параметры здоровья.

Прямо противоположная ситуация отмечается во второй группе стран («богатые»): достаточно высокий уровень благосостояния приводит к чрезмерному потреблению продуктов питания, ожирению, что при наличии полного «набора» вредных привычек, как оказывается, также отрицательно влияет на состояние здоровья.

В сферу применения ПЗ/ПОЗ входит доступ к чистой воде, удовлетворительные санитарные условия, наличие достаточного количества пищи надлежащего качества, профилактика профессиональных болезней и сохранение здоровой окружающей среды. Понятно, что некоторые из перечисленных элементов входят в другие экономические, социальные и культурные права. Отдельно следует сказать о праве на пищу и праве на труд. Кроме этого,

Таблица

Шкала факторов риска, характерных для условно «богатых» и «бедных» стран мира

Условно «бедные» страны	Условно «богатые» страны
Бедность	Нездоровое потребление
Недостаточное питание	Высокое артериальное давление
Опасная практика секса	Высокое содержание холестерина
Плохая вода	Чрезмерное потребление жиров, соли, сахара
Неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия	Курение
Недостаточность железа	Злоупотребление спиртным
Задымленность воздуха	Ожирение
Инфекционные болезни	



ПЗ/ПОЗ тесно связано с правом на жилище, хотя последнее затрагивает, несомненно, и другие вопросы.

Особое место занимает право на достаточное питание, что отражено во многих важнейших международных документах (ст. 24 КПР, ст. 12 КЛВФДОЖ, ст. 11, 12 МПЭСКП) [8; 15; 16]. Безусловно, обеспечение доступа к качественным продуктам питания входит в сферу применения ПЗ/ПОЗ. Отдельно существует право на пищу, ПЗ/ПОЗ, а также право на доступ к достаточному количеству и качеству продовольствия. Это означает, что для ПЗ важна не только сама доступность продовольствия, но и качество пищи, что оказывает опосредованное влияние на здоровье относительно полноценного развития, профилактики специфических болезней и даже отравлений.

Не подлежит дискуссии аксиома о взаимовлиянии наличия и качества жилья на здоровье человека. Более того, неудовлетворительные жилищные условия могут быть причиной многих заболеваний, а значит — нанести ущерб здоровью. Право на жилье, как и право на достаточное питание, независимо отражено в ст. 11 МПЭСКП. Факторами неудовлетворительного жилья являются шум, задымленность, загрязненность, незащищенность от негативных температурных факторов (жара/холод), отсутствие минимальных коммунальных услуг и т. д. Правда, ряд специалистов считают, что, несмотря на важность хороших жилищных условий для здоровья человека, включать эту проблему в сферу применения ПЗ/ПОЗ не целесообразно, признавая одновременно тесную взаимосвязь и важность ПЗ/ПОЗ и права на жилье.

Взаимосвязь ПЗ/ПОЗ с правом на труд (ПТ) можно подтвердить ст. 12 МПЭСКП, ко-

торая одновременно охватывает два важных аспекта — гигиену труда в промышленности и профилактику профессиональных заболеваний. В ст. 7 этого документа устанавливается право на безопасные и справедливые условия работы, что, несомненно, можно понимать как включение в ПТ профессиональной гигиены и профилактики профессиональных заболеваний. В этом контексте и проявляется связь ПЗ/ПОЗ и ПТ.

Обобщая вышеизложенное, можно выделить следующие элементы ПЗ/ПОЗ, одновременно относящиеся к сфере действия других прав человека. К первой категории основополагающих предпосылок здоровья относят здоровую окружающую среду и экологию, в т. ч. запрещение использования ядерного оружия; доступ к информации, связанной со здоровьем; доступность качественного и достаточного питания; обеспечение гигиены труда и профилактики профессиональных заболеваний в промышленности; мероприятия по борьбе с вредными обычаями; наличие в тюрьмах удовлетворительных санитарно-гигиенических и бытовых условий; защиту психического здоровья лиц, отбывающих тюремное наказание; меры по предотвращению абортов и обеспечение этой медицинской процедуры условиями, безопасными для здоровья.

К вопросам медицинской помощи и медицинского обслуживания (вторая категория) относят мероприятия по снижению уровня младенческой смертности и увеличению продолжительности жизни человека; профилактику, лечение и контроль над профессиональными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Москаленко В. Ф. Право на здоров'я (охорону здоров'я) в основних міжнародних нормативно-правових актах // Охорона здоров'я Ук-

раїни. — 2003. — № 2 (9). — С. 5-12.

2. Максимова Т. М. Современное состояние, тенденции и перспективы оценки здоровья населения. — М.: ПЕРСЭ, 2002. — 192 с.

3. Лисицин Ю. П. О Концепции стратегии охраны здоровья // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2003. — № 2. — С. 7-10.

4. Медик В. А., Юрбев В. К. Курс лекций по общественному здоровью и здравоохранению. Ч. I. Общественное здоровье. — М.: Медицина, 2001. — 200 с.

6. Jamar S. D. The international human right to health // Southern University Law Review. — 1994. — Vol. 22, N 1. — P. 2-67.

6. Москаленко В. Ф., Грузева Т. С. Право на психічне здоров'я у нормативно-правових актах міжнародного та національного рівнів // Психічне здоров'я. — 2004. — № 4 (5). — С. 4-9.

7. Загальна декларація прав людини. — К.: ОВ, 1998. — 8 с.

8. *Международные акты о правах человека: Сб. документов.* — М.: НОРМА-ИНФРА-М, 1998. — 784 с.

9. Москаленко В. Ф. Регламентация права на життя та права на здоров'я в Конституції України, її відповідність міжнародному законодавству: стан, проблеми та перспективи // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. — 2005. — № 1-2. — С. 23-32.

10. Gammie B. Human Right Implication of the Export of Banned Pesticides' // Seton Hall Law Review. — 1994. — Vol. 25. — P. 583-593.

11. *Тобес Бриджит.* Право на здоровье: теория и практика. — М.: Устойчивый мир, 2001. — 370 с.

12. Cancado Trindade A. A. The Contribution of international Human Rights Law to Environmental Protection, with Special Reference to Global Environmental Change // E. Brown Weiss, Environmental Change and International Law: New Challenges and Dimensions. — Tokyo: United Nations University Press, 1992. — P. 244-312.

13. *Robinson N.* The Universal Declaration of Human Rights. — New York: World Jewish Congress, 1958.

14. *Конституции государств Европейского Союза: Учеб. пособие.* — М.: ИНФРА-М-Норма, 1997. — 816 с.

15. *Конвенция о правах ребенка.* Принята Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций 20 ноября 1989 г. — Алматы: ЮНИСЕФ, 1997. — 52 с.

16. *Hindriks A. C., Toebes B. C. A.* Towards a Universal Definition of the Right to Health // *Medicine and Law.* — 1998. — Vol. 17, N 3. — P. 319-332.





УДК 615.1.015.154

А. І. Гоженко, М. В. Трусова

ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ДІЯЛЬНІСТЬ НИРОК БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ІФОСФАМІДУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Відомо, що побічним ефектом клінічного застосування цитостатика іфосфаміду є ушкодження епітелію канальцевого відділу нефрону [19]. Проте на фоні тривалого призначення препарату реєструються виражені структурно-функціональні ознаки ушкодження клубочків [17] і кровоносних судин нирки [12]. За даними клінічних спостережень, тривалий курс протиракової терапії необхідно супроводжувати моніторингом стану діяльності нирок пацієнтів [13]. Актуальність розробки методів корекції ренотоксичної дії іфосфаміду визнається більшістю дослідників [14; 16]. Водночас, результати експериментальних випробувань препаратів, спрямованих на зниження нефротоксичних властивостей іфосфаміду, доводять, що цей напрямок досліджень потребує більш глибокої розробки [14]. На нашу думку, з урахуванням особливостей патогенезу реальних дисфункцій, індукованих іфосфамідом [13], можна припустити, що комбіноване застосування з іфосфамідом новітнього вітчизняного фармакологічного препарату глутаргіну може бути цілком доцільним, оскільки його детоксикаційна дія та здатність нормалізувати внутрішньоорганний кровообіг доведена клінічними випробуваннями [5; 10].

Метою дослідження було вивчення нефропротекторних властивостей глутаргіну на фоні тривалого введення іфосфаміду білим щурам.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали та методи дослідження

В експерименті використовували безпородних білих щурів чоловічої статі з масою тіла 100–120 г. Тварин довільно ділили на 2 групи й утримували на стандартному раціоні. Щурам 1-ї групи (n=14) протягом 7 діб внутрішньоочередово вводили водний розчин іфосфаміду (виробництва фірми ASTA Medica AG, Німеччина) дозою 5 мг/100 г маси тіла. Тваринам 2-ї групи (n=12) іфосфамід вводили за означеною схемою, крім того, через 5 год після кожного введення іфосфаміду внутрішньоочередово вводили водний розчин глутаргіну (виробництва ФК «Здоров'я», Україна) дозою 4 мг/100 г маси тіла. Тваринам контрольної групи (n=15) щодня вводили воду, яка не містила фармакологіч-

них препаратів. Функціональний стан нирок тварин вивчали за умов індукованого діурезу відповідно до описаної в літературі методики [1]. З цією метою тваринам внутрішньошлунково вводили через металевий зонд воду об'ємом 5 % від маси тіла й утримували їх для збирання сечі на 2 год в обмінних клітках. Із експерименту тварин виводили шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією. Зібрану кров стабілізували гепарином, центрифугували 15 хв при 3000 об/хв, а отриману плазму крові відбирали для подальших досліджень. В отриманих зразках сечі та плазми крові визначали концентрацію креатиніну фотометричним методом у реакції з пікриновою кислотою [9] на спектрофотометрі СФ-46 (Росія), осмоляльність — криоскопічним методом на осмометрі 3D3 (США). Концентрацію білка в сечі визначали фотометрично в реакції з сульфосаліциловою кислотою [6]. Розрахункові параметри діяльності нирок обчислювали відповідно до описаних у літературі методів [1]. Показники екскреції нирками речовин, досліджуваних в експерименті, подаються в розрахунку на 100 г маси тіла тварин. Статис-



тичний аналіз отриманих даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента за традиційною методикою.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними таблиці можна зробити висновок, що введення іфосфаміду протягом 7 діб не спричинює суттєвих порушень функціонального стану нирок тварин. Проте реєструються певні зміни діяльності нирок у щурів, які отримували препарат. Зокрема, в усіх піддослідних групах, порівняно з контролем, спостерігається збільшення об'єму діурезу. Водночас показник концентрації білка в сечі щурів 1-ї та 2-ї груп суттєво не відрізняється від аналогічного параметра інтактних тварин, але виведення білка нирками було дещо більшим, ніж у контролі.

Відзначимо, що відбувається зменшення концентрації креатиніну в сечі, показників його екскреції, а також рівня концентраційного індексу креатиніну (співвідношення величин концентрації креатиніну в сечі й у плазмі крові) у тварин, які отримували іфосфамід. Не виявлено істотних міжгрупових відмінностей показників осмоляльності сечі, втім, темпи виведення осмотично активних речовин (ОАР) нирками щурів, які отримували іфосфамід, помірно зростають. Зазначимо, що комбіноване введення тваринам іфосфаміду і глутаргіну суттєво не впливає на такі параметри діяльності нирок, як об'єм діурезу, концентрація білка в сечі, абсолютні значення виведення нирками білка, осмоляльність сечі та ниркова екскреція ОАР порівняно з групою щурів, які отримували тільки іфосфамід. Проте

призначення глутаргіну сприяє нормалізації концентраційного індексу креатиніну, зростанню екскреції нітратів і запобігає зниженню швидкості клубочкової фільтрації. Також встановлено, що на фоні введення глутаргіну істотно зменшуються значення стандартизованих на 1 мл клубочкового фільтрату екскреції білка й ОАР. Таким чином, проведені дослідження функції нирок щурів в умовах водного навантаження довели, що 7-добове введення тваринам іфосфаміду спричинює помірні зміни показників функціонального стану нирок. Зокрема, надходження препарату до організму тварин спричиняє збільшення діурезу, вірогідне зменшення концентрації креатиніну в сечі й концентраційного індексу креатиніну.

Виходячи з того, що темпи реабсорбції креатиніну нефроцитами є дуже низькими [11], можна припустити, що отримані результати свідчать про те, що іфосфамід впливає на здатність канальцевого епітелію нефрону до всмоктування води. Патогенетичні механізми такого ефекта цитостатика потребують подальшого вивчення. Разом із тим, на нашу думку, вплив фармакологічного препарату на центральні механізми осморегуляції не слід вважати провідною ланкою його нефротропної дії. Підґрунтям для таких висновків є такі факти. Рівень осмоляльності сечі тварин, які отримували цитостатик, суттєво не відрізняється від аналогічного параметра в групі контрольних тварин, при тому, що значення осмоляльності сечі досліджуваних тварин є близькими до мінімальних граничних величин, які спостерігаються у щурів в умовах 5%-го водного навантаження [3]. Саме здатність епітелію дистального канальця до підтримання осмотичного градієнта між люмінальною та міжклітинною рідиною [18], а також адекватна

Таблиця

Вплив глутаргіну на функціональний стан нирок білих щурів в умовах тривалого введення іфосфаміду

Показники	Контроль, n=15	1-ша група, n=14	2-га група, n=12
Діурез, мл/(год·100 г м. т.)	1,8±0,1	2,3±0,1 P<0,05	2,3±0,2 P<0,05
Білок сечі, мг/л	27±2	30±4	30±3
Екскреція білка, мг/(год·100 г)	0,041±0,003	0,068±0,007 P<0,01	0,067±0,005 P<0,01
Креатинін сечі, мкмоль/л	1549±29	1008±17 P<0,01	1159±21 P<0,01
Екскреція креатиніну, мкмоль/(год·100 г)	2,9±0,2	2,3±0,3	2,3±0,3
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H ₂ O	102±4	96±7	103±5
Екскреція ОАР, мосмоль/(год·100 г)	0,17±0,03	0,22±0,04	0,23±0,03
Концентраційний індекс креатиніну	22,9±0,7	12,0±0,9 P<0,01	17,2±0,8 P<0,01
Кліренс креатиніну, мкл/хв	561±29	390±31 P<0,01	670±35 P<0,01
Екскреція білка на 1 мл клубочкового фільтрату, мг/мл	(1,4±0,2)·10 ⁻³	(2,5±0,4)·10 ⁻³ P<0,01	(1,7±0,5)·10 ⁻³
Екскреція ОАР на 1 мл клубочкового фільтрату, мосмоль/мл	(5,1±0,5)·10 ⁻³	(8,1±1,2)·10 ⁻³ P<0,01	(5,8±0,9)·10 ⁻³

Примітка. P — показник вірогідності розбіжностей порівняно з контролем; n — кількість спостережень.



реакція процесів секреції аргінін-вазопресину (АВП) у відповіді на гіперволемію і гіпоосмію [15] є одними з основних факторів, які забезпечують виведення з організму надлишків осмотично вільної рідини [3]. Тому, з нашої точки зору, припущення про прямий вплив іфосфаміду на секрецію АВП або зниження піддією препарату бар'єрних властивостей епітелію дистальних сегментів нефрону свідчать, що вони не є основними факторами виявлених ефектів. З другого боку, привертає увагу помітне зменшення швидкості клубочкової фільтрації та приріст абсолютних і стандартизованих на 1 мл фільтрату екскреції білка й ОАР у тварин, які зазнали дії тільки іфосфаміду. Проведені спостереження дають підставу дійти висновку про наявність ураження проксимального відділу нефрону внаслідок введення тваринам цитостатика.

Описані в літературі токсичні ефекти впливу іфосфаміду на епітелій проксимального каналця багато в чому збігаються з результатами власних досліджень. Зокрема, повідомляється, що ослаблення здатності нирок до утворення концентрованої сечі та збільшення ниркових втрат ОАР, як правило, виявляється у пацієнтів, що отримували іфосфамід на фоні яскравої маніфестації синдрому Фанконі [19]. Не можна виключати, що описані зміни нирок тварин, які отримували іфосфамід, є одним із закономірних проявів ренальних дисфункцій токсичного генезу, що можуть бути індуковані солями важких металів, фармакологічними препаратами тощо [4].

Ланцюжок подій, який зрештою спричинює розвиток ниркової недостатності, містить первинні токсичні ефекти на рівні проксимального сегмента нефрону, адаптивну реакцію зменшення швидкості клубочкової фільтрації під впливом

активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) [2] і структурно-функціональні зміни медулярної паренхіми нирок і ниркових кровоносних судин вторинного характеру, які розвиваються в умовах стійкої активації РАС [3; 7].

У свою чергу, оцінка нефропротекторних властивостей глутаргіну дозволяє стверджувати, що даний препарат сприяє нормалізації діяльності нирок тварин, які отримували іфосфамід. Враховуючи вищезазначене, головним, на нашу думку, є відсутність зменшення швидкості клубочкової фільтрації при комбінованому введенні препаратів. Крім того, застосування кліренс-методів демонструє такий важливий ефект дії глутаргіну, як відсутність зростання стандартизованої на 1 мл фільтрату екскреції білка й ОАР. За даними літератури, протеїнурія є важливим діагностичним і прогностичним критерієм перебігу ниркової недостатності [8]. Тому близькі до контрольних показників значення стандартизованої екскреції білка в групі тварин, які отримували іфосфамід і глутаргін, можна розглядати як один із важливих захисних ефектів глутаргіну. Додамо, що вірогідне збільшення концентраційного індексу креатиніну в 2-й групі щурів може свідчити про нормалізацію процесів реабсорбції рідини в каналцевому відділі нефрону. Результати досліджень підтверджують, що глутаргін є потужним цитопротектором, який забезпечує дезінтоксикацію організму і має вазодилаторні властивості [5].

Відомо також, що призначення глутаргіну хворим на гепатит різного генезу запобігає розвитку ішемії та колагеноутворенню, забезпечує відновлення функціонального стану ендотелію внутрішньоорганних кровоносних судин [10].

Сукупність даних літератури і власних спостережень дає підставу стверджувати,

що глутаргін слід розглядати як досить ефективний препарат, здатний забезпечувати не тільки гепатопротекторний ефект, але й підтримувати нормальне функціонування нирок в умовах надходження до організму речовин із вираженими нефротоксичними властивостями.

Висновки

1. Тривале введення іфосфаміду білим щурам призводить до помірних змін функціонального стану нирок, які полягають у зменшенні швидкості клубочкової фільтрації, концентраційного індексу креатиніну, зростанні протеїнурії, збільшенні стандартизованих на 1 мл фільтрату показників екскреції осмотично активних речовин і білка.

2. Комбіноване введення щурам іфосфаміду і глутаргіну демонструє виразний ренопротекторний ефект глутаргіну, оскільки даний препарат запобігає зменшенню швидкості клубочкової фільтрації, нормалізує стандартизовані показники екскреції осмотично активних речовин і білка, а також концентраційного індексу креатиніну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алтайс. кн. изд-во, 1972. — 199 с.
2. Возіанов О. Ф., Гоженко А. І., Федорук О. С. Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. — 375 с.
3. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук. — Черновцы, 1987. — 368 с.
4. Методы изучения почек при токсиколого-гигиенических исследованиях: Метод. указания / А. И. Гоженко, А. М. Войтенко, А. Л. Кухарчук и др. — Одесса: ВНИИ гигиены водного транспорта МЗ СССР, 1991. — 23 с.
5. Меркулова Ю. В., Гомон О. Н., Чайка Л. А. Глутаргін — нові принципи фармакотерапії захворювань печінки: 36. наук. праць наук.-практ. конф. — Харків, 2003. — С. 7-9.



6. Михеева А. И., Богодарова И. А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лаб. дело. — 1969. — № 7. — С. 441-442

7. Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є. Тубуло-інтерстиціальний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.

8. Ратнер М. Я., Серов В. В., Томила Н. А. Ренальные дисфункции. — М.: Медицина, 1977. — 296 с.

9. Рябов С. И., Наточин Ю. В., Бондаренко Б. Б. Диагностика болезней почек. — Л.: Медицина, 1979. — 256 с.

10. Хухлина О. С. Зміни показників сполучної тканини у хворих на стеатогепатит алкогольного та неалкогольного генезу та їх корекція глутаргіном // Лікар. справа. — 2004. — № 7. — С. 25-28.

11. Шюк О. Функциональное исследование почек. — Прага: Авиценум, 1981. — 463 с.

12. Severe, irreversible renal failure after ifosfamide treatment. A clinicopathologic report of two patients / J. S. Berns, A. Haghghat, A. Staddon et al. // Cancer. — 1995. — Vol. 76, N 3. — P. 497-500.

13. Ifosfamide nephrotoxicity: limited influence of metabolism and mode of administration during repeated therapy in paediatrics / A. V. Boddy, M. English, A. D. Pearson et al. // Eur. J. Cancer. — 1996. — Vol. 32A, N 7. — P. 1179-1184.

14. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity / C. Bokemeyer, L. M. Fels, T. Dunn et al. // Br. J. Cancer. — 1996. — Vol. 74, N 12. — P. 2036-2041.

15. Aquaporins in the Kidney: From Molecules to Medicine / S. Nielsen, J. Frøkiær, D. Marples et al. // Physiol.

Rev. — 2002. — Vol. 82, N 1. — P. 205-244.

16. Nissim I., Weinberg J. M. Glycine attenuates Fanconi syndrome induced by maleate or ifosfamide in rats // Kidney Int. — 1996. — Vol. 49, N 3. — P. 684-695.

17. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children / V. K. Prasad, I. J. Lewis, S. R. Aparicio et al. // Med. Pediatr. Oncol. — 1996. — Vol. 27, N 3. — P. 149-155.

18. Reilly R. F., Ellison D. H. Mammalian Distal Tubule: Physiology, Pathophysiology, and Molecular Anatomy // Physiol. Rev. — 2000. — Vol. 80, N 1. — P. 277-313.

19. Concentrating capacity in ifosfamide-induced severe renal dysfunction / R. Rossi, A. Godde, A. Kleinebrand et al. // Ren. Fail. — 1995. — Vol. 17, N 5. — P. 551-557.

УДК 616.3:502.55:620.26+557.146.1

О. В. Кузнєцова

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕСНИ І L-КАРНІТИНУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ ПРОТИПУХЛИННИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Одеський державний медичний університет

Однією з особливостей застосування різних Протоколів із лікування онкологічних хворих є розвиток побічних ефектів, які знижують ефективність протипухлинної терапії [1–3]. Наводяться дані про розвиток небажаних ефектів із боку соматичної та вегетативної нервової систем, систем крові, травлення, кровообігу й інших систем організму, нейропсихічних розладів і когнітивних порушень у пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом (таксоллом) і препаратами платини як у режимах монотерапії, так і в комбінаціях з іншими протипухлинними пре-

паратами [4; 5]. Нами було показано розвиток нейротоксичності за експериментальних умов при застосуванні протипухлинних препаратів таксоллу, цисплатини та вінкристину, що проявлялося формуванням у тварин поведінкових, рухових та електрофізіологічних порушень [6].

Для ефективного проведення тривалих курсів протипухлинного лікування та хіміотерапії, а також для запобігання розвитку побічних ефектів і пошуку нових режимів та схем протипухлинного лікування ми провели низку експериментальних досліджень із суміс-

ним введенням таксоллу, цисплатини та вінкристину з препаратом месна, який має уропротективні властивості, а також L-карнітином, якому притаманні нейропротекторні ефекти [7–9].

Метою даної роботи є дослідження впливу месни та L-карнітину на прояви нейротоксичності, індуковані за експериментальних умов таксоллом, цисплатиною та вінкристином.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані за умов хронічного експерименту на 220



щурах лінії Вістар. Тваринам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах із природною 12-годинною зміною світла та темряви. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням правил, які передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Щурам внутрішньоочеревинно (в/очер) вводили таксол (Т): "Bristol Arzneimittel GmbH", Німеччина, 2,5 і 5,0 мг/кг; цисплатину (ЦП): "Arzneimittel GmbH", Німеччина, 1,5 і 2,0 мг/кг; вінкристину сульфат (ВК): "Biosyn Arzneimittel GmbH", Німеччина, 1,0 і 2,0 мг/кг; месну (МН): "ASTA Medica AG", Німеччина, 2,0 г/кг та L-карнітин (L-K): "Sigma", США, 100 мг/кг. При визначенні дози Т, ЦП і ВК виходили з показаних у роботі [6] даних про дозозалежні ефекти формування нейротоксичності в разі введення вказаних препаратів. Таксол вводили у готовій формі 10 діб протягом 3 тиж (з понеділка по п'ятницю по одній ін'єкції на добу), ВК (розчиняли у 0,5%-му розчині метоцелю) та ЦП (розчиняли *ex tempore* в розчині сольотолу/пропандіолу у співвідношенні 3:1) — 8 діб протягом 3 тиж (з понеділка по четвер по одній ін'єкції на добу).

Виділяли такі групи спостережень: 1) контрольна група щурів; 2) Т (2,5 мг/кг); 3) Т (5,0 мг/кг); 4) ЦП (1,5 мг/кг); 5) ЦП (2,0 мг/кг); 6) ВК (1,0 мг/кг); 7) ВК (2,0 мг/кг); 8) МН (2,0 г/кг); 9) МН (2,0 г/кг) + Т (2,5 мг/кг); 10) МН (2,0 г/кг) + Т (5,0 мг/кг); 11) МН (2,0 г/кг) + ЦП (1,5 мг/кг); 12) МН (2,0 г/кг) + ЦП (2,0 мг/кг); 13) МН (2,0 г/кг) + ВК (2,5 мг/кг); 14) МН (2,0 г/кг) + ВК (5,0 мг/кг); 15) L-K (100 мг/кг); 16) L-K (100 мг/кг) + Т (2,5 мг/кг); 17) L-K (100 мг/кг) + Т (5,0 мг/кг); 18) L-K (100 мг/кг) + ЦП (1,5 мг/кг); 19) L-K (100 мг/кг) + ЦП (2,0 мг/кг); 20) L-K (100 мг/кг) + ВК (2,5 мг/кг);

21) L-K (100 мг/кг) + ВК (5,0 мг/кг). При сумісному вживанні МН і L-K із Т, ЦП і ВК введення МН і L-K здійснювали за 30 хв до застосування хіміопрепаратів.

Кожна експериментальна група включала по 10 щурів. Контрольними (n=20) були тварини, яким за аналогічних умов вводили метоцель. Результати введення препаратів оцінювали за динамікою відповідних показників на 7-му, 14-ту та 21-шу добу дослідів.

Прояви нейротоксичності оцінювали у щурів за такими показниками: за зміною маси тіла, рівнем моторної активності у «відкритому полі», тесті «обертаючого стрижня» та швидкості проведення збудження (ШПЗ) по нервовому волокну. Докладніше особливості вказаних методик викладено в роботі [6].

Отримані дані обчислювали за допомогою програми статистичного аналізу "Statgraph" із застосуванням тестів ANOVA і Ньюмана — Кулза та Крушкала — Валіса; $P < 0,05$ обирали як критерій вірогідності.

Результати дослідження та їх обговорення

Введення Т викликало зменшення кількості пересічених квадратів, починаючи з 7-ї доби дослідів, у середньому на 38–43 % порівняно з відповідними даними у щурів контрольної групи ($P < 0,05$). Величини досліджуваних показників після введення ЦП та ВК при дослідженні на 7-му добу також були суттєво меншими порівняно з аналогічними даними у щурів контрольної групи ($P < 0,05$) (табл. 1). При подальшому спостереженні впродовж 14-ї та 21-ї доби зазначена тенденція щодо редукції показників горизонтальної рухової активності у щурів, яким було введено Т, ЦП і ВК, посилювалася ($P < 0,05$). За умов сумісного введення МН із Т, ЦП і ВК величини досліджуваних показників горизонтальної

рухової активності щурів не зменшувалися, а залишалися на рівні, зафіксованому на 7-му добу дослідів. Відсутність тенденції щодо суттєвого зменшення показників горизонтальної рухової активності була відзначена в групах щурів, яким сумісно вводили L-K із Т, ЦП і ВК (див. табл. 1).

Кількість вертикальних стійок у щурів внаслідок введення їм вказаних протипухлинних препаратів також значно зменшувалася впродовж усього терміну спостереження відповідно до таких даних у щурів контрольної групи ($P < 0,05$). У разі сумісного введення щурам МН із Т, ЦП і ВК та L-K із Т, ЦП і ВК досліджувані показники залишалися на рівні, визначеному на 7-му добу спостереження (табл. 2).

Після введення Т у щурів тривало зниження маси тіла, починаючи з 7-ї доби дослідів, в середньому на 10–15 % порівняно з такими даними до початку дослідів ($P < 0,05$). Досліджувані показники у щурів, яким вводили Т, ЦП і ВК, на 14-й і 21-й добі також були значно нижчими порівняно з відповідними даними до початку дослідів ($P < 0,05$). За умов сумісного введення МН із Т, ЦП і ВК показники маси тіла щурів, починаючи з 14-ї доби спостереження, не мали суттєвих розбіжностей з аналогічними даними до початку дослідів, а на 21-й добі ці показники під впливом МН мали тенденцію до збільшення порівняно з відповідними даними у щурів на 14-й добі спостереження (табл. 3). Слід відмітити аналогічну спрямованість ефектів L-K стосовно зміни показників маси тіла щурів при введенні Т, ЦП і ВК.

Отримані дані стосовно зміни м'язового тону у щурів після введення протипухлинних препаратів свідчать, що вже на 7-й добі дослідів щури, яким вводили Т, ЦП та ВК, утримувалися на обертаючому стрижні значно менший час



Таблиця 1

Вплив сумісного введення месни та L-карнітину з таксоллом, цисплатиною та вінкристином на показники горизонтальної рухової активності щурів у тесті «відкрите поле» (з 2-ї по 21-шу добу, n=10)

Досліджувані групи	Доза препарату, мг/кг	Горизонтальна рухова активність щурів, M±m, кількість квадратів		
		До початку лікування	7-ма доба досліджу	14-та доба досліджу
1. Контроль		24,1±1,8	21,9±2,0	20,7±1,8
2. Т	1,25	23,7±2,0	18,8±1,8	14,2±1,9
3. Т	2,5	20,1±2,1	13,1±1,9	10,2±2,1
4. Т	5,0	22,2±1,9	12,8±1,7	10,0±2,0
5. ЦП	1,0	23,3±1,7	18,9±1,9	13,5±1,9
6. ЦП	1,5	22,8±1,8	16,7±1,8	13,1±2,2
7. ЦП	5,0	22,6±2,0	12,4±1,9	10,6±1,8
8. ВК	0,5	25,1±2,0	18,55±2,00	13,6±2,0
9. ВК	1,0	23,7±1,9	14,1±2,1	11,3±1,7
10. ВК	2,0	24,0±1,8	12,1±1,7	10,0±1,7
11. МН		25,0±2,0	22,2±2,2	21,4±1,9
12. МН+Т	2,5	23,0±1,7	17,0±2,1	16,0±2,0
13. МН+Т	5,0	22,0±2,1	16,0±1,9	14,0±2,1
14. МН+ЦП	1,5	20,0±2,0	17,0±1,8	15,0±1,8
15. МН+ЦП	5,0	22,0±1,8	18,0±2,2	13,0±1,7
16. МН+ВК	1,0	24,0±1,9	19,0±1,7	17,0±2,0
17. МН+ВК	2,0	23,0±1,7	16,0±2,0	14,0±1,8
18. L-K		24,4±2,0	23,0±1,9	22,0±2,1
19. L-K+Т	2,5	22,0±2,1	17,0±2,2	16,0±1,7
20. L-K+Т	5,0	23,0±2,0	15,0±1,8	13,0±1,9
21. L-K+ЦП	1,5	21,0±1,9	18,0±1,9	16,0±2,0
22. L-K+ЦП	5,0	22,0±1,9	17,0±1,7	13,0±2,2
23. L-K+ВК	1,0	24,0±2,0	20,0±2,1	18,0±2,1
24. L-K+ВК	2,0	23,0±1,7	16,0±2,0	15,0±1,7

Таблиця 2

Вплив сумісного введення месни та L-карнітину з таксоллом, цисплатиною та вінкристином на показники вертикальної рухової активності щурів у тесті «відкрите поле» (з 2-ї по 21-шу добу, n=10)

Досліджувані групи	Доза препарату, мг/кг	Вертикальна рухова активність щурів, M±m, кількість вертикальних стійок		
		До початку лікування	7-ма доба досліджу	14-та доба досліджу
1. Контроль		4,5±0,4	4,0±0,3	3,5±0,3
2. Т	1,25	4,1±0,5	3,6±0,6	3,0±0,5
3. Т	2,5	4,1±0,7	3,3±0,6	2,5±0,6
4. Т	5,0	4,0±0,3	2,4±0,4	2,0±0,7
5. ЦП	1,0	3,7±0,6	3,8±0,5	3,25±0,60
6. ЦП	1,5	4,2±0,3	3,3±0,3	3,0±0,6
7. ЦП	5,0	3,85±0,60	2,9±0,6	2,55±0,30
8. ВК	0,5	3,7±0,6	2,9±0,5	2,7±0,6
9. ВК	1,0	3,4±0,7	3,1±0,4	2,9±0,5
10. ВК	2,0	3,9±0,4	2,6±0,7	2,6±0,6
11. МН		4,3±0,5	4,0±0,5	3,7±0,3
12. МН+Т	2,5	4,0±0,3	3,6±0,3	3,0±0,5
13. МН+Т	5,0	4,2±0,7	3,1±0,4	2,7±0,4
14. МН+ЦП	1,5	4,2±0,3	3,5±0,4	3,0±0,6
15. МН+ЦП	5,0	4,1±0,6	3,2±0,6	2,6±0,3
16. МН+ВК	1,0	3,5±0,5	3,2±0,5	3,0±0,6
17. МН+ВК	2,0	3,8±0,4	2,9±0,3	2,8±0,4
18. L-K		4,5±0,4	4,1±0,6	3,5±0,7
19. L-K+Т	2,5	4,0±0,7	3,6±0,5	3,0±0,5
20. L-K+Т	5,0	4,0±0,3	3,4±0,4	3,11±0,30
21. L-K+ЦП	1,5	4,1±0,6	3,5±0,7	2,9±0,6
22. L-K+ЦП	5,0	4,0±0,4	3,5±0,5	3,2±0,4
23. L-K+ВК	1,0	3,6±0,5	3,3±0,3	3,1±0,7
24. L-K+ВК	2,0	4,0±0,6	3,1±0,6	3,0±0,5

порівняно з аналогічними даними до початку дослідів ($P<0,05$). Решта спостережень свідчать про значне зниження м'язового тону у щурів після введення їм усіх досліджуваних препаратів у всіх застосованих дозах протягом трьох тижнів. Після сумісного введення МН із Т, ЦП і ВК досліджувані показники у щурів, починаючи з 14-ї доби спостереження, не мали суттєвих розбіжностей з аналогічними даними до початку дослідів. На 21-й добі дослідів показники зміни м'язового тону під впливом МН виявляли тенденцію до збільшення порівняно з відповідними дани-

ми у щурів на 14-й добі спостереження. Таку ж спрямованість мали ефекти L-K стосовно зміни досліджуваних показників у щурів при введенні Т, ЦП і ВК (табл. 4).

Показники ШПЗ у групах щурів, яким вводили Т, ЦП і ВК, були значно меншими, починаючи з 14-ї доби спостереження, порівняно з даними до початку досліджень і зберігалися до 21-ї доби досліджу ($P<0,05$). За умов сумісного введення щурам МН із Т, ЦП і ВК та L-K із Т, ЦП і ВК досліджувані показники ШПЗ мали тенденцію до зростання (табл. 5). Слід відзначити більш виражену ефективність L-K порівняно

з МН стосовно нормалізації показників ШПЗ.

Отже, отримані дані є важливими з точки зору двох основних експериментально-клінічних аспектів. По-перше, ми знову підтвердили показане раніше системне формування нейротоксичності у щурів внаслідок тривалого введення їм протипухлинних препаратів [6]. При цьому нейротоксична дія вказаних препаратів, яка проявляється зменшенням маси тіла щурів, показників м'язового тону, рухової активності та ШПЗ по хвостовому нерву, зменшується: $T > BK > ЦП$. По-друге (на нашу думку, це є основним ре-



Таблиця 3

Вплив сумісного введення месни та L-карнітину з таксоллом, цисплатиною та вінкристином на динаміку зміни маси тіла щурів упродовж експерименту (з 2-ї по 21-шу добу, n=10)

Досліджувані групи	Дози препарату, мг/кг	Маса тіла щурів, М±m, г		
		До початку лікування	7-ма доба досліджу	14-та доба досліджу
1. Контроль		188±10	193±11	195±20
2. Т	1,25	194±15	177±13	170±13
3. Т	2,5	190±12	172±12	166±10
4. Т	5,0	195±13	170±10	165±15
5. ЦП	1,0	199±14	192±10	184±11
6. ЦП	1,5	200±11	192±15	185±12
7. ЦП	5,0	192±10	188±13	180±14
8. ВК	0,5	194±10	178±10	172±10
9. ВК	1,0	196±10	179±11	174±13
10. ВК	2,0	196±13	174±12	170±12
11. МН		190±14	193±13	196±11
12. МН+Т	2,5	191±10	172±10	170±14
13. МН+Т	5,0	195±15	170±10	168±11
14. МН+ЦП	1,5	198±11	191±14	187±12
15. МН+ЦП	5,0	196±14	187±10	181±12
16. МН+ВК	1,0	197±10	181±11	180±10
17. МН+ВК	2,0	196±10	177±14	176±13
18. L-K		189±14	192±13	197±15
19. L-K+Т	2,5	190±13	173±15	171±11
20. L-K+Т	5,0	195±14	169±12	168±15
21. L-K+ЦП	1,5	197±15	190±11	186±12
22. L-K+ЦП	5,0	198±14	187±14	181±14
23. L-K+ВК	1,0	198±12	182±10	181±11
24. L-K+ВК	2,0	197±13	175±13	176±10

Таблиця 4

Вплив сумісного введення месни та L-карнітину з таксоллом, цисплатиною та вінкристином на динаміку зміни показників м'язового тонушу щурів у тесті на обертаючому стрижні впродовж експерименту (з 2-ї по 21-шу добу, n=10)

Досліджувані групи	Дози препарату, мг/кг	М'язовий тонус щурів, М±m, М-відповідь		
		До початку лікування	7-ма доба досліджу	14-та доба досліджу
1. Контроль		37,0±1,7	39,00±1,65	41,0±1,9
2. Т	1,25	37,5±1,8	32,0±1,9	30,0±1,7
3. Т	2,5	36,00±1,65	26,00±1,85	20,00±1,65
4. Т	5,0	35,0±1,9	21,0±1,7	15,0±1,8
5. ЦП	1,0	38,00±1,75	30,0±1,6	27,00±1,75
6. ЦП	1,5	38,3±1,8	31,0±1,8	24,00±1,85
7. ЦП	5,0	36,7±1,6	27,00±1,85	19,0±1,8
8. ВК	0,5	37,4±1,7	32,00±1,75	27,00±1,65
9. ВК	1,0	36,00±1,85	29,0±1,9	22,0±1,9
10. ВК	2,0	37,0±1,9	22,88±1,65	16,0±1,7
11. МН		36,00±1,65	38,00±1,75	39,00±1,85
12. МН+Т	2,5	36,0±1,8	26,0±1,8	25,0±1,6
13. МН+Т	5,0	35,00±1,75	21,00±1,75	20,0±1,8
14. МН+ЦП	1,5	38,00±1,85	30,0±1,7	23,0±1,8
15. МН+ЦП	5,0	37,0±1,6	26,0±1,6	20,00±1,75
16. МН+ВК	1,0	38,0±1,8	30,00±1,85	22,00±1,65
17. МН+ВК	2,0	37,0±1,7	24,00±1,65	18,0±1,7
18. L-K		37,00±1,85	36,0±1,8	37,0±1,9
19. L-K+Т	2,5	35,0±1,8	28,0±1,7	25,0±1,8
20. L-K+Т	5,0	35,00±1,75	23,0±1,8	21,00±1,85
21. L-K+ЦП	1,5	36,0±1,8	31,0±1,9	24,00±1,75
22. L-K+ЦП	5,0	37,00±1,65	27,0±1,8	21,0±1,8
23. L-K+ВК	1,0	36,0±1,7	31,0±1,6	25,0±1,7
24. L-K+ВК	2,0	36,0±1,6	26,0±1,7	21,0±1,6

зультатом проведених експериментальних спостережень), нами показані нейропротекторні властивості двох сполук — МН і L-K — за умов їх сумісного введення зі вказаними протипухлинними препаратами. Нейропротекторні властивості МН і L-K виявлялися за побіганням подальшого зменшення маси тіла щурів, показників м'язового тонушу, рухової активності та ШПЗ по хвостовому нерву, а також наявною тенденцією стосовно відновлення вказаних показників нейротоксичності у щурів. Отримані дані підтверджуються результатами досліджень *in vitro*, які показали інактивацію нейротоксичних ефектів сполук платини за допомогою МН на злоскісних клітинах гліоми

[10]. Аналогічні цьому дані були отримані за клінічних умов: у хворих із IV стадією злоскісної змішаної муллієвської пухлини яєчників при комбінованому введенні месни з карбоплатиною, іфосфамідом і ЦП суттєво збільшився термін життя [11]. Додаткове введення месни покращило результати лікування іфосфамідом і препаратами платини у хворих із розповсюдженим недрібноклітинним раком легень [12].

Стосовно іншої сполуки, яка виявляла нейропротекторні властивості за умов проведених спостережень, — L-K, слід вказати, що ці дані також певною мірою узгоджуються з результатами досліджень, у яких L-K виявляв захисну дію в експерименті, захищаючи мітохондрії, видаляючи токсичні ацили з ксенобіотиків [8; 13; 14] та зменшуючи проліферацію ниркових мезангіальних клітин людини і продукцію мезангіального матриксу [15], а також в клінічних умовах у пацієнтів із нейротоксичними ураженнями [16] та з таксол- і цисплатина-спричиненими нейропатіями, що розвинулися у пацієнтів унаслідок тривалого курсу хіміотерапії [9].

Звертає на себе увагу при близна однаковість вираженості нейропротекторних властивостей МН і L-K, окрім дослідів із визначення показників ШПЗ, в яких тенденцію до більш вираженої ефективності виявляв L-K, а також початок їх дії в інтервалі часу між 7-ю

перименті, захищаючи мітохондрії, видаляючи токсичні ацили з ксенобіотиків [8; 13; 14] та зменшуючи проліферацію ниркових мезангіальних клітин людини і продукцію мезангіального матриксу [15], а також в клінічних умовах у пацієнтів із нейротоксичними ураженнями [16] та з таксол- і цисплатина-спричиненими нейропатіями, що розвинулися у пацієнтів унаслідок тривалого курсу хіміотерапії [9].



Вплив сумісного введення месни та L-карнітину з таксоллом, цисплатиною та вінкристином на динаміку зміни показників ШПЗ по хвостовому нерву щурів упродовж експерименту (з 2-ї до 21-ї доби, n=10)

Досліджувані групи	Доза препарату, мг/кг	Швидкість проведення збудження, М±т, м/с			
		До початку лікування	7-ма доба досліджу	14-та доба досліджу	21-ша доба досліджу
1. Контроль, n=20		29,0±1,8	27,0±1,7	28,5±2,1	26,0±1,9
2. Т	2,5	29,5±2,1	27,0±1,9	25,0±1,6	20,0±1,5**
3. Т	5,0	31,0±2,0	25,0±1,7*	20,6±1,8**	17,0±1,7***
4. ЦП	1,5	29,0±2,0	28,2±1,9	24,0±1,7	18,0±1,6***
5. ЦП	5,0	28,5±1,9	27,0±2,1	20,1±1,7**	17,0±1,7***
6. ВК	1,0	30,5±2,0	29,0±1,9	27,0±1,8	24,0±1,6*
7. ВК	2,0	29,5±1,9	25,0±1,6	21,0±1,7*	18,0±1,7**
8. МН		30,0±2,0	28,5±1,7	28,0±1,9	29,0±1,8
9. МН+Т	2,5	29,0±1,9	26,5±2,1	25,0±1,9	25,5±1,7
10. МН+Т	5,0	30,5±2,1	26,0±1,9	24,0±1,6*	25,0±1,9
11. МН+ЦП	1,5	28,5±2,0	27,0±1,9	24,5±1,7	24,0±1,6
12. МН+ЦП	5,0	29,0±1,9	25,0±1,7	23,0±1,6*	24,0±1,7
13. МН+ВК	1,0	29,0±2,0	27,0±1,7	26,0±1,6	25,0±1,5
14. МН+ВК	2,0	28,5±2,0	25,0±1,9	23,0±1,7*	24,0±1,8
15. L-K		31,0±2,1	29,0±2,0	27,1±1,9	28,0±1,9
16. L-K+Т	2,5	28,0±1,9	27,0±2,0	24,1±1,7	26,0±1,7
17. L-K+Т	5,0	30,0±2,1	26,5±1,9	23,1±1,7	25,5±1,8
18. L-K+ЦП	1,5	29,0±2,0	26,0±1,8	22,0±1,8	25,0±1,7
19. L-K+ЦП	5,0	28,0±1,9	24,0±1,9	23,0±1,7	26,5±1,8
20. L-K+ВК	1,0	29,0±1,7	27,0±1,6	25,5±1,9	27,0±1,9
21. L-K+ВК	2,0	28,5±2,1	27,0±2,0	24,0±2,1	27,5±2,2

Примітка. * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001 — вірогідність порівняно з показником до початку досліджу.

та 14-ю добою спостереження. На нашу думку, доцільними будуть подальші експериментальні спостереження, метою яких стане порівняльне визначення ефективності МН і L-K за умов інших тестів, які здатні виявити нейротоксичність. Крім того, перспективними можуть стати дослідження з вивчення ефективності сумісного введення МН і L-K з метою посилення нейропротекторної дії.

Отже, підсумовуючи, слід констатувати формування системних нейротоксичних ефектів у організмі щурів унаслідок тривалого застосування протипухлинних препаратів таксолу, цисплатини та вінкристину. Сумісне введення месни та L-карнітину з вказаними протипухлинними препаратами сприяло розвитку вираженої нейропротекторної дії, яка розвивалася щонайменше впродовж 7–14 діб і мала при-

близко однакову ефективність, окрім досліджень і визначення швидкості проведення збудження по периферичному нерву, в яких активність L-карнітину була вищою, ніж месни. Про доцільність клінічного тестування нейропротекторних ефектів месни та L-карнітину можна буде зробити висновок після проведення серій експериментальних дослідів із визначення ефектів їх сумісного введення з протипухлинними препаратами.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Adverse reactions to oxaliplatin: a retrospective study of 25 patients treated in one institution* / G. Lenz, U. T. Hacker, W. Kern et al. // *Anticancer Drugs*. — 2003. — N 9. — P. 731-733.
2. *Hamers F. P. T., Gispen W. H., Neijt J. P. Neurotoxic side-effects of cis-platin* // *Eur. J. Cancer*. — 1991. — Vol. 27. — P. 372-376.

3. *Hyssain M., Wozniak A. J., Edelstein M. B. Neurotoxicity of antineoplastic agents* // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 1993. — Vol.14, N 1. — P. 61-75.

4. *Dihydropyrimidine dehydrogenase-related enzymes predict efficacy and adverse reactions of UFT1+cisplatin neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer* / N. Takiguchi, K. Koda, H. Ooshima et al. // *Anticancer Drugs*. — 2002. — N 4. — P. 411-416.

5. *Neuropatie periferiche da farmaci antitumorali* / A. Pace, L. Bove, A. Pietrageli et al. // *G. Neuropsicofarmacol.* — 1996. — N 1. — P. 15-17.

6. *Дослідження порівняльної нейротоксичності за умов застосування різних протипухлинних препаратів* / О. В. Кузнєцова, В. В. Степула, Б. Нікель та ін. // *Одес. мед. журнал*. — 2005. — № 3. — С. 21-25.

7. *Prevention of further cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis by hyperbaric oxygen and mesna in guinea pigs* / A. Korkmaz, S. Oter, S. Deveci et al. // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 166, N 3. — P. 1119-1123.

8. *L-Carnitine and Neuroprotection in the Animal Model of Mitochondrial Dysfunction* / Z. Binienda, B. Przyby-



la-Zawislak, A. Virmani, L. Schmued // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1053. — P. 174-182.

9. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy / A. Maestri, A. De Pasquale Cerratti, S. Cundari et al. // Tumori. — 2005. — Vol. 91, N 2. — P. 135-138.

10. Mesna inactivates platinum agents in vitro / E. A. Wolf Johannes, R. M. Egeler, R. Anderson et al. // Anticancer Res. — 1998. — Vol. 6. — P. 4077-4082.

11. Prolonged survival of stage IV malignant mixed müllerian tumor of the ovary after carboplatin, mesna, ifosfamide, and cis-platin chemother-

apy: Case report / G. Di Vagno, G. Cormio, G. Loverro et al. // J. Chemother. — 1998. — N 5. — P. 418-421.

12. Phase II study with ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE regimen) at intermediate dosage for advanced non small cell lung cancer (NSCLC) / P. Preti, G. Poggi, A. M. Cuomo et al. // J. Chemother. — 1998. — N 6. — P. 492-495.

13. Arrigoni-Martelli E., Caso V. Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics // Drugs Exp. Clin. Res. — 2001. — N 1. — P. 27-49.

14. Neuroprotective effect of L-carnitine in the 3-nitropropionic acid (3-NPA)-evoked neurotoxicity in rats / Z. Bi-

nienda, A. Virmani, B. Przybyla-Zawislak, L. Schmued // Neurosci Lett. — 2004. — Vol. 367, N 2. — P. 264-267.

15. Effects of L-arginine on proliferation of human renal mesangial cells and production of extracellular matrix / Liu Bi-Cheng, Ma Kun-Ling, Ye Yin-Ying et al. // Acta Pharmacol. Sin. — 2001. — Vol. 8. — P. 756-760.

16. Virmani A., Gaetani F., Binienda Z. Effects of Metabolic Modifiers Such as Carnitines, Coenzyme Q10, and PUFAs against Different Forms of Neurotoxic Insults: Metabolic Inhibitors, MPTP, and Methamphetamine // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1053. — P.183-191.

УДК 616.72-002:615.275/.276:615.038]616-092.9

О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур

ВПЛИВ НОВИХ ВІТЧИЗНЯНИХ АНАЛГЕТИКІВ НА ВМІСТ СЕРОМУКОЇДІВ І СІАЛОВИХ КИСЛОТ В УМОВАХ «АД'ЮВАНТНОГО» АРТРИТУ

Дніпропетровська державна медична академія

Терапія системних запальних процесів, до яких належить ревматоїдний артрит (РА), і сьогодні залишається не до кінця розв'язаною медичною й соціальною проблемою. У популяції артрит виявляється в середньому в 8 % жінок і 4 % чоловіків: розповсюдженість РА в Європі становить 0,5 % для осіб, які проживають у сім'ї, та 2 % — для тих, хто проживає у спеціальних закладах (наприклад, притулок для старих). Відомо, що жінки хворіють утричі частіше, ніж чоловіки.

Розвиток РА характеризується запальним процесом із переважно ексудативними явищами: наявністю випоту в суглобах, набряком періартикулярних тканин, збільшенням суглобів, шкірною гіперемією, різкою болючістю. Подальше прогресування патологічного процесу призводить до поси-

лення проліферативних явищ, що сприяє ущільненню періартикулярних тканин і стійкому порушенню конфігурації суглобів [1].

Характерними маркерами запалення тканини суглоба є зміни вмісту сіалових кислот і серомукоїдів у сироватці крові. Сіалові кислоти вивільнюються в результаті гідролізу сироваткових глікопротеїдів, зміна їх концентрації корелює зі змінами концентрації серомукоїдів, тому здатність лікарських засобів знижувати їхню кількість у сироватці крові свідчить про нормалізацію стану та функції суглоба.

Однією з основних груп препаратів для комплексної терапії даної патології є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Однак застосування цих медикаментів може призводити до розвитку тяжких, а інколи і загрозливих для життя

побічних ефектів, що обмежує їх терапевтичні переваги [2; 3]. Таким чином, пошук і вивчення нових перспективних засобів із протизапальною й анальгетичною активністю є обґрунтованим із теоретичної та практичної точки зору.

Мета проведеного дослідження — визначення ступеня протизапальних властивостей нових препаратів в умовах експериментального артриту.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 60 щурах лінії Вістар, масою 170–200 г, утримуваних у стандартних умовах віварію ДДМА. Вивчення протизапальних властивостей досліджуваних препаратів проводилося з використанням моделі «ад'ювантного» артриту, що вважається найадекватнішою до ревматоїдного артриту людини.



Експериментальний артрит моделювали згідно з методичними рекомендаціями щодо дослідження протизапальних властивостей лікарських засобів [4]: тваринам підшкірно вводили в праву задню лапу, з розрахунку 0,1 мл на щура, неповний ад'ювант Фрейда (склад: 1 частина ланоліну, 2 частини вазелінової олії та вакцини БЦЖ із розрахунку 5 мг/мл). На 3-й день дослідження у тварин у місці введення ад'юванту розвивалася місцева запальна реакція зі значним збільшенням об'єму кінцівки. Після закінчення латентного періоду (14 діб від моменту введення ад'юванту) розвивалися поліартрити задніх і передніх кінцівок. Досліджували препарати (анальбен — 1 мг/кг; пірадозол — 2,5 мг/кг; диклофенак натрію — 10 мг/кг; целекоксиб — 50 мг/кг) вводили перорально протягом 12 днів 1 раз на добу [5; 6]. Після завершення лікування тварин виводили з експерименту (з обов'язковим виконанням усіх методичних прийомів) [7]. Для більш об'єктивної оцінки протизапального ефекту проводили аналіз периферичної крові (визначали рівень серомукоїдів і вміст сіалових кислот у сироватці крові) [8; 9].

Результати дослідження та їх обговорення

Після закінчення терапевтичного застосування досліджуваних препаратів (анальбе-

ну — 1 мг/кг; пірадозолу — 2,5 мг/кг; диклофенаку натрію — 10 мг/кг; целекоксибу — 50 мг/кг) у щурів з експериментальним запаленням «ад'ювантний» артрит (АА) було отримано такі результати (таблиця).

Група тварин, яка отримувала диклофенак натрію курсовою дозою 120 мг/кг, наприкінці досліду показала такі результати: рівень серомукоїдів у плазмі крові становив $(0,19 \pm 0,01)$ г/л, що порівняно з показниками інтактних тварин $(0,18 \pm 0,01)$ г/л більше лише на 5,55 % ($P > 0,05$). Якщо порівнювати рівень серомукоїдів у цій дослідній групі з показниками контролю (АА + 0,9%-й фізіологічний розчин), то було відмічено, що вміст серомукоїдів у 4,68 рази нижче.

Після 12-денного прийому целекоксибу вміст серомукоїдів дорівнював $(0,25 \pm 0,06)$ г/л, що порівняно з контролем $(0,89 \pm 0,08)$ г/л відповідало зменшенню на 71,91 % ($P < 0,05$); по відношенню до рівня серомукоїдів інтактних тварин збільшення становило 38,88 % ($P > 0,05$).

Група тварин, яка отримувала перорально анальбен протягом 12 днів, після латентного періоду формування «ад'ювантного» артрити показала такі результати: вміст серомукоїдів у сироватці крові порівняно з інтактними тваринами і контролем був меншим на 11,11 % ($P > 0,05$) і 82,02 % ($P < 0,05$) відповідно.

Під впливом пірадозолу кількість серомукоїдів становила $(0,31 \pm 0,04)$ г/л, що порівняно з показниками контрольної групи відповідало зменшенню на 64,49 % ($P < 0,05$), порівняно з кількістю серомукоїдів інтактних тварин відбулося збільшення на 75,55 % ($P < 0,05$).

При аналізі вмісту сіалових кислот у плазмі крові ми зазначили (рисунок), що рівень концентрацій корелює зі змінами вмісту серомукоїдів. Під впливом диклофенаку натрію та целекоксибу відмічено зниження вмісту сіалових кислот до $(2,80 \pm 0,37)$ і $(3,42 \pm 0,68)$ моль/л відповідно, що порівняно з показниками контрольної групи $(5,68 \pm 0,64)$ моль/л відповідало зниженню на 50,70 % ($P < 0,05$) для диклофенаку натрію та на 39,78 % ($P < 0,05$) — для целекоксибу. Але при порівнянні цих змін із показниками інтактних тварин відмічено, що рівень сіалових кислот підвищений на 26,69 % ($P > 0,05$) для тварин, які отримували диклофенак натрію, та на 54,75 % ($P > 0,05$) — для тих, яким терапевтично застосовували целекоксиб протягом 12 днів.

Щодо нових вітчизняних препаратів отримано суперечливі дані: з одного боку, під впливом анальбену та пірадозолу вміст сіалових кислот порівняно з контролем знижувався відповідно на 77,11 % ($P < 0,05$) та 76,76 % ($P < 0,05$), а з другого — такі ж закономірності ми відмічаємо щодо інтактних

Таблиця

Зміни концентрації серомукоїдів у сироватці крові в процесі терапевтичного застосування засобів в умовах «ад'ювантного» артрити

Препарат	Доза, мг/кг	Серомукоїди, г/л	Зміни щодо контрольної групи, %	Зміни щодо інтактних тварин, %
Контроль (0,9%-й фізіол. розчин)	0,1 мл /100 г	$0,89 \pm 0,08$	—	—
Диклофенак натрію	10	$0,19 \pm 0,01$	-78,65*	+5,55
Целекоксиб	50	$0,25 \pm 0,06$	-71,91*	+38,88
Анальбен	1	$0,16 \pm 0,04$	-82,02*	-11,11
Пірадозол	2,5	$0,31 \pm 0,04$	-64,49*	+75,55
Інтактні тварини	—	$0,18 \pm 0,01$	-79,77*	—

Примітка. * — зміни вірогідні порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$).



тварин: зниження на 41,17 % ($P>0,05$) для анальбену та на 40,27 % ($P>0,05$) — для пірадозолу, але ці зміни статистично невірні.

Можна зробити висновок, що в умовах експериментального запалення («ад'ювантний» артрит) усім досліджуваним препаратам властива протизапальна активність, що доведено біохімічними показниками, а саме біомаркерами запальної реакції тканин суглоба — рівнями серомукоїдів і сіалових кислот.

За здатністю зменшувати за умов терапевтичного застосування збільшений рівень серомукоїдів і сіалових кислот досліджувані препарати можна розташувати так: диклофенак натрію > анальбен > целекоксиб > пірадозол.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клубова Г. Ф. Ревматоїдний артрит: стан системного та локального імунітету на фоні застосування глюкокортикоїдів та базисної терапії // Укр. ревматол. журнал. — 2003. — № 1. — С. 45-50.
2. Коваленко В. Н. Ревматоїдний артрит: етиопатогенез, клініка, діагностика, лікування // Ліки України. — 2005. — № 2. — С. 15-19.
3. Подплетня Е. А., Мамчур В. И. Механізми гастроуденотоксич-

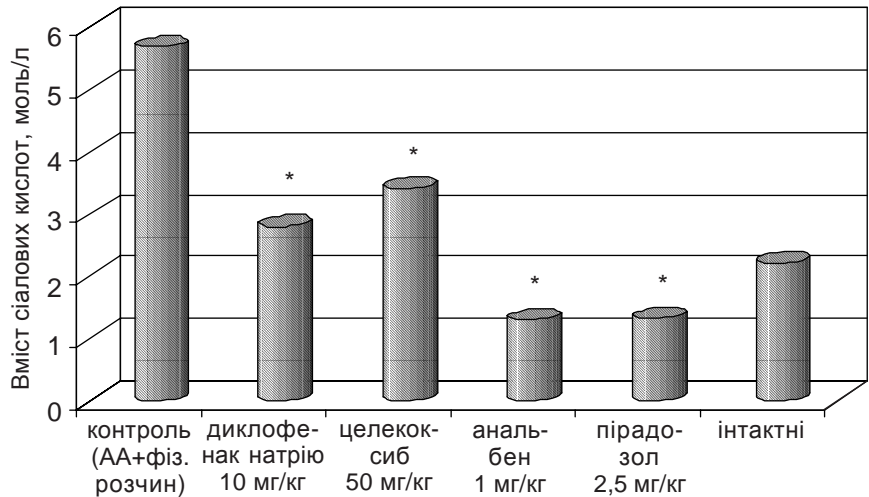


Рисунок. Зміни концентрації сіалових кислот у сироватці крові в процесі терапевтичного застосування досліджуваних препаратів в умовах «ад'ювантного» артриту

Примітка. * — $P<0,05$.

ности нестероидных противовоспалительных средств // Журнал АМН України. — 2005. — № 1. — С. 47-62.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Видав. дім «Авіценна», 2001. — С. 300-301.

5. Макаренко О. В. Анальгетична активність нового похідного норборнену в порівнянні з новим вітчизняним засобом // Тези VIII міжнародної науково-практичної конференції «Наука і освіта 2005». — Т. 26, Медицина. — С. 15-16.

6. Макаренко О. В., Нефедов А. А., Каменская Л. А. Центральний компонент в механізмі болеутоля-

ючого действия новых перспективных НПВС // Тези IV міжнародної науково-практичної конференції «Динаміка наукових досліджень — 2005». — Т. 30, Медицина. — С. 7-9.

7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдинова. — К., 2002. — 155 с.

8. Камышников С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — Минск: Беларусь, 2000. — С. 64-66.

9. Горячковский А. М. Клиническая биохимия. — Одесса: Астропринт, 1998. — 584 с.

УДК 612.8+615.21

Т. І. Панова

ВПЛИВ КОМЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА АКТИВНІСТЬ НА-, К-АТФ-ази З ПЛАЗМАТИЧНИХ НЕЙРОНАЛЬНИХ МЕМБРАН ЩУРА*

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Вступ

Традиційним і достатньо вивченим механізмом опіоїдної рецепції є такий: ліганд + рецептор → активація G-білка →

вторинний месенджер → активація протеїнкінази → активація (фосфорилювання) ферменту → реакція клітини (зміни іонної проникності, біохімічні процеси, активація геному тощо).

У 1999 р. було заявлено про відкриття принципово нового шляху передачі сигналів від опіоїдного рецептора до повільних натрієвих каналів у мембрані сенсорного нейрона

* Робота виконана за кошти гранту Президента України № 34 на 2005 р.



[2; 4]. Альтернативний шлях не виключає традиційного, а існує разом із ним. Нестандартність щойно відкритого шляху полягає в тому, що здійснюється він, на думку авторів, без участі G-білків, але регулюється Na-, K-АТФ-азою; кінцевим пунктом цього шляху є не швидкі, а повільні тетродотоксиннечутливі (ТТХ) натрієві канали. Інакше кажучи, функцію посередника між опіоїдним рецептором і внутрішньою системою клітини виконує не G-білок, а натрій-калієва АТФ-аза. Це було встановлено методом "patch-clamp" за допомогою реєстрації ефективного заряду мембрани під дією на неї морфію. Як блокада (фрагментом GDP β S), так і активація (фрагментом GTP γ S) інгібітора G-білка (коклюшного токсину) не змінювали впливу морфію на ефективний заряд мембрани, який вимірювався методом фіксації заряду повільних натрієвих каналів. І навпаки, введення убаїну (інгібітора Na-, K-АТФ-ази) суттєво змінювало вплив морфію на ефективний заряд мембрани.

В окремому дослідженні було продемонстровано, що повільні натрієві канали сенсорних нейронів також задіяні у механізмі сприйняття клітиною ендогенних антибіотиків дефенсинів і піразинів [5]. При подальшому вивченні взаємодії повільних натрієвих каналів з іншими речовинами антибактеріальної дії було випадково встановлено, що коенова й меконова кислоти, які входять до складу антибактеріального та ранозагоювального лікарського препарату Баліз-2 [6], чинять на повільні натрієві канали вплив, подібний до впливу морфію (коенова кислота є похідним від меконової кислоти). Так, ці кислоти дозозалежно зменшували потенціалчутливість активаційного оборотного механізму повільних натрієвих каналів у мембрані сенсорного

нейрона. Знайдений ефект усувався попереднім введенням у позаклітинний розчин як антагоніста опіоїдних рецепторів налтрексону, так і специфічного блокатора Na, K-АТФ-ази убаїну [2].

На цій підставі зроблено припущення, що коенова кислота може виступати як модулятор щойно відкритого альтернативного шляху передачі сигналу від опіоїдного рецептора до повільних натрієвих каналів.

Виходячи з цих даних, метою цієї роботи було з'ясування здатності коенової кислоти впливати на активність натрій-калієвої АТФ-ази.

Матеріали та методи дослідження

Тканини спинного мозку і дорзальних гангліїв подрібнювали й гомогенізували на льоду в тефлоноскляному гомогенізаторі Даунса у 5-кратному об'ємі 20 мМ ТРІС-НСІ буфера (рН 7,3), який містив 250 мМ сахарози, по 1 мМ ЕГТА й ЕДТА, коктейль інгібіторів протеаз, 1 мМ ДДТ.

Гомогенат центрифугували 5 хв (350 г, 4 °С), потім до супернатанту додавали забуферений Перкол із 250 мМ сахарози до 40 %, нашаровували Перкол із різною концентрацією (30; 20; 10; 5; 0 %) і центрифугували 30 хв (10 000 г, 4 °С) [8]. При цьому мембрани розділялися на 5 фракцій між шарами з різною щільністю шляхом їх флотації в ступінчастому градієнті Перкола.

Після завершення центрифугування кожену фракцію окремо заморожували при -80 °С.

Оскільки Na-, K-АТФ-аза є визнаним маркером саме плазматичних мембран, фракції тестували на наявність у них Na-, K-АТФ-азної активності [1]. Тестування показало, що найбільшу питому активність (20–30 %) має 3-тя фракція, тому саме на препаратах цієї фракції проводили дослідження.

Для вивчення АТФ-азної активності аліквоти отриманих препаратів мембран розморозували та преінкубували 45 хв в інкубаційному буфері, який містив 120 мМ КСІ, 25 мМ ТРІС-НСІ буфера (рН 7,3), по 1 мМ ЕГТА й ЕДТА, коктейль інгібіторів протеаз, 1 мМ ДДТ, 2,5 мМ АДФ, 5 мМ NaN₃, 50 мкг/мл сапоніну при 4 °С в Thermomixer comfort (Eppendorf). В окремих випадках додавали 10 мкМ морфіну або 250 мкМ коенової кислоти.

