

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

1 (93) 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

№ 1 (93) 2006

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

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

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

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

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

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

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

*На фото:* Чорне море,  
зелений дельтаплан

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**  
**Г. М. Гунько**

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Підписано до друку 27.02.2006.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.  
Обл.-вид. арк. 19,0  
Тираж 400. Зам. 785.

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

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ



### Актуальна тема

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ  
ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА:  
КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

Сообщение 3  
Ф. Каринчи, Н. Олейник, Ф. Педзетти,  
М. Мартинелли, А. Авантаджиато, П. Каринчи,  
Э. Падула, У. Бачильєро, Ф. Гомбос, Г. Лейно,  
Р. Рулло, Р. Чензи, Ф. Карлс, Л. Скаполи ..... 4



### Теорія та експеримент

ВИВЧЕННЯ ПРОТИАРИТМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН — ПОХІДНИХ  
ДИФОСФОНАТІВ ГЕРМАНІЮ.

Повідомлення 2  
В. В. Годован, Н. В. Кресюн ..... 11

ВПЛИВ МАГНІТНИХ ПОЛІВ НА ІОННИЙ БАЛАНС  
ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ  
УШКОДЖЕННІ

А. П. Енглєзі ..... 15

НЕЙРО- ТА ПСИХОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ  
ВІТЧИЗНЯНИХ НЕСЕЛЕКТИВНИХ АНТАГОНІСТІВ  
NMDA-РЕЦЕПТОРІВ

К. О. Кравченко ..... 19

АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ ІНДЕКС  
СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ  
СТОМАТИТОМ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ  
ЗУБНИМИ ЕЛІКСИРАМИ

А. П. Левицький, В. М. Почтар,  
О. А. Макаренко, Л. І. Гридїна ..... 22

ВПЛИВ НЕДОСТАТНОСТІ БІЛКІВ У ХАРЧУВАННІ  
НА ГОМЕОСТАЗ ЩУРІВ, ЯКІ ЗНАХОДИЛИСЯ  
В УМОВАХ ПІДВИЩЕНОЇ ЗАПИЛЕНОСТІ

С. Б. Литко, О. В. Корж ..... 25

ДОКЛІНІЧНА ОЦІНКА АНТИТОКСИЧНИХ  
І МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
ЕКСТРАКТУ БУРКУНУ В КРОЛІВ РІЗНОГО ВІКУ

О. П. Сотнікова, Г. С. Фєсюнова ..... 28

МОДУЛЯЦІЯ ТРАНСПОРТНОЇ АКТИВНОСТІ  
ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПРЕПАРАТОМ «ЛЕГАЛОН»  
І ЕКСТРАКТОМ ПЛІДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ

О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова ..... 31



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2006





**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**  
Аша Усама Ахмед Мухамед ..... 35

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСУ РОЗСЛАБЛЕННЯ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА У ХВОРИХ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ**  
О. В. Беляков, Ф. І. Костев, В. Т. Селиваненко, П. П. Шипулін,  
О. В. Добруха, М. В. Руденко, З. П. Мойсейченко ..... 37

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ІЗ ПІЄЛОНЕФРИТОМ І ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ**  
О. В. Бондар ..... 41

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ В РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ І ПАТОЛОГІЧНИМ РІВНЕМ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ**  
О. П. Борщова ..... 43

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ЕХІНОКОКОЗУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ**  
В. М. Буригін ..... 46

**ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ХОЛЕСТАТИЧНУ ФОРМУ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ**  
А. Д. Захараш ..... 49

**ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ІНФЕКЦІЙНОГО ГЕНЕЗУ**  
Л. П. Костарева ..... 52

**ВІСЦЕРОКАРДІОВАСКУЛЯРНІ ВПЛИВИ У ДІАГНОСТИЦІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ**  
О. І. Паламарчук ..... 55

**КЛІТИННА ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ЗАПАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ**  
Л. В. Соломатіна ..... 57

**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ І ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ ПІВДНЯ УКРАЇНИ**  
Ю. П. Харченко, Г. О. Проскуріна ..... 60

**ДІАГНОСТИЧНИЙ ПІДХІД ЩОДО ВІЯВЛЕННЯ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ**  
Е. В. Юрчишена ..... 63

**ВПЛИВ ПСИХОФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ НА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**  
О. Г. Юшковська ..... 66

**ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ВІД МАТЕРІВ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ**  
А. В. Яловчук ..... 70



**ЧАСТОТА І СПЕКТР ВРОДЖЕНОЇ ТА СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ В СТРУКТУРІ ІНВАЛІДНОСТІ СЕРЕД ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ**  
Г. С. Чайковська, С. О. Генік-Березовська, Г. Р. Акоюн, І. В. Микичак ..... 74

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МІКРОБНОЇ ЕКЗЕМИ У ХВОРИХ В ОДЕСІ ТА ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ**  
А. І. Гоженко, О. М. Зацерклянний ..... 78



**ОБГОВОРЕННЯ ПРОЕКТУ КЛІНІЧНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ СВИНЦЕМ ТА ЙОГО СПОЛУКАМИ**  
М. Ю. Коломоєць, О. С. Хухліна ..... 81





## Огляди

- СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ФАРМАКОЛОГІЮ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ  
В. Й. Мамчур, В. І. Опришко, О. О. Нефьодов ..... 85
- РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ  
(огляд літератури та власних досліджень)  
В. М. Соколов, Л. В. Аніщенко ..... 95



## Історія

- З. А. ВАКСМАН — ВЕЛИКИЙ МИКРОБІОЛОГ ХХ ВЕКА.  
К шестидесятилетию применения стрептомицина  
С. М. Пухлик, М. А. Варешкина ..... 100



## Рецензія

- ВКЛАД ГЕНЕТИКОВ В БОРЬБУ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ  
Ю. Н. Левашов, М. М. Илькович ..... 105



## Реферати

107

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету  
Протокол № 5 від 19.01.2006 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 616.315-007.254-055.7-036.22

Ф. Каринчи<sup>1</sup>, Н. Олейник<sup>2</sup>, Ф. Педзетти<sup>3</sup>, М. Мартинелли<sup>4</sup>,  
А. Авантаджиато<sup>1</sup>, П. Каринчи<sup>3</sup>, Э. Падула<sup>5</sup>, У. Бачильеро<sup>5</sup>, Ф. Гомбос<sup>6</sup>,  
Г. Лейно<sup>6</sup>, Р. Рулло<sup>6</sup>, Р. Чензи<sup>7</sup>, Ф. Карлс<sup>8</sup>, Л. Скаполи<sup>4</sup>

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА: КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### Сообщение 3

<sup>1</sup>Кафедра челюстно-лицевой хирургии, школа медицины университета г. Феррара (Феррара, Италия); <sup>2</sup>Кафедра челюстно-лицевой хирургии Одесского государственного медицинского университета (Одесса, Украина); <sup>3</sup>Центр молекулярной генетики, Фонд CARISBO, Институт гистологии и общей эмбриологии, школа медицины университета г. Болонья (Болонья, Италия); <sup>4</sup>Департамент морфологии и эмбриологии, секция гистологии и эмбриологии, Центр биотехнологии университета г. Феррара (Феррара, Италия); <sup>5</sup>Отдел челюстно-лицевой хирургии, Гражданский госпиталь (Виченца, Италия); <sup>6</sup>Дентальная клиника, Второй университет г. Неаполя (Неаполь, Италия); <sup>7</sup>Кафедра челюстно-лицевой хирургии, Гражданский госпиталь г. Ровиго (Ровиго, Италия); <sup>8</sup>Кафедра челюстно-лицевой хирургии, Госпиталь Джона Редклифа (Оксфорд, Великобритания)

#### *Хромосома 1*

В настоящее время, по данным сцепленного анализа и цитогенетических исследований, получены убедительные доказательства того, что некоторые локусы/гены, расположенные в различных областях хромосомы 1, критичны в формировании несиндромных орофациальных расщелин. Eiberg и соавторы обнаружили метку LOD 1.517 с PGD1 геном (на 1p36), анализируя 58 датских семейств [1]. Позже, изучая весь геном на 92 родственных семействах, Prescott и соавторы выявили многоочечную непараметрическую сцепленность, величина которой 2.35

между маркерами D1S214 и D1S2697, расположенными в 1p36 локусе [2].

Dasouki и соавторы идентифицировали транслокацию между хромосомами 1 и 22 у ребенка с серьезной двусторонней кривой расщелиной лица [3]. Однако существуют свидетельства против связи орофациальных расщелин и маркера D1S104, отмеченного на 1q21, полученные Pierpont и соавторами [4].

Метилентетрагидрофолатредуктаза отображена на 1q36 локусе и есть ключевым ферментом метаболизма фолиевой кислоты. С677Т мутация МТГФР кодирует термоллабильность фермента с уменьшени-

ем активности. Эта характеристика связана с повышением в плазме уровня гомоцистеина и снижением уровня фолатов из-за уменьшения активности МТГФР [5]. Tolagova и соавторы, анализируя С677Т полиморфизм в аргентинских случаях, показал, что эмбриональная гомозигота (ТТ) встречалась в три раза чаще по сравнению с контрольными наблюдениями [6]. Mills и соавторы, исследуя случаи орофациальной расщелины в Ирландии, обнаружили, что гомозиготы для общего связанного с фолатами полиморфизма ассоциированы с термоллабильной формой МТГФР значительно ча-



ще у пациентов с ВРГН и спорадически — у пациентов с ВРН [7].

C677T мутация МТГФР отвечает за генетический код термоллабильного фермента со сниженной активностью. Эта сцепленная неустойчивость не была найдена Gaspar и соавторами, которые анализировали механизмы ее передачи наследственным путем [8]. Исследование показало, что МТГФР полиморфная система не была Hardy-Weinberg уравновешена среди матерей пациентов с ВРГН. Авторы предположили, что гомозиготность для каждой Т или С аллели C677T полиморфизма у женщин создает восприимчивость к ВРН; и предположили, что СТ гетерозиготы могли бы иметь преимущество в сравнении с гомозиготами в отношении этой особенности.

Wong и соавторы отметили, что материнская гипергомоцистемия может являться фактором риска в появлении потомства с ВРГН [9]. Интересно предположение, что гипергомоцистемия — один из эффектов снижения активности МТГФР.

В 2001 г. нами была показана существенно более высокая частота мутации МТГФР у матерей пациентов с ВРГН по сравнению с контрольной группой. Эти данные подтверждают роль фолатов в этиологии ВРГН и показывают более значительное, чем предполагалось, влияние материнского генотипа, чем роль генотипа эмбриона [10].

### **Хромосома 2**

Ardinger и соавторы описали связь между ограничением полиморфизма длины фрагмента и TGF $\alpha$  локусом, которое отмечено на коротком плече хромосомы 2, локусом 2p13 и ВРГН [11]. Этот локус был условно назван OFC2 (ОФР2). Связь между специфической С2 аллелью TGF $\alpha$  локуса Taq I была установле-

на рядом авторов [12–15], хотя некоторые исследователи не нашли этому подтверждения [16; 17]. Jara и соавторы выявили связь с Bam HI аллелью [16]. Поскольку ассоциация в популяции может наблюдаться даже для несцепленных участков, демонстрация сцепленности могла бы помочь определить роль TGF $\alpha$  на ранних этапах развития ВРГН. Авторы четырех различных исследований не выявили сцепленности [18–21]. Для ВРГН характерна генетическая гетерогенность [22; 23], поэтому неудача определения TGF $\alpha$  сцепленности могла быть результатом незначительного количества исследованных семей [24]. Между тем, Feng и соавторы обнаружили существенные положительные неустойчивые сцепленности с аллелью С2 [25]. Недавно Mitchell (1997) показал наличие связи между TGF $\alpha$  и ВРГН, но автор не подтвердил результат данного исследования документально, так как наблюдал генетическую гетерогенность [26]. Напротив, Shaw и соавторы не обнаружили связи между TGF $\alpha$  и ВРГН, хотя исследование было проведено на большой популяции [27]. В этом случае авторы не выявили связи между материнским курением и TGF $\alpha$  генетическим вариантом как фактором риска развития расщелины.

В нашем предыдущем исследовании неустойчивая сцепленность между TGF $\alpha$  Taq I полиморфизмом и ВРГН обнаружена не была [28]. В последующих исследованиях [29], включающих 38 семей, мы нашли сцепленность ОФР2 с теми же образцами, которые ранее анализировались для 6p23 локуса (названного OFC1(ОФР1)) [22]. Нами были представлены доказательства генетической гетерогенности в исследованных семьях, а также показано, что маркеры в локусе 2p13 близко сцеплены с ВРГН

в 14 семьях. Полученные результаты позволили сделать вывод, что ген в 2p13 локусе играет существенную роль в этиологии развития ВРГН. В настоящее время не совсем ясно, почему самая высокая вероятность локализации этого гена отмечается вблизи D2S378, а найденный маркер расположен не так близко к TGF $\alpha$ . Возможным объяснением данного результата может быть тот факт, что TGF $\alpha$  не есть геном, восприимчивым к ВРГН в 2p13 локусе, как показано в исследованиях ассоциации. В действительности, TGF $\alpha$  мог быть только соседним геном.

В предыдущих исследованиях Shiang и соавторы показали достоверные связи между аллелями TGF $\alpha$  и ВРН [30]. Однако дополнительных подтверждений и данных о наличии связи между TGF $\alpha$  и ВРН получено не было.

### **Хромосома 4**

Данные о сцепленности между несиндромными ВРГН и маркерами на длинном плече хромосомы 4q25 свидетельствуют, что чувствительный к развитию расщелин локус находится вне этой области [31]. Дальнейшие исследования локуса от 4q25 до 4q31.3 были представлены Mitchell и соавторами [32]. По результатам недавних исследований, участие локуса от 4q25 до 4q31.3 было исключено [33]. В исследовании Lidral и соавторов предполагалась возможная роль MSX1 (локализованного на 4q16) в развитии несиндромных расщелин, однако в кодированной области данного гена были обнаружены не связанные с развитием этой патологии мутации [34; 35]. В дополнение к этому предварительные данные подтверждают взаимодействие между факторами окружающей среды и MSX1. Действительно, риск проявления ВРГН или ВРН, связанный с материнским ку-



рением и употреблением алкоголя в период беременности, увеличивается в результате взаимодействия между внешним воздействием и специфическим аллельным вариантом MSX1 гена [36]. Интересно, что MSX1 мутации были отмечены при неправильном развитии зубов и ВРГН или ВРН [37] либо неправильном развитии зубов без расщелины [38]. Принимая во внимание тот факт, что адентия обнаруживалась у пациентов с ВРГН, возможно, что MSX1 коррелирует с синдромными формами орофациальных расщелин, включая пороки развития зубов [39].

### **Хромосома 6**

Многие исследователи изучали локализацию наиболее вероятного для развития ВРГН гена на хромосоме 6 (т. н. ОФР1 (OCF1)). Это заслуживает внимания, поскольку развитие мальформаций челюстно-лицевой области связано с хромосомными абберациями, касающимися короткого плеча хромосомы 6(6p) [40; 41]. В недавнем исследовании Davies и соавторы описали 3 пациентов с орофациальными расщелинами с аномалиями 6p хромосомы (2 пропорциональные транслокации и одна делеция) [42]. Анализируя дрожжевые клоны, транспортирующие искусственные хромосомы, они определили локус врожденных расщелин внутри 6p24.3 области возле HGP22 и AP2 генов, которые потенциально вовлечены в развитие орофациальных мальформаций.

Некоторые авторы, используя сцепленный анализ, получили противоречащие результаты для различных областей. Локус человеческого лейкоцитарного антигена, отмеченный в 6p21.3, показал как отрицательный [43; 44], так и положительный результат [45].

Eiberg и соавторы обнаружили сцепленность 6p24 об-

ласти F13A локуса, анализируя полиморфизм белков крови пациентов в семьях с очевидной доминантной наследственностью [1]. Напротив, сцепленности между ВРГН и 6p областью (между антигенами человеческих лейкоцитов и F13A локусами) не обнаружено тремя независимыми группами исследователей [33; 46; 47]. В ходе предварительного изучения 21 итальянской семьи с несиндромными орофациальными расщелинами была установлена достоверность генетической гетерогенности и сцепленность 6p23 области; действительно, 14 из 21 семейного исследования показали достоверность в отношении 6p23 области [48]. Это свидетельствует о присутствии локуса ВРГН в этой области, однако комплексная природа данной патологии и ограниченное количество изученных семей требуют дополнительного подтверждения.

Позже генетическая гетерогенность и сцепленность локуса ВРГН (OFC1), отмеченная в 6p23 на хромосоме, была подтверждена изучением на 38 семьях [22].

Поскольку на моделях животных получены доказательства того, что эндотелиин-1 мог участвовать в процессе развития орофациальных расщелин, была проанализирована сцепленность EDN1-связанных генов в отобранном образце, состоящем из семейств с 6p23-несцепленными, многочисленными орофациальными расщелинами [49]. Несмотря на интересные данные исследований на мышах, результаты этого исследования исключили возможность того, что эндотелиин-превращающий фермент 1, эндотелиин-А рецептор и эндотелиин-В рецептор могли играть существенную роль в этиологии несиндромных семейных орофациальных расщелин у человека. Данные, предлагающие исключение EDN1 причастности

в развитии орофациальных расщелин у человека, были также получены в результате анализа мутации гена [50].

### **Хромосома 11**

Sozen и соавторы показали существенную связь между гетерозиготностью вследствие беспорядочных мутаций PVRL1, W185X и спорадическими несиндромными ВРН в северной Венесуэле [51]. Тот же самый ген, вероятно, ответственен за аутосомально-рецессивный CLP-синдром эктодермальной дисплазии (CLPED1). PVRL1, расположенный в 11q23 области хромосомы, кодирует nectin-1, an immunoglobulin-related transmembrane cell-cell adhesion molecule. Nectin-1 — также основной рецептор поверхности для клетки вируса герпеса  $\alpha$ . Высокая частота CLPED1 на Острове Маргариты в Карибском море могла быть следствием резистентности гетерозиготы к инфицированию этим вирусом [52].

### **Хромосома 14**

Роль TGF $\beta$ 3 выяснилась при исследовании на животных. Недавно обнаружено нарушение сцепленности для TGF $\beta$ 3. Была предположена этиологическая роль этих генов [34; 53]. Нами получены только ограниченные результаты исследования TGF $\beta$ 3 локуса (14q24); таким образом, мы не можем определить, влияет ли этот ген на этиологию орофациальных расщелин в нашем примере [54].

### **Хромосома 17**

Chenevix-Trench и соавторы выявили достоверное различие между пациентами с несиндромными ВРГН и данными независимых контрольных показателей частоты аллелей рестрикта полиморфного отрезка  $\alpha$ -рецепторов ретиноевой кислоты Pst 1, локализованного в 17q21.1 [13]. Авторами были проведены границы, существенно отличаю-





щиеся у пациентов с ВРГН и ВРН. Shaw и соавторы, используя сцепленный анализ, привели независимые доказательства того, что гены в области  $\alpha$ -рецепторов ретиноевой кислоты или генетические изменения локуса участвуют в формировании орофациальных расщелин [55]. Были найдены существенные различия в D17S579 аллели (маркер-микросателлит недалеко от  $\alpha$ -рецепторов ретиноевой кислоты) между ВРГН и ВРН. Сделан вывод, что  $\alpha$ -рецепторы ретиноевой кислоты или соседние локусы действуют, главным образом, в качестве модификаторов тяжелых расщелин верхней губы и неба. Напротив, Vintiner и соавторы [46], а также Stein и соавторы [56] не выявили сцепленности между  $\alpha$ -рецепторами ретиноевой кислоты и ВРГН, и, соответственно, исключили какие-либо связи между  $\alpha$ -рецепторами ретиноевой кислоты и ВРГН. Mitchell (1994) обратил внимание на тот факт, что в данном случае несостоятельно отвергать существующую гипотезу на основе недоказанных фактов наличия взаимосвязи [57]. Наши исследования, основанные на изучении семейных случаев, даже при небольшой их статистической достоверности подтверждают роль генов  $\alpha$ -рецепторов ретиноевой кислоты в формировании врожденных орофациальных расщелин. Аналогичные результаты были получены Maestri и соавторами [53].

### **Хромосома 19**

Stein и соавторы исследовали возможное участие 23 различных генов при ВРГН [23]. Проведенный анализ показал гетерогенность локуса и определил сцепленность с BCL3, протоонкогеном, отмеченным на 19q13.2 локусе, всего для 17 из 39 исследованных семей. На модели при условии гетерогенности и сниженной пенетрации авторы

нашли максимально многоочечный уровень детализации отметки 1.85 для ApoC2. Этот дополнительный локус был условно назван ОФР3 (OFC3).

Последующий анализ 30 спорадических случаев ВРГН и родителей больных детей доказал отсутствие сцепленности между BCL3 аллелями и ВРГН [58–60]. Используя независимые выборочные данные, составленные из 30 американских и 11 мексиканских семей, Wyszynski и соавторы исследовали локус BCL3 [59].

В более поздних исследованиях нами была обнаружена сцепленность с D19S574, высокополиморфным маркером, тесно сцепленным с геном BCL3 [61]. Таким образом, BCL3 или близлежащий ген может быть вовлечен в формирование врожденных пороков развития лицевого скелета. Однако трудности в формировании сцепленности показывают, что ген 19q13.2 не основной в развитии орофациальных расщелин, по крайней мере, не в исследованных нами семьях. Хотя предполагаемая роль BCL3 в этиологии ВРГН остается утвердившимся мнением, модификация или дополнение может быть полезным.

### **Хромосома X**

В 1987 г. Моог и соавторы описали субхромосомную локализацию единичного дефекта гена в большом исландском семействе, являющегося причиной расщелины неба и анкилоглоссии в q13 через q21 области хромосомы X. Использовался метод полиморфизма длины фрагментов рестрикции [62]. В серии исследований, проведенных на исландских семьях и коренных жителях Британской Колумбии, выявлен локус, несущий ген [63–67]. Локус расположен в Xq21.3, а DXS1196 и DXS1217 были фланкирующими маркерами. Наконец, Graybrook и соавторы показали, что расще-

лина неба, сцепленная с хромосомой X, вызвана мутациями в гене, кодирующем фактор транскрипции Т-бокса TBX22 [68], который играет существенные роли в процессе органогенеза, особенно в спецификации мезодермы.

### **ЦИТОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Несмотря на то, что предполагаемая роль внеклеточного матрикса (ВКМ) длительное время считалась главной в происхождении ВРГН (в особенности ВРН), некоторые исследователи проанализировали состав и относительное количество различных типов гликозаминогликанов (ГАГ) и коллагена в культуре человеческих клеток при нормальных условиях, а также при стимуляции факторами роста или препаратами, вызывающими расщелины.

Для нормального развития неба необходимо большое количество процессов, которые могут быть задействованы в формировании расщелины, например, собственная модуляция ВКМ. Фактически, как и предполагалось, воздействие, необходимое для подъема небных уступов, обеспечивается количеством гиалуроновой кислоты и в небной мезенхиме. Кроме того, гидратация сети ГАГ стимулирует осмотическое давление, что очень важно для элевации небных уступов [69]. Известно, что в процессе нормального слияния неба и исчезновения швов по средней линии повышается экспрессия протеогликанов и коллагена I [70]. Протеогликаны и их конструкции, в частности, участвуют в поддержании пространственного расположения компонентов ВКМ и коллагена I [71]. Контроль метаболизма ВКМ челюстно-лицевой области эмбриона, таким образом, существенен для нормального развития неба. Молекулы внеклеточного матрикса, в свою очередь, по-



вышают активность факторов роста и цитокинов, присутствующих в эпителиальных клетках и палатинальной мезенхиме [72].

В предшествующих исследованиях Bosi и соавторов (1998) было показано различие между синтезом ГАГ и коллагена небных фибробластов у детей с расщелиной неба и без нее, а также изменения в образцах компонентов ВКМ [73]. Впоследствии были изучены эффекты РНТ на продукцию ВКМ. Воздействие РНТ модифицирует синтез компонентов ВКМ нормальных фибробластов, тогда как не оказывает никакого влияния на продукцию ГАГ в фибробластах при расщелине неба, чей фенотип уже поврежден.

Позже, изучая эффекты  $TGF\alpha$ ,  $TGF\beta 1$  и  $TGF\beta 3$  на выработку макромолекул ВКМ нормальных фибробластов и при ВРН, *in vitro* были проведены исследования механизмов, которые могут происходить в процессе развития расщелины неба [74]. Были выявлены различия в синтезе и секреции факторов роста и компонентов ВКМ. В заключение предпочтение было отдано гипотезе, что  $TGF\beta$  изоформы есть потенциальными индукторами фенотипической экспрессии небных фибробластов на протяжении формирования и что аутокринный механизм фактора роста может нести ответственность за формирование фенотипических модификаций.

### Выводы

Несиндромные орофациальные расщелины включают в себя две самостоятельные патологии: врожденные расщелины верхней губы и/или неба и врожденные расщелины неба. И те и другие имеют выраженный генетический базис, в котором определенные факторы окружающей среды способствуют проявлению этих мальформаций. Благода-

ря современным экспериментальным и клинико-лабораторным исследованиям были выявлены несколько локусов и идентифицирован один специфический ген, ответственные за развитие данной патологии. При изучении ВРН также был идентифицирован один ген, однако значительное количество факторов остаются неизученными. На наш взгляд, особый интерес представляет определение комплекса первичных факторов, определяющих формирование верхней губы и неба.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Suggestion of linkage of a major locus for nonsyndromic orofacial cleft with F13A and tentative assignment to chromosome 6* / H. Eiberg, D. Bixler, L. S. Nielsen et al. // *Clin. Genet.* — 1987. — Vol. 32, N 2. — P. 129-132.
2. *Identification of susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a two stage genome scan of affected sib-pairs* / N. J. Prescott, M. M. Lees, R. M. Winter, S. Malcolm // *Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 106, N 3. — P. 345-350.
3. *Translocation (1;22) in a child with bilateral oblique facial clefts* / M. Dasouki, M. Jr. Barr, R. P. Erickson, B. Cox // *J. Med. Genet.* — 1988. — Vol. 25, N 6. — P. 427-429.
4. *Lack of linkage of apparently dominant cleft lip (palate) to two candidate chromosomal regions* / J. W. Pierpont, A. L. Storm, R. P. Erickson et al. // *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* — 1995. — Vol. 15, N 2. — P. 66-71.
5. *A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase* / P. Frosst, H. J. Blom, R. Milos et al. // *Nat. Genet.* — 1995. — Vol. 10, N 1. — P. 111-113.
6. *Tolarova M., Van Rooij I., Pastor M. A common mutation in the MTHFR gene is a risk factor for nonsyndromic cleft lip and palate anomalies* // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 63, N 27 (Abstract).
7. *Methylenetetrahydrofolate reductase thermolabile variant and oral clefts* / J. L. Mills, P. N. Kirke, A. M. Molloy et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 86, N 1. — P. 71-74.
8. *Role of the C677T polymorphism at the MTHFR gene on risk to nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate: results from a case-control study in Brazil* / D. A. Gaspar, R. C. Pavanello, M. Zatz et al. // *Am. J. Med.*

*Genet.* — 1999. — Vol. 87, N 2. — P. 197-199.

9. *Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia* / W. Y. Wong, T. K. Eskes, A. M. Kuijpers-Jagtman et al. // *Teratology.* — 1999. — Vol. 60, N 5. — P. 253-257.

10. *Linkage analysis of three candidate regions of chromosome 1 in nonsyndromic familial orofacial cleft* / M. Martinelli, L. Scapoli, F. Pezzetti et al. // *Ann. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 65, N 5. — P. 465-471.

11. *Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate* / H. H. Ardinger, K. H. Buetow, G. I. Bell et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1989. — Vol. 45, N 3. — P. 348-353.

12. *Association between alleles of the transforming growth factor-alpha locus and the occurrence of cleft lip* / R. Sassani, S. P. Bartlett, H. Feng et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1993. — Vol. 45, N 5. — P. 565-569.

13. *Cleft lip with or without cleft palate: associations with transforming growth factor alpha and retinoic acid receptor loci* / G. Chenevix-Trench, K. Jones, A. C. Green et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 51, N 6. — P. 1377-1385.

14. *Confirmation of an association between RFLPs at the transforming growth factor-alpha locus and nonsyndromic cleft lip and palate* / S. E. Holder, G. M. Vintiner, B. Farren et al. // *J. Med. Genet.* — 1992. — Vol. 29, N 6. — P. 390-392.

15. *Further evidence for an association between genetic variation in transforming growth factor alpha and cleft lip and palate* / G. Chenevix-Trench, K. Jones, A. Green, N. Martin // *Am. J. Hum. Genet.* — 1991. — Vol. 48, N 5. — P. 1012-1013.

16. *Association between alleles of the transforming growth factor alpha locus and cleft lip and palate in the Chilean population* / L. Jara, R. Blanco, I. Chiffelle et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1995. — Vol. 57, N 4. — P. 548-551.

17. *Genetic variation in transforming growth factor alpha: possible association of BamHI polymorphism with bilateral sporadic cleft lip and palate* / C. Stoll, J. F. Qian, J. Feingold et al. // *Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 92, N 1. — P. 81-82.

18. *No evidence of linkage for cleft lip with or without cleft palate to a marker near the transforming growth factor alpha locus in two populations* / D. F. Wyszynski, N. Maestri, A. F. Lewanda et al. // *Hum. Hered.* — 1997. — Vol. 47, N 2. — P. 101-109.

19. *Field L. L., Ray A. K., Marazita M. L. Transforming growth factor al-*



pha: a modifying locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate? // *Eur. J. Hum. Genet.* — 1994. — Vol. 2, N 3. — P. 159-165.

20. *No evidence of linkage between the transforming growth factor-alpha gene in families with apparently autosomal dominant inheritance of cleft lip and palate* / G. M. Vintiner, S. E. Holder, R. M. Winter, S. Malcolm // *J. Med. Genet.* — 1992. — Vol. 29, N 6. — P. 393-397.

21. *Cleft lip and palate: no evidence of linkage to transforming growth factor alpha* / J. T. Hecht, Y. P. Wang, S. H. Blanton et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1991. — Vol. 49, N 3. — P. 682-686.

22. *Evidence of linkage to 6p23 and genetic heterogeneity in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate* / L. Scapoli, F. Pezzetti, F. Carinci et al. // *Genomics.* — 1997. — Vol. 43, N 2. — P. 216-220.

23. *Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: evidence of linkage to BCL3 in 17 multigenerational families* / J. Stein, J. B. Mulliken, S. Stal et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 57, N 2. — P. 257-272.

24. *Farrall M., Buetow K. H., Murray J. C. Resolving an apparent paradox concerning the role of TGFA in CL/P* // *Am. J. Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 52, N 2. — P. 434-437.

25. *Evidence, from family studies, for linkage disequilibrium between TGFA and a gene for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate* / H. Feng, R. Sassani, S. P. Bartlett et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1994. — Vol. 55, N 5. — P. 932-936.

26. *Mitchell L. E. Transforming growth factor alpha locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reappraisal* // *Genet. Epidemiol.* — 1997. — Vol. 14, N 3. — P. 231-240.

27. *Shaw G. M., Lammer E. J. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts* // *J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 134, N 3. — P. 298-303.

28. *Lack of linkage disequilibrium between transforming growth factor alpha Taq I polymorphism and cleft lip with or without cleft palate in families from Northeastern Italy* / L. Scapoli, F. Pezzetti, F. Carinci et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1998. — Vol. 75, N 2. — P. 203-206.

29. *A locus in 2p13-p14 (OFC2), in addition to that mapped in 6p23, is involved in nonsyndromic familial orofacial cleft malformation* / F. Pezzetti, L. Scapoli, M. Martinelli et al. // *Genomics.* — 1998. — Vol. 50, N 3. — P. 299-305.

30. *Association of transforming growth-factor alpha gene polymorphisms with nonsyndromic cleft palate only (CPO)* / R. Shiang, A. C. Lidral, H. H. Ardinger et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 53, N 4. — P. 836-843.

31. *Possible localization of a major gene for cleft lip and palate to 4q* / S. Beiraghi, T. Foroud, S. Diouhy et al. // *Clin. Genet.* — 1994. — Vol. 46, N 3. — P. 255-256.

32. *Mitchell L. E., Healey S. C., Chenevix-Trench G. Evidence for an association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and a gene located on the long arm of chromosome 4* // *Am. J. Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 57, N 5. — P. 1130-1136.

33. *Exclusion of linkage between cleft lip with or without cleft palate and markers on chromosomes 4 and 6* / S. H. Blanton, E. Crowder, S. Malcolm et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 58, N 1. — P. 239-241.

34. *Association of MSX1 and TGFB3 with nonsyndromic clefting in humans* / A. C. Lidral, P. A. Romitti, A. M. Barsart et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 63, N 2. — P. 557-568.

35. *Studies of the candidate genes TGFB2, MSX1, TGFA, and TGFB3 in the etiology of cleft lip and palate in the Philippines* / A. C. Lidral, J. C. Murray, K. H. Buetow et al. // *Cleft Palate Craniofac J.* — 1997. — Vol. 34, N 1. — P. 1-6.

36. *Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts* / P. A. Romitti, A. C. Lidral, R. G. Munger et al. // *Teratology.* — 1999. — Vol. 59, N 1. — P. 39-50.

37. *MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans* / M. J. van den Boogaard, M. Dorland, F. A. Beemer, H. K. van Amstel // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 24, N 4. — P. 342-343.

38. *Vastardis H., Karinbux N., Gutha S. A human MSX1 homeodomain missense mutation cause selective tooth agenesis* // *Nat. Genet.* — 1996. — Vol. 13. — P. 417-421.

39. *Ranta R. A review of tooth formation in children with cleft lip/palate* // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* — 1986. — Vol. 90, N 1. — P. 11-18.

40. *Association of autosomal dominant cleft lip and palate and translocation 6p23;9q22.3* / D. Donnai, L. J. Heather, P. Sinclair et al. // *Clin. Dysmorphol.* — 1992. — Vol. 1, N 2. — P. 89-97.

41. *Terminal deletion 6p23: a case report* / M. H. Kormann-Bortolotto, L. M. Farah, D. Soares et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1990. — Vol. 37, N 4. — P. 475-477.

42. *Evidence of a locus for orofacial clefting on human chromosome 6p24 and STS content map of the region* / A. F. Davies, R. J. Stephens, M. G. Olavesen et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 1995. — Vol. 4, N 1. — P. 121-128.

43. *Watanabe T., Ohishi M., Tashiro H. Population and family studies of HLA in Japanese with cleft lip and cleft palate* // *Cleft Palate J.* — 1984. — Vol. 21, N 4. — P. 293-300.

44. *Segregation of HLA in sibs with cleft lip or cleft lip and palate: evidence against genetic linkage* / D. C. van Dyk, A. S. Goldman, R. S. Spielman et al. // *Cleft Palate J.* — 1980. — Vol. 17, N 3. — P. 189-193.

45. *Mehra S., Verma I. C. Ecogenetics of congenital craniofacial malformation. International Committee on the Human Genome* // *Am. J. Hum. Genet.* — 1991. — Vol. 49, N 1 (Abstract). — P. 150.

46. *Exclusion of candidate genes from a role in cleft lip with or without cleft palate: linkage and association studies* / G. M. Vintiner, K. K. Lo, S. E. Holder et al. // *J. Med. Genet.* — 1993. — Vol. 30, N 9. — P. 773-778.

47. *Nonsyndromic cleft lip and palate: no evidence of linkage to HLA or factor 13A* / J. T. Hecht, Y. Wang, B. Connor et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 52, N 6. — P. 1230-1233.

48. *Nonsyndromic cleft lip and palate: evidence of linkage to a microsatellite marker on 6p23* / F. Carinci, F. Pezzetti, L. Scapoli et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 56, N 1. — P. 337-339.

49. *Linkage analysis of candidate endothelin pathway genes in nonsyndromic familial orofacial cleft* / F. Pezzetti, L. Scapoli, M. Martinelli et al. // *Ann. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 64, N 4. — P. 341-347.

50. *Schultz R. E., McColley A., Murray J. C. Screening endothelin-1 by SSCP analysis for mutations associated with nonsyndromic cleft lip and palate in individuals of Filippino origin* // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 65, N 1 (Abstract). — P. 444.

51. *Mutation of PVRL1 is associated with sporadic, non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela* / M. A. Sozen, K. Suzuki, M. M. Tolarova et al. // *Nat. Genet.* — 2001. — Vol. 29, N 2. — P. 141-142.

52. *Mutations of PVRL1, encoding a cell-cell adhesion molecule/herpes-*



virus receptor, in cleft lip/palate-ectodermal dysplasia / K. Suzuki, D. Hu, T. Bustos et al. // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 25, N 4. — P. 427-430.

53. *Application* of transmission disequilibrium tests to nonsyndromic oral clefts: including candidate genes and environmental exposures in the models / N. E. Maestri, T. H. Beaty, J. Hetmanski et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1997. — Vol. 73, N 3. — P. 337-344.

54. *Linkage* disequilibrium between GABRB3 gene and nonsyndromic familial cleft lip with or without cleft palate / L. Scapoli, M. Martinelli, F. Pezzetti et al. // *Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 110, N 1. — P. 15-20.

55. *Further* evidence of a relationship between the retinoic acid receptor alpha locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (CL +/- P) / D. Shaw, A. Ray, M. Marazita, L. Field // *Am. J. Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 53, N 5. — P. 1156-1157.

56. *Stein J. D., Hecht J. T., Blanton S. H.* Exclusion of retinoic acid receptor and a cartilage matrix protein in non-syndromic CL(P) families // *J. Med. Genet.* — 1995. — Vol. 32, N 1. — P. 78.

57. *Mitchell L. E.* Interpreting the evidence for an association between the retinoic acid receptor locus and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate // *J. Med. Genet.* — 1994. — Vol. 31, N 5. — P. 425.

58. *Nonsyndromic* cleft lip with or without cleft palate: erratum / C. Amos, J. Stein, J. B. Mulliken et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 59, N 3. — P. 744.

59. *Evidence* for an association between markers on chromosome 19q and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in two groups of multiplex families / D. F. Wyszynski,

N. Maestri, I. McIntosh et al. // *Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 99, N 1. — P. 22-26.

60. *Amos C., Gasser D., Hecht J. T.* Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: new BCL3 information // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 59, N 3. — P. 743-744.

61. *Suggestive* linkage between markers on chromosome 19q13.2 and nonsyndromic orofacial cleft malformation / M. Martinelli, L. Scapoli, F. Pezzetti et al. // *Genomics.* — 1998. — Vol. 51, N 2. — P. 177-181.

62. *Linkage* of an X-chromosome cleft palate gene / G. E. Moore, A. Ivens, J. Chambers et al. // *Nature.* — 1987. — Vol. 326, N 6108. — P. 91-92.

63. *Refined* mapping and YAC contig construction of the X-linked cleft palate and ankyloglossia locus (CPX) including the proximal X-Y homology breakpoint within Xq21.3 / S. A. Forbes, L. Brennan, M. Richardson et al. // *Genomics.* — 1996. — Vol. 31, N 1. — P. 36-43.

64. *Refinement* of the X-linked cleft palate and ankyloglossia (CPX) localisation by genetic mapping in an Icelandic kindred / S. A. Forbes, M. Richardson, L. Brennan et al. // *Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 95, N 3. — P. 342-346.

65. *Linkage* analysis of X-linked cleft palate and ankyloglossia in Manitoba Mennonite and British Columbia Native kindreds / S. M. Gorski, K. J. Adams, P. H. Birch et al. // *Hum. Genet.* — 1994. — Vol. 94, N 2. — P. 141-148.

66. *The localization* of a gene causing X-linked cleft palate and ankyloglossia (CPX) in an Icelandic kindred is between DXS326 and DXYS1X / P. Stanier, S. A. Forbes, A. Arnason et al. // *Genomics.* — 1993. — Vol. 17, N 3. — P. 549-555.

67. *The gene* responsible for X-linked cleft palate (CPX) in a British Columbia native kindred is localized between PGK1 and DXYS1 / S. M. Gorski, K. J. Adams, P. H. Birch et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 50, N 5. — P. 1129-1136.

68. *The T-box* transcription factor gene TBX22 is mutated in X-linked cleft palate and ankyloglossia / C. Braybrook, K. Doudney, A. C. Marcano et al. // *Nat. Genet.* — 2001. — Vol. 29, N 2. — P. 179-183.

69. *Brinkley L. L., Morris-Wiman J.* Effects of chlorcyclizine-induced glycosaminoglycan alterations on patterns of hyaluronate distribution during morphogenesis of the mouse secondary palate // *Development.* — 1987. — Vol. 100, N 4. — P. 637-640.

70. *Ferguson M. W.* Palate development // *Development.* — 1988. — Vol. 103 Suppl. — P. 41-60.

71. *Riessen R., Isner J., Blessing E.* Regional differences in the distribution of the proteoglycans, biglycan and decorin in the extracellular matrix of atherosclerotic and stenotic human coronary arteries // *Am. J. Pathol.* — 1994. — Vol. 144. — P. 962-974.

72. *Qiu C., Ferguson M.* The distribution of PDGFs and PDGF-receptors during murine secondary palate development // *J. Anat.* — 1995. — Vol. 186. — P. 17-29.

73. *Diphenylhydantoin* affects glycosaminoglycans and collagen production by human fibroblasts from cleft palate patients / G. Bosi, R. Evangelisti, V. Valeno et al. // *J. Dent. Res.* — 1998. — Vol. 77, N 8. — P. 1613-1621.

74. *TGFbeta* isoforms and decorin gene expression are modified in fibroblasts obtained from non-syndromic cleft lip and palate subjects / M. Bodo, T. Baroni, F. Carinci et al. // *J. Dent. Res.* — 1999. — Vol. 78, N 12. — P. 1783-1790.





УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, Н. В. Кресюн

## ВИВЧЕННЯ ПРОТИАРИТМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН — ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТІВ ГЕРМАНІЮ Повідомлення 2

Одеський державний медичний університет

У попередній роботі [1] було показано, що дифосфонати германію з ніотиновою кислотою та нікотинамідом (МІГУ-4 і 5) практично не впливають на зміну максимально відтвореної частоти скорочення папілярного м'яза серця морської свинки, тобто не мають виразної антиаритмічної дії. На відміну від них дифосфонат германію з магнієм (МІГУ-6) виявив виразну протиаритмічну активність, що було доведено за допомогою методики MFF [2]. Проте з початком зміни форми скорочень при збільшенні частоти зовнішніх стимулювальних імпульсів оцінка тривалості періоду рефрактерності за  $\tau_1$  і  $\tau_2$  не є достатньою для підтвердження антиаритмічної дії БАР. Тому в даному дослідженні для подальшого вивчення активності МІГУ-6 нами було використано динаміку змін співвідношення A2/A1, а саме вплив сполуки на процеси реполяризації. Водночас оцінювали дію дифосфонату германію з магнієм у зростаючих концентраціях на міогенний автоматизм за допомогою реєстрації серії скорочень ворітної вени щурів.

### Матеріали та методи дослідження

На додаток до описаного у першому повідомленні [1] слід зауважити, що експерименти на препаратах ворітної вени щурів лінії Вістар масою 180–220 г виконувалися при 35 °С у модифікованому розчині Кребса такого складу в концентраціях у мілімолях на літр (мМ/л): NaCl — 133; KCl — 4,7; NaHCO<sub>3</sub> — 16,3; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,38; CaCl<sub>2</sub> — 2,5; MgCl<sub>2</sub> — 1,2; глюкоза — 7,8; рН розчину — 7,4. Для виготовлення гіперкалієвого (60 мМ/л) розчину відповідну кількість іонів Na<sup>+</sup> замінювали на іони K<sup>+</sup>. Препарати ворітної вени завдовжки від 4 до 6 мм і масою 2–3,5 мг поміщали у проточну комірку. Реєстрацію скорочень ворітної вени здійснювали самописцем LKB-120 у прямокутній системі координат.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показали, що при збільшенні частоти стимуляції інтактного міокарда співвідношення A2/A1 зменшується, про що свідчать дані, наве-

дені на рис. 1. Так, збільшення частоти з 5 до 7 Гц привело до зменшення цього співвідношення на 34 % (P<0,05). Зменшення коефіцієнта співвідношення A2/A1 свідчить про вирівнювання амплітуди скорочення незавершеної фази реполяризації до завершеної. Перфузія ізольованої смужки розчином Тіроде з додаванням МІГУ-6 у концентрації 10<sup>-6</sup> М/л приводила до більш швидкого і більш вираженого зменшення співвідношення A2/A1 (рис. 2), яке при збільшенні частоти стимуляції лише на 1 Гц (з 5 до 6 Гц) становило 77,5 % (22,5 % порівняно з 9,4 % при стимуляції інтактного міокарда). При збільшенні частоти стимуляції до 7 Гц, яке відбувається за «повноцінним», скорочення не відтворюється. Проте збільшення концентрації досліджуваної сполуки до 10<sup>-5</sup> М/л приводило до зміни реакції міокарда на частоту стимуляції (рис. 3). Хоча швидкість зміни співвідношення A2/A1 залишається достатньо високою, показник цієї величини не досягає рівня контролю. Водночас при частоті стимуляції 7 Гц відновлюється відтворення скоро-



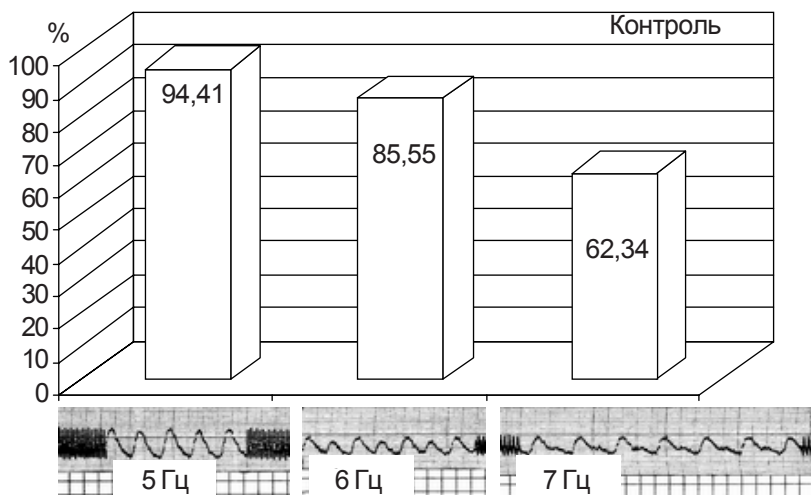


Рис. 1. Зміни співвідношення A2/A1 при збільшенні частоти стимуляції інтактного папілярного м'яза морської свинки при перфузії розчином Тіроде

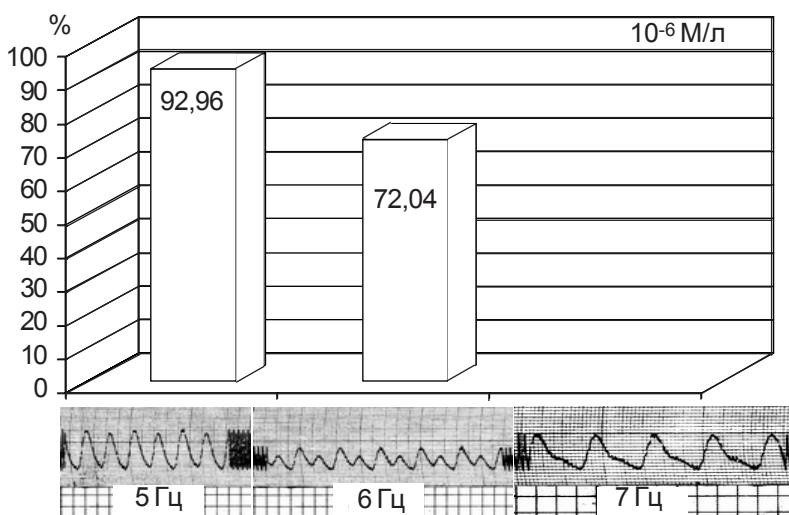


Рис. 2. Зміни співвідношення A2/A1 при збільшенні частоти стимуляції папілярного м'яза морської свинки при перфузії розчином Тіроде з додаванням МІГУ-6 у концентрації 10<sup>-6</sup> М/л

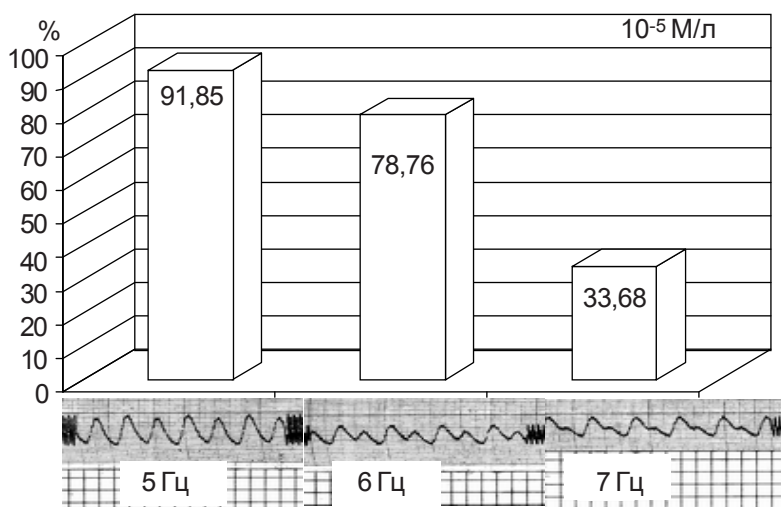


Рис. 3. Зміни співвідношення A2/A1 при збільшенні частоти стимуляції папілярного м'яза морської свинки при перфузії розчином Тіроде з додаванням МІГУ-6 у концентрації 10<sup>-5</sup> М/л

чення м'яза, яке настає за черговим «нормальним» скороченням.

При підвищенні концентрації МІГУ-6 до 10<sup>-4</sup> М/л співвідношення «повноцінного» і наступного скорочень зростає за рахунок зменшення амплітуди першого. Цей факт можна пояснити тим, що перше скорочення, з більшою амплітудою (A1), є неповноцінним, тобто розвивається при потраплянні імпульсу стимуляції на нереполаризований м'яз. Підтвердженням цього служить підйом базової лінії.

Отже, МІГУ-6 у концентрації 10<sup>-6</sup> і 10<sup>-5</sup> М/л в умовах даного експерименту виявляє виражену антиаритмічну активність і може служити для розробки нового протиаритмічного засобу.

Для дослідження можливого впливу МІГУ-6 на механізми генерації міогенного автоматизму нами використано ворітну вену щурів — об'єкт, який має спонтанну міогенну активність. Величина загального периферичного опору в системі кровопостачання, як відомо, залежить від тонуся так званих судин опору, головним чином артеріол і маленьких артерій діаметром менше 200 мкм. Цим судинам притаманний міогенний автоматизм, тобто спонтанна електрична і механічна активність у вигляді потенціалу дії (ПД) і фазних скорочень відповідно. Через малі розміри цих судин виникають неабиякі труднощі методичного характеру при дослідженні, для подолання яких запропоновано використовувати як модель гладком'язового компонента (ГМК) спонтанно активні резистивні судини поздовжнього шару гладком'язової оболонки ворітної вени [3–5]. Обґрунтуванню даного методу присвячена робота [6].

М'язова оболонка ворітної вени щура складається з поздовжнього і циркулярного прошарків завтовшки 60 і 15 мкм відповідно. Підтверджує на-



явність спонтанної активності міогенної природи у ГМК ворітної вени те, що вона не зникає після блокади альфа- і бета-адренорецепторів і хронічної денервації ворітної вени. Спонтанна ритмічна активність ворітної вени підтримується в експериментальних умовах *in vitro* протягом кількох годин без суттєвих змін, адекватно реагує на вплив (механічний, електричний, медикаментозний) і швидко відновлюється після нього.

Щільність і топографія іннервації ГМК ворітної вени та дрібних резистивних судин багато в чому подібні. Вони мають майже однакові за шириною синаптичні щілини; створена в них концентрація медіатора і механізми його ін активації також аналогічні. Гладком'язові волокна судин цих типів характеризуються однаковою чутливістю до розтягування (тобто відповідають активною міогенною реакцією) та зменшення позаклітинної концентрації іонів  $Ca^{2+}$  [6]. Без сумніву, доти, доки технічні та методичні перешкоди у вивченні ГМК резистивних судин маленького діаметра не буде усунуто, ГМК ворітної вени ще довго служитиме об'єктивною й адекватною моделлю ГМК спонтанно активних резистивних судин. Слід пригадати, що саме на ранніх етапах еволюції у круглоротих риб «Міксин» під печінкою розташовувалося так зване «печінкове серце», яке виконувало функцію насоса кровообігу. В подальшому в процесі еволюції цей орган трансформувалася у ворітну вену.

Для оцінки дії МІГУ-6 на міогенний автоматизм реєстрували серію скорочень ворітної вени щура при дії зростаючих концентрацій речовини. Тривалість запису кожної серії дорівнювала 560 с. Одержані дані обробляли з використанням одиничного аналізу Фур'є, який дозволяє виділити частоти основних міогенних пейсмей-

керних процесів. Результати цієї серії експериментів порівнювалися з аналогічними при запису скорочень *Venae Portae* у нормальному розчині Кребса.

Як свідчать результати аналізу, в діапазоні від 1 до 6 скорочень за хвилину, існують джерела кількох коливальних процесів із різними частотами коливань, які роблять приблизно однаковий внесок у загальну картину скорочення (рис. 4). Під впливом МІГУ-6 у концентрації  $10^{-6}$  М/л починає проявлятися і домінувати основна частота скорочень (при-

близно 3,23 скорочень за хвилину), але при цьому залишаються й додаткові «гармоніки», які беруть менш важливу участь у загальному автоколивальному процесі (рис. 5). Найбільш виразно дія БАР проявлялася у концентрації  $10^{-5}$  М/л. При цьому переважала одна основна частота скорочень, що приблизно дорівнювала 3,13 скорочень за хвилину (рис. 6). Водночас слід відмітити зниження показника основної частоти коливань і збільшення його розмаху при зростанні концентрації сполуки.

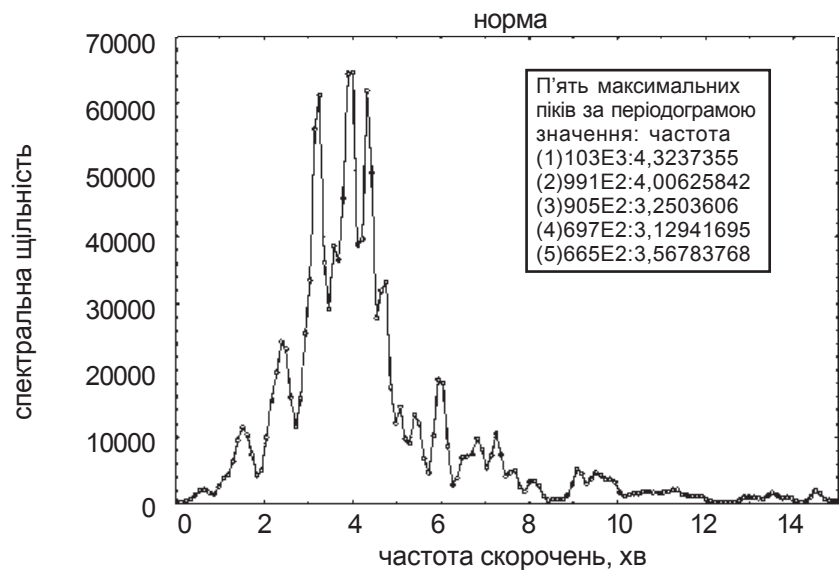


Рис. 4. Спектрограма серії скорочень ворітної вени в розчині Кребса  
Примітка. На рис. 4–7 тривалість запису 560 с.

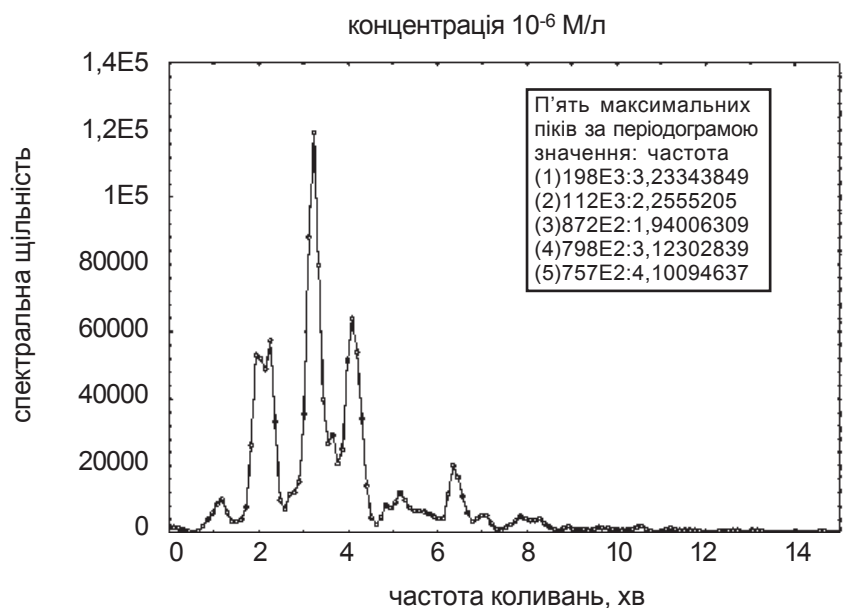


Рис. 5. Спектрограма серії скорочень ворітної вени в розчині Кребса з додаванням МІГУ-6 у концентрації  $10^{-6}$  М/л



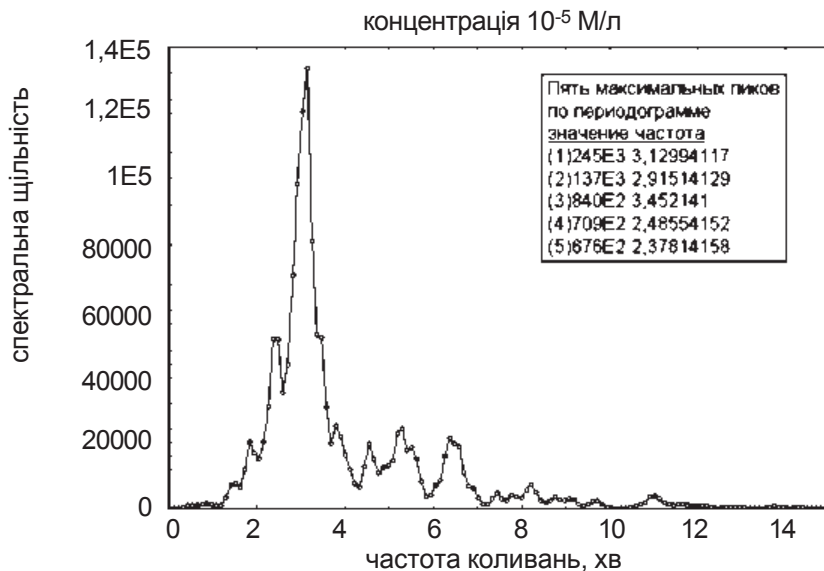


Рис. 6. Спектрограма серії скорочень ворітної вени в розчині Кребса з додаванням МІГУ-6 у концентрації  $10^{-5}$  М/л

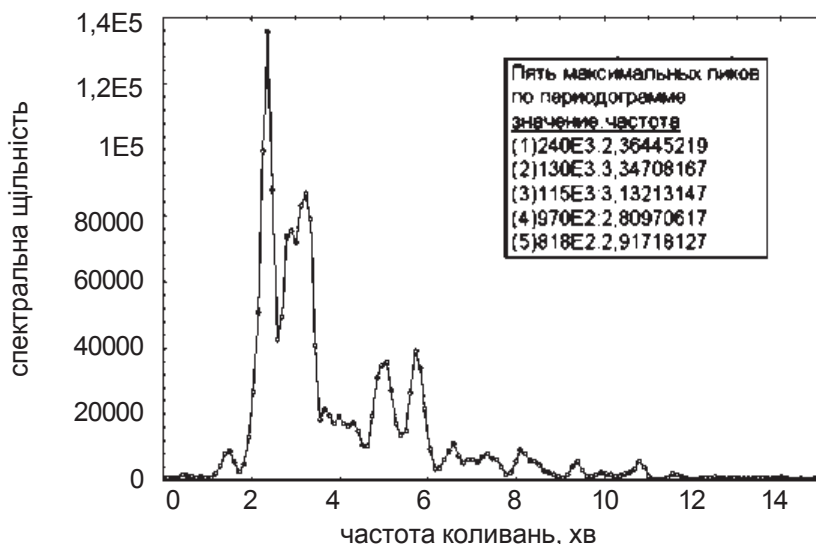


Рис. 7. Спектрограма серії скорочень ворітної вени в розчині Кребса з додаванням МІГУ-6 у концентрації  $10^{-4}$  М/л

Проте трохи несподіваною була дія МІГУ-6 у концентрації  $10^{-4}$  М/л (рис. 7). Хоча показник основної частоти коливань також знижувався, сумарний її внесок в інтегроване скорочення незначно зменшився за рахунок появи кількох доволі суттєвих джерел коливань із більш високими частотами. Однак, аналізуючи дію БАР на міокард у даній концентрації (збільшення співвідношення  $A2/A1$  за рахунок зменшення  $A1$  як результату неповної реполяризації), можна припустити, що за такої концентрації МІГУ-6 починає проявлятися

небажана дія, характер якої потребує подальшого дослідження.

### Висновки

1. Зменшення коефіцієнта співвідношення  $A2/A1$  свідчить про вирівнювання амплітуди скорочення незавершеної фази реполяризації до завершеної.

2. Перфузія ізольованої смужки папілярного м'яза розчином Тіроде з додаванням МІГУ-6 у концентрації  $10^{-6}$  М/л спричинює більш швидке і більш виражене зменшення співвідношення  $A2/A1$ . При збіль-

шенні частоти стимуляції до 7 Гц скорочення, наступне за «повноцінним», не відтворюється.

3. Збільшення концентрації досліджуваної сполуки до  $10^{-5}$  М/л приводить до зміни реакції міокарда на частоту стимуляції. Незважаючи на те, що швидкість зміни співвідношення  $A2/A1$  залишається достатньо високою, її значення не досягає рівня контролю.

4. Підвищення концентрації МІГУ-6 до  $10^{-4}$  М/л приводить до зростання співвідношення  $A2/A1$  (тобто «повноцінного» і наступного) за рахунок зменшення амплітуди першого. Цей факт пояснюється тим, що перше скорочення м'яза (з більшою амплітудою  $A1$ ) є неповноцінним, тобто розвивається при потраплянні імпульсу стимуляції на все ще нереполаризований м'яз. Отже, МІГУ-6 виявляє виражену антиаритмічну активність, яка ґрунтується на здатності збільшувати період реполяризації міокарда, при цьому оптимальними концентраціями є  $10^{-6}$ – $10^{-5}$  М/л.

5. Вивчення впливу МІГУ-6 на міогенний автоматизм за допомогою реєстрації серії скорочень ворітної вени щурів показало, що даній сполуці притаманна властивість впливати на пейсмеркерську активність, тобто на активність водія ритму в гладких м'язах ворітної вени. Цей вплив проявляється синхронізацією ритму вторинних водіїв з ритмом основної частоти, що виражається нормалізацією ритму скорочень.

6. В умовах даного експерименту МІГУ-6 у концентраціях  $10^{-6}$ – $10^{-5}$  М/л має виразну протиаритмічну активність, її можна вважати потенційним кандидатом для розробки нового антиаритмічного засобу.

7. Для того щоб з повною впевненістю інтерполювати одержані дані на пейсмеркерську активність інтактного серця (тобто *in situ*) потрібно провести додаткові експерименталь-





ні дослідження. На нашу думку, такими можуть бути дослідження біофізичних властивостей мембран кардіоміоцитів, впливу на відповідні іонні канали тощо.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Годован В. В., Кресюн Н. В. Вивчення протиаритмічних властивостей БАР — похідних дифосфонатів германію. Повідомлення 1. // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 6. — С. 22-25.

2. *Observation on models used for the evaluation of antiarrhythmic drugs* / T. Baum, K. K. Eckfeld, A. T. Shropshire et al. // *Archives of International Pharmacodynamics*. — 1971. — Vol. 193. — P. 149-170.

3. *Johansson B., Ljung B. Sympathetic control of rhythmically active vascular smooth muscle as studies by nerve-muscle preparation of portal vein* // *Acta physiol. Scand.* — 1967. — Vol. 70, N 2. — P. 299-311.

4. *Hellstrand P., Johansson B., Norberg K. Mechanical, electrical and*

*biochemical effects of hypoxia and substrate removal on spontaneously active vascular smooth muscle* // *Acta physiol. Scand.* — 1977. — Vol. 100, N 1. — P. 69-83.

5. *Arner A. Energy turnover and mechanical properties of smooth muscle* // *Acta physiol. Scand.* — 1982. — Suppl. 505. — P. 62.

6. *Pegram B. L. The portal vein as a model for resistance vessels. Vascular neuroeffector mechanisms.* — N. Y.: Raven, 1980. — P. 231.

УДК 577.3

А. П. Енглезі

## ВПЛИВ МАГНІТНИХ ПОЛІВ НА ІОННИЙ БАЛАНС ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ УШКОДЖЕННІ

НДІ ТО Донецького державного медичного університету,  
Донецький національний університет

Останнім часом у нейробиології збільшується інтерес до слабких низькочастотних змінних магнітних полів (ЗМП) як терапевтичного засобу. Це зумовлено кількома причинами. Застосування ЗМП є неінвазивним засобом, а отже, не завдає додаткової травми, як, наприклад, вживлення електродів при електростимуляції. Воно не викликає больових відчуттів і його дію можна локалізувати в обмеженій ділянці та за обсягом. Основними методами магнітної стимуляції в нейробиології є транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) і магнітосудорожна терапія (МСТ). Ефект ТМС ґрунтується на здатності електричних сигналів різної частоти спричинювати тривалу депресію або потенціацію нейронів [1]. Це робить ТМС досить привабливим методом для корегування динамічних перебудов, механізмів навчання та

пам'яті, для зміцнення активності в альтернативні нейронні сітки.

Разом із тим змінні магнітні поля меншої напруженості, ніж застосовувані в ТМС (близько 1,5 кЕ), мають біологічні ефекти, які можуть виявитися корисними в боротьбі з розвитком патологічних процесів при ушкодженні головного мозку, коли порушується водно-електролітний обмін. Вторинні патологічні процеси при черепно-мозкових травмах (ЧМТ) полягають у зростанні концентрації кальцію, тромбоксанів, простагландинів тощо [2; 3]. У зв'язку з цим, одним із найважливіших напрямків пошуку засобів зниження тяжкості патології в травмованій нервовій тканині є розробка методів корегування концентрації кальцію в ній. Ця обставина зумовлює наш інтерес до електричних і електромагнітних полів (ЕП та ЕМП), оскільки їх пер-

винну дію на біосистеми пов'язують із впливом на транспорт кальцію та інших іонів через клітинні мембрани.

### Теоретичні та експериментальні передумови застосування низькочастотної магнітної стимуляції при травмах нервової тканини

Вплив змінних електромагнітних полів на проникність мембран клітин досліджено як теоретично, так й експериментально. У [4] на стандартній математичній моделі мембрани показано, що зовнішнє змінне електричне поле може викликати зміну провідності іонних каналів, але тільки в тому разі, якщо частота прикладеного поля є близькою до деякої власної частоти. В інших теоретичних роботах [5; 6] дослідили зміну швидкості потоку кальцію через мембранні канали великих сферичних і



втягнених клітин при експозиції в змінних електричному та магнітному полі. Показано, що порогові величини полів з частотою 50 Гц лежать у межах одиниць—десятьків ерстед. Оригінальний механізм впливу ЗМП на іонну проникність клітинних мембран запропонований у [7]. Показано, що за певних співвідношень між частотою й амплітудою зовнішнього ЗМП може відбуватися параметричне збільшення амплітуди коливань іонів і, відповідно, іонної проникності. У працях В. В. Ледньова (наприклад, [8]) запропоновано формули для визначення амплітуд і частот постійного та змінного магнітних полів, що відповідають магнітному параметричному резонансу іонів, зв'язаних з білками, наприклад кальмодуліном.

Деякою мірою теоретичні прогнози підтверджуються експериментальними дослідженнями, але тим же часом можуть й заперечувати їх. Так, використовуючи "patch clamp"-техніку, японські автори [9] дослідили дифузію іонів кальцію через окремий іонний канал при дії комбінованих постійного та змінного магнітного полів, настроєних на параметричний резонанс кальцію в кальмодуліні згідно з теоретичною моделлю [8]. Однак під час експерименту не вдалося зафіксувати будь-які зміни, хоча сумнівів у справності й високій чутливості техніки не було. У роботі інших авторів [10] досліджено вплив імпульсного електромагнітного поля (ЕМП) з частотою 50 Гц та індукцією 3 мТл на динаміку кальцію в клітинах астроцитом людини. Попереднє хімічне (фосфор (1,2 мкМ) або кофеїн (20 мМ)) ушкодження клітин призводило до неабиякого збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Після впливу полем концентрація основного кальцію в клітинах зростає, при сумісній дії з кофеїном спостерігали анало-

гічний ефект. Після попереднього ушкодження клітин тільки фосфором або фосфором разом із кофеїном дія ЕМП призводила до зменшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Для оцінки впливу ЕМП на мембрану, клітини, ушкоджені фосфором, поміщали у вільний від кальцію розчин на час, за який поза полем концентрація кальцію всередині клітини не змінюється. Експеримент проведено без і при додаванні кофеїну. Виявлено зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію. При цьому ЕМП не мало впливу на клітинну проліферацію або загибель клітин, що залишалися незмінними після експозиції.

У роботі [11] вивчали вплив ЗМП 60 Гц на зміну внутрішньоклітинного рівня кальцію у хроматинних клітинах бичачих надниркових залоз. Спостереження за станом кальцію проводили методом флуоресценції на клітинах з уведеним кальцієвим індикатором fluo-4 у період експозиції у магнітному полі з індукцією 0,01; 0,1; 1,0; 1,4; 2,0 мТл. При порівнянні кількості та типів переміщення кальцію в досліді й контрольних групах вірогідних різниць не відзначено. У перший з восьми днів культивування виявлено вірогідну різницю кількості відповідей клітин на додавання антагоніста нікотинхолінергічних рецепторів — диметилфенілпіперазину — між дослідними групами (1 і 2 мТл), а також між ними та обома контрольними. Вірогідні різниці за кількістю відповідей на додавання KCl у деполяризуючій концентрації не виявлено. Отже, кальцій у бичачих хроматинних клітинах надниркових залоз виявився не сприйнятливим до дії поля, проте нікотинові рецептори плазматичної мембрани можуть відчувати його вплив.

У роботі [12] виявлено вплив КМП ( $H_0=27-37$  мкТл;  $H_A=13-114$  мкТл і  $f=7-72$  Гц) на транспорт кальцію з використанням

високоочищених везикулярних мембран. На підставі результатів експериментів стверджується, що при певному поєднанні постійне й змінне поля прямо впливають на мембранний білок у кальцієвому каналі мембрани. Автори [13] встановили, що експозиція в ЗМП 50 Гц 50 мкТл і статичному МП (57 і 15 мкТл вертикальна й горизонтальна складові відповідно) призводить до стійкого збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію в пітуїтарних клітинах щурів: з початкового рівня ( $185\pm 4$ ) нМ до ( $326\pm 41$ ) нМ. При цьому 29 % від усіх клітин мали концентрацію більше 300 нМ і були ідентифіковані як лакотропи. Зростання концентрації кальцію для більшості клітин відбувалося за рахунок його дифузії через електрозалежні дигідропіридин-чутливі кальцієві канали, інгібовані PN 200-110. У додаткових експериментах показано, що варіації кальцієвого балансу лакотропів були пов'язані з погіршенням деяких мітохондріальних процесів. У [14] відзначено зменшення осциляції кальцію в людських лейкоцитних Т-клітинах під впливом ЗМП з частотою 50 Гц і  $10\cdot 10^{-3}$  Гц. У [15] показано, що калієвий канал є сприйнятливим до взаємодії ЗМП з  $f=50$  Гц різної напруженості.

Авторами [16] досліджено вплив електричного поля (60 Гц, 6 або 60 мкВ/см<sup>2</sup>, експозиція 30 хв або 24 год) на рівень кальцію в цитозолі спленоцитів, стимульованих конканаваліном-А або фітохемаглютиніном. Загибель клітин знизилася на 2 %. Вплив лише ЕП 6 мкВ/см<sup>2</sup> не спричинив зміни рівня кальцію, але при поєднанні із лецитином дії спостерігалось значне збільшення рівня цитозольного кальцію в клітинах. Іншими авторами [17] отримано схожі результати — комбіновані магнітні поля, що формально відповідають кальцій-іонному резонансу, не



мали самостійного ефекту зміни цитозольної кальцієвої концентрації. Однак ефект з'являється в присутності сірки.

Помітний вплив ЗМП має на водно-сольовий обмін у мишей [18; 19]. В умовах дії поля (6,5 Гц і 8 Гц, ~60 Е) змінюється низка пов'язаних із властивостями мембран показників функціональної активності клітин крові людини й тварин — статистично значуще збільшується концентрація малонового діальдегіду, знижуються осмотична резистентність еритроцитів і вихід білка до інкубаційного середовища. Пригнічується фагоцитарна активність лейкоцитів [20; 21]. Відомо, що змінні ( $f=1,5-50$  Гц) магнітне поле (60 Е) й електричні струми (10 мА) змінюють проникність клітинних мембран рослин для іонів важких металів [22–25].

У світлі вищесказаного цікавими є висновки авторів [26]: на основі результатів досліджень (ІЧ-спектроскопії) стани мембранних білкових структур при впливі ЗМП (50 Гц, 41,7–43,6 мТл) встановлено, що магнітне поле має зворотний вплив на згин N-H зв'язку й розтягуючі коливання C-N зв'язку в пептидних ланцюгах, а також змінює вторинну структуру в білках клітинних мембран. Отже, дослідження можливості застосування низько-частотних ЗМП з метою корегування іонного балансу в нервовій тканині видаються досить перспективними.

#### **Катіонний баланс головного мозку при експериментальній ЧМТ та експозиції в ЗМП**

Перед обговоренням результатів впливу ЗМП на травмовану нервову тканину розглянемо характер змін іонного балансу при ушкодженні головного мозку (5-та доба експериментальної ЧМТ) у мишей [27–30]. Зазначимо, що при травмі відбуваються неабиякі

різноспрямовані зміни концентрації іонів магнію та кальцію. Одночасно нервова тканина не позбувається й не накопичує іонів натрію та калію, незмінним є й загальний вміст основних катіонів ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ). При збільшенні  $[Ca^{2+}]$  така сталість зумовлена компенсованим зниженням його природного антагоніста [2] у клітині —  $[Mg^{2+}]$ . Як наслідок, у травмованому мозку відбуваються зміни деяких співвідношень іонів, наприклад, фізіологічно важливого  $[Mg^{2+}]/[Ca^{2+}]$ , а також їхньої частки в сумарному вмісті основних іонів.

З аналізованих показників для нас найважливішими є ті, що відображають вміст магнію, а особливо кальцію, оскільки саме  $Ca^{2+}$  більшою мірою визначає розвиток патологічних процесів при ушкодженні головного мозку [2; 3]. Однак через відсутність точного теоретичного опису механізму впливу полів на молекулярні процеси клітини й однозначних експериментальних даних необхідно встановити дослідним шляхом найбільш ефективні параметри для застосування в магнітотерапії травмованого мозку.

Згідно з моделлю Вівера [5; 6], для полів із частотою близько 50 Гц біологічно ефективні напруженості визначаються розмірами та формою клітини й мають порядок одиниць–десятків ерстед. Крім того, не слід відкидати можливої ефективності полів із частотами, що трохи відрізняються від 50 або 60 Гц, наприклад, частотами геомагнітних мікропульсацій, резонансу Шумана та ін., поширених у біосфері, і які, без сумніву, несуть інформаційні функції при взаємодії з біосистемами. Виходячи з цього, нами було досліджено ефект ЗМП (30 Е) у діапазоні 1,5–50 Гц при впливі протягом 5 діб (по 30 хв/добу) на інтактних і травмованих тваринах. Спрямованість ефекту практично в усіх випадках вияви-

лася однаковою. Реакція інтактної нервової тканини на ЕМП виражається зміною середніх показників іонного балансу на десятки відсотків від контрольних величин і для деяких показників при певних частотах сягає 100 %. У першу чергу, це стосується співвідношення  $[Mg^{2+}]/[Ca^{2+}]$ . Натрій і калій, як і за ЧМТ, виявилися практично незмінними. Найменший ефект у цьому експерименті мало ЕМП з частотою 8 Гц, за всіма показниками вірогідних різниць від контрольних даних немає.

Цікаво, що при частотах понад 8 Гц ефект (зростання  $[Mg^{2+}]$  або зниження  $[Ca^{2+}]$ ) збільшується. Лінійна залежність від частоти (близько 50 Гц) передбачається теоретичними [5; 6] моделями. Суттєвим є також те, що процеси зростання  $[Mg^{2+}]$  та зниження  $[Ca^{2+}]$  знаходяться в протифазі — коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона  $r < -0,8$ . Максимальну ефективність мають частоти 1,5 Гц і від 16 до 50 Гц. Однак при 32 Гц варіація вмісту магнію є вищою, ніж при решті частот. Характер частотних залежностей концентрацій іонів калію та натрію в цілому відповідають залежностям для двовалентних катіонів, що, напевно, відображає скоординованість процесів транспорту різних іонів під впливом поля.

#### **Висновки**

1. Основні порушення катіонного балансу у головному мозку мишей при експериментальній ЧМТ полягають у зниженні вмісту в ній іонів магнію та збільшенні вмісту іонів кальцію.

2. Експозиція (5 діб по 30 хв на добу) мишей з інтактним головним мозком у змінних магнітних полях (30 Е) з частотами від 1,5 до 50 Гц приводить до збільшення співвідношення  $[Mg^{2+}]/[Ca^{2+}]$ .

3. Вплив ЗМП на мишей із травмованим мозком також призводить до зниження маг-



ній-кальцієвого співвідношення при частотах 1,5 Гц і від 16 до 50 Гц.

Висловлюємо подяку доценту кафедри біофізики Нецветову Максиму Вікторовичу за спільну роботу при підготовці статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Джордж М. Чудеса магнитотерапии // В мире науки. — 2003. — № 12. — С. 39-49.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 324 с.
3. Черний В. И. и др. Диагностика и лечение отека и набухания головного мозга. — К.: Здоров'я, 1997. — 16 с.
4. Маркевич М. И., Сельков Е. Е. Математическая модель резонансного усиления внешних воздействий на мембрану // Биофизика. — 1986. — Т. 31, вып. 4. — С. 662-666.
5. Weaver James C. et al. Theoretical Limits on the Threshold for the Response of Long Cells to Weak Extremely Low Frequency Electric Fields Due to ionic and Molecular Flux Rectification // Biophys. J. — 1998. — Vol. 75. — P. 2251-2254.
6. Weaver J. C., Astumian R. D. The response of cells to very weak electric fields: the thermal noise limit // Science. — 1990. — Vol. 247. — P. 459-462.
7. Потапенко Т. П., Кучко А. Н., Хиженок П. К. К механизму влияния переменных магнитных полей на ионную проницаемость клеточных мембран // Вісник Донец. ун-ту. — 2000. — Вип. 1. — С. 66-71.
8. Леднев В. В. Биоэффекты слабых комбинированных постоянных и переменных магнитных полей // Биофизика. — 1996. — Т. 41, вып. 1. — С. 224-231.
9. Effect of magnetic field exposure on calcium channel currents using patch clamp technique / Mayumi Obo, Shiro Konishi, Yoshihisa Otaka, Satoshi Kitamura // Bioelectromagnetics. — 2002. — Vol. 23. — P. 306-314.
10. Pessina G. P. et al. Pulsed electromagnetic fields affect the intracellular calcium concentrations in human astrocytoma cells // Bioelectromagnetics. — 2001. — Vol. 22. — P. 503-510.
11. Craviso G. L. et al. Intracellular calcium activity in isolated bovine adrenal chromaffin cells in the presence and absence of 60 Hz magnetic fields // Bioelectromagnetics. — 2002. — Vol. 23. — P. 557-567.
12. Koch C. L. M. Baureus et al. Interaction between weak low frequency magnetic fields and cell membranes // Bioelectromagnetics. — 2003. — Vol. 24. — P. 395-402.
13. Barbier E. et al. Stimulation of Ca<sup>2+</sup> influx in rat pituitary cells under exposure to a 50 Hz magnetic field // Bioelectromagnetics. — 1996. — Vol. 17. — P. 303-311.
14. Galvanovskis J. et al. Cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> oscillations in human leukemia T-cells are reduced by 50 Hz magnetic fields // Bioelectromagnetics. — 1999. — Vol. 20. — P. 269-276.
15. Ottaviani E. et al. 50 Hz magnetic fields of varying flux intensity affect cell shape changes in invertebrate immunocytes: The role of potassium ion channels // Bioelectromagnetics. — 2002. — Vol. 23. — P. 292-297.
16. HaraKawa Sh. et al. 60 Hz electric field upregulates cytosolic Ca<sup>2+</sup> level in mouse splenocytes stimulated by lectin // Bioelectromagnetics. — 2004. — Vol. 25. — P. 204-210.
17. Reinbold K. A., Pollack S. R. Serum plays a critical role in modulating [Ca<sup>2+</sup>]<sub>c</sub> of primary culture bone cells exposed to weak ion-resonance magnetic fields // Bioelectromagnetics. — 1997. — Vol. 18. — P. 203-214.
18. Влияние переменного магнитного поля на течение гнойного воспалительного процесса и водно-солевой обмен у мышей / П. К. Хиженок, М. В. Нецветов, В. В. Соболев и др. // Электронная обработка материалов. — 2001. — № 4. — С. 83-86.
19. Нецветов М. В., Хиженок П. К. Эколого-биологическая модель влияния переменных магнитных полей на выживание мышей в лимитирующих условиях // Экологія та ноосферологія. — 2002. — Т. 11, № 1-2. — С. 52-58.
20. Хиженок П. К., Зинкович И. И., Нецветов М. В. Магнитоактивность клеток крови человека и животных // Электронная обработка материалов. — 2001. — № 1. — С. 50-56.
21. Хиженок П. К., Нецветов М. В. К клеточному механизму реализации некоторых биологических эффектов солнечной активности и переменных магнитных полей // Проблемы экологии и охраны природы техногенного региона. — Донецк: ДонНУ, 2002. — Вып. 2. — С. 239-243.
22. Хиженок П. К., Александрова Н. В., Нецветов М. В. Проницаемость мембран клеток семян растений для ионов тяжелых металлов в условиях действия переменных магнитных полей // Доп. НАН України. — 1999. — № 8. — С. 166-169.
23. Изменение проницаемости клеток семян ячменя для отрицательных органических ионов в зависимости от частоты действующего переменного магнитного поля / П. К. Хиженок, М. В. Нецветов, Т. П. Кисляк и др. // Там же. — 2001. — № 3. — С. 179-180.
24. Влияние низко- и сверхнизко-частотных переменных магнитных полей на ионную проницаемость клеточных мембран / П. К. Хиженок, Н. В. Добрица, М. В. Нецветов и др. // Там же. — № 4. — С. 161-164.
25. Ионофоретическая активность низко- и сверхнизко-частотных электрических токов / П. К. Хиженок, А. В. Кузик, М. В. Нецветов и др. // Там же. — № 5. — С. 165-167.
26. Ikehara T. et al. Effects of ELF magnetic field on membrane protein structure of living HeLa cells studied by Fourier transform infrared spectroscopy // Bioelectromagnetics. — 2003. — Vol. 24. — P. 457-464.
27. Влияние низко- и сверхнизко-частотных магнитных полей на ионный обмен и патоморфологию нервной ткани головного мозга при открытой проникающей черепно-мозговой травме / А. П. Энглези, П. К. Хиженок, Ю. Д. Титов и др. // Вісник проблем біології і медицини. — 2002. — Вип. 2. — С. 86-93.
28. Влияние низко- и сверхнизко-частотных магнитных полей и электрических токов на ионный обмен открытой проникающей черепно-мозговой травмы / А. П. Энглези, П. К. Хиженок, М. В. Нецветов и др. // Электронная обработка материалов. — 2002. — № 6. — С. 54-59.
29. Энглези А. П., Хиженок П. К., Нецветов М. В. Состояние ионного баланса очагов экспериментальной деструкции головного мозга под действием переменных магнитных полей низкой частоты // Арх. клин. и эксп. медицины. — 2003. — Т. 12, № 2. — С. 16.
30. Применение физических факторов для уменьшения процессов эксайтотоксичности в очагах травматической деструкции головного мозга / А. П. Энглези, П. К. Хиженок, М. В. Нецветов и др. // Матеріали 3-го з'їзду нейрохірургів України. Алушта, Крим. 23-25 вересня 2003 р. — К., 2003. — С. 79.



К. О. Кравченко

# НЕЙРО- ТА ПСИХОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ВІТЧИЗНЯНИХ НЕСЕЛЕКТИВНИХ АНТАГОНІСТІВ NMDA-РЕЦЕПТОРІВ

Дніпропетровська державна медична академія

Наявність великої кількості нейромедіаторних амінокислот у різних відділах нервової системи, їх унікальна фізіологічна роль у роботі мозку, в механізмах нервово-психічної діяльності та пластичності можуть указувати на перспективність застосування речовин, які впливають на глутаматергічну нейромедіаторну систему, як лікарських засобів різного типу дії (протисудомних, протиішемічних, нейропротективних, а також аналгетиків, антигіпоксантів).

Більшість антагоністів NMDA-рецепторів не проявляє аналгетичної активності на основних експериментальних моделях гострого болю (тести «гаряча пластина», «відсмикування хвоста», стискання лапи, теплова імерсія хвоста). Негативні результати отримані при дослідженні каналних блокаторів, конкурентних, гліцинових і поліамінових антагоністів [1; 2]. При застосуванні антагоністів NMDA-рецепторів у лабораторних щурів і мишей зниження реагування на больові стимули термічної та механічної природи відбувається тільки при введенні цих речовин у дозах, які значно порушують моторну координацію та/або м'язовий тонус. Застосування антагоністів NMDA-рецепторів при невропатичному больовому синдромі є більш перспективним напрямком. Моделі тривалої больової стимуляції, за допомогою яких можна оцінити дію блокаторів NMDA-рецепторів, базуються на застосуванні хімічних реагентів, які викликають подраз-

нювальну дію, — це формалін, ад'ювант Фройнда, оцтова кислота, гірчична олія [3]. Найбільш адекватним методом вивчення аналгетичних властивостей антагоністів глутаматних рецепторів є порівняльний аналіз аналгетичних ефектів на моделях, які оцінюють больове сприйняття та збереження моторних функцій.

Згідно з даними літератури [3], рилузол, завдяки блокаді глутаматної нейротрансмісії, в експерименті виявляє міорелаксуючу та седативну дію (близько 20 рекомендованих щоденних доз для людини), а також має протисудомний ефект (близько 2 рекомендованих доз для людини). Антагоністи NMDA-рецепторів проявляють протисудомну активність на моделях як клонічних, так і тонічних судом: аудіогенних; лімбічних, спричинених пілокарпіном; тих, що викликані коразолом, максимальним електрошоком; генералізованого судомного нападу після транскраніального електрошоку; генетично детермінованих судомних станів; конвульсій, спричинених внутрішньомозковим або системним введенням агоністів NMDA-рецепторів. Проте монотерапія судомних розладів антагоністами NMDA-рецепторів (фелбамат, іфенпродил) поки не реалізується через виражені побічні ефекти (порушення координації, атаксія, психомоторне збудження).

**Мета** нашого дослідження — оцінити та проаналізувати протисудомний, антигіпоксич-

ний, аналгетичний та седативний ефекти хімічних речовин — неселективних антагоністів NMDA-рецепторів: рилутеку (МНН — рилузол, Aventis Pharma, Франція), боризолу (МНН — рилузол, ЗАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ», Україна), амдифлузолу (синтезований у дослідно-впроваджувальній лабораторії ЗАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ» під керівництвом канд. хім. наук А. С. Шаламая, Україна).

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконали на 120 білих дорослих мишах обох статей масою 18–24 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Всі експериментальні процедури й оперативні втручання здійснювали згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» [4]. Тварини були поділені на групи: I — застосовували боризол дозою 5 мг/кг; II — рилутек дозою 5 мг/кг; III — амдифлузол дозою 14 мг/кг і IV — контроль (інтактні тварини).

Протисудомну активність визначали за можливою властивістю досліджуваної хімічної речовини знижувати конвульсивну дію коразолу (пентилентетразолу) при його одноразовому введенні. Гострий напад клонікотонічних судом створювали внаслідок одноразової внутрішньочеревинної ін'єкції коразолу дозою 90 мг/кг [5]. Попередньо за 40 хв вводили досліджувані речовини. Модель гіпоксії замкнутого простору: експериментальних тва-



рин поміщали в колби об'ємом 125 мл з притертими кришками. Визначали час виживання тварин у замкнутому просторі [5]. Модель гіпоксії змішаного типу базується на здатності досліджуваних хімічних речовин підвищувати резистентність організму до дії токсичних доз нітриту натрію, який викликає кисневе голодування змішаного типу (утворення метгемоглобіну, зниження артеріального тиску). Результати біотестування оцінювали за різницею тривалості життя досліджуваної та контрольної груп мишей після одноразового підшкірного введення 1,5%-го розчину нітриту натрію (0,2 мл/кг маси) [5]. Больову чутливість визначали згідно з етичними вимогами до дослідження експериментального болю у тварин зі збереженням свідомості, затвердженими Комітетом з експериментальних досліджень та етичних проблем Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP). Для визначення механізмів периферичної антиноцицептивної дії хімічних речовин використали класичну скринінгову модель «оцтової судоми», в основі яких лежить хімічне подразнення ноцицепторів [6; 7]. Судоми спричиняли 0,6%-м розчином оцтової кислоти, яку вводили внутрішньочеревинно через 1 год після одноразового внутрішньошлункового введення досліджуваних хімічних речовин. Спостерігали за тваринами протягом 20 хв, підраховували кількість витягувань задніх кінцівок і вигинань спини. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю зменшувати кількість судом під впливом речовин, які досліджувалися, порівняно з контролем. Потенціювання речовинами снодійного ефекту оцінювали за здатністю збільшувати тривалість сну, який викликали внутрішньочеревинним введенням тіопенталу натрію (40 мг/кг) через 50 хв після одноразового внутрішньошлунко-

вого введення речовин згідно з методичними рекомендаціями [8].

Вірогідність отриманих результатів оцінювали, використовуючи параметричний t-критерій Стьюдента [9]. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами [10].

### Результати дослідження та їх обговорення

Тестування нейротропних властивостей похідних бензотіазолу — дія в умовах судомної готовності мозку — допомогло визначити неабияку терапевтичну цінність цих речовин. Наші дослідження показали, що боризол через 40 хв після внутрішньошлункового введення вірогідно збільшував латентний період до початку судом на 68,93 % порівняно з контролем, продемонстрував яскраво виражену здатність до збільшення тривалості життя на 497,32 % ( $P < 0,05$ ). Відзначалося також зниження відсотка тварин із клонічним і тонічним типом судом. За час спостереження (2 год після ін'єкції коразолу) летальність у групі мишей, які отримували боризол, дорівнювала 33,3 %, тимчасом як у контрольній групі цей показник становив 100 % (рис. 1). Аналогічні результати отримано і в групі тварин, яким вводили препа-

рат порівняння — рилутек у тій же дозі.

Амдифлузол фактично у 1,5 разу пролонгував латентний період до початку конвульсій порівняно з контролем і приблизно в 7 раз збільшував тривалість життя тварин в умовах судомного стану; при цьому 66,7 % мишей вижило.

Особлива фармакодинамічна властивість похідних бензотіазолу проявляти депримуєчі властивості в несприятливих умовах, тобто корегувати порушену нейрональну діяльність, вивчалася під час дослідження їх можливостей як адаптогенних засобів в умовах кисневого голодування. Результати підтвердили: боризол пролонгував життя тварин у замкнутому просторі на 19,46 % порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ). Препарат порівняння рилутек виявляв таку ж активність. Амдифлузол збільшував час життя тварин в умовах  $O_2$ -дефіциту на 35,24 % ( $P < 0,05$ ) (рис. 2).

Похідні бензотіазолу здатні стимулювати неспецифічну резистентність й адаптаційні можливості організму, про що свідчить ще одне тестування антигіпоксичної і антитоксичної активності речовин при отруєнні нітритом натрію. Боризол вірогідно подовжував життя тварин в умовах нітритної

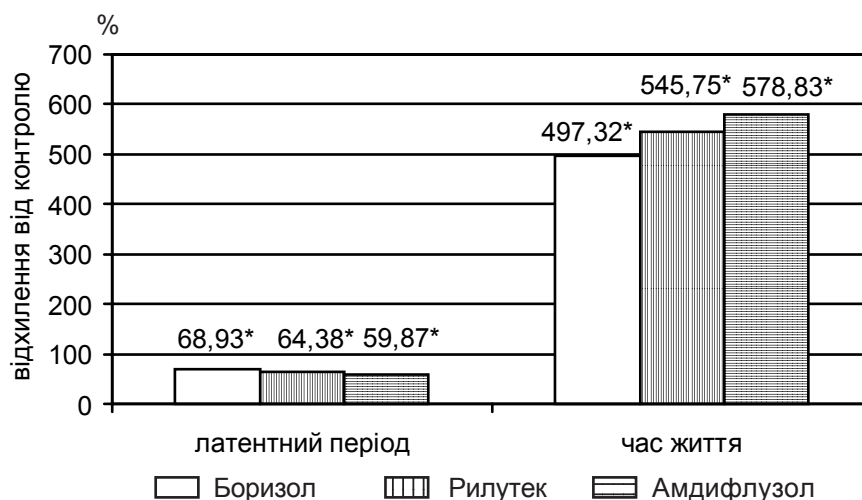


Рис. 1. Показники протисудомної активності похідних бензотіазолу  
Примітка. На рис. 1, 2 і 3: \* — вірогідно щодо контролю ( $P < 0,05$ ).



інтоксикації на 25,45 % порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ). Препарат порівняння рилутек показав ту ж активність — 29,09 %. Амдифлузол виявив найкращу активність серед похідних бензотіазолу, вірогідно збільшуючи час життя тварин у несприятливих умовах на 41,44 % порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ). Антигіпоксична дія хімічних сполук свідчить про наявність адаптогенних властивостей, можливо пов'язаних з антиоксидантними властивостями і корекцією окислювального метаболізму.

Дослідження антиноцицептивних властивостей препаратів показало наявність певного болезаспокійливого ефекту при хімічному подразненні — «оцтовокислих судомах». Боризол і рилутек вдвічі зменшили ступінь алгетичної реакції, викликані інтраперитонеальним хімічним подразненням, амдифлузол виявив трохи меншу активність — послаблення больового реагування на 34,23 % ( $P < 0,05$ ) (рис. 3). Антиноцицептивна ефективність речовин у цьому разі свідчить про периферичний ефект, порушення функції хімічних речовин — медіаторів болю, можливо, гістаміну, брадикініну, субстанції P.

Депримуюча дія боризолу, рилутеку й амдифлузолу в умовах неінгаляційного наркозу тіопенталом натрію проявилася несуттєво, про що свідчить невірогідна зміна швидкості засинання мишей. У групі тварин, які отримували боризол, швидкість настання медикаментозного сну становила 160 с, у контрольній групі швидкість засинання тварин була практично такою ж. Різниця щодо тривалості сну між групами тварин не спостерігали. Так, тривалість сну мишей, яким внутрішньошлунково вводили боризол, становила 163,16 хв, у контрольній групі — 170 хв (таблиця). Встановлено, що при введенні препарату порівняння — рилутеку

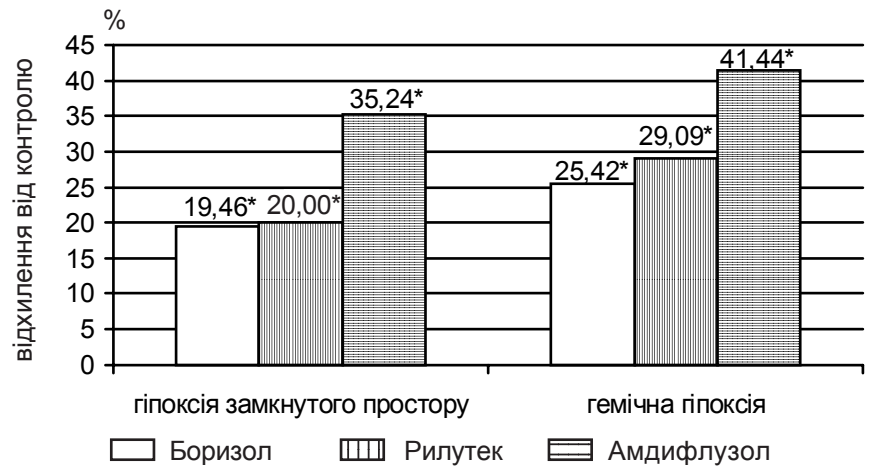


Рис. 2. Тривалість життя мишей в умовах гіпоксії при застосуванні похідних бензотіазолу

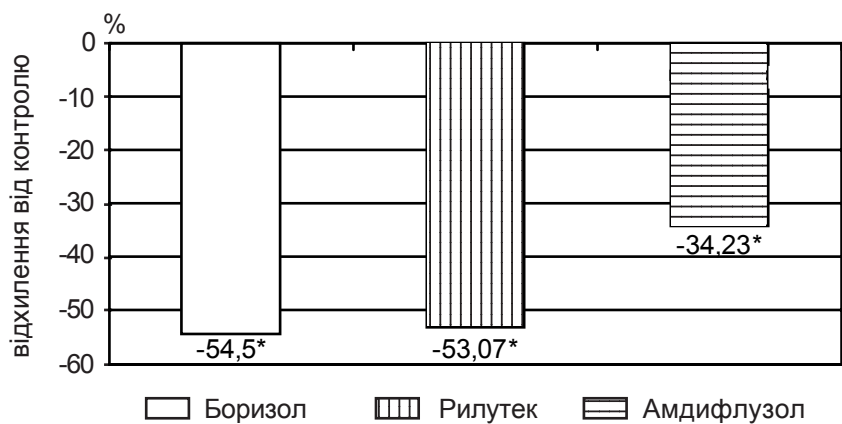


Рис. 3. Аналгетична активність боризолу, рилутеку і амдифлузолу

Таблиця

**Оцінка потенціювання снодійного ефекту тіопенталу-натрію (40 мг/кг) похідними бензотіазолу в експерименті,  $M \pm m$**

Групи	Час до початку сну, с	Тривалість сну, хв
Контроль (К)	180,00±18,97	153,33±24,23
Боризол <chem>Nc1nc2cc(C(F)(F)F)ccc2s1</chem> відхилення від К, %	160,00±12,64 -11,11	163,16±6,04 +6,41
Рилутек <chem>Nc1nc2cc(C(F)(F)F)ccc2s1</chem> відхилення від К, %	130,00±18,43 -27,77	156,50±7,08 +2,06
Амдифлузол <chem>Nc1nc2cc(FC(F)F)ccc2s1</chem> відхилення від К, %	140,00±12,64 -22,22	245,00±16,27 +59,78*

Примітка. \* — вірогідно щодо контролю ( $P < 0,05$ ).



— тривалість медикаментозного сну була порівнювана з результатами, отриманими в групі тварин, яким вводили боризол, істотно не відрізняючись від цих показників. Амдифлузол несуттєво скорочував час до початку барбітурового сну на 22,22 % порівняно з контролем, але при цьому сон був тривалішим за часом на 59,78 % ( $P < 0,05$ ).

### Висновки

1. Амдифлузол, як і препарати рилузолу, при профілактичному введенні має виражені протисудомні властивості, які проявляються збільшенням латентного періоду до початку конвульсій, збільшенням тривалості життя в умовах коразолової інтоксикації, а також зменшенням летальності й ослабленням клінічної картини проявів судом.

2. Похідні бензотіазолу при профілактичному введенні підвищують стійкість організму до дефіциту кисню, яка проявляється вірогідним збільшен-

ням тривалості життя тварин в умовах гіпоксії замкнутого простору і при гемічній гіпоксії.

3. Хімічні речовини виявляють помірно виражену аналгетичну дію при дослідженні периферичного компонента.

4. Амдифлузол, боризол і рилутек не мають вираженої властивості потенціювати гіпноседативний ефект снодійного засобу — тіопенталу натрію.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Antinociceptive effects of NMDA and non-NMDA receptor antagonists in the tail flick test in mice* / K. Lutfy, S. X. Cai, R. M. Woodward, E. Weber // *Pain*. — 1997. — Vol. 70. — P. 31-40.

2. *Olivar T., Laird J. M. Differential effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade on nociceptive somatic and visceral reflexes* // *Pain*. — 1999. — Vol. 79. — P. 67-73.

3. *Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов*. — СПб., 2000. — 297 с.

4. *Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках* // *Експерим. та клін. фізіологія і біохімія*. — 2003. — № 2 (22). — С. 108-109.

5. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації* / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Вид-дім «Авіценна», 2002. — 527 с.

6. *Brune K., Lanz K. Mode of action peripheral analgesic* // *Arzneimittel-Forsch.* — 1984. — Vol. 34, N 9a. — P. 1060-1065.

7. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств*. — К.: ФК МЗ України, 1994. — 40 с.

8. *Комісаров І. В., Тихонов В. Н. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, що пропонуються як транквілізатори та нейролептики* // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації*; За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К., 2001. — С. 457-471.

9. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL*. — К.: Морион, 2001. — 408 с.

10. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними* / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Т. А. Сайретдінова. — К., 2002. — 155 с.

УДК 616.45-001.1/3:616-008.93

А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридiна

## АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ ІНДЕКС СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ СТОМАТИТОМ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ ЗУБНИМИ ЕЛІКСИРАМИ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

Починаючи з 1970 р., коли була надрукована наша спільна з проф. О. М. Воскресенським теоретична робота про роль перекисів ліпідів у фізіології та патології організму [1], накопичено неабияку кількість праць, що свідчать про суттєву роль процесів пероксидації ліпідів і стану антиоксидант-

них систем у патогенезі, лікуванні та профілактиці різноманітних захворювань, у тому числі і стоматологічних [2–7].

Для індексації цих процесів запропоновано методи визначення малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів, гідроперекисів, вільних радикалів, однак найбільшого по-

ширення набув метод визначення МДА як показника процесів пероксидації ліпідів. До складу антиоксидантної системи (АОС) входить велика кількість учасників — ферментів (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, каталаза тощо), вітамінів (токофероли, аскор-





## Характеристика зубних еліксирів, розроблених в Інституті стоматології

Назва	Головні біологічно активні речовини	Характер фізіологічної дії	Технічні умови
Санодент	Цетавлон, вітамін В <sub>2</sub>	Детергент, антимікробна дія, активація лізоциму	ТУ У 24.5 – 13903778-37-2005
М'ятний	Ефірна олія, ментол, біофлавоноїди	Антизапальна, антимікробна дія	
Біодент-3	Біофлавоноїди з паростків пшениці, вітаміни, мікроелементи	Антизапальна, антимікробна, адаптогенна дія	ТУ У 013903778-001-92
Ексодент-1	Ізофлавонони із сої, вітаміни, мікроелементи	Антизапальна, стимуляція остеогенезу, естрогеноподібна дія, пребіотик,	ТУ У 013903778-001-92
Цикорій	Глікозиди і біофлавоноїди з кореня цикорію	Антизапальна дія, пребіотик	ТУ У 013903778-001-92
Апельсиновий	Біофлавоноїди зі шкірки апельсину	Антизапальна дія	ТУ У 013903778-001-92

бінова кислота), мікроелементів (селен, цинк) та деяких інших сполук. Однак найпростішим з методичної точки зору є визначення активності ферменту каталази, зміни активності якої відбуваються синхронно з іншими антиоксидантними ферментами.

**Мета** даної роботи — визначити доцільність використання співвідношення активності каталази та концентрації МДА як антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ для оцінки стану процесів пероксидації ліпідів при патології та лікуванні.

#### Матеріали та методи дослідження

Досліди було проведено на 120 щурах лінії Вістар — самицях віком 1,5 міс середньої живої маси (52±2) г. Усіх тварин було поділено на 8 груп по 16 тварин у кожній:

I група — контроль (8 щурів);

II група — експериментальний «перекисний» стоматит [8];

III–VIII групи — «перекисний» стоматит + зубні еліксири (III — «Санодент», IV — «М'ятний», V — «Біодент-3», VI — «Ексодент-1», VII — «Цикорій», VIII — «Апельсиновий»).

Прополіскування ротової порожнини щурам здійснювали щодня (крім вихідних), використовуючи зубні еліксири, розведені в 5 разів питною водою, з розрахунку 2 мл розведеного еліксиру на одну тварину на день. Щурам I і II груп ротову порожнину прополіскували питною водою.

Евтаназію щурів виконували під тіопенталовим наркозом через 2 і 5 тиж з початку відтворення стоматиту.

У сироватці крові визначали концентрацію МДА за ТБК-методом [9] й активність каталази [10].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Характеристика використаних нами зубних еліксирів наведена в таблиці. З цих даних видно, що 5 еліксирів — це водно-спиртові розчини з відповідних рослин, які містять практично увесь їх комплекс біологічно активних речовин. Лише «Санодент» не містить природних сполук і є водним розчином катіоактивного детергента цетавлону, який має антимікробну активність і стимулює дію лізоциму [11].

На рис. 1 наводяться дані про вміст МДА у сироватці крові щурів з «перекисним»

стоматитом. Видно, що за умов стоматиту значно підвищується в крові концентрація МДА, що свідчить про активацію пероксидації ліпідів в організмі. Застосування зубних еліксирів знижує концентрацію, причому найбільше «Цикорій» та «Апельсиновий».

На рис. 2 показано, що за умов стоматиту вірогідно знижується активність антиоксидантного ферменту каталази, а прополіскування ротової порожнини зубним еліксиром суттєво підвищує її активність.