Після преінкубування додавали ще буфер такого ж складу, але з міченим АТФ (250 000 розпадів на пробу) і 0,5 мМ неміченого АТФ — субстрату для натрій-калієвої АТФ-ази; також додавали 10 мМ NaCl (іони Na⁺ активували Na, K-АТФ-азу).

Крім цього, в інкубаційну суміш вводили високоспецифічний інгібітор кальцієвої АТФ-ази саркоплазматичного ретикулула тапсигаргін (40 мкМ).

Реакцію інкубування проводили 30 хв при 37 °С в Thermomixer comfort (Eppendorf). Об'єм інкубаційної суміші — 100 мкл. Реакцію зупиняли додаванням 1 мл зависі охолодженого активованого вугілля (виробництва Sigma, розмір комірок 100–400) в 50 мМ розчині одноосновного фосфату натрію. Завись осаджували центрифугуванням. Аліквоти супернатанту переносили в сцинтиляційну рідину й аналізували у сцинтиляційному лічильнику Rackbeta (Amersham).

Дані представлені у вигляді значень ферментативної активності (вивільнений із АТФ ортофосфат на 1 мкг білка за 1 хв).

Об'єм проведених досліджень — 12 експериментів.

Коенова кислота надана нам групою вчених з Інституту фізіології ім. І. П. Павлова (Санкт-Петербург). Заявка на винахід № 2002107079/14 (007288). Дата пріоритету 19.03.2002. Росія.



Результати дослідження та їх обговорення

Тестування кожної з п'яти фракцій окремо щодо наявності в них Na-, K-АТФ-азної активності засвідчило, що найбільшу питому активність має третя фракція. Саме тому на препаратах цієї фракції було проведено подальші дослідження впливу морфію та коенової кислоти на Na-, K-АТФ-азну активність.

Вивчення активності Na-, K-АТФ-ази 3-ї фракції гомогенату спинного мозку показало, що коенова кислота у концентрації 250 мкМ не впливає на активність Na-, K-АТФ-ази. Вона не змінювалася також і під впливом морфіну.

За нашими даними, коенова кислота не впливає на активність натрій-калієвої АТФ-ази. Отже, наші дослідження не підтвердили гіпотезу, що коенова кислота може модулювати проходження сигналу від рецептора до ефекторів клітини через натрій-калієву АТФ-азу.

Згідно з даними наших попередніх досліджень, модулювальний ефект коенової кислоти на опіюїдні рецептори опосередковується G-білками [3].

Можна було б припустити, що негативний результат щодо впливу коенової кислоти на натрій-калієву АТФ-азу ми отримали тому, що не активували опіюїдні рецептори (адже коенова кислота не є лігандом опіюїдних рецепторів), тобто вивчали не весь шлях, запропонований Б. В. Криловим, А. В. Дербеньовим: «рецептор → натрій-калієва АТФ-аза → ефектор» [2; 4], а лише вибірково один фрагмент цього шляху: натрій-калієву АТФ-азу. Але для того, щоб виключити такий висновок, ми здійснили серію контрольних дослідів, у яких створювали умови для відтворення всього шляху повністю (якщо він дійсно існує): до фракції плазматичних мембран, у яких були опіюїдні рецептори, додава-

ли морфін — класичний ліганд цих рецепторів. І якби запропонована модель мембранної сигналізації була вірною, ми повинні були виявити наявність будь-якої залежності активності натрій-калієвої АТФ-ази від морфіну, але такої залежності не знайдено (рисунок).

Слід зазначити, що в літературі ми зустріли повідомлення, які не узгоджуються ні з гіпотезою Б. В. Крилова і А. В. Дербеньова, ні з нашими висновками. Так, W. Masocha і співавтори довели, що морфін впливає на активність убаїнзалежної натрій-калієвої АТФ-ази (що не узгоджується з нашими даними), але шляхом активації μ -опіюїдних рецепторів і G-білків, тобто убаїнзалежна натрій-калієва АТФ-аза все ж таки пов'язана з G-білками (це не узгоджується з гіпотезою Б. В. Крилова) [7].

Очевидно, ще зарано робити остаточні висновки. Для розв'язання цього питання потрібне використання різних методичних підходів.

Завершуючи обговорення отриманих даних, можна впевнено стверджувати: оскільки ані коенова кислота, ані морфін не впливали на активність Na-, K-АТФ-ази, то можна припустити, що цей фермент не є мішенню дії коенової кислоти і морфіну безпосередньо.

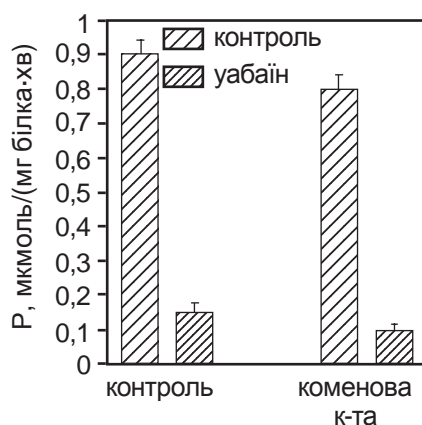


Рисунок. Вплив коенової кислоти на активність убаїн-чутливої Na⁺, K⁺-АТФ-ази в плазматичних мембранах, отриманих із спинного мозку щура

Висновки

Коенова кислота і морфін не діють безпосередньо на Na, K-АТФ-азу з плазматичних мембран нейронів спинного мозку щура.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дербенёв А. В. Молекулярный механизм действия морфина, коеновой и меконовой кислот на медленные натриевые каналы сенсорных нейронов: Автореф. ... канд. биол. наук: 03.00.13; 03.00.02 / Ин-т физиол. им. И. П. Павлова РАН. — СПб., 1999. — 17 с.
2. Морфин уменьшает чувствительность к потенциалу медленных натриевых каналов / Б. В. Крылов, А. В. Дербенёв, С. А. Подзорова и др. // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1999. — Т. 85, № 2. — С. 225-236.
3. Плахова В. Б. Механизмы взаимодействия дефенсинов и пиразиннов с медленными натриевыми каналами сенсорных нейронов: Автореф. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Ин-т физиол. им. И. П. Павлова РАН. — СПб., 2000. — 16 с.
4. Шурыгин А. Я. Препарат бализ. — Краснодар, 2002.
5. Percoll. Methodology and applications. — Amersham Bioscience, 2001. — 84 p.
6. Биологические мембраны: Методы / Под ред. Дж. Б. Финдлея, У. Г. Эванза. — М.: Мир, 1990. — 424 с.
7. Влияние коеновой кислоты на активацию G-белков агонистами опиатных рецепторов в плазматических мембранах из мозга крысы / В. Н. Казаков, Т. И. Панова, В. Н. Цывкин, И. М. Прудников // Нейрофизиология / Neurophysiology. — 2004. — Т. 36, № 1. — С. 13-19.
8. Mechanisms involved in morphine-induced activation of synaptosomal Na⁺, K⁺-ATP-ase / W. Masocha, L. G. Gonzalez, J. M. Baeyens, A. Agil // Brain Res. — 2002. — Vol. 957, N 2. — P. 311-319.



ЗМІНИ ЧУТЛИВОСТІ ВЕНТРАЛЬНОГО ГІПОКАМПА ЩУРІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВУ ТРАВМУ, ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ВПЛИВУ ЕПІЛЕПТОГЕНІВ

Одеський державний медичний університет

Відомо, що розвиток черепно-мозкової травми (ЧМТ) супроводжується збільшенням збудливості головного мозку, виникненням епілептиформної активності [1; 3]. Патогенез подібних проявів може бути пов'язаний із порушенням ГАМКергічного контролю, збільшенням функціональної активності системи ендогенних збуджувальних амінокислот, модульовальним впливом ендогенної опіатної системи [2; 3]. Новим, ще недостатньо дослідженим аспектом патогенезу посттравматичної епілепсії є роль медіаторів запалення, зокрема системи цитокінів, які можуть провокувати виникнення епілептиформних проявів [3]. Також не вивчено роль утворень вентрального гіпокампа в проявах посттравматичного посиленого нейронального збудження та його вплив на розвиток саме системи прозапальних цитокінів.

Метою даного дослідження було вивчення ефектів внутрішньогіпокампальної мікроін'єкції епілептогенів, які мають різний нейрохімічний механізм збуджувального впливу, та особливостей цих ефектів за умов застосування пентоксифіліну, здатного знижувати вивільнення ендогенних прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин-альфа й інтерлейкіну-1-бета [4].

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на щурах-самцях лінії Вістар масою 230–270 г за умов гострого експерименту.

Шляхом вільного падіння вантажу (30 г) з висоти 50 см на потиличну зону черепа щурів спричинювали ЧМТ. За умов ефірного рауш-наркозу тварин фіксували так, щоб траєкторія падіння вантажу була перпендикулярною до поверхні черепа [1]. За подібних умов у щурів відтворювалися порушення, характерні для ЧМТ середнього ступеня тяжкості [1].

Вогнища епілептичної активності створювали за допомогою внутрішньогіпокампальної ін'єкції розчину епілептогену через 24 год від моменту ЧМТ. З цією метою застосовували мікроін'єктор "Hamilton" (США), за допомогою якого вводили епілептоген об'ємом 1,0 мкл протягом 1 хв в утворення лівого вентрального гіпокампа за координатами атласу [5]: (AP=-4,8; L=5,0; H=7,8). Групою контролю були інтактні щури, яким здійснювали аналогічне введення епілептогенів. Використовували такі розчини конвульсантів, які готували *ex tempore*: розчин натрієвої солі бензилпеніциліну — 10 000 МО/мл; NMDA ("Sigma", США) — 10,0 мг/мл; кайнової кислоти ("Sigma", США) — 2,0 мг/мл й азотнокислого стрихніну — 30,0 мг/мл.

Запис електричної активності проводили на комп'ютерному електроенцефалографі, який було створено на базі програми Labview 5.0 (США) для реєстрації та аналізу ЕЕГ. Потужність вогнищевої епілептичної активності виражали в умовних одиницях, які розраховували шляхом множення

середньої частоти генерування спайкових розрядів (коливання за 1 с) на їх середню амплітуду (у мілівольтах) протягом 1 хв. Тривалість існування вогнищ визначали від моменту появи першого і до реєстрації останнього спайкового потенціалу, при цьому враховували тільки тих тварин, у яких не визначалося розвитку іктальних розрядів.

В окремих серіях спостережень розраховували середньо-ефективні дози NMDA при її внутрішньогіпокампальному застосуванні як такі, що викликають клонічні судоми (КС) і тонічну екстензію передніх кінцівок (ТЕПК) [7].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням методу ANOVA+Newman — Keuls тесту.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження засвідчили, що за умов внутрішньогіпокампальної мікроін'єкції розчину пеніциліну спостерігалось формування вогнищ, які генерували спайкову активність — цей ефект реєструвався як у тварин контрольної групи, так і у щурів із ЧМТ. При цьому латентний період виникнення вогнищ у щурів досліджуваної групи був меншим на 15,2 %, потужність епілептичної активності — більшою на 11,4 %, а тривалість існування вогнищ перевищувала показники контролю на 19,5 %, що, однак, статистично не відрізнялося від контролю ($P > 0,05$) (рис. 1). Водночас мікроін'єкція розчину NMDA спричиню-



вала у щурів досліджуваної групи розвиток спайкових потенціалів, латентний період появи яких був на 62,1 % меншим, ніж у контролі ($P < 0,01$). При цьому протягом 3–10 хв спостерігалось збільшення частоти й амплітуди розрядів, у 4 із 9 тварин — виникнення іктальних розрядів. Потужність вогнищевої активності до початку іктальної активності перевищувала показники у щурів контрольної групи в 2,03 разу ($P < 0,001$). Тривалість існування вогнищ також була в 1,97 разу більшою, ніж у контролі ($P < 0,001$). Внутрішньогіпокампулярна мікроін'єкція розчину каїнової кислоти супроводжувалася розвитком перших спайкових потенціалів, латентний період появи яких був меншим від такого в контролі на 33,9 % ($P < 0,05$). При цьому у 2 щурів із 8 відповідно на 13-й та 18-й хвилини від моменту введення епілептогену спостерігалось формування іктальних розрядів. Тривалість існування епілептичних вогнищ перевищувала таку в контролі на 55,7 % ($P < 0,01$). За умов введення в гіпокамп мозку розчину стрихніну латентний період перших спайкових розрядів перевищував такий у тварин контрольної групи на 8,9 %, потужність епілептичної активності — на 10,3 %, а тривалість існування вогнищ — на 21,2 % ($P > 0,05$) (див. рис. 1).

За умов відтворення ЧМТ у щурів спостерігалось суттєве зниження середньооефективної дози ED_{50} , яка спричинювала клонічні судоми, в 2,36 разу порівняно з відповідним показником у групі інтактних щурів — $(0,66 \pm 0,05)$ мкг ($P < 0,05$). За умов застосування ПТФ дозою 25,0 мг/кг, вочер за 60 хв до здійснення ЧМТ, у щурів ED_{50} NMDA не відрізнялося суттєво від показників групи контролю (інтактні щури) й від тварин з однією ЧМТ ($P > 0,05$) (рис. 2). Заподіяння ЧМТ на фоні використання ПТФ дозою 100,0 мг/кг супроводжува-

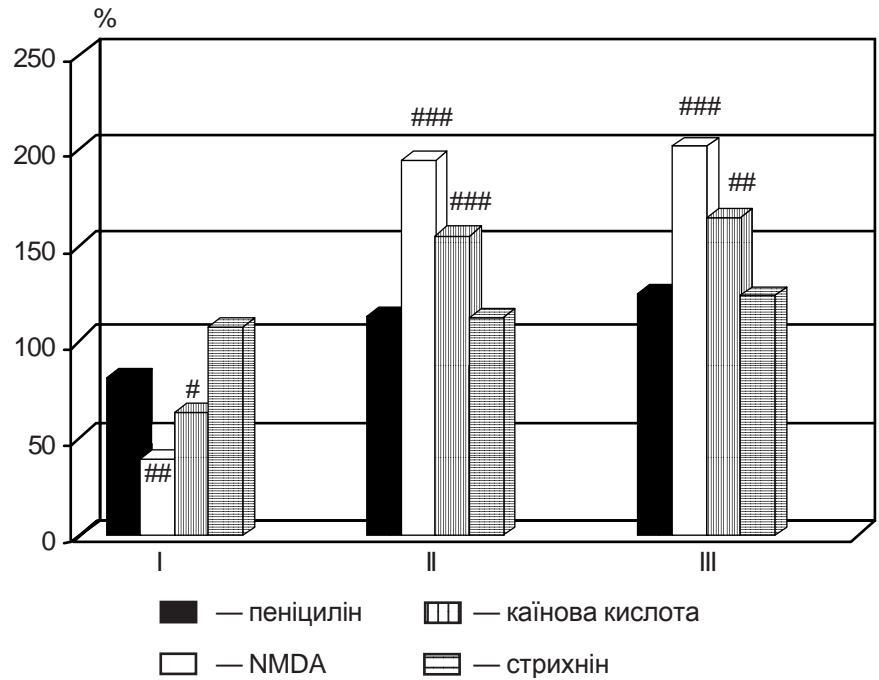


Рис. 1. Епілептогенні ефекти різних конвульсантів при їх внутрішньогіпокампулярному застосуванні у щурів із ЧМТ

Позначення. За віссю абсцис: I — латентний період перших судомних розрядів; II — максимальна потужність вогнищ епілептогенезу; III — тривалість існування вогнищ епілептогенного збудження. За віссю ординат: досліджувані показники у відсотках щодо таких у контролі, який прийнято за 100 %.

— $P < 0,05$; ## — $P < 0,01$; ### — $P < 0,001$ порівняно до відповідних показників у групі контролю.

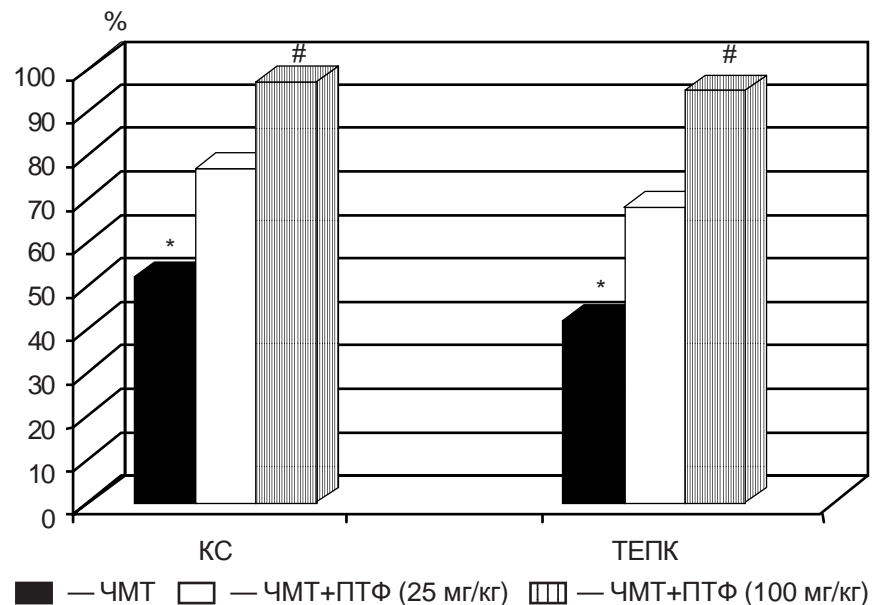


Рис. 2. Вплив пентоксифіліну на судоми, викликані внутрішньогіпокампулярним застосуванням NMDA

Позначення. За віссю абсцис: КС — клонічні судоми; ТЕПК — тонічна екстензія передніх кінцівок. За віссю ординат: ED_{50} NMDA у відсотках щодо відповідної величини епілептогену в інтактних щурів, прийнятої за 100 %.

* — $P < 0,05$ — порівняно з відповідним показником у групі інтактних щурів; # — $P < 0,05$ — порівняно з показником у групі щурів із ЧМТ без лікування (ANOVA+ Newman — Keuls тест).



лося підвищенням ED₅₀ NMDA порівняно до такої в групі тварин з однією ЧМТ на 55,6 % (P<0,05).

Застосування більш високих доз NMDA (від 0,5 до 6,0 мкг внутрішньогіпокампаально) супроводжувалося виникненням типової ТЕПК у частини піддослідних тварин. При цьому ED₅₀ NMDA становила (2,7±±0,3) мкг, а у щурів із ЧМТ — на 48,5 % менше (P<0,05) (див. рис. 2). За умов застосування ПТФ ED₅₀ NMDA була відповідно в 1,5 (ПТФ дозою 25,0 мг/кг; P>0,05) та в 1,9 разу (ПТФ дозою 100,0 мг/кг; P<0,05) вищою, ніж у щурів з однією ЧМТ (див. рис. 2).

Отже, наведені результати свідчать, що в ранньому посттравматичному періоді у щурів спостерігається посилена чутливість утворень вентрального гіпокампа до епілептогенної дії NMDA та каїнової кислоти, тобто до впливу агоністів рецепторів збуджувальних амінокислот. Причому щодо антагоністів ГАМК-рецепторів, блокатора хлорного каналу бензилпеніциліну натрію подібний ефект був відсутній, що свідчить про відносну збереженість функціональної активності ГАМКергічних механізмів мозку. Роль метаботропних рецепторів, які активуються каїновою кислотою, є відповідно порівняно меншою, ніж роль NMDA, оскільки епілептогенні ефекти останньої були виразнішими.

Раніше була встановлена роль вентральних відділів гіпокампа у формуванні детермінанти хронічної епілептичної активності за умов відтворення у щурів коразолового і пікротоксинового кіндлінгу [2]. Отримані в цьому дослідженні дані дозволяють припустити, що одним із патогенетичних механізмів, які зумовлюють

високу вразливість вентрального гіпокампа до епілептогенних та інших патогенних факторів, може бути також їх підвищена чутливість до впливу прозапальних цитокінів, на що вказує висока терапевтична ефективність ПТФ, який блокує вивільнення цих цитокінів [4]. З другого боку, епілептогенний вплив агоністів збуджувальних амінокислот здійснюється шляхом посилення активності прозапальної ендогенної цитокінової системи [6]. Отже, патологічні стани головного мозку, в тому числі зумовлені ЧМТ, можна ефективно коригувати застосуванням ПТФ, а також інших фармакологічних агентів, здатних знижувати вивільнення прозапальних цитокінів.

Незначну тенденцію посилення активності стрихніну, що спостерігалася в проведених дослідженнях, можна пояснити тим, що при розвитку посттравматичних порушень зберігалася функціональна активність стрихнінчутливої ділянки рецепторів збуджувальних амінокислот [8].

Таким чином, отримані результати свідчать про патогенетичне значення підвищеної активності системи збуджувальних амінокислот, а саме NMDA й метаботропних рецепторів вентрального гіпокампа у патогенезі порушень діяльності мозку в посттравматичному періоді. Ці дані є перспективними для розробки патогенетично обґрунтованої терапії невропатологічних синдромів різного походження.

Висновки

1. У ранньому періоді після моделювання у щурів механічної черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості спостерігається підвищена

чутливість до впливу агоністів рецепторів збуджувальних амінокислот — NMDA та каїнової кислоти.

2. Ефект підвищення чутливості утворень вентрального гіпокампа до епілептогенного впливу NMDA блокується за умов застосування ПТФ, який пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шандра О. А., Годлевський Л. С., Волохова Г. А. Вплив ушкодження структур мозку каїновою кислотою на судомні реакції тварин, що перенесли черепно-мозкову травму // Фізіол. журнал. — 1993. — № 2-3. — С. 3-14.
2. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.
3. Bauer R., Fritz H. Pathophysiology of traumatic injury in the developing brain: an introduction and short update // Exp. Toxicol. Pathol. — 2004. — Vol. 56. — P. 65-73.
4. Pentoxifylline and propentofylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // J. Neural. Transm. — 2004. — Vol. 111, N 3. — P. 441-447.
5. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. — Sydney: Academic Press Inc., 1998.
6. The role of TNF-α in amygdala kindled rats / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov et al. // Neuroscience Research. — 2002. — Vol. 42. — P. 147-153.
7. A neuro-pharmacological evaluation of felbamate as a novel anticonvulsant / H. S. White, H. H. Wolf, E. A. Swinyard et al. // Epilepsia. — 1992. — Vol. 33, N 3. — P. 564-572.
8. Woodbury D. M. Convulsant drug: Mechanisms of action // Antiepileptic drugs: Mechanism of action. — N. Y.: Raven Press, 1980. — P. 249-303.



І. І. Романовська, С. М. Пухлік, Б. М. Пухлик

ІММОБІЛІЗАЦІЯ АЛЕРГЕНІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ І ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,
Одеський державний медичний університет

Постійне зростання кількості алергічних захворювань, у тому числі алергічних ринітів (АР) і медикаментозної алергії, частота яких коливається, за даними ВООЗ, у межах 40 %, а діагностика і специфічна імунотерапія (СІТ) проводиться інвазійними способами, незручними, часто небезпечними для хворих, викликає необхідність розробки їх пролонгованих стабільних форм і нових шляхів введення. Засобом створення таких може бути іммобілізація алергенів і лікарських засобів (ЛЗ) із використанням полімерів медичного призначення для інтраназального введення.

Дані літератури про інтраназальні методи введення алергенів є вельми малочисельними: відоме проведення діагностики непереносимості аспірину розчином лізин-аспірину [1], СІТ алергічних ринітів паперовими дисками, імпрегнованими розчинами алергенів [2], ліпосомними формами алергенів, алергоїдами [3; 4] рекомбінантними алергенами [5]. Однак у деяких випадках не було досягнуто суттєвої стабілізації препаратів, пролонгованості алергену, виникали труднощі щодо точності його дозування, до того ж нові форми алергенів є складними і надмірно дорогими.

Метою даного дослідження було створення іммобілізованих форм алергенів інтраназального шляху введення як потенційних засобів для лікування, діагностики алергічних

ринітів і лікарської непереносимості новокаїну й аспірину, визначення функціонального стану слизової оболонки носової порожнини.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували комерційні препарати алергенів: харчових — алерген білка курячого яйця (АБКЯ), побутових — алерген хатнього пилу (АХП) і пилкових — алерген пилку берези (АПБ), стандартизовані в од. РНУ (білковий азот), усі препарати стабілізовані 0,4%-м розчином фенолу, а також новокаїн, метиленовий синій (МС), ацелізін-КМП (суміш DL-лізину ацетилсаліцилату та гліцину).

Як матриці для включення препаратів застосовували гідрофільні полімери — полівініловий спирт (ПВС) (М. м. 30 000), поліетиленоксид-400, (ПЕО-400), поліетиленгліколі (ПЕГ) з М. м. 13 000–15 000 і 40 000, желатину, желатину у комбінації з полівінілпіролідом (ПВП; (М. м. 2 000 000), а також гліцерин як пластифікатор і стабілізатор.

Полімерні плівки виготовляли за розробленою методикою: відповідні розраховані дози алергенів і ЛЗ змішували з розчинами полімерів і додавали гліцерин як пластифікатор.

Суміші розливали на основі, висушували в ексікаторі над CaCl_2 , висікали однорідні еластичні непересихаючі плівки діаметром 0,5 см, запаюва-

ли їх у поліетиленові пакети і зберігали при температурі 4 °С у сухому, захищеному від світла місці.

Кількісне визначення вмісту білка [6], фенолу [7], новокаїну, МС [8], аспірину (АСП) у комерційних й іммобілізованих препаратах алергенів і ЛЗ проводили спектрофотометрично (СФ 46), для чого будували калібрувальні залежності.

Біофармацевтичну оцінку діагностичних плівок (ДП) із ЛЗ здійснювали в експерименті *in vitro* методом діалізу крізь гідратцелюлозну напівпроникну мембрану «Діацелл» (розмір пор 0,4 мкм) відносно дистильованої води при температурі 37 °С із кількісним визначенням препаратів у діалізаті.

Дані експерименту піддавали математичній обробці за програмами статистичної залежності, які включають обчислення значень середнього арифметичного, середнього квадратичного відхилення, стандартної середньої похибки експерименту та критерію Стьюдента [9], а також, у разі непараметричних показників, виконували обчислення за критеріями Уайта і Фішера [10].

Перевірка збереження вмісту ЛЗ у плівках проводилася методом ТШХ.

Результати дослідження та їх обговорення

Використовуючи дані, наведені у літературі, та результати власних досліджень про стабілізуючу дію розчинів полімерів



стосовно ферментів (протеаза, стерилаза) [11], здійснили включення АБКЯ (1000 PNU) у 10%-ні розчини гідрофільних полімерів медичного призначення (ПВС, ПЕГ, ПЕО). При цьому відмітили високий рівень збереження вмісту білка і фенолу (81,7–100,0 %); через 3 міс зберігання вміст фенолу не змінився, білка зменшився на 10–20 % [12].

Оскільки полімерні плівки зручні для дозованого введення препарату, пролонгують його дію, здійснили включення АПБ, АБКЯ й АХП у плівки на основі ПВС.

Дані, наведені у табл. 1, демонструють утворення стабільних плівкових іммобілізованих форм алергенів (АХП і АБКЯ) у зростаючих дозах. Для діагностики АР отримали полімерні плівки (ДП) з алергенами дозою 200 PNU і часом виходу з плівки 30 хв.

Для підсилення пролонгування використовували обробку носія (ПВС) тетраборатом натрію, при цьому вихід алергену з плівки залежить від концентрації бури (рис. 1, 2). Утворення комплексу білка з носієм і бурою доведено дослідженнями кінематичної в'язкості розчинів і підтверджене методом УФ-спектроскопії на модельних алергенах овальбуміні та лізоцимі.

Іммобілізацію МС, новокаїну, ацелізіну здійснювали включенням у полімерні плівки на основі ПВС, желатини, желатини в комбінації з ПВП, визначали колір, площу, середню масу, розчинність.

Розроблені нами полімерні плівки (матриця — ПВС) для оцінки транспортної функції слизової оболонки носа з МС і сахаринатом натрію мали тривалий термін зберігання (2,5 роки), високу доступність, економічність [8].

Для діагностики алергії до новокаїну і непереносимості АСП розроблені плівки з кількісним вмістом новокаїну (10; 50 і 100 мкг) [8] і АСП (0,5; 1,5;

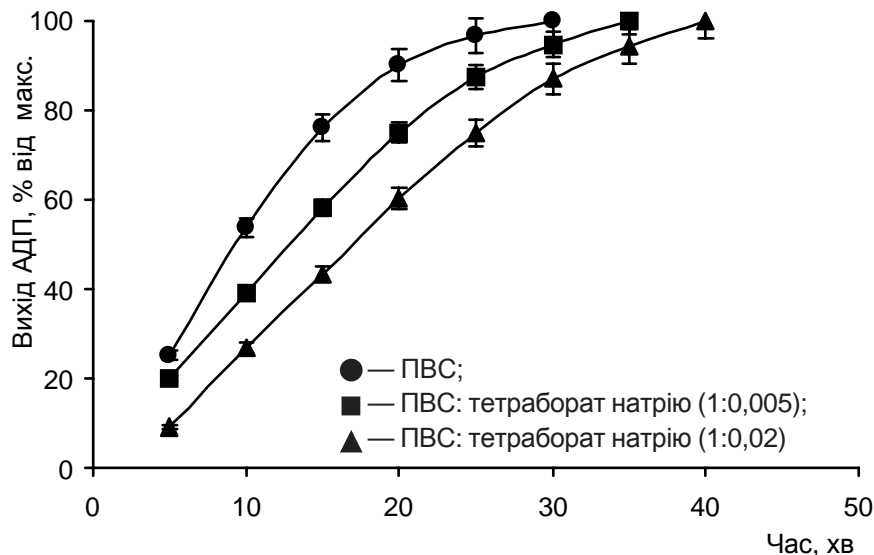


Рис. 1. Динаміка виходу алергену хатнього пилу з плівок ПВС

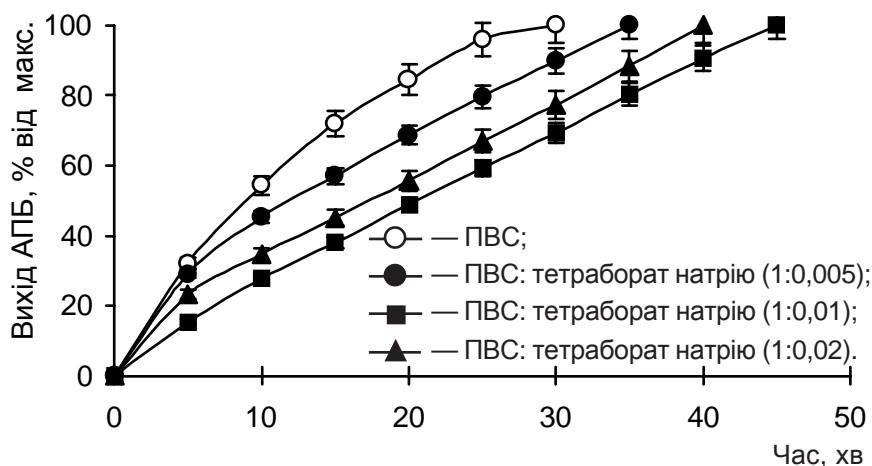


Рис. 2. Динаміка виходу алергену пилку берези з плівок ПВС

3,0 мг), стабільні при зберіганні (табл. 2), з високою доступністю, причому встановлено пролонгування досліджуваних ЛЗ при використанні желатини як матриці.

На основі плівкових форм алергенів був запропонований метод інтраназальної СІТ алергійних ринітів [13]: плівка з мінімальною дозою алергену вводиться у порожнину носа на носову перегородку на відстані 1,5–2 см від входу в ніс; у міру її розчинення (25–30 хв) відбувається поступовий вихід алергену з наступним всмоктуванням крізь слизову оболонку носа. Подальше введення плівок зі зростаючою концентрацією алергену

проводиться за традиційною схемою СІТ. Інтраназальна СІТ розпочата в 2002 г. у 28 хворих-добровольців віком 18–55 років із цілорічним алергійним ринітом (ЦАР) та виявленою гіперчутливістю до хатнього пилу. У 20 пацієнтів сьогодні спостерігається стабілізація алергічного процесу і підвищення якості життя, підтверджені ЛОР-оглядом, імунологічними дослідженнями, риноманометрією, причому побічної дії плівок не виявлено. Інтраназальна СІТ полімерними плівками з пилковими алергенами здійснювалася 40 хворим на ЦАР пилкової етіології у НДІ оториноларингології ім. О. С. Коломийченка (Київ)



Включення алергенів хатнього пилу та білка курячого яйця в плівки полівінілового спирту

Алерген	Масові співвідношення білок : носій	PNU	Вміст білка в іммобілізованому препараті			Вміст фенолу в іммобілізованому препараті				
			Після іммобілізації			Після іммобілізації				
			МКГ/Г носія, М±m	% від вих.	Через 1 рік зберігання	МКГ/Г носія, М±m	% від вих.	Через 1 рік зберігання		
АХП	1:1300	50	148,1±7,7	99,5	148,8±13,5	100,0	1,01±0,05	99,8	1,012±0,040	100,0
	1:650	100	300,3±10,4	100,0	300,0±20,9	100,0	2,03±0,18	97,6	1,88±0,20	90,2
	1:300	200	613,7±42,9	98,9	619,9±52,5	99,9	3,80±0,25	92,3	3,59±0,27	87,2
	1:200	300	955,6±37,2	100,0	912,6±61,9	95,5	4,85±0,32	79,5	4,30±0,30	70,5
	1:60	500	1580,0±69,0*	98,2	1254,0±74,7*	78,0	5,91±0,20*	56,3	4,06±0,39*	38,7
АБКЯ	1:1300	50	160,8±7,1	100,0	159,7±10,3	99,3	1,00±0,01	100,0	1,01±0,01	100,0
	1:650	100	318,0±10,4	98,8	321,9±25,5	100,0	1,98±0,06	96,1	1,91±0,08	92,8
	1:300	200	619,0±41,6	98,0	623,4±77,3	98,7	3,92±0,15	95,0	3,52±0,28	85,3
	1:200	300	998,5±41,9	99,2	904,5±68,4	90,4	5,49±0,27*	88,9	4,82±0,25*	78,1
	1:60	500	1546,2±100,0*	95,3	1229,2±76,1*	75,7	8,40±0,30*	80,9	6,76±0,45*	65,1

Примітка. При кількості експериментів n=6 вірогідність результатів у межах кожної серії експерименту становить P<0,001; * — відмінності вірогідні (P<0,02) щодо вмісту алергену безпосередньо після іммобілізації.

Таблиця 2

Дослідження діагностичних плівок з ацелізином

Носій	Вих. концент-рація АСП, мг/ДП	Характеристики ДП з ацелізином			Вміст аспірину в полімерних ДП з ацелізином*						
		Колір	Середня маса, мг, М±m	Розчинність, хв		Після включення		Через 1 міс зберігання		Через 3 міс зберігання	
				У воді	У фіз. розчині	Мг, М±m	% від вих.	Мг, М±m	% від вих.	Мг, М±m	% від вих.
ПВС	0,5	Прозорі, безбарвні	9,4±0,1	4	3	0,50±0,01	100,0	0,49±0,02	98,0	0,49±0,01	98,0
	1,5		11,7±0,4	5	5	1,49±0,01	99,3	1,46±0,10	97,3	1,47±0,06	98,0
	3,0		13,5±0,6	6	6	2,99±0,01*	99,7	2,96±0,01	98,7	2,91±0,01*	97,0
Желатина	0,5	Прозорі, жовті	11,6±0,4	10	9	0,50±0,01	100,0	0,49±0,01	98,0	0,47±0,01	94,0
	1,5		13,6±0,3	11	11	1,48±0,01	98,7	1,47±0,05	98,0	1,43±0,02	95,3
	3,0		15,8±0,5	13	14	2,95±0,02	98,3	2,96±0,01	98,7	2,94±0,06	98,0
ПВС+ПВП	0,5	Непрозорі, білуваті	21,7±0,9	3	4	0,48±0,01	96,0	0,48±0,01	96,0	0,47±0,01	94,0
	1,5		22,4±0,9	5	5	1,48±0,02	98,6	1,47±0,01	98,0	1,45±0,03	96,7
	3,0		23,3±1,1	6	7	2,95±0,05*	98,3	2,92±0,02	97,3	2,79±0,04*	93,0

Примітка. При кількості експериментів n=6 вірогідність результатів у межах кожної серії експерименту становить P<0,001; * — відмінності вірогідні (P<0,02) щодо вмісту аспірину безпосередньо після іммобілізації.

під керівництвом академіка Д. І. Заболотного: у 29 пацієнтів повністю зникли симптоми АР, у 8 — зменшилась їх вираженість.

Інтраназальна провокаційна проба ДП з АХП у 28 добровольців, хворих на ЦАР, показала зростання симптоматики АР (свербіж у носі, чхання, сльозотеча, закладення носа, ринорея) відповідно до виходу алергену з плівки (рис. 3). Її результати у 25 осіб були підтверджені внутрішньошкірною пробєю; показана вірогідність і відносна безпечність запропонованого методу [14]. Желатинові плівки з новокаїном для діагностики алергії до новокаїну застосовували у 10 хворих-добровольців із виявленою сенсibiliзацією до новокаїну. Через 15–20 хв після введення плівок у носову порожнину спостерігали чітку симптоматику алергічної реакції. При концентрації новокаїну 50 мкг у плівці досягається високий діагностичний результат і відзначається мінімум ускладнень.

За допомогою ДП із концентрацією АСП 3 мг (матриця ПВС) вперше розроблений інтраназальний провокаційний тест для діагностики непереносимості препарату. На рис. 4 наведені відмінності клінічних показників: місцевих симптомів і стану носового дихання у хворих 1-ї та 2-ї груп: з аспіриновою бронхіальною астмою і нечутливих до АСП.

У 28 хворих-добровольців із ЦАР досліджувалася транспортна функція миготливого епітелію слизової оболонки носа з ДП із МС (матриця ПВС). При цьому фіксували час виходу МС із плівки (7–8 хв), подальший його рух по слизовій оболонці носа і потоки слизу в глотці. У 20 пацієнтів із порушеною функцією слизового епітелію час транспорту МС становив 20–30 хв, у здорових осіб — 15–20 хв. Отже, запропонований спосіб діагностики транспортної функ-

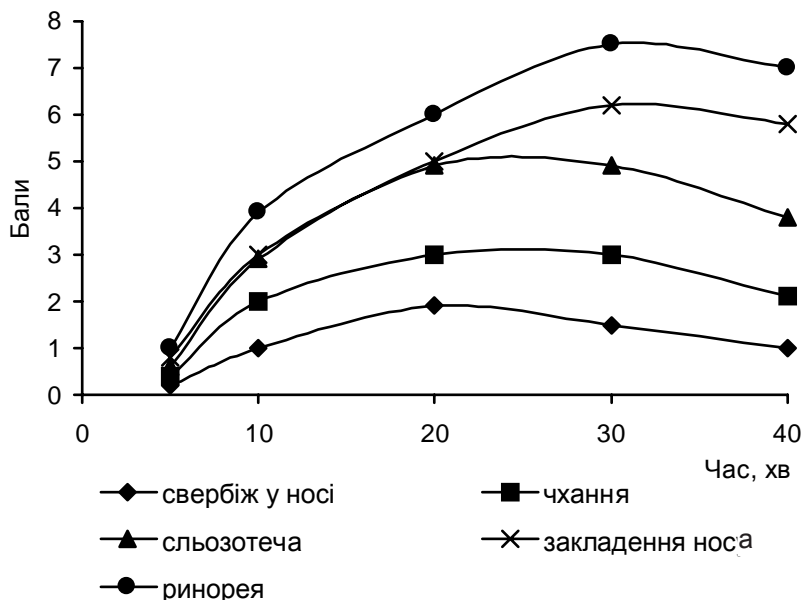


Рис. 3. Динаміка клінічних симптомів алергічного риніту при провокаційній пробі плівкою з алергеном хатнього пилу

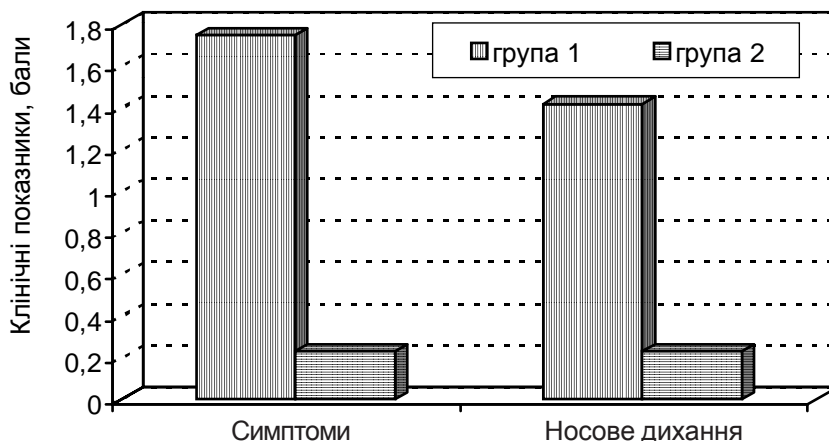


Рис. 4. Порівняльна оцінка клінічних показників між обстежуваними групами при проведенні інтраназального провокаційного тесту за допомогою полімерних плівок з ацелізином

ції епітелію слизової оболонки носа дозволяє вірогідно оцінити її в нормі та при патології.

Висновки

1. Методи іммобілізації, що наводяться, дозволяють створювати стабільні пролонговані форми алергенів і розробляти інтраназальний шлях їх введення.
2. За допомогою полімерних плівок із включеними алергенами створений метод інтраназальної СІТ алергічних ринітів.
3. Плівкові форми алергенів дозволяють діагностува-

ти алергічні риніти, непереносимість ліків, стан слизової оболонки носової порожнини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nasal provocation tests in the diagnosis of urticaria induced by acetylsalicylic acid / E. M. Thomaz, M. F. Ferreira, M. A. Spinola et al. // Allergy and asthma proc. — 1997. — Vol. 18. — P. 319-322.
2. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолорамл., Г. Фишера, Д. Адельмана. — М.: Практика, 2000. — 806 с.
3. Пухлик Б. М. Элементарная аллергология. — Винница: Велес, 2002. — С. 69-73.



4. Райкис Б. Н., Казиев А. Х. Настоящее и будущее лечебных аллергенов. — М.: Триада-Х, 2001. — 247 с.

5. Mucosal tolerance as therapy of type allergy: intranasal application of recombinated Bet v 1, the major birch-pollen allergen, leads to the suppression of allergic immune responses and airway inflammation in sensitized mice / B. Winkler, B. Baier, S. Wagner et al. // Allergy. — 2002. — Vol. 32. — P. 30-36.

6. Якубке Х. Д. Аминокислоты, пептиды, белки. — М.: Наука, 1985. — С. 335-356.

7. Коренман И. М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. — М.: Наука, 1983. — 358 с.

8. Романовская И. И., Давиденко Т. И., Пухлик С. М. Диагностичес-

кие полимерные пленки с новокаином и метиленовым синим // Вісн. ОНУ. — 2004. — Т. 9, № 3. — С. 108-113.

9. Иванов Ю. И., Погорелюк О. Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.

10. Архипова Г. П., Лаврова И. Г., Трошина И. М. Некоторые современные методы статистического анализа в медицине. — М., 1971. — 76 с.

11. Литическая активность иммобилизованной стерилизы (литического ферментного комплекса *Streptomyces recifensis* var. *lyticus*) / Т. И. Давиденко, И. И. Романовская, М. А. Чуманова и др. // Хим.-фарм.

журн. — 2001. — Т. 35, № 10. — С. 14-17.

12. Романовская И. И., Давиденко Т. И. Иммобилизация аллергенов белка куриного яйца и домашней пыли // Доп. НАН України. — 2000. — № 1. — С. 160-164.

13. Пат. 4268А Україна, МПК 7 А61В 10/00 Спосіб специфічної імунотерапії алергічних ринітів / Б. М. Пухлик, С. М. Пухлік, Т. І. Давиденко, І. І. Романовська, Д. І. Заболотний (Україна). — № 2000074259; Заявл. 17.07.2000; Опубл. 15.10.2001.

14. Пухлик С. М., Романовская И. И., Давиденко Т. И. Клинико-экспериментальное исследование изготовления и применения иммобилизованных аллергенов в ринологии // Ринология. — 2002. — № 1. — С. 42-45.

УДК 535-36/547.456.623

О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ТРАНСПОРТУ ГЛЮКОЗИ В ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет

Вступ

Сьогодні накопичено безліч даних про різноманітні вади розвитку у дітей, що народилися від опроміненних батьків: це порушення функцій сечостатевої системи, підвищення частоти загибелі після народження, порушення темпів росту, вади серця, помутніння кристалика, порушення пам'яті та здатності до асоціативного мислення, а також підвищена втомлюваність [1]. Вже через кілька років, коли вступить у життя покоління нащадків «чорнобильських дітей», можна очікувати на спалах спочатку домінуючих, а потім і рецесивних спадкових захворювань [2].

Тонка кишка, в якій відбуваються заключні процеси травлення та всмоктування мономерних нутрієнтів, однією з

перших реагує на опромінення: десквамацією ентероцитів, розшаруванням слизової оболонки, зміною ліпідного складу мембран ентероцитів, порушенням процесів спряження гідролізу та транспорту нутрієнтів, що призводить до глибоких порушень процесів асиміляції [3–6].

У зв'язку з наведеним дослідження транспорту глюкози є однією з класичних моделей вивчення функціонального стану тонкої кишки як за фізіологічних умов, так і за умов стресу. Тому нами така модель була використана для пошуку соціально адаптованих препаратів рослинного походження як фармакологічних коректорів транспортних процесів у тонкій кишці нащадків тварин, які зазнали дії тотального γ -опромінення в низькій дозі.

Мета роботи: з'ясування можливості фармакологічної корекції транспорту глюкози в слизовій оболонці тонкої кишки нащадків опромінених тварин препаратом «Легалон» й екстрактами плодів розто-ропші плямистої та квіток календули.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на дво-місячних щурах-самцях лінії Вістар, що утримувалися на стандартному раціоні віварію. У досліді було використано кілька груп тварин:

- 1 — інтактні тварини;
- 2 — нащадки самців, опромінені у дозі 0,5 Гр (F_1);
- 3 — нащадки від F_1 (тобто F_2).

Слід зауважити, що використання у досліді нащадків



Акумуляція глюкози з її 10 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів — нащадків опромінених у дозі 0,5 Гр самців у присутності «Легалону» й екстрактів плодів розторопші плямистої та квіток календули, $M \pm m$, ммоль/(л·мг вогкої маси)

Група дослідження	Контроль	Глюкоза+ розторопша	Глюкоза+ календула	Глюкоза+ «Легалон»
	1	2	3	4
Інтактна група, n=4	42,70±2,04	26,46±1,67 $P_{1-2} < 0,001$	17,12±1,36 $P_{1-3} < 0,001$	28,59±3,73 $P_{1-4} = 0,016$
Нащадки F ₁ , n=5	40,55±2,54	29,44±3,80 $P_{1-2} = 0,041$	17,08±1,75 $P_{1-3} = 0,001$	31,55±2,37 $P_{1-4} = 0,039$
Нащадки F ₂ , n=4	51,59±4,65	30,99±1,28 $P_{1-2} = 0,005$	19,96±1,18 $P_{1-3} < 0,001$	35,90±5,12 $P_{1-4} = 0,064$

Таблиця 2

Маса тіла тварин інтактної групи та тварин-нащадків F₁ та F₂ опромінених самців, г

Група	Маса тіла	P
1. Інтактні тварини, n=4	69,93±4,54	1-3 = 0,007
2. Нащадки F ₁ , n=5	89,90±3,88	1-2 = 0,012
3. Нащадки F ₂ , n=4	48,88±2,59	2-3 < 0,001

саме опромінених самців зумовлене більшою вразливістю їх статевих клітин (особливо якщо опромінення здійснено на стадії сперматогонії), ніж яйцеклітин самиць [7].

Акумуляційний препарат слизової оболонки (АПС) виготовляли за методом О. М. Уголева і співавторів [8]. Як субстрату використовували розчин 10 ммоль/л глюкози, який виготовляли на розчині Рінгера рН=7,4. Інкубували АПС протягом 1 год при 37 °С в оксигенованому середовищі. У контрольних групах АПС як інкубаційне середовище використовували 10 ммоль/л розчин глюкози, в інших групах до нього додавали висушений водно-спиртовий екстракт плодів розторопші плямистої *Silybum marianum* (L.) Gaertner або квіток календули (*Calendula officinalis* L.), виготовлені за методом [9], або «Легалон» (70 мг/120 мл розчину субстрату) відповідно. Екстракт квіток календули використовували як препарат порівняння, оскільки їй, як і розторопші, притаманні репаративні властивості. Концентрацію глюкози визначали антроновим методом [10] колориметрично на КФК-2МП, $\lambda=625$ нм.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою "Primer Biostatistics".

Результати дослідження та їх обговорення

Зіставлення контрольних показників транспорту глюкози в усіх експериментальних групах показало відсутність істотних розбіжностей між інтактними тваринами і нащадками опромінених самців (F₁) — в обох випадках спостерігався 4-кратний протигradientний транспорт глюкози (табл. 1). При цьому слід зауважити, що маса тіла нащадків F₁ була вищою, ніж у інтактних тварин, на 28 % ($P < 0,012$) (табл. 2). Натомість у нащад-

ків опромінених самців у другому поколінні (F₂) спостерігалось 5-кратне накопичення глюкози порівняно з її концентрацією в інкубаційному середовищі (див. табл. 1), але маса тіла цих тварин була на 30 % нижчою, ніж в інтактних тварин ($P < 0,007$) і на 58,7 % — ніж у тварин F₁ ($P < 0,001$) (див. табл. 2).

Таким чином, якщо у тварин F₁ не зафіксовано порушень роботи глюкозних транспортних систем, то у тварин F₂ незначне підвищення активності транспорту глюкози (приблизно на 20 %) відбувалося на фоні катастрофічно низької маси тіла (див. табл. 2). Крім того, у контрольній групі тварин F₂ спостерігалось чимале збільшення розбіжностей показників транспорту глюкози (майже удвічі порівняно з групою інтактних тварин і F₁). Такі розбіжності тим більше впадають у вічі, що нащадки F₂, отримані від одних батьків у одному і тому самому виводку, дуже близькі генетично і за логікою повинні б мати незначні відмінності у функціону-

ванні глюкозних транспортних систем. Проте отримані дані свідчать про протилежне. Можливо, це відображає порушення функцій тонкої кишки і системи регуляції всмоктування в цілому, що є наслідком негативного впливу низької дози радіації на геномний апарат батьків, і проявляються ці зміни в F₂.

Незважаючи на те, що в експериментах *in vitro* використовуються переживаючі препарати кишки, її було отримано у тварин, які на момент екстирпації кишки перебували на різних індивідуальних рівнях регуляторної активності. Тому виявлені відмінності між показниками в контрольній групі інтактних тварин і контрольній групі тварин F₂ можуть свідчити про розбалансованість регуляторних механізмів всмоктування на момент загибелі тварини. На користь цієї думки свідчить також той факт, що при зниженні маси тіла тварин F₂ майже удвічі порівняно з F₁ слід було б очікувати компенсаторно удвічі більшої ак-



тивності глюкозної транспортної системи, проте цього не відбувається, тобто порушення асиміляції є настільки глибокими, що організм не в змозі адаптуватися до них і компенсувати їх. Про це свідчать і інші ознаки гіпотрофії у тварин F_2 (слабке оволодіння, млявість).

Стосовно впливу рослинних екстрактів на транспорт глюкози треба зазначити, що у присутності екстракту плодів розторопші плямистої транспорт глюкози з її 10 ммоль/л розчину в інтактній групі тварин знижувався на 38 % порівняно з контролем (див. табл. 1; $P < 0,001$), тимчасом як у тварин F_1 транспорт гальмувався на 27 % (див. табл. 1; $P = 0,041$). Зниження ступеня вірогідності відбувалося за рахунок великих розбіжностей показників транспорту глюкози у тварин F_1 (див. табл. 1). Мабуть, це відображає порушення адаптаційної здатності систем ентероцитів у нащадків опромінених тварин у першому поколінні. Реакція організму на використання БАР, що містять антиоксиданти, вочевидь залежить від того, на якому рівні регуляції ця система знаходилася в даний момент. Якщо вона функціонує у максимумі активності, то введення великої дози антиоксидантів може справляти прооксидантний ефект [11]. Таким чином, антиоксиданти можуть знижувати компенсаторні можливості глюкозних транспортних систем ентероцитів за рахунок безпосереднього впливу на мембрани щіткової облямівки ентероцитів [12]. У першому та другому поколінні нащадків опромінених тварин екстракт розторопші гальмував транспорт глюкози в ентероцити у тій же мірі, що і в інтактних тварин. Останнє підтверджує, що використання екстракту плодів розторопші плямистої стабілізувало роботу глюкозної транспортної системи незалежно від фізіологіч-

ного стану тварини, навіть на фоні значних порушень метаболічних процесів. Раніше було продемонстровано значний гальмівний вплив флавоноїдів (папаверину, катехінів чаю) на функціонування глюкозних транспортних систем ентероцитів [13], тому такий вплив у наших експериментах був очікуваним.

На відміну від екстракту розторопші, екстракт календули справляв більш значний гальмівний вплив на транспорт глюкози в усіх досліджуваних групах приблизно однаково: на 59 % — у інтактних тварин, на 58 % — у тварин F_1 і на 61 % — у тварин F_2 (див. табл. 1). Особливо слід відзначити надзвичайно низькі розбіжності показників транспорту глюкози у присутності екстракту календули порівняно з контролем F_2 — майже у 4 рази. Це свідчить про незмінний стабілізуючий гальмівний вплив екстракту календули на роботу глюкозної транспортної системи навіть на фоні глибоких порушень метаболічних процесів, ймовірно, за рахунок стабілізуючого ефекту каротиноїдів, тропних до ліпідної фракції мембран.

В інтактних тварин присутність «Легалону» в інкубаційному середовищі вірогідно гальмувала транспорт глюкози на 33 % ($P = 0,016$), що дещо менше, ніж гальмування екстрактом розторопші (38 %), проте ця відмінність не була вірогідною через великі розбіжності між показником транспорту глюкози у присутності «Легалону» порівняно з таким у присутності екстракту розторопші (більш ніж удвічі). У нащадків опромінених тварин F_1 присутність «Легалону» в інкубаційному середовищі вірогідно гальмувала транспорт глюкози порівняно з контролем ($P = 0,039$) (див. табл. 1), проте менш інтенсивно (на 22 %). Отже, гальмівний ефект «Легалону» й екстракту розто-

ропші був пропорційно нижчим у тварин F_1 порівняно з інтактною групою (приблизно на 11 %). У тварин F_2 транспорт глюкози у присутності «Легалону» не відрізнявся від такого у присутності екстракту розторопші, при цьому транспорт гальмувався на 40 % в обох випадках. Проте екстракт плодів розторопші справляв стабілізуючий гальмівний вплив, значно знижуючи розбіжності порівняно з даними контролю F_2 , тимчасом як у групі кишкових препаратів, що інкубувались у присутності «Легалону», розбіжності практично збігалися з показниками у контрольній групі F_2 (див. табл. 1). Можливо, ця відмінність зумовлена наявністю амінокислот і поліненасичених жирних кислот у складі екстракту розторопші, які нівелюють структурні та функціональні зрушення в мембранах щіткової облямівки ентероцитів.

Таким чином, порівняння показників транспорту глюкози з її 10 ммоль/л розчину в інтактних тварин і нащадків опромінених тварин (F_1 і F_2) показало порушення адаптивних і компенсаторних механізмів у тварин F_2 , що проявилось у катастрофічно низькій масі тіла тварин і неадекватній активності глюкозної транспортної системи ентероцитів. Завдяки цьому гальмівний вплив «Легалону» на транспорт глюкози порівняно з групою інтактних тварин був більш виразним, що привело до перерозподілу гальмівного впливу усіх ефекторів на користь «Легалону» в групі F_2 , внаслідок чого його гальмівний ефект зрівнявся з ефектом розторопші.

За деякими даними [14; 15], віддалені наслідки опромінення проявляються у закріпленні патологічних зрушень на рівні популяції нащадків у вигляді змін співвідношення гомеостазу і розвитку. Згідно з законом Б. І. Іскакова, генетичний запас міцності популяції стано-



вить 3 біопокоління (кожне покоління — від нащадків до нових нащадків) [2].

Те, що тварини F_1 мали більшу масу порівняно з інтактними, можна пояснити індукцією захисних (репаративних й адаптивних) систем організму, що переважило безпосередній прямий вплив опромінення на функціональні підсистеми, тимчасом як у контролі F_2 великі розбіжності можуть бути зумовлені гетерогенністю відповіді компенсаторних систем на низькоінтенсивне опромінення [14], а те, що активність транспортної системи для глюкози була вищою лише на 20 % на фоні гіпотрофії, відображає особливості впливу низьких доз. Вони викликають менш інтенсивну індукцію репаративних систем порівняно з вищими дозами, до того ж реакція виникає із запізненням, коли в організмі вже з'явилися радіаційні uszkodження [14].

Стосовно корекції функціонування глюкозних транспортних систем ентероцитів слід зауважити, що у нащадків опромінених тварин спрямованість впливу рослинних екстрактів залишається незмінною порівняно з інтактними тваринами. Відмінності є лише у величинах цього впливу та розбіжностях у групах. Зважаючи на те, що за умов *in vitro* транспортні системи ентероцитів позбавлені нейрогуморальної регуляції, для відтворення повної картини необхідно відстежувати коригувальний вплив рослинних екстрактів на всмоктування глюкози в умовах цілісного організму *in vivo*, що має бути досліджено в наступних експериментах.

Висновки

1. Не визначено вірогідних відмінностей між показниками транспорту глюкози з її 10 ммоль/л розчину в контрольних групах інтактних тварин й нащадків F_1 і F_2 від опромінених самців.

2. Виявлена значна гіпотрофія тварин — нащадків F_2 від опромінених самців — удвічі порівняно з інтактними тваринами і нащадками F_1 .

3. Присутність в інкубаційному середовищі екстракту плодів розторопші плямистої справляла стабілізуючий ефект на роботу транспортної системи ентероцитів тонкої кишки нащадків F_2 , на відміну від екстракту квіток календули, який справляв незмінний гальмівний вплив — значно більш суттєвий від екстракту плодів розторопші. Гальмівний ефект «Легалону» в нащадків F_1 був менш стабільним, ніж ефект екстракту розторопші, тимчасом як у нащадків F_2 не відрізнявся від нього і становив 40 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давидова Ю. В. Современные аспекты проблемы — ионизирующее излучение и беременность // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 2 (4). — С. 17-21.

2. Барилляк І. Р., Бердишев Г. Д., Бонь О. В. Генофонд народонаселення України: сучасний стан та нові підходи до проблеми захисту і збереження // Цитология і генетика. — 2001. — № 3. — С. 69.

3. Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. — Л.: Наука, 1995. — 543 с.

4. Влияние ионизирующей радиации на структуру и функциональные свойства базолатеральной мембраны энтероцитов тонкого кишечника / С. В. Хижняк, А. А. Бублик, Е. А. Кисиль и др. // Радиационная биология. Радиозология. — 1999. — Т. 39, № 6. — С. 644-647.

5. Крамаренко О. О., Кузнецова І. В., Маслова Н. Ф. Вивчення ензимкомпенсуючих властивостей нового ферментного комплексу на моделі радіаційного ентериту у щурів // Експерим. та клін. фізіол. і біологія. — 2001. — № 1. — С. 30-32.

6. Клевета Г. Я., Чайка Я. П., Старикович Л. С. Активність ферментів антиоксидантної системи ентероцитів тонкого кишечника щурів за хронічного впливу рентгенівського опромінювання низької інтенсивності // Укр. біохім. журнал. — 2002. — Т. 74, № 46 (додаток 2). — С. 223.

7. Коненков В. И., Труфакин В. А. Генетические различия в реакции иммунной системы человека и экспериментальных животных на радиационные воздействия // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 312-316.

8. Уголев А. М., Жигуре Д. Р., Нуркс Е. Е. Аккумулирующий препарат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку // Физиол. журн. СССР. — 1970. — Т. 56, № 11. — С. 1638-1641.

9. Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А. Спосіб корекції функціонального стану транспортних систем тонкої кишки // Декл. патент на корисну модель. — (11) 10460. — (51) 7 А61К35/78, А61Р1/00. — (46). 15.11.2005. Бюл. № 11.

10. Scott T. A., Melvin E. H. The determination of hexoses with antrone // *Analyt. Chem.* — 1953. — N 25. — P. 1656-1658.

11. Динаміка перекисного окиснення ліпідів у крові та органах щурів за опромінення в низьких дозах та ефект антиоксидантів / В. А. Барабой, С. А. Олійник, І. О. Блюм та ін. // Укр. біохім. журнал. — 1994. — Т. 66, № 5. — С. 39-47.

12. Жиринокислотний склад фосфоліпідів мембран щіткової облямівки тонкого кишечника після дії іонізуючої радіації / В. М. Войцицький, Л. І. Степанова, В. І. Гаврилей та ін. // Укр. біохім. журнал. — 2001. — Т. 73, № 5. — С. 206.

13. Багірова О. А. Гальмівний вплив природних і синтетичних ароматичних гетероциклічних сполук на транспорт вуглеводів у препаратах тонкої кишки пацюків: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Одеса, 1994. — 22 с.

14. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах / Е. Б. Бурлакова, А. Н. Голощанов, Г. П. Жижина, А. А. Конрадов // Радиационная биология. Радиозология. — 1999. — Т. 39, № 1. — С. 26-34.

15. Зміни в імунній системі експериментальних тварин внаслідок постійного опромінювання кількох поколінь у зоні відчуження ЧАЕС / З. Д. Савцова, І. М. Воєйкова, В. М. Індик та ін. // Укр. радіологіч. журнал. — 2000. — № 8. — С. 71-76.



ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ АНТИОКСИДАНТОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС-САМЦОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ КЛОПИРАЛИДА

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Пестициды — одна из наиболее распространенных групп химических веществ, используемых в промышленности, сельском хозяйстве и быту. В последние годы широко применяются производные пиридинкарбоновой кислоты — клопиралид (3,6-дихлор-2-пиридинкарбоновая кислота) и его соли: триэтиламин, триизопропиламин, моноэтиламин, отличающиеся высокой эффективностью [1].

Общий механизм повреждающего воздействия пестицидов различных групп — нарушения окислительно-восстановительных процессов, в частности повышение свободнорадикального перекисного окисления (СРПО) липидов, прежде всего, в мембранах клеток гонад, что в конечном итоге может привести к их деструкции на протяжении всего репродуктивного периода. Кроме того, они оказывают гонадотоксическое действие, приводящее к снижению стероидогенеза, и как следствие — к нарушению сперматогенеза [5].

Важная роль СРПО липидов в нарушении целостности биомембран и развитии цитолитического синдрома — основание для применения антиоксидантов в качестве гонадопротекторных средств, среди которых наиболее перспективными представляются комбинация антиоксидантных соединений различной химической природы [2]. Одним из таких комплексных препара-

тов является азупростат, включающий: α -токоферола ацетат, экстракт эхинацеи пурпурной, ретинол пальмитат и β -ситостерол.

Цель работы — изучение протективных свойств α -токоферола ацетата и азупростата в отношении показателей СРПО липидов, морфологических и функциональных изменений в семенниках белых крыс при токсическом воздействии пестицида клопиралид.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 40 крысах-самцах линии Вистар массой 190–205 г. Животным контрольной группы ежедневно *per os* вводился клопиралид в дозе 150 мг/кг массы тела животного, что составило 0,33 LD₅₀ (LD₅₀ — 5000 мг/кг). Воздействие токсиканта проводилось 56 дней, с учетом длительности сперматогенеза у крыс и времени созревания сперматозоидов в придатке семенника. Животные экспериментальных групп на фоне введения клопиралид получали *per os* α -токоферола ацетат в дозе 10 мг/кг; азупростат в дозе 30 мг/кг массы тела.

Определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови и тканях семенников [3], ТБК-реактантов — в крови и тканях семенников [3], величину спонтанного гемолиза эритроцитов [3], активность антиоксидантных ферментов

крови: супероксиддисмутаза (СОД) [3], каталазы [3], церулоплазмина [3].

Изучение количественного и функционального состояния спермы проводили по методу М. А. Базарновой [4]. Жизнеспособность сперматозоидов изучали при помощи эозинового теста. Определяли патологические формы сперматозоидов с помощью окрашивания по методу Романовского — Гимзы. Морфологически исследовали состояние сперматогенного эпителия. Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При введении животным клопиралид масса их тела уменьшилась на 13 %, активность снизилась, отмечалось значительное выпадение шерсти. Наблюдалось снижение массы семенников на 13 %: правого ($P \leq 0,02$) и левого ($P \leq 0,05$), однако их массовые коэффициенты по сравнению с нормой существенно не изменились.

Отмечалось усиление процессов СРПО липидов, о чем свидетельствует достоверное возрастание количества ДК в сыворотке в 1,6 раза ($P \leq 0,01$), промежуточных продуктов СРПО липидов — ТБК-реактантов в сыворотке крови в 3,6 раза по сравнению с интактными ($P \leq 0,01$). Такой же высокий уровень ТБК-реактантов



отмечался и в тканях семенников крыс, получавших клопиралид, превысив показатель интактных животных в 1,5 раза ($P \leq 0,001$). Наблюдалось снижение активности антиоксидантных ферментов. Активность каталазы крови достоверно снизилась в 2,5 раза ($P \leq 0,05$), подобное снижение наблюдалось и в отношении церулоплазмينا — в 1,4 раза ($P \leq 0,01$). Активность СОД крови, напротив, возросла в 1,9 раза по сравнению с интактной группой ($P \leq 0,001$) (таблица).

Исследования спермограмм показали, что введение клопиралида вызывало возрастание абсолютного количества мертвых и патологических форм. Количество сперматозоидов снизилось на 36 %: ($30,6 \pm 3,5$) при норме ($48,0 \pm 0,7$) ($P \leq 0,01$), причем количество мертвых сперматозоидов стало в 1,8 раза больше, чем у интактных животных, а количество патологических форм сперматозоидов — в 2,4 раза выше нормы ($P \leq 0,001$). Изменилась подвижность сперматозоидов по сравнению с интактными крысами под влиянием клопиралида. Так, количество спер-

матозоидов с нормокинезисом снизилось в 3,3 раза — до ($26,8 \pm 3,2$) по сравнению с нормой — ($89,0 \pm 4,2$) ($P \leq 0,001$); количество сперматозоидов с гипокинезисом увеличилось в 2,9 раза — ($27,1 \pm 1,3$) по сравнению с нормой — ($9,5 \pm 1,2$) ($P \leq 0,001$); с акинезисом возросло в 3,1 раза — до ($29,3 \pm 1,8$) по сравнению с нормой — ($9,4 \pm 0,9$) ($P \leq 0,001$); с дискинезисом увеличилось в 10 раз — до ($9,2 \pm 1,5$) по сравнению с нормой — ($0,9 \pm 0,4$) ($P \leq 0,001$).