Однак найбільш виразні порушення визначаються в системі «пероксидація — антиоксидантний захист» з допомогою запропонованого нами антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ). Зміни АПІ (рис. 3) свідчать про значні порушення системи вільнорадикального окиснення ліпідів й антиоксидантного захисту в цілому організмі, хоча патологічний процес розвивається в ротовій порожнині. Застосування зубних еліксирів позитивно впливає на рівень АПІ, особливо це стосується зубних еліксирів «Цикорій» та «Апельсиновий», дія яких найбільше визначалася через 2 тиж. Через 5 тиж спостережень суттєвий вплив на рівень



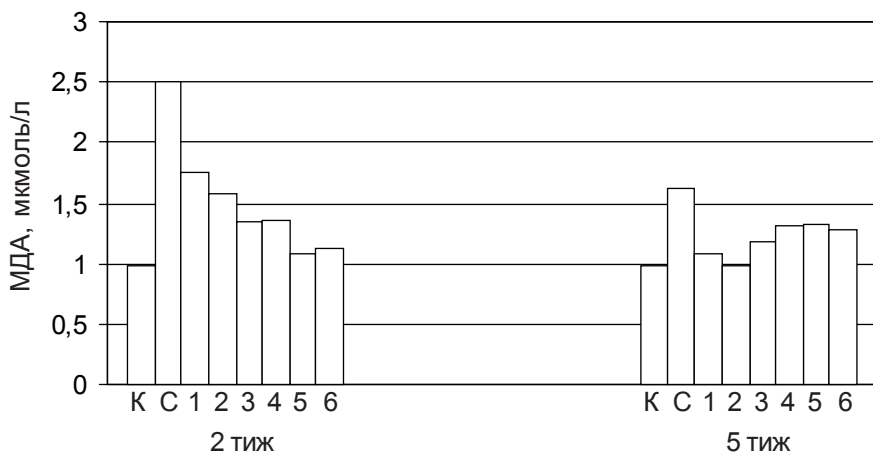


Рис. 1. Вплив зубних еліксирів на концентрацію МДА в сироватці крові щурів із перекисним стоматитом:

К — контроль; С — стоматит; 1 — стоматит + «Санодент»; 2 — стоматит + «М'ятний»; 3 — стоматит + «Біодент-3»; 4 — стоматит + «Ексодент-1»; 5 — стоматит + «Цикорій»; 6 — стоматит + «Апельсиновий»

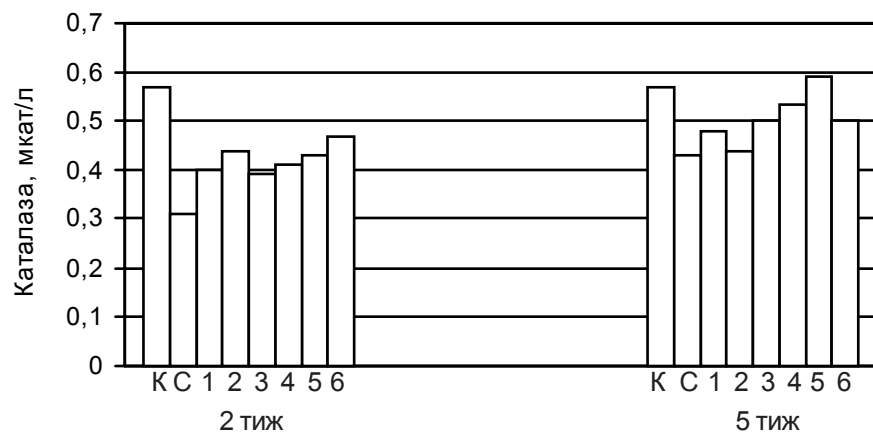


Рис. 2 Вплив зубних еліксирів на активність каталази сироватки крові щурів із перекисним стоматитом:

К — контроль; С — стоматит; 1 — стоматит + «Санодент»; 2 — стоматит + «М'ятний»; 3 — стоматит + «Біодент-3»; 4 — стоматит + «Ексодент-1»; 5 — стоматит + «Цикорій»; 6 — стоматит + «Апельсиновий»

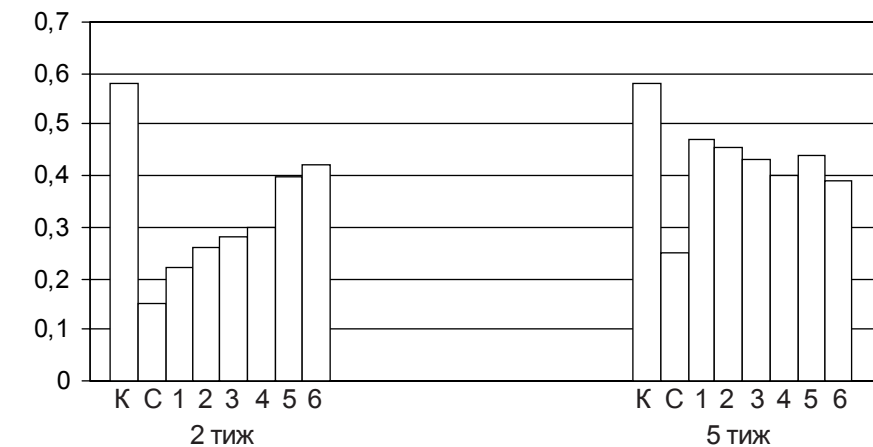


Рис. 3. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів із перекисним стоматитом при лікуванні зубними еліксами:

К — контроль; С — стоматит; 1 — стоматит + «Санодент»; 2 — стоматит + «М'ятний»; 3 — стоматит + «Біодент-3»; 4 — стоматит + «Ексодент-1»; 5 — стоматит + «Цикорій»; 6 — стоматит + «Апельсиновий»

АПІ мали зубні еліксири «Санодент» і «М'ятний», які мають антимікробні властивості, що свідчить про роль мікробного фактора в патогенезі стоматиту.

## Висновки

1. Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) більш адекватно визначає стан процесів пероксидації ліпідів й антиоксидантного захисту в організмі, ніж визначення конкретних показників (МДА, каталази).

2. Застосування зубних еліксирів із вмістом біологічно активних речовин значно поліпшує стан не тільки тканин ротової порожнини, а і всього організму, про що свідчать позитивні зміни показника АПІ в сироватці крові.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Воскресенский О. Н., Левицкий А. П. Перекиси липидов в живом организме // Вопросы мед. химии. — 1970. — Т. 16, вып. 6. — С. 563-583.

2. Воскресенский О. Н., Ткаченко Е. К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита // Стоматология. — 1991. — № 4. — С. 5-10.

3. Воскресенский О. Н., Жутаев И. А., Бобирев И. А. Антиоксидантная система, онтогенез и старение // Вопр. мед. химии. — 1982. — № 1. — С. 14-27.

4. Бобирев В. М., Скрипникова Т. П. Экспериментальні та клінічні основи застосування антиоксидантів як засобів лікування та профілактики пародонтиту // ДентАрт. — 1995. — № 1. — С. 18-22.

5. Скиба В. Я. Патогенетичні принципи терапії ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки ротової порожнини: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1996. — 48 с.

6. Левицкий А. П., Скиба В. Я., Почтарь В. Н. Состояние перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты в тканях слизистой оболочки полости рта при профилактике острой лучевой болезни средней тяжести // Вісник стоматології. — 2000. — № 5. — С. 9-10.



7. Герелюк В. І. Роль ліпоксигеназних продуктів поліненасичених жирних кислот у патогенезі генералізованого пародонтиту // Фізіолог. журнал. — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 112-115.

8. Перекисная модель стоматита / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, В. Н.

Почтарь, В. Е. Завадский // Вісник стоматології. — 2005. — № 4. — С. 18-21.

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

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

11. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. — Одесса: КП ОГТ, 2005. — 74 с.

УДК 599.323.4.084.1:591.133:591.22

С. Б. Литко, О. В. Корж

## ВПЛИВ НЕДОСТАТНОСТІ БІЛКІВ У ХАРЧУВАННІ НА ГОМЕОСТАЗ ЩУРІВ, ЯКІ ЗНАХОДИЛИСЯ В УМОВАХ ПІДВИЩЕНОЇ ЗАПИЛЕНОСТІ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Відомо, що вдихання високих концентрацій фіброгенного пилу призводить не тільки до ушкодження органів дихання, але й певним чином впливає на весь організм, сприяючи розвитку складного комплексу компенсаторно-приспосувальних реакцій [3]. Очевидно, що успішність адаптації залежить як від природної стійкості організму, так і чималою мірою зумовлюється особливостями харчування. Порушення адаптаційних процесів при незбалансованому харчуванні в умовах дії на організм високих концентрацій фіброгенного пилу є суттєвою проблемою, бо здатне призводити до розвитку багатьох хвороб, у тому числі інфекційних ускладнень [4].

**Мета** дослідження — встановити вплив білкової недостатності на гомеостаз щурів в умовах високої запиленості навколишнього середовища.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 45 білих щурах-самцях лінії Вістар з початковою масою

120–130 г. Штучне запилення створювали з допомогою інгальційного запилення тварин у затравочних камерах об'ємом 0,4 м<sup>3</sup> 5 разів на тиждень по 4 год на добу протягом 8 тиж породним пилом, отриманим із кварцового піщаника, який містив 15 % вільного оксиду кремнію.

Тварини були поділені на групи: незапилені (контрольні, що отримували стандартні раціони віварію, дослідні, в раціоні яких було недостатньо білка (5 % казеїну) та запилені (контрольні зі стандартним раціоном, дослідні — з недостатністю білків). Стандартний раціон віварію містив (із розрахунку на щура масою 130 г) 2,6 г казеїну; 0,75 сухих дріжджів; 9,3 г крохмалю; 1,7 г соєвої олії; 0,6 г соєвої суміші. У раціоні додавали мінеральну суміш (за Джонсоном — Фостером), питома вага якої дорівнювала 4 % на 100 г сухого корму: залізо — 350 мкг, мідь — 450 мкг, кальцій — 50 мг, фосфор — 45–50 мг, фтор — 30 мкг. Мінеральна суміш доповнювалася синтетичними вітамінами (на 1 кг раціону на

1 тварину на тиждень): 4 мг тіаміну, 4 мг рибофлавіну, 15 мг нікотинамід, 4 мг піридоксину, 15 мг пантотенової кислоти, 30 мкг ціанокобаламіну, 0,3 мг інозиту, 2 мг фолієвої кислоти, 1 мг холіну, 300 МО ретинолу, 3 мг токоферолу, 300 МО ергокальциферолу, 70 мг аскорбінової кислоти. Воду і корм щури отримували *ad libitum*. Протягом експерименту кожного тижня визначали масу тварин. Наприкінці запилення аналізували клітинний склад крові за допомогою стандартних наборів реактивів: визначали вміст гемоглобіну, загального білка (ЗБ), альбуміну. Для оцінки неспецифічної резистентності з нейтрофілами крові експериментальних тварин виконували спонтанний та індукований НСТ-тести і розраховували коефіцієнт стимуляції (КС) [7]. Білковий обмін характеризували за вмістом сечовини та сечової кислоти у сечі й крові [1; 2], активністю органоспецифічних ферментів печінки — аланін- і аспартат-амінотрансфераз (АлТ, АсТ) [1]. До кожної групи входило по 8–10 тварин.



## Результати дослідження та їх обговорення

За весь період експерименту тварини добре з'їдали корм, за активністю і виживаністю дослідні групи майже не відрізнялися від контрольних. Звертало на себе увагу відставання зросту у щурів, які отримували недостатню кількість білків, що особливо було помітним у групі запиленних тварин.

Перебування на неповноцінному раціоні призводило до зниження темпів приросту маси тіла в обох дослідних групах порівняно з контролем (рисунки), проте додатковий вплив вугільно-породного пилу трохи більше ( $P > 0,05$ ) сповільнював набування маси у тварин, які отримували стандартний раціон, що пов'язуємо із розвитком стресорної реакції на вдихання фіброгенного пилу [3]. Відомо, що на стадії аварійної адаптації, яка виникає на початку впливу інтенсивного ушкоджуючого фактора (у нашому випадку — пилу), відбуваються процеси катаболізму білків [6]. Тому у щурів, які отримували стандартні раціони на фоні запилення, у перші тижні експерименту спостерігалось уповільнення зростання маси тіла, проте після 4-го тижня ці показники майже не відрізнялися від контрольних значень (у незапиленних щурів). Поєднання ушкоджуючого

впливу пилу та дефіциту білків у харчуванні сприяло подовженню періоду адаптації, тому приріст маси тіла у відповідних тварин почався пізніше, а його показники були низькими. Отже, недостатність білків у харчуванні за умов дії пилу здатна підсилювати катаболічну фазу стресорної реакції на пил і затягувати період пристосування до шкідливих умов.

Результати дослідження гомеостазу організму після отримання редукованих раціонів наведено у табл. 1. При зіставленні показників тварин, які отримували однакові стандартні раціони, але різнилися за умовами утримання, було встановлено, що дія пилу сама по собі пригнічує червоний рісток крові, але має стимулювальну дію на лейкоцити. При цьому найбільш суттєвими змінами є активація їх метаболічної, резервної та поглинальної функцій. Серед запиленних тварин значно вирізнялися особини з недостатністю білків, нестача яких порівняно з відповідною контрольною групою призводила до зниження майже усіх показників, що вивчалися. Особливо суттєвими були зміни клітин білої крові: реєструвалося зменшення кількості лімфоцитів, порушення фагоцитозу та бактерицидної функції лейкоцитів. При порівнянні показників між групами щурів з однотипними раціонами, але різними умова-

ми утримання, показники, що характеризують функціональний стан клітин білої крові, були вищими у запиленних тварин. Цей факт можна пояснити стимулювальною дією пилу, яка найбільш чітко проявляється при порівнянні тварин із стандартними раціонами. Проте і на фоні дефіциту білків стимуляція клітин, спричинена пилом, частково нівелювала порушення, спричинені неадекватним харчуванням. Це вказує на необхідність проведення оцінки функціонального стану організму, який перебуває в умовах підвищеного запилення, з урахуванням змін, які зумовлюються саме пилом.

Результати вивчення білкового гомеостазу наведено у табл. 2. Під час аналізу результатів дослідження було встановлено, що і дія пилу, і недостатнє харчування супроводжувалися підвищенням концентрації азоту в сечі, що може бути пов'язаним з процесами катаболізму внаслідок ушкоджуючого впливу пилу [3] або виникати в результаті розпаду ендogenous білка окремого організму через недостатнє постачання білка з їжею [5]. Тому поєднання цих факторів призводило до того, що найбільші порушення білкового гомеостазу визначалися саме у тварин, які отримували раціони з недостатністю білків на фоні запилення фіброгенним пилом. У цій групі тварин недостатнє надходження білків з їжею спричинювало сповільнення процесів переамінування амінокислот [5; 6], внаслідок чого зменшувалися активність АЛТ у сироватці крові та вміст білка в печінці. Розвиток гіпоальбумінемії, зменшення сечовини та сечової кислоти у сироватці крові та збільшення їх концентрації у сечі цих тварин порівняно майже з усіма групами досліджуваних щурів свідчили про більш тяжкі порушення гомеостазу й тяжкий перебіг компенсаторно-

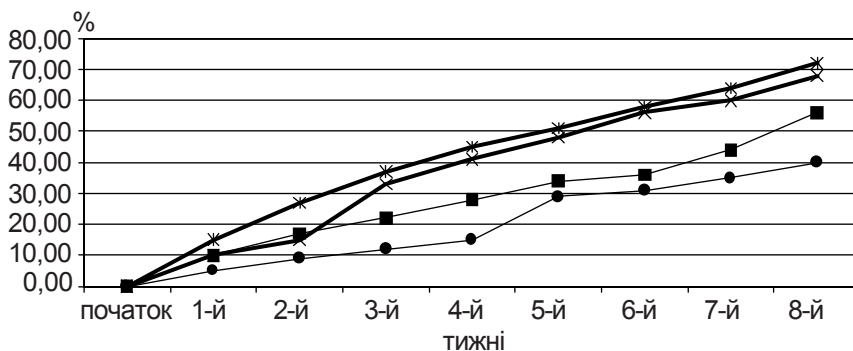


Рисунок. Відносний приріст маси тіла досліджених щурів:

- \*— Стандартний раціон (незапилені щури)
- x— Стандартний раціон (запилені щури)
- Недостатність білка (незапилені щури)
- Недостатність білка (запилені щури)

Показники функціонального стану клітин крові експериментальних тварин

Показники	Незапилені щури		Запилені щури	
	Станд. раціон	Недост. білків	Станд. раціон	Недост. білків
Гемоглобін, г·л <sup>-1</sup>	15,8±1,7	9,5±0,7*	10,8±0,8#	9,6±1,2*
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> ·л <sup>-1</sup>	6,0±0,4	4,1±0,2*	4,9±0,3	3,8±0,2*
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> ·л <sup>-1</sup>	8,7±0,6	7,5±0,5	11,9±0,4#	8,5±0,5*
Лімфоцити, 10 <sup>9</sup> ·л <sup>-1</sup>	0,69±0,04	0,45±0,09*	1,05±0,07#	0,54±0,07*
Нейтрофіли, 10 <sup>9</sup> ·л <sup>-1</sup>	0,31±0,03	0,39±0,04	0,74±0,05#	0,52±0,06#
Фагоцитоз, %	55,4±3,6	42,3±3,0*	78,5±4,4#	34,5±4,0*
Фагоцитарне число	2,9±0,2	2,0±0,1*	4,1±0,2#	2,5±0,2*
НСТсп, мкг на 10 <sup>6</sup> клітин	19,8±1,9	17,5±1,6	26,4±2,0#	13,5±1,4*
НСТінд, мкг на 10 <sup>6</sup> клітин	56,0±9,3	28,6±1,2*	82,1±4,3#	52,9±2,7*
КС, сп/інд	2,9±0,3	1,7±0,2*	3,2±0,3	3,5±0,1*#

Примітка. У табл. 1 і 2 різниця вірогідна (P<0,05) порівняно: \* — з контрольними щурами, # — між групами запиленних і незапиленних тварин, які отримували однакові харчові раціони.

Таблиця 2

Показники білкового обміну в обстежених групах експериментальних тварин

Показники	Незапилені щури		Запилені щури	
	Станд. раціон	Недост. білків	Станд. раціон	Недост. білків
ЗБ крові, г·л <sup>-1</sup>	65,5±3,9	49,5±6,1*	78,1±6,5	51,5±7,4*
Альбумін крові, г·л <sup>-1</sup>	35,5±3,2	29,9±2,3	33,4±2,2	22,0±1,5*#
Сечовина крові, ммоль·л <sup>-1</sup>	4,69±0,36	3,55±0,24*	5,65±0,80	2,82±0,25*#
Сечовина сечі, ммоль·л <sup>-1</sup>	108±10	205±12*	162±9#	279±20*#
Сечова к-та крові, ммоль·л <sup>-1</sup>	0,23±0,02	0,13±0,03*	0,30±0,04	0,12±0,05*
Сечова к-та сечі, ммоль·л <sup>-1</sup>	0,30±0,02	0,42±0,03*	0,48±0,04	0,61±0,05*#
АЛТ сироватки, ммоль/(год·л)	1,29±0,12	1,65±0,10	2,12±0,21#	0,98±0,34*#
АЛТ печінки, мкмоль/(год·г)	190±10	229±21	241±31#	196±25
АСТ сироватки, ммоль/(год·л)	1,56±0,16	1,77±0,20	1,87±0,13	1,59±0,27
АСТ печінки, мкмоль/(год·г)	152±13	182±24	194±21	158±21
Білок печінки, г·л <sup>-1</sup>	20,2±1,4	15,9±1,2*	27,5±1,8#	12,1±0,9*#

приспосувальних реакцій внаслідок взаємопідсилювального негативного впливу на організм пилу та незбалансованого харчування. Надлишок азоту в сечі міг виникнути за рахунок скелетних м'язів, звідки він мобілізується внаслідок реакції кори надниркових залоз під впливом стресу, пов'язаного з пилом і підсиленого недостатнім харчуванням [3; 5]. Цим пояснюємо уповільнене зростання маси тіла у запиленних тварин, що одержували неповноцінний раціон.

Отже, недостатнє постачання білків з їжею сприяє пригніченню функцій лейкоцитів крові та розвитку порушень білкового обміну з негативним азотним балансом, що

значно підсилюється на фоні перебування організму в умовах підвищеної запиленості навколишнього середовища. За таких умов найбільш суттєво порушуються фагоцитарна й бактерицидна функції лейкоцитів крові. Нестача білків у раціонах організму, що тривало перебуває в умовах підвищеної запиленості, затягує й ускладнює формування компенсаторно-приспосувальних реакцій до дії пилу та підвищує потреби в основних нутрієнтах.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. А. А. Покровского. — М.: Медицина, 1979. — 610 с.

2. Гусев Э. В. Методы определения мочевой кислоты в крови и моче // Лаб. дело. — 1972. — № 6. — С. 350-352.

3. Корж Е. В., Мухин В. В. Патология легких и сердца у шахтеров (патогенез, клиника, диагностика, лечение). — Донецк: Каштан, 2004. — 160 с.

4. Ванханен В. В., Ванханен В. Д. Учение о питании. — Т. 1. Питание здорового и больного человека. — Донецк: Донеччина, 2000. — 350 с.

5. Соломко Г. И., Плис М. Б. Мочевая кислота как показатель пуринового обмена при различных уровнях белков в рационе // Рациональное питание. — Вып. 26. — 1991. — С. 42-43.

6. Физиология адаптационных процессов: Рук. по физиологии. — М.: Наука, 1986. — 635 с., ил.

7. Фримель Г. Иммунологические методы. — М.: Медицина, 1987. — С. 382.



## ДОКЛІНІЧНА ОЦІНКА АНТИТОКСИЧНИХ І МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТУ БУРКУНУ В КРОЛІВ РІЗНОГО ВІКУ

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

Відповідно до медичної статистики, сьогодні понад 60 % населення зрілого і літнього віку страждають на серцево-судинні захворювання, що перебігають, як правило, на фоні інших супровідних хронічних хвороб [2].

Однією з основних причин кардіологічної патології медицини вважають погіршення екологічних умов і зростання психо-емоційного напруження. Найчастіше це приводить до розвитку стану хронічного стресу, що викликає різке зниження компенсаторно-приспосувальних можливостей організму, більш ранній розвиток вікових змін. Особливо відчутні ці зміни в осіб літнього віку.

Сучасні уявлення про механізми старіння дозволяють науково обґрунтовувати призначення геріатричних засобів [12]. Пошук ефективних препаратів для профілактики та лікування хронічних захворювань, створення лікарських засобів, за допомогою яких можна запобігати хворобі або послабити процес прискореного старіння організму, — важливе завдання геріатричної фармакології [1].

Практичний інтерес становлять лікувальні препарати з рослинної сировини, що характеризуються багатим хімічним складом, який дозволяє комплексно впливати на весь організм, не порушуючи природного перебігу фізіологічних процесів і тонко регулюючи патологічні зрушення. Експериментальні дослідження та клінічне застосування лікарських засобів рослинного похо-

дження свідчать про велику цінність при лікуванні багатьох, особливо хронічних, захворювань, коли необхідне тривале їх застосування, іноді протягом усього життя, без небезпечних побічних явищ [13].

У лабораторії фармакології і тканинної терапії Інституту ім. В. П. Філатова розроблено технологію одержання водного екстракту з трави буркуну лікарського (Патент 3544, 15.11.2004. Бюл. № 11), а також метод ідентифікації препарату (якісна й кількісна оцінка) за сукупністю кумаринів [10].

Експериментальні дослідження, проведені на білих щурах лінії Вістар при моделюванні гострого токсичного ураження печінки, показали, що профілактичне введення екстракту буркуну (ЕБ) щурам виявляє захисну дію на процеси цитолізу гепатоцитів: сприяє зменшенню коефіцієнта маси печінки, знижує активність маркерних ферментів — аланінамінотрансферази й аспаратамінотрансферази (АЛТ і АСТ); зменшує вміст малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК) у крові. Гепатопротекторні властивості препарату, ймовірно, пов'язані з дією фенольних сполук ЕБ як інгібіторів вільнорадикальних реакцій, що викликають загальне уповільнення процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Під впливом препарату поліпшується детоксикаційна функція печінки — тривалість гексеналового сну вірогідно зменшується на 20 % [9].

Це підтверджують отримані нами дані про вплив ЕБ на

ультраструктуру гепатоцитів інтактних кроликів. Встановлено, що курсове введення ЕБ приводить до посилення білоксинтезувальної та енергоутворювальної функцій у клітинах печінки, а також до нагромадження в них глікогену, що сприяє підвищенню резистентності гепатоцитів [8].

Оскільки при активації ПОЛ важливе значення надається фізіологічному стану еритроцитів та їх мембран, для нас становило інтерес вивчення впливу ЕБ на резистентність еритроцитів у віковому аспекті.

**Метою** даної роботи було вивчення потенційних анти-токсичних і мембраностабілізуючих властивостей ЕБ у кролів різного віку.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 30 кролях породи шиншила масою від 3,6 до 6,0 кг, поділені на 2 вікові групи (контрольна й дослідна): молодих (вік — 1 рік) і старих (вік — 7 років). Дослідним тваринам протягом 30 днів вводили підшкірно ЕБ дозою 0,5 мл/кг маси тіла. Кролі контрольної групи одержували еквівалентний об'єм фізіологічного розчину. Для оцінки поглинальної-видільної функції печінки використовували бромсульфалеїнову пробу. Принцип методу полягає в такому: барвник, який надходить у кровотік, зв'язується з альбуміном плазми, потім передається рецепторним білкам печінкових клітин. Атоми бромю, що входять до складу фарби, реагують з



**Вплив курсового введення екстракту буркуну  
на детоксикаційну функцію печінки кролів різного віку  
за показниками бромсульфалеїнової проби, M±m**

Група тварин	Затримки бромсульфалеїну	
	до початку дослідження	після завершення дослідження
А. Вік кролів — 1 рік		
Контроль (фіз. розчин)	14,5±0,2	14,7±0,8
Дослід ЕБ	15,3±1,1	11,7±1,1*
Б. Вік кролів — 7 років		
Контроль (фіз. розчин)	34,3±1,4	33,1±1,6
Дослід ЕБ	35,8±2,2	22,3±0,9*

*Примітка.* \* — Вірогідність порівняно з вихідним рівнем (P<0,02).

SH-групами глутатіону, далі передаються цистеїну у вигляді парної сполуки, разом з яким виводяться з жовчю.

Бромсульфалеїнову пробу за методикою В. В. Меньшикова [3] проводили до початку дослідження і після його завершення. Відсоток затримки бромсульфалеїну в крові розраховували через 45 хв після введення фарби за формулою:

$$X = (E3 - E1) \cdot 100 : E2 - E1,$$

де X — відсоток затримки бромсульфалеїну; E1 — екстинкція проби до введення фарби (проба 1); E2 — екстинкція проби 2 — початкова концентрація через 3 хв після введення бромсульфалеїну, прийнята за 100 %; E3 — екстинкція проби 3 — концентрація бромсульфалеїну через 45 хв.

Перекисну [15] й осмотичну резистентність еритроцитів (ПРЕ і ОРЕ) [6] визначали до початку експерименту, через 2 тиж і після закінчення курсу введення ЕБ. При статистичній обробці застосовували критерій Уїлкоксона.

### Результати дослідження та їх обговорення

Однією з основних функцій печінки є здатність знешкоджувати токсичні речовини, що надходять до організму. Бромсульфалеїнова проба допомагає визначити детоксикаційну функцію печінки, кількісно оцінити величину очищення (кліренсу). При найрізноманітніших захворюваннях гепатобіліарної системи інтенсивність зв'язування барвника печінковими клітинами та його видалення з крові різко знижується [7].

Результати доклінічного дослідження показників бромсульфалеїнової проби на фоні курсового введення ЕБ кролям подано у табл. 1.

Згідно з наведеними даними, у контрольних групах тва-

рин значних змін не спостерігалось (14,5 % затримки бромсульфалеїну на початку експерименту і 14,7 % — після його закінчення). Через 30 днів від початку введення ЕБ у дослідній групі старих кролів відзначено зниження затримки бромсульфалеїну з 35,8 до 22,3 % (P<0,02): виведення фарби відбувалося в 1,6 рази швидше щодо вихідного рівня. У групі молодих кролів затримка бромсульфалеїну після курсового введення ЕБ становила 11,7 % при 15,3 % вихідного рівня (P<0,02), тобто у 1,3 рази прискорювалося виведення фарби порівняно з вихідними даними. Різниця між швидкостями виведення фарби у молодих і старих кролів до початку дослідження становила 2,3 рази, а після закінчення експерименту скоротилася до 1,9.

У первинних механізмах старіння неабияку роль відіграють внутрішньоклітинні зміни, що супроводжуються зниженням енергетичного мембранного потенціалу, порушеннями проникності мембран і взаємозв'язку між органідами клітини, ослабленням окисних процесів [11; 14].

Порушення стабільності клітинних мембран пов'язане з посиленням процесів ПОЛ. При цьому в біліпідному шарі плазмолемі відбувається нагромадження ДК, що згодом

перетворюються в МДА, який «зшиває» молекули ліпідів і знижує проникність мембрани [11]. Внаслідок цього мембрана стає крихкою, порушуються процеси, пов'язані зі зміною її поверхні, значно знижується чутливість клітини до деяких гормонів, змінюється клітинна міграція тощо. До інтегральних тестів, що характеризують антиоксидантний статус організму, належать ОРЕ і ПРЕ.

У табл. 2 наведені результати впливу ЕБ на зміну показників ОРЕ.

Виявлено, що курсове введення ЕБ сприяє підвищенню ОРЕ. У групі молодих кролів діапазон ОРЕ збільшився: максимальний діапазон — 0,29 до 0,24 %; мінімальний — з 0,54 до 0,53 % NaCl.

У групі старих тварин, початок гемолізу зареєстрований при 0,55%-й концентрації NaCl, що супроводжувалося руйнуванням 20%-го еритроцитарного пулу. Повний гемоліз настав при 0,3%-й концентрації NaCl. Підвищення ОРЕ характеризувалося меншою кількістю одночасно зруйнованих клітин (10 %) у момент початку гемолізу при 0,53%-й концентрації NaCl, при цьому повний гемоліз відбувався при більш низькій концентрації NaCl (0,24%-й). Діапазон амплітуди розширився від 0,25 до 0,29, що відповідало показникам у молодих тварин.



**Вплив курсового введення екстракту буркуну на осмотичну резистентність еритроцитів у кролів різного віку**

Група тварин	Початок гемолізу						Повний гемоліз, конц. NaCl, %		
	Конц. NaCl, %			Процент гемолізу, M±m			Вихідний рівень	15 днів введення	30 днів введення
	Вихідний рівень	15 днів введення	30 днів введення	Вихідний рівень	15 днів введення	30 днів введення			
<b>А. Вік кролів — 1 рік</b>									
Контроль (фіз. розчин)	0,55	0,55	0,55	11,4±2,0	12,0±2,3	11,1±1,4	0,3	0,3	0,28
Дослід ЕБ	0,54	0,53**	0,53*	7,8±1,3	7,4±1,0	6,1±1,6	0,29	0,24**	0,24*
<b>Б. Вік кролів — 7 років</b>									
Контроль (фіз. розчин)	0,55	0,55	0,55	17,4±1,3	17,8±1,0	18,6±0,7	0,3	0,3	0,3
Дослід ЕБ	0,55	0,55	0,53**	19,9±1,4	12,9±1,4*	9,4±1,2**	0,3	0,24*	0,24*

*Примітка.* Вірогідність порівняно з вихідним рівнем: \* — P<0,05; \*\* — P<0,02.

Таблиця 3

**Вплив курсового введення екстракту буркуну на перекисну резистентність еритроцитів у кролів різного віку, M±m**

Група тварин	Гемолізовані еритроцити, %		
	Вихідний рівень	15 днів введення	30 днів введення
<b>А. Вік кролів — 1 рік</b>			
Контроль (фіз. розчин)	11,4±0,5	10,9±1,2	10,7±0,7
Дослід ЕБ	11,7±0,7	8,7±0,7*	8,5±0,7*
<b>Б. Вік кролів — 7 років</b>			
Контроль (фіз. розчин)	20,5±0,8	20,2±0,8	19,8±0,8
Дослід ЕБ	21,3±0,5	13,0±1,6*	10,3±1,1*

*Примітка.* \* — Вірогідність порівняно з вихідним рівнем (P<0,05).

При вивченні ПРЕ результати дослідження показали, що вихідний рівень перекисного гемолізу еритроцитів у старих кролів на 82 % вищий, ніж у молодих. Стійкість еритроцитів до перекисів після закінчення експерименту зросла в групі старих тварин удвічі, в групі молодих — у 1,4 разу щодо вихідного рівня, тобто різниця між ними скоротилася до 21 % (табл. 3).

Відомо, що при старінні організму збільшуються агрегаційна активність і жорсткість еритроцитів. Важливим механізмом зазначених проявів функціонального стану цих клітин є зміни ліпідного та жирокислотного складу їх мембран [4].

При оцінці ступеня клітинної резистентності необхідно вра-

ховувати, що клітини як кінцевий пункт складних адаптаційних реакцій не тільки відбивають загальний рівень опірності організму, але й забезпечують її [5].

Виходячи з цього, можна припустити, що підвищення ОРЕ і ПРЕ у дослідних кролів обох вікових груп свідчить про розвиток компенсаторної реакції, тобто активацію утворення нових еритроцитів, а також збільшення плинності ліпідного біошару та нормалізацію проникності еритроцитарних мембран.

### Висновки

1. Доклінічне вивчення антиоксидантних властивостей ЕБ показало, що він підвищує детоксикаційну функцію печінки

молодих, а особливо, старих кролів.

2. Досліджено мембраностабілізуючу дію ЕБ: він збільшує діапазон функціональної стійкості еритроцитів (ОРЕ і ПРЕ), що сприяє підвищенню антиоксидантного статусу організму.

3. Одержані результати переконливо свідчать про необхідність подальшої клінічної апробації ЕБ у терапевтичній і геріатричній практиці як перспективного ефективного засобу для підвищення функціональної активності печінки при прискореному її старінні, а також при лікуванні гепатитів різної етіології.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Средства профилактики ускоренного старения (геропротекторы) // Успехи геронтологии. — 2000. — Вып. 4. — С. 55-74.
2. Корсун В. Ф., Ройзман С. А., Чуйко Т. В. Фитотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. — М.: ПИК ВИНТИ, 2003. — 288 с.
3. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. проф. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1971. — С. 119-120.
4. Лишневская В. Ю., Дужак Г. В. Эритроциты при старении // Проблемы старения и долголетия: Тезисы 4-го Нац. конгр. геронтологов і геріатрів України. Київ, 11–13 жовтня, 2005 р. — Т. 14, прил. — 2005. — С. 157-158.





5. Меерсон Ф. З. Защитные эффекты адаптации и некоторые перспективы развития адаптационной медицины // Успехи физиолог. наук. — 1991. — Т. 22, № 2. — С. 52-89.

6. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М. А. Базарновой. — К.: Вища шк., 1982. — Ч. 2. — С. 48-49.

7. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1982. — С. 215-216.

8. Влияние экстракта донника на ультраструктуру гепатоцитов кроликов / Е. П. Сотникова, Н. Е. Думброва, Г. С. Фесюнова, Н. И. Молчанюк // Буковин. мед. вісник. — 2005. — Т. 9, № 4. — С. 193-196.

9. Сотникова Е. П., Лотош Т. Д., Фесюнова Г. С. Гепатозащитное

действие препарата экстракта донника и ФиБСа при экспериментальном токсическом гепатите // Нове в офтальмології: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 130-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова (13 травня 2005, Одеса). — Одеса, 2005. — С. 54-55.

10. Сотникова О. П., Фесюнова Г. С., Котов А. Г. Ідентифікація і кількісне визначення суми кумаринів у водному екстракті з трави буркуну лікарського // Фармацевт. журнал. — 2005. — № 6. — С. 70-74.

11. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001. — 160 с.

12. Влияние длительного применения тканевых препаратов на показатели физической работоспо-

собности функционального возраста сердечно-сосудистой системы у людей с ускоренным типом старения / Д. Ф. Чеботарёв, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Л. М. Соловей // Проблемы старения и долголетия. — 1998. — № 2. — С. 127-136.

13. Чекман И. С., Липкан Г. Н. Растительные лекарственные средства. — К.: ИТЭТ, 1993. — 384 с.

14. Чипенс Г. И., Фрейдлин И. С., Склярсов С. Н. Возникновение и эволюция пептидно-белковых биорегуляторов // Журнал эволюц. биохимии и физиологии. — 1987. — Т. 23, № 3. — С. 361-372.

15. Mino M. Studies on the factors influencing the hydrogen peroxide hemolysis test // J. Nutr. Sci. Vitaminol. — 1978. — Vol. 24. — P. 383-395.

УДК 612.332.7:615.27:612.092.9

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

## МОДУЛЯЦІЯ ТРАНСПОРТНОЇ АКТИВНОСТІ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПРЕПАРАТОМ «ЛЕГАЛОН» І ЕКСТРАКТОМ ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ

Одеський державний медичний університет

Останнім часом здійснюються спроби визначення меж біологічно активних домішок (БАД) у терапії та корекції метаболічних порушень. Так, наприклад, вважається, що вони, на відміну від патентованих фармацевтичних препаратів, можуть бути використані як додаткове джерело харчових і біологічно активних речовин з метою нормалізації обмінних процесів при різних функціональних станах (без порушення структури цих процесів), а також для поліпшення функціонального стану органів і систем організму. Крім того, БАД сприяють відновленню нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту, ентеросорбції та за допомогою цих механізмів — зниженню ризику захворюваності завдяки

нормалізації роботи імунної системи. Однак сьогодні неможливо провести чітку межу між БАД і патентованими препаратами, оскільки не можна точно визначити, де закінчується коригувальна або загальнозміцнювальна дія й починається терапевтичний ефект. Так, неможливо розмежувати, доки вважати вплив поглинених перорально ненасичених жирних кислот нутритивним і коригувальним, а з якого моменту — терапевтичним [1; 2].

Існує також низка проблем, з якими стикаються виробники БАД і патентованих фармацевтичних засобів. Зокрема, фармакологічна дія рослинного препарату найчастіше не є просто сумою ефектів кожного з його компонентів окремо (так, до складу аскорутину

входять аскорбінова кислота й рутин у менших концентраціях, ніж при роздільному їхньому застосуванні, тому що ці вітаміни потенціюють дію один одного), активні компоненти рослин модифікують (потенціюють або інгібують) взаємний вплив. У натуральній рослинній сировині співвідношення компонентів є оптимальним і спроба змінити його на користь одного з них або збагатити натуральний препарат якимись домішками може призвести до ослаблення або збочення ефекту [3]. Не всі компоненти рослинної сировини можна екстрагувати навіть найсучаснішими способами екстракції: так, при екстракції руйнуються природні зв'язки, насамперед ненасичені, що особливо важливо



для есенціальних жирних кислот, які мають антиоксидантні властивості. Крім того, при лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту та корекції порушень обміну речовин велике значення має фактор ентеросорбції, оскільки всі рослини містять клітковину, зокрема, лігніни й пектини (розчинні й нерозчинні). Розчинні пектини проникають у кров і здійснюють сорбцію на клітинному рівні, нерозчинні — виконують роль ентеросорбенту всередині кишечника, зв'язуючи токсини й продукти метаболізму, стимулюючи перистальтику та завдяки тому, що беруть участь у підтримці життєдіяльності автохтонної мікрофлори, а також перешкоджають просуванню транзиторного бактеріального пулу до вищерозміщених відділів кишечника [4; 5].

Останнім часом частка фітопрепаратів і БАД (як екстрактів рослин, так і їх спорошкованих висушених форм у корекції метаболічних порушень, що виникають на стадії передхвороби, істотно зростає [2; 5; 6].

**Метою** нашого дослідження стало порівняння дії патентованого фармакологічного препарату «Легалон» і БАД із плодів розторопші плямистої, які містять силімарин як основний діючий компонент.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти було проведено на щурах-самцях лінії Вістар масою ( $120 \pm 5$ ) г (у 1-й серії) та ( $90 \pm 5$ ) г (у 2-й серії), позбавлених їжі протягом 18–24 год. Використано тварин одного віварію, що утримувалися на стандартному раціоні. Акумуляуючий препарат слизової оболонки (АПС) виготовляли за методом О. М. Уголева і співавторів [7]. Як субстрату використовували розчини 10 ммоль/л глюкози та 10 ммоль/л гліцину, які виготовляли на розчині Рінгера pH=7,4.

Інкубували АПС протягом 1 год при  $37^\circ\text{C}$  в оксигенованому середовищі. У контрольних групах АПС як інкубаційне середовище використовували 10 ммоль/л розчини глюкози та гліцину відповідно, в інших групах до них додавали висушений водно-спиртовий екстракт плодів розторопші плямистої *Silybum marianum* (L.) Gaertner, виготовлений за методом [8], або «Легалон» (70 мг/120 мл розчину субстрату) відповідно. Концентрацію глюкози визначали антроновим методом [9] колориметрично на КФК-2МП,  $\lambda=625$  нм, концентрацію гліцину — за методом О. М. Уголева і Н. М. Тимофєєвої [10] колориметрично на КФК-2МП,  $\lambda=540$  нм.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою «Primer Biostatistics».

### Результати дослідження та їх обговорення

Наведені дані (табл. 1) свідчать про гальмівний вплив «Легалону» на транспорт гліцину і глюкози з їх 10 ммоль/л розчинів у кишковій препараті, причому гальмування транспорту гліцину було вірогідним ( $P=0,007$ ). Для глюкози цей ефект не був вірогідним, можливо, внаслідок того, що показники транспорту в контрольній групі були відносно невисокими, хоча й перевищували концентрацію субстрату в інкубаційному середовищі в 2,5 рази, що є показником

ефективної роботи транспортної системи в умовах *in vitro*.

Ці результати спонукали нас до порівняння ефектів «Легалону» й екстракту плодів розторопші плямистої на транспорт гліцину та глюкози в одній серії експериментів на тих самих тваринах. Такий методичний прийом дозволив нівелювати внесок індивідуальних розбіжностей і сезонних коливань в одержувані результати, оскільки в цьому випадку дослідження обох ефекторів проводили на АПС, отриманих від тієї самої тварини. Дані, наведені в табл. 2, отримані у двох груп тварин з різницею між експериментами в 2 тиж. Виявилось, що обидва препарати діяли односпрямовано і вірогідно гальмували як транспорт гліцину ( $P=0,001$  у разі використання екстракту розторопші та  $P=0,001$  — при використанні «Легалону»), так і транспорт глюкози ( $P=0,014$  та  $P=0,028$  для розторопші та «Легалону» відповідно). Цікаво відзначити, що екстракт розторопші та «Легалон» практично однаково гальмували транспорт гліцину — на 46 й 47 % відповідно. Гальмування транспорту глюкози було менш істотним — на 33 й 28 % відповідно, при досить високому рівні вірогідності розбіжностей (табл. 2). Можливо, це зумовлене більш низькими показниками транспорту глюкози в контрольній групі АПС порівняно з такими для транспорту гліцину — на 37 %:

Таблиця 1

### Акумуляція гліцину і глюкози з їхніх 10 ммоль/л розчинів у присутності «Легалону», ммоль/(л·мг маси препарату), n=5

Дата експерименту	Гліцин	Гліцин + «Легалон»	Глюкоза	Глюкоза + «Легалон»
22.03.05	39,10	19,75	27,18	21,82
22.03.05	35,20	27,65	23,61	20,95
22.03.05	42,45	31,73	27,45	24,56
22.03.05	42,21	32,11	27,83	21,25
22.03.05	45,35	35,43	21,17	25,29
M±m	41,06±1,86	29,33±2,70*	25,45±1,31	22,77±0,90

Примітка. \* —  $P = 0,007$ .



Акумуляція гліцину і глюкози з їхніх 10 ммоль/л розчинів у присутності екстракту плодів розторопші плямистої і «Легалону», ммоль/(л·мг маси препарату), n=8

Дата експерименту	Гліцин	Гліцин + розторопша	Гліцин + «Легалон»	Глюкоза	Глюкоза + розторопша	Глюкоза + «Легалон»
	1	2	3	4	5	6
4.04.05	48,41	34,56	33,42	50,17	41,18	20,49
4.04.05	81,89	39,78	46,54	60,01	22,47	32,25
4.04.05	67,34	33,81	41,83	55,52	22,02	31,13
4.04.05	96,22	46,68	43,80	50,36	23,37	22,53
19.04.05	53,38	44,00	36,05	39,61	31,68	39,22
19.04.05	71,21	37,17	32,40	34,02	33,36	37,04
19.04.05	64,76	34,92	29,32	31,72	30,93	31,70
19.04.05	68,46	27,13	29,50	23,78	25,30	31,77
M±m	68,96±5,35	37,26±2,19	36,61±2,35	43,15±4,51	28,79±2,37	30,77±2,27

Примітка: P<sub>1-2</sub> = 0,001; P<sub>1-3</sub> = 0,001; P<sub>4-5</sub> = 0,014; P<sub>4-6</sub> = 0,028.

(43,15±4,51) ммоль/л проти (68,96±5,35) ммоль/л (див. табл. 2).

Проте показники транспорту глюкози в контрольній групі перевищують дані для контрольної групи АПС у серії експериментів, що наведені в табл. 1, більш ніж на 40 % (43,15±4,51 проти 25,45±1,31). При цьому вони узгоджуються з даними, отриманими раніше [11]. Очевидно, ці розбіжності зумовлені більш високою транспортною активністю тонкої кишки молодих тварин, що узгоджується з даними літератури [12]. Це припущення знаходить також непряме підтвердження при зіставленні показників транспорту гліцину в контрольних групах АПС: як і для глюкози, воно становить приблизно 40 % (68,96±5,35 ммоль/л у більш молодих тварин і 41,06±1,86 — у дорослих) (див. табл. 1 і 2).

Припущення про істотний вплив вікових відмінностей на транспортну активність тонкої кишки щурів підтверджується даними, отриманими нами раніше для транспорту гліцину [13]. Так, у молодих тварин транспорт гліцину був на порядок вищим, ніж у дорослих, що зумовлено підвищеною потребою в пластичному матеріалі в період інтенсивного росту.

Отже, нами не виявлено розбіжностей у моделювальній активності патентованого препарату «Легалон» і висушеного водно-спиртового екстракту плодів розторопші плямистої на функціонування транспортних систем для субстратів, які використовують як реперні при дослідженні роботи транспортних систем ентероцитів. Процес травлення *in vivo* — це об'ємна мережа взаємопов'язаних реакцій, в якій кожен процес перебуває під контролем декількох регулювальних факторів, внесок кожного з яких важко відокремити. Експерименти *in vitro* уособлюють жорстко детерміновану систему моделювання, дозволяють спостерігати роботу фундаментальних процесів під час відсутності впливу вищих ієрархічних рівнів регуляції [4; 14]. Однак більш повне уявлення про реальні процеси, які відбуваються в тонкій кишці, можна одержати тільки при зіставленні результатів, отриманих в експериментах *in vitro* та *in vivo*. Крім того, ніякий спосіб екстракції не може повною мірою замінити процес перетравлення в живому організмі за фізіологічних умов. Тому наступним етапом нашої роботи буде перевірка отриманих ефектів за фізіологічних умов.

## Висновки

1. Водно-спиртовий екстракт розторопші плямистої та «Легалон» вірогідно гальмували транспорт гліцину в акумулюючі препарати слизової оболонки тонкої кишки щурів: на 46 і 47 % відповідно.

2. Екстракт розторопші плямистої і «Легалон» вірогідно гальмували транспорт глюкози в акумулюючі препарати слизової оболонки тонкої кишки щурів: на 33 і 28 % відповідно.

3. Не виявлено розбіжностей в моделювальній активності патентованого препарату «Легалон» і висушеного водно-спиртового екстракту плодів розторопші плямистої на роботу транспортних систем для гліцину й глюкози.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Звягинцева Т. Г., Чернобай А. И., Дергачева А. В. Терапевтическая эффективность эссенциальных фосфолипидов при алкогольном поражении печени // Здоров'я України. — 2004. — Т. 90, № 5. — С. 4-7.
2. Dietary prevention of coronary heart disease. The Lyon diet heart study // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 733-735.
3. Зайцев В. Г., Островский О. В., Закревский В. И. Антиоксидантное и прооксидантное действие химических соединений в модельной системе в условиях длительно протекаю-



щого процесу перекисного окислення ліпідів // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: Сб. трудов. Рос. нац. науч.-практ. конф., Смоленск, 19–22 сентября 2001 г. — Смоленск, 2001. — С. 30-32.

4. Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. — Л.: Наука, 1985. — 544 с.

5. Бондарев Є. В. Експериментальне обґрунтування можливості використання нового ентеросорбенту грацеолу як гепатопротектора // Клін. фармакологія. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 57-59.

6. Биологически активная добавка из расторопши в решении проблем оздоровления населения / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, И. Г. Кретова и др. // Вопр. питания. — 1998. — Т. 3. — С. 33-35.

7. 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.

8. Ксенобіотики та вікова патологія кісткової тканини / О. Н. Воскресенський, С. К. Ткаченко, О. А. Багірова та ін. // Проблеми остеології. — 1999. — Т. 2, № 1. — С. 82.

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

10. Уголев А. М., Тимофеева Н. М. Определение пептидазной активности // Исследование пищеварительного аппарата у человека. — Л.: Наука, 1969. — С. 178-181.

11. Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова Е. А. Транспорт глю-

козы препаратами слизистой тонкой кишки крыс в присутствии растительных экстрактов // Таврич. медико-биол. вестник. — 2004. — Т. 7, № 4. — С. 114-116.

12. Рахимов К. Р. Функциональное состояние материнского организма и формирование механизмов полостного и мембранного пищеварения у потомства // Мембрана щёточной каймы: Тез. докл. 4-го всесоюз. симпозиума. — Юрмала, 2–4 апреля 1990 г. — С. 111-112.

13. Влияние растительных экстрактов на транспорт глицина аккумулярующими препаратами слизистой тонкой кишки крыс / О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, Е. А. Багірова, А. Г. Васильева // Вісник мор. медицини. — 2004. — Т. 25, № 2. — С. 68-72.

14. Ноздрачёв А. Д. Физиология вегетативной нервной системы. — Л.: Медицина, 1983. — 328 с.

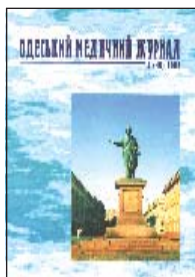
*Передплачуйте  
і читайте*

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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



Ціна передплати на півріччя (три номери):

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

Передплатні індекси:

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





УДК 616-085:616.12-008.331.1:612.46

Аша Усама Ахмед Мухамед

## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Одеський державний медичний університет

Захворювання серцево-судинної системи сьогодні найбільш поширені. Серед них артеріальна гіпертензія (АГ) — основна причина розвитку церебральних, серцевих, судинних ускладнень у всьому світі, в тому числі і в Україні.

Виявлений тісний зв'язок між ступенем підвищення артеріального тиску (АТ) і частотою виникнення ускладнень. Починаючи зі 115/75 мм рт. ст., при підвищенні АТ на кожні 20/10 мм рт. ст. ризик розвитку серцево-судинних ускладнень зростає вдвічі.

Есенціальна АГ — гетерогенне захворювання, яке виникає внаслідок порушення балансу між численними пресорними та депресорними системами регуляції судинного тону. І одне з центральних місць у регуляції цього балансу посідають нирки. Більшість пресорних і депресорних гуморальних факторів або синтезуються в них, або метаболізуються через нирки.

Увагу завжди привертало вивчення предикторів розвитку АГ, а також нирки. Так, експериментально встановлено, що у щурів, схильних до АГ або до інсульту, кількість ниркових альфа-адренорецепторів більша, ніж у контрольних щурів лінії Вістар-Кіо-

то з нормальними показниками АТ [1].

Останнім часом інтерес до функціонального стану нирок у хворих на есенціальну АГ посилюється. Деякі дослідники вважають, що будь-яке підвищення АТ є компенсаторним механізмом у відповідь на упадкувану або набуту нездатність нирок підтримувати водно-електролітний баланс, виводити з організму надлишок натрію ( $\text{Na}^+$ ) [2].

Нирки не тільки відіграють провідну роль у патогенезі есенціальної АГ, але й самі є органами-мішенями підвищеного артеріального тиску. Органопротекція, зокрема нефропротекція, — один з основних показників ефективності гіпотензивної терапії [3].

У зв'язку з демографічними особливостями важливим є вивчення динаміки стану організму, особливостей функціонування органів і систем у різних вікових періодах. Потреба посиленої уваги до осіб похилого віку пояснюються прогресуючим постарінням населення. Актуальним це питання є і для України, яка посідає перше місце серед країн СНД за кількістю осіб пенсійного віку.

Разом із тим особливості функціонального стану нирок

у хворих на есенціальну АГ у різних вікових групах досліджені недостатньо.

**Метою** цієї роботи було оцінити функціональний стан нирок, і перш за все їх здатність регулювати водно-електролітний баланс, у хворих на есенціальну АГ та при нормальних показниках АТ у різних вікових групах — в осіб середнього та похилого віку.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 34 хворих віком 46–68 років з легкою та помірною есенціальною АГ без клінічних проявів серцевої недостатності. Легку АГ встановлювали у хворих із показниками АТ 140–159/90–99 мм рт. ст., помірну — 160–179/100–109 мм рт. ст. Наявність АГ визначали під час вимірювання «офісного» АТ у положенні обстежуваного сидячи; обстеження проводили в першій половині дня. Тиск вимірювали двічі, з інтервалами в 10–15 хв.

Хворі були поділені на дві групи: 19 хворих віком 46–59 років, 15 пацієнтів віком 60 і більше років.

До обстеження хворі не отримували систематичної гіпотензивної терапії, вживали гіпотензивні ліки самостійно лише



на фоні підвищеного АТ. Обстежено також 26 осіб із нормальним АТ, з яких 16 були віком 46–59 років, 10 — після 60.

У всіх хворих виключали захворювання нирок. Для цього використовували загальноприйнятні в клініці внутрішніх хвороб дослідження: загальні аналізи крові та сечі, дослідження сечі за Амбурже і Зимницьким, рівень креатиніну крові, ультразвукове дослідження нирок.

Оцінювали азотовидільну функцію нирок за кліренсом ендogenous креатиніну, який розраховували за формулою: креатинін сечі · діурез : креатинін крові.

Здатність нирок підтримувати водно-електролітний баланс досліджували шляхом визначення в крові вмісту  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ , а також за показниками екскреції цих електролітів із сечею ( $\text{ENa}^+$  і  $\text{EK}^+$ ).

Оцінювали також наявність прихованого надлишку води за формулою:  $(0,6 \cdot \text{маса тіла}) - (0,6 \cdot \text{маса тіла}) \cdot (\text{реальний вміст } \text{Na}^+ \text{ в крові} : \text{нормальний вміст } \text{Na}^+)$  [4].

Динамічні параметри розраховували на одиницю стандартної поверхні тіла людини —  $1,73 \text{ м}^2$ .

Усі обстежувані перебували на вільному водно-сольовому режимі.

Отримані результати опрацьовували статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

Виконували також кореляційний аналіз. Різницю вважали статистично вірогідною при  $P < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У всіх осіб похилого віку відмічена тенденція до зменшення екскреції з сечею креатиніну, більш виражена у хворих на АГ — його екскреція становила відповідно 69,1 % порівняно з хворими середнього віку та 82 % по відношенню до осіб похилого віку без АГ (таблиця). Разом з тим статистично значущої різниці не виявили, як і щодо кліренсу креатиніну.

В осіб похилого віку, особливо у хворих на АГ, констатована також тенденція до нагромадження в крові  $\text{Na}^+$  та зменшення вмісту  $\text{K}^+$ .

У осіб похилого віку без АГ та в обох групах хворих виявлений прихований надлишок рідини, більш виражений за наявності АГ.

Більш виражені зміни стосуються показників, які характеризують виділення електролітів. У хворих похилого віку порівняно з особами похилого віку з нормальним АТ відмічено зниження  $\text{ENa}^+$  на 25 % і на 34 % — відносно хворих на АГ середнього віку. В обох випадках різниця була статистично значущою.

У хворих похилого віку виявлене також вірогідне збільшення  $\text{EK}^+$  — на 24,8 % порівняно з особами похилого

віку без АГ і на 33,6 % відносно хворих на АГ середнього віку.

В усіх осіб похилого віку відзначається кореляційний зв'язок між показниками кліренсу креатиніну та  $\text{ENa}^+$  ( $r = 0,384$ ;  $P < 0,05$  у осіб із нормальним АТ,  $r = 0,562$ ;  $P < 0,05$  — у хворих).

Виявлені вікові особливості функціонального стану нирок зумовлені системними змінами організму, і перш за все серцево-судинної системи, які відбуваються при старінні. Зменшується об'єм судинного русла внаслідок порушення мікроциркуляції, знижується швидкість кровообігу [5]. При зниженні швидкості кровообігу скорочується ефективний об'єм циркулюючої крові, активуються судинні барорецептори, що супроводжується збільшенням синтезу антидіуретичного гормону, затримкою натрію та рідини, розвитком прихованої серцевої недостатності [4; 5].

З віком дегенеративних змін зазнають і нирки. Так, експериментально встановлено [6], що у старих щурів відбувається дезорганізація структур, які виконують фільтрацію та реабсорбцію. Частина паренхіми нирок перестає функціонувати, а решта компенсаторно гіпертрофується з подальшою декомпенсацією.

Наявність кореляційного взаємозв'язку між кліренсом креатиніну — важливим інтег-

Таблиця

**Особливості функціонального стану нирок у осіб із нормальними показниками артеріального тиску та у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію в різних вікових групах**

Досліджувані показники	Хворі на есенціальну АГ		Особі без АГ	
	46–59 років, n = 19	після 60 років, n = 15	46–59 років, n = 16	після 60 років, n = 10
Креатинін крові, ммоль/л	0,084±0,003	0,089±0,002	0,076±0,008	0,086±0,002
Креатинін сечі, ммоль/л	14,56±1,14	10,06±0,92	13,87±2,09	12,26±1,16
Кліренс креатиніну, мл/(хв·м <sup>2</sup> )	68,2±1,4	60,1±0,7	72,8±4,6	66,7±1,6
$\text{Na}^+$ крові, мкмоль/л	146,1±2,7	148,4±0,2	144,7±2,6	146,9±3,8
$\text{K}^+$ крові, мкмоль/л	4,2±0,6	3,6±0,2	4,4±0,1	4,4±0,1
Надлишок рідини, л	0,8±0,2	1,2±0,2	—	0,6±0,1
$\text{ENa}^+$ , мкмоль/(хв·м <sup>2</sup> )	264,9±10,4	173,6±12,6	264,4±12,7	231,2±16,0
$\text{EK}^+$ , мкмоль/(хв·м <sup>2</sup> )	108,2±5,6	144,5±3,8	104,4±8,2	115,6±5,6



ральним показником, що характеризує функціональний стан нирок, — та величиною натрійурезу свідчить про те, що однією з причин зменшення виділення  $\text{Na}^+$  з організму та накопичення надлишку рідини в осіб похилого віку є порушення функціонування нирок, а наявність АГ погіршує цю ситуацію.

Посилення екскреції  $\text{K}^+$  у хворих на есенціальну АГ похилого віку можна пояснити збільшенням синтезу альдостерону. Це підтверджується результатами досліджень, в яких у хворих з різними варіантами АГ (гіпертонічна хвороба, гломерулонефрит), а також у щурів зі схильністю до гіпертензії виявили гіпертрофію надниркових залоз [7].

#### Висновки

1. У хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію відмі-

чаються суттєві порушення функціонального стану нирок, що проявляється зменшенням кліренсу креатиніну та виділення натрію.

2. Внаслідок зменшення натрійурезу в осіб похилого віку, а також у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію в організмі нагромаджується надлишок рідини. Це свідчить про наявність прихованої серцевої недостатності.

3. У хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію похилого віку відмічено збільшення виділення із сечею калію, найбільш імовірною причиною чого може бути активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Renal alpha receptors in experimental hypertension in the rat / R. M. Craham, A. I. Sagalowsky, W. A. Pettinger et al. // *Feb. Proc.* — 1981. — Vol. 39. — P. 497.

2. Бобрышев К. А., Коломиец В. В. Сопоставление модифицирующего влияния лозартана и эналаприла на механизмы прессорного натрийуреза у больных с эссенциальной гипертензией // *Укр. кардіолог. журнал.* — 2004. — № 5. — С. 36-41.

3. Єна Л. М., Кондратюк В. Є. Лікування хворих з гіпертензивним серцем // Там же. — № 7. — С. 101-106.

4. Почечная эндокринология / Под ред. М. Дж. Данна: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1987. — 672 с.

5. Фролькис В. В. Кровообращение и старение // *Вестник АМН СССР.* — 1990. — № 7. — С. 24-33.

6. Набиев У. А. Ультраструктурная характеристика почки при старении // Компенсаторно-приспособительные процессы в клетках внутренней среды: Сборник. — Ташкент, 1988. — С. 77-79.

7. Investigation of the mechanism of action of prostaglandin synthesis inhibitors on renin and aldosterone secretion and sodium excretion / N. Papanicolaou, G. Papadakis, P. Papanicolaou et al. // *Prostaglandins Med.* — 1981. — Vol. 7. — P. 163-181.

УДК 616-089.168.1:612:13

О. В. Беляков, Ф. І. Костєв, В. Т. Селиваненко, П. П. Шипулін,  
О. В. Добруха, М. В. Руденко\*, З. П. Мойсейченко

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСУ РОЗСЛАБЛЕННЯ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА У ХВОРИХ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ

Одеський державний медичний університет,

\*Московський обласний науково-дослідний клінічний інститут, Росія

Після операції функціональна перебудова серцевого м'яза полягає у формуванні міокардом ізотонічної, ізометричної чи мішаної форми гіперфункції, ступінь компенсації якої залежить від його вихідних пружно-еластичних властивостей [7]. Це приводить до зміни систоло-діастолічних показників серцевого циклу [2; 3].

Стресове ушкодження серця відбувається за безпосередньої участі катехоламінів [4; 5; 9], що викликає «стресову ригідність». Важливим принципом оцінки стресової ситуації є те, що головним в ушкодженні кардіоміоцитів виявляється  $\beta$ -адренергічний ефект катехоламінів, не пов'язаний з ішемією [8]. Ці ураження особливо інтенсивно роз-

виваються в гіпертрофованому міокарді при супровідній артеріальній гіпертензії [1; 6; 10].

**Мета роботи** — вивчити післяопераційні зміни показників діастолічної дисфункції правого шлуночка (ПШ) у хворих із патологією малого та великого кіл кровообігу і супровідною артеріальною гіпертензією.



## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводились у хворих зі ступенем ризику II–III (ASA). Після нефректомії внутрішньосерцеву гемодинаміку вивчали у 26 хворих (I група) без супровідної патології та у 27 пацієнтів (Ia група) із супровідною артеріальною гіпертензією (АГ). Після пульмонектомії дослідження проведені у 50 хворих (II група) без супровідних захворювань, у 49 пацієнтів (IIa група) в анамнезі відзначали супровідну АГ, з приводу якої до операції регулярного лікування не проводилося.

Для вивчення насосної функції міокарда застосовувалася методика внутрішньосерцевої катетеризації ПШ та інтегральної реографії. Показники розраховували за кривою внутрішньошлуночкового тиску (МХ-01). Результати статистично оброблені на IBM PC XT із обчисленням критерію Вілкоксона — Манна — Уїтні та факторного дисперсного аналізу.

## Результати дослідження та їх обговорення

У хворих I групи до операції аналіз структури наповнення правих відділів серця вказував на відсутність порушень. Проте скорочення фази ізометричного розслаблення, невелике зниження швидкості падіння внутрішньошлуночкового тиску й індексу розслаблення, а також незначне підвищення жорсткості міокарда свідчили про існування функціонального напруження. Можливо, це було наслідком прямої дії стресових гормонів на міокард. На 1-шу добу після операції (табл. 1) показник  $dp/dt \min$  та індекс розслаблення були нижче норми, що супроводжувалося збільшенням кінцево-діастолічного об'єму та КДТ і свідчило про початковий етап погіршення процесу розслаблення.

На 2-гу добу після нефректомії швидкість падіння правошлуночкового тиску та індекс розслаблення продовжували залишатися низькими. Зростання жорсткості міокарда і

КДТ свідчило, що погіршення процесу розслаблення триває.

Тенденція до нормалізації діастолічної функції спостерігалася на 5-ту добу. Показник  $dp/dt \min$  наближувався до доопераційного рівня. Індекс розслаблення був нижче початкової величини. Знижувалися КДТ і КДО, а їх відношення наближалось до нормального значення, вказуючи на задовільну адаптацію міокарда в умовах прямої стресової дії на м'яз серця.

До операції у хворих з початковою АГ (Ia група) при аналізі фази діастолічної функції відзначалося суттєве порушення процесу розслаблення правого шлуночка (табл. 2). При цьому показник жорсткості міокарда і відношення діастолічного тиску-об'єму підтверджували скорочення часу діастолічного наповнення і, тим самим, обмеження можливості адекватної відповіді міокарда на збільшене венозне повернення.

На 1-шу добу після нефректомії показник  $dp/dt \min$  був

Таблиця 1

Показники гемодинаміки, що характеризують діастолічні процеси у міокарді правого шлуночка у хворих I групи,  $M \pm m$

Показники	До операції	Доба після операції				Норма
		1	2	3	5	
КДОпш, мл	104,6±14,2	112,1±12,4	106,2±14,7	105,4±11,3	100,4±10,3	103,0±6,3
КДТпш, мм рт. ст.	4,4±0,4	4,8±0,5	5,0±0,3	5,0±0,3	4,9±0,5	4,2±0,2
$dp/dt \min$ , мм рт. ст. / с	220,6±21,3	210,7±26,1	206,3±30,1	212,7±22,4	218,3±26,5	223,8±18,7
Індекс розслаблення, од.	9,3±0,3	8,3±0,4*	7,9±0,2*	8,2±0,3*	8,9±0,2	10,0±0,5
Жорсткість міокарда, од.	0,043±0,003	0,044±0,005	0,050±0,002*	0,052±0,003*	0,043±0,003	0,041±0,005

Примітка. У табл. 1–4: \* — вірогідні відмінності показників від початкових значень ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2

Показники гемодинаміки, що характеризують діастолічні процеси у міокарді правого шлуночка у хворих Ia групи,  $M \pm m$

Показники	До операції	Доба після операції			
		1	2	3	5
КДОпш, мл	106,3±16,1	120,4±18,3	118,2±16,7	114,4±15,5	109,4±18,3
КДТпш, мм рт. ст.	4,6±0,3	6,3±0,4*	6,4±0,2*	5,9±0,3*	6,0±0,5*
$dp/dt \min$ , мм рт. ст. / с	213,7±21,4	200,8±21,1	208,4±34,1	210,6±30,4	211,3±26,4
Індекс розслаблення, од.	9,2±0,4	7,9±0,4*	7,8±0,2*	8,0±0,4*	8,7±0,4
Жорсткість міокарда, од.	0,043±0,003	0,056±0,005*	0,054±0,003*	0,053±0,003*	0,052±0,003*





нижче нормальних значень. Одночасно спостерігалось зниження індексу розслаблення порівняно з початковою величиною. При цьому на фоні тахікардії відмічалось збільшення КДО і КДД порівняно з доопераційним рівнем. Жорсткість міокарда зростала на 30 %. Такі зміни параметрів підтверджували доопераційний прогноз розвитку змін діастолічної функції і вказували на більш суттєве, порівняно з хворими I групи, порушення структури наповнення правого шлуночка. Ймовірно, такий стан міокарда можна розглядати як прояв прихованої міокардіальної недостатності.

Протягом 3 післяопераційних діб показник  $dp/dt \min$  повільно зростав, не досягаючи доопераційного значення. Показники КДО і КДД залишалися вище початкових значень. Жорсткість міокарда, як і раніше, перевищувала норму на 28 %.

Одержані результати вказували на стійкі зміни розтяжності стінки шлуночка, незважаючи на нормалізацію ОЦК і

параметри внутрішньошлуночкового тиску [7], що було, ймовірно, наслідком прямої стресової дії катехоламінів на змінений міокард і створювало додаткові труднощі в адаптації серця до збільшеного постнавантаження. В цих умовах гіпертрофований міокард із зусиллям долає ізометричний стан у період діастолі.

На 5-ту добу післяопераційного періоду швидкість падіння правошлуночкового тиску та індекс розслаблення залишалися нижче початкової величини; КДО виявляв тенденцію до нормалізації.

Одержані результати вказували на те, що в умовах хірургічного стресу більш глибокі порушення функції гіпертрофованого міокарда проявлялися, в основному, розладом фази діастолі. Найбільш інформативними маркерами діастолічної правошлуночкової дисфункції були показник жорсткості міокарда і  $dp/dt \min$ , а односпрямованість післяопераційної динаміки КДД, ОЦК і жорсткості міокарда свідчили про мішаний харак-

тер гіперфункції з обмеженням гетерометричного механізму компенсації.

Після пульмонектомії при аналізі структури наповнення ПШ у хворих II групи не відмічалось значного зниження швидкості падіння правошлуночкового тиску. Проте на 2-гу добу цей показник був нижче доопераційного рівня. На 5-ту добу відмічалась стійка тенденція до нормалізації цього показника (табл. 3). Разом з цим, на 1-шу добу індекс розслаблення знижувався на 14 % порівняно з початковим рівнем, що підтверджувало порушення процесу розслаблення міокарда після операції. Ці зміни вказували на невідповідність режиму роботи серця та швидкості його розслаблення. Жорсткість міокарда (ЖМ) на 1-шу добу після пульмонектомії відповідала початковому показнику. Найбільше зростання ЖМ спостерігалось на 2-гу та 3-тю добу. Нормалізація цього показника на 5-ту добу після операції вказувала на легкооборотні порушення розтяжності правого шлуночка.

Таблиця 3

**Показники гемодинаміки, що характеризують діастолічні процеси у міокарді правого шлуночка у хворих після пульмонектомії II групи,  $M \pm m$**

Показники	До операції	Доба після операції			
		1	2	3	5
КДОпш, мл	101,6±14,2	108,1±12,4	106,2±14,7	97,4±11,3	109,5±10,3
КДТпш, мм рт. ст.	4,4±0,4	4,8±0,5	6,0±0,3*	5,3±0,3*	4,0±0,5
$dp/dt \min$ , мм рт. ст. / с	221,6±13,3	229,7±16,1	206,3±10,1	218,7±22,4	216,3±16,5
Індекс розслаблення, од.	9,3±0,3	7,1±0,4*	7,9±0,2*	9,0±0,3	9,0±0,2
Жорсткість міокарда, од.	0,044±0,003	0,044±0,005	0,056±0,002*	0,054±0,003*	0,042±0,003
Фракція викиду, од.	0,68±0,02	0,73±0,10*	0,64±0,06	0,60±0,07	0,62±0,09

Таблиця 4

**Показники гемодинаміки, що характеризують діастолічні процеси у міокарді правого шлуночка у хворих після пульмонектомії III групи,  $M \pm m$**

Показники	До операції	Доба після операції			
		1	2	3	5
КДОпш, мл	106,0±8,4	102±9	91±10	95±9	105±11
КДТпш, мм рт. ст.	4,5±0,3	6,9±0,2*	7,1±0,3*	5,3±0,2*	5,2±0,2*
$dp/dt \min$ , мм рт. ст. / с	213,4±11,4	200,7±10,3	205,3±13,2	210,7±13,1	214,5±12,2
Індекс розслаблення, од.	8,3±0,3	5,6±0,3*	6,9±0,4	8,6±0,3	8,0±0,2
Жорсткість міокарда, од.	0,048±0,003	0,070±0,004*	0,078±0,005*	0,056±0,005*	0,049±0,003
Фракція викиду	0,59±0,02	0,54±0,03	0,58±0,03	0,52±0,02	0,60±0,02



Отже, показники, що характеризують структуру наповнення правого шлуночка, відображали помірні порушення діастолічної функції міокарда, не потребуючи введення спеціальних засобів, і вказували на сприятливу динаміку процесу адаптації серцевого м'яза до стресового впливу.

У хворих Іа групи зміни діастолічного процесу після операції полягали у суттєвому зниженні швидкості падіння внутрішньошлуночкового тиску (табл. 4). Вірогідно, адаптація початково гіпертрофованого міокарда супроводжувалася більшим напруженням метаболізму серцевого м'яза, ніж у хворих Іа групи. На 2-гу добу  $dp/dt \min$  також була нижчою, ніж доопераційний рівень, і повернення цього показника до початкового значення спостерігалось значно пізніше.

На 1-шу добу індекс розслаблення (ІР) був нижчий на 33 %, ніж до операції, і на 22 %, ніж у хворих І групи. Мінімальне значення ІР відмічалось на 2-гу добу ( $6,9 \pm 0,4$ ), а на 3-тю–5-ту добу реєструвалося його відновлення. Післяопераційна динаміка ІР свідчила про наявність прихованої серцевої недостатності, причиною якої була гіподіастолія правого шлуночка.

Жорсткість міокарда на 1-шу добу різко зростала (на 46 %) і залишалася такою протягом 3 діб, що суттєво обмежувало гетерометричний механізм компенсації серцевої діяльності і було передумовою для включення після операції гомеометричного механізму. Це потребувало для міокарда додаткових енергетичних витрат. При цьому КДДпш також мало тенденцію до відновлення. Така динаміка підтверджувала функціональну недостатність міокарда і свідчила про поступову і тяжку адаптацію його до венозних навантажень.

Одержані результати вказували на те, що у хворих з вихідною гіпертрофією міокарда навіть при нормальному серцевому викиді після операції відмічалася прихована недостатність функції ПШ, яка при неконтрольованих інфузійних перевантаженнях об'ємом мала високий ризик реалізації у клінічну форму декомпенсації. Це поєднувалося з ростом концентрації ферментів КФК і АСТ у крові [2].

### Висновки

1. У хворих із супровідною артеріальною гіпертензією після пульмонектомії зміни показників діастолічної дисфункції міокарда були найбільшими, що сприяло формуванню мішаної форми його гіперфункції.

2. У хворих після нефректомії порушення процесу наповнення правого шлуночка менш виражені, однак післяопераційна діастолічна дисфункція триваліша.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаходжаев С. Н. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных вазоренальной гипертонией в ближайшем послеоперационном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987. — 23 с.

2. Беляков О. В. Корекція гострої діастолічної дисфункції міокарда у хворих з низьким серцевим індексом після резекції шлунка // Одес. мед. журнал. — 2002. — № 1. — С. 34-38.

3. Коркушко О. В., Мороз Г. З. Возрастные особенности изменения систолической и диастолической функции сердца под воздействием адреностимуляторов изадрина и мезатона // Кардиология. — 1998. — № 8. — С. 97-99.

4. Кузнецова Б. А., Сапригин Д. Б. Гормональные сдвиги и течение раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных // Анестезиология и реаниматология. — 1994. — № 2. — С. 26-31.

5. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и

ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — С. 316.

6. Сабиров Д. М. Вводный наркоз у хирургических больных с гипертонической болезнью и нефрогенной гипертонией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982. — 24 с.

7. Селиваненко В. Т., Беляков А. В., Дюжиков Н. А. Гемодинамика и регионарный кровоток после коррегирующих операций. — РостИздат, 2000. — С. 401.

8. Borov K. M., Grossman W. Clinical use of pressure-dimension and stress-shortening relation in systole and diastole // Federation proceedings. — 1984. — Vol. 43, N 9. — P. 2414-2417.

9. Munevuki M., Urabe N. The effects of catecholamines on arterial oxygen tension and pulmonary shunting during the postoperative period in man // Anesthesiology. — 1971. — Vol. 34, N 4. — P. 356-364

10. Oyama T., Takiguchi M. Prediction of adrenal hypofunction in anesthesia // Canad. Anaesth. Soc. J. — 1972. — Vol. 19, N 3. — P. 209-217.



О. В. Бондар

# РАННЯ ДІАГНОСТИКА АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ІЗ ПІЄЛОНЕФРИТОМ І ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Одеський державний медичний університет

## Вступ

Частота прееклампсії, за даними різних авторів, коливається в межах 7–10 % [1–3]. При цьому до ускладнень перебігу вагітності в пізні терміни належить широкий спектр захворювань і синдромальних комплексів у різноманітних поєднаннях, що істотно впливає на розвиток і перебіг прееклампсії. І хоча обговорюється багато підходів до профілактики прогнозованих ускладнень, більшість із них є мало-ефективними, оскільки не існує надійних біохімічних або біофізичних тестів оцінки ризику розвитку ускладнень, викликаних вагітністю [4]. Складність даної проблеми в тому, що прогноз має ґрунтуватися на основі полісистемного аналізу, що враховує як умови внутрішньоутробного розвитку плода, так і функціональну дисрегуляцію матері.

Існуючі методи прогнозу тяжкості прееклампсії та її наслідків, а також варіантів перебігу припускають можливість диференціювати один із різновидів етіопатогенезу. Саме з цією метою в літературі обговорюється діагностична інформативність різних біохімічних, імунологічних, цитологічних маркерів патологічного стану. При цьому апріорно передбачається, що той або інший варіант етіопатогенезу зумовлює тяжкість і характер виражених ускладнень вагітності. Проте досвід акушерської практики нерідко суперечить цим логічним припущенням.

Відомо, що розвиток прееклампсії залежить не стільки

від етіопатологічних факторів, скільки від індивідуальних особливостей організму, що протистоять розвитку відповідного ускладнення. Прогноз розвитку ступеня тяжкості прееклампсії здебільшого пов'язаний із рівнем індивідуальної спрямованості динамічного гомеостазу на мікро- і макросистемних рівнях, тобто від того, в якому ступені первинні особливості тканинного гомеостазу спричиняють загальноорганізмені порушення в регуляції обміну речовин й імунотенезу.

Незалежно від етіопатогенетичних механізмів, що визначають розвиток прееклампсії, в переважній кількості випадків розвивається так званий клінічний симптомокомплекс: протеїнурія, артеріальна гіпертензія, набряки вагітних різного ступеня вираженості. Часто виявляються ознаки вираженої дисгармонії імунотенезу (анемії, гіпопротеїнемії та ін.).

Враховуючи симптомокомплекс проявів прееклампсії, у сучасному акушерстві використовуються уніфіковані схеми лікування даної патології, що складаються переважно з таких груп препаратів: гіпотензивні; спазмолітики; антиагреганти; препарати, що поліпшують плацентарну мікроциркуляцію і нирковий кровообіг; седативні препарати, вітаміни. При цьому відзначимо, що більшість з указаних напрямів лікування пов'язана з можливою недостатністю ниркового гомеостазу незалежно від численних факторів розвитку прееклампсії.

Припускаємо, що об'єктивне поліфункціональне дослідження сечовивідної системи допоможе забезпечити більш диференційований прогноз ступеня тяжкості та лікування прееклампсії.

**Мета** роботи — рання діагностика і прогнозування тяжкості перебігу прееклампсії вагітних при мікро- і макросистемних порушеннях ниркового гомеостазу й оцінка адресатності терапії, що проводиться.

## Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 108 вагітних жінок у терміні від 26 до 40 тиж вагітності з діагнозами пієлонефрит і прееклампсія. Вік обстежених жінок репродуктивного віку коливався від 17 до 39 років. Усіх вагітних поділено на дві групи: до I групи увійшли 76 жінок із пієлонефритом (56 жінок — у стадії ремісії, 12 — у стадії нестійкої ремісії, 8 — у стадії загострення). До II групи увійшли 32 вагітні з діагнозом прееклампсія (у 28 вагітних — легкого ступеня, у 4 — середнього).

Усім вагітним проводилося рутинне лабораторне обстеження і лазерна кореляційна спектрометрія сечі (ЛКС). З порції ранкової сечі відбирали 1,5 мл у пластикову пробірку, герметично закупорювали і зберігали в морозильній камері при температурі -50...-18 °С.

Перед вимірюванням зразок розморожували і ділили на дві порції: в першу додавали 1/10 об'єму дистильованої води, а в другу — 1/10 об'єму 5,9 М NaCl (кінцева концентрація 0,59 М). Після 48 год експо-



зиції при температурі +4 °С обидва зразки центрифугували при 5000 г протягом 15 хв, обережно відбирали надосадову рідину, яку потім досліджували в лазерному кореляційному спектрометрі (ЛКС-03).

### Результати дослідження та їх обговорення

Усіх хворих на пієлонефрит поділили на 3 групи залежно від ступеня активності запального процесу. Період загострення характеризувався дизуричними явищами, підвищенням температури тіла до 38–40 °С, болями в попереку, вираженою бактеріурією, піурією, загальною інтоксикацією, полісистемними порушеннями (набряки або гіпертензивний синдром різного ступеня вираженості), лабораторними ознаками активності (гіпоальбумінемія, диспротеїнемія, підвищення ШОЕ).

Період нестійкої ремісії супроводжувався відсутністю екстраренальних проявів, поліпшенням загального стану, нормалізацією діурезу, відсутністю протеїнурії в аналізі сечі.

У 50 (51 %) жінок у терміні 26–40 тиж гестації спостерігалися симптоми претоксикозу. Набряки нижніх кінцівок були виявлені у 20 (21 %) і гіпертензія — у 13 (13 %). У кожній другій вагітній (49 %) спостерігалося зниження концентрації гемоглобіну в крові нижче 100 г/л. Діагноз залізодефіцитної анемії визначали на підставі аналізу гемограми. Згідно з класифікацією ВООЗ, діагноз легкої анемії встановлювали при концентрації гемоглобіну 104–91 г/л, про помірну анемію свідчив вміст гемоглобіну від 90–71 г/л, при важкій анемії рівень гемоглобіну знижувався до 70 г/л і нижче.

Відомо, що розвиток, характер перебігу і результат будь-якого захворювання залежить не тільки від етіологічного фактора, але і від результатів взаємодії його з системами саногенезу, відпові-

дальними за резистентність до захворювання, ліквідацію різних ушкоджень і збереження гомеостазу. Реакції саногенетичного типу відображають особливості загальної реактивності організму, тому ступінь досконалості механізмів саногенезу визначає реакцію організму на патогенний агент у кожному конкретному випадку. Звідси випливає, що в інтегральних системах організму, до яких належить і система сироваткового гомеостазу, зрушення, що формуються при розвитку патологічного процесу, вирізняються вираженим індивідуальним поліморфізмом. Тому вивчення динаміки гомеостатичних зрушень надає можливість об'єктивно оцінити тяжкість патологічного процесу, а також прогнозувати характер перебігу захворювання.

Методи індикації патологічного процесу, що використовуються у клінічній практиці, як правило, спрямовані на виявлення специфічних маркерів. Слід зазначити, що традиційний підхід створює неабиякі труднощі в інтерпретації результатів й інтегральній оцінці гомеостазу, оскільки практично не враховує характеру міжмолекулярних взаємодій, що спостерігаються в природному біологічному середовищі. Проте саме ці процеси і характеризують гомеостаз.

У даному дослідженні зроблена спроба створити експертну систему оцінки тяжкості патологічного процесу. Метод ЛКС надав інформацію про багатопараметрові зміни в нативних біологічних середовищах, а використання спеціально розроблених програм обробки спектрів (семіотичного класифікатора) значно полегшило наше завдання.

Оцінка інформативності ЛКС при прееклампсії проводилася за трьома основними напрямками: 1) диференціальна чутливість (відповідність характеру основного па-

тологічного процесу); 2) зв'язок із загальноприйнятими клініко-лабораторними критеріями тяжкості захворювання; 3) можливість індивідуального прогнозу.

При аналізі узагальнених результатів вивчення змін ЛК-спектра сечі при прееклампсії, пієлонефриті, протеїнурії, артеріальній гіпертензії, набряках виявлено, що кожній нозології відповідають диференційно значущі перерозподіли.

При порівнянні груп жінок з «чистою» прееклампсією (без супровідної патології) та поєднаною прееклампсією (із супровідною патологією) у переважній більшості пацієнток (47 %) із «чистою» прееклампсією виявилися дистрофічноподібні зміни. Разом із тим, при пієлонефриті у стадії ремісії у 18 % жінок виявилися катаболічноподібні зрушення. Слід відзначити і високу частку дистрофічноподібних змін — 30 %. Автоімунітоподібні зрушення у 25 % випадків спостерігаються при поєднаній прееклампсії (з супровідною патологією), а при пієлонефриті вони з однаковою частотою трапляються як у стадії ремісії, так і у стадії нестійкої ремісії — відповідно у 15 і 16 % вагітних. За частотою зустрічальності змішаних зрушень істотних відмінностей не встановлено. Рідко траплялися нормологічні зрушення: при прееклампсії у 2 і 4 % жінок, при пієлонефриті — у 3 і 4 % вагітних.

### Висновки

У сечі вагітних з «чистою» прееклампсією без супровідної патології переважають гідролітично спрямовані зрушення ЛК-спектра: сума інтоксикаційно-, катаболічно та дистрофічно спрямованих змін становить 83 %, що вище ніж при поєднаній прееклампсії з супровідною патологією (59 %), при пієлонефриті у стадії стійкої ремісії (63 %) і нестійкої ремісії (60 %). Гідролітично



спрямовані зміни можуть бути пов'язані як з прямою екскрецією низькомолекулярних компонентів, так і з локальною активністю ниркової тканини, що забезпечує різний ступінь гідролізу протеїнових комплексів.

Отже, оцінка характеру гомеостатичних зрушень сприяє прогнозуванню і ранній діагностиці ступеня «чистої» і по-

єднаної з захворюваннями нирок прееклампсії. Перспективи подальших досліджень пов'язані з визначенням індивідуального прогнозу розвитку акушерських ускладнень у вагітних групи ризику акушерської та перинатальної патології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Гущин И. В.* Гомеостаз при гестозе и способы коррекции его из-

менений: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — М., 1998.

2. *Елманов И. В.* Острый гестационный пиелонефрит // Уролог. и нефролог. — 1997. — № 6. — С. 49-53.

3. *Шехтман М. М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада, 1999. — 816 с.

4. *Priddy K. D.* Immunologic Adaptation During Pregnancy // JOGNN. — 1997. — Vol. 26, N 4. — P. 388-394.

УДК 618.36-092:612.017.1

О. П. Борцова

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ В РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ І ПАТОЛОГІЧНИМ РІВНЕМ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ

Одеський державний медичний університет

Останнім часом усе більшу увагу привертає антифосфоліпідний синдром (АФС), що значно підвищує ризик розвитку ускладнень вагітності як з боку матері, так і плода [1–2]. Цей синдром поєднує групу автоімунних порушень, які характеризуються наявністю в крові у високому титрі антитіл до присутніх у плазмі негативно заряджених мембранних фосфоліпідів (ФЛ) — фосфатидилсерину (ФС), фосфатидилхоліну (ФХ), кардіоліпіну (КЛ), нейтральних ФЛ — фосфатидилетаноламіну (ФЕ) та ін., а також до пов'язаних з цими ФЛ глікопротеїнів ( $\beta_2$ -глікопротеїну-І ( $\beta_2$ -ГП-1), анексину V і протромбіну). Дослідженнями останніх років доведено, що ускладнення вагітності виникають не тільки за наявності клінічних проявів АФС, але й при безсимптомній циркуляції антифосфоліпід-

них антитіл (АФА) [3]. Підвищення рівня АФА призводить до розвитку таких ускладнень, як невиношування вагітності, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗВУР), плацентарна недостатність (ПН), хронічна та гостра внутрішньоутробна гіпоксія плода, антенатальна загибель плода у II та III триместрах вагітності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, ранній початок і розвиток тяжких форм прееклампсії, тромбоемболічні ускладнення в післяпологовому періоді [4].

Відомо, що АФА блокують білки ендотеліальних мембран (протеїн С, S, анексини, тромбомодулін), які перешкоджають тромбоутворенню, пригнічують активацію компонентів коагуляційного каскаду, інгібують продукцію антитромбіну III та простацикліну, уш-

коджують ендотеліальні клітини судин. Взаємодія аутоантитіл з ФЛ клітинних мембран призводить до конформаційних і метаболічних змін у мембранах, порушень функцій клітин, стазу крові у капілярах і венах, тромбозу [5].

Однією з головних причин материнської й перинатальної захворюваності та смертності є гестоз. Незважаючи на численні дослідження його причин і методів лікування частота прееклампсії в Україні досягає 20 % і не знижується. Сьогодні вважається, що одним із головних пускових механізмів у розвитку клінічних проявів гестозу є ендотеліальна дисфункція, яка призводить до спазму судин, підвищення їх проникності, порушення тканинної перфузії, а також активації згортальної системи з виникненням хронічного ДВЗ-синдрому [6]. Отже,



змінюються нормальні процеси імплантації, формування плаценти, росту і розвитку ембріона та плода. Порушення у мікроциркуляторному руслі під час розвитку вагітності призводять до зростання симптомів ПН, хронічної гіпоксії плода [7].

Останнім часом питання вивчення патогенезу прееклампсії пов'язують з автоімунними порушеннями, одним із яких є АФС, що зумовлено схожістю патогенетичних механізмів їх розвитку. Це сприяє розвитку хронічного ДВЗ-синдрому на ранніх термінах вагітності. Розвиток тяжких форм прееклампсії також асоціюється з підвищеною продукцією АФА [8]. Взаємозв'язок і схожість патогенетичних порушень, які розвиваються при гестозі та патологічному антитілоутворенні до мембранних ФЛ, призводять до тяжких наслідків вагітності у жінок із групи ризику. Розробка шляхів діагностики та профілактики розвитку ПН у вагітних із патологічним рівнем АФА є актуальним завданням акушерства.

**Метою** роботи є вивчення змін у системі гемостазу за наявності в плазмі крові АФА з урахуванням їх класу та перебігу вагітності.

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

Було проведено проспективне клініко-лабораторне обстеження 135 вагітних. Критеріями включення вагітних в основну групу (105 жінок) були: наявність в анамнезі 2 та більше мимовільних викиднів та/або передчасних пологів, антенатальна загибель плода, вказівки на ранній розвиток гестозу, ПН, СЗВУР плода, судинні порушення, а також лабораторні дані — патологічні зміни у системі гемостазу. Контрольну групу склали 30 жінок із необтяженим перебігом вагітності.

Усім жінкам було проведено комплексне клініко- лабора-

торне обстеження за загальноклінічними методиками. Ступінь тяжкості прееклампсії оцінювали за шкалою Goeck у модифікації Г. М. Савельєвої. Спеціальні методи дослідження включали: коагуляційні тести на наявність вовчакового антикоагулянту (ВА), визначення спектра та рівня автоантитіл до мембранних ФЛ (КЛ, ФЕ, ФС, ФХ), рівень автоантитіл до  $\beta_2$ -ГП-1, протромбіну та анексину V.

Вовчаковий антикоагулянт виявляли за допомогою ФЛ-залежних коагуляційних тестів при додаванні низьких концентрацій активаторів процесів згортання. Визначення антитіл класів IgG та IgM до  $\beta_2$ -ГП-1, протромбіну й анексину V проводили методом непрямого твердофазного ІФА — ELISA (ORGen Tec Diagnostika GmbH) для кількісного виявлення автоантитіл. Підвищеним вважали рівень IgG та IgM >8 ОД/мл. Дослідження виконували двічі у терміні 30–36 тиж гестації, коли спостерігається патологічне підвищення продукції АФА.

Стан системи гемостазу вивчали, використовуючи традиційні клініко-лабораторні тести. Кров для досліджень брали вранці до прийому вагітною їжі; проводили пункцію ліктьової вени (самопливом). Згортання крові запобігали 3,8%-м розчином цитрату натрію, добавленим у співвідношенні 1:9.

Дані коагулограм застосовували для оцінки коагуляційного потенціалу крові: згортання за Лі — Уайтом (I фаза згортання крові); протромбіновий індекс (ПІ) за Квіком — зовнішній механізм прокоагулянтної ланки (II фаза); активований час рекальцифікації (АЧР) — внутрішній механізм прокоагулянтної ланки (II фаза); концентрація фібриногену за Рутбергом (III фаза); етаноловий тест у модифікації Личової — виявлення розчинних комплексів мономерів фібрину. Оцінювали судинно-тром-

боцитарну ланку за кількістю тромбоцитів (Тг) у периферичній крові. Загальний аналіз крові визначали на гематологічному аналізаторі Sysmex K-1000 (Японія). Функціональну активність Тг оцінювали за їх здатністю до агрегації на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 фірми SOLAR (Білорусь). Фібринолітичну ланку системи гемостазу досліджували за рівнем фібринолітичної активності за методикою Ковальського, Копека, Ніверовського. Інгібітори згортання крові вивчали за рівнем антипротромбіну III у плазмі крові за методикою Кацадзе і Котовської.

Оцінювали перебіг пологів, здійснювали інтранатальний моніторинг серцевої діяльності плода. Відразу після народження визначали стан дитини за шкалою Апгар, масу тіла і зріст, доношеність і зрілість. Морфогістологічне дослідження плацент проводили за методикою О. П. Милованова і А. І. Брусиловського в модифікації К. П. Калашникової.

Лабораторні методи дослідження було здійснено у таких закладах: клінічній лабораторії Одеської обласної клінічної лікарні (Одеса); лабораторії клінічної імунології Наукового центру акушерства, гінекології та перинатології РАМН (Москва); лабораторії кафедри патологічної анатомії Одеського державного медичного університету.

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

За результатами обстеження вагітних було поділено на групи. Першу групу склали 35 жінок із гіпоксією та СЗВУР плода; другу — 35 жінок із прееклампсією різного ступеня тяжкості; третю — 35 вагітних із прееклампсією та СЗВУР плода; четверту (контрольну) — 30 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

При дослідженні рівня антитіл до мембранних фос-



Показники системи гемостазу в обстежених групах вагітних

Показник	IV група (контр.)	I група (ЗВУР)			II група (гестоз)		III група (ЗВУР + гестоз)	
	АФА(-), n=30	АФА(+), n=14	АФА(-), n=21	АФА(+), n=12	АФА(-), n=23	АФА(+), n=24	АФА(-), n=11	
	1	2	3	4	5	6	7	
Тг у венозній крові, 10 <sup>9</sup> /л	299,0±14,6	198,0±13,2 P <sub>1-2</sub> <0,05	240,0±14,8 P <sub>1-3</sub> <0,05	190,6±10,0 P <sub>1-4</sub> <0,05	220,0±7,1 P <sub>1-5</sub> <0,05	181,0±12,3 P <sub>1-6</sub> <0,05	203,2±9,1 P <sub>1-7</sub> <0,05	
Агрегація Тг з ристоміцином, %	36,4±2,6	42,5±1,5 P <sub>1-2</sub> <0,05	40,6±1,7 P <sub>1-3</sub> <0,05	47,5±2,4 P <sub>1-4</sub> <0,01	40,7±1,8 P <sub>1-5</sub> <0,05	48,7±1,9 P <sub>1-6</sub> <0,01	42,1±2,1 P <sub>1-7</sub> <0,05	
Час згортання крові, хв	7,4±0,4	5,4±0,5 P <sub>1-2</sub> <0,05	6,1±0,7 P <sub>1-3</sub> >0,05	5,7±0,3 P <sub>1-4</sub> <0,05	6,09±0,40 P <sub>1-5</sub> <0,05	4,9±0,4 P <sub>1-6</sub> <0,05	5,8±0,5 P <sub>1-7</sub> <0,05	
Протромбіновий індекс, %	89,9±5,8	104,1±2,9 P <sub>1-2</sub> <0,05	92,3±1,3 P <sub>1-3</sub> >0,05	105,3±3,6 P <sub>1-4</sub> <0,05	95,9±2,4 P <sub>1-5</sub> >0,05	109,3±3,0 P <sub>1-6</sub> <0,05	102,9±1,0 P <sub>1-7</sub> <0,05	
Активованій час рекальцифікації, с	69,1±1,5	53,64±1,67 P <sub>1-2</sub> <0,05	61,14±1,58 P <sub>1-3</sub> <0,05	52,12±4,83 P <sub>1-4</sub> <0,05	57,24±3,50 P <sub>1-5</sub> <0,05	50,31±3,70 P <sub>1-6</sub> <0,05	54,17±2,60 P <sub>1-7</sub> <0,05	
Фібриноген, г/л	3,43±0,32	4,75±0,22 P <sub>1-2</sub> >0,05	3,61±0,10 P <sub>1-3</sub> >0,05	4,95±0,66 P <sub>1-4</sub> <0,05	3,92±0,20 P <sub>1-5</sub> >0,05	5,14±0,72 P <sub>1-6</sub> <0,05	4,55±0,37 P <sub>1-7</sub> <0,05	
Антитромбін III	115,2±3,7	73,30±2,64 P <sub>1-2</sub> <0,05	80,36±2,34 P <sub>1-3</sub> <0,05	75,42±3,15 P <sub>1-4</sub> <0,05	91,40±3,75 P <sub>1-5</sub> <0,05	71,43±1,28 P <sub>1-6</sub> <0,05	78,20±2,11 P <sub>1-7</sub> <0,05	
Фібринолітична активність, хв	174,3±4,8	205,4±8,9 P <sub>1-2</sub> <0,05	185,4±6,7 P <sub>1-3</sub> >0,05	199,7±5,8 P <sub>1-4</sub> <0,05	187,6±5,4 P <sub>1-5</sub> >0,05	210,3±7,4 P <sub>1-6</sub> <0,05	189,7±5,1 P <sub>1-7</sub> <0,05	

фоліпідів у вагітних із преєк- лампсією та/чи СЗВУР плода виявлено зростання продукції АФА класів IgM і (або) IgG: у I групі — у 14 (40 %) вагітних; у II групі — у 12 (34,3 %) вагітних; у III групі — у 24 (68,6 %) вагітних порівняно з групою вагітних із фізіологічним перебігом вагітності, в якій патологічного рівня АФА не виявлено.

При оцінці показників системи гемостазу в обстежених групах вагітних у більшості хворих виявлено тенденцію до гіперкоагуляції, що проявлялася значно раніше, ніж при фізіологічній вагітності й набувала вірогідних значень за більшістю показників коагулограм (таблиця).

При порівнянні показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу в підгрупах з патологічним рівнем АФА виявлено вірогідне зменшення кількості Тг і підвищення агрегаційної здатності Тг. Більш значне зниження кількості Тг є наслідком підвищеного тром-

боутворення й імунологічних розладів на відміну від зниження кількості Тг при фізіологічному перебігу вагітності, що супроводжується фізіологічною гемодилуцією.

Вивчення індукованої агрегаційної активності кров'яних пластинок підтвердило гіперактивацію тромбоцитарного компонента гемостазу в усіх жінок із наявністю АФА.

При порівнянні показників коагуляційної ланки гемостазу у вагітних із патологічним рівнем АФА виявлено скорочення часу згортання й АЧР плазми, підвищення ПІ та рівня фібриногену. У підгрупах із патологічним рівнем АФА виявлено вірогідне зниження активності антитромбіну III, зменшення фібринолітичної активності крові. Найбільше ці зміни виражені у третій досліджуваній клінічній групі.

Вивчення системи гемостазу довело, що патологічне утворення АФА впливає на розвиток гіперкоагуляції, що не відповідає терміну вагітності,

підвищує тромбоутворення, а також сприяє вираженій гіперагрегації Тг й активації внутрішньосудинного згортання. Усі ці зміни у системі гемостазу, в свою чергу, призводять до порушень у системі мати — плацента — плід, що є причиною внутрішньоутробної гіпоксії та гіпотрофії плода. Отримані результати засвідчили, що перебіг вагітності, стан внутрішньоутробного плода та новонародженого у жінок із патологічним рівнем антифосфоліпідних антитіл характеризується більшою кількістю ускладнень (загрози передчасних пологів, розвитку ПН, раннього розвитку й тяжких форм преєкламсії), високим ризиком перинатальної захворюваності та смертності, що відповідає даним літератури.

### Висновки

1. Отже, для вагітних із підвищеним рівнем антифосфоліпідних антитіл є характерними розвиток гіперкоагуляції, не характерної для терміну вагіт-



ності, патологічне тромбоутворення та формування передчасних інволютивно-дистрофічних процесів у плаценті, що призводить до хронічної гіпоксії плода, ЗВУР. У зв'язку з цим вважаємо доцільним проводити обстеження вагітних групи ризику розвитку плацентарної недостатності на наявність антифосфоліпідних антитіл.

2. Збільшення рівня IgG та IgM АФА та пов'язаних з ними глікопротеїнів  $\beta_2$ -ГП-1, протромбіну й анексіну V є негативним прогностичним критерієм перебігу вагітності, що може служити діагностичним критерієм розвитку тяжких форм гестозу та внутрішньо-утробної гіпоксії й гіпотрофії плода.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Синдром диссемінованого внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике* / А. Д. Макацария, А. Л. Мищенко, В. О. Бичадзе, С. В. Мааров. — М.: Триада-Х, 2002. — 496 с.

2. *Сидельникова В. М.* Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2000. — 304 с.

3. *Система гемостаза и иммуноморфологическое состояние плаценты при наличии в плазме крови антифосфолипидных антител с учетом их класса и исхода беременности* / Н. Г. Кошелева, Л. Б. Зубжицкая, О. Н. Аржанова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — № 1. — С. 22-26.

4. *Шаповалова Е. А.* Привычное невынашивание беременности при наличии циркулирующих антифосфолипидных антител (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2001. — 25 с.

5. *Диагностика антифосфолипидного синдрома* / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун, В. П. Миколаускас и др. // Лаб. медицина. — 2004. — № 6. — С. 4-14.

6. *Мозговая О. В., Малышева О. В., Иваненко Т. В.* Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая склонность, диагностика и профилактика. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2003. — 32 с.

7. *Керчелаяева С. Б.* Значение антител к  $\beta_2$ -ГП1 в развитии тромбоэмболических осложнений во время беременности // Проблемы беременности. — 2004. — № 8. — С. 3-6.

8. *Роговая О. Н.* Клиническое и прогностическое значение антифосфолипидных антител при преэклампсии // Медико-социальные проблемы семьи. — 2000. — № 4, Т. 5. — С. 83-88.

УДК 614.24-002.951.21-053.2

В. М. Буригін

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ЕХІНОКОКОЗУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Протягом останніх 8 років спостерігається зростання рівня захворюваності на ехінококоз в Одеській області. Щороку реєструється близько 70–80 випадків захворювання на ехінококоз різної локалізації, з них до 25 % — у дітей, в яких ехінококоз має більш тяжкий перебіг внаслідок швидкого росту паразитарних кіст у внутрішніх органах. У дітей більш висока частота розвитку ускладнень, частіше трапляються випадки поєданого і множинного ехінококозу. У 45–77 % випадків у дітей виявляється ехінококоз легень, при якому частота ускладне-

ного перебігу досягає 30 %, частота післяопераційних ускладнень — 21 %, частота рецидивів — 15 % [1; 2]. Для лікування ехінококозу легень запропоновано велику кількість операцій, але при всіх видах оперативного втручання відзначаються ускладнення. Найбільш прийнятна в дитячому віці операція при ураженні легень — це ехінококектомія, що передбачає видалення паразитарної кісти без фіброзної оболонки [3–5]. Висока частота інтра- й післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні ехінококозу легень у дітей потребує удосконалення методики ехінококектомії.

**Метою** даної роботи було поліпшення ранньої діагностики ехінококозу легень у дітей, розробка схеми оперативного лікування, що враховувала б локалізацію й розміри ехінококових кіст у легенях, та оцінка її ефективності.

### Матеріали та методи дослідження

Протягом 1997–2004 рр. на лікуванні в Обласній дитячій клінічній лікарні Одеси (клінічна база кафедри дитячої хірургії) перебувало 126 дітей з ехінококозом різної локалізації. У 65 (51,6 %) випадках було виявлено ураження легень: 45 випадків ізольованого ехінококозу легень і 20 — по-





єднаного (найчастіше виявлявся ехінококоз легень і печінки). Серед пацієнтів з ураженням легень було 39 (60 %) хлопчиків і 26 (40 %) дівчаток віком від 4 до 18 років. Середній вік — (12,9±0,9) року.

В усіх випадках ехінококозу легень було проведено оперативне лікування. Усього виконано 72 операції на легенях. У 58 хворих виконано по 1 операції в зв'язку з однобічним ураженням, у 7 — при двобічному ехінококозі легень — по 2 операції з інтервалом між операціями від 3 тиж до 3 міс (у середньому (1,3±0,1) міс). У 64 (88,9 %) випадках здійснено ехінококектомію легені, у 6 (8,3 %) — перицистектомію, у 2 (2,8 %) — резекцію легені. У 4 пацієнтів одночасно виконані ехінококектомія правої легені та ехінококектомія печінки.

З метою запобігання інтра-й післяопераційних ускладнень в основній групі, що складалася з 37 пацієнтів, у яких було виконано 40 операцій протягом 2001–2004 рр. застосовано диференційований підхід до вибору способу зменшення розмірів залишкової порожнини в легенях залежно від розмірів, локалізації кісти, глибини її залягання в паренхімі легені. Групу порівняння склали 28 пацієнтів, у яких протягом 1997–2000 рр., без застосування диференційованого підходу до вибору операції, проведено 32 оперативних втручання з приводу ехінококозу легень.

Перебіг найближчого післяопераційного періоду оцінювався за такими показниками: час перебування хворих у відділенні реанімації, тривалість застосування знеболювальних засобів, терміни дренажування плевральної порожнини, тривалість гарячки, час перебування в стаціонарі після операції, наявність ускладнень. Віддалені результати оцінювалися з урахуванням скарг у післяопераційному періоді, рентгенологічних змін і

розвитку рецидиву захворювання.

### Результати дослідження та їх обговорення

Як і при інших локалізаціях ехінококових кіст, більшість дітей з ехінококозом легень (39 хворих або 60 %) є жителями п'яти найбільш несприятливих з епідеміологічної точки зору районів Одеської області: Болградського, Ізмайльського, Тарутинського, Саратського й Арцизького. Діти з ізольованим ехінококозом легень найчастіше скаржилися на слабкість — 35 (77,8 %), кашель — 30 (66,7 %): 19 (42,2 %) дітей — на сухий кашель, 11 (24,4 %) — на вологий, із них у 10 випадках відзначався кашель з великою кількістю мокротиння та прожилками крові. На біль у грудній клітці скаржилися 23 (51,1 %) дитини, стільки ж — на знижений апетит. Підвищення температури відзначалося у 18 (40 %) випадках. По 5 (11,1 %) дітей скаржилися на задишку, запаморочення, швидку стомлюваність. При поєднаному ехінококозі легень провідними клінічними симптомами були слабкість і знижений апетит — по 13 (65 %) випадків. Кашель відзначався у 9 (45 %) хворих. На біль у правому підребер'ї вказували 10 (50 %) дітей, на підвищення температури — 9 (45 %) дітей, на біль у грудях — 7 (35 %).

Отже, перші скарги при ехінококозі легень (слабкість, знижений апетит, кашель, підвищення температури) мають неспецифічний характер і рідко змушують хворих звернутися по медичну допомогу на ранніх стадіях захворювання, що призводить до високої частоти розвитку ускладнень. На I стадії захворювання (до появи клінічних симптомів) ехінококоз легень був виявлений у 9 (13,8 %) дітей. Найчастіше це відбувалося при плановому флюорографічному дослідженні. У 39 (60 %) випадках

захворювання було виявлено на II стадії (клінічних проявів), на III стадії (розвитку ускладнень) ехінококоз було виявлено у 17 (26,2 %) дітей. 3-поміж ускладнень найчастіше траплявся прорив ехінококової кісти легені в бронхи — 15 (88,2 %) випадків, у 2 (11,8 %) хворих діагностовано нагноєння ехінококової кісти.

Найбільш раціональний засіб виявлення ехінококозу на I стадії хвороби — це проведення скринінгових обстежень дитячого населення в епідеміологічно несприятливих районах. Ефективним, доступним і безпечним методом скринінгу дітей є проведення ультразвукового обстеження органів грудної клітки та черевної порожнини. Ультразвукове дослідження (УЗД) допомагає виявити ехінококові кісти діаметром більше 2 см. Недоліками масового рентгенологічного обстеження дітей є променеве навантаження, витрата великої кількості рентгенологічної плівки та реактивів для її обробки. До недоліків серологічного скринінг-обстеження належать необхідність організації спеціальних умов для взяття, зберігання й транспортування крові, реактивів, а також негативна реакція деяких дітей, особливо молодшого віку, на взяття крові з вени, висока частота хибнонегативних і хибнопозитивних результатів серологічних реакцій [6; 7]. Усіх цих недоліків позбавлене УЗД, під час якого можна проводити обстеження легень і печінки — органів, в яких найчастіше, близько 90–95 % випадків, локалізуються ехінококові кісти. Здійсненню скринінг-обстежень сприяє і те, що діти відвідують школи і дитячі садки, де неважко організувати масове обстеження. У березні 2002 р. протягом одного дня було проведено УЗД органів грудної клітки та черевної порожнини у 120 дітей віком від 3 до 16 років, які проживають у с. Холмське Ар-



цизького району Одеської області. Було виявлено 2 випадки ехінококозу печінки.

Ефективним методом підтвердження діагнозу ехінококозу легень є реакція імуноферментного аналізу, що проводиться з використанням тест-системи «Ехінококоз-IgG-стрип» для виявлення антитіл до антигенів ехінокока однокамерного. Обстежено 24 (53,3 %) дитини. У 22 (91,7 %) обстежених у сироватці крові був виявлений діагностичний титр антитіл до антигенів ехінокока. У 2 (8,3 %) випадках при ізольованому ехінококозі легень реакція імуноферментного аналізу мала негативний результат.

Залежно від розмірів та локалізації ехінококових кіст у легенях запропонований алгоритм виконання ехінококектомії легень. При ехінококових кістах малих (до 5 см) і середніх (більше 5 см — до 10 см) розмірів, що розташовуються в глибині паренхіми легень та виступають з неї менш ніж на  $\frac{1}{2}$  об'єму, виконувалася ехінококектомія за Дельбе. За допомогою внутрішніх кисетних швів вдалося домогтися щільного зіткнення стінок залишкової порожнини й уникнути ускладнень, пов'язаних з її існуванням. Якщо ехінококова кіста середніх розмірів виступає з паренхіми легень більш ніж на  $\frac{1}{2}$  свого об'єму, то показано занурення фіброзної капсули й фіксація її вільних країв до дна залишкової порожнини (ехінококектомія за Бобровим). При великих ехінококових кістах (понад 10 см), що виступають більш ніж на  $\frac{1}{2}$  об'єму з паренхіми легень, виконувалася ехінококектомія за Вишневським, головними перевагами якої є відсутність небезпеки ушкодження судин і бронхів і деформації легень. Якщо залишкова порожнина великої ехінококової кісти розташовувалася всередині паренхіми більш ніж на  $\frac{1}{2}$  свого об'єму, то після висічення

вільних ділянок фіброзної капсули і накладання на її краї обвивного шва, операція закінчувалася дренажуванням залишкової порожнини.