Выявлены морфологические изменения семенного эпителия: количество нормальных сперматогониев снизилось на 23 % — с ($68,2 \pm 5,8$) до ($52,9 \pm 3,8$) ($P \leq 0,02$), отмечалось увеличение в 4,4 раза по сравнению с нормой количества канальцев со слущенным эпителием — с ($1,8 \pm 0,9$) до ($7,91 \pm 1,30$) ($P \leq 0,05$), в 2 раза возросло количество канальцев с атрофичным или поврежденным эпителием — с ($7,0 \pm 1,4$) до ($14,3 \pm 2,1$) ($P \leq 0,02$), а количество канальцев с 12-й стадией мейоза составило ($1,87 \pm 0,60$), уменьшившись в 1,8 раза по сравнению с показателем нормы ($3,4 \pm 0,4$), проявив тенденцию к достовер-

ности. Вышеописанные изменения в конечном итоге привели к снижению фертильности.

При микроскопическом исследовании тканей семенников выявлены нарушения в виде дистрофических и дисрегенераторных изменений, которые проявляются компенсаторной гиперплазией. Отмечалось развитие дистрофических изменений в сосудах микроциркуляторного русла, которые усиливали дегенеративные изменения сперматогенного эпителия. Клетки Сертоли (фолликулярные клетки) разбухшие, они значительно превосходят по размерам аналогичные клетки в норме. Интерстициальные клетки Лейдига содержат ядра базофильного окраса с широкой полосой эозинофильной цитоплазмы. Сосуды интерстиция расширены и гиперемированы, их стенки утолщены и покрыты фиброзными прослойками. Отмечается опустошение семенных канальцев, повреждение сперматогенного эпителия, особенно на конечных этапах сперматогенеза, что характеризуется снижением индекса сперматогенеза. Одновременно с этим отмечает-

Таблица

Биохимические показатели в крови и тканях семенников крыс, получавших препараты антиоксидантов на фоне длительного поступления клопиралида

Показатель	Интактные, n=10	Введение клопиралида, n=10	Клопиралид + α -токоферола ацетат, n=10	Клопиралид + азупростат, n=10
ДК, мкМ/л	$36,37 \pm 2,14$	$56,60 \pm 4,96$ $P_1 \leq 0,01$	$43,41 \pm 1,19$ $P_2 \leq 0,05$	$37,48 \pm 1,64$ $P_3 \leq 0,01$
ТБК-реактанты, мкМ/л: кровь	$4,13 \pm 0,95$	$14,95 \pm 3,00$ $P_1 \leq 0,01$	$5,95 \pm 1,69$ $P_2 \leq 0,05$	$4,87 \pm 0,29$ $P_3 \leq 0,01$
семенник	$138,20 \pm 2,00$	$213,35 \pm 2,73$ $P_1 \leq 0,001$	$155,83 \pm 4,53$ $P_2 \leq 0,001$	$140,21 \pm 3,85$ $P_3 \leq 0,001$
Спонтанный гемолиз эритроцитов, %	$4,23 \pm 0,45$	$7,02 \pm 0,98$ $P_1 \leq 0,05$	$4,83 \pm 0,21$ $P_2 \leq 0,05$	$4,62 \pm 0,29$ $P_3 \leq 0,05$
СОД (кровь), усл. ед.	$0,87 \pm 0,06$	$1,61 \pm 0,14$ $P_1 \leq 0,001$	$1,14 \pm 0,16$ $P_2 \leq 0,05$	$1,03 \pm 0,11$ $P_3 \leq 0,01$
Каталаза (кровь), усл. ед.	$1,53 \pm 0,33$	$0,62 \pm 0,25$ $P_1 \leq 0,05$	$1,47 \pm 0,11$ $P_2 \leq 0,02$	$1,56 \pm 0,18$ $P_3 \leq 0,02$
Церулоплазмин, мг/л	$579,93 \pm 40,32$	$405,43 \pm 33,92$ $P_1 \leq 0,01$	$572,75 \pm 33,30$ $P_2 \leq 0,01$	$574,41 \pm 24,05$ $P_3 \leq 0,01$

Примечание. P_1 — степень достоверности при сравнении контрольной и интактной групп; P_2 — степень достоверности при сравнении леченных α -токоферола ацетатом и контрольной группы; P_3 — степень достоверности при сравнении леченных азупростатом с контрольной группой.



ся увеличение размера сперматогоний, сперматоцитов I и II порядка. В адлюминальном слое семенника наблюдается инверсия формы клеток и вакуолизация цитоплазмы. Значительно увеличивается количество канальцев со слущенным эпителием.

Введение α -токоферола ацетата на фоне интоксикации клопиралидом привело к снижению СРПО липидов в крови и тканях семенников. Содержание ДК в сыворотке крови достоверно снизилось на 23 % по сравнению с контролем ($P \leq 0,05$). Концентрация ТБК-реактантов в крови снизилась в 2,5 раза ($P \leq 0,05$), по сравнению с контролем, при этом достоверно не отличаясь от показателей нормы. В семенниках содержание ТБК-реактантов снизилось на 27 % по сравнению с показателями животных, получавших клопиралид ($P \leq 0,001$), существенно не отличаясь от нормы. При интоксикации клопиралидом α -токоферола ацетат способствовал восстановлению системы антиоксидантной защиты организма, о чем свидетельствует достоверное снижение спонтанного гемолиза эритроцитов в 1,5 раза ($P \leq 0,05$). Изучение активности антиоксидантных ферментов в крови показало, что активность СОД достоверно снизилась на 29 % по сравнению с контролем ($P \leq 0,05$), каталазы — увеличилась в 2,5 раза ($P \leq 0,01$), а церулоплазмина — на 44 % ($P \leq 0,01$) по сравнению с группой контроля. Причем все показатели достоверно не отличались от величин нормы (см. таблицу).

При исследовании морфометрических показателей установлено увеличение массы животных на 12 % по сравнению с контролем. Существенных изменений в массовых коэффициентах семенников не обнаружено.

α -Токоферола ацетат привел к норме общее количе-

ство сперматозоидов — ($46,1 \pm 2,6$) при норме ($48,0 \pm 3,7$) (у крыс, получавших клопиралид, — ($30,6 \pm 3,5$); $P \leq 0,002$). Количество мертвых сперматозоидов составило ($13,4 \pm 1,4$), что достоверно на 24 % ниже величин контрольной группы — ($17,5 \pm 1,1$) ($P \leq 0,05$), при этом в 1,4 раза превысило показатель нормы — ($9,6 \pm 0,8$) ($P \leq 0,05$). Подобная ситуация наблюдается и в отношении патологических форм сперматозоидов — ($14,8 \pm 1,2$), их количество снизилось на 22 % по сравнению с величинами контроля — ($19,0 \pm 0,9$) ($P \leq 0,02$), хотя и не достигло нормы — ($8,0 \pm 0,9$) ($P \leq 0,001$). Изучение кинезисграммы показало, что количество сперматозоидов с нормокинезисом под влиянием витамина Е составило ($77,3 \pm 8,5$) (в 2,9 раза повысилось по сравнению с контролем — ($26,8 \pm 3,2$); $P \leq 0,001$), но не достигло величин интактных животных — ($89,0 \pm 4,2$) ($P \leq 0,05$). Количество сперматозоидов с гипокинезисом ($13,8 \pm 1,3$) достоверно снизилось в 2 раза по сравнению с контролем — ($27,1 \pm 1,3$) ($P \leq 0,001$), хотя их величины на 45 % ниже нормы — ($9,5 \pm 1,2$) ($P \leq 0,05$). Количество сперматозоидов с акинезисом — ($14,9 \pm 1,2$), в 2 раза ниже показателей контроля — ($29,3 \pm 1,8$) ($P \leq 0,001$), при этом все же превышало на 58 % величины нормы — ($9,4 \pm 0,9$) ($P \leq 0,02$). Количество сперматозоидов с дискинезисом существенно снизилось — в 2,3 раза по сравнению с величинами контроля ($P \leq 0,01$), но при этом достоверно превышало в 4,4 раза значения интактных животных ($P \leq 0,001$).

Морфологические исследования семенного эпителия выявили, что индекс сперматогенеза под влиянием витамина Е соответствовал величинам интактных крыс. Количество нормальных сперматогониев ($67,1 \pm 5,1$) возросло в 1,3 раза по сравнению с величинами, характерными для

контроля, — ($52,9 \pm 3,8$) ($P \leq 0,05$), оно не отличалось от величин нормы — ($68,2 \pm 5,8$). Количество канальцев с 12-й стадией мейоза ($4,5 \pm 1,0$) достоверно было выше в 2,4 раза по сравнению с величинами, характерными для контроля — ($1,87 \pm 0,6$) ($P \leq 0,05$), не отличаясь от величин нормы. Количество канальцев с атрофическим или поврежденным эпителием ($7,2 \pm 1,9$) достоверно снизилось в 2 раза от величины контроля — ($14,3 \pm 2,1$) ($P \leq 0,02$), не отличаясь от величин интактных животных — ($7,0 \pm 1,4$).

При микроскопическом исследовании тканей семенников выявлено, что морфологические характеристики семенного эпителия приближались к норме. Отмечалось восстановление сперматогониев I и II порядка, отсутствие опустошенных канальцев. Наблюдалось утончение соединительнотканых оболочек.

Исследование влияния азупростата на биохимические показатели крови при интоксикации клопиралидом показало, что содержание ДК снизилось на 34 % по сравнению с контролем ($P \leq 0,01$) и не отличалось от величин нормы. Концентрация ТБК-реактантов в крови снизилась в 3 раза по сравнению с контролем ($P \leq 0,01$), достоверно не отличаясь от нормы. В тканях семенников содержание ТБК-реактантов снизилось в 1,5 раза по сравнению с контролем ($P \leq 0,01$). Прирост ТБК-реактантов в семенниках оказался в 2 раза ниже показателей группы с интоксикацией клопиралидом.

Отмечалась нормализация показателя спонтанного гемолиза эритроцитов и активности СОД в крови опытных животных, которая снизилась на 36 % по сравнению с контролем ($P \leq 0,01$). Активность каталазы, напротив, возросла в 2,5 раза по сравнению с контролем ($P \leq 0,02$). Активность



церулоплазмина возросла в 1,4 раза относительно контроля ($P \leq 0,01$) (см. таблицу).

Изучение массовых показателей семенников показало увеличение массы правого на 16 %, левого — на 19 % ($P \leq 0,05$), при этом значимых изменений массовых коэффициентов не выявлено.

В группе животных, леченных азупростатом, общее количество сперматозоидов составило ($48,2 \pm 3,5$), что достоверно на 58 % превышало показатель контроля — ($30,6 \pm 3,5$) ($P \leq 0,01$). Количество мертвых сперматозоидов ($9,9 \pm 0,4$), снизилось в 1,8 раза по сравнению с показателями крыс, получавших клопиралид, — ($17,5 \pm 1,1$) ($P \leq 0,001$). Количество патологических форм сперматозоидов составило ($9,1 \pm 1,0$) — достоверно уменьшилось в 2 раза по сравнению с контролем — ($19,0 \pm 0,9$) ($P \leq 0,001$). Количество мертвых сперматозоидов ($9,9 \pm 0,4$) оказалось в 1,8 раза ниже, чем в группе интоксикации — ($17,5 \pm 1,1$), и соответствовало норме — ($9,6 \pm 0,8$). При клопиралидной интоксикации азупростат существенно повлиял на подвижность сперматозоидов. Так, количество сперматозоидов с нормокинезисом достигло ($86,2 \pm 9,8$), что в 3,2 раза выше, чем в контроле — ($26,8 \pm 3,2$) ($P \leq 0,001$) (при норме ($89,0 \pm 4,2$)). Количество сперматозоидов с гипокинезисом нормализовалось до ($10,3 \pm 1,4$), что в 2,6 раза ниже величины контроля — ($27,1 \pm 1,3$) ($P \leq 0,001$). Количество сперматозоидов с акинезисом составило ($10,1 \pm 1,2$), что в 2,9 раза ниже, чем в группе контроля — ($29,3 \pm 1,8$) ($P \leq 0,001$). Процент сперматозоидов с дискинезисом составил ($1,5 \pm 1,0$), что в 6,1 раза ниже по сравнению с контролем — ($9,2 \pm 1,5$) ($P \leq 0,01$). Все показатели существенно не отличались от величин интактных животных.

При клопиралидной интоксикации азупростат нормализовал индекс сперматогенеза

до ($3,24 \pm 0,10$), увеличив его на 14 % по сравнению с контролем — ($2,82 \pm 0,06$) ($P \leq 0,01$). Количество нормальных сперматогониев составило ($69,2 \pm 4,5$), увеличившись на 31 % по сравнению с контролем — ($52,9 \pm 3,8$) ($P \leq 0,05$). Количество канальцев со слущенным эпителием ($2,3 \pm 0,9$) уменьшилось в 3,4 раза по сравнению с контролем — ($7,91 \pm 1,3$) ($P \leq 0,01$). Процент канальцев с 12-й стадией мейоза составил ($4,7 \pm 0,6$), т. е. в 2,5 раза возрос по сравнению с величинами контроля — ($1,87 \pm 0,60$) ($P \leq 0,01$). Количество канальцев с атрофическим и поврежденным эпителием ($7,4 \pm 1,2$) снизилось в 1,9 раза по сравнению с показателями крыс, получавших клопиралид, — ($14,3 \pm 2,1$) ($P \leq 0,02$).

При гистологическом исследовании семенников крыс, получавших азупростат, на фоне введения клопиралиды значительно улучшились морфологические показатели, которые существенно не отличались от структуры интактных крыс.

Таким образом, введение α -токоферола ацетата при длительном поступлении клопиралиды привело к торможению процессов СРПО липидов, повышению антиоксидантной обеспеченности организма, нормализации активности антиоксидантных ферментов. α -Токоферола ацетат оказал нормализующее действие на состояние сперматогенного эпителия, однако не повлиял на количество канальцев в стадии созревания, а также количество мертвых и патологических форм сперматозоидов. α -Токоферол стимулировал деление половых клеток, хотя и не повлиял на качество спермиев.

Введение азупростата при токсическом воздействии пестицида клопиралиды способствовало не только значительному снижению СРПО липидов в крови и тканях семенни-

ков, но и нормализации состояния сперматогенного эпителия, количественных показателей спермы крыс, нормализации подвижности сперматозоидов. В условиях интоксикации клопиралидом азупростат влияет не только на уровень деления клеток сперматогенного эпителия, но при этом улучшает и качество спермы, способствуя восстановлению подвижности сперматозоидов.

Исследование морфологических изменений в семенниках и функциональной готовности спермы показали, что наиболее значимые изменения регистрировались при лечении клопиралидной интоксикации азупростатом, что подчеркивает его более выраженное гонадопротективное действие, чем при введении α -токоферола ацетата. Полученные результаты в целом свидетельствуют о целесообразности использования препаратов антиоксидантного действия в качестве гонадопротекторов при хроническом поступлении пестицидов — производных пиридинкарбонной кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева С. А. Лонтрел в насаждениях земляники, плодовом питомнике и молодых садах // Сб. науч. тр. Сев.-Кавк. НИИ горн. и предгорн. садоводства. — 1995. — Вып. 5. — С. 170-171.
2. Катцунг Б. Г. Базисная клиническая фармакология: Пер. с англ. — Т. 2. — М. — СПб.: Бинном; Невский Диалект, 1998. — 669 с.
3. Посібник експериментальних і клінічних досліджень біології та медицини / Під ред. І. П. Кайдишева, О. В. Катрушева, В. М. Соколенко. — Полтава, 1997. — 271 с.
4. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М. А. Базарновой, В. Т. Морозовой. — К.: Вища шк., 1988. — 318 с.
5. Ivanescu M., Simionescu L. Testosterone in sera of workers exposed to acrylonitrile // Rev. Roum. Endocrinol. — 1990. — Vol. 28, N 3-4. — P. 187-192.





УДК 6165-071+616.97-071

І. В. Ашаніна

КОРЕКЦІЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ПРИХОВАНИЙ РАННІЙ СИФІЛІС ПРЕПАРАТАМИ ПРО- І ПРЕБІОТИКІВ

Одеський державний медичний університет

Сьогодні ні в кого не викликає сумніву велике значення нормального стану біоценозу кишечника для життєдіяльності людини [1–3]. Якісні та кількісні зміни вмісту кишкових мікробів значною мірою позначаються на функціональній активності різних органів і систем [4–5]. Не є винятком у цьому плані і стан імунної системи: мікробні асоціації відіграють не останню роль у формуванні місцевого імунітету, загальної неспецифічної резистентності, синтезі імуноглобулінів, беруть участь у синтетичних та обмінних процесах [6–8]. Успішність специфічної терапії сифілісу залежить також і від успішності неспецифічної терапії, покращання імунного статусу хворого, імунологічна реактивність значною мірою сприяє глибокому розумінню клінічних проявів, особливостей перебігу та наслідків проведеного лікування, імунна відповідь при сифілісі формується за рахунок змін з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету. Присутність *Sp. Pallida* приводить до розмодулювання імунологічної стабільності.

В зв'язку з цим для ефективності лікування різних за-

хворювань слід враховувати всі ланки та засоби їх регулювання; одна з цих ланок — нормалізація кишкового мікробіоценозу [9].

Мета даного дослідження — вивчення впливу препаратів про- і пребіотика на стан мікробіоценозу товстої кишки у хворих на прихований ранній сифіліс (ПРС).

Матеріали та методи дослідження

Стан кишкового мікробіоценозу досліджували у 55 хворих на ПРС віком 21–40 років. Діагноз ПРС встановлювали за такими показниками: сумнівний контакт за останні 0,5–2 роки, відсутність клінічних проявів (можлива лише наявність вторинних пігментацій на місці колишніх висипів), позитивні серологічні реакції (PW і РІФ).

Контрольна група — 20 хворих, які отримували пеніцилін (курсова доза 144 млн од.) та вітаміни В6 і В12. Основна група — 35 хворих, які додатково до вищевказаного лікування отримували препарат пребіотика «Біфідумбактерин» (по 5 доз тричі на добу), а також препарат пребіотика інуліну з

цикорію (по 500 мг тричі на день). Тривалість лікування — 28 днів.

У хворих в 1-й та 29-й день забирали матеріал із товстої кишки в кількості 1–4 г у стерильний посуд за допомогою стерильного інструменту. Термін доставки матеріалу в мікробіологічну лабораторію — 1–2 год (в деяких випадках матеріал зберігався в холодильнику при +4 °С не більше 6 год).

Мікробіологічні дослідження матеріалу проводили відповідно до методичних рекомендацій МОЗ України [10]. Для визначення біфідо- і лактобацил робили посіви на модифіковане середовище Блаурока, використовуючи великі розведення матеріалу з товстого кишечника (1:10⁶). Умови інкубації: +37 °С, 24 год, анаеростат. Мазки забарвлювали за Грамом, за характерними морфологічними ознаками визначали наявність біфідумбактерій і лактобацил.

E. coli визначали після посівів на середовище Ендо, а гриби *Candida albicans* — після посівів на середовище Сабуро з наступним вирощуванням на середовищі з солодовим суслом.



Результати дослідження та їх обговорення

Для нормалізації мікрофлори товстої кишки використовували велику кількість різноманітних пробіотичних препаратів [11], з яких найефективнішими виявилися препарати, що містять біфідобактерії [12–14]. Для стимулювання росту біфідобактерій використовували препарати пребіотиків [15–16], з яких найефективнішим виявився інулін із цикорію [17].

В таблиці наведено результати мікробіологічного дослідження матеріалу пацієнтів із ПРС, які отримували звичайну терапію (контроль) і комплексну з включенням біфідумбактерину та інуліну (основна група). Як видно з цих даних, у контрольній групі у більшості (понад 85 %) пацієнтів спостерігалось зниження рівня основних пробіотичних бактерій — біфідобактерій та лактобацил.

Одночасно відмічалось зниження загального рівня кишкової палички (*E. coli*). Навпаки, у певної частини хворих спостерігалось збільшення кількості грибів *Candida*.

Базове лікування хворих на ПРС не поліпшило стану мікробіоценозу товстої кишки, більше того, кількість пробіотичних бактерій продовжувала зменшуватися.

Застосування про- і пребіотиків в основній групі суттєво поліпшило мікробний статус: зросла кількість пацієнтів із нормальним рівнем біфідумбактерій і лактобацил, значно зменшилася кількість хворих із підвищеним вмістом грибів *Candida*.

Таким чином, лікування хворих на ПРС з використанням препаратів про- і пребіотиків покращує стан мікрофлори товстої кишки. Встановлення еубіотичної рівноваги сприяє посиленню імунологічної резистентності організму, кращому всмоктуванню лікарських засобів, активації детоксикаційної та синтетичної функцій організму.

Висновки

1. У більшості пацієнтів з ПРС відмічається значне зниження рівня пробіотичних бактерій і збільшення рівня вмісту грибів *Candida*.

2. Застосування про- і пребіотиків позитивно впливає на мікробіоценоз товстої кишки, збільшуючи кількість пацієнтів з нормальним вмістом пробіотичних бактерій і знижуючи кількість хворих із підвищеним рівнем вмісту грибів *Candida*.

3. Отже, можна зробити висновки, що до комплексної терапії хворих на сифіліс, зокрема антибактеріальних препаратів, є доцільним включення пре- і пробіотичних засобів,

особливо при прихованому сифілісі, коли давність захворювання значна, а порушення імунного статусу найбільші. Нормалізація мікробіоценозу товстої кишки, враховуючи важливе значення нормофлори, покращить якість лікування основного захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

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

2. Воробьев А. А., Лыкова Е. А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // Журн. микробиологии. — 1999. — № 6. — С. 102-105.

3. Ткаченко Е. И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей // Терапевт. архив. — 2004. — Т. 76, № 2. — С. 67-71.

4. Несвижский Ю. В. Изучение перспективности кишечного микробиоценоза человека в норме и при патологии // Вестник РАМН. — 2003. — № 1. — С. 49-53.

5. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиол. человека. — 2003. — Т. 29, № 4. — С. 98-109.

6. Иванов О. А., Ломоносов Н. М., Степина Н. А. Оценка иммунного статуса больных ранним сифилисом и его прогностическое значение для негативизации серологических реакций // Рос. журнал кож. и венер. болезней. — 1998. — № 6. — С. 47-51.

7. Стрельцова О. Терапевтические возможности комбинированной терапии в период лечения разноплановых форм пиховой инфекции // Ліки України. — 2004. — № 12. — С. 103-104.

8. Микроеккология и показатели гуморального иммунитета влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий / Е. А. Воропаева, С. С. Афанасьев, М. В. Кудрявцева и др. // ЖМЭИ. — 2005. — № 3. — С. 65-69.

9. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Рос. мед. журнал. — 2000. — Т. 8, № 13-14. — С. 572-575.

10. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. указания / МЗ Украины. — К., 1986. — 27 с.

Таблиця
Мікробні показники матеріалу з товстої кишки хворих на ПРС до і після лікування з використанням про- і пребіотиків, %

Показники	До лікування, %	Після лікування, %	
		Контроль	Основна група
Кількість пацієнтів зі зниженим рівнем біфідобактерій	85,7	95	62,8
Кількість пацієнтів зі зниженим рівнем лактобацил	85,0	90	54,3
Кількість пацієнтів зі зниженим рівнем <i>E. coli</i>	69,7	70	57,1
Кількість пацієнтів зі збільшеним рівнем грибів <i>Candida</i>	16	15	2,8



11. Бондаренко В. М., Воробьев А. А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // ЖМЭИ. — 2004. — № 1. — С. 84-92.

12. О некоторых биологических свойствах бифидобактерий / Н. А. Поликарпов, Н. И. Бевз, А. Н. Виктор и др. // ЖМЭИ. — 1992. — № 4. — С. 6-8.

13. Бифидофлора в продуктах питания / А. Г. Храмов, И. А. Евдокимов, С. А. Рябцева и др. // Вестн.

Сев.-Кавк. ГТУ. Сер. Продовольствие. — 2003. — № 1. — С. 45-48.

14. Коррекция дисбактериозов кишечника у пожилых больных с использованием бифидумбактерина при разных способах введения / Т. А. Чулок, К. Г. Каверина, С. Л. Шумова и др. // ЖМЭИ. — 2004. — № 2. — С. 76-78.

15. Roberfroid M. B. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties // Brit. J. Nutr. — 1998. — Vol. 80, N 4. — P. 5197-5202.

16. Отт В. Д., Муквич Е. Н., Тищенко В. К. Микробиоценоз и функциональное состояние слизистого барьера кишечника у детей, вскармливаемых смесью с пребиотиками // Здоровье женщины. — 2003. — № 3. — С. 115-118.

17. Левицкий А. П. Инулин — пища для бактерий, лекарство для людей. — Одесса: Изд-во КГОГТ, 2003. — 28 с.

УДК 616.127-089-06:616.1]-08

О. В. Беляков, В. Т. Селіваненко, П. П. Шипулін, О. В. Добруха, М. В. Руденко

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ

Одеський державний медичний університет,
Московський обласний науково-дослідний клінічний інститут

В останнє десятиріччя з метою ранньої діагностики гострої міокардіальної недостатності у хворих після операцій все більше уваги приділяється змінам внутрішньосерцевої гемодинаміки [3; 4; 7]. При цьому дослідники передусім звертають увагу на порушення процесу розслаблення серця, особливо його правих відділів [1; 5; 6]. Це дозволяє своєчасно визначити форму компенсаторної гіперфункції міокарда, кількісно оцінити виявлені порушення та ефективно застосувати кардіальну терапію [2; 8]. Неявною трудністю при формуванні компенсаторної реакції серцевий м'яз відчуває за наявності супровідної гіпертонічної хвороби, коли необхідно враховувати гіпертрофію міокарда та підвищений судинний тонус малого кола кровообігу [9]. Останнім часом для корекції гострої міокардіальної недостатності використовуються препарати групи нітросполук та інгібіторів АПФ [7]. Однак тривалого динаміч-

ного спостереження за станом насосної функції серця в найближчому післяопераційному періоді з використанням вказаних препаратів не проводилося.

Метою роботи було вивчити динаміку показників фази діастолі праваго шлуночка у хворих після пульмонектомії з використанням нітросорбіту (ізокет) й інгібітора АПФ (енап).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені у 58 хворих із центральною формою раку легень (II ст. ASA) віком 48–59 років із супровідною артеріальною гіпертензією. У 32 хворих (перша група) післяопераційна кардіальна терапія зводилася до призначення нітратів (ізокет 10 мг внутрішньовенно двічі на добу). Хворим другої групи (n=26) у схему лікування додатково включали інгібітори АПФ (енапратилат 1,25 мг внутрішньовенно двічі на добу). Усім пацієнтам призначався рибоксин (25,0 мл внутрішньовенно тричі

на добу) і актовегін (800 мг внутрішньовенно тричі на добу).

Для вивчення насосної функції серцевого м'яза використовували методику внутрішньосерцевої катетеризації праваго шлуночка (МХ-01 Росія). Зміни міокарда в період діастолі оцінювали з допомогою таких показників: жорсткості міокарда (ЖМ), максимальної швидкості розслаблення (dp/dtmin), кінцево-діастолічного об'єму (КДО) і кінцево-діастолічного тиску (КДТ), які розраховували за кривою правошлуночкового тиску.

Результати дослідження та їх обговорення

До операції в усіх пацієнтів порівняно з нормою спостерігалось значне зниження ЖЄЛ (до 75 %) і CI (до 2,9 л/(хв·м²)).

Після пульмонектомії у хворих обох груп спостерігались значні зміни діастолічних показників, погіршення яких в найближчий післяопераційний період полягали у вираженому збільшенні ЖМ і КДТ (табл. 1).



При цьому значення КДО і максимальної швидкості розслаблення вірогідно знизилися, що вказувало про чимале погіршення процесу розслаблення правого шлуночка (ПШ). Стійке зниження еластичності серцевого м'язу в наступні 3 доби було причиною формування ізоводемичної гіперфункції серця, що при збереженні тахікардії потребувало сурового контролю за внутрішньовенним інфузійним навантаженням і фракцією викиду ПШ (табл. 2).

Для корекції діастолічної дисфункції ПШ на фоні артеріальної гіпертензії (АГ) була спроба залучити до схеми лікування хворих першої групи

внутрішньовенне введення нітратів (ізокет), що достатньо ефективно сприяло зниженню постнавантаження на правий шлуночок загальнолегеневого опору (ЗЛО) і запобігало розвитку змішаної форми його гіперфункції. На першу добу післяопераційного періоду в пацієнтів цієї групи спостерігалось погіршення діастолічних показників міокарда ПШ: підвищення ЖМ на 32 % і зниження dp/dt min, що свідчило про виражені стресові порушення міокардіальної функції. На другу добу показники КДТ і КДО мали тенденцію до нормалізації завдяки введенню нітратів, однак значення їх залишалися вище вихідних величин.

Залишалася збільшеною робота ПШ, що вказувало на напруженість метаболізму серцевого м'язу і могло служити маркером серцевої недостатності. Разом з тим, dp/dt min була нижче норми. На п'яту добу тонус судин малого кола кровообігу нормалізувався, проте ЖМ залишалася значно вище норми, а максимальна швидкість зниження правого шлуночкового тиску — зниженою. Виявлений стан гіподіастолії правого шлуночка нерационально (з великими енергетичними затратами) компенсувався стимуляцією його інотропною функцією, що підтверджувалося підвищеною роботою міокарда і фракцією

Таблиця 1

Зміни показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, М±m

Показники	Група	До операції	Доба після операції				Норма
			1	2	3	5	
Робота правого шлуночка, КГМ	I	0,016±0,003	0,022±0,003	0,018±0,002	0,023±0,003	0,024±0,002	0,020±0,002
	II	0,015±0,002	0,020±0,002	0,019±0,003	0,016±0,002	0,017±0,002	
КДОпш, мл	I	109,9±4,8	101,4±9,1	110,6±8,3	110,8±5,8	104,8±12,2	103,7±6,3
	II	112,6±6,1	104,4±8,3*	113,6±3,6*	114,4±4,2*	114,4±4,7*	
КДТпш, мм рт. ст.	I	4,8±0,2	7,1±0,3*	6,9±0,2*	6,1±0,3*	6,0±0,4*	4,2±0,2
	II	4,9±0,3*	6,9±0,4*	6,1±0,3*	5,8±0,2*	5,8±0,4*	
dp/dt min, мм рт. ст.	I	214,9±22,9	201,8±20,3	208,9±19,3	210,3±18,4	215,1±19,8	223,8±15,4
	II	217,7±21,4	210,8±21,1	211,4±14,1	216,6±10,4	218,3±26,4	
ЖМпш, од.	I	0,044±0,004	0,058±0,004*	0,057±0,003*	0,055±0,004*	0,051±0,003	0,041±0,003
	II	0,045±0,003	0,054±0,005*	0,051±0,003*	0,052±0,003*	0,047±0,003	

Таблиця 2

Зміни показників центральної гемодинаміки, М±m

Показники	Група	До операції	Доба після операції				Норма
			1	2	3	5	
СІ, л/(хв·м ²)	I	3,0±0,2	3,1±0,1	3,0±0,2	3,2±0,1	3,4±0,2	3,3±0,2
	II	2,9±0,2	2,9±0,3	3,1±0,3	3,1±0,4	3,0±0,2	
УІ, мл/м ²	I	35,3±3,1	34,6±2,7	40,4±1,9	41,3±1,6	40,8±1,9	39,1±2,7
	II	34,2±2,1	30,8±4,9*	41,5±4,3	45,9±5,2	44,7±4,1	
АТсер., мм рт. ст.	I	118±6*	121±4*	111±4*	108±6	108±5	98±6
	II	116±8*	118±6*	113±7*	104±6	105±6	
ЗПО, дин·см ⁻⁵	I	1584±64*	1663±83*	1582±66*	1508±79*	1490±61*	1263±72
	II	1490±58*	1863±121*	1422±98	1343±109	1394±106	
ЗЛО, дин·см ⁻⁵	I	384±24*	303±13*	232±16*	208±19*	240±31*	310±22
	II	390±38*	360±21*	332±10*	293±19*	324±16*	
ФІ, од.	I	0,63±0,03	0,64±0,04	0,66±0,07	0,70±0,05	0,67±0,05	0,70±0,03
	II	0,67±0,02	0,62±0,03*	0,73±0,05	0,74±0,06	0,75±0,04	

Примітка. В табл. 1 і 2: * — вірогідні розбіжності між показниками порівняно з нормою, P<0,05.



вигнання (ФВ). Таким чином, після операції механізм Старлінга, незважаючи на введення ізокету, тривалий час залишався порушеним. У цих умовах підтримання серцевого викиду здійснювалося при обмеженому об'ємі інфузійної терапії, а процес розслаблення серцевого м'яза потребував подальшого контролю.

Для своєчасної та повної корекції функції міокарда після пульмонектомії нами застосовувався препарат ІАПФ — еналаприлат (ЕНАП). На першу добу після операції діастолічні показники також вказували на формування ригідності міокарда ПШ, однак рівень зміни показників КДО, КДТ і dp/dt_{min} свідчили про менш виражену його діастолічну дисфункцію, ніж при введенні ізокету. Динаміка ЗЛО мала тенденцію до зниження, вказуючи, проте, порівняно з хворими І групи, на збережене постнавантаження на праві відділи серця. Значення ЖМ було на 20 % вище початкового показника. Вказані зміни свідчили про ефективне використання ІАПФ в умовах післяопераційного стресу [1; 2]. На третю добу інфузійне навантаження не приводило до погіршення діастолічних показників і супроводжувалося більшим, ніж у хворих першої групи, підвищенням ФІ. Незважаючи на те, що протягом трьох

днів показники dp/dt_{min} , ЖМ, КДТ відхилялися від нормальних значень, ці порушення були менш значимими, ніж аналогічні зміни показників в І групі хворих. Отже, використання ІАПФ після оперативного втручання у хворих із супровідною АГ більш ефективно знижує ригідність серцевого м'яза та ступінь ізovolюмічної гіперфункції, що дозволяє проводити потрібне інфузійне навантаження.

Висновки

1. Використання ІАПФ у хворих після пульмонектомії значно знижує стресову ригідність міокарда (ЖМ), ліквідує ізovolюмічну гіперфункцію міокарда і дозволяє проводити раціональну інфузійну терапію
2. Після пульмонектомії нітрати краще, ніж ІАПФ, сприяють корекції постнавантаження шлуночка (ЗЛО), проте жорсткість міокарда у хворих спостерігається триваліше.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беляков О. В.* Особливості симпатико-адреналової активності гемодинаміки у хірургічних хворих у найближчому післяопераційному періоді // *Одес. мед. журнал.* — 2000. — № 6. — С. 28-32.
2. *Формирование гиперфункции миокарда правого желудочка у хирургических больных с портальной гипертензией / А. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, Ю. В. Грубник, М. В.*

Грубник // Укр. журнал екстремальной медицины. — 2004. — № 4. — С. 68-72.

3. *Бунятян А. А., Выжигина М. А.* Оценка и контроль состояния гемодинамики на различных этапах общей анестезии и операций с помощью аналого-цифрового вычислительного комплекса «Симфония-Змт» в торакальной хирургии // *Анестезиология и реанимация.* — 1983. — № 2. — С. 24-30.

4. *Бураковский В. И., Лищук В. А.* Клинико-математический подход к изучению острых нарушений кровообращения после операций на открытом сердце // 4-й сов.-амер. симп. по врожд. порокам сердца: Тез. докл. — М., 1981. — С. 333-357.

5. *Диагностика дисфункции правого желудочка у больных врожденными пороками сердца при развитии острой легочной гипертензии в послеоперационном периоде / М. А. Мартаков, Е. М. Зайнетдинов, А. В. Беляков, В. Т. Селиваненко // Сердечно-сосудистая хирургия.* — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 11.

6. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 316 с.

7. *Селиваненко В. Т., Беляков А. В., Дюжиков А. А.* Гемодинамика и регионарный кровоток после корригирующих операций. — Ростов н/Д: Ростиздат, 2000. — 422 с.

8. *Комплексное измерение гемодинамики с помощью компьютерно-автоматизированной системы "Open-Heart" / В. Т. Селиваненко, М. А. Мартаков, А. В. Беляков, Е. М. Зайнетдинов // Сердечно-сосудистая хирургия.* — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 11.

9. *Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А.* Руководство по практическому акушерству. — М.: ООО «Мед. информ. агентство», 1997. — 424 с.

УДК 616.61-003.7:616.633.1]-074

С. О. Борисов

ПАТОГЕНЕТИЧНА ДІЯ ПРЕПАРАТУ «АНТРАЛЬ» НА ПЕРЕБІГ ОБСТРУКТИВНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Одеський державний медичний університет

Обструктивна нефропатія (ОН) — особлива урологічна проблема, оскільки її наслідком є розвиток гідронефротич-

них змін, що супроводжуються незворотною атрофією ниркової паренхіми, яка, у свою чергу, зумовлює виникнення ши-

рокого спектра клінічних проявів ниркової недостатності. Важливим і вкрай небезпечним проявом ОН також є



інфекція сечових шляхів, яка посилює ушкоджуючий вплив обструктивного фактора на структурні компоненти і функціональні властивості ниркової паренхіми [1].

Концептуально патогенетичні ланки обструктивної нефропатії супра- й інфравезикального походження представлені порушеннями ниркової гемодинаміки гломерулярної фільтрації й тубулярної функції, ускладнених інфекцією сечових шляхів [2]. Тому доцільним є використання у комплексному лікуванні хворих з ОН препарату, що справляє мембраностабілізуючий, антиоксидантний, ангиопротекторний, метаболічний та протизапальний вплив. Такі властивості притаманні препарату «Антраль» [3], який у хворих з ОН раніше не використовувався.

Метою дослідження стало поглиблене вивчення особливостей перебігу окисно-відновних процесів, реалізації функції детоксикації у хворих з ОН супра- й інфравезикального генезу при традиційному лікуванні та використанні в комплексному лікуванні препарату «Антраль».

Матеріали та методи дослідження

Препарат «Антраль» — це сполука алюмінію з амінокарбонною кислотою, синтезована в Інституті фізичної хімії АН України.

Відомо, що сполуки металів з органічними лігандами, зокрема з амінокарбонними кислотами, характеризуються низькою токсичністю, високим рівнем і тривалістю лікувального ефекту, а також відсутністю побічної дії, що повністю підтверджується при вивченні властивостей «Антралю» в експериментальних і клінічних умовах [4; 5].

Протипоказань до застосування препарату, а також пов'язаних з його призначенням

алергічних реакцій не виявлено [5; 6]. Попередніми дослідженнями доведено ефективність застосування «Антралю» в комплексній терапії дистрофічних ретинопатій, а також у хворих із хронічним ураженням печінки, при лікуванні ексудативних реакцій у пацієнтів після екстракції катаракти [5; 6]. «Антраль» було успішно використано для корекції метаболічних і мікрогемодинамічних порушень у хворих із гнійно-некротичними ускладненнями цукрового діабету.

Препарат позитивно впливає на показники енергетичного метаболізму, що проявляється підвищенням рівня АТФ у крові та енергетичного стану клітин, зниженням початково високого рівня пірувату та лактату в крові, що спричинює покращання показників мікрогемодинаміки [7; 8].

В роботі наведені результати дослідження 41 пацієнта з ОН. Обстеження цього контингенту хворих із застосуванням сучасних методів комплексного лікування виконувалося в урологічній клініці Одеського державного медичного університету, на базі урологічних відділень Одеської міської клінічної лікарні № 10. Пацієнтів чоловічої статі було 18 (43,9 %), жіночої — 23 (56,1 %). Вік хворих — від 27 до 74 років (в середньому — 50,5 роки).

Серед досліджених пацієнтів ОН була пов'язана з сечокам'яною хворобою у 17 (41,4 %) випадках, стриктурою уретри — у 5 (12,2 %), стриктурою сечовода — у 6 (14,6 %), інфравезикальною обструкцією внаслідок стенозу шийки сечового міхура — в 9 (21,9 %) та позачеревним фіброзом — у 4 (9,7 %) спостереженнях.

Пієлонефрит супроводжував ОН у всіх спостережуваних пацієнтів. У 20 (48,9 %) випадках інфекційно-запальний процес перебував у латентній фазі, у 8 (19,5 %) — у фазі ремісії, у 13 (31,7 %) ви-

падках було діагностовано загострення пієлонефриту. В усіх пацієнтів обстеження передбачало бактеріологічне дослідження сечі.

Спектр мікроорганізмів, ідентифікованих при бактеріологічному дослідженні сечі, складався з 9 видів, більшість з яких належала до грамнегативної мікрофлори, а решта — до грампозитивних коків і паличок, мікоплазм та ін.

Staphylococcus. sp. — 6 (14,6 %)

Klebsiella oxitoca — 5 (12,2 %)

Streptococcus. sp. — 3 (7,3 %)

Proteus vulgaris — 2 (4,9 %)

Pseudomonas aeruginosa — 2 (4,9 %)

Enterobacter sp. — 2 (4,9 %)

Micoplasma hominis — 3 (7,3 %)

Candida albicans — 4 (9,8 %)

E. Coli — 14 (34,1 %)

Аналіз наведених даних дозволив констатувати суттєве переважання серед збудників пієлонефриту грамнегативної мікрофлори у групах хворих з ОН.

Контингент спостережуваних пацієнтів було розділено на 2 групи: дослідну — I (21 особа) та групу порівняння — II (20 осіб).

Застосування того чи іншого виду хірургічного втручання зумовлювалося такими клінічними особливостями, як розмір і розташування конкременту, стан верхніх сечових шляхів (морфологічні й уродинамічні особливості), фаза хронічного пієлонефриту, загальний стан хворого, характер супровідних захворювань.

Хворі I групи в комплексі з протизапальними та антибактеріальними засобами після виконання у 8 (19,5 %) випадках стентування верхніх сечових шляхів (ВСШ), в 5 (12,2 %) спостереженнях — нефростомії та у 8 (19,5 %) хворих — стентування ВСШ з подальшою дистанційною літотрипсією конкременту з першої доби спостереження одержували метаболізмкоригуваль-



ний препарат «Антраль» 0,4 г двічі на добу під час прийому їжі протягом 10–14 діб в умовах стаціонару з наступним продовженням прийому препарату протягом 2–3 тиж амбулаторно. Повторні клініко-лабораторні дослідження проводилися після закінчення комплексного лікування.

У контрольній групі II хворі з ОН одержували традиційну комплексну протизапальну й антибактеріальну терапію з виконанням стентування ВСШ у 9 (21,9 %) пацієнтів, пункційної черезшкірної нефростомії — у 4 (9,8 %) спостереженнях та стентування ВСШ з подальшою дистанційною літотрипсією — у 7 (17 %) хворих.

Стентування ВСШ виконувалося стентом для довготривалого дренажування (самоутримуваний S-подібний дренаж, виконаний у вигляді еластичного стрижня із заокругленим внутрішнім кінцем і зірчастим фігурним профілем, який створює в просвіті сечовода додаткові дренажні канали — деклараційний патент на винахід № 64636 А). За наявності поєданого з обструктивною нефропатією інфекційно-запального процесу в нирках також використовували катетер для довготривалого дренажування й введення лікарських речовин у верхні сечові шляхи (еластичний дренаж із фармакосорбентним контейнером — деклараційний патент на винахід № 66244 А).

До референтної групи увійшло 30 соматично здорових осіб — чоловічої та жіночої статі.

Методи обстеження, крім загальноновживаних, включали й поглиблені біохімічні дослідження крові та сечі, які мали безпосереднє відношення до вивчення метаболічного статусу хворих.

Принцип методу визначення АДФ полягає в реєстрації зменшення оптичної густини розчину при довжині хвилі 340 нм під час ферментативного відновлення пірувату, утвореного

після взаємодії АДФ з фосфоенолпіруватом з участю піруваткінази [8].

Принцип методу визначення АМФ полягає в тому, що при взаємодії АМФ з АТФ з участю ферменту міокінази утворюється продукт реакції — АДФ. Після завершення реакції з фосфоенолпіруватом з участю піруваткінази утворений піруват ферментативно відновлюється за допомогою НАД-Н і лактатдегідрогенази. За зниженням оптичної густини розчину при окисненні НАД-Н та при довжині хвилі 340 нм розраховують концентрації АМФ у досліджуваних пробах [9].

Принцип методу визначення АТФ полягає в тому, що при взаємодії гліцерат-3-фосфату з АТФ з участю ферменту фосфогліцераткінази утворюється гліцерат-1,3-фосфат, який відновлюється НАД-Н у гліцеральдегід-фосфатдегідрогеназній реакції. За зменшенням оптичної густини розчину при довжині хвилі 340 нм розраховують вміст АТФ у пробах [11].

Бактеріологічні дослідження виконувалися на базі міської бактеріологічної лабораторії, а також бактеріологічної лабораторії Одеського дерматологічного диспансеру. Мікробіологічні дослідження передбачали визначення наявності та ступеня бактеріурії, виділення та ідентифікацію збудників захворювання, визначення їх чутливості до сучасних антибактеріальних препаратів.

Збирали сечу для бактеріологічного дослідження так. Після ретельного туалету зовнішніх статевих органів відбиралася середня порція першої ранкової сечі об'ємом 5–8 мл у стерильну пробірку із додержанням правил асептики. Взяття сечі з сечового міхура катетером намагалися уникати для запобігання випадковому занесенню зовнішньої мікрофлори. При катетеризації сечоводів із лікувальною метою проводи-

лося взяття сечі з ниркової миски для проведення загального та бактеріологічного досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих з обструктивною нефропатією в крові відмічено значне зниження рівня аденилових нуклеотидів, при цьому найсуттєвіше зменшувалася концентрація АТФ, що свідчить про порушення біоенергетичних процесів у організмі хворих із досліджуваною патологією.

Відомо, що у хворих з ОН спостерігається порушення аеробної фази окиснення вуглеводів. Отримані результати свідчать, що, крім змін окисно-відновних процесів, виявлено також ушкодження сполучного механізму між процесами окиснення та фосфорилування, який здійснює акумуляцію енергії окисних перетворень у вигляді макроергічних сполук у молекулі АТФ. Як відомо, згаданий процес окисного фосфорилування в мітохондріях призводить до фосфорилування АДФ до АТФ [10].

Рівень показників активності АТФ в II групі до лікування становив $(336,7 \pm 25,6)$ мкмоль/л, а після лікування підвищився до $(388,5 \pm 28,4)$ мкмоль/л крові ($P > 0,05$) при величині цього показника в нормі $(465,8 \pm 30,2)$ мкмоль/л крові. В I групі хворих, комплексне лікування яких було доповнене метаболізмкоригувальним препаратом «Антраль», показники активності АТФ до початку лікування становили $(343,8 \pm 32,4)$ мкмоль/л, а після його закінчення активність АТФ наблизилася до норми на рівні $(449,2 \pm 36,5)$ мкмоль/л крові ($P < 0,05$; табл. 1; рис. 1).

У сечі досліджуваних хворих виявлено підвищення рівня всіх форм досліджуваних аденилових нуклеотидів (АТФ, АДФ і АМФ). Активність показни-



Концентрація аденілових нуклеотидів у крові хворих на обструктивну нефропатію при традиційному лікуванні та використанні препарату «Антраль»

Досліджувані показники		Норма, n=30	Традиційне лікування		«Антраль»	
			До лікування, n=41	Після лікування, n=41	До лікування, n=21	Після лікування, n=21
АТФ, мкмоль/л плазми крові	M±m	465,8±30,2	336,7±25,6	338,5±28,4	343,8±32,4	449,2±36,5
	P ₁	-	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05
	% ₁	100	72,3	83,4	73,8	96,4
	P ₂	-	-	>0,05	-	<0,05
	% ₂	-	100	115,4	100	130,7
АДФ, мкмоль/л плазми крові	M±m	62,4±5,2	53,2±3,9	55,6±4,1	52,6±4,2	60,9±4,5
	P ₁	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	% ₁	100	85,3	89,1	84,3	97,6
	P ₂	-	-	>0,05	-	<0,05
	% ₂	-	100	104,5	100	115,8
АМФ, мкмоль/л плазми крові	M±m	18,4±1,2	15,2±0,9	16,3±1,0	14,7±1,2	17,6±1,1
	P ₁	-	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	% ₁	100	82,6	88,6	79,9	95,7
	P ₂	-	-	>0,05	-	<0,05
	% ₂	-	100	107,2	100	119,7

Примітка. В табл. 1 і 2: P₁ — рівень значущості відносно норми; P₂ — рівень значущості відносно групи «до лікування».

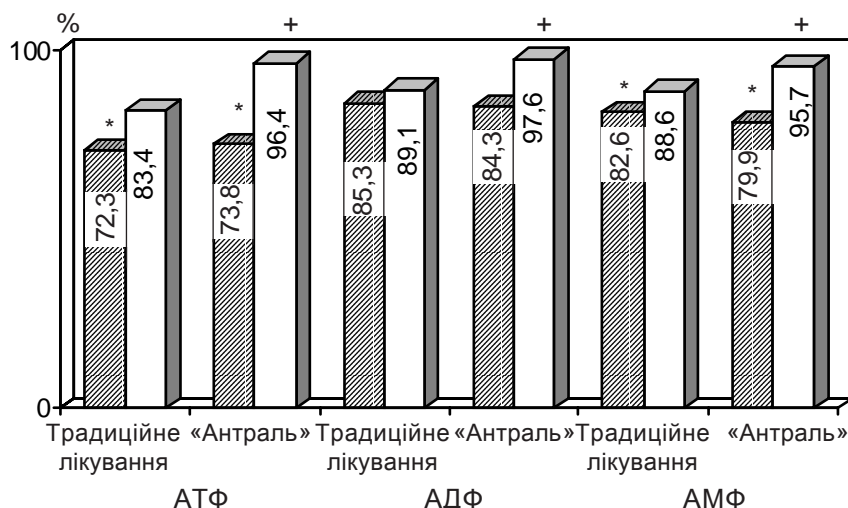


Рис. 1. Відносні показники рівня аденілових нуклеотидів у крові хворих на обструктивну нефропатію при традиційному лікуванні та використанні препарату «Антраль», % відносно норми

Примітка. На рис. 1 і 2: — до лікування; — після лікування; * — P < 0,05 відносно норми; + — P < 0,05 порівняння між групами до та після лікування.

ка АТФ в II групі становила до лікування (260,3±14,6) ммоль/л, а після лікування знизилася до (242,5±18,8) ммоль/л сечі (P>0,05) при величині цього показника в нормі (198,4±±15,6) ммоль/л сечі. Показник активності АТФ у сечі хворих I групи до лікування становив (257,2±17,9) ммоль/л, а після лікування дещо перевищив рівень норми і дорівнював

(210,6±16,4) ммоль/л сечі (P<0,05; табл. 2; рис. 2).

Ця обставина свідчить про зміни стану ренального бар'єру, внаслідок чого в сумі загальна кількість аденілових нуклеотидів у сечі підвищується, а в плазмі крові — знижується, про що свідчать дані табл. 3, 4; рис. 3, 4).

Виявлені нами зміни рівня та співвідношення окремих

форм аденілових нуклеотидів у крові та сечі досліджуваних пацієнтів можна розглядати як прояви однієї з істотних патогенетичних ланок обструктивної нефропатії в урологічних хворих.

Проведення лікування з використанням традиційних методів і додаванням до комплексної терапії протизапального, метаболізмкоригувального та мембраностабілізуючого препарату «Антраль» спричинює помірне підвищення енергетичної ефективності окисного фосфорилювання, про що свідчить певне зростання концентрації АТФ у крові та сечі хворих з ОН. Встановлено також зменшення ступеня ушкодження ренального бар'єру, що спричинює нормалізацію співвідношення рівня аденілових нуклеотидів у крові та сечі хворих.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що додавання метаболізмкоригувального, мембраностабілізуючого та гепатонепротекторного препарату «Антраль» до схеми комплексного лікування хворих з ОН приводить до істотного поліпшення

Концентрація аденілових нуклеотидів у сечі хворих на обструктивну нефропатію при традиційному лікуванні та використанні препарату «Антраль»

Досліджувані показники		Норма, n=30	Традиційне лікування		«Антраль»	
			До лікування, n=41	Після лікування, n=41	До лікування, n=21	Після лікування, n=21
АТФ, мкмоль/л сечі	M±m	198,4±15,5	260,3±14,6	242,5±13,8	257,2±17,9	210,6±16,4
	P ₁	-	<0,01	<0,05	<0,05	>0,05
	% ₁	100	131,2	122,2	129,6	106,1
	P ₂	-	-	>0,05	-	<0,05
	% ₂	-	100	93,2	100	81,8
АДФ, мкмоль/л сечі	M±m	25,7±1,6	32,4±2,1	30,3±1,9	31,8±2,2	27,6±2,3
	P ₁	-	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	% ₁	100	126,1	117,9	123,7	107,4
	P ₂	-	-	>0,05	-	>0,05
	% ₂	-	100	93,5	100	86,8
АМФ, мкмоль/л сечі	M±m	10,4±0,7	14,7±1,1	13,2±0,9	15,0±1,2	11,5±0,9
	P ₁	-	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
	% ₁	100	141,3	126,9	144,2	110,6
	P ₂	-	-	>0,05	-	<0,05
	% ₂	-	100	89,8	100	76,7

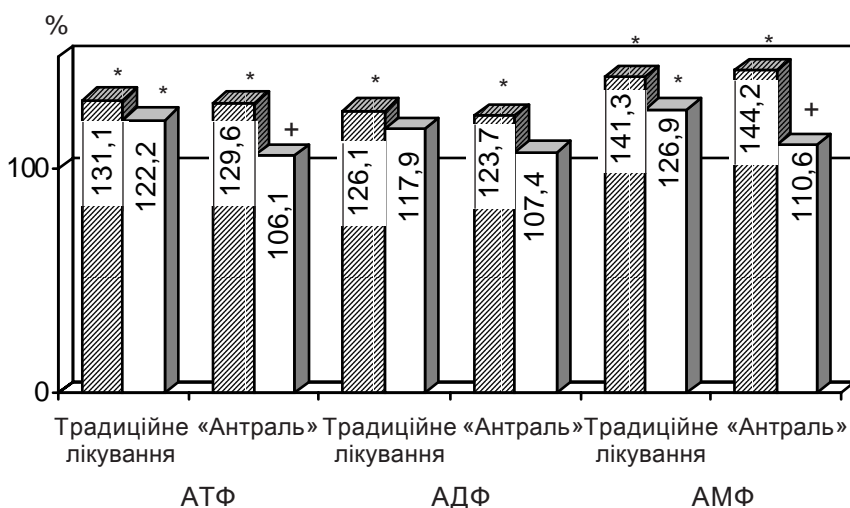


Рис. 2. Відносні показники рівня аденілових нуклеотидів у сечі хворих на обструктивну нефропатію при традиційному лікуванні та використанні препарату «Антраль», % відносно норми

функціонального стану мембранних компонентів клітини і внутрішньоклітинних органел, що проявляється нормалізацією біоенергетичних процесів та зниженням вираженості структурних змін клітинних і субклітинних мембранних структур.

Висновки

1. У хворих з обструктивною нефропатією виявлено порушення біоенергетичних процесів, які реалізуються у зниженні концентрації АТФ у крові та підвищенні проникності ренального бар'єру, що призводить до зміни співвідношення загального рівня адені-

Загальний рівень та співвідношення концентрації аденілових нуклеотидів в крові хворих на обструктивну нефропатію при традиційному лікуванні та використанні препарату «Антраль»

Досліджувані показники	Норма, n=30	Традиційне лікування		«Антраль»	
		До лікування, n=41	Після лікування, n=41	До лікування, n=21	Після лікування, n=21
Загальний рівень аденілових нуклеотидів:					
АТФ	546,6	405,1	460,4	411,1	527,7
АДФ	100 %	74,1 %	84,2 %	75,2 %	96,5 %
АМФ		100 %	113,7 %	100 %	128,4 %
АТФ/АДФ	7,5	6,3	7,0	6,5	7,4
АТФ/АМФ	25,3	22,2	23,8	23,4	25,5



Загальний рівень та співвідношення концентрації аденілових нуклеотидів у сечі хворих на обструктивну нефропатію при традиційному лікуванні та використанні препарату «Антраль»

Досліджувані показники	Норма, n=30	Традиційне лікування		«Антраль»	
		До лікування, n=41	Після лікування, n=41	До лікування, n=21	Після лікування, n=21
Загальний рівень аденілових нуклеотидів:					
АТФ	234,5	307,4	286,0	304,0	249,7
АДФ	100 %	131,1 %	122,0 %	129,6 %	106,5 %
АМФ		100 %	93,0 %	100 %	82,1 %
АТФ/АДФ	7,7	8,0	8,0	8,1	7,6
АТФ/АМФ	19,1	17,6	18,4	17,1	18,3

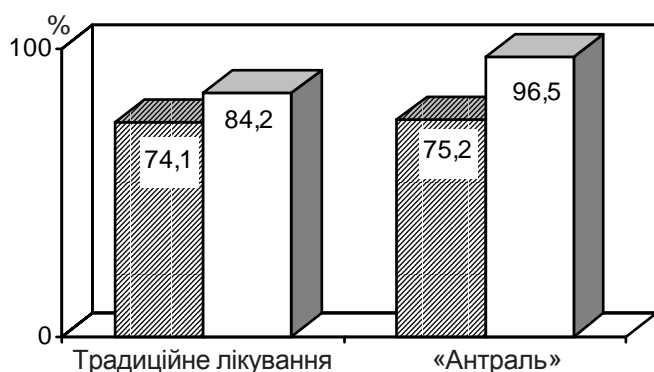


Рис. 3. Співвідношення сумарного рівня аденілових нуклеотидів у крові хворих на обструктивну нефропатію при традиційному лікуванні та використанні препарату «Антраль»

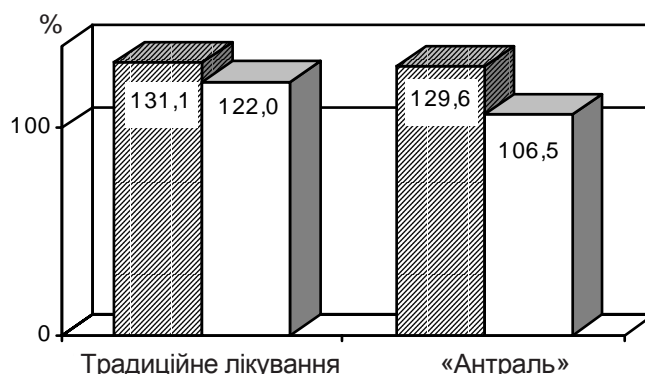


Рис. 4. Співвідношення сумарного рівня аденілових нуклеотидів у сечі хворих на обструктивну нефропатію при традиційному лікуванні та використанні препарату «Антраль»

Примітка. На рис. 3–4: — до лікування; — після лікування.

лових нуклеотидів у крові та сечі.

2. Використання метаболізм-коригувального препарату «Антраль» забезпечує нормалізуючий вплив на перебіг окисного фосфорилування у хворих з обструктивною нефропатією, що проявляється підвищенням концентрації АТФ у крові досліджуваних пацієнтів.

3. Проведення комплексного лікування хворих з обструктивною нефропатією із використанням мембраностабілізуючого, антиоксидантного й ангіопротекторного препарату «Антраль» стабілізує стан ренального бар'єру, створює нормалізуючий вплив щодо співвідношення пулу аденілових нуклеотидів у крові та сечі.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Smith's General Urology* (урологія по Дональду Сміту) / Под ред.

Э. Танаго, Дж. Маканинга. — М.: Практика, 2005. — С. 206.

2. Karger W. E. Urinary tract obstruction // In Brenner B. M., Rector F. C. *The kidney*. — 4th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1991. — P. 1768-1808.

3. Петруня О. М. Эффект Антраля и Эрбисола в комплексной терапии больных с простой диабетической ретинопатией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2003.

4. Novick A. C., Stroom S. B. *Surgery of the Kidney* // In Walsh A. C., Stamey T. A., Vangham E. D. Jr (eds.): *Campbell's Urology*. — 6th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1992. — P. 2413-2500.

5. Jeffs R. D., Sturgess J. M., Barkin M. Ureteral structure, ultrastructure Part II Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter // *J. Urol.* — 1976. — Vol. 116. — P. 725-729.

6. Григор'єва А. С., Колонович Н. Ф. Антиоксидантний та імунокоригуючий фактор гепатопротекторного ефекту Антраля // *Ліки*. — 1994. — № 1-3. — С. 31-34.

7. Фролов В. М., Григор'єва Г. С., Лоскутова І. В. Досвід і перспективи застосування нового препарату «Антраль» у клінічній практиці // *Фармакологічний вісник*. — 2000. — № 2. — С. 2-5.

8. Петруня А. М. Эффективность комбинации антраля и виллозена в комплексном лечении макулодистрофий у больных с хроническими заболеваниями печени // *Офтальмологический журнал*. — 1997. — № 1. — С. 12-15.

9. Волошин П. В., Фролов В. М., Сафонова Е. Ф. Цереброваскулярные нарушения у ликвидаторов последней аварии на ЧАЭС. — Харьков; Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1997. — С. 210.

10. Комаров Ф. И., Коровкин Е. Ф., Меншиков В. В. Биохимические исследования в клинике. — Элиста: АПП «Джангар», 1998. — С. 15-22.

11. *Combination ATP, ADP/AMP* / Boehringer Mannheim GmbH Jaworek D. et al. // H. U. Bergmeyer: *Methoden der enzymatischen Analyse*. — 3. Auflage, Bd. II. — Weinheim: Verlag Chemie, 1974. — S. 2178.



К. О. Гурієнко

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИХ АНЕМІЯХ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) — це захворювання системи крові, зумовлене дефіцитом заліза в організмі, що супроводжується порушеннями його метаболізму, зменшенням концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісними та якісними їх змінами, розвитком анемічної гіпоксії [4].

Одним із патогенетичних механізмів при розвитку ЗДА у дітей є гіпоксичний синдром, що супроводжується ендотоксикозом внаслідок переходу метаболізму на гліколітичний шлях, із посиленням вільнорадикальних процесів на фоні недостатньої активності антиоксидантної системи, порушення структури та функції мембран [2; 4].

Відомо, що перебіг будь-якого патологічного процесу в організмі залежить від інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [3]. Ступінь окисних вільнорадикальних процесів й активність антиоксидантних систем організму характеризуються нестійкою рівновагою і є неспецифічними показниками стану організму та його реакції на патологічний процес [3; 9; 11]. У реакціях окиснення постійно утворюються активні форми кисню, що при патології набуває характеру ланцюгової реакції та призводить до утворення перекисів ліпідів [9], нагромадження яких супроводжується ушкодженням мембран, у першу чергу, їхньої молекулярної структури. У здорових тканинах цьому процесу протистоять ферменти-антиоксиданти: глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) [5]. Вільні

радикали можуть мігрувати в міжклітинний простір і в плазмі крові. Поза клітиною їх не можна знищити за допомогою ферментів, оскільки сироватка крові й тканинні рідини бідні на антиоксидантні ферменти. У цих рідинах основна антиоксидантна роль належить мідьвмісному білку — церулоплазміну. Він за допомогою іонів міді зв'язує кисень, здійснюючи чотириелектронне відновлення кисню до води, внаслідок чого перетворюється на «перехоплювача» супероксидних радикалів [6; 10].

Медикаментозна корекція гіпоксії спрямована на стабілізацію процесів ПОЛ й антиоксидантного захисту клітин (АОЗ), збільшення дифузії кисню через біологічні бар'єри [11].

Бурштинова кислота, що міститься в органах і тканинах, є продуктом п'ятої реакції і субстратом шостої циклу трикарбонових кислот. Окиснення бурштинової кислоти у шостій реакції циклу Кребса здійснюється за допомогою сукцинатдегідрогенази, характерною рисою якої є локалізація на внутрішній поверхні мембран мітохондрій і незалежність її активності від концентрації окисненої та відновленої форми НАД (Ф) H_2 , що дозволяє зберегти енергосинтезуючу функцію мітохондрій в умовах гіпоксії й ішемії при порушенні НАД-залежного дихання клітин. Виконуючи каталітичну функцію стосовно циклу Кребса, бурштинова кислота знижує в крові концентрацію інших інтермедіаторів даного циклу — лактату, пірувату та цитрату, що

нагромаджуються в клітині на ранніх стадіях гіпоксії [1; 7].

Феномен швидкого окиснення бурштинової кислоти сукцинатдегідрогеназою, що супроводжується АТФ-залежним відновленням пулу піримідинових динуклеотидів, дістав назву «монополізація дихального ланцюга», біологічне значення якого полягає у швидкому ресинтезі АТФ. У нервовій тканині функціонує так званий гамма-амінобутиратний шунт (цикл Робертса), під час якого бурштинова кислота утворюється з гамма-аміномасляної кислоти через проміжну стадію бурштинового альдегіду. В умовах стресу та гіпоксії утворення бурштинової кислоти можливе також у реакції окисного дезамінування альфа-кетаглутарової кислоти в печінці [8].

Метою даного дослідження стало вивчення ефективності антиоксидантної дії препарату «Янтарин» при лікуванні залізодефіцитних анемії у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 54 дитини із ЗДА різного ступеня тяжкості. Усі діти були розділені на 2 групи, порівнювані за віком і статтю. Ефективність терапії оцінювалася на підставі динаміки показників червоної крові, ПОЛ й АОС.

Для верифікації ЗДА були використані анамнестичні, гематологічні (загальний аналіз крові, кількість ретикулоцитів, форма та розміри еритроцитів) і біохімічні дані (рівень заліза у сироватці крові, загальна залізозв'язувальна здат-



ність сироватки, латентна залізов'язувальна здатність сироватки, коефіцієнт насичення трансферину).