Необхідною умовою гладкого перебігу післяопераційного періоду при виконанні ехінококектомії за Вишневським є закриття бронхіальних норниць, тому що їх функціонування при відкритій залишковій порожнині неминуче призводить до розвитку пневмотораксу. З огляду на велику площу фіброзної капсули, що залишається відкритою та сполучається з плевральною порожниною, і можливість відкриття бронхіальних норниць після операції, запропоновано спосіб лікування ехінококозу легень, на який отримано деклараційний патент на винахід № 41765А від 17.09.2001 р. Для запобігання ускладненням перед операцією проводиться бронхоскопія та оклюзія бронха, що несе велику ехінококову кісту, бронхоблокатором. При цьому вдається уникнути формування нових бронхіальних норниць, а також створюються умови для закриття існуючих бронхіальних норниць у післяопераційному періоді. Завдяки блокаді бронха паразитарна рідина не затікає в здорові відділи легень при можливому розриві ехінококової кісти під час операції. За наявності ехінококових кіст малих розмірів (до 5 см), що виступають з паренхіми легень не менш ніж на  $\frac{1}{2}$  свого об'єму, виконували перицистектомію і видалили кісту з усіма оболонками без її розкриття.

Порівняння найближчих післяопераційних результатів (таблиця) показало, що застосування диференційованого підходу до вибору способу оперативного лікування дозволило скоротити в основній групі час перебування хворих у відділенні реанімації після операції ( $P < 0,05$ ), тривалість застосування знеболювальних засобів, терміни дренажування

плевральної порожнини ( $P < 0,05$ ) і час перебування пацієнтів у стаціонарі ( $P < 0,05$ ). Головною причиною поліпшення показників перебігу післяопераційного періоду в основній групі було скорочення кількості післяопераційних ускладнень до 1 (2,5 %) випадку пневмонії, тимчасом як у контрольній групі зафіксовано 6 (18,8 %) ускладнень: 2 випадки пневмонії та 4 випадки пневмотораксу. Якщо розвиток післяопераційної пневмонії можна пояснити не стільки впливом методики операційного втручання, скільки наявністю ускладненого перебігу захворювання чи інтраопераційних ускладнень, то розвиток пневмотораксу після операції пов'язаний зі способом ліквідації залишкової порожнини. Основна причина розвитку пневмотораксу — це функціонуюча бронхіальна норниця, що відкривається в залишкову порожнину ехінококової кісти, яка сполучається з плевральною порожниною. Отже, ліквідація залишкової порожнини при малих і середніх ехінококових кістах і використання передопераційної бронхооклюзії при великих кістах дозволяють запобігти розвитку пневмотораксу після операції, що було досягнуто в основній групі.

Після хірургічного лікування зі стаціонару виписані усі 65 дітей. Протягом перших 2 років після операції віддалені результати хірургічного лікування ехінококозу легень простежені в 51 (78,5 %) випадку. В жодної дитини не відзначалися ознаки рецидиву ехінококозу легень. Через 6 міс після операції 8 (15,6 %) дітей скаржилися на періодичний біль у ділянці післяопераційної рани та кашель. Через 1 рік після операції скарги відзначалися в 3 (5,9 %) випадках, через 2 роки — скарг, зумовлених оперативним втручанням, ніхто не висловлював. Троє дітей протягом 2 років після операції



Показники перебігу післяопераційного періоду в основній та контрольній групах, M±m

Показник, доба	Група		Усього
	Основна, n=40	Контрольна, n=32	
Перебування у реанімації	2,54±0,22*	3,87±0,23	3,13±0,17
Застосування знеболювальних засобів	3,17±0,19	3,41±0,22	3,20±0,21
Гарячка	3,91±0,33	4,52±0,29	4,11±0,27
Дренування плевральної порожнини	4,50±0,26*	7,33±0,32	5,77±0,27
Післяопераційний період	11,12±0,29*	15,21±0,45	13,82±0,29

Примітка. \* — Статистично вірогідна різниця порівняно з контрольною групою (P<0,05).

хворіли на пневмонію (у тому числі одна дитина, в якій перебіг післяопераційного періоду ускладнився пневмотораксом).

У 22 (43,1 %) випадках перебіг післяопераційного періоду оцінювався також за результатами імуноферментного дослідження: порівнювали отримані дані з результатами обстеження перед операцією. У 17 хворих через 6 міс після оперативного лікування відзначено зниження рівня антитіл, а у 5 титр антитіл до антигенів ехінокока зберігся на попередньому рівні. У цих випадках було проведено повторне визначення рівня антитіл через 1 рік після оперативного лікування. У 2 дітей антитіла не були виявлені, у 2 — відзначено зниження рівня антитіл, ще в 1 випадку він зберігався на попередньому рівні. Незважаючи на наявність антитіл, проведено рентгенологічне та ультразвукове обстеження не виявило ознак рецидиву ехінококозу. Отже, протягом тривалого часу після успішного оперативного лікування в крові можуть зберігатися антитіла до антигенів ехінокока, що, однак, не свідчить про рецидив захворювання.

### Висновки

1. Перші симптоми ехінококозу легень мають неспецифічний характер, що призво-

дить до пізньої діагностики захворювання (у 26,2 % випадків — на стадії розвитку ускладнень). Рання діагностика ехінококозу легень можлива при проведенні ультразвукових скринінг-досліджень в епідеміологічно небезпечних районах.

2. Ехінококектомія — це високоефективний метод хірургічного лікування ехінококозу легень у дітей, який характеризується відсутністю рецидивів і низьким рівнем післяопераційних ускладнень за умови вибору способу ехінококектомії відповідно до розмірів і локалізації кіст у легенях.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Алиев М. М., Аллберганов А. Т., Икрамов А. И. Сочетанный эхинококк легкого и печени у детей // Дет. хирургия. — 2000. — № 6. — С. 18-22.

2. Muhharem C., Canan S., Murat K. Surgical treatment of pulmonary hydatid disease in children: report of 122 cases // Journal of Pediatric Surgery. — 2000. — Vol. 35, N 12. — P. 1710-1713.

3. Пулатов А. Т., Петлах В. И., Карасева О. В. Об эхинококкозе верхней доли легкого у детей // Дет. хирургия. — 2001. — № 3. — С. 8-12.

4. Ayten Kayi C., Ekber S., Serkan E. Surgical treatment of pulmonary hydatid cysts in children // Journal of Pediatric Surgery. — 2001. — Vol. 36, N 6. — P. 917-920.

5. Topcu S., Kurul I., Tastepe I. Surgical treatment of pulmonary hydatid cysts in children // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2000. — Vol. 120, N 12. — P. 1097-1101.

6. Назыров Ф. Г., Акилов Х. А., Исламбеков Э. С. Диагностика и хирургическое лечение двустороннего эхинококкоза легких // Хирургия. — 2002. — № 5. — С. 16-20.

7. McManus D., Zhang J., Bartley P. Echinococcosis // Lancet. — 2003. — Vol. 362, N 10. — P. 1295-1304.

УДК 616.071+616-36+616.052

А. Д. Захараш

## ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ХОЛЕСТАТИЧНУ ФОРМУ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

Івано-Франківський державний медичний університет

У сучасній клінічній імунології імунодіагностика є одним із найважливіших розділів. Особливість імунної системи

полягає в її надзвичайно великій динамічності. У ній постійно перебігають процеси розмноження, дозрівання, пере-

міщення, кооперації та апоптозу лімфоцитів, а також відбувається експресія тих чи інших поверхневих молекул і



продукція цитокінів. Важливи-ми складовими патогенезу ба-гатьох захворювань є вивчен-ня імунологічної адаптації при різноманітних формах пато-логічних порушень.

У зв'язку з поширеністю за-хворювань органів гепатобілі-арної системи, зокрема печін-ки, важливим є повне дослі-дження функцій печінки, оцінка її морфофункціонального ста-ну і подальші висновки щодо можливої корекції та лікуван-ня, прогнозу і якості життя пацієнтів.

Проблеми імунологічної діа-гностики хронічних гепатитів В і С, поствірусного цирозу печінки присвячено багато дослі-джень. В. Ю. Нікітін і співавтори [1], вивчаючи імунологічний статус хворих на хронічний вірусний гепатит С з подаль-шою фібротизацією тканини печінки, не виявили вірогідних змін імунологічних показників з боку Т-клітинного імунітету. В. Я. Шапіро і співавтори [2] відмітили прямий взаємозв'язок ендогенної продукції ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- $\alpha$  з біохімічними показниками, які характеризу-ють активність патологічного процесу в печінці. Ознаками декомпенсації функцій печінки при цирозі вірусної етіології вони вважають зменшення кількості CD3<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-лімфо-цитів, неабияке зростання продукції IgA, IgG, IgM. Пооди-нокі дослідження стосуються з'ясування ролі імунологічних механізмів у розвитку холе-статичної форми хронічного гепатиту С і жирового гепато-зу печінки [3; 4]. На цьому фоні не охопленими імуноло-гічними дослідженнями зали-шаються хворі на цироз печін-ки невірусної етіології, перебіг якого переважно супроводжу-ється холестатичним компо-нентом.

**Метою** нашого досліджен-ня було вивчення імунологіч-ного статусу хворих на холе-статичну форму цирозу печін-ки для оцінки перебігу захво-рювання та визначення на-пряму лікування.

## Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети було обстежено 110 хво-рих на цироз печінки (невірус-ної етіології), з яких 60 мали клінічні ознаки холестази і 50 — цироз печінки без ознак хо-лестази (контрольна група). Серед них було 65 чоловіків і 45 жінок. Більшість пацієнтів мали вік від 40 до 70 років (при холестази — 81,7 %, у кон-трольній групі — 76,0 %). Хво-рих з хронічними вірусними й алкогольним цирозами печінки не включали у дослідження.

Обстеження хворих, крім клінічного, включали лабора-торні та біохімічні методи, УЗД органів черевної порожнини. У сироватці крові вивчали вміст загального і прямого білірубі-ну, активність АСТ, АЛТ, луж-ної фосфатази, гамма-глута-мілтранспептидази, показники тимолової проби, вміст за-гального білка, альбумінів, глобулінів, холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїнів, глюкози стан-дартними методами. Врахову-вали ускладнення цирозу печінки — прояви гепатоцелю-лярної недостатності та пор-тальної гіпертензії.

У хворих цих груп був ви-значений фенотип основних субпопуляцій лімфоцитів пе-риферичної крові за ідентифі-кацією диференційованих ан-тигенів у тесті імунофлуорес-ценції з застосуванням моно-клональних антитіл, які нале-жать до кластерів диференці-ації: CD3<sup>+</sup> — Т-лімфоцитів за-гальних, CD4<sup>+</sup> — Т-хелперів, CD8<sup>+</sup> — Т-супресорів, CD24<sup>+</sup> (ІПО24) — В-лімфоцитів за-гальних, CD56<sup>+</sup> (NK) — при-родних кілерів, CD150<sup>+</sup> (ІПО3) — активованих В-лімфоцитів, ІПО47 — активованих Т-лім-фоцитів, CD95<sup>+</sup> (Fas/CD95) — апоптозу лімфоцитів перифе-ричної крові. Рівень сироватко-вих IgM, IgA, IgG визначали в реакції радіальної імунодифузії (за Манчіні).

Визначення ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, IFN- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  проводи-

ли в супернатанті з лімфо-цитів периферичної крові. От-римані параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу (аналізатор "StatFax 303 Plus") за допомогою ре-агентів «ПроКон» (ТЗОВ «Про-теїновий контур», Росія). Для визначення вмісту інтерлей-кінів використовували твердо-фазний імуноферментний ме-тод із застосуванням перокси-дази хрому як індикаторного ферменту. Для оцінки ступеня вірогідності результатів дослі-дження застосовували варіа-ційно-статистичний метод ана-лізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера (програма Mi-crosoft Excel). Статистичну об-робку проводили за допомо-гою пакета "STATISTICA for Windows®".

## Результати дослідження та їх обговорення

При холестатичній формі цирозу печінки було виявлено пригнічення Т-клітинної ланки імунітету. Кількість Т-лімфо-цитів із кластером диферен-ціації CD3<sup>+</sup> при цирозі печін-ки з холестазом становила 63,00 $\pm$ 0,91 (P<0,05), у кон-трольній групі — 69,25 $\pm$ 0,95, у нормі — 71,48 $\pm$ 6,81, тобто у хворих з ознаками холестази вона була найменшою. Кіль-кість Т-лімфоцитів/хелперів (CD4<sup>+</sup>) зменшилася до 34,50 $\pm$ 1,26, P<0,05, порівняно з кон-трольною групою — 45,25 $\pm$ 0,75 (у нормі 45,25 $\pm$ 0,75). Вміст Т-лімфоцитів кілерів/супре-сорів (CD8<sup>+</sup>) зменшився (30,50 $\pm$ 1,94) порівняно з нор-мою (31,56 $\pm$ 2,18; P<0,05) та з контрольною групою (39,25 $\pm$ 1,44). Імунорегуляторний ін-декс (співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) змінився від 1,42 $\pm$ 0,04 (норма) до 1,07 $\pm$ 0,03 (у кон-трольній групі — 1,15 $\pm$ 0,06; P<0,05). Вивчаючи В-ланку імунної відповіді, ми встанови-ли, що загальна кількість В-клітин (CD24<sup>+</sup>, ІПО24) при хо-лестатичному варіанті пере-бігу цирозу печінки значно зменшилася (до 12,50 $\pm$ 0,50



проти  $15,24 \pm 1,53$  у нормі;  $P < 0,05$ ). У контрольній групі цей показник змінився менш виражено ( $14,23 \pm 1,03$ ).

Подібні результати отримали А. Л. Бондаренко і С. В. Барамзіна [5] при формуванні цирозу у хворих на хронічний гепатит С і Р. Є. Ніязметов і А. П. Ризопулу [3] при жовтяниці у вагітних. Дисбаланс між  $CD4^+$ - і  $CD8^+$ -клітинами свідчить про порушення імунної відповіді при холестатичній формі цирозу печінки більшою мірою, ніж при цирозі печінки, не ускладненому холестазом.

Кількість  $CD56^+$ (NK)-клітин при холестатичній формі цирозу печінки була збільшена до  $22,00 \pm 1,87$  ( $P < 0,05$ ) порівняно зі значно меншою їх кількістю у групі порівняння ( $13,50 \pm 0,87$ ;  $P > 0,05$ ; норма  $16,96 \pm 2,32$ ). Ці клітини експресують на своїй поверхні рецептори до інтерферону та ІЛ-2, виконують функцію імунного нагляду. Мішенями для них є всі ядровмісні клітини, але крім кілінгового ефекту, NK-клітини секретують інтерферони, ІЛ-1, ІЛ-2. Інтерферони посилюють активність Т-клітин, макрофагів, цитотоксичну діяльність NK. Так, вміст  $INF-\gamma$  у хворих на холестатичну форму цирозу печінки становив ( $261,0 \pm 6,66$ ) пг/мл ( $P < 0,05$ ), у контрольній групі — ( $134,35 \pm 1,76$ ) пг/мл ( $P < 0,05$ ), у нормі ( $34,56 \pm 1,28$ ) пг/мл. Водночас вміст ІЛ-2 зменшився на 34,9 % і досяг ( $112,80 \pm 1,77$ ) пг/мл (норма ( $172,20 \pm 12,30$ ) пг/мл;  $P < 0,05$ ). При цирозі без проявів холестазау цей показник мав вищі значення — ( $129,70 \pm 1,12$ ) пг/мл, тобто при холестатичній формі цирозу печінки в більшому ступені проявляються корелятивні зв'язки між кількістю Т-клітин та їх секреторною діяльністю на фоні підвищення рівня  $INF-\gamma$  та недостатності ІЛ-2. Відомо, що при недостатній кількості ІЛ-2 Т-лімфоцити піддаються «пасивному» апоптозу, оскільки він супроводжує всі етапи ди-

ференціювання Т- і В-лімфоцитів [6]. Значно зменшується в досліджуваній групі хворих з холестазом вміст ІЛ-4 і становить  $10,77 \pm 0,26$  (у контрольній групі  $13,21 \pm 0,62$ ;  $P < 0,05$ , у нормі  $14,94 \pm 0,33$ ), тобто порушується ендогенна програма захисту клітин від апоптозу, оскільки її забезпечують ІЛ-2 та ІЛ-4.

Подібні співвідношення між вказаними інтерлейкінами ( $INF-\gamma$ , ІЛ-2, ІЛ-4) і експресією  $CD4^+$  і  $CD8^+$  при збільшенні вмісту  $TNF-\alpha$  індукують апоптоз. Ми виявили, що в хворих на цироз печінки на фоні холестазау рівень  $TNF-\alpha$  збільшується і досягає ( $345,50 \pm 23,60$ ) пг/мл (у здорових — ( $104,32 \pm 8,63$ ) пг/мл;  $P < 0,05$ ). У контрольній групі цей показник становив ( $134,20 \pm 6,35$ ) пг/мл, тобто рівень  $TNF-\alpha$  підвищується в меншому ступені порівняно з холестатичною формою цирозу печінки. При цьому виявлено, що рівень ІЛ- $1\beta$  в обстежених хворих на цироз печінки з холестазом у середньому був підвищений на 35,7 % порівняно зі здоровими і досягав ( $38,63 \pm 0,26$ ) пг/мл (норма — ( $28,33 \pm 0,49$ ) пг/мл;  $P < 0,05$ ). У групі порівняння виявлено незначне підвищення рівня цього інтерлейкіну (7,1 %; ( $30,12 \pm 0,76$ ) пг/мл;  $P > 0,05$ ). Це свідчить про ушкодження тканин печінки на фоні холестазау й активації її макрофагів — продуцентів прозапальних цитокінів. Погоджуємося з думкою С. Г. Зубової, В. Б. Окулова [7], що в обстежених нами хворих обох груп, як і при інших захворюваннях, високі рівні  $INF-\gamma$  та ІЛ- $1\beta$  у крові спрямовані на підтримання неспецифічного запалення, регуляцію імунної відповіді, індукцію Т- і В-клітинної проліферації. Нестача ІЛ-2 й ІЛ-4, збільшення вмісту  $INF-\gamma$  та ІЛ- $1\beta$  у хворих на холестатичну форму цирозу печінки впливають на вміст у периферичній крові активованих Т-лімфоцитів ( $IP047^+$ ). Їх кількість

зменшується до  $8,00 \pm 0,41$ ;  $P < 0,05$ , відносно норми ( $12,89 \pm 2,18$ ) та групи порівняння ( $11,75 \pm 1,25$ ). Кількість активованих В-лімфоцитів також зменшується. Їх вміст досягає  $3,50 \pm 0,65$  порівняно з  $6,25 \pm 0,95$  у контролі ( $P < 0,05$ ) і  $5,18 \pm 0,67$  у нормі.

Активація Т-лімфоцитів в умовах нестачі або відсутності ІЛ-2 призводить до зменшення їх кількості, що відбувається за рахунок апоптозу. Вивчаючи рівень апоптозу, ми діагностували збільшення  $CD95^+$ -клітин. Їх кількість сягає  $6,50 \pm 0,87$  у хворих на холестатичну форму цирозу печінки, тимчасом як у контрольній групі їх виявляється значно менше —  $3,75 \pm 0,63$  (норма  $2,18 \pm 0,22$ ;  $P < 0,05$ ). Отже, можна стверджувати, що холестазау погіршує стан імунного захисту і це відбувається через каскад реакцій, які відбуваються після зв'язування рецепторів лімфоцитів родини Fas ( $CD95^+$ ) і призводять до загибелі клітин.

Водночас зі змінами в розподілі лімфоцитів спостерігалися неабиякі зміни вмісту імуноглобулінів у сироватці крові. Нами встановлено, що при цирозі печінки з холестазом кількість IgM збільшується до  $2,28 \pm 0,14$ , у контрольній групі дорівнює  $1,760 \pm 0,078$  (норма  $1,64 \pm 0,25$ ); IgA — відповідно до  $2,73 \pm 0,03$  і  $2,33 \pm 0,06$  (норма  $2,54 \pm 0,18$ ); IgG —  $12,60 \pm 0,78$  і  $18,12 \pm 1,06$  (норма  $13,47 \pm 0,45$ ). Наші результати перегукуються з даними, одержаними В. Ю. Нікітіним і співавторами [1], які показали збільшення IgM та IgA за умов розвитку імунопатологічних реакцій при хронічному гепатиті С. Зростання рівня IgM, на думку М. А. Абдукадірової [8], можна використати як прогностичний маркер хронізації процесу в печінці, що вказує на глибину її ушкодження. Особливого значення набуває IgM в імунодіагностиці хронічних захворювань печінки, які мають холестатичний компо-



нент. При первинному біліарному цирозі печінки Т. І. Серова і співавтори [9] вважають головною абсолютну та відносно макроглобулінемію зі значним збільшенням вмісту до 6,5 г/л. Рівень IgG при цьому змінився мало, а IgA підвищився незначно.

### Висновки

Результати проведеного дослідження дозволяють стверджувати, що при холестатичній формі цирозу печінки невірусної етіології виявляються неабиякі порушення імунної системи: збільшується вміст прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) і зменшується рівень протизапальних (ІЛ-2, ІЛ-4) цитокінів; зменшується кількість CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, IPO47<sup>+</sup>, IPO24<sup>+</sup>-лімфоцитів при збільшенні імунорегуляторного індексу і CD95<sup>+</sup>-лімфоцитів. Визначення імунного статусу у хворих на цироз печінки має велике діагностичне і прогностичне значення. На

цьому фоні слід будувати лікувальну тактику стосовно такого контингенту хворих. Подальше вивчення особливостей цитокінового профілю у хворих на цироз печінки з холестазом невірусної етіології дозволить оптимізувати діагностику й патогенетично обґрунтоване лікування цих захворювань.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Состояние* иммунной системы больных ХГС в зависимости от степени фиброза / В. Ю. Никитин, И. А. Сухина, Д. А. Гусев и др. // Мед. иммунология. — 2004. — Т. 6, № 3-5. — С. 322.
2. *Шапиро В. Я., Сек Ок Сун, Кноринг Б. Е.* Клинико-прогностическая значимость показателей иммунного и цитокінового статуса при циррозе печени вирусной этиологии // Там же. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 169.
3. *Ниязметов Р. Э., Ризопулу А. П.* Роль иммунологических механизмов в развитии острого жирового гепатоза беременных // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 45-48.

4. *Козлова С. Н., Топорищев Ю. А.* Иммунофенотипирование лимфоцитов и уровень цитокинов сыворотки у беременных с вирусным гепатитом С // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 10-15.

5. *Бондаренко А. Л., Барамзина С. В.* Неблагоприятные прогностические иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом С // РЖГГК. — 2004. — № 4. — С. 54-58.

6. *Потапнев М. П.* Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 4. — С. 237-243.

7. *Зубова С. Г., Окулов В. Б.* Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей  $\alpha$  и трансформирующего фактора роста  $\beta$  в процессе ответа макрофага на активацию // Там же. — 2001. — № 5. — С. 18-22.

8. *Абдукадырова М. А.* Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С // Там же. — 2002. — Т. 23, № 1. — С. 47-50.

9. *Иммунодиагностика* хронических заболеваний печени / Т. И. Серова, Л. Ю. Ильченко, Г. Н. Якимчук и др. // Мед. иммунология. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 162.

УДК 618.3(088.8):618.475

Л. П. Костарева

## ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ІНФЕКЦІЙНОГО ГЕНЕЗУ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Відновлення репродуктивного здоров'я нації є пріоритетним напрямком охорони здоров'я жінки. Протягом останніх років збільшується роль перинатальної інфекційної патології в структурі репродуктивних втрат. Частота порушень мікробіоценозу піхви у вагітних з акушерською патологією сягає 65 %. Вагітність є фактором

ризиком розвитку інфекцій, що спричинюються умовно-патогенною мікрофлорою та мікроорганізмами зі слабкою вірулентністю і факторами агресії, вірусної інвазії [1–3]. Плацентарна недостатність у вагітних із порушеннями мікробіоценозу піхви і наявністю інфекцій, що передаються статевим шляхом, виникає в 2–4 рази частіше, ніж у загальній популяції. Близько 2 % дітей ін-

фікуються внутрішньоутробно і 10 % — під час або після пологів. Джерелом інфекції є організм інфікованої матері. З проявами внутрішньоутробної інфекції народжується від 10 до 53 % дітей [4]. Обов'язкова умова для розвитку внутрішньоутробної інфекції — це наявність у вагітної гострого або хронічного запального процесу. Урогенітальні інфекційні захворювання під час фізіоло-



гічної імуносупресії при вагітності нерідко загострюються або переходять із латентної форми в активну, що збільшує ризик плацентарної недостатності та несприятливих перинатальних і материнських наслідків [5; 6].

Відсутність єдиної концепції щодо ролі вірусних, вірусно-бактеріальних асоціацій у розвитку плацентарної недостатності інфекційного генезу погіршує результати лікування таких хворих. Тому вивчення механізмів впливу інфекцій на фетоплацентарний комплекс і оптимізація профілактики перинатальних ускладнень сприятимуть покращанню наслідків для матері та плода.

Сьогодні механізми ураження фетоплацентарного комплексу за умови інфекції у матері вивчені недостатньо. Відсутні ефективні методи лікування і профілактики плацентарної недостатності, що не сприяє поліпшенню перинатальних наслідків. Пошук методів лікувального впливу при плацентарній недостатності інфекційного генезу сприятиме зниженню материнських і перинатальних ускладнень.

**Мета** роботи — покращити перинатальні наслідки у вагітних із синдромом плацентарної дисфункції інфекційного генезу з допомогою використання в комплексній терапії рекомбінантного інтерферону альфа-2 й озонотерапії.

### **Матеріали та методи дослідження**

Нами проведено аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану новонароджених у 150 вагітних: 120 пацієнток із загостренням генітальної інфекції та плацентарною недостатністю (основна група і групи порівняння) і 30 практично здорових вагітних жінок без ознак інфекційної патології (контрольна група). Критеріями виділення групи вагітних із плацентарною недостатністю та

інфекцією були зниження матково-плацентарно-плодового кровотоку за даними доплерометрії, порушення гормональної функції фетоплацентарного комплексу й активація урогенітальної інфекції у матері.

При встановленні діагнозу плацентарної дисфункції інфекційного генезу наприкінці II — початку III триместру вагітності всі пацієнтки одержували комплексне лікування, у тому числі антибіотикотерапію за показаннями (амоксцилін, макроліди, кліндаміцин), антиоксиданти (есенціале), антиагреганти (курантил), антигіпоксанти (актовегін). Тридцять жінок одержували традиційне комплексне лікування (1-ша група); 30 — одержували в комплексному лікуванні рекомбінантний інтерферон альфа-2 у свічках «Віферон» (2-га група); 30 — озонотерапію в комплексному лікуванні (3-тя група); 30 — комбінацію озонотерапії та рекомбінантного інтерферону альфа-2 (4-та група). Дослідні групи були ідентичні (не мали вірогідних відмінностей) за параметрами, що вивчалися, і добивалися за принципом копія-пара.

Усі вагітні обстежені з допомогою загальноклінічних методів. Проводилися мікробіологічне виділення та ідентифікація мікроорганізмів вмісту піхви, дослідження показників клітинної, гуморальної й інтерферонової ланки імунної системи, ультразвукова фетоплацентометрія, доплерометрія матково-плодово-плацентарного кровотоку, кардіотокографія, морфогістологічне дослідження послідів, аналіз стану новонароджених.

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

Середній вік обстежених вагітних становив 25,3 року, при цьому відзначалося збільшення питомої ваги юних первороділей і повторнороділей старшого віку. Більшість жінок

мали в анамнезі рецидивний перебіг генітальної герпесвірусної, хламідійної, міко- й уреоплазмової інфекцій, часті ГРВІ, дитячі та екстрагенітальні інфекції, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (хронічний сальпінгіт, ендометрит, трубно-перитонеальна безплідність, завмерла вагітність, плацентарна дисфункція в анамнезі, передчасні пологи, перинатальні втрати, внутрішньоутробне інфікування й затримка розвитку плода).

Найчастішими ускладненнями перебігу вагітності у дослідних групах пацієнток були загроза переривання в I–II триместрі, залізодофіцитна анемія, загроза передчасних пологів, ГРВІ, активація осередків урогенітальної інфекції.

При ультразвуковому дослідженні визначалися мало- або багатоводдя, ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР), збільшення товщини плаценти, наявність у ній кальцифікатів.

При дослідженні мікробіоценозу піхви найчастіше виявлялися бактеріально-вірусні, бактеріально-вірусно-грибкові асоціації, серед яких переважали генітальний герпес, цитомегаловірус, хламідії, мікоплазми, стрептококи та кандиди.

При вивченні показників імунітету у вагітних дослідних груп виявлено вірогідне зниження абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) і CD4<sup>+</sup> (Т-хелперів), зниження імунорегуляторного індексу до 1,4, що свідчить про імунну недостатність. Підвищення вмісту імуноглобуліну М є ознакою антигенної стимуляції популяції В-лімфоцитів під час хронічного інфекційного захворювання та нездатності гуморальної ланки до елімінації збудника. При оцінці стану системи інтерферону в дослідних групах виявлено зниження здатності лейкоцитів крові до продукції інтерферо-



ну альфа і гамма, що свідчить про нездатність противірусного й антибактеріального імунітету.

Після проведеної терапії найбільш виразна позитивна клінічна динаміка (поліпшення загального самопочуття, нормалізація мікробіоценозу піхви), спостерігалася в 4-й групі пацієнток при комбінованому застосуванні віферону й озонотерапії в комплексному лікуванні.

Нормалізувалися показники імунної системи: у 3-й і 4-й групах відзначена чітка тенденція до збільшення відносного вмісту Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) та імунорегуляторного індексу (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) внаслідок збільшення Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>), зниження рівня імуноглобуліну М, підвищення вмісту імуноглобуліну А, що свідчить про компенсацію гуморальної відповіді та здатність Т-системи імунітету. У 4-й групі пацієнток, при поєднаному застосуванні віферону й озонотерапії, спостерігалася вірогідне зростання інтерферонового індексу (знижувався рівень сироваткового інтерферону) й підвищувалася інтерферонова реакція лейкоцитів (збільшення рівня інтерферону альфа на 48 % і гамма — на 30 %). Це свідчило про посилення неспецифічної резистентності організму та позитивний ефект терапії. У 1-й групі вагітних відзначено прогресування вторинної імунної та інтерферонової недостатності, дисгаммаглобулінемію (зниження рівнів імуноглобулінів G і A при підвищенні вмісту імуноглобуліну М).

Найкращі перинатальні наслідки виявлено в 4-й групі пацієнток, а саме: зменшення частоти передчасних пологів, завчасного вилиття навколоплідних вод, інтранатальної гіпоксії плода, післяпологових інфекційних ускладнень. Частота народження недоношених дітей у 1-й групі становила 23,3 %, у другій і третій — 12,2 і 14,7 %, у 4-й — 5,8 %. Частота ЗВУР плода була ви-

щою у 1-й групі. У 2 жінок 1-ї групи трапилася перинатальна загибель плода (один плід загинув антенатально, другий — інтранатально) з внутрішньоутробним інфікуванням, на фоні активації герпесвірусної інфекції.

При дослідженні плацент вагітних, що обстежувалися, виявлено деструктивні та компенсаторно-приспосовні процеси, вираженість яких залежала від ступеня патологічної дії інфекційного фактора, стану імунітету вагітної, обсягу проведених лікувальних заходів. У пацієнток 4-ї групи спостерігали вірогідне (в 1,5 разу) зменшення вираженості запальних реакцій у посліді, як-от: незрілість ворсинчастого дерева, гіповаскуляризація термінальних ворсин, а також часткова нейтралізація цитопатогенної дії вірусно-бактеріальних асоціацій.

Аналіз наслідків пологів показав, що найнижчими були показники маси тіла, пондералового індексу, оцінка за шкалою Апгар у новонароджених від матерів 1-ї групи (при традиційному лікуванні); у цій групі тільки 10 % дітей народилися в задовільному стані (за шкалою Апгар 8–10 балів), 40 % — в асфіксії середнього і тяжкого ступеня. Ці результати залежали від ступеня вираженості порушення функції плаценти. Траплялися також випадки народження недоношених дітей і дітей із синдромом ЗВУР та внутрішньоутробним інфікуванням.

Ознаки дезадаптації новонароджених (патологічна втрата маси тіла, пізніше її відновлення, відпадання пуповинного залишка після 7-го дня, недосконалість системи гомеостазу організму) вірогідно частіше виявлялися в 1–3-й групах, а в 4-й групі не відрізнялися від відповідних показників у контролі. Більшість випадків неонатальної інфекції в 2–4-й групах — це так звані малі форми — кон'юнктивіт,

везикулопустульоз. У 1-й групі разом із малими формами відзначена природжена пневмонія в 2 випадках. Транзиторні неврологічні зміни й ультразвукові ознаки внутрішньоутробної інфекції в 2 рази частіше виявлялися в 1-й групі дітей (транзиторні внутрішньочерепні кісти, кісти судинних сплетень шлуночків), що було непрямим критерієм внутрішньоутробного інфікування плода.

## Висновки

Отже, включення до комплексного лікування пацієнток із плацентарною дисфункцією інфекційного генезу комбінованого застосування рекомбінантного інтерферону альфа-2 й озонотерапії дозволяє зменшити частоту ускладнень вагітності в 2,2 разу, ускладненого перебігу пологів в 1,5 разу, асфіксії новонароджених в 1,6 разу, ЗВУР — у 1,5 разу, тяжких форм неонатальної інфекції — вдвічі, покращити перебіг періоду адаптації у новонароджених.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Зайдієва З. С., Тютюнник В. Л., Орджоникідзе Н. В. Перинатальні аспекти герпетическої інфекції // *Акушерство и гинекология*. — 1999. — № 1. — С. 4-8.
2. Кан Н. Е., Орджоникідзе Н. В. Современные представления о внутриутробной инфекции // *Там же*. — 2004. — № 6. — С. 3-6.
3. Кулаков В. И., Орджоникідзе Н. В., Тютюнник В. Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. — М., 2004. — 494 с.
4. Тютюнник В. Л., Бурлев В. А., Зайдієва З. С. Морфофункциональное состояние системы мать — плацента — плод при плацентарной недостаточности и инфекции // *Акушерство и гинекология*. — 2003. — № 6. — С. 11-16.
5. *The relation between serum markers in the second trimester and placental pathology. A study on extremely small for gestational age fetuses* / L. P. Morssink, B. T. H. M. de Wolf, L. H. Kornman et al. // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 103, N 8. — P. 779-783.
6. Lamont R. F. New approaches in the management of preterm labour of infective aetiology // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 105, N 2. — P. 134-137.





О. І. Паламарчук

## ВІСЦЕРОКАРДІОВАСКУЛЯРНІ ВПЛИВИ У ДІАГНОСТИЦІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюдженим серцево-судинним захворюванням у багатьох країнах світу [1]. Дані Фрамінгемського дослідження переконливо показали, що наявність АГ підвищує в 2–4 рази вірогідність розвитку хронічної серцевої недостатності, гострого порушення мозкового кровообігу та хронічної ниркової недостатності [2]. У структурі АГ 95 % становить гіпертонічна хвороба (ГХ) [3]. У боротьбі з АГ неабияке значення надається не тільки ранній діагностиці цього захворювання, але й виявленню людей, схильних до нього, з метою рекомендації їм систематичного контролю артеріального тиску (АТ), модифікації стилю життя тощо [4].

У попередніх роботах [5] нами встановлено, що у практично здорових осіб із гіпертонічним чи дистонічним типом реагування системи регуляції АТ на компресійне подразнення механорецепторних структур (МРС) органів черевної порожнини спостерігається вірогідний виражений прямий лінійний кореляційний зв'язок між цими типами реагування системи регуляції АТ й обтяженим сімейним анамнезом (ОСА) з ГХ. Було зроблено припущення, що у таких обстежуваних у майбутньому може виникнути АГ.

**Метою** роботи було дослідження впливу дозованого дискретно зростаючого компресійного подразнення МРС органів черевної порожнини на

показники АТ у хворих на ГХ II стадії.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 60 хворих (30 жінок і 30 чоловіків) на ГХ II стадії з м'якою та помірною гіпертензією, віком 33–75 років (середній вік — 55 років), які протягом 6 міс до включення у дослідження зовсім не отримували антигіпертензивної терапії або приймали гіпотензивні препарати нерегулярно. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ й Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Функціональний стан системи регуляції АТ досліджували за запатентованою нами методикою [6], яка докладно викладена у наших попередніх роботах [7]. Визначали систолічний АТ (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ) у вихідному стані та в умовах компресійного подразнення МРС органів черевної порожнини (10; 20; 40; 60; 80; 100 мм рт. ст.) одразу та через 3 і 5 хв після припинення компресійного впливу. За загальновідомими формулами визначали пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) і середній динамічний артеріальний тиск (СДТ). Сімейний анамнез з ГХ досліджували шляхом опитування й аналізу амбулаторних карт родичів обстежуваних. У досліджуваних виділено 3 класи ОСА з ГХ. Клас I — сімейний анамнез із ГХ не обтяжений;

клас II — наявність ГХ у родичів другого ступеня споріднення; клас III — наявність ГХ у родичів першого ступеня споріднення або у родичів I другого ступеня споріднення.

Статистичну обробку даних проводили на ПЕОМ за загальноприйнятою методикою за допомогою програми "STATISTICA Version 6". Порівняльний результат вважався вірогідним при  $P < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті аналізу кількісних змін показників АТ при дозованому дискретно зростаючому компресійному подразненні МРС органів черевної порожнини в усіх обстежених нами хворих виділено тільки один, основний — гіпертонічний тип реагування системи регуляції АТ, який характеризувався вірогідним ( $P < 0,05$ ) збільшенням САТ, ДАТ, СДТ, ПАТ при компресійному впливі на передню черевну стінку (рисунки а, б).

Як додаткові ознаки основного типу реагування діагностовано підтипи чутливості та рухливості системи регуляції АТ [6; 7], які встановлювали залежно від того, при якій величині компресійного впливу виникали суттєві (більше 5 % від вихідного рівня) зміни показників АТ, і, перш за все, САТ. Підтип рухливості системи регуляції АТ встановлювали за терміном повернення до вихідного рівня показників АТ



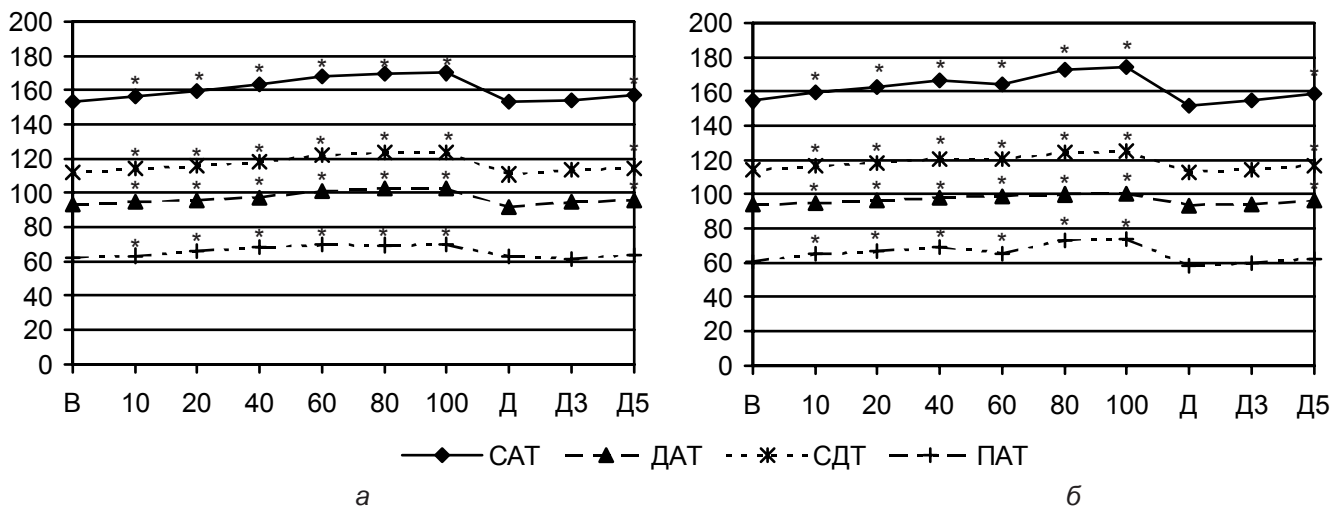


Рисунок. Вплив дозованого дискретно зростаючого компресійного подразнення механорецепторних структур органів черевної порожнини на показники артеріального тиску у хворих на ГХ II стадії: а — у чоловіків, б — у жінок; \*P<0,05

(перш за все САТ) після припинення компресійного подразнення МРС органів черевної порожнини. Розподіл досліджуваних за основним типом реагування і підтипами чутливості та рухливості представлено у таблиці.

При дослідженні ОСА з ГХ встановлено, що 95 % усіх обстежених (93,3 % чоловіків і 96,7 % жінок) мають обтяжений сімейний анамнез із ГХ. При цьому, клас II ОСА з ГХ виявлено у 11,7 % досліджуваних (10 % чоловіків і 13,4 % жінок), а клас III ОСА з ГХ — у 83,3 % осіб (83,3 % чоловіків і 83,3 % жінок).

Той факт, що у хворих на ГХ II стадії виявляється лише гіпертонічний тип реагування системи регуляції АТ (у здорових осіб нами виявлено 4 типи реагування — нормотонічний,

гіпертонічний, гіпотонічний та дистонічний) вказує на закріплення схильності до реагування за гіпертонічним типом, патологічну перебудову пресорно-депресорних реакцій із різким домінуванням пресорного відділу системи регуляції АТ. Майже у 50 % обстежуваних відзначається перенапруженість і низький функціональний резерв системи регуляції АТ, про що свідчить виявлення у 40 % чоловіків і 56,7 % жінок високочутливого підтипу реагування системи регуляції АТ. У 63,3 % обстежених (76,6 % чоловіків і 50 % жінок) діагностовано інертний підтип рухливості, що свідчить про застійність процесів збудження у вегетативних центрах, можливе залучення у патологічний процес гуморальних механізмів регуляції крово-

обігу, інертність системи регуляції АТ.

### Висновки

1. У хворих на ГХ II стадії діагностується лише один — гіпертонічний тип реагування системи регуляції АТ на компресійне подразнення механорецепторних структур органів черевної порожнини.

2. У чоловіків і жінок наявні статеві особливості розподілу за підтипами чутливості та рухливості системи регуляції АТ.

3. Виявлення у хворих на ГХ лише гіпертонічного типу реагування у поєднанні з отриманими даними щодо ОСА з ГХ у цих пацієнтів підтверджує наше припущення, що практично здоровим особам із гіпертонічним чи дистонічним типом реагування, а особливо

Таблиця  
Розподіл хворих на ГХ II стадії за підтипами чутливості й рухливості системи регуляції АТ при компресійному подразненні механорецепторних структур органів черевної порожнини

Основний тип реагування	n (%)		Підтип чутливості	n (%)		Підтипи рухливості	n (%)	
	Чоловіки	Жінки		Чоловіки	Жінки		Чоловіки	Жінки
Гіпертонічний	30 (40)	30 (60)	Високо-чутливий	12 (40)	17 (56,7)*	Нормальний	3 (25)	10 (58,8)*
			Середньо-чутливий	17 (56,7)	9 (30)*	Інертний	9 (75)	7 (41,2)*
			Низько-чутливий	1 (3,3)	4 (13,3)	Нормальний	4 (23,5)	4 (44,4)*
					Інертний	13 (76,5)	5 (55,6)*	
					Нормальний	—	2 (50,0)	
					Інертний	1 (100)	2 (50,0)	

Примітка. \* — P<0,05; n — кількість досліджуваних.



тим, у кого є ОСА з ГХ, у майбутньому загрожує АГ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Рекомендації українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.* — К.: Здоров'я, 2001. — 54 с.
2. 1999 WHO-ISH Guidelines for the Management of Hypertension Guidelines Subcommittee // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17. — P. 151-183.
3. *Свищенко Е. П., Коваленко В. Н.* Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Под ред. В. Н. Коваленко. — К.: Лыбидь, 2002. — 504 с.
4. *Шулутко Б. И.* Артериальная гипертензия 2000. — СПб.: РЕНКОР, 2001. — 382 с.
5. *Паламарчук А. И.* Экстракардиоваскулярные рефлекторные влияния и наследственные особенности как факторы предрасположенности к гипертонической болезни // *Матеріали конф. Укр. товариства нейронаук (з міжнарод. участю), присвяченої 75-річчю Донецького державного медичного ун-ту ім. М. Горького. Нейронауки.* — 2005. — Т. 1, № 1. — С. 90.
6. *Деклараційний патент України № 558766А, UA А61В10/00.* Спосіб типологічної діагностики функціонального стану системи регуляції артеріального тиску / В. М. Казаков, М. Т. Ватутін, О. І. Паламарчук; Донецький державний медичний університет ім. М. Горького; Інститут невідкладної і відновної хірургії АМН України. — № 2002108154; Заявл. 15.10.2002; Опубл. 18.08.2003. — Бюл. № 8.
7. *Паламарчук О. І.* Особливості типологічних змін показників артеріального тиску при компресійному подразненні рецепторних структур черевної порожнини в осіб чоловічої та жіночої статі // *Вестник неотлож. и восстанов. медицины.* — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 121-123.

УДК [616.12-008.331.1+616.1/.4-002]:612.017

Л. В. Соломатіна

## КЛІТИННА ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ЗАПАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Дана стаття є фрагментом ініціативної теми (державний реєстраційний № 01-03V004857) «Дослідження молекулярно-генетичних та імунологічних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії для розробки нових методів діагностики та диференціального лікування».

Захист морфологічних структур від дії «агресивних» молекул білкової, ліпопротеїнової природи, гормонів, олигопептидів, цитокінів здійснюється через імунні механізми та протеолітичні ферменти [1]. У хворих на гіпертонічну хворобу утворення таких «агресивних» молекул на рівні мембран кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, нейронів, клітин ендокринної системи та нирок підсилюється [2; 3].

Поєднання гіпертонічної хвороби з запальною патоло-

гією внутрішніх органів збільшує такі негативні впливи.

**Метою** нашого дослідження було визначення особливостей Т-клітинної імунологічної реактивності у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів.

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 35 хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів (основна група). Клінічна характеристика досліджених: 26 (74 %) із 35 мали гіпертонічну хворобу II стадії, 12 (34 %) із 35 — гіпертонічну хворобу III стадії. У 28 (80 %) із 35 хворих визначено ішемічну хворобу серця, в тому числі у 5 (14 %) — стенокардію напруження

стабільну, функціональний клас (ФК) II; у 7 (20 %) — стенокардію напруження стабільну, ФК III; у 1 (3 %) — стенокардію напруження стабільну, ФК IV; у 25 (71 %) — кардіосклероз атеросклеротичний із хронічною серцевою недостатністю; у 5 (14 %) — кардіосклероз післяінфарктний. Супровідна патологія внутрішніх органів діагностована у 32 (91 %) із 35 хворих — це хронічний холецистопанкреатит, у 5 (14 %) — виразкова хвороба дванадцятипалої кишки. Одночасно у вищезгаданих хворих діагностовано: у 28 % — хронічний персистуючий гепатит; у 17 % — вторинний коліт; у 15 % — хронічний обструктивний бронхіт. Вік досліджуваних — 36–65 років.

Умовно-контрольна група із запальною патологією внут-



рішніх органів включала 17 хворих, у тому числі 13 (76 %) із 17 — з хронічним холецистопанкреатитом; 4 (24 %) — із хронічним обструктивним бронхітом. Вік досліджуваних умовно-контрольної групи — 31–67 років.

Контрольна група складалась із 22 практично здорових осіб 30–58 років.

Обстеження хворих проводилося згідно зі стандартами України. Загальноклінічні та лабораторно-біохімічно-інструментальні методи дозволили встановити клінічний діагноз, імунологічні дослідження — характер дисфункції імунної системи. Для реалізації вищезначеної мети проводили визначення фенотипування лімфоцитів із використанням моноклональних антитіл. Метод ґрунтується на специфічності імунологічної реакції та чутливості флуоресцентної мікроскопії. Специфічні антитіла зв'язуються з антигенами живих клітин, що знаходяться в суспензії. Для виявлення цього комплексу потрібні інші антитіла, мічені флюорохромом. Отже, маркування клітин проходить у два етапи. Мічені антитіла сприяють виявленню зв'язаних з клітиною антитіл,

бо вони мають забарвлення [4; 5]. Статистичний аналіз включав непараметричні методи, зокрема Kruskal — Wallis аналіз рангів, тест Mann — Whitney, точний метод Фішера (ТМФ), критерій знаків (КЗ) за програмами SPSS for Windows Release 8.00, SPSS Inc., 1989–1997; Statistica for Windows Release 5.1, 1984–1998, by StatSoft, Inc.

### Результати дослідження та їх обговорення

Хворі на гіпертонічну хворобу у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів відрізнялися від контрольної групи практично здорових осіб: у них виявлена більша кількість Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>-клітин), у тому числі Т-супресорів (CD8<sup>+</sup>-клітин), натуральних кілерів (CD16<sup>+</sup>-клітин) (табл. 1).

Показники клітинного імунітету у кожного досліджуваного хворого порівнювали з межами норми за літературними даними [4–7].

На підставі отриманих показників імунного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів та тих, які не мали гіпертоніч-

ної хвороби, виявлено зниження або підвищення CD4<sup>+</sup>- та CD8<sup>+</sup>-клітин ( $P < 0,05$  за КЗ, за ТМФ). Виявлено відмінності між основною та умовно-контрольною групою за рівнем CD8<sup>+</sup>-клітин.

У хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів характерним був нормальний або підвищений рівень Т-супресорів (CD8<sup>+</sup>-клітин). Зниження рівня CD8<sup>+</sup>-клітин було характерно для хворих із запальною патологією внутрішніх органів без гіпертонічної хвороби (табл. 2).

Відомо, що Т-лімфоцити-супресори регулюють активність Т-лімфоцитів-хелперів. Підвищення кількісних і функціональних показників Т-лімфоцитів-супресорів сприяє імунодефіцитним захворюванням [3; 8; 9]. Крім того, CD8<sup>+</sup>-клітини регулюють ступінь клітинної проліферації, у тому числі в серцево-судинній системі [8; 9]. Певна кількість Т-супресорів виконує кілерну функцію [8; 9]. Підвищення Т-лімфоцитів-супресорів віддзеркалює взаємне потенціювання негативних впливів гіпертонічної хвороби та за-

Таблиця 1

Субпопуляційний склад Т-лімфоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів,  $M \pm SEM$ , SD

Групи обстежених	Субпопуляційний склад Т-лімфоцитів, %				
	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup>
Перша, n=35	34,37±2,00 11,84 $P_{1-3} mw = 0,024$ $P_{1-2-3} kw = 0,028$	28,95±1,72 10,76	27,05±1,50 9,38 $P_{1-3} mw = 0,004$ $P_{1-2-3} kw = 0,016$	1,12±0,07 0,41	27,86±1,84 11,20 $P_{1-2-3} kw = 0,042$ $P_{1-3} mw = 0,009$
Друга, n=17	37,08±3,49 12,59 $P_{2-3} mw = 0,020$	27,42±2,71 9,40	21,67±3,93 13,61	2,34±0,84 2,90	24,83±4,66 15,46
Контроль (третя) група, n=22	27,57±1,26 5,78	23,80±1,16 5,33	19,52±1,39 6,35	1,31±0,09 0,40	19,76±1,16 5,31

Примітка. M — середня; SEM — стандартна похибка; SD — стандартне відхилення;  $P_{kw 1-2-3}$  — різниця між групами за даними непараметричних еквівалентів ANOVA/MANOVA тестів, зокрема Kruskal — Wallis (kw) аналіз рангів (за програмою SPSS for Windows Release 8.00, SPSS Inc., 1989–1997).  $P_{mw}$  — різниця між групами за даними непараметричного еквівалента до двовибіркового t тесту Стьюдента — тест Mann — Whitney (mw).



Таблиця 2

**Порівняльна характеристика рівня Т-супресорів (CD8<sup>+</sup>-клітин)  
у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні  
з запальною патологією внутрішніх органів  
і умовно-контрольної групи хворих із запальною  
патологією внутрішніх органів без гіпертонічної хвороби**

Група обстежених	Кількість досліджених зі змінами Т-клітинної імунологічної реактивності, абс. (%)	
	Зниження	Підвищення
Перша, n = 35	2 (6 %)	25 (71 %)
Друга, n = 17	5 (29 %) P = 0,0067	7 (41 %)

*Примітка.* P — вірогідність різниці за ТМФ змін показників у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів порівняно з хворими на запальну патологію внутрішніх органів.

пальної патології внутрішніх органів на імунну реактивність, приєднання ішемічної хвороби серця, ремоделювання серця.

Результати проведених нами досліджень відповідають даним інших авторів про вплив оксидативного стресу на імунологічну реактивність [10; 11], підвищення лейкоцитів [12], CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-клітин під впливом катехоламінів [13] у хворих на гіпертонічну хворобу.

Про актуальність проблеми визначення особливостей клітинної імунологічної реактивності у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів свідчать останні роботи з дослідження впливу високого артеріального тиску на розвиток хронічного запалення [14]. Підвищення рівня прозапальних цитокінів, С-реактивного протеїну у хворих на гіпертонічну хворобу призводить до приєднання атеросклерозу та ремоделювання серцево-судинної системи [14]. Гіпертонічна хвороба сприяє прозапальним ефектам, і ці зміни є більш виразними у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів.

### Висновки

1. Патогномонічною імунологічною реакцією у хворих на

гіпертонічну хворобу у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів є активація клітинної ланки, що відбувається збільшенням рівня Т-лімфоцитів, у тому числі Т-лімфоцитів супресорів, натуральних кілерів.

2. Результати, отримані у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів, дають змогу визначити індивідуальні патогенетичні механізми імунологічних змін і підібрати гіпотензивні, антибактеріальні, протизапальні препарати для лікування цих хворих.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Судаков К. В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 372-381.
2. Федорич В. Н., Федорич А. В. Энергоиммунология. — К., 2001. — С. 86.
3. Sigal L. H., Ron G. Immunology and inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences. — N. Y.: McGraw-Hill, Inc., 1994. — P. 807.
4. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / За ред. проф. І. П. Кайдашева. — Полтава: Полімет, 2003. — С. 48-52.
5. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. — М.: Медицина, 1987. — С. 128.
6. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунная недостаточность (выяв-

ление и лечение). — М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — С. 188, 242-249, 266-273.

7. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. — М.: Наука, 1990. — С. 91-101.

8. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4-6.

9. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы // Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. — 2000. — Т. 86, № 3. — С. 252-267.

10. Fuente M. De La. The immune system in the oxidative stress conditions of aging and hypertension: favorable effects of antioxidants and physical exercise // Antioxidants & Redox signaling. — 2005. — Vol. 7, N 9-10. — P. 1356-1366.

11. Oxidative stress in arterial hypertension. Role of NAD(P)H Oxidase / G. Zalba, G. S. Jose, M. U. Moreno et al. // Hypertension. — 2001. — Vol. 38. — P. 1395.

12. Actividad de la telomerasa en leucocitos de sangre periferica de pacientes con hipertension arterial esencial / A. Tristano, C. M. Eugenia, M. L. Willson et al. // Med. Clin. (Barc). — 2003. — Vol. 120 (10). — P. 365-369.

13. Peripheral blood mononuclear cell CD62L and CD11a expression and soluble interstitial cell adhesion molecule-1 levels following infused isoproterenol in hypertension / P. J. Mills, N. H. Farag, Ch. Perez, J. E. Dimsdale // Journal of Hypertension. — 2002. — Vol. 20 (2). — P. 311-316.

14. Association between carotid haemodynamics and inflammation in patients with essential hypertension / S. Manabe, T. Okura, S. Watanabe et al. // Journal of Human Hypertension. — 2005. — Vol. 19. — P. 787-791.



Ю. П. Харченко, Г. О. Проскуріна

# КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ І ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ В ДІТЕЙ ПІВДНЯ УКРАЇНИ

Одеський державний медичний університет

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) — основна нозоформа, яку викликає вірус Епштейна — Барр. Поширеність вірусу серед населення земної кулі надзвичайно висока й сягає 80–100 %, а захворюваність на інфекційний мононуклеоз невинно зростає [1]. Перебіг ІМ став більш тяжким, кількість госпіталізованих хворих за останні роки значно збільшилася. Так, за даними Міської клінічної інфекційної лікарні м. Одеси, за період із 1985 по 2004 рр. захворюваність на ІМ зросла в 60 разів.

Інфекційний мононуклеоз вражає переважно дітей (70–80 % загальної захворюваності) [2]. В Україні графік захворюваності (рис. 1) має типовий вигляд — це двогорба крива: серед хворих переважають діти віком до 5 років і підлітки 14–17 років. Крім того, відчутний вплив на клінічний перебіг ІМ у дітей в Україні має аварія на ЧАЕС [3]. В останні роки спостерігається велика кількість захворювань на ІМ серед дітей до дворічного віку [4]. Реєструються випадки захворювання дітей першого року життя.

Згідно з сучасними поглядами на патогенез ІМ, вірусу Епштейна — Барр притаманна специфічна тропність до імункомпетентних клітин — В-лімфоцитів, які мають поверхневі рецептори для цього вірусу [5]. Проте він здатен розмножуватись і в епітелії ротоглотки, протоків слинних залоз та шийки матки [2; 6]. На відміну від інших герпетичних вірусів, вірус Епштейна —

Барр не вбиває клітини, в яких розмножується [1], а імортилізує їх.

Вельми важливим є той факт, що в гострому періоді ІМ цей вірус провокує підвищення утворення гетерофільних антитіл проти різних антигенів, порушує антитілоутворення, пригнічує інтерферогенез, блокує переключення синтезу ІgМ на ІgG і сприяє підвищенню рівня ІgМ у периферичній крові. Отже, формується імунodefіцитний статус [4; 7]. Внаслідок реплікації вірусу в мононуклеарних клітинах крові, що не контролюються імуніцитами, реалізується «вслизання» його з-під імунологічного нагляду.

Досі не вирішеним залишається питання щодо терапевтичних схем при інфекційному мононуклеозі у дітей. Відсутність чітких і високо-ефективних схем лікування даної патології пояснюється не тільки багатогранністю клініки інфекційного мононуклеозу, але й браком спільного погляду на патогенез даного захворювання. Існують численні схеми лікування ІМ з використанням різноманітних препаратів етіологічної, патогенетичної, симптоматичної, дезінтоксикаційної дії тощо. Дискутується питання щодо використання антибіотиків при ІМ. Доведено, що ацикловір, ефективний при інших герпетичних інфекціях, практично не ефективний при цьому захворюванні [1]. На думку деяких авторів, інфекційний мононуклеоз взагалі не потребує противірусного лікування в зв'язку з

тим, що використовувані ациклическі нуклеозиди досить токсичні, але не мають вагомого етіотропного лікувального ефекту [8]. Крім того, відомо, що інтерферон відіграє провідну роль у лікуванні герпетичних інфекцій, оскільки його дія не обмежується лише інгібуванням репродукції вірусів, але й включає імунomodulatory ефект та імунокорекцію фагоцитозу [9].

Отже, для ефективної етіопатогенетичної терапії інфекційного мононуклеозу необхідний такий лікарський засіб, який чинить виразний імунорегуляльний ефект, підвищує рівень ендогенних інтерферонів, може замінити токсичні та малоефективні протівірусні препарати, має протизапальну дію.

Зважаючи на вищесказане, постає питання щодо вибору препарату, який би відповідав указаним критеріям. Таким препаратом вважаємо індуктор інтерферону циклоферон — етіопатогенетичний засіб імунорегуляльної та протизапальної дії.

У нашому дослідженні вивчалась ефективність циклоферону, що використовується в комплексній терапії ІМ у дітей.

**Метою** нашого дослідження є розробка більш ефективної терапії ІМ з урахуванням особливостей його перебігу у дітей Півдня України.

## Матеріали та методи дослідження

Нами вже наводилися результати детального аналізу



клініко-епідеміологічних особливостей ІМ у дітей Півдня України [10]. Отримані дані стали підставою для розробки схем терапії ЕБВ-інфекції, про що йдеться у даній роботі.

Під спостереженням перебувало 160 дітей, хворих на типову форму інфекційного мононуклеозу, віком від 0 до 18 років [10], 102 хлопчики та 58 дівчаток.

У всіх досліджуваних хворих діагноз ІМ було підтверджено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу.

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження нами була виявлена епідеміологічна відмінність ІМ у Південному регіоні країни від інших областей, пов'язана з еколого-кліматичними факторами Півдня: виразний підйом захворюваності на ІМ спостерігається у теплу пору року, а не в зимово-весняний період (рис. 2). Це пояснюється загальним зниженням популяційного імунітету під впливом інсоляції.

Проводячи аналіз тяжкості перебігу ІМ у досліджуваних дітей, ми отримали такі дані: легкий перебіг спостерігався у 10,43 % хворих, середньої тяжкості — у 71,88 %, тяжкий — у 17,69 %.

У всіх пацієнтів захворювання супроводжувалось інтоксикацією різного ступеня виразності. З них у 97,5 % випадків хворі скаржилися на слабкість, 91,25 % пацієнтів відмічали відсутність апетиту, у 6,88 % захворювання супроводжувалось нудотою та одноразовим блюванням. Головний біль відзначався у 8,13 % пацієнтів, у 1,88 % відмічалось запаморочення. Порушення сну турбували 2,5 % хворих.

Гіпертермію зафіксовано у 98,13 % хворих дітей. Вона тривала не більше 10 днів хвороби, у середньому (5±2) днів.

У 80,63 % хворих на 1-шу–2-гу добу від початку захворювання розвивалося порушення носового дихання, яке зберігалось не більше 10 днів; 11,88 % пацієнтів скаржилися на хрипіння уві сні.

Тонзиліт спостерігався у 83,75 % хворих, причому лише у 4,48 % картина була нетиповою для ІМ і нагадувала симптоми дифтерії. До кінця першого тижня хвороби мигдалики вивільнялися від нашарувань у 40,3 % хворих, у 33,58 % — до кінця другого тижня, у 10,44 % зберігалися більше двох тижнів.

Лімфаденопатія була виявлена в 93,75 % випадків. У половини хворих відзначалась мікрополіаденія або збільшення окремих груп лімфовузлів до 0,5×0,5 см. У деяких хво-

рих (15,28 %) лімфовузли були спаяні у вигляді «пакетів».

Гепатомегалія взагалі спостерігалась частіше, ніж спленомегалія, зберігалась довше та сягала більших цифр, ніж збільшення селезінки. Крім того, було відмічено, що ступінь ураження селезінки та печінки залежить від віку: чим старша дитина, тим виразніша гепатоспленомегалія під час перебігу ІМ.

Так, у наших дослідженнях збільшення печінки, переважно на 1–2 см, спостерігалось у 79,38 % пацієнтів, а спленомегалія, що сягала 0,5–1 см, була виявлена лише у 47,5 % хворих.

Тривалість збереження гепатоспленомегалії в переважній більшості випадків не перевищувала 20 днів. Печін-

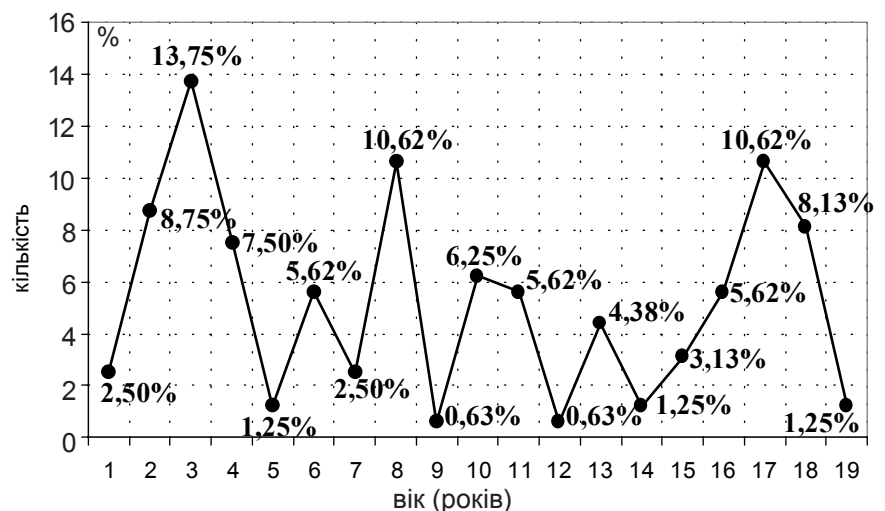


Рис. 1. Віковий склад хворих на інфекційний мононуклеоз

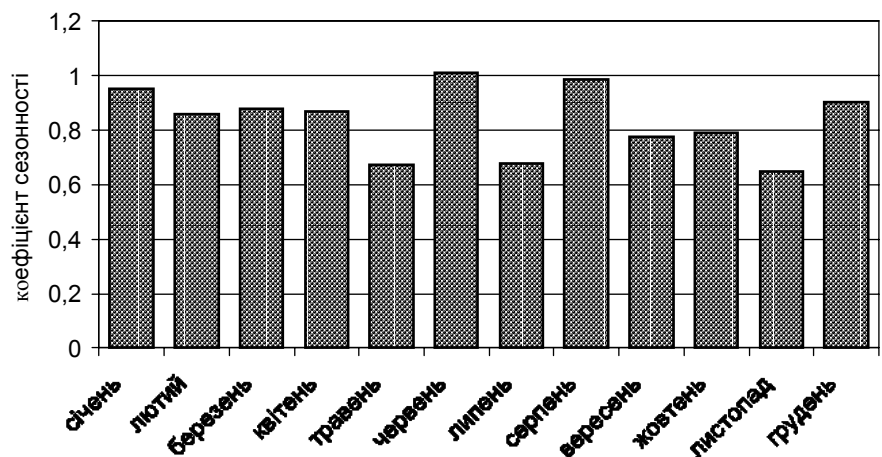


Рис. 2. Сезонність інфекційного мононуклеозу у дітей (за 10 років)



ка набувала нормальних розмірів у середньому за 2,5 тиж, селезінка — за 10 днів.

Особливістю ІМ на Півдні України є частота виявлення екзантеми. За літературними даними [1], вона становить 13–15 %. У наших дослідженнях цей показник виявився значно більшим — 20,63 %. Це свідчить про більшу схильність дітей Півдня України до алергічних реакцій порівняно з дітьми інших областей. Однак використовуваний у лікуванні тяжких тонзилітів при ІМ ампіцилін, що вважається найбільш імовірним чинником, який призводить до шкірної алергії, в наших дослідженнях жодного випадку екзантеми не спровокував.

Інші органи та системи в патологічний процес при ІМ майже не включаються. З боку нервової та дихальної систем ніяких ускладнень не спостерігалось, в серцево-судинній системі відмічались мінущі порушення, що зникали після одужання, у вигляді аритмії або тахіаритмії, тахікардії, легкого систолічного шуму на верхівці та в точці Боткіна. Вони розцінювалися як легка форма «інфекційного серця». У 1,88 % досліджуваних дітей розвинувся міокардит середнього ступеня тяжкості.

Зміни в загальному аналізі крові мали таку спрямованість: зрушень показників червоної крові практично не було, лише у 12,5 % хворих спостерігалась анемія, появу якої можна пояснити загальною інтоксикацією та комплексною реакцією організму на інфекцію.

До початку лікування у 72,5 % пацієнтів спостерігався помірний лейкоцитоз, що сягав в окремих випадках 26,3–32,0 Г/л. У 6,88 % дітей було відмічено незначну лейкопенію, а в 20,62 % випадків спостерігалися нормальні показники лейкоцитів.

Після проведеного лікування показники білої крові зміни-

лися: лейкоцитоз, що знизився до 10–20 Г/л, спостерігався в 41,0 % випадків, лейкопенія — в 13,75 %, нормальні показники лейкоцитів — у 45,25 % пацієнтів.

Лейкоцитарна формула у 94,38 % хворих характеризувалася значним лімфоцитозом, який у половини дітей підвищився за час перебування у стаціонарі та був вищий у контрольних аналізах при виписці, ніж до початку лікування.

На відміну від результатів спостережень в інших регіонах, де атипові мононуклеари виявляються у 100 % хворих, на Півдні України цей симптом відзначався лише в 95,63 %.

Показник ШОЕ зростав у 52,54 % хворих і максимально сягав 53 мм/год.

Усі діти, що перебували під спостереженням, отримували комплексну дезінтоксикаційну, десенсибілізуючу, симптоматичну, антибактеріальну терапію згідно із загальноприйнятими схемами; 50 хворим у схему лікування додатково було введено циклоферон як етіопатогенетичний засіб лікування; решта дітей входили в контрольну групу.

Циклоферон використовувався внутрішньом'язово або внутрішньовенно дозою 6–10 мг/кг маси тіла дитини 12,5%-го розчину 1 раз на добу на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 14-й день — усього 5–8 ін'єкцій залежно від віку та загального стану хворого.

Згідно з отриманими даними, серед дітей дослідної групи, в яких перебіг хвороби був легким, значних змін у клініці не спостерігалось. Це можна пояснити тим, що у таких хворих нормальні процеси імуногенезу практично не порушуються, у периферичній крові достатня кількість  $\alpha$ -інтерферону, тому додаткова стимуляція інтерферогенезу не потрібна [1].

У дітей із середньотяжким та тяжким перебігом ІМ під

впливом терапії з додаванням циклоферону середній термін перебування у стаціонарі скоротився до 12 ліжко-днів порівняно з дітьми контрольної групи (15 ліжко-днів). У цілому перебіг захворювання дітей дослідної групи порівняно з дітьми контрольної був більш легким, температурний період зменшився і в середньому дорівнював ( $3 \pm 2$ ) дні. Симптоми інтоксикації стали менш виразними, спостерігались лише на початку хвороби та зникали в перші дні лікування, а 32,0 % хворим дослідної групи взагалі не була потрібна інфузійна дезінтоксикаційна терапія. Гепатоспленомегалія спостерігалася лише у 58,0 % дітей дослідної групи.

## Висновки

Отже, нами були виявлені такі особливості ІМ на Півдні України: атипова сезонність, що припадає на літо зі значним підвищенням цього показника в червні; збільшення кількості випадків захворювання на ІМ після аварії на ЧАЕС у 60 разів; ріст захворюваності на ІМ серед дітей до дворічного віку, а також немовлят; більш легкий перебіг захворювання на Півдні порівняно з даними літератури, однак більш тяжкий, якщо порівнювати з даними попередніх років у цьому регіоні; переважно слабка виразність лімфаденопатії, що перебігає за типом мікрополіаденії; зниження частоти гепато- та спленомегалії на 10 та 15 % від типових показників відповідно; підвищення частоти виникнення алергічних реакцій у вигляді екзантем на 1/3; збільшення вмісту лейкоцитів (до 32,0 Г/л) та лімфоцитів (до 86 %) у периферичній крові; наявність випадків ІМ без виявлення в лейкоцитарній формулі атипових мононуклеарів.

З урахуванням цих особливостей була розроблена та запропонована схема лікування ІМ з використанням цикло-





ферону, при застосуванні якого в комплексній терапії інфекційного мононуклеозу середньотяжкого та тяжкого перебігу в дітей ми отримали виразний позитивний клінічний ефект, який дозволив зменшити тяжкість перебігу й частоту виникнення ускладнень даного захворювання у дітей, а також скоротити термін лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Инфекционный мононуклеоз: Клиника, новые подходы к диагностике и лечению* / В. В. Иванова, О. В. Родионова, А. А. Букина и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 1. — С. 56-61.

2. *Катягина М. Г.* Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей // Матер. науч. конф. с междунар. участии-

ем «Вирусные инфекции на пороге XXI века: эпидемиология и профилактика», 21–22 апреля 1999 г. / Под ред. П. И. Огаркова и др. — СПб., 1999. — С. 137-139.

3. *Шаповалова Г. А., Мінков І. П.* Імунологічна реактивність дітей і підлітків з контрольованих у зв'язку з аварією на ЧАЕС районів (огляд літератури) // Перинатологія та педіатрія. — 2000. — № 4. — С. 45-49.

4. *Ачкасова Т. А., Богадельников І. В., Горішняк Л. Х.* Інфекційний мононуклеоз — хвороба чи маркер імунодефіциту // ПАГ. — 2001. — № 4. — С. 63-64.

5. *Руководство по инфекционным болезням* / Под ред. Ю. В. Лобзина, А. П. Казанцева. — СПб., 2000. — С. 293-299.

6. *Марков И. С.* Диагностика и лечение герпетических инфекций и

токсоплазмоза. — К.: АртЭк, 2002. — С. 108-155.

7. *Ачкасова Т. А.* Состояние иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей // Медицина сегодня и завтра. — 2003. — № 2. — С. 32-38.

8. *Крамарев С. О., Литвиненко Н. Г., Палатная Л. О.* Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей // Совр. педиатрия. — 2004. — № 4 (5). — С. 105-109.

9. *Циклоферон в лечении герпетической инфекции* / А. А. Руденко, А. Д. Вовк, И. А. Боброва и др. // Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Метод. рекомендации. — К., 2000. — С. 7-9.

10. *Харченко Ю. П., Михайлова А. М., Проскуріна Г. О.* Клініко-епідеміологічні особливості інфекційного мононуклеозу у дітей Півдня України // Одес. мед. журнал. — 2005. № 5. — С. 82-84.

УДК 616.248-053.2:616-056.3]-07

Е. В. Юрчишена

## ДІАГНОСТИЧНИЙ ПІДХІД ЩОДО ВИЯВЛЕННЯ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

### Вступ

Харчова алергія (ХА) впливає на клінічні прояви астми й ефективність лікувально-реабілітаційних заходів [1–3]. У літературі відсутні дані щодо її клінічних особливостей у дітей з ХА й ефективності лікування, прогнозу, хоча існує думка, що бронхіальна астма (БА) харчового генезу трапляється частіше, ніж діагностується [4–6]. Відомо, що ХА чинить модулюючу дію на клінічні прояви астми й ефективність лікувально-реабілітаційних заходів.

**Мета** дослідження — вдосконалити методи виявлення харчової алергії у дітей, хворих на бронхіальну астму, для оп-

тимізації лікувально-реабілітаційних заходів.

### Матеріали та методи дослідження

Сформовано дві групи: до I увійшли 112 дітей, хворих на БА, які мали підвищену чутливість до трофалергенів, а в групу контролю — 109 пацієнтів з БА без ХА. Критеріями наявності ХА у дітей, окрім клініко-анамнестичних даних, були позитивні шкірні проби негайного типу з харчовими алергенами та наявні специфічні до харчових алергенів імуноглобуліни класу Е сироватки крові.

Комплексне дослідження дітей включало загальноклінічне обстеження, імунологічне

дослідження крові I–II рівнів, визначення шкірної чутливості негайного типу до харчових, побутових, епідермальних алергенів і виявлення специфічних імуноглобулінів класу Е до трофалергенів. Для оцінки епідеміологічних особливостей використані клініко-епідеміологічні методи з визначенням показників абсолютного, відносного ризику та статистичною оцінкою їх значущості [7; 8]. Обстеження проведені згідно з основними принципами Гельсінської декларації з біомедичних досліджень.

### Результати дослідження та їх обговорення

Показники діагностичної цінності позитивного алерго-



анамнезу обстежених дітей відносно виявлення в них ознак ХА були такими: чутливість (Se) тесту — 84,0 %, специфічність (Sp) — 78,0 %, позитивна (PV(+)) та негативна (PV(-)) передбачувана цінність відповідно дорівнювали 79,7 і 82,5 %. Показники клініко-епідеміологічного ризику розвитку ХА у дітей з позитивним алергоанамнезом: атрибутивний ризик 72,0 %, відносний ризик (95 % CI) — 4,6 (2,4–8,7), пропорційність шансів (95 % CI) — 43,9 (19,7–97,7);  $\chi^2$  — 13,8;  $P < 0,001$ . Отже, позитивний власний алергоанамнез як тест для виявлення ХА є більш чутливим, ніж специфічним, що дозволяє його використовувати при первинному скринінгу та формуванні груп ризику.

При проведенні внутрішньошкірних алергопроб із харчовими алергенами встановлено, що вони вірогідно підвищували ризик наявності ХА. Так, атрибутивний ризик наявності ХА дорівнював 75 %, відносний ризик — 11,2 (95 % CI: 6,0–20,8) і пропорційність шансів — 62,8 (95 % CI: 25,5–154,5),  $\chi^2 = 3,2$ ,  $P < 0,05$ . Діагностична цінність такої шкірної реакції у виявленні замаскованої ХА була такою: Se = 93,7 %, Sp = 80,7 %, PV(+) = 82,7 % і PV(-) = 92,6 %, Acc = 87,3 %, Prev = 50,7 %. Отже, чутливість внутрішньошкірних алергопроб із харчовими алергенами виявилася дуже високою за рахунок мінімальної кількості хибнонегативних результатів. Наразі кількість хибно-позитивних результатів була значно вищою (близько 20 %), що зменшувало специфічність даного методу. Це дозволяє використовувати внутрішньошкірні алергопроби лише в комплексі з іншими, більш чутливими (але, можливо, менш специфічними) методами виявлення ХА у дітей з БА.

Виявлені особливості перебігу БА у дітей груп порівняння. У дітей I групи тяжкість на-

паду астми (виражена в балах) була значно більшою на перший день госпіталізації (18,3±1,9 бала) та відрізнялася від показника у дітей II групи (13,90±0,86 бала,  $P < 0,05$ ). Темпи покращання стану на фоні дезобструктивної терапії у дітей I групи були більш швидкими і вже на 4-й день лікування тяжкість обструкції у них була меншою, ніж у II групі, і становила (8,5±0,5) бала порівняно з (10,1±1,5) бала ( $P > 0,05$ ). Отже, нападний період БА у дітей з ХА мав виражені клінічні особливості, характеризувався більшою тяжкістю, але лабільністю бронхіальної обструкції.

У дітей з БА, яка перебігала на фоні ХА, вищим виявився вміст загального IgE у сироватці крові порівняно з однолітками, які сформували II групу. Це створювало вищий рівень сенсibiliзації та гіперпродукції IgE у дітей основної групи: AR = 59 %, RR = 4,3 (95 % CI: 2,6–7,2), OR = 14,5 (95 % CI: 6,1–34,3),  $\chi^2 = 4,4$ ,  $P < 0,05$ .

Встановлені відмінності між показниками середнього вмісту інтерлейкіну-4, який у пацієнтів I групи вдвічі перевищував аналогічний показник у групі порівняння, що свідчило про вищий рівень сенсibiliзації пацієнтів I групи та пояснювало тяжчий перебіг БА у цих дітей. Діагностична цінність вмісту ІЛ-4 у сироватці крові вище 81 пкг/мл щодо виявлення ХА була такою: Se — 57,4 %, Sp — 77,5 %, PV(+) — 73,8 %, PV(-) — 62,3 %, Acc — 67 %, Prev — 52,4 %, а показники клініко-епідеміологічного ризику становили: AR = 36 %, RR = 2,0 (95 % CI: 1,1–3,4) та OR = 4,7 (95 % CI: 2,0–11,1);  $\chi^2 = 10,8$ ;  $P < 0,01$ . Отже, отримані дані дозволяють дійти висновку, що з достатньою специфічністю, помірною чутливістю та позитивною і негативною передбачуваною цінністю, а також із посередньою точністю вміст ІЛ-4 у сироватці

крові понад 81 пкг/мл може застосовуватися для виявлення замаскованої ХА.

Зважаючи на можливе залучення процесів кисневозалежної мікробіцидності еозинофільних гранулоцитів крові до розвитку БА у дітей, проаналізовано відносний вміст у крові формазинопозитивних еозинофілів крові в реакції з нітросинім тетразолієм у спонтанному та стимульованому пірогеналом варіантах. У дітей з ХА відмічено наявність негативного резерву кисневозалежної мікробіцидності еозинофілів крові. Встановлена напруженість процесів кисневозалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові у дітей, хворих на БА, у вигляді негативного резерву кисневозалежної мікробіцидності еозинофільних гранулоцитів крові мала такі показники діагностичної цінності щодо виявлення ХА: Se (чутливість) — 73,9 %, Sp (специфічність) — 88,4 %, Pv(+) (позитивна передбачувана цінність) — 87,2 % та Pv(-) (негативна передбачувана цінність) — 76,0 %. Отже, негативний резерв кисневозалежної мікробіцидності еозинофілів, за даними НСТ-тесту, є високоспецифічним зі значною позитивною передбачуваною цінністю та низькою чутливістю внаслідок численних хибнопозитивних результатів.

Встановлено, що БА на фоні ХА має особливості, що проявляються в більш обтяженому спадковому алергологічному анамнезі та наявності полівалентної алергії. Бронхіальна обструкція більш виражена на початку нападу, але більш лабільна при використанні дезобструктивної терапії. У дітей з ХА спостерігається підвищення спонтанного показника кисневозалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові, що свідчить про високий рівень сенсibiliзації та негативний резерв кисневозалежної мікробіцидності



**Констеляційна діагностична таблиця виявлення харчової алергії у дітей, хворих на бронхіальну астму**

еозинофілів за даними НСТ-тесту. Запропонована констеляційна діагностична таблиця з достатньою вірогідністю може бути використана для виявлення ХА у дітей, хворих на БА.

Робота з таблицею полягає у поступовому додаванні діагностичних коефіцієнтів до досягнення порогової суми: для ХА у дітей, хворих на БА, вона дорівнює (+) 13 балів, а сума (-) 13 балів цей діагноз виключає із вірогідністю помилки <5 %.

Отже, наведений вище аналіз клінічних і лабораторних показників ХА у дітей, хворих на БА, дозволив виявити найбільш інформативні з них щодо виявлення даної патології у разі її замаскованого перебігу, проте жоден із показників не може самостійно використовуватися для підтвердження чи виключення цього діагнозу.

### Висновки

1. Бронхіальна астма у дітей з харчовою алергією має характерні клініко-лабораторні особливості, які можна використовувати для констеляційного діагнозу цієї форми захворювання.

2. Окремо взяті клінічні чи параклінічні показники недостатньо інформативні для виявлення харчової алергії у дітей з бронхіальною астмою.

### Перспективи подальших розвідок

Удосконалення діагностики прихованої харчової алергії у дітей з бронхіальною астмою для поліпшення лікувально-реабілітаційних заходів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Евсюкова И. И. Влияние неблагоприятных факторов в антенатальном и раннем постнатальном онтогенезе на развитие аллергических реакций у детей // Аллергология. — 2001. — № 1. — С. 37-43.

2. Дмитришен Б. Я. Причины формирования харчової алергії у дітей раннього віку // Педіатрія, акушер-

Клініко-лабораторні дані	Частота випадків, %		ДК	ІМ
	I група	II група		
1. Клініко-анамнестичні дані:				
— позитивний власний алергоанамнез	44,5	18,9	+3,7	47,6
— позитивний сімейний алергоанамнез	17,9	11,0	+2,1	7,3
— відсутність перинатальної енцефалопатії	88,0	94,0	-3,0	9,0
— генеалогічний анамнез наявності хронічної бронхіальної патології	28,0	16,5	+2,3	13,2
— клінічні прояви ексудативно-катарального діатезу	70,7	33,3	+3,3	61,1
— відсутність аденоїдних вегетацій	55,4	88,6	-2,0	33,9
— природне вигодовування	35,9	44,4	-0,9	3,9
— раннє штучне вигодовування	46,7	31,1	+1,7	13,8
— змішане вигодовування	17,4	24,4	-1,5	5,1
— соціальний стан батьків: робітники та службовці	37,5	41,7	-1,0	1,1
2. Клінічні прояви:				
— тривалість захворювання менше 1 року	20,7	34,4	-2,2	15,1
— частота нападів менше 3 разів на рік	18,5	33,3	-2,6	18,9
— провокуючі фактори у виникненні нападу БА:				
побутові алергени	2,8	22,4	-9,0	88,5
респіраторна вірусна інфекція	45,0	70,1	-1,9	24,0
харчові продукти	52,3	7,5	+8,4	188,9
— тяжкість БОС, бали:				
легкий	12,0	2,2	+7,4	36,1
середньотяжкий	32,6	40,0	-0,9	3,3
тяжкий	55,4	57,8	-0,2	0,2
— «інтоксикаційний» синдром на 4-ту добу	63,4	51,4	+0,9	5,5
на 7-му добу	21,4	16,5	+1,1	2,8
3. Алерго-імунологічні методи:				
— шкірні проби з трофалергенами	93,8	19,3	+6,9	255,8
— специфічний IgE до трофалергенів	87,3	4,0	+13,4	557,7
— АЕЧ >0,6 г/л	62,5	22,2	+4,5	90,6
— CD4 відн. >33,7 %	75,8	25,4	+4,7	119,7
— ТФЧ-Е-РУК <17,9 %	72,0	32,0	+3,5	70,4
— CD8 відн. <22,5 %	74,2	47,5	+1,9	25,9
— IgE >61,5 мг/мл	82,3	25,4	+5,1	145,3
— IL4 > 81 пкг/мл	57,4	22,4	+4,1	71,5
— негативний резерв киснево-залежної мікробицидності еозинофілів за даними НСТ-тесту	73,9	11,0	+8,0	250,5



ство та гінекологія. — 1997. — № 5. — С. 16-18.

3. *Использование* продуктов, способствующих нормализации кишечного биоценоза, при пищевой аллергии у детей раннего возраста / С. Г. Макарова, Т. Э. Боровик, И. И. Балаболкин, В. А. Ревякина // *Аллергология*. — 2001. — № 1. — С. 29-32.

4. Ревякина В. А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой

аллергии у детей // *Рос. мед. журнал*. — 2000. — Т. 8, № 18. — С. 739-743.

5. *Состояние* гуморального иммунитета и интерлейкинового статуса при atopическом дерматите у детей / Т. Б. Сенцова, В. А. Ревякина, Н. Д. Дигилова, В. А. Булгакова // *Рос. педиатр. журнал*. — 2002. — № 5. — С. 8-12.

6. *Фармакоэпидемиология* детской астмы / А. Г. Чучалин, И. В. Смо-

ленов, Л. М. Огородова и др. // *Пульмонология*. — 2001. — Приложение. — С. 3-20.

7. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — 294 с.

8. *Medical Epidemiology* / R. S. Greenberg, S. R. Daniels, W. D. Flanders et al. // Stamford: Appleton & Lange, 1995. — 196 p.

УДК 615.851.86:618.3-084

О. Г. Юшковська

## ВПЛИВ ПСИХОФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ НА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Починаючи з середини 50-х років минулого століття, поширення хвороб системи кровообігу в більшості країн світу набуло епідемічного характеру. Вони посідають також перше місце у структурі смертності громадян України (62,5%), значно випереджаючи смертність від злоякісних новоутворень. Щороку зростають показники серцево-судинної захворюваності. Кількість хвороб системи кровообігу в Україні серед дорослих і підлітків у 2004 р. збільшилася порівняно з 1998 р. на 48,9%, а порівняно з 2000 і 2001 рр. — на 22,9 і 8,0% відповідно. Економічні збитки внаслідок тимчасової непрацездатності та передчасної смерті від кардіоваскулярної патології в 2004 р. перевищили 2 млрд грн. З цієї причини відновне лікування даної категорії хворих набуває першочергового значення.

Розв'язання завдання ефективного відновлення здоров'я пацієнтів із серцево-судинною патологією на санаторно-ку-

рортному етапі реабілітації фахівці вбачають в індивідуально дозованому фізичному навантаженні, поєднаному з використанням психологічного впливу, підтримувальної медикаментозної терапії на фоні природних факторів.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — це системне захворювання, що належить до категорії психосоматичних [1; 2]. Враховуючи тісний взаємозв'язок психологічного та соматичного компонентів у патогенезі хвороби, набуває актуальності пошук способів поєднаного психофізичного впливу на перебіг хвороби у даної групи хворих. Складні та різноманітні психосоматичні взаємовідношення слід враховувати на різних етапах лікування хворих на ІХС, але чи не найбільше значення це має на етапі медичної реабілітації. Холістичний погляд на хвору людину традиційно декларується ще з часів Боткіна, але в медичній практиці бачимо, зазвичай, зовсім інше. Подолання цього протиріччя є важливим напрямком підви-

щення ефективності лікування та реабілітації.

Як одні з основних маркерів ефективності санаторно-курортного лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями можуть розглядатися показники фізичної працездатності хворого або його індивідуальної толерантності до фізичних навантажень (ТФН). Вони інтегрально відбивають характеристики саногенетичного статусу пацієнта, зумовлені як органічним і функціональним станом серцево-судинної системи, так і ступенем тренуваності організму, рівнем його адаптаційних можливостей та особистих особливостей [3; 4]. У даному контексті обґрунтованим є аналіз динаміки показників ТФН хворих на ІХС на санаторно-курортному етапі реабілітації з урахуванням функціонального класу захворювання залежно від схеми реабілітації.

**Мета** роботи — виявлення ефективності розробленої та впровадженої в санаторно-курортну практику методики психофізичної реабілітації внаслі-



док вивчення динаміки толерантності до фізичного навантаження хворих на ІХС.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 351 хворого на ІХС. Хворі знаходилися на санаторно-курортному етапі реабілітації, серед них 197 чоловіків і 154 жінки. (У даній роботі використані результати тільки тих пацієнтів, яким було проведено повторне дослідження ТФН. Загальний обсяг первинних спостережень становив 569 випадків ІХС.) Середній вік хворих дорівнював ( $54,3 \pm 10,2$ ) року; для жінок ( $50,2 \pm 7,8$ ), для чоловіків ( $56,3 \pm 11,0$ ). Автор курирував пацієнтів як у період їх первинного перебування в базовому клінічному санаторії «Лермонтовський» (Одеса), так і під час катamnестичного дослідження. Вивчення катamnезу здійснено у 351 хворого, проводилося воно під час повторних курсів санаторно-курортного лікування і відвідування занять у міській «Школі кардіологічного хворого», розташованій на базі санаторію «Лермонтовський». Тривалість катamnезу в середньому становила ( $3,8 \pm 2,1$ ) року (мінімальна 1 рік, максимальна — 5 років). Дослідження ТФН проводилося фахівцями відділення функціональної діагностики санаторію, дані ретроспективно аналізувалися автором.

Для дослідження толерантності пацієнтів до фізичного навантаження проводилося велоергометричне (ВЕМ) тестування за протоколом ізотонічного навантаження зі східчастим зростанням його рівня вранці у положенні хворого сидячи з використанням апаратно-програмного комплексу Ergotest (НПП ДХ-системи, Харків). Антиангінальні препарати відмінялися напередодні увечері. Початковий ступінь навантаження становив ( $25,4 \pm 7,1$ ) Вт, кожні три хвилини воно

збільшувалося на ( $25,9 \pm 8,2$ ) Вт залежно від розрахункової потужності та кількості запланованих ступенів навантаження.

Наприкінці кожного ступеня навантаження реєстрували частоту серцевих скорочень (ЧСС) за інтервалами R-R ЕКГ й артеріальний тиск методом Короткова. Відомо, що ТФН — це потужність навантаження (Вт) останнього завершеного етапу проби. Не завжди рівень толерантності до навантаження визначається станом коронарного кровопостачання міокарда. Причини зниження ТФН також враховувалися в протоколі проби з навантаженням. При визначенні адекватності реакції організму на фізичне навантаження використовували оцінку клінічних даних (стомлення, задишка, болі в ділянці серця, АТ і пульс) і електрокардіографічних показників (зсув сегмента S-T, порушення ритму та провідності, досягнення субмаксимальної (75 %) ЧСС).

### Результати дослідження та їх обговорення

З метою об'єктивної оцінки функціонального стану хворих на ІХС і визначення толерантності до фізичного навантаження було проведено 351 ВЕМ-тестування хворих під час прибуття до санаторію до початку курсу санаторно-курортної реабілітації і в середньому через ( $13,2 \pm 0,4$ ) міс при повторному перебуванні в санаторії.

Згідно з прийнятою класифікацією функціонального стану хворих на ІХС, за результатами проби з фізичним навантаженням усі хворі залежно від показників «подвійного добутку» (ПД) ( $\text{ЧСС} \times \text{АТ}_{\text{сист}} \cdot 10^{-2}$ ), потужності останнього ступеня навантаження та клінічних даних підрозділяються на 4 функціональних класи (ФК). До I ФК були зараховані 38 хворих, потужність останнього ступеня навантаження яких досягла

125 Вт, а ПД на граничне навантаження був більше 278 ум. од. До II ФК входили 173 хворих із потужністю останнього ступеня навантаження 75–100 Вт і ПД на граничне навантаження від 218 до 277 ум. од. До III ФК — 107 хворих із ТФН 50–75 Вт і ПД на граничне навантаження від 151 до 217 ум. од. Хворі з найнижчою ТФН (33 пацієнти) утворили IV ФК — 25 Вт і до 150 ум. од. відповідно. Подвійний добуток (індекс Робінсона) — один із найважливіших показників саногенетичного резерву серцево-судинної системи, який характеризує роботу синтоли серця. Чим нижче ПД у спокої, тим вище максимальна аеробна здатність, отже, рівень соматичного здоров'я індивіда; чим більше цей показник на висоті фізичного навантаження, тим більша функціональна здатність серцевого м'яза.

Усі пацієнти методом випадкового добору були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 178 хворих на ІХС, курс реабілітації яких будувався за запропонованою нами програмою психофізичної реабілітації [5–7]. Другу групу склали 173 хворих на ІХС, відновна програма яких базувалася на загальноприйнятій методиці санаторно-курортної реабілітації для даної категорії пацієнтів.

Комплекс реабілітації проводився на етапі щадно-тренуючого або тренуючого режимів рухової активності, включав ЛФК, кліматолікування, збалансовану дієту, за необхідності — психотерапію та седативну фітотерапію, електросон, КВЧ на ділянку серця, магнітолікування. Також використовувалися скипидарні, радонові, кисневі, вуглекислі, хвойні ванни; застосовувався масаж залежно від тяжкості стану, наявності супровідних захворювань і переносності процедур. За потреби була продовжена базова медика-



ментозна терапія (нітрати,  $\beta$ -блокатори, антагоністи кальцію, аспірин тощо).

Пацієнтам основної групи до курсу реабілітації додавалася програма психофізичної гімнастики (ПФГ), розрахована на 34,5 год протягом 24 днів. Передбачено щоденні заняття ПФГ, на яких хворі протягом тижня одержували тригодинну програму теоретичних знань із психофізичної саморегуляції; двогодинну програму освоєння практичних навичок психофізичної саморегуляції; півторагодинну програму емоційно-стресових тренувань, під час яких у міру засвоєння психофізичної саморегуляції створювалися екстремальні ситуації у спортивно-ігровій формі, що давало можливість стежити за динамікою психофізичного вдосконалення. Кожне емоційно-стресове тренування завершувалося психічною саморегуляцією з тижневим навантаженням протягом 1 год. Важливою складовою тренування було підвищення мотивації хворих щодо дотримання лікарських рекомендацій відносно здорового способу життя, фізичної активності, дієти та відмови від шкідливих звичок. Після закінчення занять ПФГ пацієнти одержували диференційоване домашнє завдання з урахуванням ступеня підготовки кожного хворого. Обов'язковим було також ведення щоденників самоконтролю. Тижневе навантаження домашнього завдання не перевищувало 3 год. Завдяки такій програмі тривалість тижневої регульованої психофізичної активності зростала до 11 год 30 хв.

Психофізичне тренування є вдалим поєднанням кількох психофізичних механізмів саногенезу. Природна здатність людини до відновлення сил, регуляції тону та психічної активності — це інтегральний рівень реалізації саногенних впливів за допомогою ПФГ. Існують досить коректні уяв-

лення про те, яким чином ці ефекти реалізуються на нейрогуморальному рівні. Зокрема, вагомою вважається роль катехоламінів та інших нейромедіаторів, активація певних структур ЦНС: ретикулярної формації, гіпоталамуса, лімбічних структур. Важливим є поєднання релаксаційних і тонізуючих вправ та технік, що приводить до зменшення нервово-психічного напруження та врівноваження основних нервових процесів, а також сприяє зростанню толерантності до кисневої недостатності й оновленню енергетичних резервів організму. Психофізичний вплив вправ лікувальної фізкультури посилюється за допомогою психотехнічних засобів. Застосовуються медитативні вправи, самонавіювання, важливим є використання станів частково зміненої свідомості та уяви.

Необхідно відзначити, що в досягненні ефектів саморегуляції психічних і соматичних функцій провідним механізмом служить зосередження уваги на внутрішніх відчуттях. Особливість ПФГ полягає в тому, що класичні медитативні вправи відразу доповнюються вправами на концентрацію уваги під час руху, поєднуються з дихальними вправами і т. п. До загальних ефектів ПФГ слід зарахувати сприятливу дію психофізичних вправ на внутрішні органи. Як відомо, діяльність серцевого м'яза тісно пов'язана з роботою всієї м'язової системи. При виконанні спеціальних психофізичних вправ тренуються і кровоносні судини. Посилення кровотоку покращує живлення тканин й обмін речовин. Живильні речовини в цих умовах всмоктуються краще, а продукти розпаду видаляються швидше. Слід наголосити, що психофізичне тренування в поєднанні з довільною м'язовою активністю та мовним підкріпленням більш ефективне, ніж ізольоване словесне

самонавіювання в автогенному тренуванні.

Отже, між рівнем м'язової активності організму та психічним тонусом існує взаємозв'язок і взаємне підкріплення. У психофізичному тренуванні велике значення має зниження больового синдрому, що досягається з допомогою самомасажу, здійснюваного натисканням подушечками пальців на біологічно активні точки. Точковий самомасаж активних точок, як і вібрація, спричинена звукоуховими вправами, сприяє нормалізації місцевої трофіки тканин. Слід вказати і на загальні ефекти ПФГ. При тривалих заняттях поліпшується моторика, рідше спостерігаються мимовільні, неконтрольовані рухи. У людей, що регулярно займаються ПФГ, кращий настрій, менший рівень тривоги, для них нетипові настирливість і дратівливість. Додатковим ефектом ПФГ є те, що використання в процедурі тренування психотехнічних вправ поліпшує деякі психічні процеси (відчуття, зосередження, сприйняття, уявлення, уява, пам'ять). Під час тренування поліпшуються і моторні навички — правильного дихання, координації руху, функції рівноваги тощо. Психофізична гімнастика є адекватним методом медичної реабілітації хворих на ІХС, оскільки її засоби спрямовані на усунення психосоматичних порушень, типових для цієї хвороби і визначальних в її етіопатогенезі. Внаслідок регулярних занять ПФГ досягаються підвищення адаптаційної здатності серцево-судинної системи, нормалізація стану центральної нервової системи, загальне оздоровлення організму, і, як наслідок, збільшення толерантності хворих на ІХС до фізичного навантаження.

Хворі, що отримали курс психофізичної реабілітації та сумлінно виконували вказівки методиста на заняттях і домашні завдання, справлялися



з більшим обсягом фізичного навантаження і мали кращі показники ТФН за даними ВЕМ-тестування, ніж пацієнти, яким психофізична реабілітація не проводилася. Так, високі показники ТФН (максимальна потужність навантаження понад 100 Вт і ПД на граничне навантаження більше 278 ум. од.) наприкінці курсу реабілітації відзначені у 57 (32,0 %) хворих основної групи і 30 (17,3 %) — контрольної ( $P < 0,05$ ).

Фізіологічна реакція на навантаження при досягненні субмаксимального рівня ЧСС, підвищення АТ адекватно рівню навантаження (не вище 220/120 мм рт. ст.) без яких-небудь несприятливих клінічних й електрокардіографічних змін відзначено у вірогідно більшої кількості осіб основної групи (51 хворий) порівняно з контрольною (23 хворих;  $P < 0,05$ ).

Після завершення курсу реабілітації зменшилася кількість патологічних реакцій на навантаження, проте дана тенденція не була вірогідною, що, без сумніву, пов'язано з більш вираженими органічними змінами.

Серед пацієнтів основної групи після закінчення курсу реабілітації не виявлено хворих із незавершеною пробою, при якій не досягалася б субмаксимальна ЧСС унаслідок відмови хворого від подальшого виконання навантаження, через болі в литкових м'язах, стомлюваність або з інших причин, якщо при цьому не було клінічних або електрокардіографічних ознак ішемії міокарда. У контрольній групі описано 9 таких проб.

Загальновідомо, що санаторно-курортній терапії притаманний період післядії. З цієї причини безпосередній результат 20–24-денного перебування хворого у санаторії не може вважатися остаточним. З метою визначення віддалених результатів психофізичної ре-

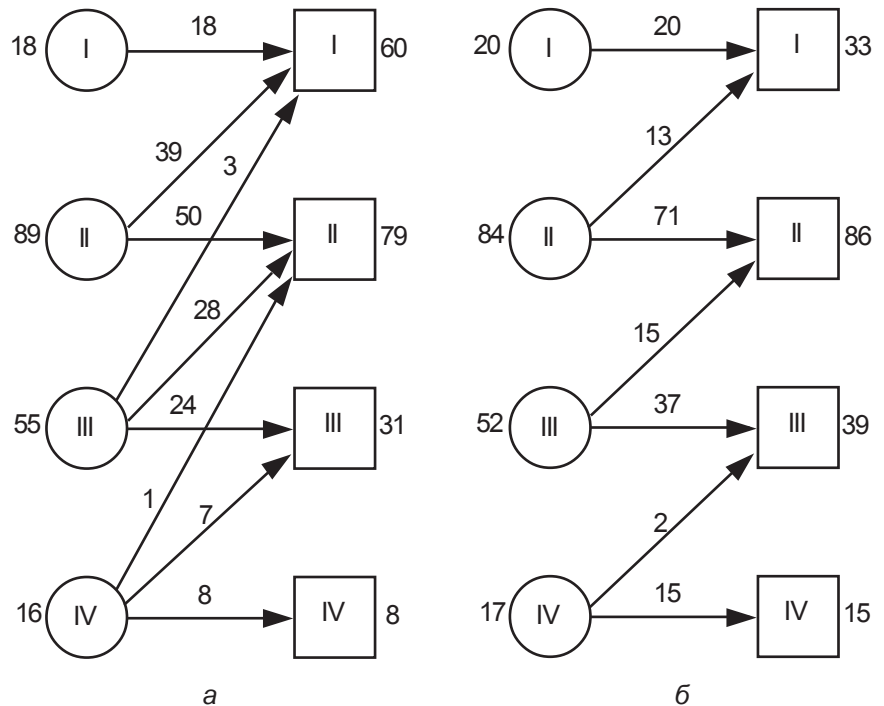


Рисунок. Функціональний клас ІХС до початку реабілітації та через (13,2±0,4) міс у пацієнтів із різними схемами реабілітаційної дії: а — психофізична реабілітація; б — загальноприйнята схема реабілітації

Примітка: арабські цифри — кількість пацієнтів, римські цифри — ФК;  $\bigcirc$  — початкові значення;  $\square$  — віддалені результати.

білітації були зіставлені ФК ІХС до початку реабілітації та через (13,2±0,4) міс у пацієнтів із різними схемами реабілітаційного впливу (рисунок). За рік, що минув після закінчення курсу санаторно-курортної реабілітації, у жодного хворого, що спостерігалися, не виявлено зниження ФК. Найбільший приріст ТФН спостерігався в основній групі ( $P < 0,01$ ): у 7 з 16 хворих основної групи, що характеризувалися дуже низькою ТФН і мали IV ФК, він змінився на вищий, III ФК, один хворий продемонстрував рівень фізичної працездатності, що відповідав II ФК.

При опитуванні було виявлено, що дані хворі самостійно виконували ПФГ протягом року та дотримувалися рекомендацій лікаря і методиста щодо способу життя, фізичної активності, дієти і відмовилися від шкідливих звичок. Хоча кількість хворих, що мають II і III ФК ІХС, при абсолютному підрахунку не має вірогідних відмінностей, проте кількість хво-

рих I ФК в основній групі порівняно з початковими даними збільшилася на 42 особи, тимчасом як у контрольній групі аналогічний показник змінився тільки на 13 пацієнтів. Одержані результати, безумовно, свідчать про високу ефективність використовуваного методу.

## Висновки

1. Заходи, спрямовані на корекцію психосоматичного статусу, є досить ефективними, тому що важливим патогенетичним механізмом зниження функціональних можливостей серцево-судинної системи (включаючи толерантність до фізичних навантажень) у хворих на ІХС є психофункціональна дизадаптація.

2. Високі показники толерантності до фізичного навантаження в групі психофізичної реабілітації зумовлені не тільки вищими функціональними можливостями, але й кращим психологічним станом хворих (що підтверджується нашими



даними про високі показники якості життя цих хворих [8] і менш виражені патологічні зміни, одержаними під час проведення психологічного тестування [9]). Також важливим показником є підвищення мотивації хворих дотримуватися лікарських рекомендацій щодо способу життя, фізичної активності, дієти і відмови від шкідливих звичок.

3. Підвищення ефективності та економічності роботи серцево-судинної системи, її функціональних резервів є результатом комплексного впливу запропонованої програми психофізичної гімнастики на психосоматичний статус організму. Кінцевий результат такого впливу — підвищення толерантності до фізичних і психоемоційних навантажень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Белялов Ф. И.* Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца (обзор) // Кардиология. — 2002. — № 8. — С. 63-80.
2. *Five-year prospective study of the effects of anxiety and depression in patients with coronary artery disease / M. D. Sullivan, A. Z. LaCroix, J. A. Spertus et al.* // Am. J. Cardiol. — 2000. — Vol. 86. — P. 1135-1138.
3. *Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Чернявская Т. К.* Физическая реабилитация больных с недостаточностью кровообращения: проблемы и перспективы // Кардиология. — 2001. — № 4. — С. 78-82.
4. *Лещинский Л. А., Мультиановский Б. Л., Пономарев С. Б.* Динамические нагрузочные пробы в оценке реабилитации больных инфарктом миокарда // Клин. медицина. — 1996. — Т. 74, № 5. — С. 27-29.
5. *Патент 65865 А, UA А61Н1/00* Спосіб реабілітації хворих на ішемічну хворобу серця / В. С. Соколов-

ський, О. О. Лічінакі, О. Г. Юшковська № 2003065505; Заявл. 13.06.2003. — Бюл. № 4, 2004.

6. *Юшковська О. Г.* Сучасні підходи до психофізичної реабілітації хворих на ішемічну хворобу серця // Спорт. вісник Придніпров'я. — 2004. — № 7. — С. 153-155.

7. *Юшковська О. Г., Лічінакі О. О.* Психофізична гімнастика у комплексній реабілітації хворих на ішемічну хворобу серця // Досягнення біології та медицини. — 2005. — № 1. — С. 31-35.

8. *Юшковська О. Г.* Значимість якості життя хворих із серцево-судинними захворюваннями для успіху санаторно-курортної реабілітації // Архив клин. и эксперим. медицины. — 2003. — Т. 12, № 2. — С. 50.

9. *Юшковська О. Г.* Психосоматичний профіль хворих на ішемічну хворобу серця, що знаходяться на санаторному етапі реабілітації // Одес. мед. журнал. — 2004. — № 3. — С. 52-57.

УДК 616-053.4:612.017.1]-02:618.3-06

А. В. Яловчук

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ВІД МАТЕРІВ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ

Харківська медична академія післядипломної освіти

### Вступ

Одним з актуальних питань вітчизняної педіатрії залишається проблема збільшення чисельності дітей, що часто хворіють на гострі респіраторні захворювання [1; 2]. Відзначається тенденція до підвищення в дитячій популяції показників захворюваності на інфекційно-запальні хронічні хвороби верхніх і нижніх дихальних шляхів, що, зокрема, зумовлює призначення цим дітям повторних три-

валих курсів медикаментозної терапії (антибіотики, препарати від кашлю та з метою імунорекорекції, полівітаміни) [2; 3]. Суттєву роль у формуванні низької імунної резистентності в сучасних дітей дослідники відводять несприятливим перинатальним факторам, під впливом яких відбувається формування імунної системи як під час ембріонального періоду, так і в немовлят перших місяців життя [1; 3; 4]. Показано, що обтяжений перебіг вагітності у матерів може зумов-

лювати певні метаболічні зрушення в організмі новонароджених внаслідок внутрішньоутробної гіпоксії (порушення в антиоксидантній системі, недостатність енергетичних запасів для відновлювальних анаболічних процесів), які можуть негативно впливати на активність протиінфекційного захисту цих дітей на перших роках життя [1; 3]. Обговорюється доцільність раннього профілактичного призначення дітям із груп ризику — а це діти від матерів з ускладненим





перебігом вагітності, з екологічно несприятливих регіонів тощо — препаратів імунореакції з метою активного запобігання високій захворюваності [2; 3]. Останнє потребує розробки заходів, спрямованих на удосконалення системи диспансерного спостереження за цими дітьми, визначення термінів імунореабілітації з урахуванням характеру зрушень показників імунної системи згідно з віковими особливостями їх розвитку.