Інтенсивність процесів ПОЛ досліджували за рівнем дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові. Активність антиоксидантної системи оцінювали за рівнем ГР, ГП і глутатіону відновленого. Вірогідність розбіжностей визначали за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у плазмі крові всіх обстежених дітей із ЗДА показав вірогідне порівняно з нормою збільшення продуктів ПОЛ (ДК і МДА) і зниження ферментів АОЗ (ГР, ГП, глутатіон відновлений). Дані зміни свідчать про інтенсифікацію процесів перекисного окиснення ліпідів з одночасним ослабленням антиоксидантних механізмів на фоні існуючої гіпоксії.

Виходячи з цього, патогенетично обґрунтованим є призначення препаратів із групи антиоксидантів. Препаратом вибору стала бурштинова кислота, що зумовлено механізмом її дії. При застосуванні фізіологічних доз бурштинової кислоти можна виділити дві групи ефектів: а) пряма дія цієї кислоти на клітинний метаболізм; б) вплив бурштинової кислоти на транспорт вільного кисню в тканини.

Синтез гемі та його попередника — протопорфірину IX — це складний ферментативний процес, в якому беруть участь вітамін В6, пантотенова та ліпоєва кислоти, похідні тіаміну, а як кофактори — мідь і залізо; і можливий він тільки за наявності гліцину та бурштинової кислоти [7; 8].

У присутності цієї кислоти відзначається підвищення засвоюваності заліза за рахунок утворення добре розчинних у

воді комплексів, що швидко всмоктуються в тонкому кишечнику, не руйнуючись і не утворюючи незасвоюваних гідратів тривалентного окису заліза [1].

Бурштинова кислота, виявляючи антиоксидантні властивості, інгібує процеси ПОЛ, які індукуються іонами заліза в умовах ішемії та гіпоксії.

Антигіпоксична дія бурштинової кислоти зумовлена її впливом на транспорт медіаторних амінокислот, а також збільшенням вмісту в мозку гамма-аміномасляної кислоти за рахунок шунта Робертса. Бурштинова кислота в організмі в цілому нормалізує вміст гістаміну та серотоніну і підвищує мікроциркуляцію в органах і тканинах, насамперед у тканинах мозку, не впливаючи на артеріальний тиск, поліпшує показники роботи серця. Протиішемічний ефект цієї кислоти пов'язаний не тільки з активацією сукцинатдегідрогеназного окиснення, але і з відновленням активності ключового окисно-відновного ферменту дихального мітохондріального ланцюга — цитохром-оксидази [6; 7].

Сукцинат є стимулятором синтезу відновних еквівалентів у клітині завдяки феномену швидкого окиснення його в цитоплазмі, що супроводжується прискореним ресинтезом АТФ, на чому ґрунтується підвищення антиоксидантної резистентності бурштиновою кислотою і її похідними. Крім того, сукцинат позитивно впливає на оксигенацію внутрішнього середовища, стабілізує структуру і функціональну активність мітохондрій, є індуктором синтезу деяких білків, діє на іонний обмін у клітині. Переваги сукцинату щодо швидкості окиснення порівняно з іншими субстратами клітинного дихання найбільше виражені в умовах гіпоксії, коли НАД-залежний транспорт електронів у дихальному ланцюзі гальмується, а активність сукцинатдегідрогенази та продукції

ендогенного сукцинату зростає. Дослідження останніх років показали, що бурштинова кислота має біологічну активність і унікально поєднує свою дію: стосовно здорового організму сукцинати відіграють роль адаптогенів й ангіопротекторів, а за наявності патологічних проявів виявляють нетипово високий для адаптогенів терапевтичний ефект [1; 8].

У зв'язку з цим доцільним є застосування препаратів-антиоксидантів — похідних бурштинової кислоти з метою зменшення виразності ішемічних ушкоджень й антиоксидантних порушень у терапії залізодефіцитних анемії [2].

Діти контрольної й основної груп одержували стандартну феротерапію з розрахунку 5 мг/(кг·добу) елементарного заліза. Пацієнтам основної групи проводилася метаболічна корекція препаратом «Янтарин» перорально в дозі 30 мг/(кг·добу).

У дітей обох груп відзначена позитивна динаміка показників гемограми (табл. 1). Однак у дітей контрольної групи, що одержували тільки феропрепарати, статистично вірогідна нормалізація показників червоної крові (гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник) відбувалася в середньому через (23,0±0,3) дня від початку лікування (P<0,05). В основній групі вірогідна нормалізація показників червоної крові відзначена в більш ранньому терміні — на (16,00±0,01) день від початку терапії (P<0,05). У дітей і основної, і контрольної групи повна нормалізація показників гемограми спостерігалася через 1 міс після початку терапії і була статистично вірогідною.

Показники рівня сироваткового заліза досягли норми через 1 міс від початку терапії як у контрольній, так і в основній групі і були статистично вірогідними.

У всіх дітей із ЗДА через 1 міс після проведеного ліку-



Показники червоної крові в дітей із залізодефіцитною анемією

Показники	До лікування		21 день		1 міс	
	Основна група (1)	Контрольна група (2)	Основна група (1а)	Контрольна група (2а)	Основна група (1б)	Контрольна група (2б)
Гемоглобін, г/л	99,20±1,01	98,60±0,92	114,20±0,05*	110,60±0,01	117,80±0,64**	112,26±0,17***
Еритроцити, Т/л	2,63±0,03	2,64±0,03	3,26±0,02*	2,93±0,06	3,48±0,02**	3,25±0,02***
Кольоровий показник	0,790±0,004	0,790±0,003	0,88±0,01*	0,800±0,002	0,900±0,004**	0,86±0,02***

Примітка. * — $P_{1-1a} < 0,05$; ** — $P_{1-1б} < 0,05$; *** — $P_{2-2б} < 0,05$.

Таблиця 2

Показники активності ПОЛ й АОС у дітей із залізодефіцитною анемією

Показники	Норма	Основна група		Контрольна група	
		До лікування (1)	Після лікування (1а)	До лікування (2)	Після лікування (2а)
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	3,50±0,06	5,23±0,08	4,05±0,03*	5,25±0,07	5,12±0,07**
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	60,10±0,41	82,31±0,40	63,28±0,55*	82,74±0,37	80,26±0,32**
Глутатіон відновлений, мкмоль/л	762,50±0,95	540,40±2,77	749,50±2,34*	539,00±2,67	616,00±2,12**
Глутатіонредуктаза, мкмоль НАДФН/хв-мл	115,30±1,29	88,11±0,59	106,58±0,93*	89,08±0,52	95,40±0,46**
Глутатіонпероксидаза, нмоль/(г·хв)	82,64±0,67	55,70±0,39	76,99±0,31*	56,03±0,35	64,01±0,35**

Примітка. * — $P_{1-1a} < 0,05$; ** — $P_{1a-2a} < 0,05$.

вання відзначалася позитивна динаміка показників ПОЛ й АОС (табл. 2). Однак у контрольній групі ці зміни були статистично невірними. В основній групі відзначалося вірогідне порівняно з показниками до лікування зниження активності процесів ПОЛ, що виявлялося зниженням рівня ДК у 1,3 разу і МДА — теж у 1,3 разу. Одночасно з цим відзначалася вірогідна позитивна динаміка рівня ферментів АОС (збільшення кількості глутатіону відновленого в 1,4 разу, ГР — у 1,2 разу і ГП — у 1,4 разу) порівняно з показниками до лікування.

Зазначені зміни розцінювалися як доказ більш швидкого зниження рівня гіпоксії й антиоксидантного стресу в дітей основної групи.

Висновки

1. У дітей із залізодефіцитною анемією відзначається посилення процесів ПОЛ і зни-

ження активності АОС. У зв'язку з цим патогенетично обгрунтованим є призначення антиоксидантних препаратів при залізодефіцитній анемії в дітей.

2. При використанні препаратів бурштинової кислоти, що мають антиоксидантну дію, встановлене зниження інтенсивності процесів ПОЛ і посилення активності ферментів антиоксидантного захисту в дітей із залізодефіцитною анемією.

3. При залізодефіцитній анемії в дітей призначення препаратів бурштинової кислоти, крім метаболічної дії, забезпечує позитивну динаміку відновлення показників червоної крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л., Петров А., Саватеева Т. Янтарная кислота — основное действующее вещество новых метаболических препаратов // Врач. — 2001. — № 12. — С. 29-30.

2. Васильев С. Ц., Сафонов А. Б. Роль янтарной кислоты в терапии митохондриальных болезней у детей // Педиатрия. — 2000. — № 2. — С. 88-91.

3. Беседін В. М., Стадник О. А. Активність металоферментів антиоксидантного захисту крові при залізодефіцитній анемії вагітних у процесі лікування // Практ. медицина. — 1999. — № 5-6. — С. 9-16.

4. Бережной В. В., Корнеева В. В., Унич Н. К. Железодефицитные анемии в детском возрасте // Журн. практ. врача. — 2000. — № 5. — С. 13-23.

5. Гайдуківа С. М., Видиборець С. В. Проблема мікроелементозів у гематології // Укр. журн. гематології та трансфузіології. — 2002. — № 1 (2). — С. 10-14.

6. Денисенко П. П., Бурюэло А. Т., Софронова А. Ф. Сравнительная оценка влияния антиоксидантов на транспортную функцию крови при гипоксии // Эксперим. и клин. фармакология. — М., 1992. — С. 10.

7. Долиба Н. М., Кургалюк Н. Н. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / Под ред. М. Н. Кондрашовой, Ю. Г. Каминского. — Пущино, 1996. — С. 21-27.



8. Кондрашова М. Н., Каминский Ю. Г., Маевский Е. И. Янтарная кислота в медицине. — Пущино, 1997. — 300 с.

9. Маевский Е. И., Розенфельд А. С., Гришина Е. В. Митохондрии, клетки и активные формы кислоро-

да. — Пущино, 2000. — С. 102-104.

10. Синевич О. Ю., Степнов М. И. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста: некоторые аспекты метаболических нарушений, их медикаментозная коррекция // Пе-

диатрия. — 2002. — № 2. — С. 54-59.

11. Ткаченко С. К., Громнацька Н. М. Залізодефіцитна анемія в дітей — важлива проблема сьогодні // ПАГ. — 2002. — № 6. — С. 9-12.

УДК 618.14-006:575.22:577.213.3:616-008.63

В. Г. Дубініна, В. П. Доменюк, Т. Г. Вербицька, В. В. Бубнов

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОСАТЕЛІТНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ ГЕНОТИПІВ ХВОРИХ ІЗ МІОМОЮ МАТКИ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Трансформація нормальних клітин людини є наслідком нестабільності геному, що охоплює екзони, інтрони, а також кілька класів повторюваних послідовностей, серед яких найбільш практичним виявилось дослідження мінливості мікросателітної ДНК. Проявом мікросателітної нестабільності (microsatellite instability — MSI) є виникнення аберантного алеля мікросателітного маркера в результаті делеції або ампліфікації одного або декількох повторів, що його утворюють [1]. Накопичення таких змін у рецепторах факторів росту, транскрипційних і проапоптозних факторах, мембранних білках, регуляторах клітинного циклу (що кодуються такими генами, як TGFBR2, BAX, E2F4, IGFBP3, BLM, генами системи репарації hMSH3 і hMSH6) є основним молекулярним механізмом, за допомогою якого клітини з MSI набувають функціональних змін із можливою потенційною дією [2]. Показано, що мікросателітна нестабільність є наслідком інактивації генів системи репарації подинуклеотидів (mismatch

repair genes), переважно hMLH1 або hMSH2 в результаті гермінальних мутацій, що свідчить про високу ймовірність виникнення трансформуючих мутацій у цілому геномі та може бути додатковим маркером ризику розвитку злоякісної пухлини [3; 4]. Вперше феномен мікросателітної нестабільності виявлено у клітинах спадкового неполіпозного раку товстої кишки. Ушкодження генів hMSH2 і hMLH1 системи репарації виявлено більш ніж у 80 % пацієнтів зі спадковим раком товстої кишки (СРТК) і у 10–15 % хворих зі спорадичними карциномами товстої кишки, шлунка, молочної залози, легенів [5–7].

Висока мікросателітна нестабільність суттєво знижує толерантність пацієнта до хіміотерапії. Таким хворим потрібні альтернативні методи лікування, а хіміотерапія протипоказана [8]. Дослідження мікросателітів, найбільш чутливих до дефектів системи репарації, на наявність мікросателітної нестабільності геному дозволить виробити процедуру діагностики прогресування пухлини [1–8].

Огляд доступних літературних джерел свідчить про ретельне дослідження мікросате-

літної нестабільності у зв'язку з розвитком раку, тимчасом як практично невивченими залишаються геномні перебудови, що призводять до утворення доброякісних пухлин, серед яких в Одеському регіоні останнім часом переважають міоми.

Метою даної роботи є дослідження мікросателітної нестабільності генотипів хворих із міомою матки, а в подальшому — і створення ДНК-маркерів для діагностики та прогнозування виникнення, розвитку чи лікування міом.

Матеріали та методи дослідження

Тканину міом і міометрія отримано від хворих із гінекологічного відділення 2-ї міської клінічної лікарні м. Одеси; ДНК виділено зі зразків від 15 хворих на міому матки. Для порівняння використовували ДНК, виділену з міометрія тих самих хворих. Зі зразків тканини за стандартною методикою фірми “Promega” набором “DNA purification kit” виділяли ДНК.

Кількість та якість виділених препаратів ДНК оцінювали з допомогою електрофорезу в агарозному гелі та спектрофотометрично.



Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) проводили в об'ємі 25 мкл із 14 парами SSR-праймерів (simple sequence repeat): E₂F (хр. 20), BAX (хр. 21), TCF (хр. 18), C-MYC (хр. 8), WNT 1 (хр. 11), C-FES/FOS (хр. 15), DCC (хр. 18), P27 (хр. 6), THRA (хр. 17), APC (хр. 5), CYP19 (хр. 15), HS268YF5 (хр. 6), P53 (хр. 17), SHGC-10701 (хр. 6). За допомогою градієнтного блока ампліфікатора ICycler (Bio-Rad) для ПЛР розроблено умови гібридизації праймерів із матрицею ДНК і визначено концентрацію іонів Mg²⁺ для реакції.

Візуалізацію продуктів ампліфікації виконували в агарозному та поліакриламідному гелях (8 %). Молекулярну масу фрагментів ампліфікації розраховували за допомогою комп'ютерної програми "Onedscan" згідно зі стандартом pUC18/MspI (501, 489, 404, 353, 242, 190, 147, 110, 89 п. н.). Статистичну обробку матеріалу виконано стандартними методами.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 14 локусів, досліджених у роботі, неполіморфними виявилися чотири: E₂F — 114–118 п. н., BAX — 147–147 п. н., TCF — 189–189 п. н., C-MYC — 128–128 п. н.

З двома парами праймерів (BCL, PTEN) не вдалося отримати виразних продуктів ампліфікації. Поліморфізм між генотипами хворих розпізнавали за допомогою 8 пар праймерів: WNT1, C-FES/FOS, DCC, P27, THRA, APC, CYP19, HS268YF5 (рис. 1).

За результатами детекції поліморфізму між генотипами розпочалося формування бази даних можливого алельного складу генотипів хворих із міомою матки в Одеському регіоні. При накопиченні суттєвої вибірки передбачається простежити асоціації певних алелів зі специфічними типами пухлин і в подальшому отримати маркери на різні типи

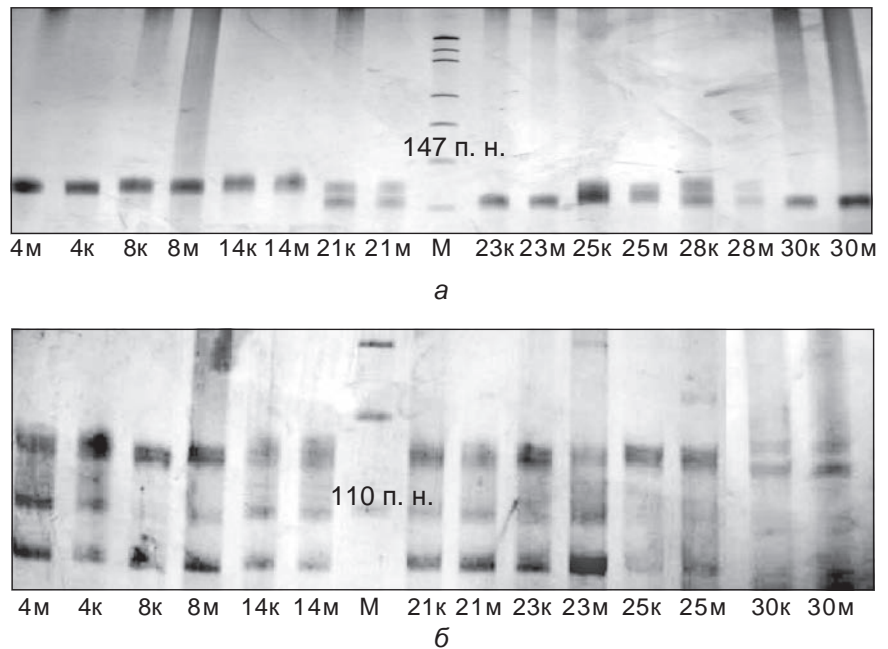


Рис. 1. Електрофореграми продуктів ампліфікації ДНК з SSR-праймерами: а — APC; б — THRA (цифрами позначено подвійні зразки хворих із міомою матки: м — ДНК з міоми; к — контрольна ДНК здорової тканини; М — маркер pUC18/MspI)

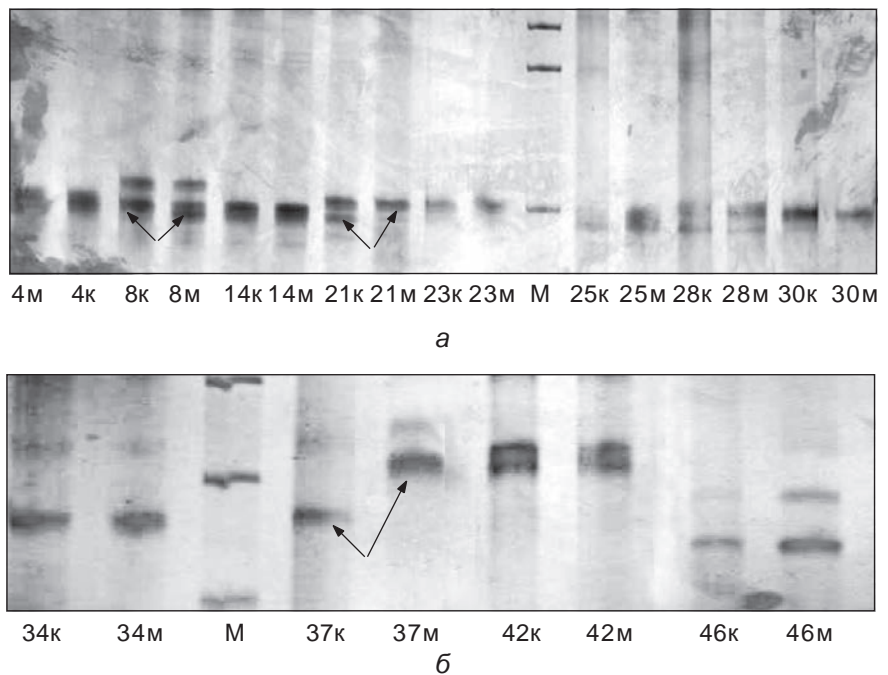


Рис. 2. Електрофореграми продуктів ампліфікації ДНК з SSR-праймерами: а — C-FES/FOS; б — DCC (цифрами позначено подвійні зразки хворих із міомою матки: м — ДНК з міоми; к — контрольна ДНК здорової тканини; М — маркер молекулярної маси pUC18/MspI; стрілками вказано варіанти поліморфізму в межах одного генотипу між пухлинною та здоровою тканинами)

міом. Детекція в популяції, наприклад алелів «схильності» до виникнення певного типу пухлини, дозволить перейти від діагностики захворювання до його прогнозування, запобігання. У разі лікування, знання особливостей носія певних

алелів дозволяє застосувати строго індивідуальну фармакотерапію.

Також детектовано варіанти поліморфізму між зразками пухлинної та здорової тканини в одному генотипі (в одній хворій людині) (рис. 2).



Характеристика SSR-локусів, досліджених у хворих із міомою матки

Показник	SSR локус											
	WNT1	C-FES/ FOS	DCC	P27	E ₂ F	THRA	BAX	TCF	APC	CYP19	C-MYC	HS26 8YF5
Кількість алелів	2	6	5	3	2	6	1	1	7	2	1	2
Молекулярна маса, п. н.	139–143	232–252	175–209	305, 332, 366	114–118	115–134	147	189	103–131	115, 136	128	300–304
Частота стривальності алелів, п. н. — %	max	244–46,7	175–53,3	366–100	114, 118–100	131–86,7	147–100	189–100	111, 115, 119–40	136–73,3	128–100	304–60
	min	143–6,7	232–6,7	193, 209–6,7	305–20	115, 119, 123–6,7	–	–	103–6,7	115–26,7	–	300–13,3
Поліморфізм між генотипами, %	0	33,3	26,7	13,3	0	33,3	0	0	40	6,7	0	6,7
Поліморфізм у межах генотипу, %	13,3	20	26,7	60	0	6,7	0	0	0	0	0	0

Узагальнені дані цього етапу роботи подаються в таблиці.

Найбільш поліморфним серед різних генотипів виявився локус APC (7 алелів) — супресор утворення пухлин, порушення якого пов'язані у більшості випадків із сімейним аденоматозно-поліпозним раком товстої кишки. Однак відсутність відмінностей у межах генотипу, за цим локусом, виключає ймовірність його участі у формуванні міом. Аналогічно виключаються локуси CYP19 і HS268YF5.

Більш інформативними виявилися локуси, поліморфні відносно зразків як одного, так і різних генотипів (гени-супресори пухлин P27, DCC, протонкоген C-FES/FOS, гомолог онкогену THRA). Вони відбивають природний поліморфізм популяції, і їхня дія пов'язана із формування саме міом. Цілком логічним є зв'язок локусів генів-супресорів, мінливість яких визначено через нестабільні мікросателітні послідовності, з наявністю міом, адже нові алелі можуть і не забезпечити функцію захисту організму від розвитку пухлин.

Встановлено кілька варіантів поліморфізму. Наприклад, локус DCC не містить алеля у міомі вузлової форми — 175–175 п. н., міометрій — 175–205 п. н.; наявність нового алеля у міомі — 201–201 п. н., міометрій — 175–175 п. н. Локус C-FES/FOS: наявність додаткового алеля в міомі — 236–240–252 п. н., міометрій — 240–252 п. н.; відсутність алеля в міомі — 244–244 п. н., міометрій — 236–244 п. н.; наявність нових алелів у міомі — 236–240 п. н., міометрій — 248–252 п. н. Слід відмітити, що такий варіант наявності нових алелів у міомі, інших, ніж алелі міометрія, спостерігався в генотипі однієї і тієї ж пацієнтки.

Найбільш поліморфним при порівнянні спектрів ДНК міоми та міометрію в межах зразка

виявився локус P27 (60 %), тимчасом як між зразками (генотипами) його інформативність становила лише 13,3 %. Зрозуміло, що збільшення цього співвідношення підвищує ймовірність участі певного локусу у формуванні міоми.

Локус Wnt, в якому детектовано поліморфізм лише в межах генотипу, цілком вірогідно пов'язаний зі шляхами формування пухлини, специфічними для окремої людини. Ця інформація є найбільш цінною, оскільки такий локус є тканиноспецифічним маркером і може бути використаний для ранньої діагностики розвитку пухлин, для чого необхідно дослідити мінливість даного локусу в більшій вибірці, а також у хворих із різними типами пухлин.

Висновки

1. Встановлено нестабільність генотипів хворих на міому матки за вивченими мікросателітними локусами: максимальний поліморфізм між генотипами сягає 40 % (APC), у межах генотипу — 60 % (P27).

2. Близько 42 % досліджених локусів є поліморфними у

присутності пухлини в організмі пацієнта, але в той самий час за цими локусами різняться генотипи хворих, тобто проявляється природний поліморфізм популяції. Потрібно встановити асоціації таких варіантів поліморфізму з певними типами міом.

3. Виявлено тканиноспецифічність алелів локусу Wnt, що дає можливість дослідити молекулярно-генетичні механізми розвитку міоми і можливі причини її виникнення. Отримана інформація є базовою для створення ДНК-маркерів прогнозування розвитку пухлини.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Two modes of microsatellite instability in human cancer: differential connection of defective DNA mismatch repair to dinucleotide repeat instability* / S. Oda, Y. Maehara, Y. Ikeda et al. // *Nucleic Acid Research*. — 2005. — Vol. 33 (5). — P. 1628-1636.

2. *Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Considerations for Molecular Diagnosis and High-Throughput Screening of Archival Tissues* / M. Salto-Tellez, S. Lee, L. Chiu et al. // *Clin. Chem*. — 2004. — Vol. 50. — P. 1082-1086.

3. *Ricciardiello L., Goel A., Mantovani V.* Frequent loss of hMLH1 by

promoter hypermethylation leads to microsatellite instability in adenomatous polyps of patients with a single first-degree member affected by colon cancer // *Cancer Res*. — 2003. — Vol. 63. — P. 787-792.

4. *Microsatellite instability as indicator of MSH2 gene mutation in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma* / M. Roupret, J. Catto, F. Coulet et al. // *J. Med. Genet*. — 2004. — Vol. 41. — P. 91.

5. *Microsatellite instability as a prognostic factor in resected colorectal cancer liver metastases* / R. Haddad, R. Ogilvie, M. Croitoru et al. // *Annals of surgical oncology*. — 2004. — Vol. 11. — P. 977-982.

6. *Systemic chemotherapy induces microsatellite instability in the peripheral blood mononuclear cells of breast cancer patients* / F. Fonseca, A. Sant Ana, I. Bendit et al. // *Breast Cancer Res*. — 2005. — Vol. 7. — P. 28-32.

7. *Identification of D19S246 as a Novel Lung Adenocarcinoma Susceptibility Locus by Genome Survey with 10-cM Resolution Microsatellite Markers* / N. Yanagitani, T. Kohno, J. Kim et al. // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. — 2003. — Vol. 12. — P. 366-371.

8. *Ribic C., Sargent D., Moore M.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer // *New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 349. — P. 247-257.

УДК 618.3-07;616.155.962.4

І. В. Каліновська

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО α_1 -МІКРОГЛОБУЛІНУ В МАТЕРИНСЬКІЙ СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ФОРМІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ВАГІТНОСТІ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Плацентарна недостатність — основна причина хімічної гіпоксії та затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Внутрішньоутробне страждан-

ня плода, зумовлене порушеннями обмінних процесів у фетоплацентарному комплексі, в 60–70 % випадків призводить до розладів нервово-психічно-

го розвитку немовлят у постнатальному періоді [1]. Передбачення ризику затримки внутрішньоутробного розвитку чи гіпоксії плода та їх своєчасна



діагностика важливі для запобігання та корекції цих ускладнень вагітності [2]. Пошук нових діагностичних і прогностичних критеріїв внутрішньоутробного страждання плода потребує подальшого дослідження особливостей метаболізму, асоційованих з патологічним станом.

Останнім часом для оцінки стану фетоплацентарного комплексу особливо широко використовується виявлення в крові специфічних білків вагітності та гормонів, які мають, як правило, трофобластичне походження (пролактин, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, трофобластичний β_1 -глобулін) [3]. Білки, що продукуються децидуальною частиною плаценти, досліджені значно менше. Одним із основних секреторних білків децидуальних клітин є плацентарний α_1 -мікроглобулін (ПАМГ) [4]. Він синтезується в материнській частині плаценти і є індикатором функції децидуальної тканини. Встановлено, що основною функцією ПАМГ є регуляція мітогенної та метаболічної активності інсуліноподібних факторів росту (ІФР) [4; 5]. Доведено, що підвищення рівня ПАМГ — це ознака фетоплацентарної недостатності. Проте дослідження зміни рівня цього білка при фетоплацентарній недостатності проведені у III триместрі вагітності. В літературних джерелах відсутні повідомлення щодо вивчення змін білків вагітності при різних формах фетоплацентарної недостатності.

Мета дослідження — вивчення рівня плацентарного білка α_1 -мікроглобуліну у вагітних із плацентарною формою фетоплацентарної недостатності в різні гестаційні терміни.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено рівень плацентарного білка в сироватці крові у

120 вагітних із плацентарною формою фетоплацентарної недостатності в терміні від 6 до 40 тиж вагітності. Ці хворі утворили основну групу. Контрольна група — 80 здорових вагітних без проявів фетоплацентарної недостатності, віком від 18 до 35 років. Вагітні основної та контрольної груп були поділені на 4 підгрупи залежно від гестаційного терміну: до 8 тиж вагітності (ранній ембріональний період); з 8-го до 18-го тижня (ранній фетальний період); з 19-го до 27-го тижня; з 28-го до 40-го тижня (III триместр вагітності). Для виявлення вагітних із плацентарною формою фетоплацентарної недостатності використовували такі критерії: анамнестичні (наявність завмерлих вагітностей в анамнезі, мимовільних викиднів), дані об'єктивного обстеження та результати УЗД (кровомазання в малих термінах вагітності, діагностоване за УЗД часткове відшарування хоріона, відставання розмірів і передбачуваної маси плода від гестаційного терміну), результати доплерометричного дослідження (зменшення об'єму хоріона, зниження фето- і матково-плацентарного кровотоку). Вік обстежених основної групи — від 18 до 35 років. Першовагітних було 53, повторновагітних — 67. Серед супровідних захворювань у 27 % вагітних основної групи виявлена анемія I ступеня, у 16 % — дифузний зоб I–II ступенів, у 8 % — вегетативна судинна дистонія за кардіальним типом. Рівень ПАМГ визначали один раз у кожній групі, концентрацію білка вимірювали за допомогою моноклональної імуоферментної тест-системи «ПАМГ-Ферти-тест», розробленої в НДІ морфології людини РАМН. В основній групі у 30 (25 %) вагітних із 120 обстежених рівень ПАМГ у сироватці крові в 1,5–1,8 разу перевищував максимальне нормальне значення (до 40 нг/мл). Цю підгрупу

складали вагітні з проявами фетоплацентарної недостатності та синдромом затримки розвитку плода у III триместрі вагітності (від 28-го до 40-го тижня).

Результати дослідження та їх обговорення

Ретроспективний аналіз акушерського анамнезу показав, що у 17 (54 %) жінок ранній ембріональний період даної вагітності супроводжувався кровомазаннями, частковим відшаруванням хоріона. У 27 (90 %) жінок перша половина вагітності супроводжувалась явищами загрози переривання вагітності, у 10 (33 %) жінок вже після 16-го тижня за даними УЗД виявлено ознаки фетоплацентарної недостатності. Усі 30 вагітних цієї підгрупи з високими показниками рівня ПАМГ мали несприятливий результат у пологах: народили дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (19 випадків — 63,3 %), гіпотрофією (4 випадки — 13,3 %), внутрішньоутробною гіпоксією (17 випадків — 56,6 %). У вагітних контрольної групи (20 жінок у терміні 28–40 тиж вагітності) показники рівня ПАМГ були в межах норми і коливалися від 20 до 40 нг/мл. При обстеженні вагітних із плацентарною формою фетоплацентарної недостатності в II триместрі (30 вагітних у терміні 19–27 тиж вагітності) виявлено підвищення рівня плацентарного α_1 -мікроглобуліну (ПАМГ) в 1,3 разу, вміст якого становив $(53,50 \pm 3,15)$ нг/мл. У контрольній групі у 20 здорових вагітних у цьому ж терміні рівень ПАМГ був у межах норми.

У 30 вагітних основної групи в терміні від 8 до 18 тиж вагітності (в ранньому фетальному періоді) рівень ПАМГ коливався в межах 42,7–48,9 нг/мл, тобто спостерігалось незначне підвищення рівня плацентарного білка порівняно з нормою. У контрольній групі (20



вагітних) його рівень був у межах норми (16–30 нг/мл).

При дослідженні білків у вагітних основної групи в ранньому ембріональному періоді (до 8 тиж вагітності — 30 жінок), лише у 18 (60 %) пацієнток виявлено незначне підвищення рівня ПАМГ, який у середньому становив $(44,70 \pm 2,53)$ нг/мл. У решти вагітних (40 %) рівень ПАМГ, як і в контрольній групі, був у межах норми.

Висновки

Отримані результати досліджень показали, що сироватковий рівень ПАМГ є додатковим критерієм у діагностиці плацентарної форми фетоплацентарної недостатності.

ті, а також прогностичним критерієм високого ризику перинатальних ускладнень. Високий рівень ПАМГ при плацентарній формі ФПН у II та III триместрах вагітності перешкоджає нормальному проникненню цитотрофобласта в спонгіозний шар ендометрія та обмежує ріст трофобласта ворсинчастого хоріона, що призводить до синдрому затримки розвитку плода, а саме плацентарної форми фетоплацентарної недостатності.

У перспективі плануються подальше вивчення динаміки рівня плацентарних білків при інших формах ФПН і розробка диференційного підходу до діагностики та лікування даної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие* / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Т. Г. Ковалёва и др. — СПб.: Нормед. издат., 2002. — 230 с.

2. *Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування* / В. Є. Дацкевич, С. М. Янюта, Т. В. Коломійченко, М. П. Дзуліт // Мистецтво лікування. — 2004. — № 4. — С. 22-25.

3. *Физиология и патология плода* / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева, И. В. Игнатко. — М.: Медицина, 2004. — 356 с.

4. *Храмова Л. С.* Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — М.: Медицина, 2004. — С. 46-51.

5. *Callen P. W.* Ultrasonography in obstetrics and gynecology. — WB Saunders company, 2000. — P. 1078.

УДК 616.68-008.22:616.379-008.64-07

Ф. І. Костєв, Р. Р. Антонів

ОСОБЛИВОСТІ СЕЧОВИПУСКАННЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

Одеський державний медичний університет

Як свідчать клінічні спостереження, у хворих на цукровий діабет (ЦД) II типу з тривалим перебігом захворювання розвиваються різноманітні ускладнення: діабетичні мікротамакроангіопатії, полінейропатія. Через це уражаються практично всі органи і системи, у тому числі центральна, периферична та вегетативна нервові системи [1–3].

Необхідність вивчення й систематизації проявів і діагностичного алгоритму при виникненні ускладнень має принципове значення і визначається тяжкістю виниклої патології, яка погіршує прогноз перебігу ЦД, отже, і якість життя хворих. Особливий інтерес до патологічних змін, які відбува-

ються в органах, регульованих вегетативною нервовою системою, зумовлений тим, що здебільшого діагностика таких патологічних процесів утруднена через тривалий і поступовий розвиток цих змін, а також відсутність чітких критеріїв діагностики [4].

Група ускладнень, зумовлених ураженням автономних нервів у хворих на ЦД II типу, — це функціональні розлади сечовипускання (ФРС) [5]. Якщо роль діабету в розвитку змін з боку периферичної нервової системи встановлена і доведена численними дослідженнями [6; 7], то щодо виникнення розладів сечовипускання (так званої діабетичної цистопатії, що розвивається в

структурі автономної діабетичної нейропатії) відзначається багато розбіжностей. Своєчасна діагностика функціональних порушень уродинаміки дає можливість оцінити стан скоротливої здатності детрузора і сфінктерного апарату сечового міхура, що має істотне значення для вибору своєчасної та адекватної корекції урологічної патології у хворих із діабетичними дисфункціями сечового міхура.

Діагностика дисфункцій нижніх сечових шляхів складається з вивчення скарг, анамнезу, неврологічного та урологічного обстежень, а також додаткових методів, серед яких основне місце належить уродинамічному дослідженню.



Клінічне значення уродинамічних обстежень та їх оцінки у діагностиці розладів акту сечовипускання при захворюванні на ЦД у літературі дискутується, що, не виключено, пов'язано з поліморфізмом клінічних проявів цих станів [8].

Як відзначають численні автори, використання різноманітних шкал й опитувальників при первинному огляді та подальшому аналізі динаміки змін їхніх показників широко використовується для об'єктивної оцінки такої складної та багатогранної патології, як діабетична полінейропатія (ДПН) [9]. Так, ми вважаємо, що оцінка порушень сечовипускання має починатися з реєстрації ритму сечовипускань. Існує кілька причин, з яких виявлення та кількісна оцінка мікційних розладів за щоденником сечовипускання має велике значення. По-перше, це один із найпростіших об'єктивних методів неінвазивного визначення здатності сечового міхура до наповнення, який дозволяє судити про стан порога рефлекторної збудливості сечового міхура. По-друге, оцінка симптомів у кожному конкретному випадку допомагає контролювати перебіг захворювання, а також дає змогу лікарю і пацієнту оцінити ефективність проведеного лікування. Хоча клінічні прояви мікційних розладів у пацієнтів із ЦД II типу досить різноманітні, вже при аналізі добового ритму сечовипускань цього контингенту хворих здебільшого можна відзначити схильність до порушень резервуарної функції сечового міхура: порушення відчуття наповнення та збільшення ефективної ємності сечового міхура, відчуття його неповного спорожнення, «монотонність» сечовипускання.

Для об'єктивізації даних клінічного дослідження, з метою уточнення й доповнення оцінки функціонального стану сечового міхура, необхідне вивчення уродинаміки, яке кра-

ще проводити неінвазивними методами, оскільки це дозволяє отримати достатній об'єм первинної інформації щодо ФРС, не провокуючи інфекційно-запальних ускладнень.

Мета дослідження — визначення форм і типів порушення сечовипускання в жінок, які хворіють на ЦД II типу.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 54 жінки, хворі на ЦД II типу, віком 54–67 років. Тривалість перебігу діабету — від 3 до 17 років, у середньому — $(9,2 \pm 0,4)$ року. Серед них 14 (25,9 %) мали легку, 40 (74,1 %) — середньої тяжкості форми перебігу захворювання. Обрані пацієнти дотримувалися дієти або застосовували пероральну цукрознижувальну терапію (манініл, сіофор, глібенкламід). Усі хворі перебували у стані компенсації вуглеводного обміну: глікемія натщесерце — не вище 10 ммоль/л.

Серед пацієнтів 22 (40 %) жінки мали ознаки дистальної та автономної нейропатії різного ступеня вираженості. Діагноз нейропатії встановлювали на підставі характерних скарг, даних об'єктивного обстеження й за допомогою шкали оцінки неврологічних симптомів і змін — NSC. Всі хворі не мали ознак захворювання геніталій або сечових симптомів.

Для виявлення симптомів захворювання нижніх сечових шляхів пацієнтам проводили тестування за спеціально розробленими опитувальниками, щоденниками добового ритму та об'єму сечовиділення. Також усім досліджуваним проводили урофлоуметрію за допомогою апарата UroPrint 4.01 із визначенням стандартних показників: об'єм сечовипускання (V_{ura}), мл; максимальна швидкість сечовиділення (Q_{max}), мл/с; час досягнення максимального потоку (TQ_{max}), с; середня об'ємна швидкість сечовипускання (Q_{ave}), мл/с; час

виведення сечі (TQ), с; час затримки сечі (t_{hes}), с. За допомогою стандартного УЗД визначали наявність залишкової сечі.

Статистичну обробку отриманих клінічних даних проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними проведеної урофлоуметрії різні розлади сечовипускання виявлено у 37 (68,4 %) хворих; у 17 (31,6 %) пацієнтів змін сечовипускання не спостерігалось (рис. 1).

При детальнішому аналізі ми дійшли таких висновків: нормальне сечовиділення спостерігалось у 12 хворих без ознак дистальної або вегетативної нейропатії і тільки у 5 жінок — з її проявами, отже, нейропатія є фоновим субстратом для розвитку ФРС.

Для вивчення ролі ДПН у розвитку розладів сечовипускання хворі були поділені на дві групи: I група (22 особи) — жінки з проявами ДПН; II група (32 особи) — хворі без проявів ДПН. Дані проведених урофлоуметрій подано в таблиці.

Згідно з отриманими даними, відмічається певна кореляція між урофлоуметричними змінами і проявами нейропатії. Спостерігається статистично вірогідне збільшення часу сечовиведення, об'єму сечовипускання та залишкової сечі, зменшення максимальної швидкості сечовипускання.

Оскільки цифрові показники мають значні відмінності,

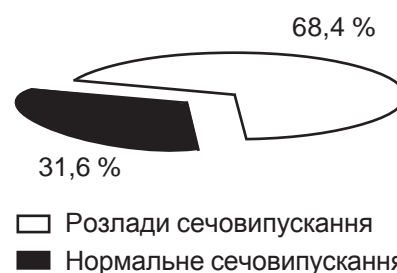


Рис. 1. Розподіл характеру сечовипускань у хворих на цукровий діабет II типу

Урофлоуметричні дані в хворих на цукровий діабет II типу

Клінічні групи	Час виведення сечі, с	Час досягнення максимального потоку, с	Максимальна швидкість сечовиділення, мл/с	Об'єм сечовипускання, мл	Середня об'ємна швидкість сечовипускання, мл/с	Час затримки, с	Залишкова сеча, мл
Пацієнти з проявами нейропатії, n=22	28,56±1,99**	7,01±0,44	20,01±1,38*	380,12±20,47**	12,26±0,87	0,81±0,10	59,00±7,11**
Пацієнти без проявів нейропатії, n=32	20,18±1,30	6,73±0,57	27,33±3,11	284,56±28,76	13,43±0,81	0,55±0,10	18,13±3,35

Примітка. * — $P < 0,01$; ** — $P < 0,001$.

були проаналізовані графічні дані для визначення характеру змін у фазі вигнання сечі у хворих із порушеннями сечовипускання.

Криві, що свідчили про гіперактивність детрузора, характеризували показники 12 обстежених. Серед них у 3 хворих нейропатія була наявна, 9 хворих не мали нейропатії. Визначальними критеріями були збільшення показників Q_{max} та зменшення — TQ , V_{ura} , t_{hes} .

Частина кривих демонструвала зниження максимальної швидкості сечовиведення та подовження часу її досягнення, збільшення об'єму виділеної сечі, що було характерно для 9 хворих; із них 7 жінок мали ознаки нейропатії. Ці урофлоу-

метричні дані можуть свідчити про зниження функціональної здатності сечового міхура або наявність функціональної обструкції (рис. 2).

У 16 жінок визначалися різні види дискоординованих кривих: із них 7 мали ознаки діабетичної нейропатії, у 9 патології нервової системи не виявлено (рис. 3).

Співвідношення отриманих показників демонструє рис. 4.

З наведеного прикладу очевидно, що у хворих на ЦД II типу з ускладненням перебігу захворювання у вигляді діабетичної нейропатії, незалежно від ступеня її вираженості, існує тенденція до порушення сечовипускання у вигляді обструктивних і дискоординованих форм.

Такі зміни можна пояснити прогресуючою метаболічною демієлінізуючою аксонопатією нейронів вегетативної нервової системи, яка є патогенетичним субстратом у розвитку діабетичної полінейропатії. Проявом цього є автономна нейропатія, що зумовлює функціональні зміни сечового міхура й визначається терміном «діабетична цистопатія». Хронічна гіперглікемія та порушення проведення імпульсів по нейронах симпатичних і парасимпатичних нервів призводить до розладу синхронної дії м'язових структур стінки сечового міхура і його сфінктерів. Від дискоординованих розладів, найімовірніше, залежить від вираженості метаболічних змін у периферичних нервах,

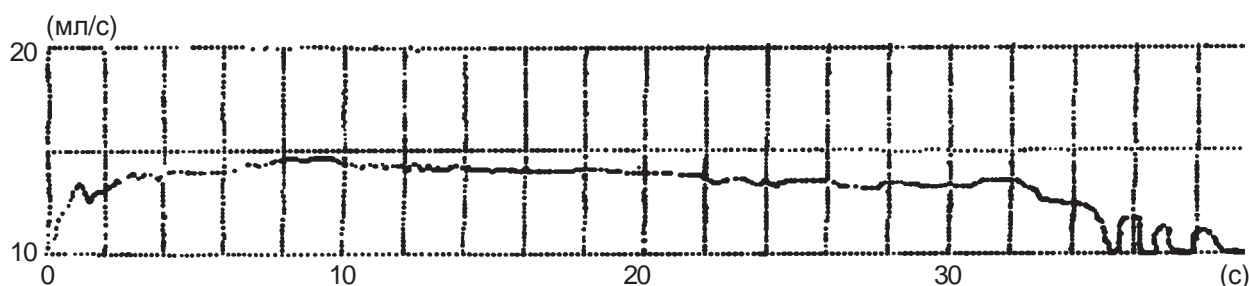


Рис. 2. Урофлоуграма хворої Н. із функціональною обструкцією

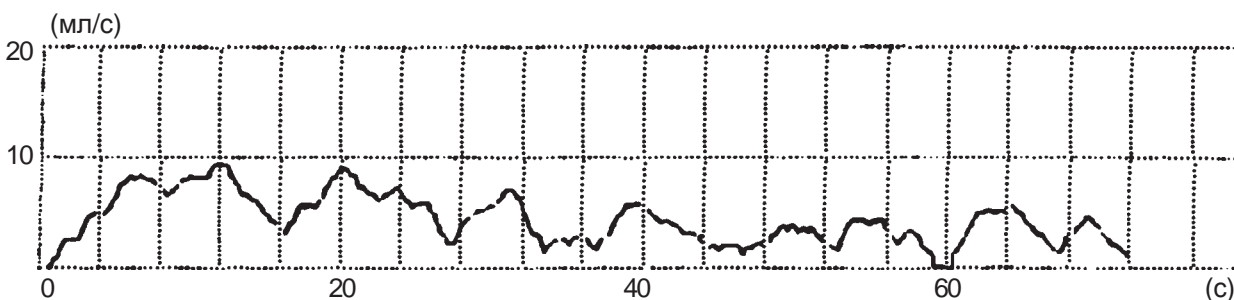


Рис. 3. Урофлоуграма дискоординованого типу кривої сечовипускання хворої П.



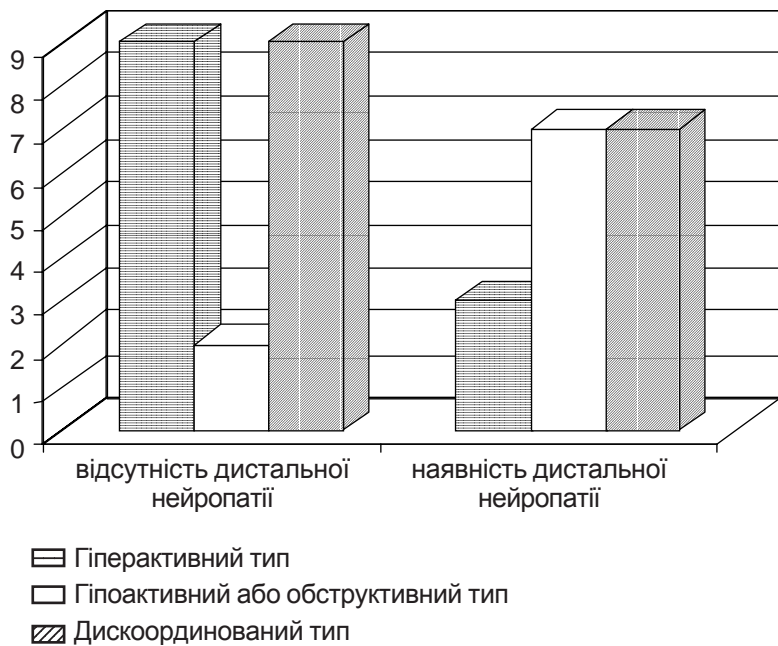


Рис. 4. Співвідношення розладів сечовипускання за типами урофлоуметричних кривих

які регулюють акт сечовипускання, та ступеня ураження нервових волокон.

Іншою причиною таких явищ, можливо, є зменшення еластичності уретри, за рахунок чого підвищується уретральний опір. Існує думка, що резистентність уретри на фоні тривалого цукрового діабету відіграє значну роль в етіології діабетичної цистопатії [10; 11].

Цікавим є той факт, що з усіх хворих, у яких виявлені розлади сечовипускання за даними урофлоуметричних кривих, активні скарги пред'являли 11 (20,4 %) жінок. Ще у 12 (22,2 %) скарги виявлено за опитувальником. Це свідчить, що у пацієнтів із ЦД II типу розлади сечовипускання можуть виникати ще до початку клінічних проявів цих порушень. Більшість пацієнтів не звертає увагу на незначні порушення сечовиділення або вважає їх нормою.

Поступовий непомітний розвиток цистопатії є небезпечним у плані розвитку інших ускладнень діабету, таких як приєднання інфекції сечових шляхів. Тому при цукровому діабеті II типу методом первинної скринінгової діагностики

функціональних розладів сечовипускання може служити урофлоуметрія. Особливо це стосується пацієнтів із проявами діабетичної полінейропатії, незалежно від наявності скарг на порушення сечовипускання.

Висновки

1. Різноманітні порушення сечовипускання в хворих на цукровий діабет II типу виявлено у 68,4 % обстежених.

2. Урофлоуметричні показники сечовипускання на фоні діабетичної нейропатії мають тенденцію до збільшення часу сечовиведення, об'єму сечовипускання та залишкової сечі, зменшення максимальної швидкості сечовиділення. Характерними є криві для обструктивного та дискоординованого типів розладів.

3. Зміни сечовипускання у хворих на ЦД II типу можуть проявлятися ще на доклінічному етапі його перебігу. Урофлоуметрія може вважатися скринінговим методом діагностики ранніх проявів ЦД II типу, що спонукає лікаря до використання поглиблених методик для його уточнення і вчасної корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 319 с.

2. Балаболкин М. И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.

3. Діабетичні нейропатії / О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов, Д. А. Єфімов, Ю. Я. Кривко. Академія медичних наук України, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. — Львів; К.: Вид-во «Атлас», 2003. — 212 с.

4. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А. М. Вейна. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 752 с.

5. Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? / C. Hampel, R. Gillitzer, S. Pahernik et al. // Urologe A. — 2003. — Dec. — Vol. 42 (12). — P. 1556-1563.

6. Diabetic neuropathies / A. I. Vinik, T. S. Park, K. B. Stansberry et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — P. 957-973.

7. Hong C. Y., Chia S. E., Fong S. K. Neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The significance of symptoms // Scand. J. Prim. Health Care. — 1998. — Dec. — Vol. 16 (4). — P. 233-237.

8. Goldman H. B., Appell R. A. Voiding dysfunction in women with diabetes mellitus // Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor Dysfunct. — 1999. — Vol. 10 (2). — P. 130-133.

9. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии / И. А. Строков, М. В. Новосадова, А. Н. Баринов, Н. Н. Яхно // Неврологический журнал. — 2000. — № 5. — С. 14-18.

10. Dramatic effects of diabetes mellitus on urethral biomechanics: implications for diabetic cystopathy / R. L. Prantil, R. J. Jankowski, K. Torimoto et al. // Ibid. — P. 248.

11. Горилковский Л. М., Лахно Д. А. Диабетическая цистопатия // Урология. — 2003. — № 6. — С. 65-70.



ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПОРОДІЛЕЙ ІЗ НАБУТОЮ ФОРМОЮ ТРОМБОФІЛІЇ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

Одеська асоціація акушерів і гінекологів України

Останнє десятиріччя ознаменувалося значними досягненнями у розумінні молекулярних механізмів тромбозів. Найважливішим складником цих успіхів є відкриття синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), поява поняття «тромбофілія», встановлення генетичних і набутих її причин, розробка проблеми антифосфоліпідного синдрому (АФС).

Серед багатьох гетерогенних факторів тромбофілічних станів важливе місце посідає АФС. За узагальненими даними світової літератури, вже до 1997 р. АФС вийшов на перше місце серед усіх причин тромбозів і став головною причиною набутої форми тромбофілії. Сьогодні арсенал засобів, які використовуються для профілактики тромбозів судин, значно зріс, але найбільш ефективними препаратами визнані низькомолекулярні гепарини (НМГ) [1–3]. У багатьох європейських державах вже багато років з метою тривалої та безпечної профілактики тромботичних ускладнень з успіхом застосовується низькомолекулярний прямий антикоагулянт «Пентосан полісульфат SP 54», виробництва компанії Bene-Arrnemann GmbH (Мюнхен, Німеччина).

Пентосан полісульфат має подібний із НМГ фармакологічний профіль і є речовиною напівсинтетичного походження. Механізм дії препарату доводить його схожість із НМГ: інгібування фактора Ха також потенціюється в значно більшому ступені, ніж фактора IIa [4]. На відміну від НМГ, «Пен-

тосан» не є продуктом тваринного походження. Це напівсинтетична речовина з рослинного матеріалу і тому безпечна щодо виникнення алергічних реакцій.

Мета дослідження — патогенетично обґрунтувати можливість профілактики тромботичних ускладнень гепариноїдом «Пентосан полісульфатом SP 54» у вагітних із груп високого ризику (з прееклампсією, синдромом втрати плода, тромбозами), у хворих із АФС після оперативного розродження.

Матеріали та методи дослідження

На першому етапі роботи було проведено клінічне та гемостазіологічне дослідження 164 вагітних із груп високого ризику (прееклампсія, синдром втрати плода, тромбози) віком від 22 до 42 років, розроджених абдомінальним шляхом, на базі кафедри акушерства і гінекології № 1 при пологовому будинку № 1 за період з 2004 по 2005 рр. Виявлений АФС у 49 (29,8 %) вагітних, які і становили основну групу: 16 вагітних із прееклампсією середнього та тяжкого ступенів; 26 вагітних із синдромом втрати плода; 7 вагітних із гострими судинними розладами.

Було виділено дві підгрупи: 24 пацієнтки перед пологоми одержували кортикостероїдну терапію під час комплексного лікування АФС і в післяопераційному періоді — профілактичну терапію тромботичних ускладнень «Пентосаном полісульфатом SP 54» (перша підгрупа); а до другої підгрупи

увійшли 25 пацієнток у зв'язку з наявністю алергічних реакцій на НМГ фраксипарин і клексан; вони одержували комплексну терапію АФС із застосуванням «Пентосану полісульфату SP 54» під час гестації та для профілактики тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді.

Контрольну групу утворили 22 вагітні, розроджені абдомінальним шляхом, в яких не було виявлено АФС.

Комплексне клінічне обстеження включало дані клінічного інтерв'ю, анамнезу, лабораторних й інструментальних досліджень.

Оцінку стану плода проводили за даними кардіотокографії, ультразвукового дослідження (фетометрія, плацентометрія, стан навколоплідних вод) у поєднанні з доплерометричним дослідженням матково-плацентарного та плодового кровотоку. Стан новонароджених оцінювали за шкалою Апгар.

Гемостазіологічні дослідження проводили при надходженні вагітних у стаціонар, під час нагляду 1 раз на 3–4 дні та перед пологоми. Систему гемостазу у породілей вивчали на першу, третю, п'яту та шосту добу післяпологового періоду. Також вивчалися показники системи гемостазу пуповинної крові у новонароджених, матері яких одержували антикоагулянтну терапію під час вагітності.

Для виявлення вовчакового антикоагулянту (ВА) проводилося триетапне дослідження:

1) фосфоліпідзалежні тести коагуляції крові як скринуючі методи (АЧТЧ, RVVT-час



з розчиненою отрутою гадюки Расела);

2) коригувальна проба (процедура змішування плазми хворого та нормальної плазми у співвідношенні 1:1, 1:4, 4:1);

3) підтверджуюча проба з доданням фосфоліпідів (лізати тромбоцитів і гексагональних фосфоліпідів (STAGO, Франція).

Для визначення антикардіоліпідних антитіл (АКЛА) застосовувався метод імуноферментного твердофазного аналізу ELISA.

Лабораторна ідентифікація АФА проводилася один раз при надходженні в стаціонар.

Наявність тромбофілії визначали із застосуванням прямих маркерів тромбофілії: молекулярних комплексів тромбін-антитромбін (ТАТ); фрагментів F1+2 протромбіну імуноферментним методом ELISA, маркерів фібриноутворення D-димеру з допомогою латекстесту, ПДФ за методом Навієр.

Агрегацію тромбоцитів вивчали з допомогою агрегометра за методом Born. Для стимуляції використовували аденозиндифосфат (АДФ) у концентрації $1 \cdot 10^{-3}$ М і суспензії колагену в концентрації 0,04 мг/мл.

Клінічними критеріями для встановлення діагнозу АФС у нашому дослідженні стали:

а) синдром втрати плода:
— один чи більше мимовільних викидні у терміні вагітності 10 тиж і більше (у тому числі замерла вагітність);
— мертвонародження;

— неонатальна смерть як ускладнення передчасних пологів, тяжкої прееклампсії чи плацентарної недостатності;

— три чи більше мимовільних викидні на преємбріональній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні та гормональні причини невиношування;

б) тромботичні епізоди в анамнезі та при поточній вагітності;

в) тромбоцитопенія (зменшення кількості тромбоцитів нижче 150 тис.).

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано історії вагітностей та пологів з абдомінальним розродженням (кесаревим розтином) у хворих з АФС в обох підгрупах пацієнтів і порівняно показники молекулярних маркерів тромбофілії. Нами було виявлено, що ці показники вищі, а значить, набагато більший тромбогенний потенціал у підгрупі вагітних, які не отримували протитромботичної терапії до пологів: рівні ТАТ — у 2,9; F1+2 — у 4,1; відзначалася наявність ПДФ і D-димеру (рис. 1); підвищення функції тромбоцитів при дослідженні індукторами агрегації на 15–25 % порівняно з групою вагітних, які отримували протитромботичну тера-

пію, та контрольною групою (табл. 1).

Усім вагітним кесарів розтин проводився під ендотрахеальним наркозом поперечним розтином у нижньо-матковому сегменті. Серед показань до кесаревого розтину в основній та контрольній групах вагітних переважали частота показників з боку плода (25,9 і 16,8 % відповідно) та рубця на матці (14,4 і 13,5 % відповідно).

Операційна крововтрата в основній групі коливалася від 500 до 850 мл і в середньому становила $(665,5 \pm 23,5)$ мл, у контрольній групі — від 550 до 850 мл і в середньому становила $(650,2 \pm 29,4)$ мл ($P > 0,05$). У післяопераційному періоді антибіотикопрофілактика застосовувалась у всіх породілей.

В основній групі народилося 50 живих дітей (одна двійня) масою від 2440 до 3980 г

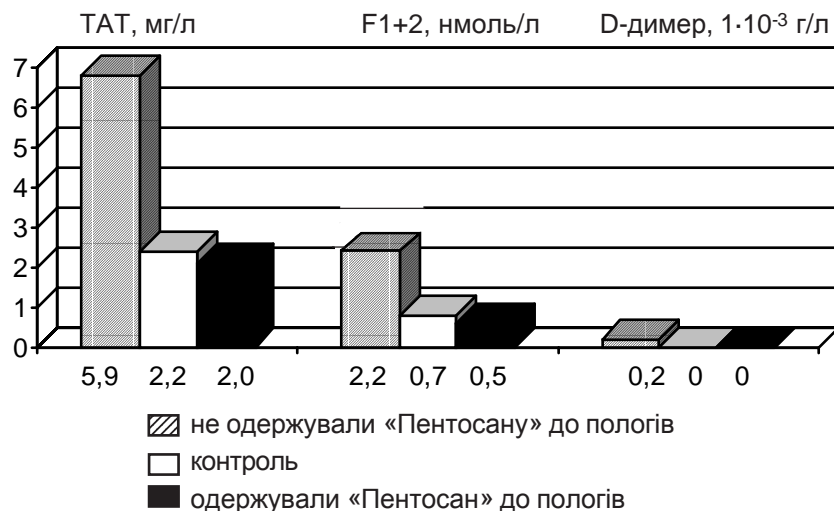


Рис. 1. Маркери тромбофілії до розродження в обстежених вагітних

Таблиця 1

Агрегаційна активність тромбоцитів у досліджуваних вагітних перед розродженням, $M \pm m$

Показники	Основна група, n=49		Контроль, n=22
	Одержували «Пентосан» до пологів, n=25	Не одержували «Пентосану» до пологів, n=24	
АДФ, $1 \cdot 10^{-3}$ М	$49,8 \pm 0,5$	$62,2 \pm 1,9^*$	$45,6 \pm 1,9$
Колаген, %	$42,6 \pm 0,2$	$53,9 \pm 2,4^*$	$46,5 \pm 1,8$

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідна різниця порівняно з вагітними основної групи, які не одержували «Пентосану» до пологів.



Показники маркерів тромбофілії та гіперагрегації тромбоцитів на першу добу післяопераційного періоду у породілей основної та контрольної груп, $M \pm m$

Показники	Основна група, n=49		Контроль, n=22
	Одержували «Пентосан» до пологів, n=25	Не одержували «Пентосану» до пологів, n=24	
ТАТ, мг/л	2,9±0,3	5,7±0,4*	2,1±0,3
F1+2, нмоль/л	3,4±0,7	8,1±0,2*	2,9±0,2
ПДФ, $1 \cdot 10^{-3}$ г/л	4,8±0,3	16,7±0,7*	4,1±0,2
D-димер, $1 \cdot 10^{-3}$ г/л	1,2±0,1	2,6±0,4*	0,6±0,2
Агрегація тромбоцитів АДФ, $1 \cdot 10^{-3}$ М	67,9±0,2	86,2±2,3*	57,1±4,2
Колаген, %	48,8±0,6	59,4±3,1*	44,1±1,8

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідна різниця показників у хворих, що не одержували «Пентосану» до пологів, із показниками хворих контрольної групи.

(3110±167) г). Патологію раннього неонатального періоду діагностовано у 11 (22 %) новонароджених основної групи: ознаки внутрішньоутробної гіпоксії плода — у 3 (6,0 %); гіпотрофії — у 2 (4,0 %); гіпоксії — ішемічного ураження ЦНС легкого ступеня — у 1 (2 %); недоношеності — у 4 (8 %).

У контрольній групі народилися 22 живі дитини масою від 2850 до 4400 г ((3450,0±175,0) г).

Ускладнення неонатального періоду відмічено у 5 (20,5 %) новонароджених ($P > 0,05$). Найчастіше виявлялись ознаки внутрішньоутробної гіпоксії плода (8,3 %). При оцінці перебігу постнатальної адаптації новонароджених за шкалою Апгар результати в контрольній групі були вірогідно вищі на 5-й хвилині життя: (8,5±0,4) в основній групі, (9,0±0,3) — у контрольній ($P > 0,05$).

Під час гемостазіологічних досліджень пуповинної крові у 25 новонароджених основної групи, матері яких отримували антикоагулянтну терапію «Пентосаном» при гестації, патологічних змін плазмової та тромбоцитарної ланок системи гемостазу не було виявлено, також не виявлено циркуляції АФА.

У першу добу післяопераційного періоду рівні маркерів тромбофілії, як і результати досліджень функції тромбоцитів, були різко підвищені в усіх групах хворих (табл. 2). Звертає на себе увагу поява ознак як малоінтенсивного, так і більш виразного фібриноутворення у 47 породілей основної групи.

«Пентосан полісульфат SP 54» застосовувався у вагітних по 0,5 мл (50 мг) 1 раз на добу підшкірно в стаціонарних умовах і по 1 таблетці (50 мг) — в амбулаторних, курсами по 3–4 тиж залежно від рівнів маркерів тромбофілії. У післяопераційному періоді ін'єкції «Пентосану» поновлювали у породілей другої підгрупи і починали — у першій підгрупі че-

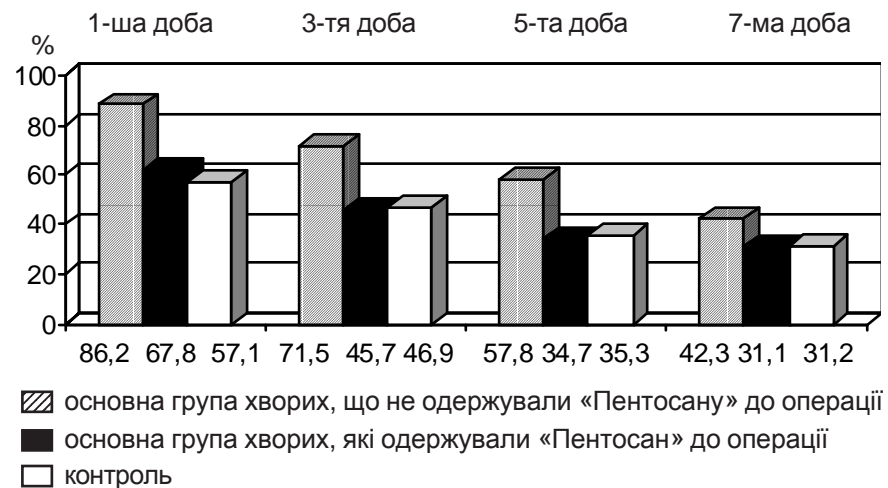


Рис. 2. Динаміка агрегації тромбоцитів з АДФ під час післяопераційного періоду в основній та контрольній групах, $1 \cdot 10^{-3}$ М

рез 8 год після операції протягом 10 днів з подальшим прийомом таблеток по 50 мг протягом 2–3 тиж. Випадків тромботичних/тромбоемболічних ускладнень під час післяопераційного періоду не було.

Проте слід зазначити, що додаткового застосування антиагрегантних препаратів потребували 8 (33,3 %) породілей, які не отримували протитромботичної профілактики під час вагітності. Моніторинг маркерів тромбофілії у післяопераційному періоді вказувало на більш швидку компенсацію гемостатичної системи у жінок основної групи, які

одержували «Пентосан» під час вагітності, порівняно з вагітними з АФС, що не одержували його до пологів (ТАТ нижче на 35,4 %, F1+2 — на 45,5 %, а максимальна кількість D-димеру — вдвічі).

Нормалізація рівнів маркерів тромбофілії у групі хворих, які одержували «Пентосан», відбувалася на 2-гу–3-тю добу і коригувала з рівнем маркерів тромбофілії у контрольній групі, хоча показники були трохи вищими. У першій підгрупі хворих, що не одержували допологової протитромботичної профілактики, рівні маркерів тромбофілії норма-



лізувалися лише на 5–10-ту добу післяопераційного періоду. Динаміка агрегаційної активності тромбоцитів у групах хворих показана на рис. 2.

Отже, протитромботична профілактика «Пентосаном полісульфатом SP 54» сприяє швидшій реабілітації системи гемостазу після абдомінального розродження завдяки здатності цього препарату активізувати фібриноліз і запобігати утворенню тромбіну, а також його виразним антитромбоцитарним властивостям, що особливо важливо для хворих із набутою тромбофілією.

Висновки

1. Застосування молекулярних маркерів тромбофілії дозволяє діагностувати тромбофілічний стан і контролювати антикоагулянтну терапію.