**Мета** дослідження — з'ясувати прогностичну роль показників імунної системи при оцінці стану здоров'я дітей раннього віку від матерів з ускладненим перебігом вагітності для обґрунтування заходів їх медикаментозної реабілітації.

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

Під час роботи були проаналізовані результати обстеження 184 дітей раннього віку (основна група) від матерів з ускладненим перебігом вагітності (фетоплацентарна недостатність, гестози, загроза переривання вагітності) та фізіологічними пологами і 40 немовлят від матерів із фізіологічним перебігом вагітності та пологів протягом перших трьох років життя. Обстеження дітей усіх груп проводилося в динаміці у віці 1 і 6 міс і 1, 2 і 3 роки життя. Всі діти знаходилися на штучному вигодовуванні (суміші «Нан» і «Нутрилон»), продукти підгодовування отримували згідно з рекомендаціями В. Д. Отт (1998).

Комплексну оцінку стану здоров'я проводили з урахуванням загальноприйнятих критеріїв і вимог щодо диспансеризації дітей [5]. Динаміку змін в імунній системі обстежених дітей досліджували за рекомендаціями Р. В. Петрова [6].

Математичні обчислення та статистичний аналіз проводили з використанням програм "Statgraphics".

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

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що протягом першого року життя у 34,2 % немовлят основної групи та у 37,5 % дітей групи порівняння (контроль) спостерігалися поодинокі випадки гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) верхніх дихальних шляхів. Перебіг цих захворювань мав переважно нетривалий і нетяжкий характер.

У дворічних дітей, на відміну від результатів попереднього обстеження на першому році життя ( $P > 0,05$ ), питома вага інфекційних респіраторних захворювань у всіх обстежених збільшилася (в основній групі ГРЗ спостерігалися у 69,0 % дітей, у групі порівняння — у 54,3 %), що пояснювалося поступовою соціалізацією пацієнтів і збільшенням їх контактів з однолітками, а також раннім відвідуванням дитячих дошкільних закладів.

Інфекційні респіраторні захворювання у структурі загальної захворюваності трирічних дітей основної групи (у 82,6 % дітей) і групи порівняння (у 56,3 % обстежених) посіли головне місце.

Після проведеного обстеження трирічні діти з основної групи згідно з загальноприйнятими критеріями [5] були розподілені за групами здоров'я залежно від ступеня тяжкості та характеру виявленої патології: 116 (63,0 %) дітей з нормальним фізичним і нервово-психічним розвитком, без функціональних відхилень (1-ша підгрупа) відповідали критеріям 2 А групи здоров'я. До 2-ї підгрупи увійшли 68 (36,9 %) дітей, з яких 57 пацієнтів належали до 2 Б, а 11 дітей — до 3-ї групи здоров'я.

За станом здоров'я трирічні діти 1-ї підгрупи практично не відрізнялися від своїх однолітків з групи порівняння, що дало підставу зарахувати їх

до 1-ї групи здоров'я. Динаміка даних імунологічного дослідження у цих дітей свідчила, що протягом першого року життя в них реєструвалися низькі середні значення сироваткових імуноглобулінів і підвищені показники НБТ-тесту (таблиця). Тільки у віці двох років у дітей 1-ї підгрупи всі імунологічні показники, що вивчалися, дорівнювали відповідним значенням у їх однолітків з групи порівняння (див. таблицю). У літературі це пояснюється наслідками перенесеної цими дітьми внутрішньоутробної гіпоксії, що може зумовлювати їх низьку протиінфекційну резистентність і ризик високої захворюваності вже у ранньому віці [3; 4].

Слід відзначити, що часті респіраторні захворювання виявлено також і у 6 (15 %) трирічних дітей з групи порівняння, в родинях яких відзначалися недоліки у догляді за немовлятами. Проте суттєвих змін показників їхньої імунної системи протягом проведеного дослідження нами визначено не було.

У 60,3 % дітей з 2-ї підгрупи протягом третього року життя частіше, ніж 6 разів на рік, траплялися випадки ГРЗ. Перебіг респіраторних захворювань у 39,7 % обстежених мав тривалий характер й ускладнювався розвитком середнього отиту чи бронхіту. Гостра стадія респіраторних захворювань у 17,6 % дітей супроводжувалася кетоацетонемічним синдромом. У 5 трирічних дітей 2-ї підгрупи на фоні частих респіраторних захворювань було діагностовано гіпертрофію аденоїдів і мигдаликів, в 1 дитини — бронхіальну астму, у 3 — хронічний рецидивний середній отит.

При аналізі умов догляду за дітьми 2-ї підгрупи відзначалося, що збільшення показників інфекційної захворюваності відбувалося на фоні раннього початку відвідування дитячих дошкільних закладів, що не



припинялося навіть при легкому захворюванні дитини на ГРЗ; батьки не завжди ретельно дотримувалися лікарських рекомендацій щодо реабілітації цих дітей.

За результатами імунологічного дослідження, у дітей 2-ї підгрупи низькі значення сироваткового IgG спостерігалися протягом усього терміну спостереження, що свідчило про тривалий період відновних процесів у системі їх протиінфекційної резистентності та гуморальної ланки імунітету. Про ці особливості свідчить у трирічних дітей тенденція до зниження середніх значень НБТ-тесту та показників ЕАС-РУК (див. таблицю).

Результати проведених досліджень показали, що у дітей раннього віку від матерів з ускладненим перебігом вагітності відзначаються негативні зрушення в імунній системі, відновлювання якої після перенесеної цими дітьми внутрішньо-утробної гіпоксії потребує певного часу (близько 2–3 років). Разом з цим, такі повільні терміни відновних процесів у

організмі цих дітей можуть зумовлювати послаблення їх загальної резистентності та «біологічну невідповідність» до відповідної для їх віку соціальної активності, заважати контактам з однолітками та відвідуванню дитячих дошкільних закладів. Збільшення показників захворюваності в обстежених дітей призводить до поглиблення зазначених вище імунологічних порушень, потребує додаткового призначення їм тривалих курсів імунокоригувальної терапії як пацієнтам з імунологічною недостатністю [3].

Тому при диспансерному спостереженні дітей від матерів з ускладненим перебігом вагітності на перших роках життя необхідно рекомендувати батькам більш пізні відвідування дитячих дошкільних закладів (після 3 років) й оптимізувати режим дня дитини з активним застосуванням заходів загартовування. Разом з цим, профілактичне застосування цим дітям ще на першому році життя препаратів, що позитивно впливають на ана-

болічні відновні процеси в імунній системі (карнітин, препарати вітаміну Е та цинку тощо), сприятиме підвищенню їх загальної резистентності. З метою імунореабілітації зазначені препарати потрібно призначати дітям раннього віку, що народилися від матерів з ускладненим перебігом вагітності, а також після перенесених повторних ГРЗ. Тривалість курсу терапії — 1 міс під контролем результатів імунологічного дослідження дитини з визначенням показників сироваткових імуноглобулінів і НБТ-тесту.

## Висновки

1. Високі показники інфекційної захворюваності у дітей від матерів з ускладненим перебігом вагітності можуть бути зумовлені тривалими перебігом відновних процесів у гуморальній ланці імунної системи, що потрібно враховувати при загальній оцінці стану здоров'я.

2. Часті респіраторні захворювання внаслідок недоліків у

Таблиця

Показники імунної системи у дітей раннього віку, народжених від матерів з ускладненим перебігом вагітності

Вік	Група	Показники						
		Е-РУК, %	ЕАС-РУК, %	НБТ-тест, %	Комплекмент, %	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
1 міс	1-ша гр., n=116	38,4±1,8	14,1±1,8	14,8±1,7#	38,5±1,2	0,21±0,02*	0,81±0,04	4,21±0,22*
	2-га гр., n=68	38,2±1,7	12,9±1,7	15,4±1,5#	38,2±1,1	0,20±0,04*	0,80±0,04	4,30±0,25*
	Контроль, n=40	40,5±1,7	16,0±1,7	12,0±1,5	39,5±1,1	0,38±0,04	0,82±0,05	6,20±0,28
6 міс	1-ша гр., n=97	40,4±1,9	14,0±2,2	15,6±2,5#	38,0±1,2	0,22±0,04*	0,80±0,05	4,24±0,25*
	2-га гр., n=60	39,2±2,1	14,3±1,9	16,8±2,1#	38,8±1,3	0,22±0,05*	0,82±0,07	4,27±0,28*
	Контроль, n=35	40,2±1,9	16,4±1,9	12,5±1,9	40,2±1,2	0,45±0,03	0,82±0,05	6,22±0,28
1 рік	1-ша гр., n=108	42,5±1,9	14,5±1,7	20,9±3,7#	41,6±4,3	0,34±0,03*	0,98±0,03	5,32±0,37*
	2-га гр., n=68	43,4±1,8	14,7±1,9	18,8±3,1#	40,2±3,8	0,31±0,02*	1,03±0,05	5,08±0,25*
	Контроль, n=40	42,8±1,8	15,8±1,8	14,5±1,7	42,8±3,5	0,61±0,04	1,06±0,04	6,87±0,25
2 роки	1-ша гр., n=94	42,4±2,1	16,2±1,9	15,5±2,9	42,4±3,7	0,69±0,05	1,07±0,08	7,07±0,32
	2-га гр., n=65	42,9±1,9	10,8±2,1*	14,0±3,4	42,9±3,5	0,40±0,04*	1,05±0,09	6,14±0,30*
	Контроль, n=40	42,5±1,8	16,5±1,8	14,7±1,9	42,5±3,5	0,76±0,04	1,05±0,05	7,15±0,32
3 роки	1-ша гр., n=112	41,8±1,8	16,0±2,1	14,7±2,2	41,8±3,9	0,58±0,02	1,04±0,08	6,95±0,35
	2-га гр., n=68	41,5±2,1	11,4±1,9*	10,6±2,7*	42,4±3,5	0,35±0,05*	1,05±0,05	6,04±0,35*
	Контроль, n=32	42,4±1,7	16,2±1,8	14,5±1,8	42,0±3,4	0,60±0,04	1,05±0,04	7,10±0,28

Примітка. Вірогідна різниця порівняно з результатами в групі порівняння: \*P<0,05; #P>0,05.



догляді та раннього початку відвідувань дитячих дошкільних закладів (до 3 років) у дітей раннього віку від матерів з ускладненим перебігом вагітності можуть поглиблювати порушення в імунній системі та призводити до розвитку вторинної імунної недостатності.

3. У загальному обсязі диспансерного спостереження за дітьми перших 3 років життя, що народилися від матерів з ускладненим перебігом вагітності, необхідно передбачити профілактичне застосування препаратів, які мають ана-

болічні властивості, позитивно впливають на відновлення гуморальної ланки імунітету, поліпшують протиінфекційну резистентність цих дітей. Саме в цьому полягає перспектива наших подальших досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Лук'янова О. М. Актуальні проблеми перинатології на сучасному етапі охорони здоров'я // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 3. — С. 3-6.

2. Майданник В. Г. Перспективи розвитку клінічної педіатрії в XXI столітті // Педіатрія, акушерство та

гінекологія. — 2002. — № 1. — С. 8-12.

3. Володин Н. Н., Дегтярева М. В. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы // Педиатрия. — 2001. — № 4. — С. 4-8.

4. Чернишова Л. І. Вікові особливості імунітету у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2001. — № 4. — С. 23-26.

5. Диагностика и профилактика ранних отклонений в состоянии здоровья детей: Справ. пособие / Под ред. В. А. Доскина, М. Н. Рахмановой. — М., 1993. — 105 с.

6. Оценка иммунного статуса человека / Под ред. Р. В. Петрова. — М.: Медицина, 1984. — 36 с.

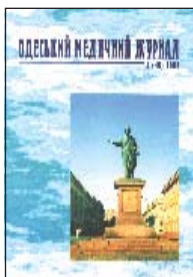
*Передплачуйте  
і читайте*

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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



Ціна передплати на півріччя (три номери):

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

Передплатні індекси:

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





УДК 616-036.86-053.4:616-053.1+616-056.7:[313.1

Г. С. Чайковська, С. О. Генік-Березовська, Г. Р. Акопян, І. В. Микичак

## ЧАСТОТА І СПЕКТР ВРОДЖЕНОЇ ТА СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ В СТРУКТУРІ ІНВАЛІДНОСТІ СЕРЕД ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Інститут спадкової патології АМН України, Львів

Інвалідизація дітей є надзвичайно важливою проблемою охорони здоров'я і соціальної служби всіх країн. Це підтверджується даними міжнародної статистики, згідно з якою кількість інвалідів у всіх країнах велика і чітко прослідковується тенденція до її збільшення [1]. Серед населення України відзначається підвищення поширеності природженої патології, що, як наслідок, передбачає збільшення числа дітей-інвалідів [2]. Зниження рівня дитячої інвалідизації та смертності потребує налагодження ефективної системи контролю за частотою природжених вад розвитку [3].

За даними 2003 р. в Україні нараховувалося близько 160 000 дітей-інвалідів у віці до 16 років. При цьому інвалідність молодого працездатного населення, як правило, зумовлена патологією, що бере початок в дитячому віці [4; 5].

Перші три місця серед хвороб, які спричиняють інвалідність у дитячого населення в Україні, посідають захворювання нервової системи, психічні порушення та вроджені вади розвитку [6]. За даними російських науковців, аналогіч-

на ситуація спостерігається і в Російській Федерації, де ці ж три класи захворювань формують інвалідизуючу патологію у дітей віком 0–17 років [7].

**Метою** дослідження було вивчення показників інвалідності внаслідок природженої та спадкової патології у дітей дошкільного віку Львівської області.

Об'єктом досліджень були всі випадки народження дітей-інвалідів дошкільного віку за даними державної статистичної звітності (форма № 19) Львівської обласної дитячої клінічної лікарні станом на 2004 р.

### Матеріали та методи дослідження

Для виконання наукового дослідження проведено ретроспективний аналіз медичної документації Львівської обласної дитячої клінічної лікарні за 2004 р. і вивчено показники інвалідності у дітей дошкільного віку за даними державної статистичної звітності (форма № 19), які проживають у Львівській області.

За період 2004 р. проведено аналіз захворюваності, яка зумовлює інвалідність у дітей дошкільного віку за різними

класами захворювань (МКХ-10) і основних нозологічних формах. За класами окремих хвороб визначалась абсолютна кількість випадків захворювання, частка в межах класу, відсоток від загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку та від загальної кількості дітей-інвалідів.

### Результати та методи досліджень

У Львівській обласній дитячій клінічній лікарні загальна кількість дітей-інвалідів станом на 2004 р. становила 8280 дітей, із них кількість дітей-інвалідів дошкільного віку 1760 (21,2 %).

Основна група захворювань, які спричиняють інвалідність у дітей дошкільного віку, — це природжені вади розвитку та хромосомні порушення — 36,4 % (табл. 1). Серед природжених вад розвитку та хромосомних порушень були зареєстровані:

— синдром Дауна — 81 випадок (12,6 % у межах класу; 0,9 % від загальної кількості інвалідів усіх класів і 4,6 % — від загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку);

— природжені вади кінцівок — 64 випадки (9,9 % у межах



**Розподіл дітей-інвалідів за вродженими вадами розвитку, хромосомними порушеннями та хворобами ока і вуха станом на 2004 р.**

Класи хвороб	Шифр за МКХ-10	Усього дітей-інвалідів				До 3 років		3–6 років	
		абс.	у межах класу, %	від загал. кількості, %	від загальної кількості дітей-інвалідів дошк. віку, %	абс.	у межах класу, %	абс.	у межах класу, %
I клас. Вроджені вади розвитку, хромосомні порушення:	Q 00–Q 99	641	100	7,7	36,4	289	45,0	352	54,9
синдром Дауна	Q 90	81	12,6	0,9	4,6	41	50,6	40	49,3
вроджені вади кінцівок	Q 69–Q 74	64	9,9	0,7	3,6	23	35,9	41	64,0
вроджена аміотрофія	Q 79.8	1	0,1	0,01	0,05	1	100	–	–
інші ВВР, хромосомні порушення	Q 00–Q 99	495	77,2	5,9	28,1	224	45,2	271	54,7
II клас. Хвороби ока та його придат. апарату:	H 00–H 59	62	100	0,7	3,5	15	24,1	47	75,8
сліпота на обидва ока	H 54.0	7	11,2	0,08	0,4	1	14,2	6	85,7
сліпота одного ока	H 54.4	14	22,5	0,2	0,8	3	21,4	11	78,5
інші хвороби ока	H 00–H 59	41	66,1	0,5	2,3	11	26,8	30	73,1
III клас. Хвороби вуха та соскоподіб. відрост.:	H 60–H 95	114	100	1,3	6,5	30	26,3	84	73,6
глухота	H 90–H 91	78	68,4	0,9	4,4	25	32,0	53	67,9
інші хвороби вуха	H 60–H 95	36	31,5	0,4	2,0	5	13,8	31	86,1
Загальна кількість інвалідів усіх класів	8280	–	–	9,8	–	–	–	–	–
Загальна кількість інвалідів серед дітей дошкільного віку	1760	817	–	–	46,4	–	–	–	–

класу; 0,7 % — від загальної кількості інвалідів усіх класів і 3,6 % — від загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку);

— природжена аміотрофія — 1 випадок (0,1 % у межах класу; 0,01 % — від загальної кількості інвалідів усіх класів і 0,05 % — від загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку).

Велику групу інвалідизуючої патології становлять хвороби вуха та соскоподібного відростка, які спричиняють глухоту у дітей дошкільного віку. Серед досліджуваної групи дітей зареєстровано 78 випадків глухоти, що становить 68,4 % у межах класу; 0,9 % від загальної кількості дітей-інвалідів і 4,4 % в межах за-

гальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку (див. табл. 1).

Внаслідок проведеного аналізу у дітей дошкільного віку за класом хвороб нервової системи (6,0 %) й ендокринною патологією (5,1 %) зареєстровані такі спадкові захворювання (табл. 2):

— вроджений гіпотиреоз — 19 випадків (20,8 % у межах класу хвороб ендокринної системи, розладу харчування та порушення обміну речовин; 0,2 % — від загальної кількості інвалідів усіх класів і 1,0 % — від загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку);

— гіпопітуїтаризм (гіпофізарний нанізм) — 2 випадки (2,19 % у межах класу хвороб ендокринної системи, розладу харчування та порушення об-

міну речовин; 0,02 % — від загальної кількості інвалідів усіх класів і 0,1 % — від загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку);

— фенілкетонурія — 4 випадки (4,34 % у межах класу хвороб ендокринної системи, розладу харчування та порушення обміну речовин; 0,04 % — від загальної кількості інвалідів усіх класів та 0,2 % — від загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку);

— муковісцидоз — 17 випадків (18,6 % у межах класу хвороб ендокринної системи, розладу харчування та порушення обміну речовин; 0,2 % — від загальної кількості інвалідів усіх класів і 0,9 % — від загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку);



**Розподіл дітей-інвалідів дошкільного віку за ендокринною патологією та хворобами нервової системи станом на 2004 р.**

Класи хвороб	Шифр за МКХ-10	Усього дітей-інвалідів				До 3 років		3–6 років	
		абс.	у межах класу, %	від загал. кількості, %	від загальної кількості дітей-інвалідів дошк. віку, %	абс.	у межах класу, %	абс.	у межах класу, %
I клас. Хвороби ендокринної системи, розладу харчування, порушення обміну речовин:	E 00–E. 90	91	100	1,09	5,1	26	28,5	65	71,4
вроджений гіпотиреоз	E 03.0-1	19	20,8	0,2	1,0	5	26,3	14	73,6
хвороби паращитоподібної залози	E 20–E 21	–	–	–	–	–	–	–	–
гіпопітуїтаризм (гіпофізарний нанізм)	E 23.0	2	2,19	0,02	0,1	1	50	1	50
синдром Іценка – Кушинга	E 24	–	–	–	–	–	–	–	–
гіпофункція кори надниркових залоз	E 27.1-4	–	–	–	–	–	–	–	–
фенілкетонурія	E 70.0	4	4,34	0,04	0,2	1	25	3	75
мукополісахаридози	E 76	6	6,5	0,07	0,3	2	33,3	4	66,6
муковісцидоз	E 84	17	18,6	0,2	0,9	8	47	9	52,9
інші хвороби ендокринної системи, розладу харчування, порушення обміну речовин	E 00–E. 90	43	47,2	0,5	2,4	9	20,9	34	79,0
II клас. Хвороби нервової системи:	G 00–G 99	502	100	6,0	28,5	161	32,0	341	67,9
спінальна м'язова атрофія, м'язові дистрофії	G 12 G 71–72	18	3,58	0,2	1,0	5	27,7	13	72,2
інші хвороби нервової системи	G 00–G 99	484	96,4	5,8	27,5	156	32,2	328	67,7
III клас. Розлади психіки та поведінки:	F 00–F 99	97	100	1,1	5,5	2	2,0	95	97,9
розумова відсталість	F 70–F 79	76	78,4	0,9	4,3	1	1,3	75	98,6
інші розлади психіки та поведінки	F 00–F 99	21	21,6	0,2	1,1	1	4,7	20	95,2
Загальна кількість інвалідів усіх класів	8280	–	–	8,2	–	–	–	–	–
Загальна кількість інвалідів серед дітей дошкільного віку	1760	690	–	–	39,2	–	–	–	–

— спінальна м'язова атрофія, м'язові дистрофії — 18 випадків (3,58 % в межах класу хвороб нервової системи; 0,2 % — від загальної кількості інвалідів усіх класів і 1,0 % — від загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку);

— розумова відсталість — 76 випадків (78,4 % в межах

класу хвороб нервової системи; 0,9 % — від загальної кількості інвалідів усіх класів і 4,3 % — від загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку).

Різноманітні класи інших захворювань представлені незначною кількістю випадків, які формують інвалідність серед дітей дошкільного віку. У

класі хвороб органів травлення (табл. 3) зареєстровано 19 випадків захворювання на цeliacію, що становить 63,3 % у межах класу; 0,2 % — від загальної кількості інвалідів усіх класів і 1,0 % — в межах загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку. У класі хвороб крові, кровотворних



**Розподіл дітей-інвалідів дошкільного віку за відповідними класами окремих хвороб  
нервової системи станом на 2004 р.**

Класи хвороб	Шифр за МКХ-10	Усього дітей-інвалідів				До 3 років		3–6 років	
		абс.	у межах класу, %	від загал. кількості, %	від загальної кількості дітей-інвалідів дошк. віку, %	абс.	у межах класу, %	абс.	у межах класу, %
I клас. Хвороби системи кровообігу	I 00–I 99	20	100	0,24	1,1	9	45,0	11	55,0
II клас. Хвороби крові, кровотворних органів і окремі порушення з залученням імунного механізму: анемії  порушення згортання крові пурпура й інші геморагічні стани хронічний дитячий грануломатоз інші хвороби крові, кровотворних органів і окремі порушення із залученням імунного механізму	D 50–D 89	19	100	0,22	1,0	7	36,8	12	63,1
	D 50–D 64	2	10,6	0,02	0,1	1	50,0	1	50,0
	D 65–D 68	9	47,4	0,1	0,5	5	55,5	4	44,4
	D 69–D 71	5	26,3	0,06	0,2	1	20,0	4	80,0
	D 50–D 89	–	–	–	–	–	–	–	–
D 50–D 89	3	15,7	0,03	0,2	–	–	3	100	
III клас. Хвороби органів дихання	J 00–J 99	70	100	0,8	3,9	11	15,7	59	84,2
IV клас. Хвороби органів травлення: целиакія інші хвороби травлення	K 00–K 93	30	100	0,36	1,7	9	30,0	21	70,0
	K 90.0	19	63,3	0,2	1,0	6	31,5	13	68,4
	K 00–K 93	11	36,6	0,13	0,6	3	27,2	8	72,7
V клас. Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини: системний склероз (склеродермія)	M 00–M 99	69	100	0,8	3,9	22	31,8	47	68,1
	M 34	–	–	–	–	–	–	–	–
VI клас. Хвороби сечостатевої системи	N 00–N 99	22	100	0,26	1,2	5	22,7	17	77,2
VII клас. Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин	S 00–T 98	23	100	0,27	1,3	2	8,6	21	91,3
Загальна кількість інвалідів усіх класів	8280	–	–	3,0	–	–	–	–	–
Загальна кількість інвалідів серед дітей дошкільного віку	1760	253	–	–	14,3	–	–	–	–

органів з окремими порушеннями із залученням імунного механізму — лише два випадки анемії, що дорівнює 10,6 % у межах класу; 0,02 % — від загальної кількості інвалідів усіх класів і 0,1 % — в межах загальної кількості дітей-інвалідів дошкільного віку.

Отже, у структурі причин інвалідності серед дітей дошкільного віку за захворюваннями, що її зумовили, перше місце належить вродженим вадам розвитку та хромосомним порушенням — 641 (36,4 %) випадок і 7,7 % від загальної кількості дітей-інвалідів. Друге

місце посідають хвороби нервової системи — 502 (28,5 %) випадки. І на третьому місці — хвороби вуха та соскоподібного відростка, які спричинюють розвиток глухоти у досліджуваних дітей — 114 (6,5 %) випадків. Ці три класи захворювань визначають структуру



причин інвалідності серед дітей дошкільного віку, становлячи 71,3 %, тимчасом як серед загальної кількості дітей-інвалідів вони дорівнюють 15,1 %.

Решта захворювань, які формують інвалідизуючу патологію серед дітей дошкільного віку, мають достатньо високий спектр і становлять 28,7 %. Це зокрема: ендокринна патологія, хвороби органів дихання, травлення, кістково-м'язової системи, сечостатевої системи, хвороби системи кровообігу, хвороби крові, кровотворних органів й окремі порушення з залученням імунного механізму; розлади психіки та поведінки, хвороби ока та травми, отруєння і деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників.

#### Висновки

Оскільки основна група захворювань, які спричиняють інвалідність у дітей дошкіль-

ного віку, — це природжені вади розвитку та хромосомні порушення, то увага всіх фахівців відповідного профілю має бути спрямована на впровадження методів профілактики вродженої та спадкової патології, у тому числі ефективного логарифма медико-генетичного консультування: пренатальна діагностика, УЗД-скринінг, проведення постійно діючого генетичного моніторингу ПВР й уніфіковане застосування фолієвої кислоти як профілактичного засобу вроджених вад розвитку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Инвалидность и медицинская реабилитация детей, подвергшихся экзогенному воздействию малых доз радиации* / Л. С. Балева, Е. Б. Лаврентьева, Л. Г. Соха // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 2. — С. 50-55.

2. *Рудень В. В.* Аналіз показників інвалідності у віковій групі 0–14 років з причини природженої патології (За епідеміологічними даними 1994–2000 рр.) // Педіатрія, акушер-

ство та гінекологія. — 2002. — № 1. — С. 34-36.

3. *Алгоритм* ефективної профілактики природжених вад розвитку у дітей / Г. Р. Акоюн, Н. І. Кіцера, С. О. Печеник та ін. // Інформ. лист. — К., № 271. — 2004.

4. *Концепція* медико-соціальної реабілітації дітей-інвалідів із хронічною соматичною патологією / М. М. Коренєв, Л. Ф. Богмат, С. Р. Толмачова та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 6. — С. 37-38.

5. *Медико-соціальна* характеристика інвалідів із захворюваннями системи крові та кровотворних органів / Н. М. Беляєва, Н. А. Семенюк, Л. О. Сторожук та ін. // Лікар. справа. — 2005. — № 4. — С. 80-83.

6. *Особенности* структуры детской инвалидности в крупном промышленном центре Украины / Л. Н. Боярская, В. И. Мазур, Н. А. Бабанская и др. // Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі» К. 7–11 грудня 2004 р. — С. 32-33.

7. *Цыбульский В. Б.* Показатели инвалидности у детей 0–17 лет в 2002 и 2003 гг. // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2005. — № 4. — С. 49-52.

УДК 616.521:616-07(477.74)

А. І. Гоженко, О. М. Зацеркляний

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МІКРОБНОЇ ЕКЗЕМИ У ХВОРИХ В ОДЕСІ ТА ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Одеський державний медичний університет

До найважливіших проблем дерматології належить захворюваність на екзему, що є одним із найбільш поширених захворювань шкіри [1; 2]. За даними різних авторів, хворі на екзему становлять 30–40 % усіх хворих на шкірні хвороби [1; 3] або 19 на 1000 населення, і ці показники неухильно збільшуються [4]. Тим же часом, досі недостатньо вивчено етіологію та патогенез екземи, внаслідок чого її лікування є актуальним і складним завданням.

Існування різних і суперечливих поглядів на етіологію та патогенез екземи призвело до появи низки теорій її походження. З них слід відзначити обмінну, паразитарну, але більшість учених є прихильниками неврогенної та алергійної теорії розвитку екземи [1; 3].

Сьогодні загальноновизнано, що розвиток екзематозного процесу зумовлюють різні ендогенні й екзогенні фактори. До відомих ендогенних факторів належать захворювання внутрішніх органів, особливо

травної системи, порушення функції печінки, нирок, порушення обміну речовин. Незважаючи на численні дослідження, з'ясувати домінуючий патогенетичний фактор не завжди вдається [2].

Хоча є низка класифікацій екземи, єдиної загальноновизнаної нині не існує [1; 3]. Більшість учених вирізняють екзему справжню, мікробну, себорею, дитячу, професійну [1].

Серед клінічних різновидів захворювання найбільшу частку становить мікробна екзема.





В останні роки є чітко виражена тенденція до зростання кількості хворих на мікробну екзему в Україні [2], збільшення питомої ваги клінічних форм із тяжким рецидивним перебігом, резистентних до лікування [5].

Характеризується екзема хронічним рецидивним перебігом. Часті загострення виникають після контакту з хімічними речовинами (у тому числі харчовими та лікарськими), механічних і термічних ушкоджень шкіри, нервово-психічних травм і зміни кліматичних умов [1].

Деякі дослідники відзначають, що у хворих на мікробну екзему часто виявляється супровідна патологія органів гепатобіліарної системи, підшлункової залози і нирок, що, переважно, має латентний перебіг; ознаки хронічного ДВЗ-синдрому [1; 2].

Вважається, що в більшості випадків діагностика екземи не становить труднощів, і діагноз визначають на підставі клінічної картини. Натомість деякі форми екземи потребують диференціації.

Вибір комплексної терапії екземи ґрунтується на характері уражень шкірних покривів (стадія, гострота, розповсюдженість процесу), особливостях порушень функцій внутрішніх органів з урахуванням механізмів розвитку алергійної реакції [1].

В останні роки з'явилося чимало робіт, присвячених вивченню патогенезу [2; 5–8] й удосконаленню методів лікування мікробної екземи [2–5; 9; 10]. Тим же часом у літературі майже відсутні дані про залежність перебігу екземи від екологічних, кліматичних і регіональних особливостей. На наш погляд, дослідженню особливостей даної нозології в Одесі й Одеській області сьогодні приділяється недостатня увага.

**Мета** нашої роботи — вивчення особливостей перебігу

мікробної екземи у хворих Одеси й Одеської області. Нами визначено завдання: проаналізувати й систематизувати дані клінічних і лабораторних методів досліджень для встановлення найбільш типових закономірностей у перебігу мікробної екземи в сучасних умовах у нашому регіоні.

### **Матеріали та методи дослідження**

За матеріалами Одеського обласного дерматовенерологічного диспансеру проаналізовані історії хвороби жителів Одеси й Одеської області, що одержали стаціонарне лікування з приводу мікробної екземи протягом останніх двох років.

Під спостереженням перебували 160 хворих на мікробну екзему; 83 чоловіки віком від 16 до 91 року і 77 жінок віком від 14 до 77 років із тривалістю захворювання від 2 днів до 25 років і більше.

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

Розподіл хворих за віковими групами виглядав так: до 20 років — 7,5 %; 20–29 років — 13,13 %; 30–39 років — 14,37 %; 40–49 років — 18,75 %; 50–59 років — 18,13 %; 60–69 років — 16,87 %; після 70 років — 11,25 %. Ці дані підтверджують, що кількість хворих на мікробну екзему з віком збільшується [1], досягаючи піка у віковій групі після 40 років. Така закономірність властива пацієнтам обох статей.

Звертає на себе увагу той факт, що серед хворих на мікробну екзему переважають міські жителі (81,25 %), причому таке співвідношення характерне як для чоловіків (79,52 %), так і для жінок (83,12 %).

Нам не вдалося встановити вірогідний зв'язок між захворюваністю на мікробну екзему та професійною діяльністю пацієнтів. Аналіз історій хвороб дозволив дійти висновку,

що на мікробну екзему хворіють особи різних професій, незалежно від освіти та соціальної належності. Натомість, серед хворих на мікробну екзему найбільшу кількість становили пенсіонери (24,38 %). Це можна пояснити лише збільшенням показника захворюваності на мікробну екзему з віком, хоча слід зазначити, що частіше хворіють люди, які працюють із паливно-мастильними матеріалами (машиністи, слюсарі, механіки).

Серед клінічних форм мікробної екземи переважали дисеміновані; генералізація процесу спостерігалася у 60 % випадків. Така тенденція була властива як чоловікам (59,04 %), так і жінкам (61,04 %). Ізольовані ураження нижніх кінцівок відзначено у 16,25 % хворих, верхніх кінцівок — у 21,25 %, обличчя — у 2,5 %. Симетричні осередки мікробної екземи виявлено в 73,75 % випадків. Ці дані дещо відрізняються від результатів, отриманих іншими авторами. На їхню думку, при мікробній екземі переважають локалізовані форми (73,7 % проти 24,3 % дисемінованих), причому частіше (у 68 % випадків) уражаються тільки нижні кінцівки, а симетричність процесу становить 59,3 % [1].

Домінуючою скаргою при мікробній екземі є сверблячка. Цей симптом виявлено у 89,38 % хворих; 34,18 % осіб охарактеризували свою сверблячку як постійну; у 61,39 % хворих вона мала нападаподібний характер без зв'язку з часом доби; у 4,43 % пацієнтів посилювалася увечері та вночі.

Серед інших скарг хворі відзначали печіння і болісність в уражених місцях (13,13 %).

Клінічна картина мікробної екземи залежала від стадії захворювання і характеризувалася поліморфізмом ефлоресценцій. Феномен «серозних колодязів», що має важливе діагностичне значення, був позитивним у 84,38 % пацієнтів.



ентів. У хворих не відзначено підвищення температури тіла й уражень слизових оболонок і придатків шкіри.

При оцінці деяких системних показників гомеостазу, які звичайно визначають у хворих (глюкоза, загальний білок, сечовина, АлАТ, АсАТ, ЛФ), істотних порушень не виявлено.

Середні значення гемоглобіну та кількості еритроцитів у периферичній крові не відрізнялися від норми: у чоловіків —  $(144,78 \pm 1,31)$  г/л і  $(4,48 \pm 0,04) \cdot 10^{12}/л$ ; у жінок —  $(131,54 \pm 1,96)$  г/л і  $(4,13 \pm 0,05) \cdot 10^{12}/л$ , хоча у деяких пацієнтів було відзначене зниження цих показників (відповідно у чоловіків до 106 г/л і  $3,38 \cdot 10^{12}/л$ , у жінок до 54 г/л і  $2,5 \cdot 10^{12}/л$ ), яке можна пояснити супровідною соматичною патологією.

Значення колірних показників також не виходили за межі норми.

Середня кількість лейкоцитів у периферичній крові становила  $(7,92 \pm 0,23) \cdot 10^9/л$ . Лейкоцитоз до  $18,2 \cdot 10^9/л$  був відзначений лише у хворих із тяжким перебігом, в яких площа ураження перевищувала 60 %.

Незважаючи на те, що відзначалися деякі коливання значень лейкоцитарної формули у хворих на мікробну екзему, які могли бути пов'язані як з основним захворюванням, так і з супровідною соматичною патологією, середні величини відповідали нормі: сегментоядерні —  $(56,94 \pm 0,86)$  %, паличкоядерні —  $(4,81 \pm 0,36)$  %, базофіли —  $(0,04 \pm 0,02)$  %, еозинофіли —  $(3,74 \pm 0,30)$  %, моноцити —  $(7,21 \pm 0,28)$  %, лімфоцити —  $(27,25 \pm 0,81)$  %.

У пацієнтів із мікробною екземою відзначалося істотне збільшення ШОЕ: у жінок цей показник сягав 60 мм/год (при середньому значенні  $(20,34 \pm 1,60)$  мм/год); у чоловіків — близько 55 мм/год (при середньому значенні  $(15,28 \pm 1,19)$  мм/год).

Не виходили за межі норми середні значення деяких біо-

хімічних показників: загальний білок —  $(74,57 \pm 0,65)$  г/л, сечовина —  $(4,96 \pm 0,15)$  ммоль/л, загальний білірубін —  $(17,53 \pm 0,47)$  мкмоль/л).

Отже, результати проведених досліджень дозволяють зробити такі висновки: у структурі захворюваності на мікробну екзему в Одесі й Одеській області останнім часом почали переважати дисеміновані форми, частіше спостерігається симетричність ураження; серед хворих переважають міські жителі, незалежно від освіти та статі.

Втім, методи лабораторної діагностики, що використовуються в клінічній практиці, є недостатньо інформативними для діагностики, визначення тяжкості перебігу та прогнозу мікробної екземи. Винятком можна вважати лише наявність даних про реакцію білої крові, що пов'язане з її можливою участю в розвитку запальної реакції в шкірі, особливо збільшення ШОЕ, яке вказує на певний рівень системних проявів запальної реакції.

Той факт, що не всі результати наших досліджень збігаються із загальноновизнаними, а також відсутність чітких однозначних даних лабораторних методів діагностики, оцінки тяжкості перебігу і, особливо, прогнозу цього захворювання, переконує в необхідності подальшого, більш глибокого і всебічного вивчення мікробної екземи; спонукає до пошуку нових методів лабораторних досліджень, удосконалення діагностичних критеріїв.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Каруна Б. И. Экзема. — К.: Здоров'я, 1989. — 176 с.
2. Прохоров Д. В. Ендотоксикаційний синдром у хворих на мікробну екзему: патогенетична роль і коригуюча терапія: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20. — Харків, 2003. — 20 с.
3. Комплексное лечение больных дисгидротической экземой кистей с учетом нарушений психоэмоциональной сферы / В. П. Федотов,

А. А. Мамон, В. В. Горбунцов и др. // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. — 1999. — № 2. — С. 39-42.

4. Андрашко Ю. В., Миронюк И. С. Применение мази кремген при микробной экземе // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. — 2002. — № 2 (5). — С. 33-34.

5. Рябова О. О. Роль порушень ліпідного обміну, спектра жирних кислот і судинно-тромбоцитарного гомеостазу в патогенезі істинної екземи та їх корекція: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20. — Харків, 2004. — 20 с.

6. Прохоров Д. В., Прутуло О. А. Молекулы средней массы — маркер эндогенной интоксикации у больных микробной экземой // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. — 2001. — № 1 (4). — С. 95-97.

7. Денисенко О. І. Окисна модифікація білків як чинник патогенезу алергодерматозів // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. — 2004. — № 1 (12). — С. 23-25.

8. Пуришкіна О. Д., Степаненко В. І. Діагностичне та прогностичне значення тезиграфічних досліджень сироватки крові у хворих на екзему та удосконалена терапія дерматозу // Там же. — 2001. — № 1. — С. 67-72.

9. Ковалева Л. Н., Хрущ В. И. Озонотерапия в комплексном лечении хронической экземы // Науч.-практ. конф., посв. 75-летию Одесского областного кожного-венерологического диспансера «Актуальные проблемы дерматологии и венерологии». — Одесса, 2003. — С. 57-58.

10. Денисенко О. І. Комбінована лазеротерапія в комплексному лікуванні хворих на мікробну екзему // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. — 2004. — № 2 (13). — С. 36-40.





УДК 616-099:546.4/5

М. Ю. Коломоєць, О. С. Хухліна

## ОБГОВОРЕННЯ ПРОЕКТУ КЛІНІЧНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ СВИНЦЕМ ТА ЙОГО СПОЛУКАМИ

Буковинський державний медичний університет

Свинець і його сполуки широко використовуються у вітчизняній промисловості. Провідними джерелами контакту працівників зі свинцем є його видобуток із руди, що містить свинець, виплавка з концентратів і металевих відходів [1]. Свинець широко використовується в машинотехнологіях, радіоелектроніці, акумуляторному, кабельному, поліграфічному виробництві, виплавці кольорових металів, чорній металургії, виробництві кристалю, фарб, лаків тощо [2; 3]. Для більшості виробництв, де використовується свинець, характерний його інгаляційний вплив у вигляді пилу, аерозолу та пари. Можливе також надходження його в організм і через шлунково-кишковий тракт (з їжею, водою) [3]. Згідно з даними ВООЗ, присутній в організмі свинець умовно поділяють на фракцію, що обмінюється (10 %), та стабільну (90 %) фракцію. До фракції, що обмінюється, належить свинець крові, 95 % якого зв'язано з еритроцитами, та свинець паренхіматозних органів (печінки, нирок, м'язів), а до стабільної фракції — свинець, який знаходиться в кістках скелета (депо). Ця

фракція свідчить про наявність тривалого кумулятивного впливу, тимчасом як перша — про поточний або недавній контакт зі свинцем [4].

При роботі в умовах тривалого контакту з металічним свинцем і його неорганічними сполуками у підвищених концентраціях може виникнути хронічна свинцева інтоксикація (сатурнізм) [1; 4]. При цьому уражаються нервова, кровотворна системи, шлунково-кишковий тракт і нирки, а також прискорюються процеси атерогенезу. У цілому свинець належить до отрут політропної дії, що визначає поліморфність патогенетичних механізмів сатурнізму [4]. Провідна роль серед них належить розладам біосинтезу порфіринів і гему. Шкідливий вплив свинцю на біосинтез порфіринів полягає в пригніченні активності дегідратази дельта-амінолевуленової кислоти (АЛК), внаслідок чого збільшуються вміст АЛК у крові й екскреція її з сечею [4; 5].

Гальмувальна дія свинцю на декарбоксилазу копропорфірину та гемсинтезазу, призводить до підвищення екскреції копропорфірину з сечею, збільшення вмісту віль-

ного протопорфірину в еритроцитах, вмісту заліза в сироватці крові й еритроцитах кісткового мозку (сидеробласти). Внаслідок цих порушень виникає гіпохромна гіперсидеремічна сидероахрестична гіперрегенераторна анемія. Крім ферментопатичної дії на синтез гему, свинець порушує процес засвоєння заліза та синтез глобіну — основного компонента біосинтезу гему. Поряд із цим, встановлена безпосередня токсична дія свинцю на еритроцит, зокрема на його мембрану. Свинець порушує морфологічні властивості еритроцитів і зрілих форм еритроцитів, сповільнює активність низки ферментів енергетичного обміну, що призводить до порушення функціональної повноцінності та життєздатності еритроцитів. Внаслідок цього скорочується тривалість їхнього життя, прискорюється відмирання [2–4]. Як будь-яка тіолова отрута, свинець і його сполуки активно сповільнюють активність факторів системи протиоксидантного захисту, зумовлюють зростання вмісту іонів заліза в крові, що сприяє індукції оксидативного стресу [6]. Взаємодія свинцю з сульфгідрильними групами білків ци-



топлазми еритроцитів призводить до змін їхньої конформаційної структури та деградації, доказом чого є виникнення базофільної зернистості в еритроцитах [4; 7]. У відповідь на підсилення фізіологічного гемолізу спостерігається компенсаторна активація еритропоезу, про що свідчить ретикулоцитоз у периферичній крові [2; 4; 7].

Патогенез неврологічних розладів при сатурнізмі складний. Поряд із дегенеративними змінами нервових клітин, зумовленими безпосереднім впливом свинцю (зв'язування з SH-групами ферментів, структурних білків мембран нейронів, ДНК) [6] і порушенням процесів регуляції тону судин, рухової та чутливої сфери, обміну медіаторів, гормонів, вітамінів, суттєва роль відводиться розладам порфіринового обміну [1; 4; 8]. Доведена участь порфіринів у процесах мієлінізації [6]. Існують також експериментальні дані про судинозвужувальну дію як самих порфіринів, так і їх попередників, що пояснює подібність вегетативних розладів при сатурнізмі та порфіріях [3]. В основі порушення моторної функції товстої кишки при свинцевій коліці лежать дистрофічні зміни в інтрамуральних гангліях кишки та сонячного сплетення, пов'язані з їх демілінізацією. У разі дистрофії аурбахівського та мейснерівського сплетень порушується регульовальна функція вегетативної нервової системи на перистальтику кишок [6; 7].

У патогенезі змін серцево-судинної системи, особливо в період коліки, провідну роль відіграють розлади функціонування вегетативної нервової системи з переважанням гіперреактивності її симпатичного відділу; комбінації значного збудження підкірки за умов гальмування та порушення функцій кори головного мозку, які характеризуються ангіоспас-

тичною ішемією черевного нерва, а також безпосереднім ураженням непосмугованих м'язів судин, розвитком ендотеліальної дисфункції та раннього атеросклерозу магістральних артерій [9; 10]. Патогенез гематологічних і неврологічних порушень сатурнізму супроводжують розлади білкового, ліпідного та вуглеводного обміну (переважання процесів катаболізму), а також дефіцит вітамінів С і В1 [6; 7; 10].

У літературі останніх років почастишали повідомлення про розвиток не лише хронічних, але й гострих отруєнь свинцем і його сполуками у працівників свинцевонебезпечних професій під час аварійних ситуацій, а також у побуті [9; 11]. Хоча частота їх виникнення незначна, діагностичні критерії гострого отруєння цим металом і принципи надання невідкладної допомоги повинні бути відомі лікарям будь-якої лікарської спеціальності. Не дивлячись на те, що патогенез і клініка хронічної інтоксикації вивчені й описані в літературі досить добре, сьогодні серед провідних профпатологів України і Росії немає однозначної думки щодо оцінки клінічної симптоматики та лабораторних критеріїв хронічної інтоксикації свинцем залежно від її стадії чи форми. Відсутність єдиної класифікації створює певні труднощі та неузгодженість як при встановленні діагнозу сатурнізму, вирішенні питань експертизи працездатності, так і при написанні навчальних посібників і викладанні дисципліни «Професійні хвороби» у медичних вузах.

Майже в усіх існуючих нині класифікаціях професійної інтоксикації свинцем і його сполуками, за виключенням [12], взагалі відсутнє гостре отруєння. У класифікаціях хронічної інтоксикації одні автори розрізняють 3 форми захворювання [1; 4; 7; 8], другі — 4 стадії [12; 13], треті — 4 сту-

пені тяжкості хвороби [11; 14]. Сьогодні немає однозначної думки щодо оцінки ступеня вираженості клінічних проявів і лабораторних критеріїв залежно від стадії (форми, ступеня) інтоксикації.

У 2002 р. провідні профпатологи України О. П. Краснюк і І. С. Отвага запропонували класифікацію професійної інтоксикації свинцем, згідно з якою розрізняють 4 клінічні стадії захворювання: доклінічну, легку, помірно виражену і виражену [15]. Автори вказують на доцільність використання низки гематологічних і біохімічних показників як основних критеріїв доклінічної стадії сатурнізму. Водночас діагностика всіх подальших стадій інтоксикації ґрунтується лише на вираженості клінічних синдромів ураження систем-мішеней, а величина змін основних гематологічних і біохімічних маркерів сатурнізму не враховується. Хоча насправді строгий паралелізм між вираженістю клінічних, гематологічних і біохімічних показників відсутній, на нашу думку, класифікація повинна містити орієнтовні межові значення останніх хоча б для диференціації 1-ї стадії з 3-ю та 4-ю. Автори не вирізняють варіанти перебігу чи форми сатурнізму, що також є істотним недоліком. Дозволимо собі також не погодитися з авторами відносно необхідності застосування активних дезінтоксикаційних і реабілітаційних заходів, лише починаючи з помірно вираженої стадії захворювання.

На нашу думку, яка збігається з позицією інших авторів [17; 18], комплексне лікування хворих на хронічну інтоксикацію свинцем з урахуванням усіх імовірних патогенетичних аспектів впливу свинцю, а також періодичне призначення профілактичних засобів необхідно проводити з моменту встановлення діагнозу сатурнізму, починаючи з доклінічної стадії.



Найбільш адаптованим до реалій сучасної професійної патології та токсикології став проект нової клінічної класифікації інтоксикації свинцем, запропонований доктором медичних наук, професором кафедри гігієни праці та професійної патології ХМАПО С. І. Ткач [16]. Автор пропонує класифікацію інтоксикації свинцем, яка складається з чотирьох розділів: початок захворювання, перебіг, ступінь тяжкості й основні форми (синдроми). Найбільш доцільним, на нашу думку, є виділення у класифікації основних клінічних форм захворювання: гематологічної, неврологічної, гепатотропної, нефрологічної та ін., які передбачають переважну маніфестацію основних клінічних синдромів. Це дозволяє внести їх у формулювання діагнозу і орієнтує лікаря щодо подальшої тактики та предмету контролю за ефективністю лікування.

Введення автором до класифікації розділу «Початок розвитку» з варіантами: гострий, швидкий, повільний і пізній, — на нашу думку, є досить обгрунтованим, оскільки не слід забувати про гострі професійні отруєння свинцем і його сполуками, які можуть виникати за умов короткочасного впливу на організм працюючих надвисоких концентрацій сполук свинцю ( $270\text{--}790\text{ мг/м}^3$ ) із можливим летальним кінцем [11; 13]. При цьому переважають ураження нервової системи, шлунково-кишкового тракту та нирок. Можливий розвиток токсичної коми й набряку легень. Найбільш серйозними проявами та наслідками перенесеного гострого отруєння свинцем тяжкого ступеня є токсична енцефалопатія, менінгеальний синдром, мозкові інсульти з розвитком парезів і паралічів, гострий токсичний гепатит, токсичний міокардит, токсична нефропатія [11; 16]. Швидкий розвиток інтоксикації найчастіше реєст-

рують при тривалому, до 5 років, контакті зі свинцем, концентрація якого перевищує гранично допустимі концентрації. Повільним слід вважати розвиток інтоксикації при тривалому контакті з підвищеними концентраціями вмісту сполук свинцю в повітрі — більше 5 років, а пізній — у разі розвитку захворювання через 1–5 років після припинення контакту працівника з даним шкідливим виробничим фактором. Останнє, ймовірно, пов'язане з високою кумулятивною здатністю свинцю, який може активно вивільнятися з депо під впливом неспецифічних провокуючих факторів після тривалої перерви у контакті [17].

Саме виділення гострого розвитку інтоксикації спонукало автора до визначення не стадій, а чотирьох ступенів тяжкості інтоксикації: легкого, помірного, вираженого та тяжкого [16]. Легкий ступінь інтоксикації передбачає характерні зміни показників системи периферичної крові: ретикулоцитоз (більше 2 %), збільшення відносної кількості еритроцитів із базофільними гранулами (більше 15 %); зміни біохімічних показників порфіринового обміну: вмісту копропорфірину в сироватці крові понад 60 мкг/г креатиніну, дельта-амінолевулінової кислоти — більше 2,5 мг/г креатиніну; підвищення вмісту заліза в крові (понад 32 мкмоль/л), вмісту свинцю в крові (у чоловіків — більше 0,4 мг/л, у жінок — понад 0,2 мг/л) та сечі (більше 0,04–0,06 мг/л). Маніфестні клінічні прояви інтоксикації при легкому ступені відсутні, однак при детальному обстеженні виявляються функціональні зміни вегетативної та центральної нервової системи (астеновегетативний синдром) легкого ступеня. Автор наголошує на тому, що токсикологічний феномен «носіїство» свинцю, яке відповідає гігієнічному терміну «підвищений

вміст свинцю у біоматеріалах», не є ідентичним легкому ступеню інтоксикації й відрізняється саме відсутністю змін лабораторних і біохімічних маркерів сатурнізму. Помірно виражений ступінь інтоксикації характеризується наявністю гіпохромної гіперрегенераторної анемії легкого ступеня, астеничного та астеновегетативного синдромів, початкових форм сенсорної поліневропатії, дискінезій шлунково-кишкового тракту. Виражений ступінь передбачає розвиток анемії середнього ступеня тяжкості, значних функціональних розладів нервової (свинцева поліневропатія), травної (дискінезії, токсичний гепатит) систем і нирок (нефротичний синдром), а також ураження серцево-судинної системи, зокрема атерогенезу й ендокринних розладів. Тяжкий ступінь передбачає розвиток незворотних змін, ускладнень: тяжких форм рухової поліневропатії, парезів, токсичної енцефалопатії, свинцевої коліки, токсичного гепатиту.

Беззаперечним нововведенням автора є також виділення варіантів перебігу інтоксикації: прогресуючого, стабільного та регресивного, що, безумовно, є обгрунтованим і доцільним. При стабільному та регресивному варіантах можливий зворотний розвиток симптомів інтоксикації і навіть одужання, а в деяких випадках — і скасування діагнозу «інтоксикація свинцем».

Нам імponує також позиція автора щодо тактики ведення хворих на професійну інтоксикацію свинцем: комплексна дезінтоксикаційна та метаболічна фармакотерапія, починаючи з легкого ступеня тяжкості захворювання, що збігається з думкою Р. Harris [17] і К. Kalia і співавторів [18]. Обрана тактика реабілітації дозволить хворим на свинцеву інтоксикацію легкого та помірного ступенів тяжкості збе-



регги працездатність за своєю професією.

Отже, запропонований проєкт клінічної класифікації професійної інтоксикації свинцем є своєчасним, патогенетично та клінічно обґрунтованим, розробленим з урахуванням принципів проведення експертизи працездатності уражених, перспективним щодо затвердження МОЗ України та впровадження у практику охорони здоров'я.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Артамонова В. Г., Мухин Н. А. Професійні захворювання: Учеб. для студентів мед. вузів. — Изд. 4-е, перераб. и доп. — М.: Медицина, 2004. — 480 с.

2. Hereditary spherocytosis uncovered in adulthood due to concomitant lead poisoning / V. Perifanis, G. Sfikas, K. Tziomalos et al. // Ann. Hematol. — 2005. — Vol. 84, N 2. — P. 131-132.