2. Монотерапія «Пентосаном полісульфатом SP 54» у допологовому періоді допомагає знизити тромбогенний потенціал у вагітних з АФС перед розродженням у 79,5 % випадків, а у післяпологовому періоді забезпечує повноцінну тромбопрофілактику у 92 %.

3. Нормалізація рівнів маркерів тромбофілії відбувається в 1,5–2 рази швидше у хво-

рих, які одержували передопераційну антикоагулянтну терапію «Пентосаном полісульфатом SP 54».

ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Патогенез, діагностика и принципы терапии ДВС-синдрома // *Materia Medica.* — 1997. — № 1 (13). — С. 5014.

2. Макацария А. Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. — М., 2000. — С. 109-114.

3. Brener B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // *Thrombosis and hemostasis J.* — 1999. — Vol. 82, N 2. — P. 634-641.

4. Schrader J. Niedermolekulare Heparine // *Arzneimittel.* — 1988. — N 6. — P. 147-155.

УДК 616.3:318.1

О. Б. Макаренко

РОЛЬ ЕНТЕРОГЕПАТИЧНОЇ ЦИРКУЛЯЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Науково-дослідний центр фітотерапії, Херсон

Захворювання травного тракту у жінок із гінекологічною патологією посідають друге місце після серцево-судинних, зокрема переважають захворювання жовчних шляхів [1; 2].

Кінцеві метаболіти усіх груп стероїдних гормонів виводяться з організму переважно у складі жовчі, мають естрогенну активність, спричинюють гіперпластичні та пухлинні процеси в організмі, погіршують функціональний стан печінки [1; 3–7].

У чоловіків при захворюваннях печінки також виявляються дисгормональні прояви — телеангіектазія, пальмарна гіперемія, гінекомастія. Це загальновідомі симптоми захворювань печінки, що спричинюються естрогеноподібними сполуками. Але у жінок захворювання жовчних шляхів зустрічаються у 5 разів частіше,

що пов'язано з негативним впливом естрогенів на гепатобіліарну систему [1; 2].

Ентерогепатична циркуляція жовчі може сприяти утворенню хибного кола — накопиченню стероїдних гормонів у жовчі, їх повторному окисненню ферментами печінки та кишкового мікробіоценозу з утворенням естрогеноподібних сполук із посиленою дією і канцерогенів групи метилхолантрени [1; 3; 8]. Накопичення у жовчі малорозчинних у воді сполук є «платою» за економне використання жовчних кислот і ліпідів у організмі людини. Цей, нібито нормальний, механізм здатний призводити до утворення жовчних каменів, а через дію псевдогормонів (продуктів деградації стероїдів) сприяє розвитку дисгормональних захворювань [2; 3].

У літературі за останні 20 років ми не знайшли даних про вплив порушень виведення та катаболізму статевих гормонів на патогенез гінекологічних захворювань. Приділяється увага лише синтезу та співвідношенню кількості естрогенів і гестагенів [4–6].

Матеріали та методи дослідження

Проводилося спостереження за 924 жінками віком 18–65 років (середній вік — $(42,4 \pm 1,3)$ року), у тому числі: із хронічним холециститом — 141 (15,3 %), із дискінезією жовчовідвідних шляхів — 354 (38,3 %), із жовчнокам'яною хворобою — 103 (11,1 %), із хронічним персистуючим гепатитом В — 5 (0,5 %), із хронічним гастритом типу В — 215 (23,3 %), хронічним дуоденітом — 106 (11,5 %) хворих відповідно.



Частота гінекологічної патології в обстежених жінок

Порушення	1-ша група, n=713		2-га група, n=211	
	Абс.	%	Абс.	%
Преморбідні стани (всього)	72*	10,1	11	5,2
Гірсутизм	36*	5,0	3	1,4
Дисменорея	3	0,4	7	3,3
Поліменорея	12	1,7	0	0
Себорея	7	1,0	0	0
Вугри	4	0,6	1	0,5
Дисгормональні захворювання	311*	43,6	37	17,4
Мастопатія	121*	17,0	17	8,1
Фіброміома матки	105*	14,7	4	0,9
Ерозія шийки матки	36*	5,0	11	5,2
Ендометріоз	33*	4,6	2	0,9
Гіперплазія ендометрія	16*	3,2	3	1,4
Запальні захворювання	97	13,6	32	15,2
Аднексит	53	7,4	17	8,1
Кольпіт	44	6,2	15	7,1
Пухлини	94*	13,2	4	1,9
Рак молочної залози	76*	10,7	4	1,9
Рак матки	12	1,7	0	0
Рак яєчників	6	0,8	0	0

Примітка. В табл. 1 і 2: * — різниця між групами вірогідна, $P < 0,05$.

Частота порушень функціонального стану печінки та жіночих статевих органів

Лабораторні показники сироватки крові, критерії порушень	Підгрупи хворих та частота порушень, абс. (%)			
	Преморбідні, n=72	Дисгормональні, n=311	Запальні, n=97	Пухлини, n=94
Бета-глобуліни більше 11 г/л	32* (44,4)	265* (85,2)	12* (12,4)	63* (67,0)
Лужна фосфатаза більше 2,3 мкКат	67* (93,1)	296* (95,2)	9* (9,3)	54* (57,4)
Загальний холестерин більше 5,5 мм/л	49* (68,1)	193* (62,1)	21* (21,6)	68* (72,3)
Бета-ліпопротеїни більше 55 од.	47* (65,2)	197* (63,3)	17* (17,5)	53* (56,4)
Всього	195* (270,8)	953* (306,4)	59* (60,8)	238* (253,2)

Клініко-інструментальними та лабораторними обстеженнями у 547 (59,2 %) хворих виявлено фазу загострення, а у 377 (40,8 %) — фазу неповної ремісії. Інтерпретація лабораторних даних проводилася за відомими методиками. Жінок у репродуктивній фазі було 651 (70,5 %), у фазі менопаузи — 273 (29,5 %). В 1-шу (основну) групу було включено 713 (77,2 %) пацієнток із виявленими порушеннями функціонального стану гепатобіліарної системи, а в 2-гу групу (порівняння) входили 211 (22,8 %) жінок, які не мали таких порушень.

Результати дослідження та їх обговорення

Больовий абдомінальний синдром було виявлено у 209 (29,3 %) пацієнток 1-ї групи та у 73 (34,6 %) — 2-ї групи; диспептичний шлунковий синдром (нудота, печія, важкість у шлунку, сухість, гіркий, кислий або металевий присмак у роті) — у 374 (52,5 %) хворих 1-ї групи та у 87 (41,2 %) — 2-ї групи; кишковий диспептичний синдром (здуття живота, буркотіння, пронос або запор) — у 517 (72,5 %) пацієнток 1-ї групи та у 53 (25,1 %) — 2-ї групи.

Запальні процеси в обох групах зустрічалися однаково часто ($P > 0,05$) (табл. 1). Преморбідні дисгормональні стани виявлялися методом виключення, за відсутності більш важливої патології, зокрема в 1-й групі в 1,9 разу частіше, ніж у 2-й. Дисгормональні захворювання в 1-й групі діагностовано в 2,5 разу, а пухлини — в 6,9 разу частіше, ніж у пацієнток без порушень видільної функції печінки ($P < 0,05$).

Сильний і помірний статистичний зв'язок встановлено між групами захворювань і лабораторними показниками видільної функції печінки, наведеними в табл. 2. У 1-й групі синдром позапечінкового холестаза зустрічався частіше в 4,5 рази при преморбідних ста-

нах, в 4,2 разу — при пухлинах та у 5 разів — при дисгормональних захворюваннях порівняно з пацієнтками із запальними процесами жіночих статевих органів (див. табл. 2). Середній рівень естрадіолу сироватки у жінок у фолікулярній фазі був вище за норму (0,11–0,44 ммоль/л): в 1-й групі — (0,63±0,08), в 2-й —

(0,46±0,10). Різниця між групами вірогідна ($P < 0,05$). Середній рівень прогестерону сироватки крові у фолікулярній фазі у пацієнток 1-ї групи дорівнював (0,18±0,06), 2-ї — (0,12±0,08) при нормі 0–6 нмоль/л. Різниця між групами невірогідна ($P > 0,05$). На жаль, імуноферментним методом неможливо визначити псевдогормо-



ни — кінцеві похідні біотрансформації гормонів [2; 6].

Як свідчать дані табл. 1, дисгормональні порушення виявляються вже в організмі здорових жінок, навіть без суттєвих порушень виділення жовчі. Псевдогормони як ліпофільні сполуки можуть накопичуватися в жовчі та крові через малу ефективність їх виведення в нормі: вони виділяються у дванадцятипалій кишці у складі жовчі під час їжі лише кілька разів на день, а потім повторно всмоктуються в кишках у складі жирів, знову потрапляючи в печінку. Це хибне коло є наслідком універсального принципу економії ліпідних речовин в ентогепатичній циркуляції [2; 3].

Щоб розірвати це хибне коло, слід дотримуватися таких напрямків профілактики дисгормональних і онкологічних захворювань у жінок [9–12]:

1. Стимуляція виділення жовчі, тренування м'язів жовчних шляхів.

Важливим є дрібне харчування (3–4 рази на день) із включенням повноцінних жирів, які є найкращим фізіологічним стимулятором виділення жовчі. Лікарські препарати мають другорядне значення.

2. Виведення з кругообігу псевдогормонів.

Ентеросорбція — включення до раціону сирих рослин, які містять грубі волокна (особливо лігнін), здатні зв'язувати та виводити з калом «шлаки», в тому числі псевдогормони, холестерин, важкі метали та ін.

3. Періодична секвестрація жовчі.

Слід проводити сліпі зондування (тюбажі) 2–4 рази на місяць з ентеросорбцією та штучною діареєю. Це призводить до розриву ентерогепатичної циркуляції ліпідів жовчі та виведення їх з калом. При цьому стимулюється очищення крові від «шлаків». Наприклад, оновлення фонду жовч-

них кислот відбувається за рахунок окиснення в печінці «старого», атерогеного холестерину — оксихолестерину крові.

4. Використання парагормонів.

Рослинні естрогени та гестагени (парагормони) мають іншу хімічну структуру й частково заміщують дію ендогенних гормонів, що сприяє екологічно безпечному зниженню їх рівня в організмі.

Отримані результати й подальші дослідження в цьому напрямку дадуть змогу знизити захворюваність та покращити якість лікування дисгормональних і онкологічних захворювань у жінок.

Висновки

1. Дисгормональні прояви у жінок без порушень функції гепатобілярної системи можна пояснити неефективним виведенням статевих гормонів і їх кінцевих метаболітів у ентерогепатичній циркуляції в нормальних умовах.

2. При дискінезії жовчних шляхів різної етіології спостерігався синдром позапечінкового холестазу, що призводило до більш частого розвитку дисгормональних (в 4,5 разу) та пухлинних (в 3,9 разу) захворювань порівняно із запальними процесами жіночої сфери.

ЛІТЕРАТУРА

1. Положенкова Л. А., Козінова О. В., Ляшко Е. С. Патология желчевыделительной системы и беременность // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 1. — С. 57-59.

2. Никитин Ю. П., Григорьева И. Н. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчнокаменной болезни // Тер. архив. — 2005. — № 2. — С. 89-92.

3. Макаренко О. Б. Патогенез жовчнокам'яної хвороби // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 3. — С. 28-31.

4. *Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии* / Н. Д. Гаспарян, Е. Н. Карева, О. С. Горенкова, Е. Ю. Овчинникова // Рос. вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 1. — С. 27-30.

5. Андреева Е. Н., Леднева Е. В. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы // Акуш. и гинекология. — 2002. — № 6. — С. 7-9.

6. Гудков Г. В., Дегтярев А. М. Гормональный профиль больных наружным генитальным эндометриозом в разные фазы менструального цикла // Там же. — № 1. — С. 35-40.

7. Чермак І. І., Броварська Ю. М. Сучасні проблеми генітального ендометріозу // Збірник наук. праць. Асоціація акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2004. — С. 713-718.

8. Макаренко А. Б. О значении парагормональной и псевдогормональной регуляции в клинической практике // Матер. XII международ. симп. «Нетрадиционное растениеводство, энтология, экология и здоровье». — Симферополь, 2003. — С. 762-763.

9. Макаренко А. Б. Лечебно-профилактический метод очистки печени, кишечника и крови от «шлаков» // Там же. — С. 752-753.

10. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Сукманский О. И. Фитоэстрогены (биохимия, фармакология, применение в медицине). — Одесса: Морьяк, 2002. — 95 с.

11. Черненко В. В. Метаболические эффекты пищевых волокон // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 1. — С. 59-64.

12. Влияние окисленных производных холестерина на поглощение и деградацию бета-липопротеинов очень низкой плотности гепатоцитами человека и кролика / С. А. Валгушев, В. А. Косых, Е. А. Подрез и др. // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. — 1991. — № 3. — С. 254-256.



В. Ф. Нагорна, В. Г. Марічерда, Т. І. Пермінова

ДІАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Одеський державний медичний університет

Перинатальна охорона плода та зниження перинатальної захворюваності є одним із пріоритетних напрямків сучасного акушерства. Встановлено, що найбільш частою причиною порушення стану плода під час вагітності є плацентарна недостатність (ПН), яка може реалізуватися у внутрішньоутробну гіпоксію, гіпотрофію та синдром внутрішньоутробної затримки розвитку плода. За даними ВООЗ, перинатальна патологія посідає 4-те місце серед причин загальної смертності населення [1–3]. Приблизно у кожній 3-ій вагітній групі високого ризику перинатальної патології спостерігається ПН [9–11]. Перинатальна смертність у цій групі становить 60 %. Частота даного ускладнення вагітності впродовж останніх років дорівнює від 5 до 30 % [1; 7; 8] і не має тенденції до зниження.

Традиційними методами, які визначають стан фетоплацентарного комплексу, є визначення кількісного вмісту гормонів, рівня α -фетопротейну в плазмі, дані гормональної кольпоцитології, доплерометрія фетоплацентарного кровообігу, ультразвукові методи діагностики з визначенням біофізичного профілю плода, кардіотокографія. Однак усі ці методи мають відносну інформативність. У пошуках більш доступних та інформативних методів діагностики даної патології ми звернулися до принципу нового інтегрального методу — лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) [3].

Метою дослідження було визначити чутливість методу ЛКС у діагностиці плацентар-

ної недостатності на різних термінах вагітності. У роботі використані такі методи: ЛКС, метод семіотичного класифікатора та кластерного аналізу.

Метод ЛКС ґрунтується на зміні спектральних характеристик монохроматичного когерентного випромінювання в результаті світлорозсіювання при проходженні крізь дисперсну систему (сироватку, плазму крові). Основний результат аналізу зразка крові подається у вигляді гістограми, за віссю ординат якої відкладена світлорозсіювальна ефективність, а за віссю абсцис — гідродинамічний радіус світлорозсіювальних частинок діаметром від 0 до 1000 нм. Таким чином, ЛКС-гістограма відбиває співвідношення основних біосубстратів — білкових фракцій, ліпопротеїдів, імунних комплексів, а також міжмолекулярні взаємовідношення між ними, оскільки метод не передбачає традиційного попереднього фракціонування сироватки (плазми) крові [3]. Метод, на відміну від інших, створює уяву про стан окремих ланок гомеостазу, дає його інтегральну оцінку.

Програма-класифікатор проводить багатопараметрову обробку спектрів [3]. Остання базується на математичній теорії груп. Після проведеної класифікатором обробки кожний спектр залишається в пам'яті комп'ютера у вигляді однієї точки, яка проектується з 32-мірного простору на площину. За допомогою кластерного аналізу замкнені овальні лінії обмежують зони дисперсії в межах 2σ . Спектри, які знаходяться поза зоною диспер-

сії, відповідають гістограмам, різним для обох груп (контрольної та основної).

З метою біологічної інтерпретації ЛКС-спектрів плазми крові розроблено «семіотичний класифікатор» [5; 6], який передбачає якісну (алергізація, інтоксикація, катаболізм, автоімунні, дегенеративно-дистрофічні процеси і різноманітні їх комбінації — усього 8 станів, що аналізуються) та кількісну (початкова, помірна, надмірна) оцінку спектральних зрушень. Таким чином, класифікатор дозволяє встановити конкретну належність спектра до одного з 25 станів, включаючи норму. Дана семіотична класифікація ЛКС-гістограм базується на десятирічному досвіді вивчення експериментальних моделей і клінічно верифікованих патологій [5].

Матеріали та методи дослідження

Методом ЛКС обстежено 57 вагітних жінок у термінах гестації від 9 до 38 тиж вагітності. Основну групу склали 30 пацієнток із плацентарною недостатністю, яка була верифікована загальноприйнятими методами дослідження, у 16 пацієнток на фоні загрози переривання вагітності (7 жінок мали зміни ендометрія, пов'язані з попередніми внутрішньоматковими втручаннями, 9 пацієнток — поєднання гормональної недостатності й інфікованості пологових шляхів); у 14 хворих розвиток ПН відбувався на фоні гестозу першої та другої половини вагітності (у 9 пацієнток — поєднаний, на фоні екстрагенітальної патології, переважно хронічного пієло-



нефриту, у 5 пацієнок — гестоз без екстрагенітальної патології).

До контрольної групи увійшли 27 соматично здорових жінок віком 18–29 років із фізіологічною вагітністю. Дослідження й аналіз проводилися в першому, другому та третьому триместрах. Одночасно з ЛКС застосовували традиційні методи: у першому і другому триместрах — гормональну кольоцитологію, УЗД, а у третьому триместрі — доплерометрію фетоплацентарного кровообігу, кардіотокографію, визначення біофізичного профілю плода. Для вивчення стану розвитку адаптаційного процесу визначали рівень гормонів фетоплацентарного комплексу.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз гістограм у жінок із фізіологічною вагітністю виявив їх суттєву залежність від змін гестаційного терміну. Так, у першому триместрі гістограма має вигляд бімодальної функції з піками в ділянці дрібнодисперсних частинок — 5 і 15 нм (24,78 і 29,45 %) та великодисперсних частинок — 100 нм (22,13 %). До частинок, які відповідають гідродинамічному радіусу 5 нм, належать низькомолекулярні білкові фракції (альбуміни та глобуліни, IgG); частинки з гідродинамічним радіусом 15 нм — це IgM (15–18 нм); великодисперсні частинки — це глікопротеїди та ліпопротеїди високої щільності (60–100 нм) [5]. На гістограмі зареєстровані також дуже великодисперсні частинки з гідродинамічним радіусом від 1000 нм і вище — 8,21 %. Ця великомолекулярна фракція відповідає циркулюючим імунним комплексам [5]. У другому триместрі гістограма здорових вагітних також бімодальна (рис. 1), однак відбувається помітне зменшення внеску в світлорозсіювання дрібних частинок діаметром 5 нм — до

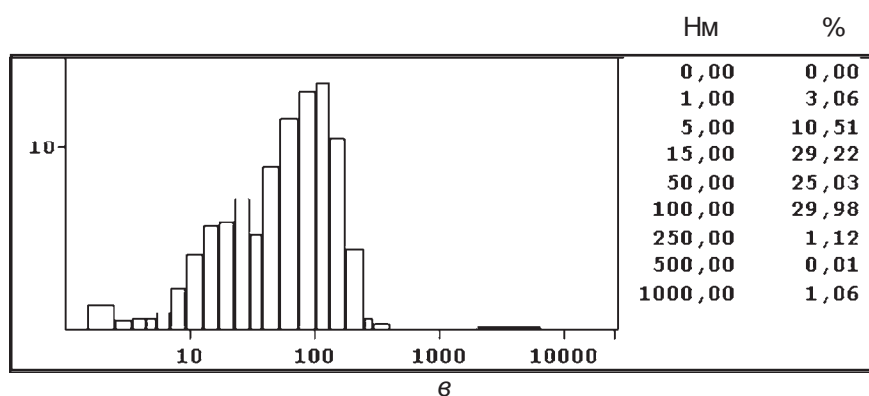
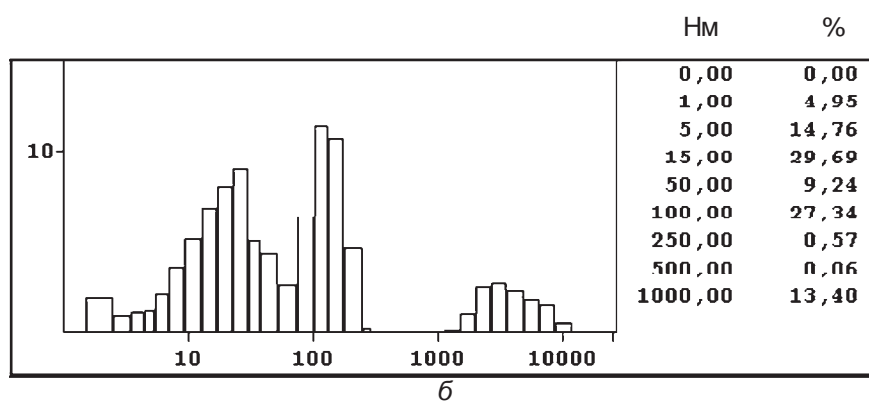
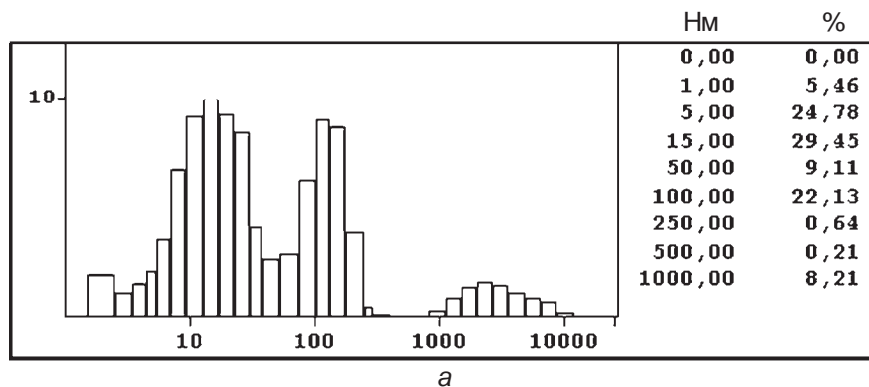


Рис. 1. Усереднені ЛК-гістограми у групах жінок із фізіологічною вагітністю: а — I триместр; б — II триместр; в — III триместр

14,76 %, при цьому відсотковий внесок фракції діаметром 15 нм залишається, практично, незмінним — 29,69 %. Помітно збільшується присутність дуже великодисперсних частинок (від 1000 нм і більше) — до 13,40 %. У третьому триместрі гістограма змінюється суттєвіше: функція набуває вигляду одномодальної, з піком у ділянці великодисперсних частинок — 100 нм (29,98 %). Відсотковий внесок фракції частинок з діаметром 5 нм зменшується до 10,51 %. Незмінним залишається внесок частинок з діаметром 15 нм — 29,22 %. Великодисперсна

фракція у гістограмі, одержаній у третьому триместрі, майже не бере участі у світлорозсіюванні — її внесок дорівнює 1,06 %.

З позицій семіотичного класифікатора, який визначає якісну характеристику метаболічних процесів у організмі здорових вагітних за усередненими ЛК-гістограмами [2], у першому та другому триместрах вагітності відбувається поступове зростання катаболічних процесів на фоні «алергізації» й «інтоксикації», тобто формується «нормальна хвороба вагітного організму» (В. М. Дільман, 1983) [4] (табл. 1). У

Семіотична класифікація ЛК-спектрів сироватки крові жінок із фізіологічною вагітністю

Напрямок зрушень		Ступінь вираженості, %									Сума, %			
		початковий триместр			помірний триместр			надмірний триместр						
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	триместр			
											I	II	III	
0	норма													
1	алергізація							13				13		
2	інтоксикація				7		50				12	7		62
3	катаболізм		8		13	17						13	25	
4	автоімунітет													
5	дистрофія				20			7				27		
1+2		7	17	12	33	42	26		8			40	67	38
4+2						8							8	
1+5														

другому триместрі приєднуються процеси «автоімунізація + інтоксикація». У третьому триместрі катаболічні зрушення повністю відсутні, а стан гомеостазу оцінюється як помірна (50 %) і надмірна (12 %) «інтоксикація» та «інтоксикація + алергізація» — початкова (12 %) і помірна (26 %).

У вагітних із ПН спостерігалися такі зміни ЛК-гістограм: у першому і другому триместрах гістограма моноmodalьна з піком у ділянці великодисперсних частинок (рис. 2). Це пов'язане із суттєвим зменшенням внеску в світлорозсіювання частинок з гідродинамічним радіусом від 0 до 70 нм (що відповідає низькомолекулярним мономерним білкам, IgG, які здійснюють імунодепресивну дію на плодові антигени [4], і низькомолекулярним ліпопротеїновим комплексам) відносно великомолекулярних частинок та помірним зниженням внеску частинок із радіусом від 1000 нм і більше, що відповідає високомолекулярним (імуниним) комплексам. Одночасно відбувається різке зниження в першому триместрі частинок з гідродинамічним радіусом 15 нм — до 9,26 %, які відповідають IgM. У другому триместрі відсотковий внесок цих частинок збільшується до 22,46 %, але не сягає рівня здорових вагітних (29,69 %).

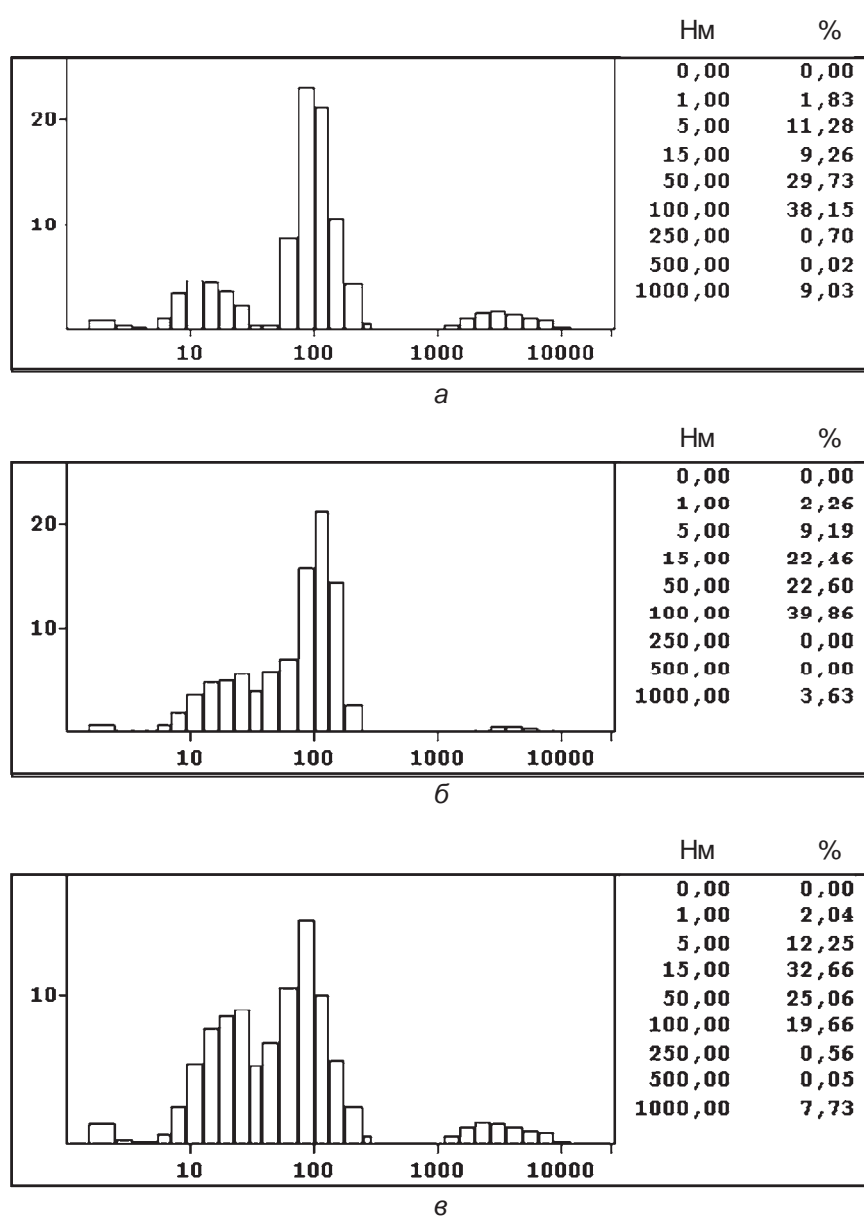


Рис. 2. Усереднені ЛК-гістограми у групах вагітних жінок із фетоплацентарною недостатністю: а — I триместр; б — II триместр; в — III триместр



Семіотична класифікація ЛК-спектрів сироватки крові вагітних із плацентарною недостатністю

Напрямок зрушень		Ступінь вираженості, %									Сума, %		
		початковий триместр			помірний триместр			надмірний триместр					
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0	норма	25		12							25		12
1	алергізація				25	44		25	11		50	56	
2	інтоксикація				25	22	39			12	25	22	51
3	катаболізм			12									12
4	автоімунітет												
5	дистрофія												
1+2						22	25					22	25
4+2													
1+5													

У третьому триместрі відсотковий внесок цієї фракції підвищується ще більше — до 32,66 % і навіть перевищує аналогічний показник у відповідній групі здорових вагітних (29,22 %).

Згідно із семіотичним класифікатором (табл. 2), гомеостаз вагітних на фоні плацентарної недостатності визначається як «норма» у 25 %, «алергізація» — у 50 % і «інтоксикація» — у 25 % вагітних і майже відповідає стану гомеостазу невагітних жінок [5]. У другому триместрі відбуваються зміни, які визначаються тільки як «алергізація» та «інтоксикація», що повністю відповідає гомеостазу здорових невагітних жінок. Таким чином, у вагітних із плацентарною недостатністю відсутні зміни гомеостазу, які свідчать про посилення катаболічних зрушень, які є ознакою вагітності, що успішно розвивається. У третьому триместрі (див. рис. 1) у вагітних із ПН спостерігається збільшення внеску частинок другої, третьої і п'ятої дискретних зон, що свідчить про приєднання катаболічних змін гомеостазу, які не виявляються у здорових вагітних наприкінці вагітності.

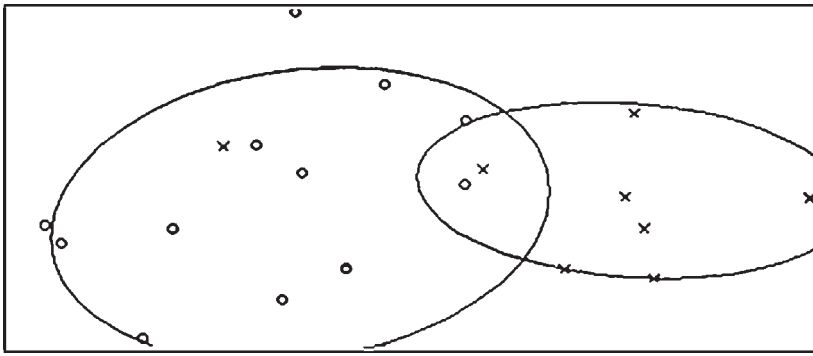
Більш наочно відмінність гомеостазу у жінок із фізіологічною вагітністю та вагітністю, яка ускладнена ПН, конста-

тується при кластерному аналізі (довірчий інтервал — 2σ) (рис. 3). Зона перекриття між основною та контрольною групами в усіх трьох триместрах дуже незначна, що підтверджує виражені відмінності між гомеостазами зразків. До кластера здорових вагітних не потрапив жоден зразок сироватки з групи вагітних із ПН. У першому та третьому триместрах 12 % жінок із груп з фізіологічною вагітністю потрапили в зону пацієнток із ПН, що свідчить про можливі початкові зміни гомеостазу, характерні для ПН, але не реєструються традиційними методами.

Стан гомеостазу вагітної з фізіологічною вагітністю відповідає вимогам організму, а саме: створення умов для швидкого збільшення клітин (біомаси плода, його придатків і матки) та необхідність пригнічення клітинного імунітету (хоча активність гуморального імунітету не знижується) [4]. Обидві ці умови стають можливими, якщо жирні кислоти перетворюються на основний енергетичний субстрат. У першому триместрі це досягається продукцією більшої кількості хоріонічного гонадотропіну майже з перших днів вагітності й ембріональних білків (PEA й альфа-фетопротейн) [5]. З ростом плаценти хоріонічний соматоматропін у по-

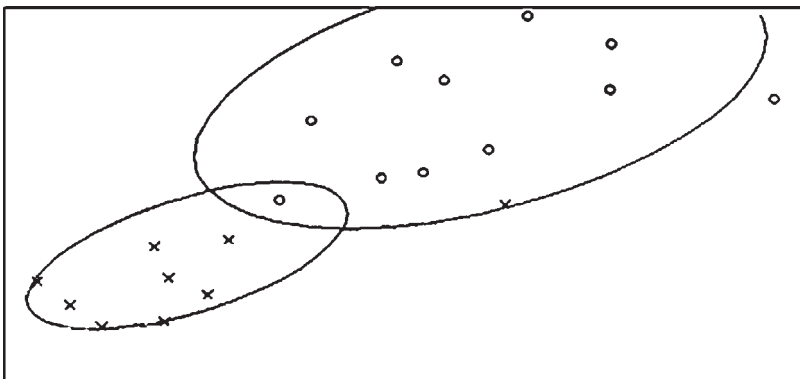
єднанні з кортизолом, концентрація якого в крові збільшується, знижує чутливість м'язової тканини до інсуліну в організмі матері. Цей діабетогенний ефект призводить до збільшення рівня інсуліну у крові. В результаті відбувається нагромадження запасів жиру, що збільшує спонтанний ліполіз та підвищує концентрацію жирних кислот, та призводить до збільшення синтезу холестерину в організмі матері [5]. Холестерин у складі ліпопротеїдів транспортується в систему плацента — плід, де він використовується для синтезу стероїдних гормонів і в процесі поділу клітин — для добудови їх плазматичних мембран [4]. Отже, виконується завдання — забезпечення швидкого збільшення клітинної маси. Водночас гіперхолестеринемія формує таке зрушення в обміні речовин у материнському організмі, яке призводить до виникнення метаболічної імунодепресії. Тим самим задовольняється потреба в пригніченні трансплантаційного імунітету, що сприяє збереженню вагітності [4]. Таким чином, пригнічення клітинного імунітету та створення метаболічних умов для росту плода досягаються тим самим механізмом [4], результат сумарної дії якого чітко реєструється на гістограмах жінок із фізіологічною вагітністю.





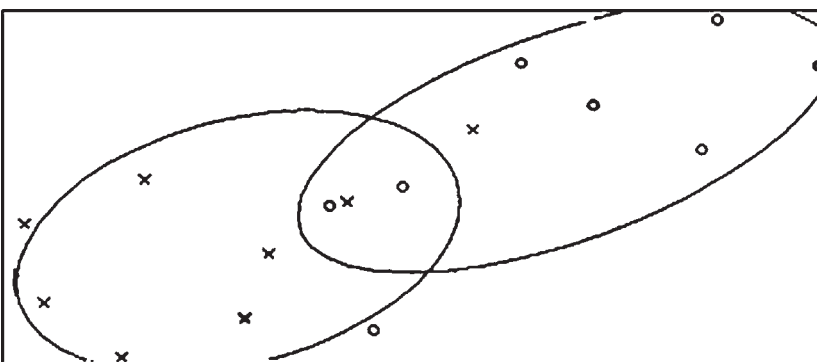
I триместр

	(o)	(x)
Фон	17	12
(o) Фізіологічна вагітність	66	12
(x) Вагітність із ФПН	17	76



II триместр

	(o)	(x)
Фон	8	12
(o) Фізіологічна вагітність	84	0
(x) Вагітність із ФПН	8	88



III триместр

	(o)	(x)
Фон	12	25
(o) Фізіологічна вагітність	63	12
(x) Вагітність із ФПН	25	63

Рис. 3. Результат кластерного аналізу ЛК-спектрів вагітних із фізіологічною вагітністю та вагітністю, обтяженою фетоплацентарною недостатністю

Порівняння гомеостазу здорових вагітних і вагітних із плацентарною недостатністю виявило характерні відмінності, що чітко визначаються методом ЛКС і мають диференційно значущі ознаки, які реєструються протягом трьох триместрів вагітності. До таких ознак можна зарахувати збільшення внеску частинок із гідродинамічним радіусом 15 нм у вагітних із ПН, відсутність зростання внеску середньомолекулярної та зменшення дуже великомолекулярної фракції.

Подібні зміни свідчать про відсутність двох основних умов підтримки фізіологічної вагітності, а саме: створення імундепресії та зростання катаболічних процесів у організмі матері протягом перших двох триместрів. Характер змін гомеостазу при ПН можна визначити як автоімунні процеси на фоні інтоксикації у першому та другому триместрах і посилення катаболічної активності — у третьому.

Висновки

1. Метод ЛКС допомагає діагностувати плацентарну недостатність на різних термінах вагітності. Плацентарна недостатність супроводжується збільшенням внеску частинок із гідродинамічним радіусом 15 нм, відсутністю зростання внеску середньомолекулярної та зменшенням дуже великомолекулярної фракції на ЛК-гістограмах.

2. При кластерному аналізі чутливість методу ЛКС у діагностиці плацентарної недостатності дорівнює у першому триместрі — 76 %, у другому — 88 % і в третьому — 63 %.

3. ЛКС-діагностику можна застосовувати для раннього виявлення патологічних змін гомеостазу, характерних для плацентарної недостатності, коли загальноприйняті методики її ще не фіксують, а також для контролю ефективності проведеної терапії.



ЛІТЕРАТУРА

1. *Фетоплацентарна недостатність у вагітних з захворюваннями серцево-судинної системи* / І. С. Лук'янова, Л. Б. Гутман, В. Є. Дашкевич, Т. Д. Задорожна // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 1. — С. 5-9.
2. *Вдовиченко Ю. П., Шалдун Д. В., Глазков И. С.* Особенности акушерской и перинатальной патологии при герпетической инфекции // ПАГ. — 1999. — № 6. — С. 120-123.
3. *Невідкладні стани в акушерстві та гінекології* / Г. К. Степанківська, Б. М. Венцьківський, Л. В. Тимошенко та ін. — К.: Здоров'я, 2000. — 672 с.
4. *Дильман В. М.* Эндокринологическая онкология. — Л.: Медицина, 1983. — 408 с.
5. *Классификация результатов исследования плазмы крови с помощью лазерной корреляционной спектроскопии на основе семиотики предклинических и клинических состояний* / К. С. Терновой, Г. Н. Крыжановский, Ю. И. Мусийчук и др. // Бюл. проблем эксперим. биологии и медицины. — 1998. — № 3. — С. 16-24.
6. *Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине* / Под ред. Ю. И. Бажора, В. И. Кресюна, В. Н. Запорожана. — Одесса, 1996. — 208 с.
7. *Прогнозирование и профилактика акушерской патологии* / Под ред. Е. Т. Михайленко, П. Г. Жученко. — К.: Здоров'я, 1986. — 224 с.
8. *Vigil de Gracia P., Lasso M., Montufar-Rueda C.* Perinatal outcome in women with severe chronic hypertension during the second half of pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2004. — Vol. 85. — P. 139-144.
9. *Theron G. B., Theron A. M., Odendaal H. J.* Screening for chronic placental insufficiency by Doppler flow velocimetry of the umbilical artery in patients with symphysis-fundus height determined gestational age // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2004. — N 84. — P. 262-263.
10. *Madazli R.* Prognostic factors for survival of growth-restricted fetuses with absent end-diastolic velocity in the umbilical artery // J. Perinatol. — 2002. — N 22. — P. 286-290.
11. *A community-based obstetric ultrasound service* / L. Geerts, A. M. Theron, D. Grove et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2004. — N 84. — P. 23-31.

УДК 616.248:616.12-073.7

О. М. Пасько, М. І. Яблчанський, О. В. Мартиненко

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ І ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ ОДИН І ТРИ МІСЯЦІ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Вступ

Бронхіальна астма (БА) — проблема світового масштабу. Її поширеність у розвинутих країнах сягає 8 % серед дорослого та 15 % — серед дитячого населення (в Україні цей показник у середньому дорівнює 0,5 %). Розбіжності показників, у першу чергу, зумовлені низькою якістю діагностики БА в нашій країні. Діагностичними критеріями ступеня тяжкості БА є клінічні прояви і зниження показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) [6; 7]. Для поліпшення якості діагностики необхідно враховувати патогенетичну основу формування бронхо-

обструкції: дисрегуляцію вегетативної нервової системи, що формується під впливом тривалого запалення бронхіального дерева у пацієнтів із БА [3; 5; 10]. Проста неінвазивна технологія оцінки вегетативного статусу — варіабельність серцевого ритму (ВСР) [8].

Аналіз публікацій, використаних автором, свідчить: останні дослідження (GINA, GOAL) довели можливість контролю симптомів БА і стабільного поліпшення показників ФЗД при адекватно підібраній терапії [1; 7; 9]. Вплив терапії на ВНС виражається підвищенням активності симпатичної нервової системи [2–5].

Стаття присвячується питанню взаємозв'язку змін клінічних проявів, показників ФЗД і ВСР у пацієнтів із БА під впливом терапії.

Мета дослідження — вивчення взаємозв'язку показників ВСР і ФЗД під впливом терапії для розробки пропозицій щодо поліпшення якості лікування БА.

Матеріали та методи дослідження

На базі міської поліклініки № 6 обстежено 138 пацієнтів із бронхіальною астмою I–IV ступенів тяжкості, серед яких було 58 чоловіків і 80 жінок. Середній вік обстежених —



(48±25) року. Тривалість захворювання — (9,3±8,1) року. У вибірці переважали пацієнти середнього (32 %) і тяжкого (49 %) ступенів персистуючої БА. У більшості (58 %) пацієнтів частота загострень БА — 2 рази на рік. Діагностика ступеня тяжкості БА ґрунтувалася на діагностичних критеріях, рекомендованих наказом № 499 МОЗ України. Враховувалися дані анамнезу, об'єктивного огляду і лабораторно-інструментальних діагностичних досліджень (клінічний аналіз сечі, крові, мокротиння; флюорографія; ФЗД).

Усі пацієнти одержували терапію відповідно до ступеня тяжкості БА: щодня інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) дозою 250–1500 мкг/добу, інгаляційні β2-агоністи короткої дії у разі необхідності. Оцінювався вплив терапії на клінічні прояви й показники ФЗД і ВСР після закінчення лікування БА через 1 і 3 міс.

Вивчення параметрів ФЗД і ВСР проводилися у базальних умовах до і через 15–30 хв після інгаляції бронхолітиками короткої дії (сальбутамол, 200 мкг). Перед дослідженням ФЗД і ВСР пацієнтам скасовували проведену терапію бронхолітиками короткої дії за 6 год до початку тесту, пролонгованими — за 12 год. Протягом 24 год до дослідження пацієнти не вживали каву, алкоголь і препарати, які впливають на показники ВСР. Аналіз ФЗД проводили за допомогою комп'ютерного спірографа "Spirocom", враховуючи: частоту дихальних рухів (ЧДР); об'єми форсованого видиху за 1-шу, 2-гу і 3-тю секунду (ОФВ_{1, 2, 3}), миттєві об'ємні швидкості форсованого видиху в момент 25, 50, 75 % ФЖЄЛ (МОШ_{25, 50, 75}). Показники ВСР і фазової структури серцевого циклу оцінювали за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "Cardiolab+". Для аналізу варіабельності серцевого ритму використовували такі показники: ЧСС

— частота серцевих скорочень за хвилину; ТР (мс²) — загальна потужність спектра; LF (мс²) — низьких частот і HF (мс²) — високих частот; відношення потужностей низькочастотної і високочастотної ділянок спектра (LF/HF). Для ідентифікації ділянок ритмограми, придатних для коректного спектрального аналізу ВСР, і оцінки стаціонарності ВСР використовували М-індекси, що базуються на обчисленні локальних показників Ляпунова: М — стійкості, М0 — нелінійності і М1 — фазового руху [8].

Дані заносили в базу Microsoft Excel і обробляли стандартними статистичними методами. Розраховували: середнє значення (М); стандартне відхилення (δ); середнє відхилення від стаціонарного стану (μ); стандартне відхилення середнього відхилення від стаціонарного стану (σ); середній напрямок відхилення від стаціонарного стану (δ₁); середній зважений напрямок відхилення від стаціонарного стану (λ).

Статистично значущі розбіжності між групами визначали параметричними і непараметричними методами за до-

помогою t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна — Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні прояви БА до початку і на етапах терапії подано в табл. 1. До початку терапії в 49 % пацієнтів напади ядухи були щоденними, у 37 % — рідше 1 разу на день, але частіше 1 разу на тиждень, у 14 % — рідше 1 разу на тиждень. У 42 % пацієнтів із БА значення ОФВ₁ були нижче 60 %, у 51 % пацієнтів — 60–80 %, у 7 % — більше 80 % від належних величин. До початку терапії у 75 % пацієнтів БА супроводжувалася легеневою недостатністю I–II ступеня. Терапія позитивно вплинула на клінічні ознаки у пацієнтів із БА, зменшуючи кількість, тяжкість нападів і загострень, підвищуючи клас легеневої недостатності.

Показники ФЗД у гострій фармакологічній пробі (ГФП) в кліно- та ортостазі у пацієнтів із БА до початку терапії і через 1, 3 міс лікування подано в табл. 2. До початку терапії в базальних умовах частота дихальних рухів (ЧДР) становила 17 рухів за 1 хв, ФЖЄЛ — 73 % від належних показників, ОФВ₁ — 69 %, ОФВ₂ — 73 %, ОФВ₃ — 73 %.

Таблиця 1

Клінічні прояви у пацієнтів з бронхіальною астмою на етапах терапії, М, n (%)

Показники		Етапи терапії		
		До терапії	1 міс	3 міс
Частота нападів	Рідше 1 разу на тиждень	18 (14)	76 (58)	79 (60)
	1 раз на тиждень і частіше, але рідше 1 разу на день	49 (37)	31 (23)	28 (15)
	Щодня	65 (49)	25 (19)	33 (24)
Тяжкість загострення	Легка	67 (51)	77 (58)	79 (59)
	Середня	65 (49)	55 (46)	49 (50)
ОФВ ₁ , %	понад 80	9 (7)	25 (19)	41 (45)
	60–80	67 (51)	90 (69)	85 (64)
	менше 60	56 (42)	17 (13)	7 (5)
Легенева недостатність, стадія	0	67 (14)	76 (58)	81 (63)
	I	32 (24)	25 (19)	32 (25)
	II	33 (25)	31 (24)	19 (11)



Показники ФЗД в кліно- та ортостазі у пацієнтів із бронхіальною астмою під впливом терапії, М, δ

Етапи терапії	Показники ФЗД								
	ГФП	ЧДР, рух./хв	ФЖЄЛ, %	ОФВ ₁ , %	ОФВ ₂ , %	ОФВ ₃ , %	МОШ ₂₅ , %	МОШ ₅₀ , %	МОШ ₇₅ , %
До терапії	до	17 4,8	73 11,1	69 14,5	73 6,5	79 8,7	61 16,7	60 50,3	53 52,1
	після		81 9,9	84* 11,2	80 7,1	90* 9,1	75* 10,5	66 34,1	75* 44,2
1 міс	до	15 2,3	88** 3,7	70 19,3	80 14,0	83 10,0	65 37,7	50 32,3	68** 25,5
	після		91** 5,6	83* 19,3	91* 8,8	95* 7,9	73 25,6	64* 27,3	81* 37,8
3 міс	до	15 2,2	85** 4,1	76 22,3	79 6,8	80 12,7	67 19,6	66 11,8	69** 21,1
	після		90 4,9	84 19,0	83 11,2	89 9,9	80 9,5	79* 10,8	77 12,9

Примітка. В табл. 2 і 3: * — статистично значущі розбіжності в групі при гострій фармакологічній пробі (P<0,005); ** — статистично значущі розбіжності між групами (P<0,005).

Таблиця 3

Показники ВСР в кліно- (к) та ортостазі (о) у пацієнтів із бронхіальною астмою під впливом терапії, М, δ

Етапи терапії	ГФП	ТР, мс ²		LF, мс ²		HF, мс ²		LF/HF, %		ЧСС, уд/хв	
		к	о	к	о	к	о	к	о	к	о
		До терапії	до	771 684	662 553	189 195	157 166	97 112	51 60	3,1 2,8	4,3* 3,1
	після	877 607	860 712	246 242	232 236	116 134	78 99	4,0* 5,6	4,9 4,0	78 11	85 11
1 міс	до	1061** 795	739* 598	298 292	138* 162	155** 195	64* 97	3,6 3,1	4,2 3,5	80 11	88* 12
	після	829 626	821 728	187 215	169 188	86 123	84 128	3,6 4,5	4,3 4,2	80 10	86 10
3 міс	до	987 665	856 471	357 198	214 155	176 165	109 81	2,6 3,2	3,3 3,5	80 15	86* 11
	після	765 549	745 723	212 177	197 176	163 141	89 96	2,9 3,6	3,9 3,5	82 11	88 12

ОФВ₃ — 79 %, МОШ₂₅ — 61 %, МОШ₅₀ — 60 %, МОШ₇₅ — 53 %. Після ГФП відбулося зростання усіх показників: ОФВ_{1,3}, МОШ_{25,75} підвищилися вірогідно на 15, 11, 14 і 22 % відповідно. Через 1 міс терапії всі значення ФЗД зросли, із них вірогідно — тільки ФЖЄЛ та МОШ₇₅ — на 15 %, ОФВ₁ — на 5 %, ОФВ₂ — на 3 %, ОФВ₃ — на 3 %, МОШ₂₅ — на 3 %, МОШ₅₀ — на 15 %. Реакція показників ФЗД на ГФП після терапії зберегла свою спрямованість і характеризу-

валася вірогідним зростанням показників: ОФВ₁ — на 13 %, ОФВ₂ — на 11 %, ОФВ₃ — на 12 %, МОШ₅₀ — на 14 % та МОШ₇₅ — на 13 %. Через 3 міс ФЖЄЛ і МОШ₇₅ вірогідно збільшилися на 16 та 30 % відповідно; ГФП спричинила приріст ОФВ₁ на 8 %, ОФВ₂ — на 4 %, ОФВ₃ — на 9 %, МОШ₅₀ — на 13 % та МОШ₇₅ — на 8 %.

Результати порівняння показників ВСР у ГФП у кліно- та ортостазі у пацієнтів із БА під впливом терапії подано в табл. 3. До початку терапії у

базальних умовах ТР дорівнювала 771 мс², LF — 189 мс², HF — 97 мс²; LF/HF — 3,1; ЧСС — 81 уд/хв. Реакція на ортостаз була фізіологічною і виявлялася зростанням ЧСС на 8 %, невірогідним зниженням усіх спектральних доменів ТР ВСР: ТР — на 15 %, LF — на 17 %, HF — на 47 % і вірогідним зростанням LF/HF на 39 %. Гостра фармакологічна проба спричинила невірогідне збільшення ТР ВСР і всіх її складових і вірогідне — LF/HF (на 29 %). Реакція на ортостаз на фоні ГФП виявлялася незначним зниженням ТР, LF, HF (на 2, 6, 33 % відповідно), збільшенням LF/HF на 23 % та ЧСС — на 9 %.

Терапія БА протягом 1 міс вплинула на показники ВСР: ТР і HF вірогідно зросли на 38 та 59 % відповідно; LF і LF/HF — невірогідно на 58 і 16 %, на ЧСС значущого впливу не виявлено. Ортостатична проба характеризувалася вірогідним зниженням ТР на 31 %, LF — на 52 %, HF — на 69 %, при цьому відношення LF/HF невірогідно збільшилося на 12 %, ЧСС — на 10 %. Лікування протягом 3 міс спричинило зростання ТР на 28 %, LF — на 88 %, HF — на 81 %, LF/HF знизилася на 15 %, на ЧСС



значущого впливу не виявлено. Ортостатична проба засвідчила зниження TP на 14 %, LF — на 43 %, HF — на 39 %, LF/HF зросло на 26 %, ЧСС — на 10 %. Гостра фармакологічна проба знижувала показники BCP: TP — на 27 %, LF — на 41 %, HF — на 8 %, LF/HF зросло на 11 %. Ортостаз на фоні ГФП спричинив зниження значень BCP: TP — на 3 %, LF — на 7 %, HF — на 45 %, LF/HF зросло на 34 %, ЧСС — на 7 %.

Показники стаціонарності BCP (стійкість, нелінійність, фазовий рух) у ГФП в кліно-та ортостазі у пацієнтів із БА на етапах терапії подані в табл. 4. Для пацієнтів із БА характерні малі коливання значень, деяке підвищення значень середнього відхилення від стаціонарного стану спостерігається через 1 міс терапії для M, M1-індексу; для решти показників характерна тенденція до зниження індексів на етапах терапії.

Поліпшення клінічних проявів БА і збільшення значень ФЗД у відповідь на застосування бронхолітиків короткої дії в ГФП у пацієнтів із БА є очікуваним, воно пояснюється

їхнім механізмом дії. Базисна терапія зменшує клінічні прояви БА та поліпшує значення ФЗД [6; 7; 9].

Лікування пацієнтів із БА протягом 1 міс стимулювало активність ВНС, що виявлялося підвищенням потужності всіх частотних доменів TP BCP із деяким зростанням LF/HF. Терапія БА протягом 3 міс підвищувала потужність ВНС порівняно з вихідним станом, що виявлялося збільшенням LF, HF і деяким зниженням LF/HF. Підвищення загальної потужності спектра BCP під впливом терапії БА має розцінюватися як свідчення стабілізації нейрогуморальної регуляції (НГР) [10]. Малі коливання значень і тенденція до зниження M-індексів на етапах терапії в пацієнтів із БА свідчать про позитивний вплив терапії на стійкість НГР.

Висновки

1. Базисна терапія приводить до поліпшення клінічних ознак БА зі зростанням показників ФЗД та підвищенням потужності усіх частотних доменів BCP із підвищенням LF/HF.

2. Виявлений нами високий ступінь взаємовпливу змін LF,

LF/HF BCP із ОФВ₁ свідчить про важливість нейрогуморальної регуляції у пацієнтів із БА під впливом терапії.

3. Для пацієнтів із БА характерні малі коливання значень і тенденція до зниження M-індексів на етапах терапії.

Виявлений зв'язок клінічних проявів, параметрів BCP із даними ФЗД на етапі терапії — підстава для подальшого вивчення її можливого застосування в пошуку нових підходів до ведення пацієнтів із БА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горячкина Л. А. Исследования GOAL: достижимы ли цели лечения, сформулированные в GINA? // Аллергология. — 2005. — № 1. — С. 40-46.

2. Анализ вариабельности сердечного ритма в оценке эффектов бронходилататоров при хроническом обструктивном синдроме / Е. В. Давыдова, О. А. Смольникова, Г. Р. Зарипова и др. // Пульмонология. — 1999. — № 5. — С. 67-72.

3. Ключева М. Г., Геппе Н. А., Рывкин А. И. Влияние атровента на нейровегетативный статус, вентиляционно-перфузионные отношения у больных бронхиальной астмой // Аллергология. — 2005. — № 1. — С. 27-30.

4. Марков А. Е. Роль глюкокортикоидов для ингаляционного

Таблиця 4

M-індекси варіабельності серцевого ритму в гострій фармакологічній пробі в кліно- (к) та ортостазі (о) у пацієнтів із бронхіальною астмою на етапах терапії, M, M0, M1

Етапи терапії	ГФП	Середнє відхилення від стаціонарного стану, стандартне відхилення, μ , σ						Середній напрямок відхилення від стаціонарного стану, δ_1				Середній зважений напрямок відхилення від стаціонарного стану, λ			
		M		M0		M1		M		M0		M		M0	
		к	о	к	о	к	о	к	о	к	о	к	о	к	о
До терапії	до	0,32 0,57	0,29 0,46	0,96 0,74	0,9 0,78	0,21 0,23	0,21 0,3	13,9	4,3	-17,7	-39,4	-37,5	-40,8	45,8	21,4
	після	0,27 0,22	0,25 0,31	0,85 0,74	1,04 0,97	0,25 0,35	0,29 0,35	-15,4	-7,4	-33,0	-36,1	-32,6	-30,2	-18,4	0,6
1 міс	до	0,36 0,53	0,25 0,28	0,81 0,83	0,17 0,77	0,33 0,48	0,19 0,17	16,0	44,2	-33,7	-100	-43,6	-100	-31,3	-44,2
	після	0,26 0,23	0,25 0,29	0,64 0,63	1,18 0,85	0,24 0,37	0,16 0,24	0,0	-21,4	-4,2	56,8	-29,3	-53,8	-79,5	-9,5
3 міс	до	0,24 0,32	0,22 0,29	0,64 0,84	0,02 0,83	0,21 0,34	0,17 0,17	27,9	-38,8	-27,8	-95,6	-36,0	-100	-1,1	-18,9
	після	0,21 0,25	0,22 0,29	0,5 0,6	1,07 0,93	0,13 0,14	0,09 0,09	0,0	-35,7	-4,7	-51,8	-28,1	-51,8	-77,3	-72,7



применения в лечении больных с бронхиальной астмой // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 3 (11). — С. 23-25.

5. *Влияние* функциональных проб на вариабельность сердечного ритма у больных бронхиальной астмой / В. Н. Марченко, В. И. Трофимов, В. А. Александрин и др. // Пульмонология. — 2003. — № 6. — С. 13-17.

6. *Наказ* Міністерства охорони здоров'я України від 28.10.2003 р.

№ 499 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень».

7. *Обструктивные* заболевания легких: Образовательная программа для врачей / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, М. А. Полянская, А. Н. Туманов. — К.: Книга, 2004. — С. 287.

8. *Исследуем* регуляторные процессы / Н. И. Яблчанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева и др. — Донецк: ЧП Бутасова, 2005. — С. 196.

9. *Inhaled* glucocorticosteroids decrease hydrogen peroxide level in expired air condensate in asthmatic patients / A. Antczak, Z. Kurmanowska, M. Kasielski et al. // Respir. Med. — 2000. — Vol. 94, N 5. — P. 416-421.

10. *Sympathetic* Activation in Patients with Chronic Respiratory Failure / S. Heindl, M. Lehnert, C.-P. Criée et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — N 164 (4). — P. 597-601.

УДК 618.19-006.04-073.75-076

Е. В. Тарасовська, В. М. Соколов, В. В. Степула

ЗНАЧЕННЯ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ І ПРОГЕСТЕРОНУ В ПРОГНОЗУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ — РЕЗУЛЬТАТИ ШЕСТИРІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Одеський державний медичний університет,
Одеський обласний онкологічний диспансер

Визначення рецепторів естрогену і прогестерону в первинній пухлині молочної залози стало невід'ємною частиною діагнозу раку молочної залози (РМЗ), оскільки це забезпечує важливу інформацію про доцільність прогнозу та вибір терапевтичного підходу [1; 2]. Проте думки дослідників про роль і значущість стероїдних рецепторів у прогнозуванні загальної та безрецидивної виживаності досить суперечливі. Так, одні автори найменшу безрецидивну виживаність хворих на РМЗ пов'язують із позитивним рецепторним статусом обох гормонів (ER+, PR+) [1–3], другі — відзначають обмежене прогностичне значення стероїдних рецепторів [4–6], треті — пов'язують кращу виживаність з естроген-позитивними пухлинами [7], четверті — пояснюють пізні рецидивування РМЗ наявністю естроген-позитивних пухлин [8; 9], п'яті асоціюють

гіршу безрецидивну виживаність з естроген-негативними і прогестерон-позитивними пухлинами [10].

Метою нашого дослідження став ретроспективний аналіз результатів шестирічного спостереження за хворими на РМЗ, у пухлинах яких були визначені рецептори естрогену та прогестерону, для оцінки ролі цих показників у прогнозі загальної та безрецидивної виживаності хворих на РМЗ.

Матеріали та методи дослідження

У 31 жінки з доопераційно й інтраопераційно встановленим РМЗ після оперативного втручання в гістологічних зрізах були визначені стероїдні рецептори. Розподіл РМЗ за стадіями у цих хворих був таким: T₁N₀M₀ — 1; T₁N₁M₀ — 2; T₁N₂M₀ — 1; T₂N₀M₀ — 3; T₂N₁M₀ — 4; T₂N₂M₀ — 2; T₃N₀M₀ — 1; T₃N₁M₀ — 5; T₃N₂M₀ — 3; T₄N₀M₀ — 2;

T₄N₁M₀ — 3; T₄N₂M₀ — 4. Усі жінки одержували комплексне лікування. У 16 хворих була проведена лівобічна радикальна мастектомія за Пейті, у 9 — радикальна правобічна мастектомія за Пейті, у 1 — лівобічна радикальна мастектомія за Вінівартером, у 1 — лівобічна радикальна квадрантектomia, у 1 — секторальна резекція лівої молочної залози, у 2 — секторальна резекція правої молочної залози, у 1 — санітарна мастектомія; 7 жінок одержали курси післяопераційної ПХТ, 2 — перед- і післяопераційну ПХТ, 21 — передопераційну ПХТ, 4 — післяопераційну ТГТ, 4 — передопераційну ТГТ. За час спостереження рецидиви виникли у 14 хворих на РМЗ, померло 12 осіб.

Рецептори естрогену та прогестерону визначали імуногістохімічним методом (DAKO, клон 1D5, Великобританія; "DAKO ER/PR", DAKO CORPO-



RATION, USA). В основі методики лежить використання 7 реактивів для забарвлення та стабілізації (запобігання руйнуванню) ER/PR рецепторів, з подальшим забарвленням препарату гематоксилін-еозином:

-1. IMMERSE in Target RETRIEVAL;

-2. Apply Hydrogen Peroxide;

-3. Apply ER or PR primary antibody;

-4. Apply link antibody;

-5. Apply streptavidin-peroxidase;

-6+7. Apply DAB substrate chromogen.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel [11]. Як показники, що підлягають обробці, розглядалися наявність або відсутність рецепторів естрогену (ER) і прогестерону (PR), рецидиву і виживаність хворих на РМЗ. Тетрахоричний коефіцієнт зв'язності Пірсона обчислювався за формулою [12]:

$$r_t = \frac{a \cdot d - b \cdot c}{\sqrt{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}}$$

Потім розраховувалось значення критерію χ^2 за формулою:

$$\chi^2 = n \cdot r_t^2$$

Одержані показники порівнювалися з теоретичним значенням $\chi^2_{\tau} = 3,841455$. При виконанні нерівності $\chi^2 > \chi^2_{\tau}$ робили висновок про статистично значущий вплив даної ознаки (ER+, ER- або PR+, PR-) на загальну та безрецидивну виживаність пацієнток із РМЗ. У всіх випадках відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті шестирічного спостереження за хворими на РМЗ, в яких були визначені рецептори естрогену та прогестерону, раннього рецидиву (півроку/рік) не трапилося у 8

пацієнток з естроген- і прогестерон-позитивними пухлинами молочної залози, у 9 пацієнток з естроген-позитивними і прогестерон-негативними пухлинами, у 2 хворих з естроген-негативними і прогестерон-позитивними пухлинами молочної залози, у 7 жінок з естроген- і прогестерон-негативними пухлинами. У 1 пацієнтки з естроген- і прогестерон-позитивними і у 3 хворих з естроген- і прогестерон-негативними пухлинами був встановлений ранній рецидив.

Для повнішої оцінки ролі стероїдних рецепторів у прогнозі загальної та безрецидивної виживаності хворих на РМЗ ми розподілили пацієнток на групи згідно з такими критеріями:

1. Наявність і відсутність рецепторів PR та їх зв'язок із виникненням рецидиву ($n = 30$).

2. Наявність і відсутність рецепторів ER та їх зв'язок із виникненням рецидиву ($n = 30$).

3. Наявність і відсутність рецепторів PR та їх зв'язок із загальною виживаністю ($n = 29$).

4. Наявність і відсутність рецепторів ER та їх зв'язок із загальною виживаністю ($n = 29$).

5. Наявність і відсутність рецепторів PR та їх зв'язок із п'ятирічною виживаністю ($n = 27$).

6. Наявність і відсутність рецепторів ER та їх зв'язок із п'ятирічною виживаністю ($n = 27$).

7. Наявність і відсутність рецепторів PR та їх зв'язок із шестирічною виживаністю ($n = 19$).

8. Наявність і відсутність рецепторів ER та їх зв'язок із шестирічною виживаністю ($n = 19$).

9. Фенотип ER+PR+ і ER-PR- і його зв'язки з безрецидивною виживаністю ($n = 19$).

10. Фенотип ER+PR+ і ER-PR- і його зв'язки із загальною виживаністю ($n = 18$).

При порівнянні 1-ї і 2-ї груп не було встановлено статистично вірогідного зв'язку між наявністю і відсутністю рецепторів PR і ER і рецидивом (χ^2 дорівнює 2,010 і 1,429 відповідно).

При порівнянні 3-ї і 4-ї груп було встановлено статистично вірогідний зв'язок між наявністю і відсутністю рецепторів естрогену і загальною виживаністю хворих на РМЗ ($\chi^2 = 3,932$) (рис. 1). Зв'язок між наявністю і відсутністю рецепторів прогестерону та загальною виживаністю хворих на РМЗ статистично невірогідний ($\chi^2 = 1,266$).

У 5-ї групі не було встановлено вірогідного зв'язку між наявністю і відсутністю рецептора PR і п'ятирічною виживаністю хворих на РМЗ ($\chi^2 = 1,227$).

У 6-ї групі був встановлений вірогідний зв'язок між наявністю і відсутністю рецептора ER і п'ятирічною виживаністю хворих на РМЗ ($\chi^2 = 3,913$) (рис. 2), тобто наявність рецепторів естрогену можна розцінювати як негативний прогностичний фактор п'ятирічної виживаності хворих на РМЗ.

У 7-ї і 8-ї групах не було встановлено вірогідного зв'язку між наявністю і відсутністю рецепторів PR і ER і шестирічною виживаністю хворих на РМЗ (χ^2 дорівнює 0,029 і 2,423 відповідно). При цьому слід звернути увагу на те, що ознака наявності рецепторів естрогену та її зв'язок із п'ятирічною виживаністю були вірогідно значущими ($\chi^2 = 3,913$); при шестирічній виживаності хворих на РМЗ наявність рецепторів естрогену втрачає своє прогностичне значення ($\chi^2 = 2,423$), тобто статус естрогенних гормонів має обмежене негативне прогностичне значення, яке нівелюється через 5 років (рис. 3).

У 9-ї групі не було встановлено статистично вірогідного зв'язку між фенотипами ER+PR+ і ER-PR- і пізнім рецидивуванням РМЗ ($\chi^2 = 2,773$).

У 10-ї групі порівняно з показниками перших 8 груп, в яких оцінювали роль рецепторів прогестерону й естрогену як окремих прогностичних факторів, ми встановили віро-



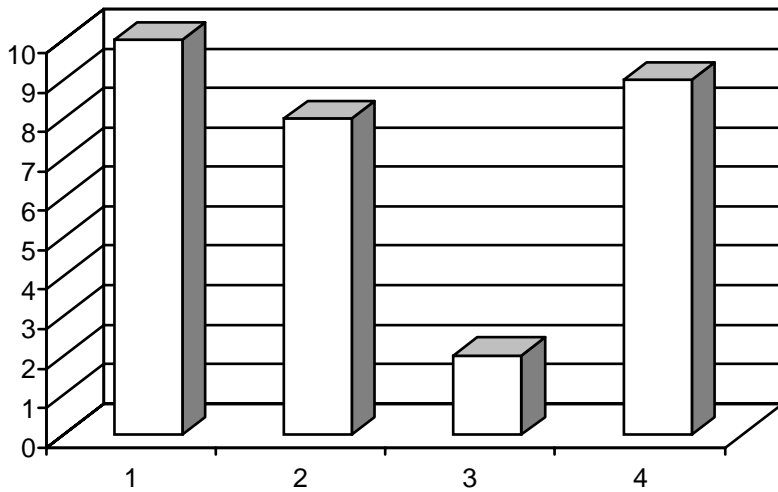


Рис. 1. Зв'язок між наявністю та відсутністю рецепторів естрогену та загальною виживаністю хворих на рак молочної залози
Примітка. На рис. 1–3: 1 — ER+ помер; 2 — ER+ живий; 3 — ER- помер; 4 — ER- живий.

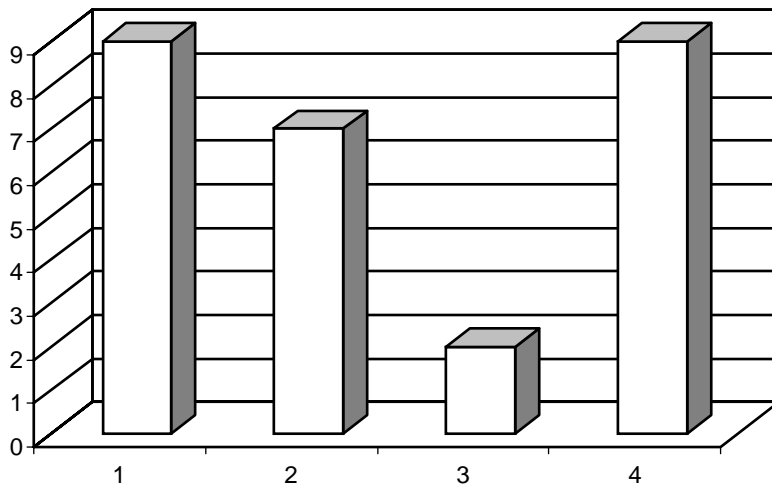


Рис. 2. Зв'язок між наявністю та відсутністю рецепторів естрогену і п'ятирічною виживаністю хворих на рак молочної залози

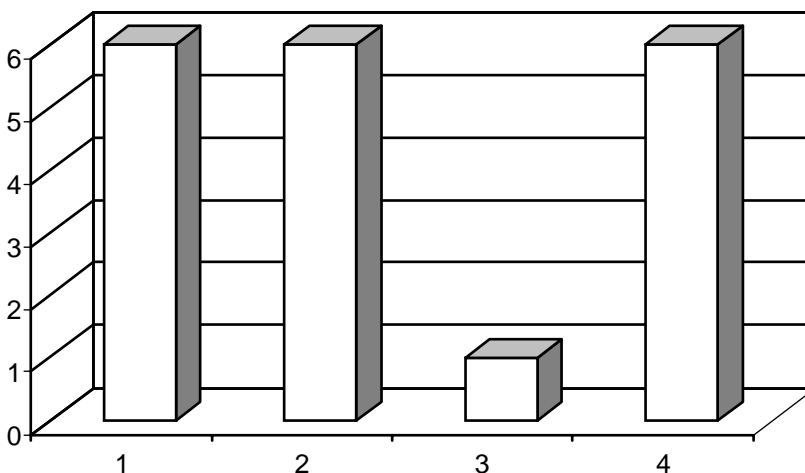


Рис. 3. Зв'язок між наявністю та відсутністю рецепторів естрогену і шестирічною виживаністю хворих на рак молочної залози

гідне зниження негативного прогностичного впливу рецепторів ER+ на загальну виживаність у фенотипу ER+PR+ ($\chi^2=3,600$), що дозволяє висловити припущення про те, що у фенотипу ER+PR+ негативна дія рецепторів ER+ пригнічується і нівелюється за рахунок наявності рецепторів прогестерону, тому фенотип ER+PR+ є більш сприятливим прогностичним фактором короткострокового і довгострокового прогнозу, ніж ER+PR-.

Таким чином, можна зробити висновок про те, що наявність рецепторів естрогену є негативним прогностичним фактором загальної виживаності хворих на РМЗ, який нівелюється через 5 років. Наявність рецепторів прогестерону у фенотипу ER+PR+ — позитивний прогностичний фактор загальної виживаності хворих на РМЗ; як окрема ознака рецептори прогестерону прогностичного значення не мають.

Висновки

1. Наявність рецепторів естрогену є вірогідно негативним прогностичним фактором довгострокового прогнозу загальної виживаності хворих на РМЗ ($\chi^2=3,932$) ($P<0,05$).

2. У п'ятирічній виживаності наявність рецепторів естрогену є вірогідним негативним фактором прогнозу ($\chi^2=3,913$) ($P<0,05$).

3. Для шестирічної виживаності негативне прогностичне значення рецепторів естрогену нівелюється ($\chi^2=2,423$) ($P<0,05$).

4. Наявність рецепторів прогестерону є статистично невірогідним фактором загальної виживаності хворих на РМЗ ($\chi^2=1,266$) ($P<0,05$), тобто як окрема ознака рецептори прогестерону прогностичної значущості не мають.

5. Негативний прогностичний вплив рецепторів ER+ у фенотипу ER+PR+ знижується ($\chi^2=3,600$) ($P<0,05$) за раху-

нок наявності рецепторів прогестерону.

6. Рецептори естрогену та прогестерону мають обмежене прогностичне значення, яке нівелюється через 5 років.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Заболевания молочной железы* / В. В. Грубник, В. В. Степула, В. Н. Соколов и др. — Одесса: Астропринт, 2001. — 222 с.

2. *Клиническое значение рецепторов эпидермального фактора роста у больных распространенным раком молочной железы* / Е. С. Герштейн, Л. А. Андросова, В. П. Летягин, Н. Е. Кушлинский // Пятый симпозиум, посвященный 10-летию московского городского маммологического диспансера «Актуальные проблемы маммологии». Москва (Россия). — М., 2000. — С. 175-186.

3. *Prognostic significance of liver metastases as first site of generalization in patients with breast cancer* —

a retrospective analyses / Martina Baur, O. Schappack, L. Havelec et al. // *Acta. Med. austr.* — 2001. — Vol. 28, N 5. — P. 135-140.

4. *Prognostic significance of biological markers in node-negative breast cancer patients: A prospective study* / O. Nanni, A. Volpi, F. De Paola et al. // *Int. J. Biol. Markers.* — 2000. — Vol. 15, N 3. — P. 269.

5. *Dependencia temporal del valor pronostico de los receptores esteroides en el cancer de mama* / Francisco Canizares, Manuel De Las Heras, Millan Perez et al. // *Med. clin.* — 2001. — Vol. 117, N 20. — P. 761-765.

6. *The prognostic value of hormone receptor detection by enzyme immunoassay and immunohistochemistry: A prospective study in patients with early breast cancer* / W. E. Fiets, M. A. Blankenstein, H. Struikmans et al. // *Int. J. Biol. Markers.* — 2002. — Vol. 17, N 1. — P. 24-32.

7. *Deng Jun, Tian Huai-gao Zhongliu fangzhi zazhi* // *China J. Cancer*

Prev. and Treat. — 2001. — Vol. 8, N 4. — P. 389-390.

8. *Ricci S. Basso. Long-term relapses of breast cancer: A neglected but important issue* // *Med. Hypotheses.* — 2000. — Vol. 54, N 3. — P. 425-426.

9. *Ricci S. Basso. Long-term relapses of breast cancer: Questions, interpretations and hypotheses* // *Panminerva med.* — 2000. — Vol. 42, N 3. — P. 171-173.

10. *Natural history of estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive breast cancer* / D. Nikolic-Vukosavljevic, K. Kanjer, Z. Neskovic-Konstantinovic, D. Vukotic // *Int. J. Biol. Markers.* — 2002. — Vol. 17, N 3. — P. 196-200.

11. *Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2001. — 408 с.

12. *Пилипенко М. І., Радзішевська Є. Б., Книгавко В. Г.* Лекції з математичної статистики для лікарів. — Харків, 2001. — 88 с.

УДК 617.584-001.5

Халед Абу Захра

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОБАВКИ «ОСТЕОВИТ»

Одесский государственный медицинский университет,
Городская клиническая больница № 11, Одесса

Переломы костей голени — наиболее частая причина госпитализации пострадавших с переломами костей [1–3].

Лечение переломов костей голени со смещением, в основном, хирургическое — остеосинтез накладной параосальной пластиной [4; 7].

Однако у 10–15 % больных отмечается замедленное сращение переломов, а у 2–5 % развивается ложный сустав костей голени [4; 7]. Одна из важнейших причин этих ос-

ложнений — нарушение фосфорно-кальциевого метаболизма, отмечающееся у 20–30 % пострадавших, в особенности старше 50 лет [4; 5], которое проявляется выраженным остеопорозом [2; 6–8].

Для нормализации гомеостаза и метаболизма у пострадавших используются препараты кальция, фосфора и витамин D [5; 6], однако медикаментозное лечение требует дальнейшего изучения [5; 10].

Цель исследования — обобщить опыт лечения пострадавших с переломами костей голени при включении в комплекс лечения биологически активной добавки «Остеовит».

Материалы и методы исследования

Под наблюдением в период с 2001 г. по первое полугодие 2005 г. находилось 284 больных с закрытыми переломами костей голени со смещением



отломков. Оперативное лечение происходило на кафедре травматологии, ортопедии и ВМХ ОГМУ на базе ГКБ № 11. Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, механизму травмы и методике хирургического лечения. Основная группа — 104 пострадавших, которые лечились в период с 2004 г. по первое полугодие 2005 г., контрольная — 180 пострадавших в период 2001–2003 гг.

Среди пострадавших было 164 мужчины, 120 женщин. В возрасте от 18 до 30 лет было 69 пациентов, от 31 до 40 лет — 58, от 41 до 50 лет — 74, от 50 до 68 лет — 83 пациента. Все больные обследованы по методике, принятой в клинике на базе ГКБ № 11. Данные обследования внесены в разработанную на нашей кафедре специальную карту для компьютерной обработки, авторами которой являются проф. В. Ф. Венгер с сотрудниками (1993). Биохимические, клинические, рентгенологические и денситометрические показатели анализировались с помощью программы «ОССИС».

Большинство больных пострадало в дорожно-транспортных происшествиях, как свидетельствуют статистические показатели нашей больницы. В наблюдении и лечении больных в 2003–2005 гг. мы принимали непосредственное участие. Результаты и методика лечения пострадавших, лечившихся в 2001–2002 гг., изучены по архивным материалам и при контрольном вызове в больницу в 2004–2005 гг.

Отличие в лечении больных основной и контрольной групп заключалось в том, что больные основной группы принимали биологически активную добавку «Остеовит», разработанную в НПО «Одеська біотехнологія» Института стоматологии АМНУ, которая включает сухой экстракт сои, сульфат кальция, сульфат

цинка и витамин D3. Кроме того, больным рекомендовали включать в режим питания молочные продукты — творог, сметану, кефир, твердые сыры.

«Остеовит» рекомендовался сразу после госпитализации в клинику по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды. Больным с диагностированным на основании денситометрии или рентгенологических исследований остеопорозом либо факторами риска назначали 2 таблетки 3 раза в день в течение всего периода лечения перелома (3 мес), остальным — по 2 таблетки 3 раза в день в первые 1,5 мес и по 1 таблетке — в последующие 1,5 мес [9; 11]. Если биохимические анализы крови и мочи выявляли нарушение минерального обмена или существовали другие факторы риска нарушения репаративного остеогенеза, больные первые 2 нед принимали экспрессные дозы препарата по 2 таблетки 4–5 раз в сутки, а в последующем — по 2 таблетки 3 раза в сутки.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами сравнивались продолжительность временной нетрудоспособности, процент осложнений, замедленной консолидации и формирования ложного сустава в основной и контрольной группах. Для пациентов, которые не работали и, следовательно, не получали больничный лист, сравнивался срок разрешения дозированной и полной нагрузки конечности.

Такое осложнение, как нагноение, одинаково часто — $(0,35 \pm 0,22)$ % — встречалось у больных контрольной и основной групп. Больные, в процессе лечения которых отмечены технические ошибки при выполнении остеосинтеза либо в послеоперационном ведении, или пациенты, нарушавшие назначенный режим, бы-

ли исключены из данного анализа, так как наше исследование было направлено на определение роли нарушений метаболизма для сроков и качества сращения переломов, в данном случае переломов костей голени, их предупреждение и лечение.

Больные обеих групп были разделены на подгруппы. Подгруппа А — с нарушением метаболизма фосфора и кальция (снижением содержания кальция, фосфора и щелочной фосфатазы и соотношением Ca:Pn до $(1,80 \pm 0,07)$ вместо $(2,00 \pm 0,05)$ в норме; $P < 0,05$), остеопорозом либо факторами риска остеопороза (контрольная группа). Подгруппа В — без выявленного биохимически, рентгенологически или денситометрически нарушения метаболизма и без факторов риска.

При оценке факторов риска мы воспользовались данными Г. В. Гайко и соавторов (2001).

В среднем процент больных с замедленной консолидацией перелома составлял 6,7 %, а ложный сустав сформировался у 2,8 % пациентов.

В контрольной группе процент больных с замедленной консолидацией и ложными суставами составил 11,1 %, в том числе в подгруппе А — 20 % и в подгруппе В — 6,3 %. В основной группе процент больных с замедленными сращениями и ложными суставами составил 6,7 %, в том числе в подгруппе А — 12,2 %, в подгруппе В — 3,9 %. Следовательно, уменьшение процента больных с замедленной консолидацией и ложными суставами на 4,4 % в основной группе по сравнению с контрольной происходило за счет подгруппы А — $(20,0 \pm 2,2)$ % против $(12,2 \pm 2,5)$ % в контрольной ($P < 0,05$). В подгруппе В различие было не столь существенным, не отмечено ни одного случая ложного сустава. Средний срок разрешения



больным нагрузки на конечность в основной группе был меньше, чем в контрольной, на $(1,50 \pm 0,44)$ мес ($P < 0,05$). Результаты лечения приведены в таблице.

У больных контрольной группы не проводились биохимические исследования и целенаправленное выявление факторов риска нарушения репаративного остеогенеза. Поэтому подгруппа риска включает только 15,6 % пострадавших против 63,3 % основной группы. Важнейшим показателем эффективности лечения является его конечный результат, особенно процент неудовлетворительных результатов — фактически неудач лечения. Неудовлетворительные результаты отмечены у 28,8 % пациентов подгруппы риска контрольной группы, против среднего показателя 10,6 %. В основной группе, как мы полагаем, благодаря лечению «Остеовитом», неудовлетворительные результаты в подгруппе риска составили 4,5 % при среднем показателе всех групп 3,8 %. Различия контрольной и ос-

новной групп статистически достоверны ($P < 0,05$). Мы сравниваем процент неудач, так как они наиболее достоверно характеризуют эффективность лечения.

Биохимические исследования проводились только в основной группе. Характерным для подгруппы А было приближение уровня показателей к норме через 2,5–3 мес.

Рентгенологически и денситометрически существенных изменений динамики остеопороза не выявлено в обеих подгруппах. В подгруппе В биохимические и денситометрические показатели существенно не изменялись.

По иному протекали метаболические процессы у пациентов с осложненным течением процесса консолидации. В подгруппе А биохимические показатели оставались стабильными (патологическими), в подгруппе В — имели тенденцию к ухудшению, как и показатели, характеризующие остеопороз.

В контрольной группе было отмечено 6 случаев развития ложного сустава костей гол-

ни (3,3 %), в основной — только один (1 %) у пострадавшего 57 лет с выраженной соматической патологией.

Эти данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности применения биологической добавки «Остеовит».

Все больные с ложными суставами были с успехом прооперированы повторно с использованием костной пластики и приемом в пред- и послеоперационном периоде «Остеовита».

Выводы

1. У 50,9 % пострадавших с переломами костей голени отмечается нарушение метаболизма кальция и фосфора или остеопороз костей.

2. У пострадавших с нарушением метаболизма или остеопорозом процесс репаративной регенерации нарушен, достоверно чаще отмечается замедленная консолидация и развитие ложных суставов.

3. Применение «Остеовита» достоверно способствует нормализации репаративной регенерации и снижает про-

Таблица

Результаты лечения пациентов с переломами костей голени в зависимости от факторов риска нарушения репаративного остеогенеза и нарушения метаболизма

Группа наблюдения	Факторы риска			Результат					
	Наличие или отсутствие	n	%	Хороший		Удовлетворительный		Неудовлетворительный*	
				n	%	n	%	n	%
Контрольная, n=180	нет	49	27,2	31	63,3	14	28,6	4	8,2
	1	103	57,2	60	58,3	36	35,0	7	6,8
	2 и более	28	15,6	11	39,3	9	32,1	8	28,6
Всего по группе		180	100	102	56,7	59	32,8	19	10,6
Основная, n=104	нет	19	18,3	15	78,9	4	21,1	—	—
	1	19	18,3	12	63,2	6	31,6	1	5,3
	2 и более и/или нарушение метаболизма	66	63,3	41	62,1	22	33,3	3	4,5
Всего по группе		104	100	68	65,4	32	30,8	4	3,8
Всего по двум группам		284	100	170	59,9	91	32,0	23	8,1

Примечание. * — к неудовлетворительным результатам отнесены: формирование ложного сустава, повторные операции, резкое ограничение функции конечности.



цент замедленної консолідації і образования ложных сус-тавов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Білик С. В. Динаміка загоєння діафізарного перелому в умовах застосування подвійної деротаційної пластини // Вісн. ортопед., травматол. та протезування. — 2004. — Т. 40, № 1. — С. 35-39.

2. Венгер В. Ф., Сайед Мухсен, Пчеляков А. В. Вибір способу остеосинтезу діафізарних переломів кісток гомілки за допомогою комп'ютерної програми «ОССИС» // Матер. XII з'їзду травматологів та ортопедів України. — К., 1996. — С. 30-31.

3. Горидова Л. Д., Романенко К. К. Тактика лечения больных с переломами длинных костей на фоне остеопороза // Пробл. остеологии. — 2001. — Т. 4, № 1-2. — С. 49-50.

4. Гюльназарова С. В., Котлов А. Т., Мамаев В. И. О диагностике посттравматического остеопороза при несращениях костей конечности // Пробл. остеологии. — 2001. — Т. 4, № 1-2. — С. 55-56.

5. Герцен Г. И., Малкави А., Буштрук А. И. Проблемы стабильного остеосинтеза переломов длинных костей в пожилом и старческом возрасте // Зб. наук. праць конф., присвяченої 25-річчю кафедр травматології і вертебології ХМАПО. — Харків, 2003. — С. 125-128.

6. Калашников А. В. Розлади репаративного остеосинтезу у хворих із переломами довгих кісток: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К.: ІТО АМНУ, 2003. — 35 с.

7. Причини виникнення ускладненого перебігу репаративного остеосинтезу після переломів кісток кінцівок / О. І. Рибачук, А. В. Калашников, В. П. Торчинський, С. М. Бесе-

динський // Матеріали пленуму ортопедів-травматологів України 21–22 травня 1998 р. — К.; Одеса, 1998. — С. 357-359.

8. Экспериментальное определение усилий крепления на костных фиксаторов / И. М. Рубленик, С. В. Билык, А. Г. Шайко-Шайковский, К. В. Гуцуляк // Труды Междунар. симп. «Надежность и качество». — Пенза, 2003. — С. 389-392.

9. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. — М.: Медицина, 1995. — 300 с.

10. Оценка риска переломов и ее применение для скрининга постменопаузального остеопороза // Доклад Рабочей группы ВОЗ, серия техн. докладов. — 1994. — № 843. — 183 с.

11. Grampp S., Steiner E., Imhof H. Radiological diagnosis of osteoporosis // Eur. Radiol. — 1997. — Vol. 7 (Supp 1.2). — P. 11-19.

УДК 618.41-174-055.2:616-002.3

Е. В. Шамік

ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯПОЛОГОВИХ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Одеський державний медичний університет

Проблема післяпологових гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) залишається актуальною в сучасному акушерстві, не дивлячись на досягнуті успіхи в діагностиці, профілактиці та лікуванні, що зумовлено їх значною поширеністю та місцем у структурі материнської смертності [1]. Причиною інфекційних ускладнень є не тільки наявність бактеріальної загрози, але й несприятливий соціальний та медичний фон.

У сучасних умовах гнійно-септичні процеси характеризуються низкою особливостей: зміною етіологічної структури, підвищенням антибіотикорезистентності мікроорганізмів,

трансформацією клінічної симптоматики в бік стертих форм й атипового перебігу, що спричиняє пізню діагностику та запізнення з початком лікування, відсутність покращання внаслідок лікування. Необхідно враховувати, що інфекційна патологія часто приховується за такими діагнозами, як внутрішньоутробна гіпоксія, асфіксія, пологова травма плода. Кількість дітей із вираженими наслідками перинатальних інфекцій у вигляді перебігаючого патологічного процесу, залишкових явищ і стійких вроджених структурних дефектів значно перевищує кількість діагностованих внут-

рішньоутробних інфекцій у періоді новонародженості. Серед запальних ускладнень переважає ендометрит [1]. Однією з найважливіших причин розвитку інфекційного процесу є наявність достатньої кількості збудників. Дискутабельними залишаються механізми подолання мікроорганізмом гістогематичних бар'єрів. Важливе значення мають такі фактори, як підвищена вірулентність, наявність коактивних ферментів і токсинів, недостатність імунних реакцій, несприятливий алергічний фон, підвищена індивідуальна чутливість макроорганізму, неадекватний початок лікування



та ін. Справжню розповсюдженість післяпологового ендометриту встановити важко, оскільки, по-перше, використання сучасних методів діагностики запального процесу в матці ще й досі не набуло належного розповсюдження, по-друге, часто діагностичні ознаки маскуються і схожі на прояви лохіометри, субінволюції матки, залишків плацентарної тканини, резорбційної гарячки [2]. Ускладнення у терміні 6–8 тиж після пологів найчастіше пов'язані з пологами. Діагностика та облік цих ускладнень становлять деякі труднощі в зв'язку з тим, що породіллі в цей період знаходяться вдома і здебільшого не мають можливості своєчасно звернутися по медичну допомогу.

При впровадженні нових медичних і хірургічних технологій ризик виникнення інфекцій підвищується. Постійно зростає діапазон використання різних медичних приладів, таких як інгаляційне устаткування, судинні та хірургічні катетери. Ще однією причиною небезпечних випадків бактеріємії може стати інфікування інфузійних розчинів. Зростаючі можливості щодо надання підтримки пацієнтам у критичних станах частково сприяють збільшенню випадків сепсису [3].

Особливе місце серед факторів ризику посідає кесарів розтин. Не дивлячись на технічну простоту виконання, кесарів розтин належить до складних операцій із неабиякою кількістю післяопераційних ускладнень (від 3,3 до 54,4 %) [4]. Що стосується віддалених наслідків кесаревого розтину, то вважається доцільним обмежитися наглядом протягом одного року в зв'язку з тим, що пізніше пов'язати наявність захворювань, особливо гінекологічних, з абдомінальним розродженням практично неможливо [5].

Досі немає класифікації післяпологових гнійно-септич-

них ускладнень. Відсутність уніфікованої термінології, існуючі розбіжності в розумінні етіології та патогенезу різних септичних і запальних захворювань створюють труднощі в повсякденній роботі. Класифікація Сазонова — Бартельса, яка розглядає деякі форми септичних інфекцій як окремі складові єдиного динамічного процесу, і досі використовується лише в країнах післярадянського простору. Більш відповідає сучасному рівню знань класифікація Є. Ф. Кіра, Ю. В. Цвілева, де використовується анатомо-етіологічний принцип [6]. За сучасними уявленнями, гнійно-септичні захворювання розвиваються не внаслідок прогресування інфекції, а генералізованого системного запалення, реакції організму, часто у вигляді септичного стану. До того ж інфекційні процеси в репродуктивних органах, інвазійні маніпуляції (оперативні втручання на матці) ініціюють виникнення автоімунних реакцій, спрямованих на органи та тканини репродуктивної системи.

В останні роки більш поглиблено вивчаються процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), оскільки вони широко використовуються в діагностиці запальних захворювань різної локалізації, найбільш повно корелюють із рівнем і станом метаболічних процесів — як системних, так і місцевих. Привертає увагу концепція антиоксидантної недостатності в патогенезі гнійно-септичних ускладнень у породілей [7]. Останнім часом у медико-біологічних дослідженнях все ширше використовують морфометрію, яка дозволяє отримати кількісну морфометричну характеристику досліджуваного матеріалу, глибше і більш детально його вивчити та логічно обґрунтувати виявлені морфологічні зміни [8]. Рання діагностика ендометритів у породілей

можлива при мікроскопічному вивченні мазків-відбитків із материнської поверхні плаценти та плодових оболонок. Деякі автори вважають, що необхідно використовувати полімеразну ланцюгову реакцію. Проведено чимало досліджень складу амніотичної рідини. Але значення запальних змін у кожному з компонентів посліду й амніотичної рідини як фактора ризику гнійно-запальних ускладнень вивчене недостатньо. Певну роль у розвитку гнійно-септичних післяпологових ускладнень відіграє система гемостазу. При початкових проявах післяпологового ендометриту відбувається помірна активація тромбоцитарного та прокоагулянтного ланцюгів гемостазу. При тяжких формах захворювання виникає інтенсифікація цих змін зі значною хронометричною та структурною гіперкоагуляцією [9]. Повноцінності післяпологового гемостазу потребують стан системи згортання крові та контрактильна діяльність матки. У багатьох випадках (пізні гестози, інфікування тощо) в результаті хронічного ДВЗ-синдрому ще до пологів розвиваються альтеративні зміни структур міометрія. Дистрофічні зміни гладком'язових клітин міометрія та сполучної тканини, що виникають на цьому фоні, з її подальшим фіброзом — це морфологічний субстрат порушень скоротливої здатності матки. Основними симптомами післяпологового ендометриту часто є субінволюція матки або лохіометра, які доцільно розглядати як ендометрит із моносимптомним перебігом [9]. Після природних пологів субкомпенсації гемостазу, як правило, не спостерігається.

З метою уточнення форми післяпологового ендометриту та контролю за ефективністю комплексу лікувальних дій необхідно використовувати трансабдомінальне ультразвукове



дослідження (УЗД), а для вивчення стану шва на матці рекомендують трансвагінальну ехографію. Використання ультразвукової доплерометрії для оцінки маткового кровотоку дозволяє вірогідно прогнозувати ризик виникнення ускладнень у післяпологовому періоді у породілей. Усім породілям з ендометритом як з діагностичною, так і лікувальною метою рекомендована гістероскопія. В світлі репродуктивних перспектив морфологічна неповноцінність рубця діагностується при УЗД, а також при гістероскопії.

Щодо прогнозування виникнення ГСУ увагу привернули дані про продукти деструкції тканин — маркери ендогенної інтоксикації, що відображають ступінь активності патологічного процесу. До них належать середні молекули та киснерозчинні фракції нуклеїнових кислот. Доведена прогностична цінність збільшення їх рівня в лохіях при післяпологовому ендометриті. У цей час резидентні клітини більшості органів і тканин продукують біологічно активні автокоїди, які справляють короткодистантну дію та беруть активну участь у розвитку запальних процесів. Автокоїди (метаболіти арахідонової кислоти, цитокіни, протеолітичні ферменти, продукти місцевого авто- та паракринного синтезу — ангіотензин-2, ендотелін, брадікінін, окис азоту та ін.) швидко руйнуються під впливом ферментів. Цитокіни забезпечують «сигнал тривоги»: у низьких концентраціях вони необхідні для формування місцевого запалення, більш високі концентрації викликають розвиток захисної системної запальної реакції, але патологічні концентрації призводять до стану септичного шоку та загибелі організму.

Відомо, що будь-яка реакція-відповідь — це високоорганізований, запрограмований

процес, в якому задіяні практично всі системи, органи та тканини. Частиною цього процесу є імунна відповідь на інфекційні агенти. Висока соматична та гінекологічна захворюваність, ускладнений перебіг вагітності та пологів сприяють розвитку вторинного імунодефіциту, активації умовно-патогенної флори. Хірургічне втручання, а саме кесарів розтин, у свою чергу посилює зміну практично всіх компонентів імунної системи. Взагалі, якщо розглядати роботу імунної системи виключно в межах вхідних і вихідних параметрів, то можна вважати її системою деградації високомолекулярних органічних сполук до первинних біомолекул. Ескалація цитотоксичного ефекту активованих мононуклеарів пов'язана з дією інтерлейкіну-2. На сучасному етапі використовується CD-25 як маркер рецепторів до інтерлейкіну-2. Формування антиген-специфічної відповіді під дією мікробного патогена потребує активації імунної системи, яка супроводжується клональною експансією специфічних Т- та В-лімфоцитів і загибеллю неспецифічно активованих клітин. Надмірне накопичення антиген-специфічних Т- та В-лімфоцитів внаслідок імунної відповіді призводить до генетично детермінованого балансу клітин, вирівнювання якого (після видалення антигену) також супроводжується загибеллю більшої частини вже антиген-специфічних лімфоцитів. Проте загибель клітин відбувається не шляхом некрозу внаслідок прямої дії патогена, а шляхом активаційно-індукованої загибелі клітин — апоптозу [10]. Початок вагітності асоціюється з підвищенням показників апоптозу лімфоцитів, моноцитів, макрофагів крові та тканин, тимчасом як наприкінці гестації показники в більшості випадків наближаються до даних у невагітних

жінок. При розвитку інфекційно-запальних ускладнень у післяпологовому періоді характер змін субпопуляційного складу лімфоцитів свідчить про активацію імунної системи, а збільшення імуноглобулінів у цервікальному каналі у породілей свідчить не тільки про активацію місцевих факторів імунітету, але і про підвищення проникності гістогематичного бар'єру [11].

Що стосується розвитку власне імунної відповіді, то першочергове значення належить системі HLA. Справа в тому, що саме молекули антигенів HLA зумовлюють презентацію імунодомінантних пептидів, які є продуктом внутрішньоклітинного протеолізу сторонніх антигенів, проти яких індукуватиметься, а потім набуде розвитку імунна відповідь [12]. Система HLA сприяє умовам, які перешкоджають появі HLA-гомозиготних нащадків. Медичні втручання в деяких випадках допомагають «подолати» цю перешкоду, внаслідок чого народжуються HLA-гомозиготні нащадки, які мають підвищений ризик розвитку багатьох патологій у вигляді онкологічних та інфекційних захворювань, а також аутоімунних порушень [13].

Виявлено позитивну асоціацію між антигенами HLA-A29, HLA-B22 і порушенням репродуктивної функції, пов'язаним із циркуляцією антифосфоліпідних антитіл (АФА). При різних інфекційних захворюваннях АФА «транзиторні» і минають після закінчення хвороби [14]. Неможливо обмежувати поняття захисних реакцій тільки участю неспецифічних механізмів резистентності та специфічної імунної відповіді. В єдиній захисній реакції задіяний увесь організм і всі системи, які, на перший погляд, не беруть участі в підтримці імунітету. Сьогодні домінує думка про те, що для



вагітності характерний феномен імунітету гуморального типу, коли продукція антитіл превалює над цитотоксичною активністю лімфоцитів (імуносупресія стосується лише клітинної ланки). Це є компенсаторною реакцією на виключення Т-ланки із забезпечення протиінфекційного захисту. В-клітинний імунітет при вагітності зберігається на нормальному рівні, включаючи концентрацію в крові сироваткових імуноглобулінів [15]. Пильну увагу привертає проблема нестабільності геному. Однак більшість робіт присвячені вивченню інфекційного мутагенезу в експерименті. Дані про хромосомні ушкодження при дії інфекційних агентів отримані на культурі тканин, що не дозволяє прямо екстраполювати результати на патологію людини. Під час прогресування вагітності знижується рівень мікробного обсіменінняпологових шляхів при максимальному домінуванні лактобацил, і дитина народжується в умовах превалювання ацидофільних бактерій, які забезпечують колонізаційну резистентністьпологового каналу [16].

Досі відсутня єдина точка зору щодо тактики ведення вагітності та пологів у жінок із потенційним ризиком інфікування в контексті з профілактикою післяпологових гнійно-септичних ускладнень. Дані про проліковану під час вагітності ФПН, багатоводдя інфекційного генезу, внутрішньоутробного інфікування тощо та результативність цього лікування (мається на увазі ймовірність виникнення післяпологових гнійно-септичних ускладнень після проведеного лікування цієї патології) суперечливі. Тому питання комплексного підходу до прогнозування та вибору методів профілактики запальних захворю-

вань пуерперію залишаються невирішеними.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Кремінський Я. М.* Післяпологові гнійно-запальні захворювання. — Л.: Світлиця, 2003. — 232 с.

2. *Куперт М. А., Куперт А. Ф.* Новый подход к лечению эндометритов после родов // Рос. вест. акушеров-гинекологов. — 2003. — № 1. — С. 33-36.

3. *Антифосфолипидный синдром у женщин с нарушением репродуктивной функции и его иммуногенетические маркеры / И. В. Рыбина, Е. В. Рыбакова, Е. П. Неволина, Я. Б. Байкин // Иммунология. — 2004. — № 3. — С. 171-173.*

4. *Ковалев М. А.* Проблема профилактики эндометрита после кесарева сечения в современной акушерской практике // Рос. вест. акушеров-гинекологов. — 2001. — № 4. — С. 20-24.

5. *Ананьев В. А., Побединский Н. М., Чернуха Е. А.* Осложнения и заболеваемость после кесарева сечения в послеродовом и отдаленном периодах // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 2. — С. 52-53.

6. *Кира Е. Ф., Велев Ю. В.* Терминология и классификация бактериальных инфекционных заболеваний женских половых органов // Вест. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1998. — № 2. — С. 36-31.

7. *Абрамченко В. В.* Антиоксиданты и оксиданты в акушерстве. — СПб.: ДЕАН, 2001. — 400 с.

8. *Гнатюк М. С., Павлишин Г. А.* Морфометричне дослідження плаценти при внутрішньоутробному інфікуванні // Здоровье женщины. — 2005. — № 1. — С. 61-63.

9. *Орджоникидзе Н. В., Федорова Т. А., Данелян С. Ж.* Эндометрит и раневая инфекция у родильниц и пути их решения // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 5. — С. 3-5.

10. *Маркеры различных этапов апоптоза при беременности / Н. Ю. Сотников, Ю. С. Анциферова, А. В. Кудряшова и др. // Мед. иммунология. — 2003. — Т. 5, № 3-4. — С. 391-392.*

11. *Состояние факторов системного и местного иммунитета у женщин с осложненным и неослож-*

ненным течением послеродового периода при абдоминальном родоразрешении / Р. А. Белолова, И. А. Евдокимова, И. О. Крыжановская, Н. М. Борисенкова // Там же. — С. 374-375.

12. *Хаитов Р. М., Алексеев Л. П.* Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека // Иммунология. — 2004. — № 3. — С. 4-11.

13. *Хаитов Р. М., Пинеги Б. В.* Современные представления о защите организма от инфекции // Там же. — 2000. — № 1. — С. 61-64.

14. *Антифосфолипидный синдром у женщин с нарушением репродуктивной функции и его иммуногенетические маркеры / И. В. Рыбина, Е. В. Рыбакова, Е. П. Неволина, Я. Б. Байкин // Там же. — 2004. — № 3. — С. 171-173.*

15. *Божедомов В. А., Гузов И. И., Теодорович О. В.* Иммунологические причины бездетного брака // Проблемы репродукции. — 2004. — № 6. — С. 57-61.

16. *Сидорова И. С., Воробьев А. А., Боровкова Е. И.* Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 2. — С. 7-9.



С. В. Шпак

ЕХОГРАФІЧНА КАРТИНА УРАЖЕННЯ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ ПРИ РІЗНИХ РІВНЯХ ХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ І ПЕРСПЕКТИВИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський державний медичний університет

Велика кількість теорій виникнення і прогресування атеросклерозу відображає дискусію між прибічниками ліпідно-інфільтративного механізму атерогенезу і дослідниками, які в цьому процесі головного значення надають змінам в артеріальній стінці [1–3]. Через це не існує єдиного консенсусу й у лікуванні судинної патології. Загальноприйнятими є лише рекомендації щодо гіполіпідемічної терапії та дієти, які вірогідно зменшують ризик виникнення інфаркту міокарда та порушень мозкового кровообігу [3; 4]. Чекає свого вирішення низка питань щодо корекції імунозапального компонента судинних уражень [5], їх терапії на фоні нормо- та гіполіпідемії [6] за умови резистентності ліпідного обміну до застосування статинів тощо.

Суттєвою перешкодою у вивченні патогенезу та розробці методів лікування судинних уражень є відсутність технічно простих неінвазивних методів вітального моніторингу стану судинної стінки у клінічній і науковій практиці. Патогенез судинного ураження завжди вивчали за допомогою постмортальних досліджень та експериментів на тваринах [3; 5], а про ефективність антиатеросклеротичної терапії судили за гіполіпідемічним ефектом лікувальних засобів, даними катамнезу і проспективних досліджень.

Таким чином, розробка і практичне впровадження сучасних технологій ультразву-

кового ангіосканування з використанням комп'ютерних систем сприятиме розв'язанню цієї проблеми [7], аналогічно електрокардіограмі при інфаркті міокарда.

Метою роботи є вивчення ехографічної картини уражень черевної аорти при різних рівнях холестеринемії, обґрунтування необхідності та розробка концепції диференційованої судинної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2002–2005 рр. нами комплексно обстежено 206 осіб, включених у дослідження рандомізовано: 88 — чоловічої статі віком ($39,3 \pm 16,4$) року і 118 — жіночої ($43,2 \pm 15,4$) року. На основі загальноприйнятих критеріїв [1] у 62 (30,1 %) пацієнтів діагностована помірно виражена маніфестна патологія серця та судин (гіпертонічна хвороба I–II стадій, стенокардія, постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність I–IIA стадій). У 144 (69,9 %) пацієнтів діагностована некардіологічна патологія.

Усім обстеженим проводилося ультразвукове дослідження черевної аорти (апарат SONOACE-600, Medison Co., Ltd.), яке доповнювалося комп'ютерною обробкою 6–9 поперечних М-зображень судини через кожні 1,5–2,0 см її довжини (умовні сегменти). Для ближнього та дальнього відносно датчика фрагментів судинної стінки на рівні кожного сегмента визначалися товщина в міліметрах, ехощільність у одиницях яскра-

вості редактора Adobe Photoshop, а також показник її еластичності, систолічний індекс (відношення систолічного розширення просвіту аорти до його діастолічного діаметра) [7]. На основі сегментарних значень ехощільності, товщини й еластичності визначалися середні значення цих показників окремо для обох фрагментів судинної стінки, № а також розраховувалося значення індексу ліпідасоційованих змін (ІЛАЗ) стінки черевної аорти (заявка на винахід № а 2005 04142 від 29.04.2005). Рівень загального холестерину (ЗХС) крові визначали пероксидазним методом (CHOLESTEROL liquicolor, фірма HUMAN).

Статистична обробка результатів дослідження включала аналіз таблиць сполученості, кореляційний аналіз Спірмена, критерій Краскелла — Уолліса [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Нами виявлений бімодальний закон розподілу рівня холестерину крові у вибірці пацієнтів із максимумами ($3,16 \pm 0,23$) і ($4,55 \pm 0,23$) ммоль/л, що вказувало на належність обстежених осіб до двох різних генеральних сукупностей із якісно різним станом регуляції ліпідного обміну. При цьому мінімум функції розподілу рівня ЗХС, тобто межа поділу вибірки обстежених осіб на 2 підвибірки з різними модами, відповідав рівню холестерину 4 ммоль/л (рис. 1):



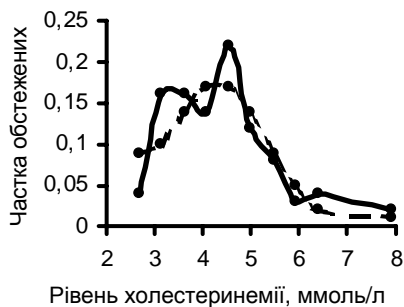


Рис. 1. Розподіл рівня холестеринемії у вибірці обстежених осіб

Аналіз факторів, асоційованих із бімодальністю розподілу рівня ЗХС крові, показав значний її взаємозв'язок зі значенням ІЛАЗ стінки аорти ($P \rightarrow 0$): при ІЛАЗ < 50 % 76,9 % обстежених осіб мали рівень холестеринемії менше 4 ммоль/л і 23,1 % — більше 4 ммоль/л. При ІЛАЗ ≥ 50 % отримано протилежне співвідношення — 19,9 і 80,1 % відповідно. Отже, «критичне» накопичення ліпідасоційованих змін стінки аорти (ІЛАЗ ≥ 50 %) пов'язане з перебудовою механізмів регуляції рівня ЗХС крові на якісно інший рівень.

У подальшому встановлено тісний взаємозв'язок рівня холестеринемії зі всіма показниками ехографії черевної аорти, $P \rightarrow 0$ (табл. 1):

Як бачимо з табл. 1, максимальне потовщення стінки аорти (продуктивні зміни) відзначається при рівні холестерину 5,0–5,5 ммоль/л, а максимальне ущільнення — при 6,0–6,5 ммоль/л. Вищі рівні

ЗХС крові супроводжуються деяким зменшенням товщини й ехощільності судинної стінки, а при ЗХС $\geq 6,5$ ммоль/л виявлено зменшення систолічного індексу.

Отже, по відношенню до стану стінки черевної аорти можна виділити такі діапазони рівнів холестеринемії (ммоль/л):

— менше 4,0 — частіше відповідає відсутності чи незначному ступеню виразності ліпідасоційованих змін стінки аорти;

— 4,0–5,0 — частіше при значних ліпідасоційованих змінах стінки аорти;

— 5,0–5,5 — діапазон помірної гіперхолестеринемії, асоційований із максимально вираженими продуктивними змінами судинної стінки;

— більше 5,5 — діапазон значної гіперхолестеринемії.

Під час подальшої роботи нами розроблено показник анізоденситету (АІД) — різниця між ехощільністю фрагментів стінки аорти. Негативні значення цього показника свідчать про більшу ехогенність дальнього фрагмента стінки, а позитивні значення — про більшу ехогенність ближнього фрагмента. Встановлено тісний нелінійний взаємозв'язок АІД з рівнем ЗХС ($r=0,398$) і тісний лінійний взаємозв'язок зі значенням ІЛАЗ ($\rho=0,519$, $P<0,00001$).

Зміни ехографічної характеристики стінки аорти при збіль-

шенні АІД і супровідних нелінійних змінах рівня холестерину продемонстровано на рис. 2.

Як бачимо з рис. 2, збільшення АІД відбувається за рахунок ущільнення ближнього фрагмента судинної стінки, а при значенні АІД більше 19 у. о. — також і внаслідок деякого зменшення ехогенності дальнього фрагмента. При цьому товщини обох фрагментів лінійно збільшуються паралельно збільшенню їх АІД, а при АІД більше 19 у. о. спостерігається більш виразне потовщення дальнього фрагмента. Характерним також є підвищення рівня ЗХС крові до значення АІД 19 у. о. При значенні ж АІД більше 19 у. о., особливо більше 22 у. о., рівень ЗХС крові помітно знижується.

Таким чином, показник АІД пов'язаний лінійною кореляційною залежністю з товщиною ближнього і дальнього фрагментів стінки аорти (відповідно $r=0,437$ і $0,608$, $P<0,0001$), а також з ехогенністю ближнього фрагмента ($r=0,618$, $P<0,0001$). Важливо, що при АІД ≥ 19 –22 у. о. спостерігається найбільш виразне ураження стінки аорти, що не відповідає рівню ЗХС крові.

Взаємозв'язок виділених нами діапазонів холестеринемії та значення ІЛАЗ стінки аорти з показником АІД подано у табл. 2.

Таблиця 1

Показники ехоаортографії при різних рівнях холестеринемії залежно від віку хворих

ЗХС	n	Вік	Ближній фрагмент		Дальній фрагмент		Систолічний індекс	ІЛАЗ
			Товщина	Ехощільність	Товщина	Ехощільність		
<3	8	37,4 \pm 21,1	2,58 \pm 0,88	70,8 \pm 19,2	3,31 \pm 2,27	73,3 \pm 11,4	10,30 \pm 0,45	41,3 \pm 26,6
3–3,5	41	29,1 \pm 11,8	2,11 \pm 0,51	70,4 \pm 17,7	2,60 \pm 0,79	71,9 \pm 13,9	11,6 \pm 4,2	38,7 \pm 21,2
3,5–4	29	34,5 \pm 13,3	2,55 \pm 0,75	82,9 \pm 16,5	2,98 \pm 0,94	83,0 \pm 13,3	10,2 \pm 4,1	56,6 \pm 21,7
4–4,5	38	40,3 \pm 12,3	2,61 \pm 0,87	89,0 \pm 21,6	3,43 \pm 1,52	84,7 \pm 17,5	7,7 \pm 2,7	68,5 \pm 19,6
4,5–5	43	51,9 \pm 14,8	2,85 \pm 0,68	94,3 \pm 15,6	3,79 \pm 1,07	88,5 \pm 13,4	7,0 \pm 3,1	76,4 \pm 14,9
5–5,5	19	44,7 \pm 11,7	3,24 \pm 0,91	97,4 \pm 15,3	4,06 \pm 1,32	85,6 \pm 15,1	7,0 \pm 3,2	78,9 \pm 16,7
5,5–6	10	53,3 \pm 14,7	2,91 \pm 1,02	95,6 \pm 18,8	3,84 \pm 1,55	92,5 \pm 16,8	6,6 \pm 3,5	78,4 \pm 21,5
6–6,5	10	50,8 \pm 15,7	2,96 \pm 0,87	104,7 \pm 9,5	3,91 \pm 1,15	92,8 \pm 12,6	7,3 \pm 3,0	84,5 \pm 7,9
>6,5	8	51,6 \pm 12,8	2,84 \pm 0,66	97,7 \pm 10,7	3,95 \pm 1,18	86,2 \pm 11,6	5,4 \pm 1,9	83,1 \pm 7,9
Корел.		0,521	0,384	0,532	0,474	0,369	-0,312	0,622



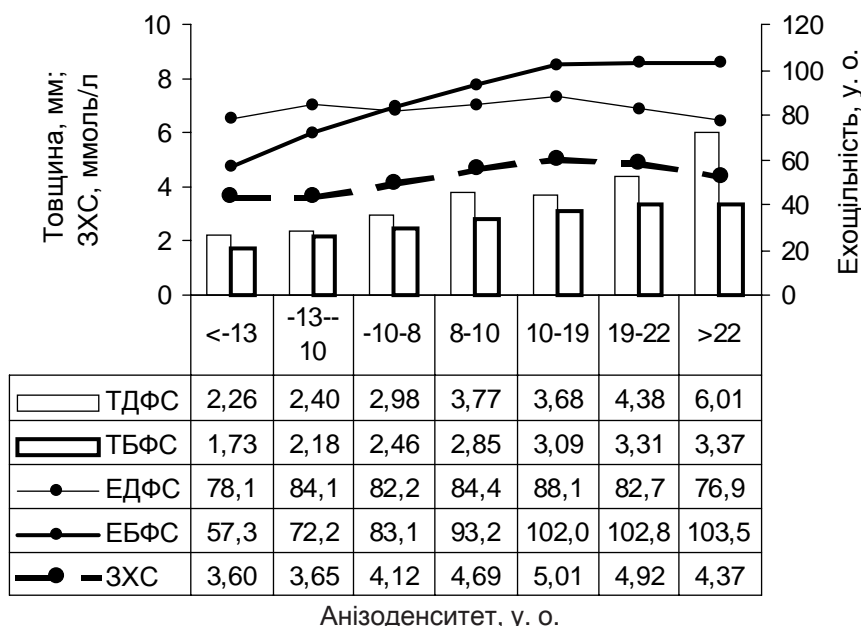


Рис. 2. Взаємозв'язок анізоденситету зі станом стінки черевної аорти і рівнем холестеринемії

Примітка. ТДФС і ТБФС — товщина дальнього і ближнього фрагментів судинної стінки; ЕДФС і ЕБФС — їх ехоциальність; ЗХС — рівень холестеринемії. Градації АІД виділено таким чином, щоб отримані підгрупи пацієнтів найбільш вірогідно відрізнялися між собою за значенням ІЛАЗ стінки черевної аорти.

Таблиця 2

Частка пацієнтів і значення індексу ліпідасоційованих змін стінки черевної аорти залежно від анізоденситету і рівня холестеринемії

ЗХС, ммоль/л	Показник	Значення АІД, у. о.			
		<-10	-10-10	10-19	>19
<4	Частка пацієнтів, %	64,3	43,6	7,7	27,3
	ІЛАЗ	34,4±16,7	45,9±22,4	46,7±37,5	77,0±14,3
4-5	Частка пацієнтів, %	35,7	37,6	48,7	36,4
	ІЛАЗ	57,4±19,7	72,2±15,7	79,6±17,3	78,4±16,2
5-5,5	Частка пацієнтів, %	0,0	7,7	12,8	22,7
	ІЛАЗ	—	80,1±17,7	71,8±21,3	83,9±9,0
>5,5	Частка пацієнтів, %	0,0	11,1	30,8	13,6
	ІЛАЗ	—	77,1±17,6	85,1±9,4	89,6±5,7

З табл. 2 видно, що при АІД<10 у. о. рівень ЗХС не перевищував 5 ммоль/л і був пов'язаний із виразністю ліпідасоційованих змін стінки аорти.

При значенні АІД у межах від -10 до 10 у. о. рівень холестерину більше 5 ммоль/л виявлено лише у 18,8 % пацієнтів. На фоні рівня холестерину менше 4 ммоль/л значення ІЛАЗ було значно меншим.

На фоні значення АІД від 10 до 19 у. о. виявлено бімо-

дальний закон розподілу рівня ЗХС крові з максимумами 4,0–5,0 і більше 5,5 ммоль/л. При цьому виразність ліпідасоційованих змін стінки аорти при зазначених рівнях холестеринемії була однаковою. Рівень холестерину менше 4 ммоль/л із незначною виразністю ліпідасоційованих змін стінки аорти траплявся рідко.

При АІД≥19 у. о. характер розподілу рівня холестеринемії був наближено нормаль-

ним. Рівні ЗХС<4,0 і в межах 5,0–5,5 ммоль/л виявлялися частіше, ніж у решти пацієнтів. Характерним також у цих пацієнтів виявився слабкий і невірогідний взаємозв'язок ІЛАЗ, товщини й ехоциальності стінки аорти з рівнем холестеринемії.

Таким чином, отримані результати дозволяють виділити такі групи пацієнтів залежно від стану стінки аорти та рівня холестеринемії (табл. 3):

Згідно з даними табл. 3, частота виявлення маніфестної кардіологічної патології в осіб V групи виявилася найбільшою. При цьому частіше виявлявся феномен подвійного контуру (потовщена медія між ехопозитивними інтимою й адвентицією), а частота виявлення бляшок була приблизно однаковою з групами III–IV. Зважаючи на значне потовщення стінки аорти, у даній категорії осіб можна підозрювати запальний генез судинних змін, виразність яких не залежить від рівня ЗХС. Звідси випливає необхідність оцінки ефективності протизапальної та імуноотропної терапії під час лікування цих пацієнтів. Гіполіпідемічна терапія, можливо, не є доцільною.

У IV групі частота кардіологічної патології також є високою. Зважаючи на значну гіперхолестеринемію, важливою тут є гіполіпідемічна терапія.

Ехографічна характеристика черевної аорти III групи осіб є ідентичною такої у IV групі та відповідає асоційованому з віком накопиченню судинних змін і супровідній перебудові ліпідного метаболізму на якісно інший рівень. Оскільки у третини цих пацієнтів все ж виявлено кардіологічну патологію, зазначений тип ураження судин також потребує лікування. Важливими у даному випадку є розробка і впровадження геропротекторних засобів, оцінка ефективності застосування гіполіпідемічної та протизапальної терапії.



Групи пацієнтів за станом стінки черевної аорти і рівнем холестеринемії

Група пацієнтів (частка від усіх обстежених), %	Діагностичні критерії			Вік, М±σ	Маніфестна кардіологічна патологія, %
	ЗХС, ммоль/л	АІД, у. о.	ІЛАЗ, %		
I. Відсутність судинного ураження (8,4)	<5,5, частіше <5,0	будь-який, частіше <-10	<25	20,8±3,3	0,0
II. Преліпідасоційовані зміни стінки аорти (23,3)	<5,5	будь-який, частіше <10	25–50	28,7±7,8	2,1
III. Ліпідасоційовані зміни стінки аорти (46,5)	<5,5	<19–22, частіше 10–19	≥50	47,7±13,5	33,3
IV. Судинні зміни при гіперхолестеринемії (11,9)	≥5,5	<19–22, частіше 10–19	будь-який, частіше ≥50	52,3±14,2	48,0
V. Ліпіднеасоційовані продуктивні зміни (9,9)	будь-який	≥19–22	≥50	45,9±15,3	57,1

Пацієнти II групи є групою спостереження і, можливо, потребують терапії аналогічно пацієнтам III–V груп при ранньому преліпідасоційованому судинному ураженні — у віці менше 26 років (95-та вікова центиль I групи обстежених).

Висновки

1. У результаті проведеної роботи нами виділено такі типи ураження стінки аорти: преліпідасоційоване та ліпідасоційоване, при значній гіперхолестеринемії, а також продуктивне ліпіднеасоційоване ураження.

2. Обґрунтовано необхідність і сформульовано кон-

цепцію диференційованої терапії даних типів судинного ураження з використанням гіполіпідемічних, протизапальних, імунотропних і геропротекторних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Окорочов А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. — М.: Мед. лит., 2002. — 464 с.
2. Климов А. Н. К спорам о холестерине // Кардиология. — 1992. — № 2. — С. 5-8.
3. Поляков А. Е. Липиды, атеросклероз и тромбоз. — Одесса: АОЗП ИРЭНТТ, 1997. — 204 с.
4. Ганджа І. М. До питання про патогенез атеросклерозу // Укр. кардіолог. журнал. — 1994. — № 1. — С. 13-16.

5. Жданов В. С., Чумаченко П. В., Дробкова И. П. Воспалительно-иммунологическая клеточная реакция в интима аорты и легочной артерии и развитие атеросклероза // Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 40-44.

6. О повышенном риске смерти от ишемической болезни сердца у мужчин с низкой концентрацией общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности / А. М. Калинина, Л. В. Чазова, Н. В. Перова и др. // Тер. архив. — 1993. — № 4. — С. 27-32.

7. Писковацький П. М., Шпак С. В. Спосіб ультразвукової діагностики уражень черевної аорти. — Патент України № 63154 А.

8. Лалач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: МОРИОН, 2001. — 408 с.

УДК 616.12-005.4:615.838:615.825

О. Г. Юшковська

ТЕРАПЕВТИЧНЕ НАВЧАННЯ ХВОРИХ — ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД КОМПЛЕКСНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ І ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Одеський державний медичний університет

Актуальність теми. Відсоток хворих, які, знаходячись на санаторно-курортному лікуванні, не дотримуються реко-

мендації лікаря, нерегулярно відвідують процедури ЛФК, не займаються лікувальною ходьбою або переривають вико-

нання процедур, не закінчивши курсу, залишається достатньо високим, що істотно знижує ефективність реабілітаційної



дії. Проблема залучення пацієнтів до участі в профілактичних, лікувальних або реабілітаційних заходах все більше привертає увагу дослідників. Виконання одержаних медичних рекомендацій — комплайнс (compliance) — залежить від багатьох чинників [1; 2]. Так, серйозною перешкодою для участі пацієнтів у медичних заходах служать психопатологічні зміни, а також такі чинники, як відношення хворого в сім'ї, на роботі та ставлення до медичного персоналу, впливають на комплайнс. На участь у фізичній реабілітації впливають інші, ніж при традиційному лікуванні, психологічні чинники, оскільки немедикаментозні методи вимагають від хворого істотних щоденних зусиль і витрат часу.

Нині в світовій медичній практиці визнано, що одним із прогресивних підходів до розв'язання проблем, пов'язаних із лікуванням хронічних неінфекційних захворювань, у тому числі й ішемічної хвороби серця (ІХС), є організація системи терапевтичного навчання хворих [3; 4]. Участь в освітній програмі формує правильне уявлення про хворобу, чинники ризику її виникнення й умови прогресування, що дозволяє хворому чіткіше виконувати комплекс рекомендацій протягом тривалого часу, формує активну життєву позицію самих пацієнтів і їх близьких у подальшому процесі оздоровлення. Навчання правилам самоконтролю основних фізіологічних параметрів організму, методам профілактики дозволяє зменшити ризик розвитку ускладнень, що приводить до стабілізації стану пацієнтів.

Мета дослідження — розробити, обґрунтувати і впровадити методику терапевтичного навчання хворих на ІХС «Школа кардіологічного хворого» — «Міський університет здоров'я» з метою підвищення ефективності первинної та вторинної профілактики ІХС,

посилення комплайнсу хворих до засобів фізичної реабілітації, формування стереотипу здорового способу життя.

Матеріали та методи дослідження

Передумовою для розробки методики терапевтичного навчання хворих на ІХС «Школа кардіологічного хворого» стали наші спостереження про ступінь залучення хворих у процес реабілітації та дані літератури, в яких наголошується, що значна частина хворих, незважаючи на ретельне роз'яснення, рекомендацій лікаря не виконує [5; 6]. Тільки половина хворих на ІХС регулярно приймає призначене медикаментозне лікування, а в немедикаментозному лікуванні (лікувальна фізична культура, дієтичні заходи) бере активну участь не більше третини хворих.

Коло проблем, з якими необхідно ознайомити і навчити їх розв'язувати хворих на ІХС, достатньо широке. Воно включає: навчання хворого оцінці симптомів головного захворювання та його загострення, заходи невідкладної самопомогі, боротьбу з чинниками ризику ІХС, нормалізацію способу життя. Хворий повинен знати суть свого захворювання і виробити правильне відношення до нього, знати мету й очікуваний ефект від заходів, що проводяться. З цією метою була створена на базі клінічного санаторію «Лермонтовський» (м. Одеса) міська «Школа кардіологічного хворого» (ШКХ). Нами розроблена структурована програма навчання хворих на ІХС, розрахована на 8 занять, тривалістю 60 хв, які проводяться двічі на тиждень. Методика викладення матеріалу складається з двох частин — теоретичної (лекція-бесіда) та практичної (навчання основам розробленої нами психофізичної гімнастики (ПФГ) [7; 8]). Викладачі ШКХ — лікарі, се-

ред яких кардіологи, невропатологи, психіатри, курортологи, лікарі ЛФК, дієтологи. Заняття в ШКХ проводять співробітники Одеського державного медуніверситету: 3 професори, доктори медичних наук, 4 доценти, кандидати медичних наук. На заняттях лектори розкривають причини виникнення хвороб, методи їх профілактики та лікування, способи відновлення здоров'я. Особлива увага приділяється способам подолання психологічних проблем. Заняття включають методологію процесу лікування, посилення мотивації до лікування, зміни способу життя хворого, організацію тісної співпраці між лікарем і хворим. Крім того, програма включає прийоми автогенного тренування та фізичного тренінгу, що дозволяє розширити обсяг лікувально-профілактичних дій, інтенсифікувати терапевтичний ефект.

Основними завданнями, що стоять перед ШКХ, є такі:

— роз'яснення хворим ролі чинників ризику в розвитку і прогресуванні ІХС;

— навчання пацієнтів сучасним методам немедикаментозної терапії, ознайомлення із засобами ЛФК, психофізичної гімнастики;

— інформування хворих на ІХС про механізм і особливості дії найважливіших лікарських засобів, які вживаються при лікуванні ІХС;

— створення мотивації успішного лікування захворювання;

— підготовка хворих до дій при виникненні у них або в оточуючих невідкладної ситуації.

З метою поліпшення якості лікування хворих на ІХС у процес навчання залучаються і члени родини хворих, що мають можливість визначати стиль життя близьких людей. Важливим є сумісне навчання як хворих на ІХС, що перенесли реконструктивні операції на коронарних судинах або інфаркт міокарда, так і



пацієнтів із вперше діагностованою ІХС, яким надається можливість наочно побачити всі наслідки погано лікованого захворювання, перспективу розвитку ускладнень.

Важливим розділом санітарно-освітньої роботи в ШКХ повинне бути роз'яснення хворим шкоди самолікування, нерегулярного прийому медикаментів або раптового, без відома лікаря, припинення їх прийому.

На санаторному етапі реабілітації частина хворих на ІХС, що припинили куріння раніше, знову починають палити, у зв'язку з цим антитютюнова пропаганда будується на роз'ясненні хворим шкоди куріння та спирається на позитивні приклади.

Відмічено, що в домашніх умовах хворі на ІХС, як правило, знижують обсяг рухової активності у вигляді прогулянок, здійснюють їх нерегулярно. Причинами цієї пасивності є як суб'єктивні чинники, так і відсутність необхідної інформації про значення руху для одужання. Хворі нерідко помилково вважають, що той обсяг рухової активності, який вони виконують, є достатнім. У зв'язку з цим, інформація на заняттях ШКХ про руховий режим і допустимі домашні навантаження повинна бути особливо чіткою, аргументованою і відповідати стану пацієнта.

Для закріплення одержаних на заняттях знань хворим вручається буклет із рекомендаціями щодо режиму, дієти, фізичної активності, лікарської та немедикаментозної терапії. В кінці буклету, якщо в цьому є необхідність, знаходяться індивідуальні рекомендації для даного хворого.

Відомо, що хворі на ІХС нерідко переживають почуття невпевненості, песимізму, тривоги за своє здоров'я, у зв'язку з чим навчальна програма на етапі реабілітації повинна носити оптимістичний характер, будуватися відповідно до

вимог «малої» психотерапії: привертати увагу хворих до позитивних зрушень у стані здоров'я, виховувати впевненість у своїх силах, в одужанні, в сприятливому прогнозі життя і, залежно від можливостей, в поверненні до праці.

У процесі навчання використовуються мультимедійні презентації, відеофільми з різних тем профілактики та лікування. Інформаційний супровід роботи ШКХ активно проводиться Одеським міським телебаченням, місцевими друкованими виданнями.

Нами були проаналізовані причини, що спонукали хворих відвідувати ШКХ. Слід зазначити, що з 207 хворих, що проходять реабілітацію в клінічному санаторії «Лермонтовський» (104 жінки і 103 чоловіки), яким було запропоновано навчання, проявили активне бажання лише 119 осіб (57 жінок і 62 чоловіки).¹ Також заняття відвідували міські хворі, що одержали відомості про роботу ШКХ із засобів масової інформації (75 жінок і 42 чоловіки).

Результати дослідження та їх обговорення

Серед причин, що спонукали хворих до відвідування занять, провідними були такі: бажання поліпшити своє лікування, щоб уникнути ускладнень хвороби (47,8 %); цікавість (15,6 %), бажання одержати конкретну інформацію про ліки і види лікування (54,1 %). При аналізі початкової інформованості хворих про своє захворювання було виявлено, що максимальні знання хворі проявляли відносно чинників ризику захворювання.

Повний курс навчання закінчили 95 (79,8 %) хворих, які проходили реабілітацію в клі-

¹ Зараз ШКХ продовжує свою роботу, дані наведені за станом на листопад 2005 року з урахуванням тримісячного катamnестичного телефонного або поштового анкетування.

нічному санаторії «Лермонтовський». Інші припинили відвідування занять з різних причин (завершення лікування в санаторії — 11 осіб, відсутність часу — 4, погане самопочуття — 6, без пояснення причини — 3).

Поліпшення соматичного статусу досягнуте у 117 (92,2 %) хворих, у 9 (7,0 %) воно не змінилося, 1 (0,8 %) припинив навчання у зв'язку з погіршенням стану здоров'я.

Вивчення віддалених результатів реабілітації проведено в середньому через 3 міс після закінчення курсу терапевтичного навчання. Всі хворі, навчені методам психофізичних тренувань, продовжували заняття в домашніх умовах. За необхідності проводилися додаткове консультування і корекція лікування. З метою самоконтролю більшість хворих вели щоденник самопочуття, де відображали динаміку стану здоров'я.

Результати контрольного обстеження показали, що виконання даної реабілітаційної програми дозволило сформувати активну, усвідомлену мотивацію, спрямовану на відновлення психосоматичного здоров'я. У хворих, які брали участь у даній програмі, відмічено зростання фізичної працездатності, поліпшення психологічного статусу, підвищення активності в соціальному житті.

Аналіз щоденників свідчить, що абсолютна більшість хворих відзначали впевнене уміння застосовувати вправи ПФГ для досягнення релаксації, більше того — регулювати емоційний стан у різних ситуаціях. Це привело до поліпшення настрою, зменшення тривоги та страху.

Вірогідним підтвердженням ефективності даної програми терапевтичного навчання є посилення комплайнсу хворих до участі в немедикаментозних методах санаторно-курортного лікування. Хворі (100,0 %),



які відвідували ШКХ, регулярно займалися ЛФК, ПФГ, лікувальною ходьбою, виконували рекомендації лікаря щодо чинників ризику прогресування захворювання (дієтичні заходи, обмеження кухонної солі в їжі, куріння, алкоголю).

Проведені дослідження підтверджують перевагу комплексного підходу, при якому органічно поєднуються як методи лікувально-профілактичних заходів, так і сучасні програми навчання хворих, що дозволяє підвищити ефективність відновного лікування і забезпечити тривалий динамічний контроль за перебігом хвороби. При цьому змінюється роль хворого в усвідомленні власних зусиль для зміни якості свого життя, виробляються нові підходи в оцінці поведінки, способу життя, підвищується самоефективність і компетентність у подоланні труднощів, соціальній активності, у відновленні працездатності. Нарешті, це дозволяє подолати одну з частих причин, що знижують рівень досягнутої компенсації на попередніх етапах лікування, а саме неузгодженість і непослідовність лікувально-оздоровчих заходів, що проводяться при рідкісних візитах хворого в поліклініку.

Таким чином, отримані результати підтверджують необхідність подальшого розвитку і впровадження в клінічну практику системи навчання хворих, що, поза сумнівом, сприятиме поліпшенню якості життя хворих на ІХС і може бути одним із напрямків розвитку кардіологічної допомоги. Навчання хворого, деяких членів його родини, які можуть вплинути на боротьбу з чинниками ризику прогресування ІХС, є важливим методом поліпшення якості лікування, прогнозу захворювання.

Програма навчання хворих на ІХС в умовах санаторно-курортного лікування показала високу ефективність: підви-

щилася дисципліна лікування, позитивно змінився спосіб життя хворих. Отримані результати свідчать про важливість використання освітньої програми як самостійного чинника реабілітації хворих на ІХС.

Аналіз результатів тримісячного катamnестичного телефонного або поштового анкетування хворих, які пройшли навчання в ШКХ, показав:

— інформованість про чинники ризику ІХС зросла з 44,5 до 100,0 %;

— щоденний контроль пульсу й АТ пацієнтами збільшився з 50,0 до 83,2 %;

— дотримувалися рекомендацій щодо вторинної профілактики ІХС 85,3 % (проти 2,6 % до участі в ШКХ);

— якість життя покращала у 94,6 %.

Таким чином, навчання в ШКХ є ефективним методом у комплексній терапії хворих на ІХС, сприяє профілактиці виникнення ускладнень, адекватному контролю пульсу й артеріального тиску та підвищенню якості життя у хворих на ІХС, рекомендується для повсюдного впровадження в практику роботи санаторно-курортних установ.

За наслідками суб'єктивної оцінки хворими якості роботи ШКХ, із тих пацієнтів, що пройшли повний курс навчання, 98,3 % осіб дали позитивну оцінку роботі ШКХ і вважали навчання доцільним. При цьому 97,0 % хворих висловилися про важливість набуття навичок ПФГ, 35,0 % хворих виділили розділ про лікарську терапію як найбільш важливий із їхньої точки зору і виявили бажання розширити пропонуваній обсяг інформації в цьому аспекті; 42,3 % хворих бажали пройти повторний курс навчання через деякий час після закінчення занять.

Віддалені результати продемонстрували, що дана форма роботи з пацієнтами може бути дуже ефективною в плані підвищення мотивації хворих

для дотримання рекомендацій щодо лікарської терапії та самоконтролю АТ, істотно покращує контроль захворювання, але недостатньо ефективна в зміні способу життя і модифікації чинників ризику. Досвід роботи ШКХ показав, що одноразове навчання не створює у хворих достатньої мотивації для відмови від куріння або зниження маси тіла, незважаючи на чітку інформованість про необхідність дотримання даних рекомендацій. Це свідчить про те, що для боротьби з такими надто важко змінюваними чинниками ризику, як куріння й ожиріння, необхідна триваліша робота з пацієнтами.

Безумовно, знання та мотивація до лікування, одержані при індивідуальному контакті з лікарем, також можуть істотно впливати на підвищення комплайнсу. Слід наголосити, що практично всі хворі, що проходили навчання в ШКХ, уже були під регулярним спостереженням дільничного терапевта і фахівця-кардіолога, при цьому в них були відсутні і впроваджені знання, і стійка мотивація до лікування, що, мабуть, пояснюється об'єктивними труднощами в роботі з пацієнтами при існуючій системі охорони здоров'я та низкою суб'єктивних причин.

З метою розширення контингенту хворих, що навчаються, і поглиблення знань пацієнтів про своє захворювання, чинники ризику його розвитку, а також про запобігання супровідним захворюванням, способи надання само- та взаємодопомоги у випадках загострення захворювань, була створена громадська організація «Міський університет здоров'я» (МУЗ), навчання в якому проводиться в більшому обсязі та за більшою кількістю напрямків. Річний цикл програми навчання розрахований на щотижневі вечірні заняття по два півторагодинні заняття з півгодинною перервою між ними. Форма навчання в МУЗ



— це лекційні та практичні заняття, консультаційні бесіди. Серед лекторів МУЗ — завідувачі кафедр Одеського державного медуніверситету, головні лікарі санаторіїв, диспансерів, оздоровчих центрів, що пропагують різні нетрадиційні методики оздоровлення. Лекторами МУЗ підготовлений цикл телепередач і тематичних буклетів, присвячених питанням санітарно-просвітницької роботи серед населення, що належить до груп ризику з розвитку серцево-судинних захворювань.

Пролонгований курс терапевтичного навчання має цілу низку незаперечних переваг. Украй важливим є обопільний взаємозв'язок між реабілітацією в санаторії, ШКХ і МУЗ (рисунок).

Важливим компонентом є можливість залучення широкого кола слухачів, що забезпечує виявлення груп ризику на ІХС серед населення, а також створює можливості для широкої превентивної профілактики. Незаперечною перевагою схеми терапевтичного навчання хворих на рівні «Міського університету здоров'я» є можливість консультування слухачів висококваліфікованими фахівцями в різних галузях медицини, які проводять заняття в МУЗ також з метою своєчасного направлення до амбулаторно-поліклінічних і лікувальних установ за місцем проживання і для проходження санаторно-курортного лікування в санаторії «Лермонтовський» і поглибленого навчання в «Школі кардіологічного хворого».

Підбиваючи підсумки першого півріччя поєднаної діяльності трьох взаємозв'язаних структур системи терапевтичного навчання хворих, необхідно відзначити таке:

1. Система дозволяє супроводжувати хворого від первинного виявлення захворювання до процесу етапного лікування та реабілітації.



Рисунок. Система оптимізації терапевтичного навчання хворих

2. Система дає можливість контролювати віддалені результати лікування та реабілітації в санаторії, проводити опитування й анкетування, дозволяючи зберігати зворотний зв'язок із хворими, тим самим визначаючи ефективність реабілітаційних схем.

3. Система терапевтичного навчання дозволяє виявляти осіб, які належать до груп ризику з розвитку ІХС, проводити первинну та вторинну профілактику даного захворювання.

4. Посилення комплайнсу хворих при залученні їх у процес лікування та реабілітації, формування стереотипу здорового способу життя, створення волонтерської групи з пропаганди профілактичних заходів є безперечними позитивними сторонами системи терапевтичного навчання.

Висновки

1. Програма медичної та психологічної підтримки дозволяє формувати у хворих усвідомлену мотивацію для лікування і самоконтролю, направлену зрештою на зміну поведінки і стилю життя, що зумовлює поліпшення якості їх життя.

2. Розвиток і впровадження в клінічну практику системи навчання хворих на ІХС сприяє

підвищенню ефективності відновного лікування, соціальної активності та поверненню до праці.

3. При аналізі динаміки психосоматичного стану встановлено, що в результаті цілеспрямованої дії клінічний перебіг, психосоматичний статус і ступінь задоволеності життям у хворих, що навчалися, істотно покращали. Це свідчить про те, що лікування хворих за програмою терапевтичного навчання сприяє підвищенню ефективності реабілітації хворих даної категорії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шкарин В. В. Комплайнс: оцінка і корекція // Нижегор. мед. журнал. — 2001. — № 3. — С. 92-97.

2. Коломоец Н. М., Бакшеев В. И. Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца: Руководство для врачей, обучающихся пациентов в школе больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. — М.: Медицина, 2003. — 336 с.

3. Конради А. О., Соболева А. В., Максимова Т. А. Обучение больных гипертонической болезнью — бессмысленная трата времени или реальный инструмент в повышении качества контроля заболевания? // Артериальная гипертензия. — 2002. — № 6. — С. 39-57.

4. Крюков Н. Н., Ларина Т. А., Осипов Ю. А. Образовательные



школы в диагностике и лечении артериальной гипертензии. — Самара: Содружество Плюс, 2004. — 194 с.

5. Брюханов А. Н., Лукьяненко П. Т., Петрова А. С. «Школа гипертоника» в поликлинике // Врач. — 1998. — № 10. — С.19-20.

6. Юшковская О. Г. «Школа кардиологического больного» — пер-

спективное направление медицинской валеологии (санологии) // Материали конф. з міжнар. участю «Валеологія: перші досягнення та перспективи». — К., 2005. — С. 76.

7. Патент 65865 А, UA A61H1/00. Спосіб реабілітації хворих на ішемічну хворобу серця / В. С. Соколовський, О. О. Лічінакі, О. Г. Юш-

ковська. — № 2003065505. Заявл. 13.06.2003. Бюл. № 4, 2004.

8. Психофізична гімнастика у комплексній санаторно-курортній реабілітації хворих на ішемічну хворобу серця: Метод. рекомендації / В. С. Соколовський, О. Г. Юшковська, Л. І. Фісенко та ін. — К.: Купріянова, 2005. — 72 с.

УДК 618.33/36-06:616-008.6]-091

І. Л. Головатюк-Юзефпольська, К. П. Головатюк, В. О. Ситнікова

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ПАЦІЄНТОК ІЗ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ

Комунальна установа «Пологовий будинок № 1», Одеса

Вступ

Актуальність проблеми зумовлена зростанням ролі тромбофілічних станів у розвитку ряду ускладнень вагітності, серед яких провідні місця посідають звичне невиношування та синдром втрати плода [1; 2; 7]. Наявні дані свідчать про провідну патогенетичну роль антифосфоліпідних антитіл у порушенні імплантації, інвазії трофобласта та повноцінного функціонування матково-плацентарно-плодового комплексу протягом усього терміну гестації [2; 5]. Найбільш вивченим тромбофілічним станом, який спричинює патологічний перебіг вагітності, є антифосфоліпідний синдром (АФС) [1–3; 6; 7]. Менш вивчені інші тромбофілічні стани, зокрема гіпергомоцистеїнемія. Надалі належить встановити патогенетичні ланки розвитку порушень у системі мати — плацента — плід при вказаному стані й визначити загальні та відмінні риси різних варіантів тромбофілії для розробки патогенетично обґрунтованого лікування самої тромбофілії та спричинених нею порушень.

Мета дослідження — визначити клініко-морфологічні особливості фетоплацентарного комплексу пацієнток із гіпергомоцистеїнемією.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено 20 плацент пацієнток, які мали в анамнезі синдром втрати плода, зумовлений гіпергомоцистеїнемією (I група), та 20 плацент від жінок із фізіологічним перебігом першої вагітності (II група). Макро- і мікроскопічному дослідженню підлягали плацента, позаплацентарні оболонки та пуповина. Вивчення плаценти проводилося за методикою А. П. Мілованова та А. І. Брусилівського (1986) [4; 5]. Для мікроскопічного дослідження користувалися методами забарвлення сполучної тканини за ван Гізон, фібрину — за Шуєніновим, ретикулярних волокон — за Футом. Глікопротеїни виявляли шляхом постановки ШИК-реакції за А. Л. Шабадашем з використанням найпоширеніших методик контролю — ацетилювання, омилення й обробки зрізів амілазою слини. Глікозаміноглікани (ГАГ) визначалися шляхом

забарвлення зрізів у 0,5%-му розчині спеціально підбраного толуїдинового блакитного у фосфатному буфері при різних значеннях рН за Сиддменом. Для ідентифікації глікозаміноглюкуронгліканів застосовували контроль шляхом постановки реакції м'якого і жорсткого метилування, а також деметилування зрізів, після чого здійснювали реакцію метакромасії. Ферментативний контроль проводили шляхом обробки зрізів 0,1%-м розчином ліофілізованої тестикулярної гіалуронідази при температурі 37 °С. Солі вапна визначалися за Косса.

Результати дослідження та їх обговорення

В анамнезі пацієнток I групи значною була питома вага мимовільних викиднів (35,0 %), завмерлих вагітностей (100 %). На відміну від II групи, гестаційний період пацієнток I групи ускладнювався передчасним відшаруванням хоріона та плаценти (20,0 %), загрозою переривання вагітності (25,0 %), хронічною фетоплацентарною недостатністю (ФПН — 70,0 %). Спорадичні порушення параметрів антенатальної кардіото-



кографії відмічені у 60,0 % пацієнток I групи та вірогідно меншої кількості (20,0 %) вагітних II групи. Маловоддя як виразна форма ФПН виявлено лише у вагітних I групи (10,0 %). У 50,0 % пацієнток I групи, на відміну від II групи, виявлявся синдром затримки внутрішньо-утробного розвитку плода (ЗВУР). Гіоплазія плаценти при УЗД визначалась у 15,0 % пацієнток I групи.

Більшість пацієнток обох груп народили через природні пологові шляхи (відповідно 50,0 та 80,0 %), решта розроджена оперативним шляхом. Стан більшості новонароджених обох груп оцінювався як задовільний (відповідно 60,0 та 90,0 % випадків). Лише у матерів I групи були малюки з оцінкою стану за шкалою Апгар на першій хвилині життя у 6 балів (4,0 %).

При макроскопічному дослідженні плацент I групи виявлено 11 плацент овальної, 5 — округлої форми, 4 плаценти мали додаткові частинки, що було розцінено як первинне порушення плаценталії. Серед плацент II групи було 9 плацент овальної форми, 11 — округлої.

Центральне прикріплення пуповини спостерігалось відповідно у 8 (I група) та 12 (II група) випадках. У 12 (I група) та 6 (II група) плацентах пуповина прикріплювалась ексцентрично. У 2 плацентах I групи виявлено оболонкове прикріплення пуповини, що також свідчило про порушення закладки посліду. В усіх досліджених послідах пуповина вміщувала 3 судини. Магістральний тип гілкування судин виявлений у 5 (I група) та 8 (II група) випадках, змішаний — у 8 (I група) та 7 (II група) випадках, розсипний — у 7 плацентах I групи та у 5 плацентах II групи. На відміну від II групи, в 5 плацентах I групи спостерігався набряк вартонових драглів, в 16 плацентах — крововиливи.

У більшості (11) плацент I групи та в усіх плацентах II гру-

пи оболонки були напівпрозорими, гладенькими, блискучими. У 9 плацентах I групи вони мали зеленуватий колір (випадки народження дітей із маловоддям та синдромом ЗВУР). Плодова поверхня 10 плацент I групи та усіх плацент II групи мала сіро-рожевий колір, була гладенькою, блискучою. В 10 випадках, коли у вагітних I групи визначалися спорадичні порушення серцевої діяльності плода, маловоддя та синдром ЗВУР плода, плодова поверхня плацент мала зеленуватий колір, була просякнута меконієм.

У 10 плацентах I групи та усіх плацентах II групи тканина на розрізі була пухкою. В решті (10 плацент I групи за умови наявності маловоддя та синдрому ЗВУР плода) на розрізі тканина плаценти була пухкою, з нерівномірним кровонаповненням. Материнська поверхня усіх плацент обох груп була сіро-червоного кольору.

В I групі визначалися здебільшого дрібні котиледони, в II групі — переважали котиледони середньої величини. На материнській поверхні плацент I групи виявлені згустки крові темно-червоного кольору, з утворенням фасеток у 9 випадках. На плацентах II групи зустрічались дрібні згустки крові темно-червоного кольору, які легко відокремлювались від поверхні. Крім згустків крові, на плацентах I групи визначалися дрібні інфаркти та ретроплацентарні гематоми (5 випадків).

Середня маса плацент I групи становила $(520,0 \pm 11,4)$ г, II групи — $(630,0 \pm 17,2)$ г; ППК визначався у $(0,324 \pm 0,011)$ для I та у $(0,117 \pm 0,013)$ — для II групи.

Під час мікроскопічного дослідження плацент I групи встановлено, що епітелій амніона в більшій частині плацент був відсутній, в II групі — частково збережений. Базальна пластина плацент II групи містила поодинокі осередки лімфоци-

тарної інфільтрації, спостерігалися гіаліноз і набряк строми середніх ворсин, зменшувався вміст ГАГ, у цитоплазмі синцитіотрофобласта виявлялися поодинокі вакуолі. Хоріальна пластина плацент I групи мала набряк, фіброз строми, II групи — містила щільну волокнисту сполучну тканину і нечисленні сполучнотканинні клітинні елементи. Шар фібриноїду Лангханса був нерівномірним за товщиною, містив поодинокі клітини цитотрофобласта.

Міжворсинчастий простір у плацентах I групи місцями був звуженим, подекуди розширеним, містив крововиливи, острівці цитотрофобласта, синцитіальні симпласти. Великі та середні ворсинки хоріона мали різко виражений фіброз строми. Зустрічались аваскулярні ворсинки зі щільною строною. Спостерігалось стовщення стінок судин з облітерацією їхнього просвіту. Капілярів містилося 3–4, частково вони утворювали синцитіокапілярні мембрани. Визначалося стовщення аргірофільних мембран судин. У ворсинчастому хоріоні плацент II групи ворсинки великого калібру мали фіброзовану строю, в них частково був відсутнім епітеліальний шар. Термінальні ворсинки плацент II групи були переважно дрібними, з помірно пухкою строною і незначною кількістю клітинних елементів. Судини в кількості 4–5 в одній ворсинці, розташовувалися під синцитіотрофобластом, місцями утворюючи синцитіокапілярні мембрани. Частина судин була розширена, наповнена кров'ю, частина — з просвітом чи спалася.

У синцитіальних вузлах і зрідка в масах фібриноїду зустрічались частинки вапна інтенсивного чорного кольору. Виявлялися ділянки термінальних ворсинок із дистрофічно зміненою строною, які набували червоного кольору при забарвленні альціановим або толуїдиновим блакитним, міс-



цями занурені у фібриноід. При забарвленні за Шуєніновим фібрин виявлявся в масах фібриноїду у вигляді фіолетових утворень. ШИК-позитивне дифузне забарвлення виявлялося в синцитіотрофобласті, синцитіальних вузлах та стромі ворсинок. Аргірофільні волокна мали вигляд дрібнопетлистої чорної сіточки в термінальних ворсинках хоріона і набували більш грубого вигляду у великих ворсинках. Міжворсинчастий простір плацент II групи на деяких ділянках містив фібриноід та еритроцити. У базальній пластині плацент II групи визначався шар фібриноїду, а також 6–8 рядів великих децидуальних клітин, які містили грудкуваті ШИК-позитивні речовини.

У більшості (17) плацент I групи переважав фіброз стромі термінальних ворсинок. Деякі судини ворсинок хоріона мали облітерований просвіт. У більшості плацент цієї групи визначалися виразні інволютивно-дистрофічні зміни, меншою була кількість синцитіальних вузлів із добре видимими ядрами, переважали функціонально неактивні синцитіальні вузли з обвапненням. У 18 плацентах означеної групи спостерігалися розлади кровообігу у вигляді крововиливів у строму термінальних ворсинок, великих ворсинок, хоріальну пластину, псевдоінфарктів, тромбів міжворсинчастого простору. В синцитіотрофобласті п'яти плацент від жінок, діти яких мали синдром ЗВУР, зменшувався вміст ШИК-позитивних грудкуватих речовин.

Порівняно з II групою, у хоріальній пластині плацент I групи вміст глікозаміногліканів був меншим. Міжворсинчастий простір звужений, що зумовлювалося надмірною гіперплазією термінальних ворсинок. У 3 випадках васкуляризація ворсинок була меншою за рахунок зменшення вмісту капілярів у термінальних ворсинках,

ущільнення стромі. Спостерігалися зміни термінальних ворсинок, що свідчить про порушення дозрівання ворсинчастого хоріона і, за класифікацією А. П. Мілованова [5; 6], визначається як хаотично склерозовані ворсинки. У 4 випадках стовщувалися стінки судин з облітерацією їх просвіту, змінювалися їх аргірофільні мембрани. Циркуляторні розлади визначалися у вигляді тромбів, інфарктів, крововиливів у строму ворсинок, хоріальну пластину. Частіше траплялися групи ворсинок зі зміненою стромою, збільшувався вміст фібриноїду, солей кальцію. У капілярах термінальних ворсинок відмічалася проліферація ендотелію, його осередкова десквамація, що призводило до звуження просвіту судин. Означені зміни у літературі дістали назву ендотеліозу, вони є важливою патогенетичною ланкою виникнення порушень мікроциркуляції [4–6].

В епітелії амніонів I групи визначалися ділянки вакуольної дистрофії, збільшувалася кількість багатоядерних епітеліальних клітин порівняно з послідами II групи. Волокна базальної мембрани були переважно розпушені, визначалася зменшена кількість фібробластів. Відбувалося накопичення грудкуватих ШИК-позитивних речовин. Зустрічалися дрібноосередкові крововиливи в амніон. Епітеліальні клітини, розташовані на поверхні пуповини, плоскі, глибше розташовані — кубічні, на деяких ділянках епітелій був дистрофічно змінений, волокна базальної мембрани стовщені. Драглиста речовина при забарвленні толуїдиновим блакитним набувала рожевого кольору, містила поодинокі фібробласти, гістіоцити.

Висновки

1. Наявні морфологічні дані свідчать про первинні порушення розвитку посліду (до-

даткові частинки, гіпоплазія, низька маса плацент, оболонкове прикріплення пуповини) у пацієнток із гіпергомоцистеїнемією, що може бути морфологічним маркером виникнення ускладнень вагітності та порушеного стану внутрішньоутробного плода.

2. Про порушення дозрівання плацент у пацієнток із гіпергомоцистеїнемією свідчать хаотично склерозовані ворсинки, що частково пояснює наявні порушення кровообігу.

3. Виявлені під час морфологічного дослідження плацент розлади кровообігу, тромби міжворсинчастого простору, крововиливи у міжворсинчастий простір, строму ворсинок, ендотеліоз, вірогідно спричинені тромбофілічним станом (гіпергомоцистеїнемією) та клінічно виявляються ознаками плацентарної недостатності, що маніфестують синдромом ЗВУР і маловоддям.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громько Г. Л. Роль антифосфоліпидного синдрому в розвитку акушерських ускладнень // Проблеми репродукції. — 1997. — № 4. — С. 13-18.
2. Даниленко А. І., Ситнікова В. О., Рожковська Н. М. Стан гемоциркуляції в плаценті при затримці розвитку плода за умов гіперпродукції антифосфоліпідних антитіл у вагітних // Укр. журн. патології. — 2000. — № 1. — С. 75-77.
3. Деміна Т. Н. Состояние функции фетоплацентарного комплекса при антифосфоліпидном синдроме // Медико-социальные проблемы семьи. — 1998. — Т. 3, № 1. — С. 10-14.
4. Мілованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
5. Мілованов А. П., Кириченко А. К. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии маточно-плацентарной области // Архив патологии. — 2001. — № 5. — С. 3-7.
6. Рожковська Н. М. Антифосфоліпідні антитіла і хронічна плацентарна недостатність // ПАГ. — 1998. — № 1. — С. 73-76.
7. Рожковська Н. М. Роль аутоімунних порушень у патогенезі синдрому затримки розвитку плода // Одес. мед. журнал. — 1999. — № 1. — С. 37-39.





УДК 616-002.182-036.2

Г. Л. Бородина

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО САРКОИДОЗУ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии» МЗ РБ, Минск

Начиная с 80-х годов XX века, появилось большое число публикаций, свидетельствующих о росте заболеваемости саркоидозом во всем мире, что объясняется не только истинным ростом показателя, но и значительным повышением уровня диагностики саркоидоза [9; 14].

В скандинавских странах показатель заболеваемости саркоидозом колеблется в пределах от 10 до 17 на 100 тыс. населения с максимальным показателем в Швеции, в странах Западной и Восточной Европы — от 3 до 10, а в Южной Европе — до 2 на 100 тыс. населения [10; 15; 16]. В США среди афро-американцев заболеваемость достигает 35,5 на 100 тыс. населения [12; 17].

А. Ф. Поддубный (1998) [7] отмечает, что заболеваемость саркоидозом в Украине варьирует от 1 до 17 на 100 тыс. населения с существенным преобладанием заболевания в северных областях.

В России также отмечается устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости саркоидозом. По материалам С. Е. Борисова (1995) [2], в начале 90-х годов XX века заболеваемость в европейской части России составляла около 3,0 на 100 тыс. населения. В Москве заболеваемость сар-

коидозом с 1995 г. выросла на 46,2 % и в 2000–2001 гг. достигла уровня 3,7–3,8 на 100 тыс. населения [4].

Обобщая многочисленные эпидемиологические данные, можно утверждать, что саркоидоз встречается во всем мире, но чаще наблюдается в географических зонах с умеренным климатом, причем его распространенность в различных регионах мира увеличивается с юга на север и с востока на запад [3; 5; 8; 13; 17]. Однако необходимо иметь в виду, что публикации не всегда основаны на анализе репрезентативных эпидемиологических данных и не обладают необходимой достоверностью для анализа истинной ситуации по распространенности саркоидоза. Кроме того, следует учитывать неоднозначную трактовку многих аспектов этой проблемы в разных странах.

Известно, что саркоидоз встречается у лиц обоих полов с небольшим доминированием женщин и поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста с пиком заболеваемости в 20–30 лет [3; 9]. В США, как свидетельствуют С. Henke et al. (1986) [12], заболеваемость саркоидозом среди мужчин составила 5,9, а среди женщин — 6,3 на 100 тыс. населения. По данным Л. В.

Озеровой и др. (1997) [6], в 1971–1996 гг. среди пациентов с саркоидозом женщины составляли 53,3 %. В последнее время отмечается тенденция к повышению среднего возраста больных саркоидозом, а в Японии и Скандинавских странах у женщин в возрасте старше 50 лет даже формируется второй пик заболеваемости [11; 16].

В Республике Беларусь первое исследование, посвященное эпидемиологии саркоидоза, провела Г. А. Борисевич (1979) [1], по данным которой заболеваемость саркоидозом возросла с 1965 г. в 21,7 раза и составила в 1977 г. 1,3 на 100 тыс. населения. Других крупных эпидемиологических исследований по саркоидозу в целом по республике не проводилось до 1997 г., когда был организован регулярный мониторинг основных эпидемиологических показателей по саркоидозу.

Целью нашего исследования явилось изучение эпидемической ситуации по саркоидозу в Республике Беларусь на современном этапе, ее динамики за период с 1997 по 2004 гг. и анализ тенденций дальнейшего развития.

Анализ показателей позволил установить, что заболеваемость саркоидозом в Белару-



си за последние 27 лет увеличилась в 4,5 раза и в 2004 г. достигла уровня 6,0 на 100 тыс. населения, что является самым высоким показателем за весь период наблюдения (рис. 1).

Среднегодовой темп роста заболеваемости с 1977 по 2004 г. составил 17,09 %. Наиболее быстрыми темпами росли показатели в 80–90-е годы, что было обусловлено, прежде всего, совершенствованием диагностики саркоидоза.

Начиная с 1997 г., заболеваемость саркоидозом отличалась относительной стабильностью и колебалась в интервале от 3,5 до 4,4 на 100 тыс. населения, однако наблюда-

лась тенденция к постепенно-волнообразному росту. Повышение заболеваемости саркоидозом на фоне устоявшейся и хорошо налаженной системы выявления еще раз подтверждает литературные данные об истинном росте заболеваемости саркоидозом во всем мире.

Сопоставление динамики показателей заболеваемости туберкулезом и саркоидозом за 1997–2004 гг. позволяет подтвердить отсутствие достоверной связи между этими заболеваниями (рис. 2). Значительные колебания заболеваемости туберкулезом за последние десятилетия не оказали влияния на показате-

ли заболеваемости саркоидозом. Туберкулез и саркоидоз в эпидемиологическом плане независимы и развиваются согласно собственным закономерностям.

Представляет интерес анализ уровня заболеваемости в отдельных регионах Беларуси, так как сам город Минск и области Республики значительно отличаются друг от друга как по возрастному-половому и социальному составу, так и по экологической обстановке. Стабильно наиболее высокий уровень заболеваемости саркоидозом отмечается в г. Минске и Минской области, что объясняется, прежде всего, близостью к крупным административным центрам и более высокими диагностическими возможностями. Самые низкие показатели заболеваемости наблюдаются в Брестской области, где отсутствует характерная для других регионов тенденция к постепенному росту показателей, что, вероятно, является следствием гиподиагностики заболевания (рис. 3).

Анализируя возрастную-половую структуру больных саркоидозом, следует отметить, что среди вновь выявленных больных в 1997–2001 гг. женщины составляли 59,19 %, а пациенты в возрасте от 20 до 40 лет — 69,27 %. Среди больных в возрасте до 20 лет незначительно преобладают мужчины, в возрасте от 20 до 40 лет — картина меняется на зеркально противоположную, а в старшей возрастной группе (40 лет и более) доминируют женщины (рис. 4).

Г. А. Борисевич (1979) [1], напротив, отмечает, что в 1970–1978 гг. 53 % вновь выявленных больных саркоидозом были лицами мужского пола, что можно объяснить более молодым средним возрастом пациентов. В тот период основную массу больных (83,6 %) составляли лица в возрасте до 39 лет, среди которых и



Рис. 1. Динамика заболеваемости саркоидозом в Республике Беларусь

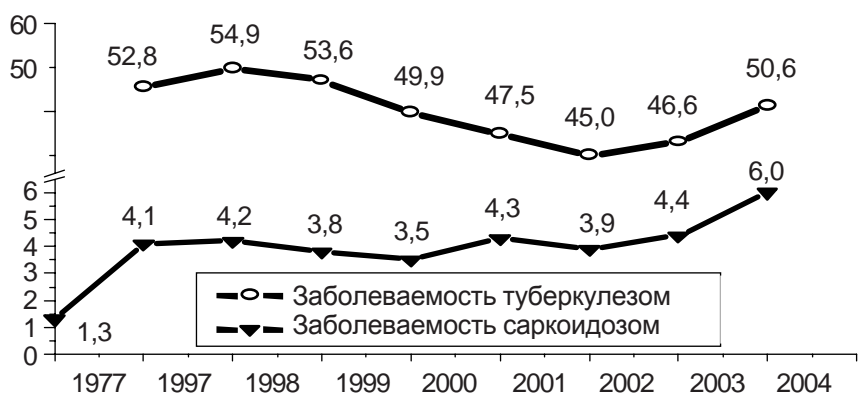


Рис. 2. Динамика заболеваемости туберкулезом и саркоидозом в Республике Беларусь



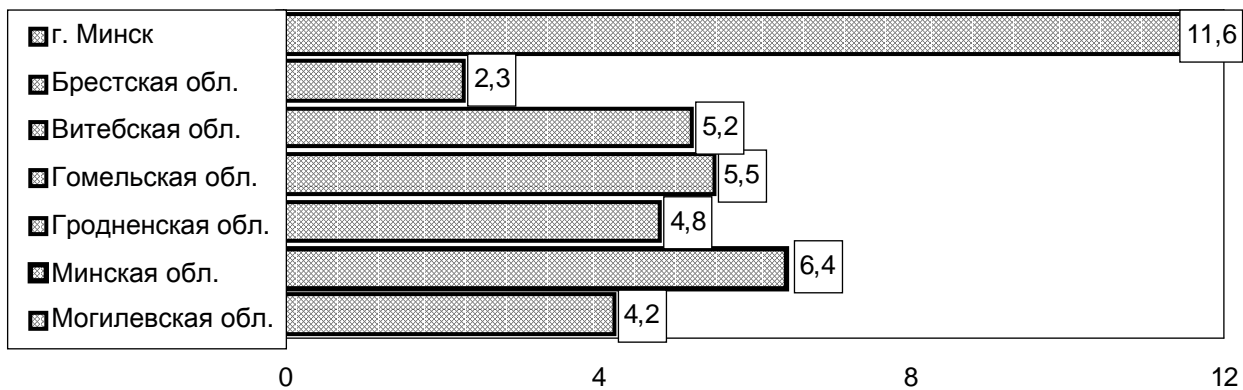


Рис. 3. Показатели заболеваемости саркоидозом в отдельных регионах Беларуси в 2004 г (на 100 тыс. населения)

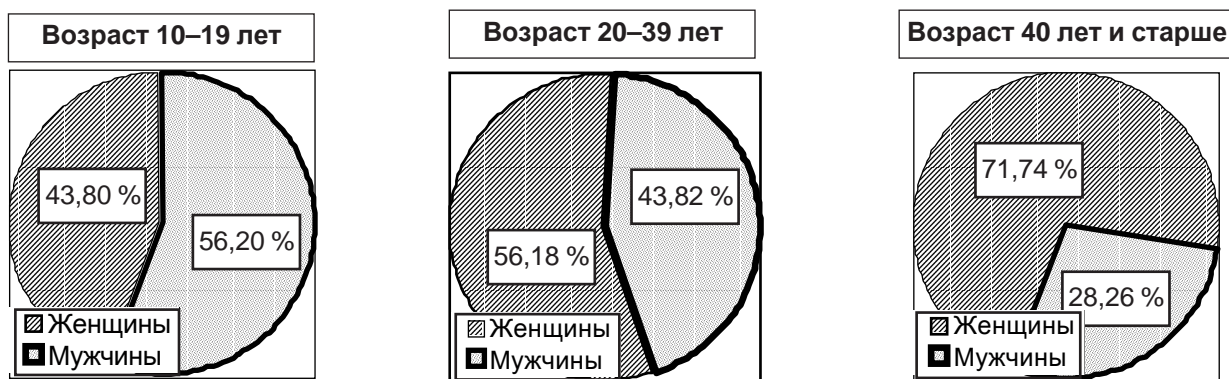


Рис. 4. Возрастно-половая структура заболеваемости саркоидозом в Республике Беларусь (1997–2001 гг.)

преобладали мужчины (рис. 5).

При анализе динамики возрастно-половой структуры заболевших выяснилось, что доля заболевших в возрасте старше 40 лет выросла с (21,3±2,0) % в 1997 г. до (27,7±2,1) % в 2001 г. ($P < 0,05$), причем преимущественно за счет женщин (рис. 6). К сожалению, дальнейший анализ затрудняет отсутствие с 2002 г. официальных статистических данных по этому вопросу и переход на новую международную группировку возрастных категорий. Результаты специального исследования, проведенного в 2005 г., свидетельствуют об усилении тенденции увеличения среднего возраста больных саркоидозом, преимущественно характерной для женщин.

В 2004 г. из всех впервые выявленных больных лица до 35 лет составляли 69,96 % среди мужчин, а среди женщин — только 42,59 %. А среди заболевших саркоидозом в

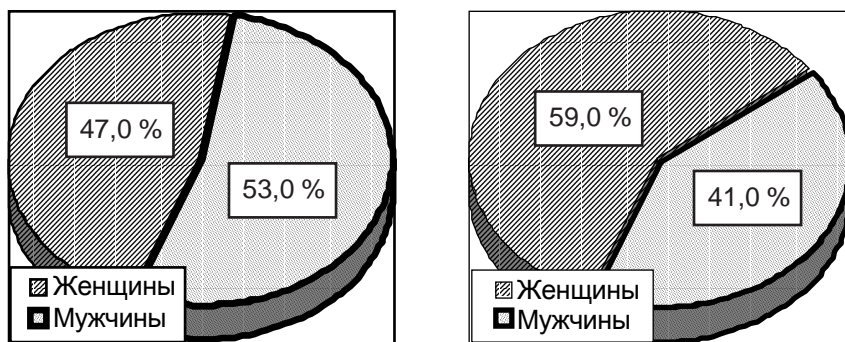


Рис. 5. Динамика гендерной структуры заболеваемости саркоидозом

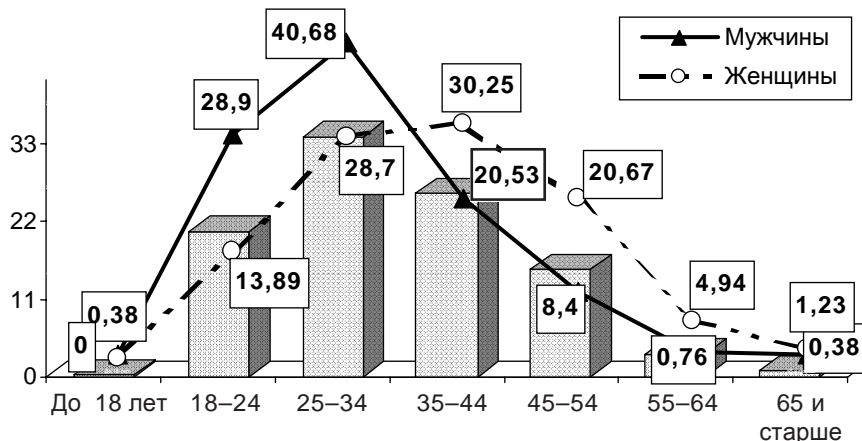


Рис. 6. Уровень заболеваемости саркоидозом в зависимости от пола и возраста (2004 г.)



возрасте старше 54 лет более чем в 5 раз больше лиц женского пола. Однако в Беларуси не происходит формирования второго пика заболеваемости у женщин в возрасте старше 50 лет, как в Скандинавских странах или Японии, а наблюдается плавное смещение заболеваемости женщин на старшие возрастные группы с постепенным сглаживанием и ликвидацией пика заболеваемости, характерного для мужчин.

В итоге можно констатировать, что в настоящее время в Республике Беларусь саркоидоз является относительно распространенным заболеванием с тенденцией к дальнейшему росту, поражающим наиболее трудоспособную молодую часть населения, что превращает его из редкого заболевания в одну из актуальных научных и медико-социальных проблем. Наиболее значимой как в эпидемиологическом, так и в клиническом аспекте является характерная преимущественно для женщин тенденция к смещению заболеваемости на старшие возрастные группы с постепенным сглаживанием и ликвидацией пика заболеваемости в возрасте 25–34 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисевич Г. А. Саркоидоз органов дыхания в Белорусской ССР (вопросы эпидемиологии, клиники, дифференциальной диагностики с туберкулезом и лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1979. — 24 с.
2. Борисов С. Е. Саркоидоз органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 42 с.
3. Визель А. А. Саркоидоз: от гипотезы к практике. — Казань: Издательство «ФЭН», Академия наук РТ, 2004. — 348 с.
4. Гармаш Ю. Ю. Саркоидоз в Москве (1995–2001 гг.). Основные принципы диспансерного наблюдения больных саркоидозом на современном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 28 с.
5. Костина З. И., Браженко Н. А. Саркоидоз органов дыхания во фтизиопульмонологии. — СПб., 2002. — С. 6-8.
6. Озерова Л. В., Рыбакова Н. П., Михеева Л. П. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом // Пробл. туберкулеза. — 1998. — № 3. — С. 24-27.
7. Поддубный А. Ф. Саркоидоз // Материалы научных работ II Съезда фтизиатров и пульмонологов Украины. — К., 1998. — С. 244-248.
8. Рузанов Д. Ю. Эпидемиология, клиника и течение саркоидоза органов дыхания в изменившихся радиэкологических условиях (по результатам отдаленных наблюдений): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 2000. — 21 с.
9. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on sarcoidosis // American Respiratory Critical Care Medicine. — 1999. — Vol. 160. — P. 736-755.
10. Bresnitz E., Strom B. Epidemiology of sarcoidosis // Epidemiol. Rev. — 1983. — Vol. 5. — P. 124-156.
11. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. Epidemiological features of 320 cases in Japan / K. Iwai, T. Tachibana, T. Takemura et al. // Acta Pathol. Jpn. — 1993. — Vol. 43. — P. 372-376.
12. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival / C. Henke, G. Henke, L. Elveback et al. // Am. J. Epidemiol. — 1986. — Vol. 123, N 5. — P. 840-845.
13. Hosoda Y., Odaka M. History of sarcoidosis // Semin. Respir. Med. — 1992. — Vol. 13. — P. 359-367.
14. Kolek V. Epidemiological study on sarcoidosis in Moravia and Silesia // Sarcoidosis. — 1994. — Vol. 11. — P. 110-112.
15. Sarcoidosis in Spain / J. Mana, F. Badrinas, J. Morera et al. // Sarcoidosis. — 1992. — Vol. 9, N 1. — P. 118-122.
16. Milman N., Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in Nordic countries 1950–1982. Epidemiology and clinic picture // Sarcoidosis. — 1990. — Vol. 7. — P. 50-57.
17. Epidemiology, demographics and genetic of sarcoidosis / B. Rybicki, M. Maliarik, M. Major et al. // Semin. Respir. Infect. — 1998. — Vol. 13, N 3. — P. 166-173.

УДК 616-002.5:616-084

О. К. Асмолов, Н. А. Герасимова, О. А. Бабуріна, І. М. Смольська

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СИТУАЦІЯ З ТУБЕРКУЛЬОЗУ СЕРЕД СТУДЕНТІВ ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ ОДЕСИ

Одеський державний медичний університет

Туберкульоз у XXI ст. залишається важливою світовою медико-соціальною проблемою. Це зумовлено його значною поширеністю, високими показниками захворюваності, смертності та поєднанням з

ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Глобальна небезпека епідемії туберкульозу для нації висуває надзавдання — запобігання розповсюдженню інфекції та профілактика захворювання на туберкульоз [2; 4].

В умовах високої інфікованості туберкульозом дорослого населення України у виникненні захворювання головну роль відіграють так звані фактори ризику, в тому числі й соціальні. Існує навіть термін



Таблиця 1

Захворюваність на туберкульоз на студентській ділянці у порівняльній характеристиці за період 1999–2004 рр.

Роки	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Всього студентів	40 тис.	40 тис.	40 тис.	42 тис.	42 тис.	42 тис.
Студентська ділянка	52,8	60,9	68,4	71,0	80,7	80,0
м. Одеса	57,8	72,0	69,9	77,1	78,6	89,6
Одеська область	61,5	69,0	73,5	80,8	81,0	93,7

Таблиця 2

Захворюваність на туберкульоз на студентській ділянці у порівняльній характеристиці за період 1999–2004 рр.

Роки	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Всього студентів	40 тис.	40 тис.	40 тис.	42 тис.	42 тис.	42 тис.
Студентська ділянка	162,8	181,5	184,2	226,3	216,0	219,0
м. Одеса	226,1	243,9	255,9	269,2	280,3	154,5
Одеська область	278,2	295,3	309,4	330,1	334,5	209,1

«соціальний патогенез туберкульозу» [3]. Як частина населення студентська молодь зазнає впливу всіх негативних соціальних факторів, що сприяють виникненню туберкульозу серед даного контингенту населення [1; 5]. Студентська молодь є соціально незахищеною, недостатньо інформованою про туберкульоз групою ризику (за даними проведеного анкетування). Низький рівень стипендії, незбалансоване харчування, наявність хронічних захворювань, особливо бронхолегеневої системи, тубінфікованість стають плацдармом для розвитку туберкульозу в даного контингенту населення.

Мета роботи — вивчення стану захворюваності та хворобливості на туберкульоз серед студентів вищих навчальних закладів міста Одеси за період 1999–2004 рр. і розробка питань профілактичних заходів.

Матеріали та методи дослідження

Методи дослідження: статистичний аналіз результатів досліджень хворих на туберкульоз на підставі клінічних, лабораторних, імунологічних методів, використання флюорографічного обстеження (ФГ) та проведення проби Манту з двома туберкуліновими одиницями (2 ТО); соціологічне опитування респондентів (студенти ВНЗів) з метою вивчення інформованості про туберкульоз.

Об'єкт дослідження — студенти вищих навчальних закладів м. Одеси.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що захворюваність серед студентів ВНЗів м. Одеси за період 1999–2004 рр. значно зросла і становила у 2004 р. 80,0 проти 52,8 у 1999 р. (по місту відповідно 89,6 проти 57,8 на 100 тис. населення, по області 93,7 проти 61,5 у 1999 р. (табл. 1).

Захворюваність на студентській ділянці у 1999 р. була на рівні 162,8, а у 2004 р. вже досягла 219,0, по місту Одесі у 1999 р. захворюваність становила 226,1, а у 2004 р. — 154,5, по Одеській області — 278,2 у 1999 р. і 209,1 — у 2004 р. Такі низькі показники захворюваності на туберкульоз у 2004 р. не є вірогідними. Це пов'язано з введенням в дію наказу № 499 МОЗ України, згідно з яким із переліку диспансерного контингенту спостереження хворих на туберкульоз викреслено II групу нагляду (активний затихаючий туберкульоз) і хворі розподіляються в інші контингенти спостереження (табл. 2).

За шість років виявлено 136 студентів із туберкульозом легень і позалегеновими формами. Серед клінічних форм переважав інфільтративний туберкульоз — 48,3 %. За зверненням виявлено 67,4 % осіб, при профілактичних оглядах (ФГ) — 32,6 % студентів.

У 2004 р. вперше виявлено 24 студенти, всього на диспансерному обліку перебуває 92 студенти. За клінічними формами вони розподілилися: дисемінований — 2, інфільтративний — 13, вогнищевий —

4, плеврит — 4, туберкульоз внутрішньогрудних лімфовузлів — 1. З рецидивом туберкульозу легень у 2004 р. виявлено 3 студенти. Таким чином, серед вперше виявлених у 2004 р. переважав інфільтративний туберкульоз легень — 54,1 %, бактеріовиділення мали 29,1 % пацієнтів. У фазі деструкції було виявлено 8 студентів, що становили 29,1 % від вперше діагностованих. Госпіталізовано 17 студентів із вперше виявлених, 7 студентів лікувалися амбулаторно. Ефективність лікування дорівнювала 100 %.

Вкрай негативним є те, що у 2004 р. вперше за останні 8 років 2 студентки померли від туберкульозу (одна мала хронічний перебіг процесу — фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, у другої був дисемінований туберкульоз легень, несвоєчасно діагностований).

З метою виявлення рівня інформованості молоді про туберкульоз було проведено опитування студентів за допомогою анкетування. За результатами вірних відповідей інформованість становила 62,0 %, але те, як своєчасно виявити захворювання і які перші ознаки туберкульозу, знали лише 47,0 % респондентів.



Таким чином, студентська молодь є соціально незахищеним контингентом населення, яка недостатньо інформована про туберкульоз і є групою ризику щодо цього захворювання. Соціальний та інформативний захист молоді — один із методів профілактики туберкульозу. Слід зазначити, що в умовах епідемії туберкульозу важливою ланкою в профілактичних заходах була б хіміопротекція серед інфікованих студентів із груп ризику. В щорічних медичних оглядах студентів із груп ризику з метою виявлення інфікованих туберкульозом необхідно використовувати пробу Манту (стандартний туберкулін PPD-L з 2 ТО в 1 мл).

Висновки

1. В умовах епідемії туберкульозу зростає ризик захо-

рювання на туберкульоз студентів вищих навчальних закладів. Захворюваність студентів м. Одеси зростає з 52,8 на 100 тис. у 1999 р. до 80,0 на 100 тис. у 2004 р.

2. Соціальний та інформативний захист молоді — один із методів профілактики туберкульозу.

3. У ВНЗ України з метою виявлення інфікованих збудником туберкульозу студентів слід включити в щорічні профілактичні огляди обов'язкове проведення проби Манту з 2 ТО в групах ризику, що дасть змогу цілеспрямовано проводити хіміопротекцію захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Солонинка Г. Я. Інфікованість дітей, підлітків та студентів-медиків мікобактеріями туберкульозу та профілактика їх захворюваності // Укр.

пульм. журнал. — 2003. — № 2. — С. 361.

2. *Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, Київ, травень 2003 р.* — К., 2003. — С. 365-366.

3. Пустовий Ю. Г., Долинська М. Г. Вага соціального чинника ризику туберкульозу в Луганській області // Матеріали наук.-практ. конф. «Інфекційні хвороби, туберкульоз та сучасний стан довкілля». — Львів, 2005. — С. 31-32.

4. Тарасюк О. О., Мажан К. Д., Павленко О. В. Про удосконалення нормативно-правової бази в умовах сучасної епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні // Там же. — С. 7-10.

5. Мельник В. М., Матусевич В. Г. Обґрунтування формування груп ризику на основі вивчення ефективності активного та пасивного виявлення хворих на туберкульоз // Там же. — С. 10-13.

*Передплачуйте
і читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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



Ціна передплати на півріччя (три номери):

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

Передплатні індекси:

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





УДК 615.37:616-097+616.43

О. М. Климова, Л. А. Дроздова

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ, ЗМІН ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ Й ВМІСТУ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Інститут загальної і невідкладної хірургії АМН України, Харків

Хронічне опромінення, що формується за рахунок впливу внутрішніх і зовнішніх джерел, і одноразове зовнішнє опромінення спричинюють в організмі цілий комплекс змін різних систем і органів.

Викликає інтерес вивчення перебігу післяпроменевого відновних процесів, що відбуваються на фоні регуляторного імунного і нейроендокринного дисбалансу, зумовленого гетерогенністю у відношенні радіочутливості, отже, й радіовразливості структур, що складають досліджувану систему [1; 2].

Як відомо, загальний рівень резистентності залежить від характеру імунонейроендокринних реакцій, які визначаються генетичним поліморфізмом і ступенем мутабельності генів. Спектр генетичної патології, в тому числі й у нейрогуморальній сфері, визначається мутаціями, що відбуваються на генному і хромосомному рівнях.

Незважаючи на те, що імунна система є автономною, вона перебуває під контролем ендокринних впливів. Вплив гормонів на імунну систему реалізується внаслідок взаємодії клітин імунної системи зі спе-

цифічними рецепторами і може бути прямим й опосередкованим [3]. Кортизол й інші гормони кори надниркових залоз у фізіологічних концентраціях інгібують проліферацію лімфоцитів, але, мабуть, сприяють їхньому диференціюванню, а у фармакологічних концентраціях спричинюють апоптоз лімфоцитів, але не макрофагів, обумовлюють перерозподіл лімфоцитів у організмі, посилюючи еміграцію клітин з кори тимуса і надходження Т-лімфоцитів у кістковий мозок. Особливе значення має здатність глюкокортикоїдів спричинювати апоптоз спочиваючих лімфоцитів. Стадії розвитку лімфоцитів, для яких характерна підвищена чутливість до індукції апоптозу глюкокортикоїдами, відповідають періодам негативної селекції — при формуванні антигенрозпізнавального рецептора Т-клітин у тимусі й при «дозріванні» гуморальної відповіді — добору клонів із найбільшою спорідненістю до антигену після періоду гіпермутабельності V-гена В-лімфоцитів. Верхня межа фізіологічних коливань кількості кортизолу в крові може спричинити апоптоз лімфо-

цитів на чутливій стадії розвитку [3].

Не з'ясований взаємозв'язок між ступенем мутабельності й змінами показників імунної та ендокринної систем.

Метою роботи було з'ясувати наявність можливого взаємозв'язку між ступенем мутабельності хромосом і зміною показників регуляторних систем організму — імунної та ендокринної — у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено імунну відповідь і гормональний статус у 183 ліквідаторів аварії на ЧАЕС, які перебували у зоні підвищеної радіоактивності в різні періоди. У 57 осіб оцінювали частоту хромосомних аберацій. Обстежували контингент ліквідаторів, що перебували в зоні аварії в 1986 р. (середня індивідуальна доза — 12,1 сГр) віком від 28 до 46 років (1-ша група), і ліквідаторів, що перебували в зоні аварії в 1987 р. (середня індивідуальна доза — 7,1 сГр) віком від 31 до 47 років (2-га група), через 9 років після аварії на ЧАЕС. Особи, що перебували в зоні підви-



щеної радіації в 1986 р., піддавалися радіаційному впливу з усіх відкритих джерел радіоактивності і хімічних агентів (свинцю, продуктів горіння). За даними Е. В. Соботовича і співавторів, радіонуклідний і фазовий склад аварійного викиду Чорнобильської АЕС в 1986 і в 1987 рр. відрізнявся. Сумарний викид і активність основних радіонуклідів, вимірювана при радіометричних аналізах, варіювали [4].

Велике значення має вплив структурних цитогенетичних змін на різні ланки метаболізму, оскільки кількісно генна експресія може бути пов'язана не тільки з хромосомними абераціями, але й посттранскрипційними змінами, які виявляються в зміні активності ферментів і цитокінів, що призводить до розвитку метаболічних розладів.

У роботі використовували культуру лейкоцитів периферичної крові людини для проведення цитогенетичного аналізу, забарвлення хромосомних препаратів проводили за методом Романовського — Гімзи. Цитогенетичні дослідження проводили шляхом світлової мікроскопії. На кожну експериментальну точку аналізували по 50 хромосомних пластинок.

Визначення вмісту субпопуляцій CD3, CD4, CD8 Т-лімфоцитів проводили непрямим імунофлюоресцентним методом забарвлення клітин із використанням моноклональних CD-антитіл і FITC-кон'югованих козячих антитіл до мишачих імуноглобулінів (набір моноклональних і поліклональних антитіл для визначення субпопуляцій імунокомпетентних клітин. ТОВ «Сорбент», м. Подольськ, Московська обл.). Підрахунок позитивних клітин проводили за допомогою флюоресцентного мікроскопа.

Визначення вмісту аутоімунних антитіл до лімфоцитів (лімфоцитотоксичний тест) проводили модифікованим методом Терасакі. Реакція здійснюється з використанням

виділених у градієнті щільності фікол-верографін лімфоцитів периферичної крові та сироватки крові однієї обстежуваної людини з додаванням до інкубованої суспензії кролячого комплементу. Оцінка реакції проводиться після забарвлення препарату через 18 год на світловому мікроскопі за співвідношенням мертвих клітин (забарвлених) і живих (незабарвлених).

Концентрацію циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) визначали методом селективної преципітації комплексів антиген — антитіло в поліетиленгліколі з наступним фотометричним визначенням щільності преципітату. Константу ЦІК визначали методом, що ґрунтується на розрізненні преципітації комплексів у поліетиленгліколі різної концентрації [5].

Активність комплементу оцінювали за допомогою методу визначення споживання комплементу в реакції, що ґрунтується на феномені лізису еритроцитів у присутності гомологічних антитіл (гемолізинів) і комплементу.

Вміст IgE у сироватці крові визначали твердофазним імуноферментним методом, з використанням високоспецифічних моноклональних антитіл до IgE, виділених з культури клітин й іммобілізованих на кульках з полістиролу, і кон'югату антитіл бика до IgE з ензимом (набір реагентів EZ — BEAD™ IgE ENZYME IMMUNOASSAY KIT (Immunotech Corp. Boston).

Для визначення вмісту гормонів у сироватці крові використовували набори реактивів для радіоізотопного аналізу з використанням гормонів мічених ¹²⁵I і преципітуючого реагенту (розробник — Інститут біоорганічної хімії АН РБ, Мінськ).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показників імунної відповіді, частоти хромосомних аберацій і вмісту

гормонів були проведені у віддалений період (через 9 років) у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, що перебували в різний термін у зоні підвищеної радіації, які зверталися в клініку ІОНХ АМНУ з приводу захворювань ШКТ (виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки), гриж, гіперплазії щитоподібної залози, парацитоподібних залоз і тимуса, атеросклерозу.

Імунну відповідь оцінювали за станом показників неспецифічної резистентності, клітинного і гуморального імунітету: активністю комплементу, співвідношенням субпопуляцій Т-лімфоцитів, рівнем і розмірами ЦІК, вмістом імуноглобуліну Е (IgE).

Дослідження довели зниження активності комплементу в осіб, які брали участь у ліквідації аварії в 1986 р., до $(0,70 \pm 0,13)$ у. о. (при $(1,12 \pm 0,20)$ у. о. в контрольній групі). В осіб, які перебували в зоні аварії в 1987 р., активність комплементу вірогідно не відрізнялася від даного показника в контрольній групі і становила $(0,90 \pm 0,18)$ у. о.

Зміни в клітинній ланці імунітету спостерігалися як у ліквідаторів 1986 р., так і в осіб, які перебували в зоні аварії в 1987 р. В осіб, які перебували в зоні аварії в 1986 р., виявили зниження імунорегуляторного індексу до $(0,95 \pm 0,20)$, за рахунок низького рівня CD4⁺ лімфоцитів, який становив $(11,7 \pm 5,1)$ %, що може свідчити про розвиток імунодефіцитного стану. У ліквідаторів, які перебували в зоні аварії в 1987 р., відзначали зниження рівня CD4⁺ і CD8⁺ субпопуляцій Т-лімфоцитів до $(15,4 \pm 6,2)$ і $(9,3 \pm 2,9)$ % відповідно. Імунорегуляторний індекс не відрізнявся від даного показника у контрольній групі і дорівнював $(1,65 \pm 0,42)$.

У групі осіб, які перебували в зоні аварії в 1986 р., виявили значне підвищення вмісту ЦІК — до $(100,3 \pm 18,2)$ од. Е при $(53,6 \pm 12,3)$ од. Е в конт-



рольній групі. У ліквідаторів, які перебували в зоні підвищеної радіоактивності в 1987 р., даний показник не відрізнявся від контрольних величин.

IgE, що характеризує наявність алергізації, у середньому був вище в ліквідаторів, які одержали дозове навантаження в 1987 р., і становив ($101,8 \pm 26,5$) МО/мл (при ($27,8 \pm 11,3$) МО/мл у контрольній групі). Також в осіб цієї групи значно підвищений рівень автоімунних антитіл — ($41,4 \pm 24,2$) % при значенні в контрольній групі — ($19,2 \pm 3,6$) %, що також характерно для алергічних та автоімунних процесів.

При аналізі отриманих даних основні групи обстежуваних класифікували на підгрупи залежно від характеру і спрямованості імунореактивності. Була виділена група осіб, які мають значні зміни в гуморальній ланці імунітету: підвищення концентрації ЦІК і зміна їхніх розмірів (молекулярної ваги), високий рівень автоімунних антитіл, підвищення вмісту IgE, при цьому показники клітинного імунітету були також підвищені або не відрізнялися від контрольних величин. Тип імунної відповіді, що характеризується даними змінами, визначили як гіперергічний. У частини ліквідаторів не виявили відхилень показників імунної відповіді порівняно з контрольною групою, їх було віднесено до нормотипу імунної відповіді. Ліквідатори, які мали знижену функцію клітинної ланки імунітету і знижений або нормальний рівень показників гуморальної ланки імунітету, були охарактеризовані як особи з гіпотипом імунної відповіді. У частини обстежених низька функціональна активність клітинних субпопуляцій супроводжувалася підвищенням рівнем показників гуморального імунітету, дані особи були зараховані до групи зі змішаним типом імунної відповіді.

Мутабельність геному в ліквідаторів аварії на ЧАЕС

оцінювали за результатами цитогенетичних досліджень безпосередньо після перебування в зоні аварії. Виявили, що в частини ліквідаторів із захворюваннями ШКТ спостерігалось максимальне збільшення частоти хромосомних аберацій — 11 % на одну метафазну пластинку (поодинокі та парні фрагменти). У віддалений період, через 7 років після аварії, у ліквідаторів відбувається елімінація хромосомних аберацій, їхня частота в середньому дорівнює 3,4 %. Порівняльний аналіз рівня хромосомних аберацій у групах із різним характером імунної відповіді довів, що в осіб із гіпоергічним типом імунореактивності у віддалений період після участі в ліквідації аварії спостерігається збільшена частота хромосомних аберацій, що становить ($5,4 \pm 0,4$) %, тимчасом як у осіб із гіперергічним типом імунореактивності даний показник підвищений незначно і дорівнює ($1,3 \pm 0,2$) %.

Фенотипічні прояви хромосомної нестабільності могли однаковою мірою виявлятися як метаболічні порушення в деяких пацієнтів, включаючи зміну концентрації гормонів, а також як стійкі імунопатологічні стани.

Результати дослідження вмісту гормонів у ліквідаторів, що знаходилися у зоні аварії в різні періоди, які мають різні типи імунної відповіді, довели, що в осіб, які перебували в зо-

ні аварії в 1986 р. і мають гіперергічний і нормоергічний типи імунної відповіді, значне підвищення прогестерону ($12,06$ нмоль/л і $14,7$ нмоль/л відповідно) супроводжується зниженням вмісту тестостерону.

У ліквідаторів даної групи, що мають гіпоергічний тип імунної відповіді, спостерігали виражену зміну концентрації обох досліджуваних стероїдних гормонів. Вміст прогестерону був підвищений до $20,6$ нмоль/л (при $3,1$ нмоль/л у контрольній групі), тестостерону — до $24,5$ нг/мл (при $6,9$ нг/мл у контролі) (рис. 1).

У ліквідаторів аварії, які знаходилися в зоні підвищеної радіоактивності в 1987 р., що мають гіперергічний і гіпоергічний типи імунної відповіді, відзначали значне підвищення вмісту прогестерону і тестостерону. Так, у групі з гіперергічним типом імунореактивності вміст прогестерону підвищений у $5,8$ разу порівняно з контрольною групою, при цьому вміст тестостерону перевищував контрольні величини вдвічі.

У ліквідаторів зі зниженою імунореактивністю вміст прогестерону підвищений утричі, а величина тестостерону перевищує контрольне значення майже в 5 разів (рис. 2).

Відомо, що збільшення продукції андрогенів пов'язане з підвищенням активності кори надниркових залоз, тому нами був вивчений рівень кортизо-

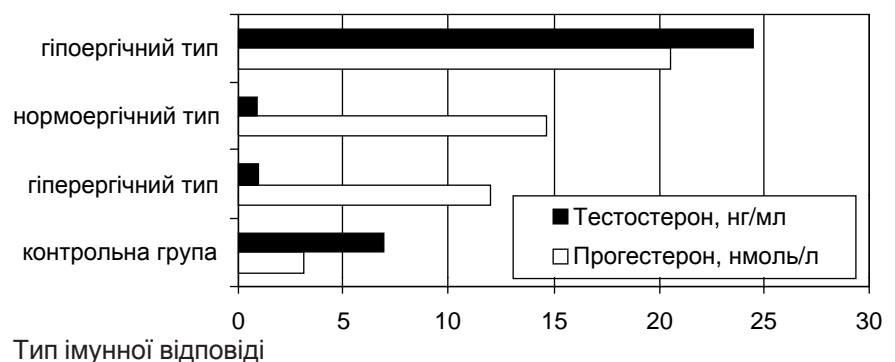


Рис. 1. Зміна вмісту стероїдних гормонів прогестерону і тестостерону в ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним типом імунної відповіді, які перебували в зоні аварії в 1986 р.



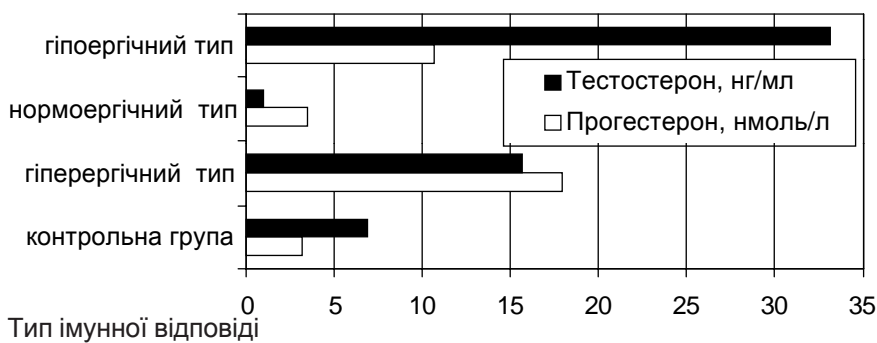


Рис. 2. Зміна вмісту стероїдних гормонів прогестерону і тестостерону в ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним типом імунної відповіді, які перебували в зоні аварії в 1987 р.

лу. Дослідження показали, що поряд із підвищеним рівнем прогестерону і тестостерону в ліквідаторів із гіпотипом імунної відповіді спостерігається підвищення вмісту кортизолу до 887,4 нмоль/л, що перевищує величину цього гормону в контрольній групі. Зниження імунореактивності поряд із підвищеним рівнем кортизолу узгоджується з даними деяких авторів про вплив кортикостероїдних гормонів і стресу на міграцію Т- і В-лімфоцитів.

За даними літератури, введення мишам гідрокортизону ацетату малими дозами спричинює гальмування міграції Т-клітин із вилочкової залози і пригнічення міграції В-клітин із кісткового мозку [6]. Цей гормон здатний пригнічувати активацію лімфоїдних клітин при імунній відповіді та блокувати міжклітинні взаємодії, знижуючи експресію генів ІЛ-2 та інших інтерлейкінів. Про існування впливу гормонів цієї групи на імунну систему свідчить ефект адреналектомії: збільшення (нерізка виражене) маси лімфоїдних органів, особливо тимуса, і посилення різних форм імунної відповіді. Ефект, аналогічний проявам гіперкортицизму, досягається при стресі. Хронічний стрес призводить до зниження стійкості до інфекційних агентів, включаючи віруси [3].

Вивчення рівня пролактину в ліквідаторів у віддалений період засвідчило зниження рівня даного гормону в осіб із гі-

потипом імунних реакцій, які знаходилися в зоні аварії в 1986 р., до $(60,3 \pm 12,5)$ мкМО/мл. В обстежених, які перебували в зоні аварії в 1987 р. і також характеризуються гіпоергічним типом імунореактивності, він наближений до нижньої межі норми і становить $(113,3 \pm 21,2)$ мкМО/мл. Відомо, що виражений пригнічуючий ефект на секрецію пролактину справляють дофамін, норадреналін, ацетилхолін. У ліквідаторів, що увійшли до інших груп, змін у рівні пролактину не спостерігали.

Дослідження вмісту тиреоїдних гормонів тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3), а також тиреоглобуліну в ліквідаторів аварії на ЧАЕС через 6 років після іонізуючого впливу не виявило статистично вірогідних відмінностей від вмісту даних показників у контрольній групі.

Висновки

1. У ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС виявлено 4 типи імунореактивності залежно від рівня показників клітинно-го і гуморального імунітету.

2. В осіб із гіпоергічним типом імунореактивності у віддалений період після участі в ліквідації аварії спостерігається збільшена частота хромосомних аберацій, яка становить 5,4 %.

3. У ліквідаторів аварії на ЧАЕС виявлено зміну вмісту статевих гормонів і гормонів

кори надниркових залоз при вираженій імуносупресії та цитогенетичних порушеннях.

4. У ліквідаторів, які перебували в зоні аварії в 1986 р., що мають гіперергічний і нормоергічний типи імунної відповіді, спостерігається значне підвищення прогестерону, яке супроводжується зниженням вмісту тестостерону у віддалені періоди після радіаційного впливу.

5. У віддалений період у ліквідаторів аварії, які перебували в зоні підвищеної радіоактивності в 1987 р., виявили підвищення вмісту прогестерону, тестостерону і кортизолу на фоні значного пригнічення експресії диференціальних рецепторів CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів (гіпотип імунореактивності).

6. Ступінь виразності імунного і гормонального дисбалансу асоційований із високим ступенем мутабельності хромосом, який, у свою чергу, залежить від індивідуальної чутливості до впливу іонізуючого опромінення в ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алесина М. Ю., Рясенко В. И., Рымаренко П. И. Радиобиологические эффекты в различных органах и тканях животных в зоне радионуклидного загрязнения в результате аварии на ЧАЭС. — Чернобыль: НПО «Припять», 1994. — 67 с.
2. Горбань Е. М., Топольнікова Н. В. Вплив іонізуючого випромінювання на нервову регуляцію кори надниркових залоз та підшлункової залози // Укр. радіол. журнал. — 2002. — № 10. — С. 163-166.
3. Ярилин Я. Я. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — С. 370.
4. Соботович Э. В., Бондаренко Г. Н., Кононенко Л. В. Радиогеохимия в зоне влияния Чернобыльской АЭС. — К.: Наук. думка, 1992. — 143 с.
5. Константинова Н. А., Лаврентьев В. В., Побединская Л. К. Определение концентрации и молекулярной массы циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. — 1986. — № 3. — С. 161-165.
6. Контроль и регуляция иммунного ответа / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, В. М. Маньков, А. А. Михайлова. — Л.: Медицина, 1981. — 312 с.





УДК 616.12-005.4:612.11

І. М. Фуштей, С. Л. Подсевахіна, Н. П. Ратушняк, О. В. Ткаченко

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Результати численних експериментальних досліджень і клінічних спостережень дозволили трактувати атеросклероз як запальний процес із вираженим автоімунним компонентом [1; 2]. Гуморальні міжклітинні взаємодії в імунній системі здійснюються спеціальними медіаторами, які виділяються у кров активованими клітинами і називаються цитокинами. Цитокини виділяють багато типів клітин, але головним чином лімфоцити та макрофаги. Найважливішою їх функцією є регуляція імунної та запальної реакцій. Цитокини не дають загальних системних ефектів, діючи паракринним (на навколишні клітини) або аутокринним (на продукуючі їх клітини) способом [3].

Нині відомо більше ста цитокінів. Одні групи цитокінів, будучи прозапальними, посилюють перебіг захворювання, інші, навпаки, зменшують запалення, виступаючи таким чином протизапальними [4]. У процесі імунного запалення при ішемічній хворобі серця (ІХС) мають значення не тільки прозапальні — інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин (ФНП)- α , але й протизапальні — ІЛ-4, ІЛ-10.

ІЛ-1 вперше описаний у 40-х роках як термолабільний білок, після введення якого в організм людини та тварин спостерігалось підвищення температури тіла. ІЛ-1 індукує більшу частину місцевих та загальних проявів запальної реакції при ІХС. Це відбувається через підвищення адгезивності ендотелію до клітин крові, збільшення прокоагулянтної активності крові. ІЛ-1 підвищує рухливість нейтрофілів, для деяких клітин є хемоатрактантом, сприяє активації моноцитів і лімфоцитів у вогнищі запалення, а також простагландинів, синтезу колагену та фібропектину, стимулює фагоцитоз, викликаючи дегрануляцію тучних клітин. Усе це сприяє розвитку ексудативної проліферативної складових частин запальної реакції [5].

Синтез і активація ІЛ-1 відбуваються дуже швидко, але саме він визначає ступінь та тривалість окремих етапів запалення, діючи іноді протягом дуже коротких інтервалів часу. За наявними даними відомо, що виражене підвищення рівня ІЛ-1 у сироватці крові відмічається в 1-шу добу гострого інфаркту міокарда (ІМ)

та його зниження на 28-му добу [6].

Доведено, що пригнічення продукції моноцитами ІЛ-1 може грати захисну роль [7]. Відомо, що активація моноцитів із зростанням їх здатності вивільняти ІЛ-1 опосередковується в основному внутрішньоклітинним ферментом 5-ЛОГ. Застосування прямих блоаторів 5-ЛОГ, до яких належить α -токоферол, може приводити до пригнічення ІЛ-1. Ця властивість α -токоферолу була використана в клінічному дослідженні, в якому доведено, що його застосування протягом 17 міс дозою 400–800 ОД на добу приводить до зменшення частоти повторних ІМ на 77 % у поєднанні зі зменшенням здатності моноцитів вивільнювати ІЛ-1 [8].

Функціональними синергістами ІЛ-1 є ІЛ-6 та ФНП- α , хоча вони мають деякі функціональні відмінності.

ІЛ-6 є одним із найважливіших факторів, що визначають участь запалення в атерогенезі та розвитку ІХС; продукується в атероматозній бляшці, а також моноцитами, макрофагами, ліпідоцитами, фібробластами й ендотеліальними клітинами. Такі фактори ризи-



ку, як куріння та надмірне фізичне навантаження, призводять до зростання вмісту його в крові, що може відбуватися навіть без ушкодження тканин. ІЛ-6 є могутнім індуктором залучення печінки у гостру фазу відповіді з подальшим збільшенням вмісту в крові С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену та зменшенням кількості холестеринів, ліпопротеїдів високої щільності [9].

Збільшення в крові ІЛ-6 передуює розвитку клінічних проявів ІХС. Це свідчить про те, що запалення бере участь в атерогенезі на його ранніх стадіях. Тому підвищення концентрації в крові ІЛ-6 та СРП є надійним довгостроковим прогностичним критерієм оцінки ризику кардіальної летальності. ІЛ-6 притаманна багатогранна дія, він бере участь у патогенезі ІХС шляхом аутокринних, паракринних та ендокринних механізмів, а також активує мегакаріоцитопоез і призводить до збільшення кількості й активності ліпопротеїнової ліпази в плазмі, розвитку стабільної гіперліпідемії. Паралельно ІЛ-6 стимулює моноцити та сприяє їх міграції у стінку судини з активуванням локального запалення в атеросклеротичній бляшці та її можливим руйнуванням. Тому в осіб із генетичною недостатністю ІЛ-6 відмічають вірогідно знижений ризик розвитку ІХС та гострого ІМ [10].

Проспективні дослідження свідчать, що високий рівень ІЛ-6 у плазмі є вірогідним і незалежним предиктором розвитку ІМ у здорових осіб, а також загальної смертності у людей похилого віку. Вміст ІЛ-6 у плазмі підвищений також у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) та має несприятливе прогностичне значення [11]. При надходженні у блок інтенсивної терапії з приводу нестабільної стенокардії у хворих досліджували рівень ІЛ-6, і він виявлявся вищим у групі

осіб з ускладненим перебігом захворювання [12].

Рівень ІЛ-6 і його розчинних рецепторів (α і β) вірогідно вищий у хворих із гострим ІМ порівняно з хворими зі стабільною стенокардією та здоровими [13]. При проведенні тромболітичної терапії рівень ІЛ-6 досягає пікових значень на 3-й та 7-й дні, вірогідно корелює з рівнем мозкового натрійуретичного пептиду та зберігається підвищеним протягом 14 тиж спостереження [14].

Відомо також, що ІЛ-6 сприяє як загостренню хронічних, так і хронізації гострих запальних процесів. Так, з 15 тис. здорових осіб, які брали участь у проспективному дослідженні (на момент включення в дослідження), у 202 протягом 6 років виник ІМ. Початковий рівень ІЛ-6 цих осіб був вірогідно вищий (на 25 %). В осіб у верхньому квартилі вмісту ІЛ-6 ризик розвитку ІМ був у 2,3 рази вищий, ніж у нижньому, та в кожному наступному квартилі він зростав на 38 % [2]. Крім того, ІЛ-6 бере участь в імунорегуляції, діючи на процеси проліферації та диференціації В-лімфоцитів [15].

Запальні клітини продукують також ФНП- α — пептид із низькомолекулярною масою, який вперше був виділений із сироватки крові хворих із зловиякісними новоутвореннями у 1975 р. як речовина, зумовлююча розпад клітин пухлини [9]. Він продукується моноцитами, макрофагами, ендотеліальними та тучними клітинами. У нормі ФНП- α відіграє важливу фізіологічну роль у процесах імунорегуляції. Проте при різних захворюваннях він здатний спричинити патологічний вплив, особливо в розвитку та прогресуванні запалення [6].

Цитотоксична дія ФНП- α має комплексну природу, здатність індукувати апоптоз клітин. Викликає також генералізацію у клітинній мембрані активних форм кисню, супероксид-радикалів, а також оксиду

азоту. Він впливає на ендотелій, посилюючи на ньому експресію молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, чинить хемотоксичну дію на різні клітини та стимулює синтез білків гострої фази запалення [16]. Також ФНП- α є фактором, зв'язуючим запалення та проатерогенні порушення обміну ліпопротеїнів крові: пригнічуючи активність ліпопротеїнової ліпази та знижуючи інтенсивність гідролізу тригліцеридів, тим самим сприяє розвитку гіпертригліцеридемії [17]. Експериментальні дані свідчать про здатність ФНП- α індукувати ремоделювання серцевого м'яза, спричинювати гіпертрофію міокарда та сприяти прогресуючому зниженню його скорочення [18].

Вираженість некрозу міокарда та порушення його скорочувальної функції чітко корелює з інтенсивністю вивільнення ФНП- α , а застосування антитіл до ФНП- α зменшує тяжкість реперфузійного синдрому. Цей ефект підсилюється у гіпертрофованому серці, тому що в ньому продукується велика кількість ФНП- α . Завчасне застосування інгібіторів ФНП- α створює захисний ефект і приблизно у 4 рази покращує постішемичне відновлення скорочувальної функції міокарда [19].

Згідно з дослідженням SOLVD (Study On Left Ventricular Dysfunction), хворі з рівнем ФНП- α в плазмі крові нижче 6,5 нг/мл мали кращий прогноз, ніж хворі з більш вищим його значенням [20]. Більше того, у дослідженні VEST (Vesnarian Trial) на великій популяції хворих ($n=1200$) із серцевою недостатністю (СН) було продемонстровано, що ФНП- α , а також ІЛ-6 є незалежними предикторами смертності у хворих із прогресуючою СН [21].

Однак існують дані, що в генезі судинного ураження фактори гострої фази запалення далеко не завжди грають негативну роль. Так, у осіб



із гігантоклітинним артеріїтом, за наявності гострої фази запальної відповіді та ішемічних явищ рівень циркулюючого ІЛ-6 був приблизно в 2 рази нижчим, ніж у осіб без ішемії, тимчасом як вміст інших цитокінів вірогідно не відрізнявся. Протиішемічний ефект ІЛ-6 у даних умовах може проявлятися здатністю пригнічувати утворення ІЛ-1 та ФНП- α за принципом негативного зворотного зв'язку, а також стимулювати проліферацію ендотеліоцитів та їх диференціювання в капілярноподібні структури. Встановлено також, що ІЛ-6 може захищати кардіоміоцити від апоптозу [22].

В патогенезі ІХС суттєва роль належить активації не тільки прозапальних, але і протизапальних цитокінів — ІЛ-4 та ІЛ-10 [23].

ІЛ-4 належить до класу імуноіндукованих цитокінів і є основним продуктом субпопуляції Th-хелперів. Він стимулює проліферацію ІgE і ІgG В-клітинами, підвищує антигенрепрезентуючу здатність макрофагів [4]. Крім того, ІЛ-4 інгібує продукцію ІЛ-1, ФНП- α і ІЛ-6, будучи антагоністом цитокінів запалення. Дані про властивість ІЛ-4 інгібувати ремоделювання тканин стінки судин при атеросклерозі та зменшувати синтез фібриногену гепатоцитами також дозволяє зарахувати його до протизапальних цитокінів. У інших дослідженнях показано, що концентрація ІЛ-4 у пацієнтів, госпіталізованих із гострим ІМ, дозволяє диференціювати нестабільну стенокардію та ІМ без зубця Q [24].

Виражена протизапальна дія притаманна також ІЛ-10, який продукується активованими Т- і В-лімфоцитами, макрофагами та тучними клітинами і є одним з основних інгібіторів синтезу прозапальних цитокінів. Встановлено, що зона атеросклеротичного ушкодження з низьким рівнем ІЛ-10 відрізняється наявністю вира-

женого клітинного апоптозу, тимчасом як високий рівень експресії ІЛ-10 поєднується із зменшенням кількості апоптозних клітин. Ці дані є прямим підтвердженням пригнічуючої дії ІЛ-10 на інтенсивність атеросклеротичного процесу в стінці судини та вираженості її ремоделювання [25]. ІЛ-10 чинить велику інактивуючу дію на макрофаги, і його експресія у макрофагах затримує продукцію прозапальних цитокінів.

В експериментальних роботах показано, що трансформація рекомбінантного людського ІЛ-10 у серце щура з модульованим вірусним міокардитом зменшує ураження міокарда, продукцію ФНП- α та ІЛ-6 [26]. Виражена протизапальна й антиатерогенна дія ІЛ-10 підтверджена у дослідженнях, проведених на мишах, що перебувають на атерогенній дієті. Ці зміни поєднувались із зменшенням накопичення в крові холестерину на 50 %, зменшення площі ушкодження аорти на 47 % і розміру некротичного ядра на 80 %, незалежно від вмісту ліпідів і ліпопротеїдів [27].

У клінічному дослідженні вміст ІЛ-10 у 45 хворих із нестабільною стенокардією був в 2 рази нижчий, ніж у 50 хворих із стабільною (відповідно 14,0 і 28,4 пг/мл). Подібна залежність була відмічена при спостереженні протягом 6 міс 547 пацієнтів із ГКС: у пацієнтів із високим рівнем ІЛ-10 ризик летального кінця був значно нижчим, а між вмістом у плазмі ІЛ-10 і СРП визначалася зворотна кореляція. При цьому прогностичне значення рівня ІЛ-10 зросло при високих рівнях СРП [28].

Однак роль ІЛ-10 у захисті міокарда від запального ушкодження набуває позитивного значення тільки у віддалений термін, і це пояснює той факт, що при реперфузії виражена його експресія відмічається не раніше ніж через 5 год

і досягає пікового значення через 96–120 год. На більш ранніх етапах гіперекспресія ІЛ-10 могла б відігравати негативну роль, перешкоджаючи резорбції некротизованого міокарда, міграції в зону ушкодження фібробластів і гладком'язових клітин, посиленій секреції ними колагену [29].

Отже, сьогодні не викликає сумніву той факт, що активація цитокінів відіграє суттєву роль у патогенезі ІХС, починаючи з ранніх етапів формування атеросклеротичної бляшки, і може служити маркером тяжкості та предиктором прогресування захворювання. У подальшому дослідження ролі протизапальних цитокінів у хворих на ІХС є новим та перспективним напрямком сучасної кардіології. Не виключено, що незабаром відкриються нові можливості в профілактиці та лікуванні цієї хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Лутай І. М.* Атеросклероз и воспаление // Серце і судини. — 2004. — № 3. — С. 89-100.
2. *Ridker P. M., Rifai N., Clearfield M.* Measurement of c-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *New. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1959-1965.
3. *Ярилин А. А.* Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
4. *Cytokine and cytokines receptors in advanced heart failure / A. Deswal, N. Z. Petrsen, A. M. Feldman et al.* // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2055-2059.
5. *Тумов В. Н.* Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы // *Клин. лаборат. диагностика.* — 2003. — № 12. — С. 3-10.
6. *Литвин Е. И.* Динамика экспрессии цитокинов у больных с острым коронарным синдромом // *Укр. кардіол. журнал.* — 2001. — № 1. — С. 21-24.
7. *Maziere C., Barbu V., Auclair M.* Interleukin 1 stimulates cholesterol esterification and cholesterol deposition in J 774 monocytes macrophages // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1996. — Vol. 1300. — P. 30-34.



8. Deveraj S., Jialal. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complication. The effect of α -tocopherol supplementation // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, N 11. — P. 191-196.
9. Павликова Е. П., Мерай И. М. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей α при ишемической болезни // *Кардиология*. — 2003. — № 8. — С. 68-71.
10. Hernandez-Rodriguez J., Segarra M., Vilardella C. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemia events in patients with giant-cell arteritis // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, N 19. — P. 2428-2434.
11. Buasucci L. M., Liuzzo G., Fantuzzi G. Increasing levels of interleukin (IL) — 1 Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in hospital coronary events // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P. 207-2084.
12. Heinisch R. H., Zanetti C. R., Comin F. Inflammatory cytokines predicts one-year outcome of patients with acute coronary syndromes but not in stable angina // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 518-522.
13. Kanda T., Inone M., Kotajima N. Circulating interleukin-6 and interleukin-6 receptors in patients with acute and recent myocardial infarction // *Cardiology*. — 2000. — Vol. 93. — P. 191-196.
14. Миролюбова О. А., Добродеева Л. К., Аверина М. Ю. Роль цитокинов и апоптоза в развитии постперфузионного синдрома после операций на открытом сердце с искусственным кровообращением // *Кардиология*. — 2001. — № 1. — С. 67-69.
15. Wollert K. C., Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* — 2001. — Vol. 6. — P. 1890-1896.
16. Zang M., Tracey K. J. Tumor necrosis factor // *The cytokine handbook*; Eds A. W. Thomson. — New York: Academic press, 1998. — Vol. 3. — P. 515-548.
17. Серик С. Л. Иммуновоспалительная активность при ишемической болезни сердца // *Укр. кард. журнал*. — 2002. — № 1. — С. 40-45.
18. *TNF- α decreases aMHC expression by a NO mediated pathway: role of E-box transcription factor for cardiomyocytes specific gene regulation* / D. Hilfiker-Kleiner, A. Hilfiker, B. Schieffer et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 53, N 1. — P. 460-469.
19. Tendera M., Wysocki H. *TNF- α in patients with chronic heart failure is not only a proinflammatory cytokine* // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20, N 20. — P. 1445-1446.
20. *Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis* / Y. Seta, K. Shan, B. Buzkurt et al. // *J. Cardiac Failure*. — 1996. — Vol. 2. — P. 234-239.
21. Березин А. Е. Иммуновоспалительная активация и сердечная кахексия у больных с тяжелой сердечной недостаточностью. Новый объект для фармакологического вмешательства? // *Укр. мед. часопис*. — 2005. — № 3 (47). — С. 83-89.
22. Wollert K. C., Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* — 2001. — Vol. 6. — P. 1890-1896.
23. Волков В. И., Серик С. А. Противовоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии-1 при ишемической болезни сердца // *Кардиология*. — 2002. — № 9. — С. 12-16.
24. *A role for interleukin-4 in production of matrix metalloproteinases 1 by human aortic smooth muscle cells* / T. Sasaguri, N. Arima, A. Tanimoto et al. // *Atherosclerosis*. — 1998. — Vol. 138, N 2. — P. 247-253.
25. *Protective role of interleukin 10 in atherosclerosis* / Z. Mallat, S. Besnard, M. Duriez et al. // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 85. — P. 17-24.
26. *Matsumori A. Cytokines in myocarditis and dilated cardiomyopathy* // *Eur. Heart. J.* — 2002. — Vol. 4. — P. 142-145.
27. *Overexpression of Interleukin-10 by Activated T Lymphocytes Inhibits Atherosclerosis in LDL Receptor — Deficient Mice by Altering Lymphocyte and Macrophage Phenotypes* / L. J. Pinderski, M. P. Fischebein, G. Subbanagounder et al. // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90. — P. 1064-1070.
28. *Serum level of ante inflammatory cytokine interleukin-10 as an important prognostic determinant patient with acute coronary syndromes* / C. Heeschen, S. Dimmeler, C. W. Hamm et al. // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, N 16. — P. 2109-2114.
29. Амосова К. М., Чоп'як В. В., Рябцев О. В. Зміна показників системного запалення у хворих похилого віку з гострим інфарктом міокарда і з зубцем Q під впливом лікування з включенням різних доз інгібітора агіотензинперетворюючого ферменту // *Укр. кардіол. журнал*. — 2005. — № 1. — С. 21-25.





УДК 614.2:574.2:341
ПРАВО НА ЗДОРОВЬЕ (ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ): ОБЪЕМ, СМЕЖНЫЕ СФЕРЫ

В. Ф. Москаленко

Проанализировано право на здоровье и охрану здоровья во взаимосвязи с правами на отдельные детерминанты здоровья, такие как жизнь, неприкосновенность, образование, питание, жилищные и производственные условия, здоровая окружающая среда. Исследовано принципиальное содержание и объем права на здоровье и его охрану в соотношении с другими социальными, экономическими, культурными и гражданскими правами, регламентированными нормативно-правовыми актами международного уровня. Очерчены сферы взаимопроникновения этих прав.

Ключевые слова: нормативно-правовые акты международного уровня, право на здоровье, охрану здоровья, детерминанты здоровья, объем, принципиальное содержание права, смежные сферы.

УДК 615.1.015.154
ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИФОСФАМИДА

А. И. Гоженко, М. В. Трусова

Цель работы — изучение нефропротекторных свойств глутаргина на фоне длительного введения ифосфамида белым крысам.

Установлено, что введение ифосфамида в организм белых беспородных крыс вызывает изменение функции почек, а именно: уменьшение СКФ, концентрационного индекса креатинина, нарастает протеинурия, экскреция ОАВ и белка. Вместе с тем, комбинированное введение крысам ифосфамида и глутаргина обнаруживает выраженный ренопротекторный эффект, что способствует некоторой нормализации вышеуказанных показателей.

Ключевые слова: функция почек, глутаргин, ифосфамид, крысы.

УДК 616.3:502.55:620.26+557.146.1
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ПОМОЩИ МЕСНЫ И L-КАРНИТИНА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

О. В. Кузнецова

Приводятся данные экспериментальных исследований по изучению сравнительной нейропротекторной эффективности месны и L-карнитина в условиях нейротоксичности, индуцированной у крыс применением таксола, винкристина и цисплатины. Проявления нейротоксичности оценивали по определению массы тела, показателям двигательной активности в тесте «открытое поле», измерению мышечного тонуса, а также по определению скорости проведения возбуждения по хвостовому нерву крыс. Установлено, что введение месны и L-карнитина способствовало устранению показателей нейротоксичности.

Ключевые слова: месна, L-карнитин, таксол, винкристин, цисплатина, нейротоксичность, нейропротекция.

УДК 616.72-002:615.275/.276:615.038]616-092.9
ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АНАЛГЕТИКОВ НА СОДЕРЖАНИЕ СЕРОМУКОИДОВ И СИАЛОВЫХ КИСЛОТ В УСЛОВИЯХ «АДЬЮВАНТНОГО» АРТРИТА

О. В. Макаренко, В. И. Мамчур

На основе результатов фармакологического исследования было установлено, что новые отечественные препараты (анальбен — 1 мг/кг и пирадозол — 2,5 мг/кг) в условиях экспериментальной патологии («адьювантный» артрит) в сравнении с классическими нестероидными противовоспалительными препаратами (диклофенак натрия — 10 мг/кг и целекоксиб — 50 мг/кг) обладают выраженным противовоспалительным эффектом. Установлено, что под влиянием 12-дневного введения исследуемых препаратов снижается уровень серомукоидов и сиаловых кислот в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой животных.

Ключевые слова: «адьювантный» артрит, воспаление, серомукоиды, сиаловые кислоты, анальбен, пирадозол, диклофенак натрия, целекоксиб.

УДК 612.8+615.21
ВЛИЯНИЕ КОМОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ NA-, K-АТФ-азы ИЗ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНАЛЬНЫХ МЕМБРАН КРЫСЫ

Т. И. Панова

В плазматических мембранах спинного мозга крыс с помощью радиоактивного метода обнаружили отсутствие изменений активности Na-, K-АТФ-азы при активации опиоидных рецепторов морфином, при модуляции опиоидных рецепторов комоновой кислотой. Сделан вывод об отсутствии прямого взаимодействия комоновой кислоты с Na, K-АТФ-азой. Дискутируется вопрос о механизме модулирующего действия комоновой кислоты.

Ключевые слова: Na-, K-АТФ-аза, комоновая кислота.

УДК 612.821.7+616.853
ИЗМЕНЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВЕНТРАЛЬНОГО ГИППОКАМПА КРЫС С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В ОТНОШЕНИИ ДЕЙСТВИЯ ЭПИЛЕПТОГЕНОВ

А. В. Петелкаки, А. А. Шандра

В условиях остроого эксперимента на крысах, которым наносили механическую черепно-мозговую травму, исследовали динамику очаговой эпилептической активности, вызванную в вентральном гиппокампе левого полушария мозга путем микроинъекции растворов натриевой соли бензилпенициллина, NMDA, каиновой кислоты и азотнокислого стрихнина. Обнаружено повышение эпилептогенного действия NMDA и каиновой кислоты, а также снижение чувствительности к NMDA под влиянием пентоксифиллина, что указывает на роль провоспалительных цитокинов в повышении чувствительности головного мозга к влиянию системы возбуждающих аминокислот.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, пентоксифиллин, эпилептическая активность, NMDA, возбуждающие аминокислоты.

УДК 615.218.3
ИММОБИЛИЗАЦИЯ АЛЛЕРГЕНОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ

И. И. Романовская, С. М. Пухлик, Б. М. Пухлик

Осуществлена иммобилизация пищевых, бытовых и пылевых аллергенов и лекарственных средств (метилевого синего, новокаина, ацелизина — смеси DL-лизина ацетилсалицилата и глицина) с количественным включением в полимерные пленки для интраназального введения. Получены стабильные при хранении препараты пролонгированного действия, показано усиление их пролонгирования при обработке матрицы (поливинилового спирта) бурой в различных концентрациях. С использованием полимерных пленок с включенными аллергенами разработан метод интраназальной специфической иммунотерапии аллергических ринитов.

Ключевые слова: аллергены, полимерные пленки, интраназальная СИТ, диагностика.

УДК 535-36/547.456.623
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ТРАНСПОРТА ГЛЮКОЗЫ В ТОНКОЙ КИШКЕ ПОТОМСТВА ОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, Е. А. Багирова

Исследовалось влияние экстрактов плодов расторопши пятнистой и цветов календулы, а также препарата «Легалон» на транспорт глюкозы препаратами слизистой тонкой кишки потомства облученных животных.

Обнаружено нарушение адаптивных и компенсаторных механизмов у потомства F₂, проявившееся в катастрофически низкой массе тела животных и неадекватно низкой активности транспорта глюкозы в энтероцит. Присутствие в инкубационной среде экстракта плодов расторопши оказывало стабилизирующий эффект на глюкозную транспортную систему, тогда как экстракт цветов календулы оказывал стабильный тормозящий эффект.

Ключевые слова: фармакологическая коррекция, потомство облученных животных, расторопша, «Легалон», календула.





UDC 612.8+615.21

INFLUENCE OF THE COMENIC ACID ON THE Na⁺, K-ATP-ASA ACTIVITY OF THE RATS PLASMATIC NEURONAL MEMBRANES

T. I. Panova

No changes in activity Na⁺, K-ATP-ase were detected in the plasmatic membranes of the rats' spinal cord with the usage of the radioactive method while activating opioid receptors with morphine and modulating the opioid receptors with the comenic acid. We made a conclusion of the absence of direct interaction of the comenic acid and Na⁺, K-ATP-ase. The question about mechanisms of modulated action of the comenic acid is discussed.

Key words: Na⁺, K-ATP-ase, comenic acid.

UDC 614.2:574.2:341

RIGHT TO HEALTH (HEALTH PROTECTION): THE SCOPE, ALLIED SPHERES

V. F. Moskalenko

In the article it is analysed the right to health and health care according to interconnection with rights to some health determinants, such as life, inviolability, education, nutrition, housing and working conditions, healthy environment.

There is studied fundamental contents and scope of the right to health and its care in accordance with other social, economic, cultural and civil rights, regulated by normative and legal acts of the international standard. There are outlined spheres of reciprocal penetration of these rights.

Key words: normative and legal acts of the international standard, right to health and health care, determinants of health, scope, fundamental contents of the right, allied spheres.

UDC 612.821.7+616.853

CHANGES OF THE SENSITIVITY OF VENTRAL HIPPOCAMPUS OF RATS HAVING CRANIOCEREBRAL TRAUMA CONCERNING EPILEPTOGENS ACTION

O. V. Petelkaki, O. A. Shandra

Under conditions of the acute experiment on rats in which mechanical brain trauma was modeled, the dynamics of focal epileptogenesis was investigated, which was induced in left ventral hippocampus via microinjection of sodium salt of benzilpenicillin, NMDA, kainic acid and strychnin nitrate. It was established that seizure susceptibility to epileptogenic effects of NMDA and kainic acid was raised. The decreasing of susceptibility to NMDA effects was registered after pentoxiphyllin administration, which reduced elaboration of endogenous proinflammatory cytokines.

Key words: craniocerebral trauma, pentoxiphyllin, epileptic activity, NMDA, excitatory aminoacids.

UDC 615.1.015.154

THE INFLUENCE OF GLUTARGYN ON THE ACTIVITY OF KIDNEYS OF WHITE RATS UNDER THE CONDITIONS OF LONG-TERM IPHOSPHAMIDE ADMINISTRATION

A. I. Gozhenko, M. V. Trusova

The aim of researches is learning nephroprotective qualities of glutargyn based on a long-term iphosphamide administration to white rats. Administration of iphosphamide to white rats causes significant changes in the kidneys function: reduction of speed of glomerular filtration, the concentrating index of creatinine, increasing of proteinuria and osmotically active substances and protein excretion.

At the same time, the combination of glutargyn and iphosphamide administration to rats has a nephroprotective effect, which promotes normalization of above-mentioned indices.

Key words: renal function, glutargyn, iphosphamide, rats.

UDC 615.218.3

IMMOBILIZATION OF ALLERGENS FOR THE CREATION OF THE POTENTIAL DIAGNOSTIC AND INTRANASAL DRUGS

I. I. Romanovska, S. M. Pukhlik, B. M. Pukhlyk

The immobilization of food, domestic, pollen allergenes and remedies (methylene blue, novocain, acelysine — mixture of DL-lysine-acetylsalicylate and glycine) with quantitative entrapment in polymeric films for intranasal introduction was conducted. The stable at storage, with prolonged action, preparations were obtained. Enhancement of their prolongation upon the matrix — polyvinyl alcohol treatment with sodium tetraborate in different concentrations was shown. With the usage of polymeric films with allergenes entrapped, the method of intranasal specific immunotherapy of allergic rhinites was worked out.

Key words: allergens, polymeric films, intranasal specific immunotherapy, diagnosis.

UDC 616.3:502.55:620.26+557.146.1

MESNA AND L-CARNITINE-INDUCED PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE EXPERIMENTAL NEUROTOXICITY PROVOKED BY ANTICANCER DRUGS

O. V. Kuznetsova

The data of the experimental investigations are given on the study of comparative mesna and L-carnitine neuroprotective efficacy under conditions of experimental neurotoxicity induced by taxol, vincristine and cisplatin in rats. The neurotoxicity signs were estimated by rats' body weight measuring, "open field" motor activity indices and muscle tone evaluation as well as tail nerve conductance velocity determination. Mesna and L-carnitine administration resulted in neurotoxicity indices avoidance which were expressed in rats by the weight and motor activity indices increasing as well as muscle tone increasing and nerve conductance velocity indices increasing.

Key words: mesna, L-carnitine, taxol, vincristine, cisplatin, neurotoxicity, neuroprotection.

UDC 535-36/547.456.623

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE GLUCOSE TRANSPORT IN THE SMALL INTESTINE OF THE IRRADIATED ANIMALS POSTERITY

O. V. Storchilo, V. K. Napkhanyuk, O. A. Bagirova

The goal of our research was the investigation of effects of the plant extracts (*Silybum marianum* (L) Gaertner fruits and calendula flowers) as well as Legalon on the glucose transport in the small intestine mucose fragments from the irradiated animals posterity.

The disturbances of the adaptive and compensatory system functions were detected. It was shown in the animals hypotrophy and non-adequate low activity of the glucose transport system to the enterocyte revealed in the posterity F₂. The presence of the *Silybum marianum* (L) Gaertner extract in the incubational medium normalized the activity of this system in comparison with stable inhibitory effect of calendula.

Key words: pharmacological correction, posterity of the irradiated animals, *Silybum marianum* (L) Gaertner, legalon, calendula.

UDC 616.72-002:615.275/.276:615.038]616-092.9

THE INFLUENCE OF NEW UKRAINIAN ANALGETICS ON CONTENTS OF SEROMUCOIDES AND SIALIC ACIDS UNDER CONDITIONS OF ADJUVANT-INDUCED ARTHRITIS

O. V. Makarenko, V. Y. Mamchur

On the basis of results of pharmacological research it was set that new Ukrainian preparations (Analbenum in a dose of 1 mg/kg and Piradozolum 2.5 mg/kg) under the conditions of experimental pathology ("adjuvant-induced" arthritis) possess a promoted anti-inflammatory effect. It is established also that the 12-day administration of the researched preparations lowers down the level of seromucoides and sialic acids in the blood serum as compared to the control group of animals.

Key words: adjuvant-induced, inflammation, seromucoides, sialic acids, Analbenum, Piradozolum, Diclofenac-Natrium.



УДК 615.322-092.9:615.099
ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ АНТИОКСИДАНТОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС-САМЦОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ КЛОПИРАЛИДА
Н. В. Шиш, В. Н. Бобырев
Введение клопиралаида в организм белых крыс вызывает усиление процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов в крови и тканях семенников и снижение активности антиоксидантных ферментов. Отмечалось повреждение сперматогенного эпителия, снижение абсолютного количества сперматозоидов, их жизнеспособности и подвижности. Введение препаратов антиоксидантов в этих условиях способствует торможению процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов, восстановлению морфофункционального состояния сперматогенного эпителия, улучшению качества спермы.
Ключевые слова: антиоксиданты, клопиралаид.

УДК 616.155.194.8-053-008.93(043.3)
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЯХ У ДЕТЕЙ
Е. А. Гуриенко
Проведено исследование антиоксидантной системы у детей с железодефицитной анемией. Анализ показал глубинные изменения системы ПОЛ и АОЗ у детей с железодефицитной анемией, что свидетельствует о тяжелом течении анемии и выраженном гипоксическом синдроме. Доказана высокая эффективность комплексной антианемической терапии, воздействующей на звенья патогенеза нарушений в системе ПОЛ и АОЗ, купируя тем самым анемию и развитие гипоксии.
Ключевые слова: дети, анемия, антиоксидантная система.

УДК 6165-071+616.97-071
КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ СО СКРЫТЫМ РАННИМ СИФИЛИСОМ ПРЕПАРАТАМИ ПРО- И ПРЕБИОТИКОВ
И. В. Ашанина
Состояние кишечного микробиоценоза исследовали у 55 больных со скрытым ранним сифилисом.
Лечение только пенициллином и витаминами В6 и В12 (20 больных) в течение 28 дней показало снижение уровня пробиотических бактерий и увеличение уровня грибов рода *Gandida*.
Дополнительное лечение бифидумбактерином и инулином (35 человек) дало позитивные результаты: нормализацию числа пробиотических бактерий, снижение количества пациентов с наличием грибов рода *Gandida*.
Можно полагать, что нормализация микробиоценоза будет способствовать улучшению иммунного статуса.
Ключевые слова: сифилис, микробиоценоз, пробиотики, пребиотики.

УДК 618.14-006:575.22:577.213.3:616-008.63
ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОТИПОВ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ
В. Г. Дубинина, В. П. Доменюк, Т. Г. Вербицкая, В. В. Бубнов
Проанализирована выборка генотипов больных с миомой матки по микросателлитным локусам с целью изучения экологозависимых, молекулярно-генетических механизмов формирования миом. Показана вариабельность между генотипами и присутствие вариантов полиморфизма в пределах генотипа между опухолевой и здоровой тканями. Обсуждаются варианты полиморфизма и пути использования микросателлитной нестабильности в медико-генетической практике.
Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, полиморфизм ДНК, миомы, миометрий, гены-супрессоры.

УДК 616.127-089-06:616.11]-08
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПУЛЬМОНЭКТОМИИ
А. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, П. П. Шипулин, А. В. Добруха, М. В. Руденко
Авторами проведено длительное динамическое наблюдение за состоянием диастолической дисфункции правого желудочка сердца у больных с сопутствующей артериальной гипертензией. Дана оценка эффективности применения нитратов и ИАПФ с целью коррекции стрессовой ригидности миокарда. Для снижения послеоперационной ригидности миокарда более целесообразно использовать эналаприлат (знап). Для оптимизации легочного кровотока препаратом выбора остается изокет.
Ключевые слова: пульмонэктомия, артериальная гипертензия, ригидность миокарда.

УДК 618.3-07:616.155.962.4
ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО α_1 -МИКРОГЛОБУЛИНА В МАТЕРИНСКОЙ СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ФОРМЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАЗНЫЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ
И. В. Калиновская
Приведены результаты исследования уровня плацентарного белка α_1 -микроглобулина (ПАМГ) у беременных с плацентарной формой фетоплацентарной недостаточности. Установлено, что во время физиологической беременности уровень ПАМГ на протяжении всего гестационного периода остаётся в пределах нормы. При плацентарной форме ФПН, уже начиная с раннего эмбрионального периода, наблюдается повышение уровня ПАМГ. В III триместре происходит его резкое увеличение — в 1,5–1,8 раза. Это выше, чем у женщин с физиологической беременностью, что ведёт к формированию синдрома задержки развития плода.
Ключевые слова: плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, плацентарные белки.

УДК 616.61-003.7:616.633.11]-074
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА «АНТРАЛЬ» НА ТЕЧЕНИЕ ОБСТРУКТИВНОЙ НЕФРОПАТИИ
С. А. Борисов
Обследована группа из 41 больного с обструктивной нефропатией, вызванной мочекаменной болезнью, стриктурами уретры, мочеточника, инфравезикальной обструкцией, забрюшинным фиброзом. У каждого из пациентов наблюдался пиелонефрит разной степени тяжести.
Установлено, что использование метаболитокорригирующего, анаболического, противовоспалительного препарата «Антраль» в исследуемой группе больных с обструктивной нефропатией обеспечивает выраженное нормализующее влияние на энергетический обмен.
Препарат «Антраль» оказывает регенерирующее влияние на энзиматические процессы, сниженные при обструктивной нефропатии.
Ключевые слова: обструктивная нефропатия, «Антраль».

УДК 616.68-008.22:616.379-008.64-07
ОСОБЕННОСТИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА
Ф. И. Костев, Р. Р. Антонив
Проведен анализ урофлоуметрических кривых 54 женщин с сахарным диабетом II типа. Показано разнообразие форм мочеиспускания у данных пациентов. Выявлена корреляция между развивающимися расстройствами функционального состояния мочевого пузыря и наличием диабетической нейропатии: склонность к обструктивным и дискоординированным типам урофлоуметрических кривых.
Ключевые слова: сахарный диабет II типа, расстройства мочеиспускания, урофлоуметрия.



UDC 616.155.194.8-053-008.93(043.3)
PATHOGENETIC PECULIARITIES OF ANTIOXIDANT THERAPY IN CHILDREN SUFFERING FROM IRON DEFICIENCY ANEMIA

K. O. Gurienko

The research of antioxidant system in children having iron deficiency anemia was conducted. The analysis has shown deep changes of antioxidant system, that testifies to severe anemia course and promoted hypoxia. There is proved high efficiency of complex antianemic therapy influencing parts of infringements pathogenesis in the antioxidant system, that inhibits anemia and hypoxia.

Key words: children, anemia, antioxidant system.

UDC 615.322-092.9:615.099
THE INFLUENCE OF THE ANTIOXIDANT PREPARATIONS UPON THE MORPHOFUNCTIONAL INDICES OF THE REPRODUCTION SYSTEM OF MALE RATS UNDER THE PROLONGED RECEIPT OF THE CLOPYRALID

N. V. Shysh, V. N. Bobryrov

Administration of the clopyralid to the organism of white rats causes strengthening of free radical peroxidation of lipids processes in blood and in tissues of testis and reduction of antioxydative ferments. The damage of spermatogeny epithelium, reduction of absolute spermatozoa amount of their viability and mobility was marked. Administration of the antioxidant preparations on these conditions promotes breaking of free radical lipids peroxidation processes, renewal of the morphofunctional state of spermatogeny epithelium, improvement of sperm quality. The investigation results indicate the practicability of the use of the antioxidant preparations for correction of damaging action of the clopyralid on the reproduction system of white male rats.

Key words: antioxidants, clopyralid.

UDC 618.14-006:575.22:577.213.3:616-008.63
RESEARCH OF MICROSATELLITE INSTABILITY OF GENOTYPES PATIENTS SUFFERING FROM UTERINE MYOMA

V. G. Dubinina, V. P. Domenyuk, T. G. Verbytska, V. V. Bubnov

The selection of genotypes of patients suffering from uterine myoma is analysed according to microsatellites loci with the purpose of studying ecology-dependent, molecular-genetic mechanisms of myoma forming. Changeability between genotypes and presence of polymorphism variants within a genotype between tumour and healthy tissue are shown. The variants of polymorphism and ways of microsatellite instability usage in medical-genetic practice is discussed.

Key words: microsatellite instability, DNA polymorphism, myoma, myometrium, genes-suppressors.

UDC 6165-071+616.97-071
CORRECTION OF MICROBIOCENOSIS OF THE LARGE INTESTINE IN PATIENTS SUFFERING FROM LATENT EARLY SYPHILIS WITH PRO- AND PREBIOTICS

I. V. Ashanina

Correction of intestinal microbiocenosis was significant in 55 patients suffering from latent syphilis.

The treatment only by penicillin and vitamins B6 and B12 (20 patients) within 28 days showed a decrease in the level of probiotic bacteria and increase of *Candida fungi*.

Additional treatment by bifidumbacterin and inulin (35 persons) showed good results: probiotic bacteria in normal and less of patients with fungal *Gandida*.

It may be assumed that normalization of microbiocenosis will favour the immunal status.

Key words: syphilis, microbiocenosis, probiotics, prebiotics.

UDC 618.3-07:616.155.962.4
RESEARCH OF THE PLACENTAL α_1 -MICROGLOBULIN (PAMG) LEVEL IN A MOTHER'S BLOOD SERUM IN THE PLACENTAL FORM OF FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY AT DIFFERENT TERMS OF PREGNANCY

I. V. Kalinovska

The article presents the results of research of α_1 -microglobulin (PAMG) placenta protein level in pregnant women which have a placental form of fetoplacental insufficiency. It is established, that during physiological pregnancy the PAMG level remains within the norm during all gestational period. In the placental form of fetoplacental insufficiency (FPI) the PAMG level increases beginning with the early embryonal period. It increases 1.5–1.8 times during III trimester, which is higher than in women having a physiologic pregnancy and leads to the arrested fetus syndrome development.

Key words: placental insufficiency, arrested fetus syndrome, placental proteins.

UDC 616.127-089-06:616.1J-08
DRUG CORRECTION OF THE RIGHT VENTRICULAR DYSFUNCTION IN PATIENTS AFTER PULMONECTOMY

O. V. Belyakov, V. T. Selivanenko, P. P. Shipulin, O. V. Dobrukha, M. V. Rudenko

The authors carried out a long dynamic observation of the state of the right ventricular dysfunction in patients with accompanying arterial hypertension. The estimation of efficiency of application of nitrates and inhibitors of APF is given with the purpose of myocardial stress rigidity correction. Enalaprilat (enap) is used to decrease the postoperative myocardial rigidity. The preparation of choice is Isoket applied for pulmonary bloodstream optimization.

Key words: pulmonectomy, arterial hypertension, myocardial rigidity.

UDC 616.68-008.22:616.379-008.64-07
PECULIARITIES OF URINATION IN PATIENTS SUFFERING FROM TYPE II DIABETES MELLITUS

F. I. Kostev, R. R. Antoniv

The analysis of the uroflow curves in 54 women suffering from type II diabetes mellitus was fulfilled. The variety of urination forms in these patients is shown. Correlation between developing disorders of the functional state of urinary bladder and presence of diabetic neuropathy is revealed: tendency to hyporeflexia and detrusor — sphincter dyssynergia.

Key words: type II diabetes mellitus, disorders of urination, uroflow.

UDC 616.61-003.7:616.633.1J-074
THE ANTRAL PATHOGENETIC ACTION AT THE CLINICAL COURSE OF OBSTRUCTIVE NEPHROPATHY

S. O. Borisov

41 patients suffering from obstructive nephropathy caused by urolithiasis, urethral and ureteric strictures, retroperitoneal fibrosis, infravesical obstruction are examined. Pyelonephritis of different degree of severity was observed in every patient.

We established, that the use of metabolism-correcting, anabolic, anti-inflammatory preparation Antral in the examined group of obstructive nephropathy patients provides a promoted stabilizing effect at the energy metabolism.

Antral exerts a regenerative influence on the enzymatic processes, which are lowered in obstructive nephropathy.

Key words: obstructive nephropathy, Antral.



УДК 618.3-0,6.616.151.511-0,8.616.273.53
ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РОДИЛЬНИЦ С ПРИОБРЕТЕННОЙ ФОРМОЙ ТРОМБОФИЛИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ
В. И. Линников, В. В. Евдокимова
Проведено клиническое, гемостазиологическое исследование тромбозов при профилактике тромботических осложнений у 49 беременных и родильниц с антифосфолипидным синдромом во время беременности и после операции кесарева сечения. Из них 24 беременные получали кортикостероидную терапию АФС во время беременности, а в послеоперационном периоде — профилактическую терапию тромботических осложнений гепариноидом «Пентосаном полисульфатом SP 54». Второй группе (25 беременных, а затем родильниц) проводилось лечение «Пентосаном» до и после операции. Снижение риска тромботических осложнений достоверно быстрее отмечалось во второй группе.
Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, тромбоз, тромботические осложнения, кесарево сечение, «Пентосан полисульфат SP 54».

УДК 616.3:318.1
РОЛЬ ЭНТЕРОГАПАТИЧЕСКОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
А. Б. Макаренко
При дискинезии желчевыводящих путей, выявленной у 713 (77,2 %) пациенток, премоурбидные дисгормональные состояния выявлялись чаще в 1,9 раза, дисгормональные заболевания — в 2,5 раза, опухоли — в 6,9, чем при других нарушениях пищеварительной системы. Лабораторными методами холестатический синдром выявлялся чаще в 4,5 раза в подгруппе с премоурбидными состояниями, в 4,2 раза — с опухолями и в 5 раз — у женщин с дисгормональными заболеваниями по сравнению с пациентками, имевшими воспалительные заболевания женских половых органов. Показано, что даже у здоровых женщин происходит накопление продуктов деградации стероидов (псевдогормонов) в энтерогапатической циркуляции с развитием дисгормональных состояний.
Ключевые слова: гинекологические заболевания, печень, стероидные гормоны.

УДК 618.36-008.64-073.584:615.849.19
ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
В. Ф. Нагорная, В. Г. Маричереда, Т. И. Перминова
Проведено обследование 57 беременных женщин с помощью метода ЛКС от 9 до 38 нед. Основная группа — 30 беременных с плацентарной недостаточностью, контрольная — 27 женщин с физиологической беременностью. Методом ЛКС определен характер изменений гемостаза при плацентарной недостаточности, что можно определить как аутоиммунные процессы на фоне интоксикации в I и II триместрах беременности и усиление катаболической активности — в III триместре.
Полученные данные позволяют утверждать, что метод ЛКС способен быстро и надежно диагностировать начальные признаки плацентарной недостаточности и контролировать эффективность терапии.
Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, лазерная корреляционная спектроскопия.

УДК 616.248:616.12-073.7
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ ОДИН И ТРИ МЕСЯЦА
Е. Н. Пасько, Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко
Цель исследования — изучение влияния долгосрочной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и бронхолитиками у пациентов с бронхиальной астмой (БА) на показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и вариабельности сердечного ритма (ВСР) для разработки предложений по улучшению контроля БА. Обследовано 140 пациентов с БА I–IV степени тяжести. Доказано, что долгосрочная терапия БА влияет на показатели ФВД и ВСР — это подтверждает значимость регуляторных механизмов дыхания для состояния здоровья пациентов и результатов лечения.
Ключевые слова: бронхиальная астма, терапия, вариабельность сердечного ритма, функция внешнего дыхания.

УДК 618.19-006.04-073.75-076
ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ — РЕЗУЛЬТАТЫ ШЕСТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ
Э. В. Тарасовская, В. Н. Соколов, В. В. Степула
Наличие рецепторов эстрогена — отрицательный прогностический фактор общей выживаемости больных раком молочной железы, который нивелируется через 5 лет. Наличие рецепторов прогестерона в фенотипе ER+PR+ — положительный прогностический фактор общей выживаемости больных раком молочной железы; как отдельный признак рецепторы прогестерона прогностического значения не имеют.
Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы эстрогена и прогестерона, прогноз.

УДК 617.584-001.5
ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОБАВКИ «ОСТЕОВИТ»
Халед Абу Захра
Цель исследования — обобщить опыт лечения пострадавших с переломом костей голени при включении в комплекс лечения биологически активной пищевой добавки «Остеовит». Анализируются методика и результаты лечения 284 пациентов с закрытыми изолированными переломами костей голени, из которых 104 пострадавших лечились общепринятыми методами и принимали во время лечения биологически активную пищевую добавку «Остеовит»; 180 больных не употребляли эту пищевую добавку. Результаты лечения в основной (с употреблением «Остеовита») и контрольной группах доказали целесообразность включения «Остеовита» в комплекс лечения пациентов с переломами, с факторами риска или наличием остеопороза и/или нарушением метаболизма.
Ключевые слова: кости голени, переломы, биологически активная добавка «Остеовит».

УДК 618.41-174-055.2:616-002.3
ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
Э. В. Шамик
Работа посвящена вопросам снижения частоты послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. Эта проблема в дальнейшем требует более глубокого, многогранного изучения, разработки высокоэффективной комплексной профилактики, направленных на этиопатогенетические звенья осложнений во время беременности, родов, послеродового периода.
Ключевые слова: беременность, роженицы, профилактика, послеродовой период, гнойно-септические осложнения.

УДК 616-085:616.13:616.153.922
ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОРАЖЕНИЯ БРЮШНОЙ АОРТЫ ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ ХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ СОСУДИСТОЙ ТЕРАПИИ
С. В. Шлак
Нами рандомизированно обследовано 206 пациентов с умеренно выраженной кардиологической и некардиологической патологией. Всем обследованным проводилось ультразвуковое исследование брюшной аорты с компьютерной обработкой полученного изображения, определялся уровень общего холестерина крови.
В результате работы выделено липидассоциированное и липиддассоциированное поражение стенки аорты, сосудистые изменения при значительной гиперхолестеринемии, а также продуктивное липиднеассоциированное поражение. Сформулирована концепция дифференцированной сосудистой терапии.
Ключевые слова: эхографическая картина, поражение брюшной аорты, уровень холестеринемии, дифференцированная терапия.



UDC 618.19-006.04-073.75-076
THE IMPORTANCE OF RECEPTORS OF ESTROGEN AND PROGESTERONE IN PROGNOSTICATION OF THE BREAST CANCER — THE RESULTS OF A SIX-YEAR OBSERVATION

E. V. Tarasovska, V. M. Sokolov, V. V. Stepula

The presence of the estrogen receptors is a negative prognostic factor of general survival rate of patients suffering from breast cancer, which is leveled in 5 years. The presence of the progesterone receptors of phenotype ER+PR+ is the positive prognostic factor of general survival rate of breast cancer patients, as an individual sign the progesterone receptors are insignificant.

Key words: breast cancer, receptors of estrogen and progesterone, prognosis.

UDC 618.3-0,6.616.151.511-0,8.616.273.53
PROPHYLAXIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACQUIRED FORM OF THROMBOPHILIA AFTER CESAREAN SECTION

V. I. Linnikov, V. V. Yevdokimova

The hemostasiologic research of thrombophilia markers was carried out during the prophylaxis of thrombotic complications at 49 pregnant women and women in birth having antiphospholipid syndrome during pregnancy and after the Cesarean section. 24 pregnant women of them received corticosteroid therapy during pregnancy and heparinoid "Pentosan polysulfate SP 54" in the postoperative period. The second group (25 pregnant, then women in birth) have got treatment with "Pentosan" before and after the operation. The risk of thrombotic complications development is proved to be lower in the group of patients having APHS, which received "Pentosan polysulfate SP 54" during pregnancy and postoperative period.

Key words: antiphospholipid syndrome, thrombophilia, thrombotic complications, Cesarean section, "Pentosan polysulfate SP 54".

UDC 617.584-001.5
EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF TIBIA FRACTURES WITH THE USE OF BIOLOGIC SUPPLEMENT "OSTEOVIT"

Khaled Abu Zahra

The research purpose is to summarize the experience in the treatment of tibia fractures with the biologic supplement "Osteovit" inclusion in the complex of management.

The paper analyzes the method and results of treatment of 284 patients with closed isolated tibia fractures. 104 victims were treated with the generally accepted traumatologic methods and took the biologic active supplement "Osteovit". 180 patients did not take that supplement. The results of treatment in the group of "Osteovit" intake and the controlled group made it expedient to include "Osteovit" in the complex of fractures treatment, especially in patients having risk factors or the presence of osteoporosis and metabolism disturbance.

Key words: tibia, fibula, fractures, biologic supplement "Osteovit".

UDC 616.3:318.1
ROLE OF ENTEROHEPATIC CIRCULATION IN PATHOGENESIS OF GYNAECOLOGIC DISEASES

O. B. Makarenko

At a dyskinesia of biliary tracts revealed in 713 (77.2 %) patients, hormonal infringements were marked 1.9 times more often, dishormonal diseases 2.5 times, tumours — 6.9 times, than in other disorders of the digestive system. Laboratory methods revealed the holestatic syndrome 4.5 times as much in a subgroup with hormonal infringements, 4.2 times — with tumours and 5 times as much in women suffering from dishormonal diseases in comparison with the patients having inflammatory diseases of the female sphere. It is shown, that even healthy women have steroid degradation products accumulation (pseudohormones) in enterohepatic circulation leading to development of hormonal disorders.

Key words: gynaecologic diseases, the liver, steroid hormones.

UDC 618.41-174-055.2:616-002.3
PREVENTIVE MEASURES OF POSTPARTUM PYOSEPTIC COMPLICATIONS

E. V. Shamik

The work is devoted to the questions of prophylaxis of postpartum pyo-inflammatory diseases. The given problem requires further deeper and many-sided research, working out high-effective complex prophylaxes directed at all ethiopathogenetic sections of complications during pregnancy, labour, post-natal period.

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

UDC 618.36-008.64-073.584:615.849.19
DIAGNOSING OF PLACENTAL INSUFFICIENCY BY THE LASER CORRELATION SPECTROSCOPY METHOD

V. F. Nagorna, V. G. Marichereda, T. I. Perminova

We've examined 57 pregnant women with the help of LCS method in terms from 9 to 38 weeks. The main group — 30 patients with placental insufficiency, the control group — 27 women with physiological pregnancy. The homeostasis character modifications in placental insufficiency, revealed by LCS, can be determined as autoimmune processes against a background of intoxication at the I and the II trimester of pregnancy and amplification of catabolic activity — at the III one.

The obtained data allow to assert, that the LCS method is capable to diagnose initial signs of placental insufficiency and conduct monitoring of therapy efficiency.

Key words: placental insufficiency, laser correlative spectroscopy.

UDC 616-085:616.13:616.153.922
THE ECHOGRAPHIC PICTURE OF ABDOMINAL AORTA DEFEAT AT DIFFERENT BLOOD LEVELS OF CHOLESTEROL AND PROSPECTS OF DIFFERENTIATED VASCULAR THERAPY

S. V. Shpack

206 patients having a moderate cardiological and non-cardiologic pathology were examined with randomization. All the examined patients were conducted the ultrasound research of the abdominal aorta with computer processing of a received image. The blood level of the general cholesterol was also defined.

We distinguished prelipid- and lipid-associated defeat of the aorta's wall, vascular changes in case of considerable hypercholesteremia and productive lipid-nonassociated defeat. The differentiated vascular therapy concept was formulated.

Key words: echographic picture, abdominal aorta defeat, blood levels of cholesterol, differentiated therapy.

UDC 616.248:616.12-073.7
COMPARATIVE DESCRIPTION OF CHANGES OF CLINICAL ANAMNOSTIC AND FUNCTIONAL INDICES IN PATIENTS SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA AT THE ONE AND THE THREE MONTH TREATMENT STAGES

O. M. Pasko, M. I. Yabluchansky, O. V. Martynenko

The aim of the work is studying the long-term therapy with inhalatory glucocorticosteroids and bronchial spasmolytics in patients suffering from bronchial asthma (BA) on the indices of respiratory function (RF) and heart rate variability (HRV) to improve therapy efficiency and BA control. 140 patients suffering from BA of the I-IV degree were examined. Results showed that long-term therapy of BA influenced the indices of RF and HRV, that confirms the breathing regulatory mechanisms importance for the state of patients' health and results of treatment.

Key words: bronchial asthma, therapy, heart rate variability, respiratory function.



УДК 616.12-005.4:615.838:615.825
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ — ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
О. Г. Юшковская
В статье представлены первые результаты работы разработанной и обоснованной автором программы медицинской и психологической поддержки, которая позволяет формировать в больных с ишемической болезнью сердца осознанную мотивацию на лечение и самоконтроль, направленную в конечном итоге на смену поведения и стиля жизни, которая обуславливает улучшение качества жизни. Развитие и внедрение в клиническую практику системы терапевтического обучения больных способствует усилению комплайенса, привлечению пациентов к участию в процедурах лечебной физкультуры и психофизической гимнастики, повышению эффективности реабилитации, первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца.
Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, система терапевтического обучения больных.

УДК 616-002.5:616-084
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ СРЕДИ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ ОДЕССЫ
А. К. Асмолов, Н. А. Герасимова, Е. А. Бабурина, И. Н. Смольская
В условиях эпидемии туберкулеза увеличился риск заболеваемости студентов.
Ретроспективный анализ заболеваемости туберкулезом студентов вузов Одессы за период 1999–2004 гг. свидетельствует об увеличении ее с 52,8 на 100 тыс. в 1999 г. до 80,0 на 100 тыс. в 2004 г.
Социальная и информационная защита студентов, а также химиопрофилактика в группах риска позволяют снизить заболеваемость туберкулезом среди данного контингента.
Ключевые слова: туберкулез, студенты, заболеваемость, болезненность, профилактика.

УДК 618.33/36-06:616-008.6]-091
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ
И. Л. Головатюк-Юзефпольская, К. П. Головатюк, В. О. Ситникова
Обследовано 20 плацент у пациенток, имевших в анамнезе синдром утраты плода, обусловленный гипергомоцистеинемией (I группа) и 20 плацент у женщин с физиологическим течением первой беременности (II группа). Гестационный период пациенток I группы был осложнен преждевременным отслоением плаценты и хориона (20 %), угрозой прерывания беременности (25 %), хронической плацентарной недостаточностью (70 %), маловодием (10 %), нарушениями развития плода (50 %).
Данные морфологических исследований свидетельствуют о первичных нарушениях развития плода у пациенток с гипергомоцистеинемией, которые были вызваны этим заболеванием и клинически проявлялись плацентарной недостаточностью.
Ключевые слова: плацента, гипергомоцистеинемия, задержка развития плода.

УДК 615.37:616-097+616.43
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ И СОДЕРЖАНИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС
Е. М. Климова, Л. А. Дроздова
Изучали разнообразие радиобиологических эффектов на уровне иммунофизиологических параметров организма, содержания хромосомных аберраций и сывороточных гормонов у ликвидаторов последствий на ЧАЭС, получивших различные дозы ионизирующего облучения в различные сроки после аварии. Изменение показателей, характеризующих функциональное состояние иммунной и эндокринной систем, а также увеличение частоты хромосомных аберраций, зависят от индивидуальной чувствительности к радиации у ликвидаторов аварии, детерминированной генетической гетерогенностью.
Ключевые слова: цитогенетические нарушения, иммунореактивность, гормональный статус, радиационное воздействие.

УДК 616-002.182-036.2
ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО САРКОИДОЗУ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ
Г. Л. Бородина
Изучена динамика и проведен анализ эпидемиологической ситуации по саркоидозу в Республике Беларусь за период с 1997 по 2004 гг. Заболеваемость саркоидозом в Беларуси с 1977 г. увеличилась в 4,5 раза, что обусловлено совершенствованием его диагностики. С 1997 г. заболеваемость саркоидозом отличалась относительной стабильностью и колебалась от 3,5 до 4,4 на 100 тыс. населения, а в 2004 г. достигла уровня 6,0 на 100 тыс. населения. Среди вновь выявленных больных традиционно преобладают женщины и пациенты в возрасте от 20 до 40 лет. Наблюдается тенденция в сторону увеличения среднего возраста больных саркоидозом. В 2004 г. показатель распространенности составил 32,1 на 100 тыс. населения.
Ключевые слова: саркоидоз, динамика заболеваемости, распространенность, возрастно-половая структура.

УДК 616.12-005.4:612.11
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
И. М. Фуштей, С. Л. Подсевахина, Н. П. Ратушняк, О. В. Ткаченко
В статье представлен обзор литературных данных о патогенетическом и прогностическом значении про- и противовоспалительных цитокинов при ишемической болезни сердца. Согласно имеющимся данным цитокины играют важную роль в развитии ишемической болезни сердца и являются маркером тяжести и предиктором прогрессирования заболевания.
Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухолей α .



UDC 616-002.5:616-084
TUBERCULOSIS EPIDEMIOLOGY IN THE STUDENTS OF
THE ODESSA HIGHER ESTABLISHMENTS

O. K. Asmolov, N. A. Gerasimova, O. A. Baburina, I. M. Smol-ska

Retrospective analysis of tuberculosis incidence rate among Odessa students during the period of 1999 to 2004 shows its increase from 52.8 per 100,000 in 1999 up to 80.0 per 100,000 in 2004.

Social and information protection of students as well as chemoprophylaxis in risk groups will lead to a decrease of the tuberculosis incidence rate among students.

Key words: tuberculosis, students, incidence rate, morbidity, prophylaxis.

UDC 616.12-005.4:615.838:615.825
THERAPEUTIC EDUCATION OF PATIENTS IS AN EFFEC-TIVE METHOD OF COMPLEX REHABILITATION AND POS-TEXPOSURE PROPHYLAXIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

O. G. Yushkovska

The first results of the developed and grounded by an author program of medical and psychological support, which allows to form a realized motivation to treatment and self-control in patients suffering from ischemic heart disease, are presented in the article. The motivation is directed finally at the change of conduct and lifestyle, that stipulates the improvement of quality of their life. Development and introduction in clinical practice of the therapeutic education of patients make for strengthening of compliance, drawing in participating in exercise therapy and psychophysical gymnastics procedures, increase of efficiency of rehabilitation, primary and secondary prophylaxis of ischemic heart disease.

Key words: ischemic heart disease, therapeutic education of patients.

UDC 615.37:616-097+616.43
DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE CYTOGENETIC
DISTURBANCES, CHANGES IN IMMUNOREACTIVITY AND
STEROID HORMONES CONTENTS IN THE CHORNOBYL
NPP ACCIDENT CLEANING UP PARTICIPANTS

O. M. Klimova, L. A. Drosdova

The variability of the radiobiological effect at the level of the organisms's immunophysiological parameters, the content of chromosome aberrations and serum hormones in the Chernobyl NPP accident cleaning up participants, which were exposed by different doses of ionizing radiation in different terms after the accident, was studied. Change of parameters, characterizing the functional condition of the immune and endocrine systems as well as increasing in the chromosome aberrations frequency depend on the individual sensitivity to radiation in the accident cleaning up participants, which is determined by genetic heterogeneity.

Key words: cytogenetic disturbances, immune reactivity, hormonal status, radiation effectation.

UDC 618.33/36-06:616-008.61-091
CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE
FETOPLACENTAL COMPLEX IN PATIENS SUFFERING FROM
HYPERHOMOCYSTEINEMIA

I. L. Golovatyuk-Yuzefpolska, K. P. Golovatyuk, V. O. Syt-nikova

Clinico-morphological analysis of 20 placentas of women which had the syndrome of miscarriage, caused by hyperhomocysteinemia (I group) and 20 placentas of women with physiological pregnancy (II group) was made. The gestational period of the I group patients was complicated by premature placenta and chorion detaching (20 %), abortion (25 %), chronic fetoplacental insufficiency, oligohydroamnion (10 %), fetus growth retardation (50 %).

Morphological data showed primary violation of the fetus development in patients suffering from hyperhomocysteinemia, caused and manifested themselves by placental insufficiency.

Key words: placenta, hyperhomocysteinemia, fetus growth retardation.

UDC 616.12-005.4:612.11
PATHOGENETIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF
PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINS AT ISCHEMIC
HEART DISEASE

I. M. Fushthey, S. L. Podsevahina, N. P. Ratushnyak, O. V. Tkachenko

A review of the literature data on pathogenetic and prognostic significance of pro- and anti-inflammatory cytokins at ischemic heart disease is given in the article. According to the available data cytokins play an important role in the development of ischemic heart disease, and can be considered as the marker of severity and predictor of disease progressing.

Key words: ischemic heart disease, cytokins, interleukins, tumors necrosis factor α .

UDC 616-002.182-036.2
DYNAMICS OF EPIDEMIOLOGICAL DATA OF SAR-
COIDOSIS IN BELARUS

G. L. Borodina

Analysis of incidence rate and prevalence of sarcoidosis in Belarus in 1997–2004 was carried out. Incidence rate of sarcoidosis in Belarus had been growing rapidly and increased 4.5 times due to diagnostic improvement as compared to 1977. At present incidence rate incidence rate is stabilized in the range of 3.5–4.4 per 100,000 population, but in 2004 this index reached 6.0 per 100,000 (urban population — 9.4; rural population — 2.1). Females and patients of 20–40 years old traditionally prevail among newly detected patients. Thus analysis of incidence rate structure by age and gender testifies displacement of sarcoidosis incidence rate to older age groups. Sarcoidosis prevalence in Belarus in 2004 reached 32.1 per 100,000.

Key words: sarcoidosis, incidence rate dynamics, prevalence, structure by age and gender.



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, часопис 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 із 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 і підприємств й 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 матеріали, 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 й 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 статтею.

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 Cug) 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 друківаних літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).
5. Хімічні та математичні формули вдрукують 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 кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.
10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.
11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.
12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.
13. До друківаних матеріалів, виконаних із 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

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
6 (86) 2004



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
2 (88) 2005



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
3 (89) 2005



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
4 (90) 2005