3. Ringold S., Lynn C., Glass R. M. JAMA patient page. Lead poisoning // JAMA. — 2005. — Vol. 293, N 18. — P. 2304-2306.

4. Коломоєць М. Ю., Хухліна О. С. Професійні захворювання: Підручник. — К.: Здоров'я, 2004. — 628 с.

5. Запорожець Т. М., Рябенко В. В. Вплив пептидних фрагментів гемоглобіну на показники периферичної крові і кісткового мозку за умов свинцевої інтоксикації // Совр. проблемы токсикол. — 2001. — № 2. — С. 30-33.

6. The relationship between blood lead levels and neurobehavioral test performance in NHANES III and related occupational studies / E. F. Krieger, D. W. Chrislip, C. J. Crespo et al. // Public Health Rep. — 2005. — Vol. 120, N 3. — P. 240-251.

7. Профессиональные болезни: Рук. для врачей: В 2-х томах / Под ред. Н. Ф. Измерова. — М.: Медицина, 1996. — Т. 1. — 336 с.

8. Клиника, диагностика, лечение, вопросы экспертизы трудоспособности и профилактики свинцовой интоксикации: Метод. рекомендации / А. М. Монаенкова, О. Г. Архипова, И. С. Сорокина и др. — М.: МЗ СССР, 1986. — 25 с.

9. Associations among lead dose biomarkers, uric acid, and renal function in Korean lead workers / V. M. Weaver, B. G. Jaar, B. S. Schwartz et al. // Environ. Health Perspect. — 2005. — Vol. 113, N 1. — P. 36-42.

10. Chuang H. Y., Chao K. Y., Tsai S. Y. Reversible neurobehavioral performance with reductions in blood lead levels — a prospective study on lead workers // Neurotoxicol. Teratol. — 2005. — Vol. 27, N 3. — P. 497-504.

11. Coyle P., Kosnett M. J., Hipkins K. Severe lead poisoning in the plastics industry: a report of three cases // Am. J. Ind. Med. — 2005. — Vol. 47, N 2. — P. 172-175.

12. Дейнека В. Г. Професійні захворювання: Навч. посібник. — К.: Вища шк., 1993. — 232 с.

13. Гігієна праці: Підручник / А. М. Шевченко, О. П. Яворовський, Г. О. Гончарук та ін; За ред. А. М. Шевченка. — К.: Інфотекс, 2000. — 608 с.

14. Визир В. А., Поливода С. Н., Афанасьев А. В. Професійні захворювання: Учеб. пособие. — Запорожье: ЗГМУ, 1999. — 288 с.

15. Краснюк Е. П., Отвага И. С. Клинические стадии интоксикации свинцом // Лікар. справа (Врачеб. дело). — 2002. — № 7. — С. 117-120.

16. Ткач С. И. К вопросу классификации интоксикации свинцом и его соединениями // Проблемы медицинской науки та освіти. — 2005. — № 1. — С. 62-66.

17. Harris P. Getting the lead out // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352, N 8. — P. 841-843.

18. Kalia K., Flora S. J. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning // J. Occup. Health. — 2005. — Vol. 47, N 1. — P. 1-21.

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 616.853;615.213;615.015;616-085

В. Й. Мамчур, В. І. Опришко, О. О. Нефьодов

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ФАРМАКОЛОГІЮ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Дніпропетровська державна медична академія

Протиепілептичні засоби — це лікарські препарати різноманітного походження, які використовують для запобігання судомам, зменшення їх (за інтенсивністю і частотою), а також відповідних їм еквівалентів (втрата або порушення свідомості, поведінкові та вегетативні порушення та ін.), що спостерігаються при нападах різних форм епілепсії, які періодично виникають.

### Історія відкриття протиепілептичних засобів

Сучасний арсенал лікарських засобів досить великий, але недостатній для лікування всіх форм епілепсії. Броміди (калію бромід) були першими протисудомними препаратами, введеними в фармакотерапію епілепсії ще Чарльзом Лококом (1857). У 1912 р. був застосований фенобарбітал, а в 1938 р. — структурно близький до барбітуратів фенітоїн (дифенін), похідний гідантоїну. Згодом були отримані чисельні протиепілептичні засоби, але фенітоїн залишається засобом вибору при епілепсії з великими судомними нападами. Історія виникнення вальпроатів як антиконвульсантів бере свій початок у 1962 р., коли у цих сполук Р. Еумард випадково виявив протису-

домні властивості. Разом із тим як хімічна сполука вальпроєва кислота була синтезована на 80 років раніше (Vuron, 1882). Цю сполуку протягом багатьох років використовували в лабораторній біохімічній та фармакологічній дослідницькій роботі як ліпофільний агент для розчинення водонерозчинних сполук. На подив дослідників протисудомні властивості мала і сама вальпроєва кислота (W. Goshier, 1999). Сьогодні вальпроати залишаються однією з груп протисудомних засобів, які користуються значним попитом (мішенню для вальпроатів є первинно-генералізовані напади — судомні абсанси й ідіопатична форма епілепсії) і використовуються як базові препарати для монотерапії у хворих на епілепсію. В останні роки отримані й знайшли своє застосування нові, достатньо безпечні препарати, такі як ламотриджин, топірамат, фелбамат, які використовуються поряд із препаратами, синтезованими раніше, дуже часто — як засоби комбінованої терапії [1].

### Класифікація протиепілептичних засобів

**За хімічною структурою:**  
**I. Барбітурати та їх похідні:**

— фенобарбітал (люмінал, фенобарбітон);  
— примідон (гексамідин);  
— бензобарбітал (бензонал).

#### II. Похідні гідантоїну:

— фенітоїн (дифенін).

#### III. Похідні карбоксаміду:

— карбамазепін (тегретол, фінлепсин, тимоніл, стазепін, зептол, карбапін, фінлепсол).

#### IV. Похідні бензодіазепіну:

— феназепам;  
— клоназепам (антелепсин);  
— діазепам (седуксен, сибазон, реланіум, валіум);  
— клобазам (фрїзіум);  
— нітразепам (еуноктин);  
— мідазолам (дормікум).

#### V. Похідні жирних кислот:

*а) кислоти вальпроєвої* (конвульсовін, евериден, енкорат, енкорат-хроно, конвулекс);

*б) натрію вальпроату* (депакін, депакін-ентерик, орфірил);

*в) комбіновані* (кислоти вальпроєвої та натрію вальпроат): депакін-хроно.

#### VI. Похідні сукцинімідів:

— етосуксимід (суксилеп).

#### VII. Різні протисудомні й антиспастичні препарати:

— фелбамат (талокса);  
— ламотриджин (ламіктал);  
— топірамат (топамакс);  
— габапептин (нейралгін);  
— вігабатрин (сабрал).



### **За видом судом при епілепсії:**

1. Засоби, що використовують під час парціальних судом (психомоторні напади):

- карбамазепін;
- натрію вальпроат;
- ламотриджин;
- вігабатрин;
- габапентин;
- фенобарбітал;
- клоназепам;
- хлоракон;
- гексамідин;
- дифенін.

2. Засоби, що використовуються під час генералізованих судом:

а) великі судомні напади (grand mal):

- натрію вальпроат;
- карбамазепін;
- фенобарбітал;
- дифенін;
- ламотриджин;
- гексамін;

б) малі напади епілепсії — абсанс (petit mal):

- етосуксимід;
- натрію вальпроат;
- ламотриджин;
- клоназепам;
- клобазам.

3. Засоби, що використовуються під час епілептичного статусу:

- діазепам;
- лоразепам;
- клоназепам;
- фенобарбітал-натрій;
- дифенін-натрій;
- засоби для наркозу (оксидутират натрію, тіопентал натрію).

### **За механізмом дії:**

1. Засоби, що пригнічують натрієві канали:

- фенітоїн;
- карбамазепін;
- кислота вальпроєва;
- натрію вальпроат;
- топірамат;
- ламотриджин.

2. Засоби, що пригнічують кальцієві канали (T- і L типу):

- етосуксимід;
- триметин;
- натрію вальпроат;
- габапентин.

3. Засоби, що активують ГАМКергічну систему:

а) постсинаптичної дії:

- бензодіазепіни;
- барбітурати;
- габапентин;

б) пресинаптичної дії:

- вальпроат;
- вігабатрин;
- тіагабін;

в) що мають у структурі ГАМК:

- прогабід.

4. Засоби, що пригнічують глутаматергічну систему:

а) постсинаптичної дії:

- барбітурати;
- топірамат;

б) пресинаптичної дії:

- ламотриджин;
- фелбамат.

**Види дії протиепілептичних засобів на організм (фармакологічні ефекти):**

— протисудомний;

— седативний (фенобарбітал, клобазам, магнію сульфат);

— снодійний (фенобарбітал, бензобарбітал, примідон, діазепам);

— транквілізуючий (похідні вальпроєвої кислоти, діазепам, клобазам);

— міорелаксуючий (фенітоїн, клоназепам, діазепам).

### **Механізм дії протиепілептичних препаратів**

**Алгоритм механізму дії** протиепілептичних засобів може бути зведений до двох основних моментів:

1. Пригнічення патологічної гіперактивності нервових клітин в епілептогенному осередку.

2. Сповільнення розповсюдження гіперактивності з епілептогенного осередку на інші нейрони, що запобігає генералізації збудження та виникненню нападів.

Виникнення епілептичної системи забезпечується в основному завдяки зміні топології міжнейронних зв'язків різноманітних ділянок головного

мозку, особливо гіпокампа, при появі фокуса чи осередку епілептично активних нейронів. Епілептичний нейрон характеризується нестабільністю мембрани та вираженою тенденцією до її деполяризації. Найбільш вірогідно, що первинні реакції, які лежать в основі протисудомної дії речовин, виникають на рівні нейрональних мембран [2]. Це виражається в їх здатності знижувати збудливість нервових клітин епілептичного осередку через блокаду вольтаж-залежних  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  каналів, що приводить до стабілізації клітинної мембрани, підвищення потенціалу гальмування клітини, а насамперед, до обмеження розповсюдження розрядів післядії. Експериментально доведено, що при епілепсії відмічається відносно збільшення кількості неактивних  $\text{Na}^+$  каналів. Так, вважається, що дифенін зв'язується з неактивними (закритими)  $\text{Na}^+$  каналами, які він стабілізує в неактивному стані та не дозволяє їм вийти зі стану спокою, щоб вони мали змогу знову відкритися. Повторна високочастотна деполяризація мембран збільшує пропорцію неактивних  $\text{Na}^+$  каналів. Цей підтип  $\text{Na}^+$  каналів блокується дифеніном, і тому потік  $\text{Na}^+$  прогресивно зменшується, доки стане недостатнім, щоб викликати потенціал дії. Дифенін не впливає на нейрональну передачу нормальної частоти, тому що в нормі пропорція неактивних  $\text{Na}^+$  каналів значно менша, ніж при епілепсії. Карбамазепін, ламотриджин і вальпроати впливають на  $\text{Na}^+$  канали нейронів подібно дифеніну.

Напади абсанс-епілепсії супроводжуються осциляторною нейрональною активністю між таламусом та корою головного мозку. Ці осциляції пов'язані зі збільшенням проникності  $\text{Ca}^{2+}$  каналів T-типу в нейронах таламуса, що приводить до зниження порога потенціалу дії та сприяє збуджен-





ню нервових клітин. Етосуксимід зменшує потік  $\text{Ca}^{2+}$  і ліквідує таламо-кортикальні осциляції, які є критичними і викликають напади епілепсії. Можливо, аналогічну дію мають вальпроати і триметин.

Проте будь-яке збудження чи гальмування нейрона в нормі виникає внаслідок впливу на нього інших нейронів через синапси — місце контакту за допомогою медіаторів (нейротрансмітерів). Сьогодні ключовим моментом в епілепсії прийнято вважати порушення взаємоврівноважуючих впливів між збуджуючими та гальмівними системами головного мозку. Ушкодження астроглії при епілепсії призводить до активації глутаматергічних нейронів, розвитку токсичної дії глутамату як збуджуючого нейромедіатора, зниження синтезу ГАМК і гіпофункції ГАМКергічних нейронів. У результаті розвивається дефіцит гліального контролю над позаклітинним калієм, активуються натрієві та кальцієві канали, вивільнюється  $\text{Ca}^{2+}$  з внутрішньоклітинного депо. Істотно посилюється активність деяких ферментів: фосфоліпази, ксантиноксидази, протеїнази, астрогліальної карбоангідрази. Тому для багатьох протиепілептичних препаратів саме вплив на різні фази нейромедіації є ключовим механізмом їх дії. Як правило, протиепілептичні препарати впливають на різноманітні нейромедіаторні системи — немає вузьконаправлених препаратів. Проте, незважаючи на це, ми можемо говорити про переважний або головний механізм їх дії [3].

Агоністи ГАМК широко застосовуються при лікуванні епілепсії. Першими препаратами в цьому ряду були похідні барбітуратів. Фенобарбітал, який використовується в складі сумішей Серейського, Воробйова, Громова, Рачкова, збільшує рівень гальмівного медіатора ГАМК. Цей медіа-

тор посилює ГАМКергічну передачу в ЦНС [4].

Сьогодні неабиякий інтерес становлять бензодіазепінові похідні. Первинний фармакологічний ефект бензодіазепінів розвивається на синаптичній мембрані нейронів, а вірніше — на вбудованому в неї ГАМК-бензодіазепін-хлор-іоноформному комплексі (ГАМК-БД-Cl-комплекс). Бензодіазепіни взаємодіють із ділянкою вибіркового зв'язування БД. З одного боку — це сенсibiliзація рецепторів ГАМК до ендogenousного ГАМК-медіатора гальмівної системи мозку, а з другого — збільшення «часу життя» відкритого каналу для іонів хлору. Останній, приносячи всередину клітини негативний заряд, ще більше поляризує мембрану. Гіперполяризація мембран — це підвищення порога депольаризації, а зниження збудливості — це гальмування клітини.

Починаючи з 1970-х років при лікуванні епілепсії широко використовується інший тип агоністів ГАМК — солі вальпроєвої кислоти. Основний механізм дії вальпроатів — це інгібування сукцинатсеміальдегіддегідрогенази і ГАМК-трансамінази (ферменту, що руйнує ГАМК) й активація глутаматдекарбоксілази (ферменту, що перетворює глутамінову кислоту в ГАМК) [5]. Дані ферменти каталізують процес метаболізму ГАМК, тому активація ГАМКергічної нейромедіації досягається внаслідок збільшення вільної кількості ГАМК і його більш повільного видалення з синаптичної щілини [6]. Останнім часом серед препаратів, дія яких пов'язана з ГАМКергічною системою, широко застосовуються вігабатрин (інгібітор ГАМК-трансамінази), топірамат (підвищує чутливість ГАМК-А рецепторів до ГАМК) [7], тіагабін (інгібітор зворотного захоплення ГАМК), прогабід (сполука, що міститься у структурі ГАМК і здатна проникати через гема-

тоенцефалічний бар'єр) [8]. Ці препарати мають значний протисудомний вплив і з успіхом застосовуються для лікування різних форм епілепсії, у такому разі резистентної до базисних протиепілептичних препаратів [9; 10].

Роль порушень глутаматергічної медіації в патогенезі епілепсії визначається, передусім, тим, що глутамат є найбільш поширеним і значущим нейромедіатором збуджуючої дії в головному мозку людини [11; 12]. Тіла глутаматергічних нейронів у великій кількості виявлені в корі великих півкуль, гіпокампі, чорній субстанції, нюховій цибуліні, мозочку [13; 14]. Ефекти глутамату реалізуються в ЦНС через глутаматні рецептори (ГР) [12; 15]; ГР поділяються на два основних типи: N-метил-D-аспартату (NMDA-) і неNMDA-рецептори [16; 17].

Сучасні дослідження наочно демонструють залучення неNMDA або каїнат-квісквалатних рецепторів у процеси підвищення нейронної збудливості аж до генералізованої епілептичної активності [10; 18].

Численні дослідження останнього десятиріччя присвячені пошуку препаратів, які здійснюють свою антиепілептичну дію шляхом пригнічення глутаматергічної нейромедіації [19]. Синтезовано ряд сполук (2-аміно-7-фосфоногептанова кислота, МК-801), які в експерименті припиняють судому або запобігають їм у тварин завдяки блокаді ГР. Встановлено, що антагоністами глутамату є барбітурати. Вони сповільнюють дію глутамату за рахунок їх зв'язування з певними ділянками глутаматергічних рецепторів. Подібну дію мають препарати нового покоління — фелбамат і, меншою мірою, топірамат [20]. Крім того, топірамат блокує карбоангідразу нейронів і знижує вміст у них натрію та води [21].

В останні роки для лікування епілепсії широко застосо-



ується новий протиепілептичний препарат ламотриджин (ламіктал) — один із найбільш сильних і специфічних антагоністів глутамату [22]. Антиепілептичний ефект ламотриджину зумовлений його здатністю перешкоджати надмірному вивільненню глутамату. На нормальний рівень глутамату, що вивільнюється, ламотриджин практично не впливає, тому застосування даного препарату при лікуванні епілепсії, як правило, не супроводжується депримуючим впливом на ЦНС (сонливість, депресія та ін.). Отже, за своїм механізмом дії ламотриджин принципово відрізняється від більшості традиційних препаратів, які реалізують свою протиепілептичну дію переважно через активацію ГАМКергічної системи і часто викликають побічні гальмівні ефекти [22]. Вважається, що препарати з переважним впливом на ГАМКергічні системи (барбітурати, бензодіазепіни, вальпроати, габапентин, тіагабін, вігабатрин) мають виражений седативний ефект. З другого боку, антиконвульсанти, механізм дії яких зводиться до блокади глутаматергічних рецепторів (фельбамат, ламотриджин), у більшій мірі характеризуються активуючою дією [21].

В узагальненій формі прийнято виділяти 3 основні механізми **протиепілептичної дії** препаратів, зокрема:

- 1) полегшення ГАМК-залежної (інгібуючої) передачі;
- 2) пригнічення збуджуючої (звичайно глутаматергічної) передачі;
- 3) модифікація іонних струмів [23].

Механізм **снодійної дії** барбітуратів зумовлений їх первинно активним гальмуванням активуючої системи сітчастої формації стовбура мозку. Внаслідок цього послаблюється аферентна неспецифічна стимуляція неокортексу, що супроводжується пасивним гальмуванням кори, зниженням або

повним зникненням її віддзеркалюючої функції, втратою свідомості (усвідомлення реальності дійсності) та, за відсутності сильних зовнішніх подразників, настанням сну. Нейрохімічною основою депримуєної нейротропної дії барбітуратів є їх здатність збільшувати рівень гальмівного медіатора ГАМК, посилювати ГАМК-і, меншою мірою, бензодіазепін-і серотонінергічну передачу нервових імпульсів, а також послаблювати адренергічну та дофамінергічну передачу в синапсах.

Бензодіазепіни зменшують функціональну активність гіпокампа та неокортекса, мигдалика й гіпоталамуса, стріатума та сітчастої формації, послаблюючи стан внутрішнього психоемоційного напруження, занепокоєння і страху — **транквілізуючий ефект**.

Введення похідних бензодіазепіну також супроводжується пригніченням полегшуючої сітчасто-спінальної системи, сповільненням спинномозкових рефлексів і розслабленням пошмугованих м'язів — центральна **міорелаксуюча дія**.

Незважаючи на різноманітну хімічну структуру і механізм дії, всі протиепілептичні засоби певним чином впливають на дисбаланс нейротрансмітерів, який розвивається при різних патологічних процесах, у тому числі при формуванні хронічного болю. Модуляція глутаматергічної та/або ГАМКергічної систем, стабілізація іонних каналів мембран для  $\text{Na}^+$  та  $\text{Ca}^{2+}$  призводить до зменшення збудливості, зниження їх реактивності, порушення передавання ноцицептивного сигналу, пригнічення застійних осередків збудження в мозку. Це лежить в основі **знеболюючої дії** протиепілептичних препаратів.

Розглянемо нейромедіаторні профілі дії деяких проти судомних та протиепілептичних засобів [34] (рисунки). Па-

раметри фармакокінетики найбільш поширених протисудомних препаратів [24] подано в таблиці.

Показання: епілепсія (великі, фокальні, змішані, що включають великі та фокальні, епілептичні напади). Крім того, больовий синдром переважно нейрогенного генезу, в т. ч. есенціальна невралгія трійчастого нерва, невралгія трійчастого нерва при розсіяному склерозі, есенціальна глософарингеальна невралгія. Діабетична невропатія з больовим синдромом. Профілактика нападів при синдромі алкогольної абстиненції. Афективні та шизоафективні психози (як засіб профілактики). Нецукровий діабет центрального генезу, поліурія та полідипсія нейрогормональної природи.

Епілептичний статус, сомнамбулізм, різноманітні форми м'язового гіпертонусу, порушення сну, психомоторне збудження. Судомний синдром при правці, еклампсії, отруєнні.

Для невідкладної терапії гострих нападів судом; при правці. Як седативний засіб для зменшення хвилювання, напруження, страху. Гіпербілірубінемія. Розлади поведінки, пов'язані з епілепсією. Фебрильні судоми у дітей, дитячий тик. Синдром Веста.

### Показання до призначення протиепілептичних препаратів

Основним показанням до призначення протиепілептичних препаратів є лікування **епілепсії**.

Мета лікування — повне звільнення від нападів за відсутності побічних ефектів [25]. При виборі препарату враховують тип нападів, можливість виникнення побічних ефектів у пацієнта, зокрема особливості супровідних захворювань [26]. Загальноновизнаною тактикою лікування епілептичних нападів є монотерапія,



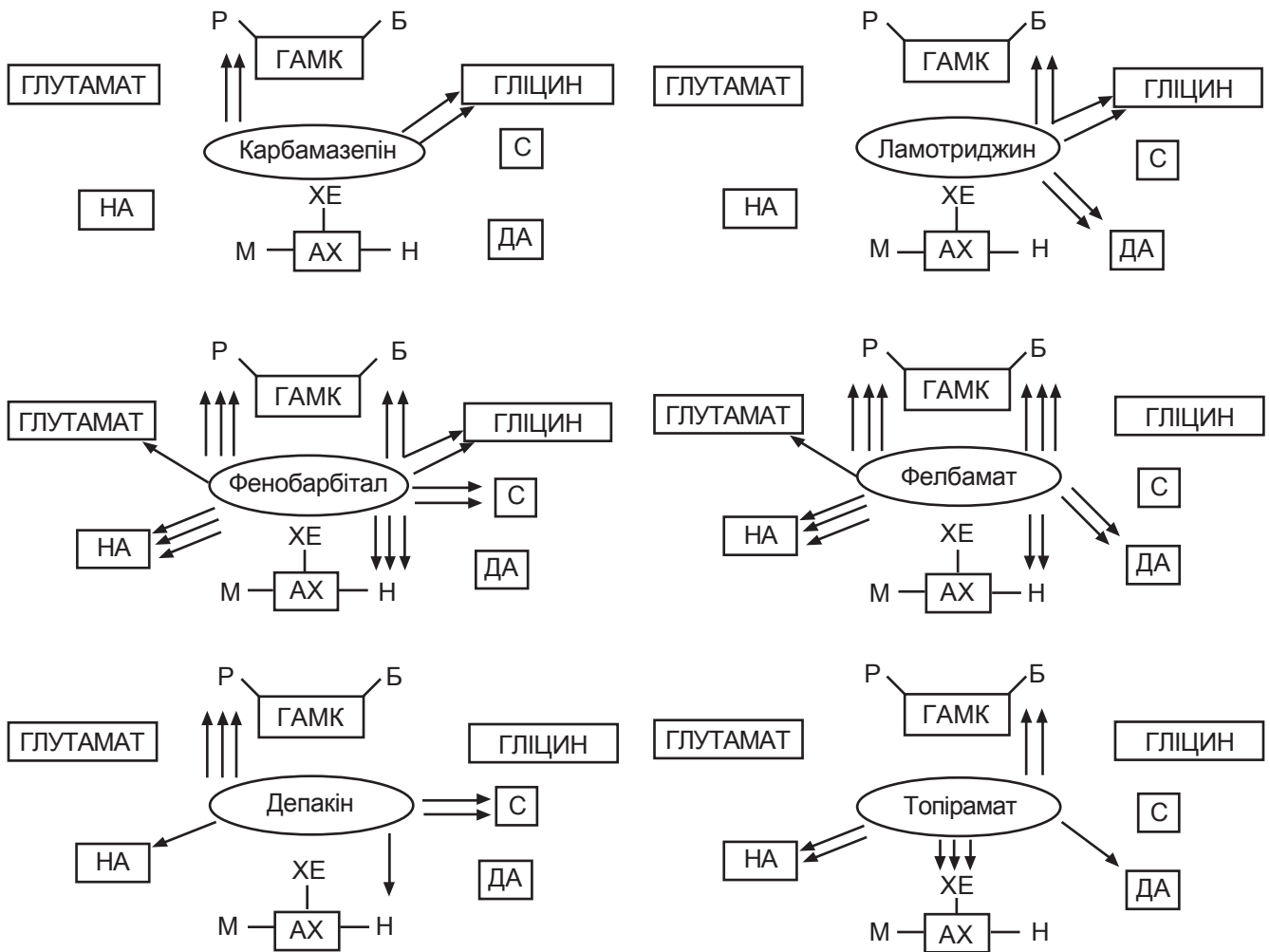


Рисунок. Нейромедіаторні профілі дії деяких протисудомних та протиепілептичних засобів [42]

Примітка. ○ — нейромедіаторна система; ГАМК — ГАМКергічна; ГЛУТАМАТ — глутаматергічна; ГЛІЦИН — гліцинергічна; НА — адренергічна; ДА — дофамінергічна; С — серотонінергічна; АХ — холінергічна; Н — вплив на Н-рецептори; М — вплив на М-рецептори; ХЕ — потенціювання антихолінергічної дії; Р — рецепторна дія; Б — вплив на біосинтез ГАМК; ↑↑↑ — сильна дія (повне запобігання симптомам, викликаним певним аналізатором); ↑↑ — дія середньої сили (вірогідне зменшення усіх симптомів, викликаних певним аналізатором); ↑ — помірною дією (вірогідне зменшення окремих симптомів, викликаних певним аналізатором); — відсутність стрілки — не діє.

тобто лікування одним препаратом. За відсутності належного ефекту від препарату першої черги вибору переходять до препарату наступної черги і лише при безуспішності цих спроб призначають комбінацію з двох, а іноді з трьох протиепілептичних засобів [27]. Політерапія збільшує ризик розвитку побічних ефектів і взаємодії препаратів. Одночасне використання більше трьох антиконвульсантів у лікуванні епілепсії неприпустиме. Якщо вдалося визначити тип нападу й форму епілепсії, вибирають адекватний протиепілептичний препарат [28].

### Первинно-генералізовані напади (епілепсії)

При епілепсії з абсансами препаратами першого вибору є сукциніміди (етосуксимід) [29]. Якщо лікування сукцинімідами незадовільне, слід додати вальпроат і, у разі успіху, продовжити лікування вальпроатами. При атипичних абсансах, якщо немає даних про парціальний характер нападів, як і при простих абсансах, слід починати з етосуксиміду [30]. У разі неуспішності лікування до сукциніміду додають бензодіазепін (клоназепам чи клобазам) [31].

При **тоніко-клонічних та міоклонічних нападах** традиційно призначають вальпроат [26; 32], а при неуспішному лікуванні вальпроатом препаратом другого вибору є карбамазепін, який слід використовувати як монотерапію. Якщо карбамазепін виявляється не ефективним, пробують фенітоїн, препарати барбітурового ряду (фенобарбітал, примідон, бензонал) або інші комбінації [29].

Нові дослідження свідчать про ефективність при цих формах ламотриджину і топірамаму. Ламотриджин можна успішно використовувати при аб-



Параметри фармакокінетики найбільш поширених протисудомних препаратів [30]

Препарат та його метаболіти	Кислотність (pH)	pKa	Абсорбція T <sub>1/2</sub> , год	Біодоступність, %	T <sub>макс</sub> , год	V <sub>d</sub> , л/кг	Зв'язування з білками	T <sub>1/2</sub> , год	Кліренс, л/(год·кг)	Виділення у незміненому стані, %
Фенітоїн	Кисла	8,3–8,6	1,6	95	4–12	0,5–0,7	90–93	15–20 <sup>1)</sup>	0,02	5
Карбамазепін	Нейтральна	–	2–7	60–85	6–30	0,8	72–76	50–25 <sup>2)</sup>	0,01–0,022	2
Клоназепам	Основна	1,5; 10,5	–	100	1–2	~2	47; 80	24–40	0,09	1
Етосуксимід	Кисла	9,3	–	–	1–3	0,7	0	30–70	0,01–0,015	17–38
Вальпроат	«	4,95	0,4	68–100	1–4	0,15	85–95	8–10	0,01–0,015	3–7
Фенобарбітал	«	7,2	1,4	–	6–12	0,5–1,0	60	70–100	0,006	25

Примітка. <sup>1)</sup> — підпорядковується правилам кінетики Міхаеліса — Ментена; <sup>2)</sup> — під час тривалого вживання T<sub>1/2</sub> скорочується. Наведені дані приблизні, ґрунтуються на найбільш вірогідних показниках, отриманих у дорослих.

сансах [33], топірамат — при ювенільній міоклонічній епілепсії. Однак необхідні подальші дослідження ефективності цих препаратів і порівняння їх ефективності з вальпроатами [34]. Новітні антиконвульсанти можуть бути привабливими при використанні у молодих пацієнтів, особливо в жінок, де небажані побічні ефекти у вигляді збільшення маси тіла чи випадіння волосся; а в деяких спостереженнях підкреслюється можливий зв'язок вальпроатів із виникненням синдрому полікістозних яєчників. Призначати ламотриджин і топірамат необхідно з обережністю. Дозу ламотриджину слід підвищувати повільно, протягом 6–8 тиж, для того щоб запобігти виникненню висипів на шкірі та тяжких токсичних реакцій. Топірамат також необхідно призначати, починаючи з малих доз, із поступовим підвищенням протягом 6–8 тиж для виключення порушень інтелектуальних функцій [26; 35].

### Парціальні напади

Вибір препаратів для лікування парціальних форм епілепсії ширший, ніж для генералізованих. При цьому необхідно враховувати неможливість точно передбачити ефект конкретного препарату у пацієнта. Традиційно засобом вибору при парціальних нападах вважається карбамазепін, хоча в європейських країнах широко використовується вальпроат, а в США — фенітоїн [26; 30]. На жаль, парціальні симптоматичні форми епілепсії найчастіше бувають резистентними до терапії. Тому якщо вальпроат і карбамазепін в монотерапії виявилися неуспішними, це, як правило, свідчить про значні терапевтичні проблеми та ризик резистентності [36; 37]. У цьому разі найбільша надія покладається на препарати новітнього покоління — ламотриджин, вігабатрин, габапентин. Через високу

вартість вони використовуються майже завжди як другий препарат у комбінованому лікуванні. В таких випадках звичайно залишають комбінацію карбамазепіну чи вальпроату із будь-яким препаратом третього покоління і, у разі успіху, продовжують лікування цією комбінацією [38; 39]. У Німеччині та Великобританії найбільш ефективним другим препаратом вважається габапентин [40]. Якщо і ці препарати недостатньо ефективні, випробовують дифенін, примідон, фенобарбітал, аж до бромідів. Іноді успішним виявляється використання клобазаму (чи клоназепаму). Проте, слід пам'ятати, що до них дуже швидко розвивається толерантність, тобто вони втрачають ефективність [41; 42].

### Взаємодія протиепілептичних препаратів

«Золотим правилом» лікування епілепсії є монотерапія, яка, однак, у 15–40 % випадків недостатньо ефективна. Сучасна політерапія потребує точного врахування взаємодії протиепілептичних препаратів між собою, а також із лікарськими засобами, які призначаються з іншою метою. У протилежному разі замість очікуваного підвищення терапевтичної ефективності, крім зростаючої вірогідності та виявлення побічних ефектів, може знизитися ефективність лікування.

Найбільш вивченим і клінічно важливим є взаємодія на фармакокінетичному рівні. Потрапляючи до кровоносного русла, протиепілептичний препарат частково зв'язується з білками крові, а вільна фракція, проходячи через гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє до специфічних місць рецепторів препарату, і тим самим виявляє лікувальну дію. Пов'язана з білками сироватки частина або вивільнюється, або піддається подальшо-



му метаболізму. Вивільнення може відбуватися під впливом витиснення препарату якимось іншим хімічним з'єднанням із місць зв'язування, що впливає на концентрацію вільної активної фракції у сироватці. Крім того, кількість препарату та його активних метаболітів залежить від екскреції нирками, реабсорбції у шлунково-кишковому тракті та від його руйнування ензимами печінки. Основні ефекти взаємодії препаратів визначаються останнім фактором. Протисудомні препарати розкладаються головним чином ензимами-монооксигеназами групи цитохрому Р-450. За типом впливу на ензими печінки препарати діють більшою або меншою мірою як індуктори (підвищують рівень продукції ензимів) або інгібітори (знижують рівень ензимів).

Індуктори ензимів печінки приводять до зниження фармакологічно активної концентрації протисудомного препарату, складової частини політерапії, інгібітори — до підвищення. У деяких випадках роль індукторів або інгібіторів ензимів виконують фармакологічно активні метаболіти ліків, такі як карбамазепін-10, 11-епоксид. Приєднання іншого препарату може змінювати концентрації препарату, що вживається, у 1,5–5 разів із відповідними клінічними ефектами. Якщо препарат, який приєднують, завдяки ензимній індукції різко знижує концентрацію застосовуваного препарату, виникає парадоксальне загострення захворювання. Такі ефекти можуть спостерігатися, наприклад, при комбінуванні фенобарбіталу з примідоном, які розпадаються на 2 активні метаболіти: фенобарбітал і фенілметилмалонамід.

Застосування препарату, який викликає інгібіцію ензимів, при близьких до межових концентрацій базового препарату може спричинити

перевищення терапевтичного рівня і відповідно токсичні ефекти. Найбільш типовим проявом цього є розвиток тяжкого седативного ефекту під час приєднання до фенобарбіталу вальпроату. Вальпроєва кислота, яка блокує ензими печінки, що метаболізують фенобарбітал, підвищує його концентрацію і призводить до сонливості та загальмованості, іноді — до коматозного стану. Особливо небезпечне різке підвищення рівня ламотриджину під впливом вальпроатів, що призводить без відповідної корекції до тяжких токсичних порушень за типом десквамаційного дерматиту із залученням слизових оболонок і внутрішніх органів.

Ефекти інгібіції та індукції можуть відзначитися щодо самого препарату, що їх викликає. У таких випадках при індукції це призводить до стабілізації концентрації препарату за рахунок метаболізування його надлишку у сироватці, що спостерігається, наприклад, у відношенні карбамазепіну та його активного метаболіту. Інгібітори ензимів печінки, такі як вальпроати, за рахунок самогальмування власного метаболізму можуть давати непередбачені та неочікувані піки концентрації, які спричинюють токсичний вплив [43].

Спробуємо більш узагальнено оцінити характер взаємодії основних протиепілептичних і розповсюджених протиепілептичних груп препаратів. Для більш точної оцінки враховуватимемо зміну концентрацій взаємодіючих препаратів у плазмі крові:

1. Фенобарбітал, фенітоїн, етосуксимід знижують рівень стероїдів, більшості антибіотиків і антимікотиків у плазмі крові, але при цьому вміст протиепілептичних засобів збільшується стероїдами, антибіотиками й антимікотиками. Стосовно впливу антибіотиків слід відзначити, що прийом еритроміцину може призвести

більш ніж до трикратного збільшення концентрації карбамазепіну та появи токсичних порушень у вигляді сомналенції, атаксії, диспептичних явищ.

2. Необхідно звернути увагу на той факт, що більшість протиепілептичних препаратів призводять до значного зниження ефективності оральних контрацептивів, що має велике клінічне значення, враховуючи серйозність питань планування родини у жінок з епілепсією.

3. При вивченні взаємодії з групою НПЗЗ слід відзначити, що прийом фенобарбіталу одночасно з парацетамолом призводить до утворення високотоксичного гепатотропного метаболіту, продукція якого різко підвищується, що може спричинити некроз гепатоцитів. Ацетилсаліцилова кислота сприяє збільшенню концентрації вальпроатів та їх геморагічного потенціалу.

4. Усі препарати, які з тих чи інших причин знижують концентрацію протиепілептичних засобів (наприклад, активоване вугілля, хлорид амонію знижують концентрацію фенобарбіталу) можуть бути використані у разі передозування протиепілептичних препаратів.

5. Еуфілін, трентал, крім фармакокінетичного зниження рівня протисудомних препаратів, мають фармакодинамічний ефект зниження порога судомної готовності, у зв'язку з чим протипоказано їх використання при епілептичному статусі та гострих порушеннях мозкового кровообігу.

За існуючими даними, новітні протиепілептичні препарати: вігабатрин, тіагабін, топірамат і габапентин не взаємодіють або мінімально взаємодіють з іншими ліками [44].

Фармакодинамічні ефекти взаємодії протиепілептичних препаратів досліджені недостатньо. Успішну фармакодинамічну взаємодію виявлено в основному емпіричним методом. Дуотерапія виявляється



ефективною у 10–15 % хворих, в яких неефективна монотерапія. Труднощі при використанні фармакодинамічних взаємодій препаратів частково зумовлені їх фармакокінетичними ефектами. Препарати новітнього покоління, які дають менше ефектів фармакокінетичної взаємодії, можуть бути використані з більшою теоретичною обґрунтованістю.

Якщо корисна фармакодинамічна взаємодія є очікуваною, то слід мати на увазі можливість небажаних взаємодій у вигляді потенціювання побічних ефектів (особливо седативних) [45].

### Лікарська взаємодія

Протиепілептичні препарати несумісні з такими лікарськими засобами:

- інгібіторами холінестерази;
- β-адреноблокаторами;
- антидепресантами;
- холіноміметиками;
- ізоніазидом та його похідними;
- кумаринами;
- ацетилсаліциловою кислотою;
- тетурамом.

### Побічні ефекти протиепілептичних засобів

Немає абсолютно безпечних препаратів. Будь-який лікарський препарат може справляти небажаний вплив на організм, особливо препарати психотропного ряду, якими є протисудомні засоби. Хворі на епілепсію вимушені приймати антиконвульсанти тривалий час, частіше роками. Тому вірогідність виникнення побічних ефектів від лікарських препаратів у них досить висока.

Деякою мірою побічні ефекти антиконвульсантів визначаються їх груповою належністю за механізмом дії. Так, препарати, які збільшують ГАМКергічне гальмування частіше, ніж інші, викликають у хворих порушення поведінкових реакцій. Шкірні реакції у

вигляді висипу характерні, здебільшого для препаратів, що впливають на натрієві канали мембран клітин [46].

Крім того, побічні реакції можуть визначатися фармакологічною мінливістю організму — ідіосинкразією. До ідіосинкратичних побічних ефектів зараховують печінкову недостатність, яка може розвинутиися під час використання фенітоїну, карбамазепіну, солей вальпроєвої кислоти; панкреатит може виникнути при прийомі вальпроату; агранулоцитоз у результаті лікування фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом; апластична анемія іноді ускладнює лікування фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, етосуксимідом; синдром Стівенса — Джонсона, що може виникнути при лікуванні фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, етосуксимідом, ламотриджинном; алергічний дерматит і сироваткова хвороба трапляються при використанні будь-якого з протиепілептичних препаратів; вовчаковоподібний синдром найчастіше виявляється при використанні фенітоїну, карбамазепіну, етосуксиміду [47; 48]. Ці реакції не залежать від дози і можуть виникати на будь-якому етапі терапії.

Дозозалежні побічні ефекти антиконвульсантів можна поділити на 3 великі групи:

1. З боку центральної нервової системи (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, бензодіазепіни, топірамат).

2. Гематологічні (вальпроати, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, примідон).

3. Які призводять до порушення репродуктивного здоров'я (вальпроати) [49–51].

Дозозалежні побічні ефекти з боку центральної нервової системи мають найбільш важливе клінічне значення [33; 52]. Фенітоїн і карбамазепін можуть викликати порушення функції стовбура та мозочка з

атаксією, дизартрією, ністагмом, іноді диплопією. Тремор може бути дозозалежним стигматизуючим наслідком використання вальпроатів [53]. Парадоксальне психомоторне збудження можливе у дітей, які приймають бензодіазепіни і барбітурати. Концентрація бензодіазепіну в сироватці крові понад 20 мкг/мл може призвести до вираженої дисфункції стовбура мозку і ступору [54]. Вже після початку виходу хворого зі ступору можлива друга хвиля цього ускладнення, зумовлена утворенням великої кількості токсичних 10-11-епоксидних метаболітів [47; 48]. Когнітивні побічні ефекти можуть спостерігатися при терапії топірамамом, в основному, в періоді титрування, при швидкому підвищенні дози препарату [49].

Ускладнення з боку органів кровотворення при використанні протисудомних засобів клінічно можуть проявлятися лейкопенією, нейтропенією, тромбоцитопенією, а також більш складними порушеннями — апластичною анемією, агранулоцитозами та мегалобластичною анемією [46]. Більше всього публікацій про гематологічні побічні реакції стосується протисудомних засобів старого покоління. Можуть спостерігатися панцитопенії при лікуванні фелбамамом; мегалобластична анемія при тривалому використанні фенітоїну. Лікування фенітоїном, карбамазепіном і етосуксимідом може ускладнюватися агранулоцитозом [50]. Тромбоцитопенія характерна для фенітоїну, карбамазепіну, і особливо вальпроєвої кислоти, яка пригнічує агрегацію тромбоцитів і виснажує запаси фібриногену, що може призводити до підвищення кровоточивості. Вальпроати викликають гіперандрогенізм у дівчат, що небезпечно під час статевого дозрівання [51].

Деякі побічні реакції на протисудомні засоби пов'язані з їх



індукуючим впливом на ферменти печінки. Цей ефект найбільш виражений у фенобарбіталу, примідону, карбамазепіну та фенітоїну. Індуктори ферментів можуть посилювати виведення препаратів, які призначають одночасно з ними, особливо протисудомних засобів (таких як ламотриджин), кортикостероїдів, антикоагулянтів і деяких антибіотиків. Серйозні проблеми можуть виникнути у разі посилення метаболізму ендогенних речовин, наприклад, холекальциферолу (вітамін D3), що призводить до розвитку рахіту в дітей; порушення метаболізму стероїдних і тиреоїдних гормонів; підвищення рівня  $\alpha_1$ -кислотного глікопротеїну, глобуліну, який зв'язує статеві гормони,  $\gamma$ -глутамілтрансферази та лужної фосфатази, здатності викликати загострення порфірії [55].

Пригнічення ферментних систем також може сприяти порушенню метаболізму інших препаратів. Основним інгібітором ферментів серед протисудомних засобів є вальпроєва кислота [46; 56].

### **Протипоказання до призначення протиепілептичних засобів**

До протипоказань належать: порушення функції печінки та підшлункової залози, геморагічний діатез, гострий та хронічний гепатит.

AV блокада, мієлодепресія, переміжна порфірія в анамнезі, одночасний прийом інгібіторів MAO та препаратів літію.

Міастенія: гострі отруєння препаратами, які справляють пригнічувальний вплив на ЦНС, та алкоголем; лікарська залежність, наркотична залежність. Хронічний алкоголізм; гостра легенева недостатність, пригнічення дихання. Синдром Адамса — Стокса, серцева недостатність, кахексія.

Захворювання системи кровотворення; вагітність, лактація.

*Протипоказання до приймання найбільш розповсюджених препаратів такі:*

— бензодіазепіни: кутова глаукома, міастенія, гепатична порфірія;

— карбамазепін: атріовентрикулярний блок, підвищена чутливість до трициклічних антидепресантів;

— фенітоїн: атріовентрикулярний та синоатріальний блок, гепатична порфірія;

— вальпроат:

1) у родинному анамнезі — випадки смерті дітей з незрозумілих причин, родинні гепатопатії, порушення обміну, згортальності крові;

2) в анамнезі пацієнта — захворювання печінки та підшлункової залози, обмінні порушення, порушення згортальності крові;

3) під час лікування епілепсії — вік до 2 років, багаторазові порушення загального стану незрозумілого походження;

4) політерапія.

### **Особливі вказівки**

З особливою обережністю та під суворим медичним контролем використовують у високих дозах та в складі комбінованої терапії з іншими психотропними засобами у пацієнтів з тяжкими органічними захворюваннями, а також в осіб похилого віку.

У разі необхідності приймання під час вагітності (особливо у I триместрі) та в період лактації слід ретельно зважити очікувану користь лікування для матері та ризик для плода або дитини.

Лікування слід проводити під контролем лікаря. При тривалій терапії необхідно контролювати картину крові, функціональний стан печінки та нирок, концентрацію електролітів у плазмі крові, проводити офтальмологічне обстеження.

Під час тривалого використання можливий розвиток лікарської залежності. Протягом лікування не можна вживати

алкоголь. Протягом терапії спостерігається сповільнення психомоторних реакцій, тому слід утриматися від занять потенційно небезпечними видами діяльності, які потребують підвищеної уваги, швидкості психомоторних реакцій.

Для протиепілептичних препаратів властивий синдром відміни.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Скакун М. П., Посохова К. А. Фармакологія. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — С. 202-203.

2. Танасова І. М. Дослідження протисудомної активності і механізму дії похідних малеїніміду та уретану: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / Ін-т фармакології та токсикології. — К., 2001. — С. 45-47.

3. Дзяк Л. А., Кириченко А. Г. Современные аспекты патогенеза эпилепсии: Метод. рекомендации. — Днепропетровск: Пороги, 2000. — С. 23-26.

4. Євтушенко О. О. Фармакологічний аналіз центральних нейромедіаторних механізмів дії протисудомних препаратів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / Ін-т фармакології та токсикології. — К., 2005. — С. 6.

5. Гусел В. А. Клиническая фармакология противэпилептических средств // Фармакология и токсикология. — 1990. — Т. 53, № 5. — С. 81-85.

6. Ноздрачев А. Д., Пушкарев Ю. П. Характеристика медиаторных превращений. — Л.: Наука, 1980. — С. 230.

7. The novel anticonvulsant topiramate enhances GABA-mediated chloride flux / S. Brown, H. Woolf, E. Swinyard et al. // Epilepsia. — 1993. — Vol. 34 (Suppl. 2). — P. 122-123.

8. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов / Е. И. Гусев, Ю. Б. Белоусов, А. Б. Брехт и др. — СПб.: Речь, 2000. — С. 202.

9. Максимова А., Фрешер В. Психофармакология эпилепсии. — Вена: Блеквелл Виссеншафтс, 1998. — С. 171-186.

10. Копаниця М. В. Позасинаптические рецепторы нейротрансмитерів: поширення, механізми активації та фізіологічна роль // Нейрофізіологія (Neurophysiology). — 1997. — Т. 29, № 6. — С. 448-458.



11. Мелдрум Б. Нейромедиаторы и эпилепсия // Нейротрансмиттерные системы / Под ред. Н. Легга. — М.: Медицина, 1982. — С.164-180.
12. Danysz W., Parsons C. G. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic application // *Pharmacol. Rew.* — 1998. — Vol. 50, N 4. — P. 597-664.
13. Каменская М. А. Синаптическая передача. Медиаторы // Нейрохимия. — М.: Изд-во Ин-та биомед. химии РАМН, 1996. — С. 207-245.
14. Торопов И. С. Клиническое значение накопления аутоантител к глутаматным рецепторам головного мозга при эпилепсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.07.05 / С.-Петербург. мед. ун-т. — СПб., 1996. — С. 22.
15. Better B., Mulle C. Review: neurotransmitter receptor. II. AMPA and kainite receptors // *Neuropharmacology.* — 1995. — Vol. 34, N 1. — P. 123-139.
16. McBain C. J., Mayer M. L. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function // *Physiol. Rev.* — 1994. — Vol. 74. — P. 723-759.
17. Pin J. P., Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and function // *Neuropharmacology.* — 1995. — Vol. 34. — P. 1-26.
18. Classification of compounds for prevention of NMDA-induced seizures mortality or maximal electroshock and pentylenetetrazol seizures in mice and antagonism of MK 801 binding in vitro / G. C. Palmer, E. W. Harris, R. Ray et al. // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1992. — Vol. 317, N 1. — P. 16-34.
19. Anxiolytic effect of glycine antagonists microinjected into the dorsal periaqueductal grey / M. G. Mathews, R. L. Nogueira, A. P. Carobrez et al. // *Psychopharmacology.* — 1994. — Vol. 113. — P. 565-569.
20. Coulter D., Sombati S., DeLorenzo R. Selective effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous bursting in cultured hippocampal neurons // *Epilepsia.* — 1993. — Vol. 34 (Suppl. 20). — P. 123.
21. Topiramate selectively blocks kainite currents in cultured hippocampal neurons / L. Severt, D. Coulter, S. Sombati et al. // *Epilepsia.* — 1995. — Vol. 36 (Suppl. 4). — P. S38.
22. Гусев Е. И., Бурд Г. С. Эпилепсия: ламиктал в лечении больных эпилепсией. — М.: АО «Буклет», 1994. — С. 63.
23. Kettler T., Post R., Theodore W. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders // *Neurology.* — 1999. — Vol. 53 (Suppl. 2). — P. S53-S67.
24. Эди М. Ж., Тайлер Дж. Х. Противосудорожная терапия. — М.: Медицина, 1983. — С. 379.
25. *Journal of American Medical Association.* — 2004. — Vol. 291, N 5. — P. 654.
26. Perucca E. A. Pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug // *Pharmacol. Res.* — 1997. — Vol. 35. — P. 241-256.
27. Громов С. А., Смирнов Д. П., Хорошев С. К. Совершенствование фармакотерапии эпилепсии с различной степенью резистентности к лекарственному лечению // *Неврол. журнал.* — 1998. — Т. 3, № 2. — С. 26-28.
28. Карлов В. А. Основные принципы терапии эпилептических припадков // Там же. — 1997. — № 5. — С. 5-8.
29. Дзяк Л. А., Зенков Л. Р., Курченко А. Г. Эпилепсия. — К.: Книга плюс, 2001. — С. 112-113.
30. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). — М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2002. — С. 229.
31. Громов Л. А., Евтушенко О. А., Куць В. С. Антиконвульсантная активность противосудорожных препаратов и квантово-химическое моделирование их взаимодействия с рецептором ГАМК<sub>A</sub> // *Укр. біохім. журнал.* — 2004. — Т. 76, № 6. — С. 117-121.
32. Зенков Л. Р. Вальпроаты в современном лечении эпилепсии // *Рус. мед. журнал.* — 2000. — № 12.
33. Morgan F. Drug treatment of epilepsy // *Brit. Med. J.* — 1999. — Vol. 318. — P. 106-109.
34. Евтушенко О. О. Нейромедиаторный профиль дії протисудомних препаратів нового покоління Ламотриджину, Топірамату, Фелбамату // *Клін. фармація.* — 2004. — Т. 8, № 2. — С. 47-50.
35. Власов П. Н. Опыт клинического применения ламотриджина, топирамата и леветирацетама у взрослых за рубежом и в России // *Фарматека.* — 2004. — № 19-20. — С. 52-55.
36. Пароксизмальные состояния в неврологии и психиатрии // *Международ. неврол. журнал.* — 2005. — № 3. — С. 90-95.
37. Володин Н. Н., Медведев М. И. Принципы лечения судорожных и эпилептических приступов в раннем возрасте // *Фарматека.* — 2004. — № 6. — С. 93-99.
38. Бадалян Л. О., Медведев М. И. Неонатальные судороги // *Журнал невропатол. и психиатр.* — 1991. — Т. 10, № 1. — С. 30-34.
39. Бурд Г. С. Международная классификация эпилепсии и основные направления ее лечения // Там же. — 1995. — Т. 95, № 3. — С. 4-13.
40. Темин П. А., Никанорова М. Ю. Эпилепсии и судорожные симптомы у детей. — М., 1999. — С. 653.
41. Сучасні принципи медикаментозного лікування епілепсії / Г. Л. Марек, Л. Е. Музичук, В. В. Ратманська та ін. // *Укр. вісн. психоневрології.* — 1996. — Вип. 5, № 4. — С. 170-172.
42. Cross J. H. et. al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy // *Epilepsia.* — 2001. — Vol. 42 (2). — P. 87.
43. Зенков Л. Р. Фармакологическое лечение эпилепсии // *Рус. мед. журнал.* — 2000. — № 10. — С. 411-417.
44. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова и др. — Х.: Мегаполис, 2002. — С. 138-149.
45. Зенков Л. Р. Лекарственное взаимодействие при лечении эпилепсии (лекция) // *Неврол. журнал.* — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 4-11.
46. Астахова А. В., Ушкалова Е. А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* — 1999. — № 1. — С. 51-55.
47. Brodie M. J. Drug interactions in epilepsy // *Epilepsia.* — 1992. — Vol. 33 (Suppl. 1). — P. 13-22.
48. Dreifuss F. E. Toxic Effects of Drugs Used in ICU // *Critical Care Clinics.* — 1991. — Vol. 7 (Suppl. 3). — P. 521-532.
49. Feeley M. Drug treatment of epilepsy // *Brit. Med. J.* — 1999. — Vol. 318. — P. 106-109.
50. Herzog A. G., Sehachter S. C. Valproate and polycystic ovarian syndrome: Final thoughts // *Epilepsia.* — 2001. — Vol. 42 (Suppl. 4). — P. 311-315.





51. Vainionpaa L. K., Rattya R., Knip M. Valproate induced hyperandrogenism during pubertat maturation in girls with epilepsy // *Neurology*. — 1999. — Vol. 45 (Suppl. 4). — P. 444-450.

52. Perucca E. A. Anticonvulsant drugs // *Side effects of drug annual*. — Amsterdam, 1997. — P. 58-75.

53. Richard E. Drug treatment of pediatric epilepsy // *Lecture notes: International League Against Epilepsy*. — Oxford, 1995. — P. 134-142.

54. Воронина Т. А. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. — СПб.: Мединформагентство, 1994. — С. 3-30.

55. Perucca E. A. Pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug // *Pharmacol. Res.* — 1997. — Vol. 35. — P. 241-256.

56. Марценковский И. А., Бикшаева Я. Б. Терапевтические стратегии в эпилептологии: Метод. пособие. — К.: Четверта хвиля, 2005. — С. 24-26.

УДК 618.19-006-04-073

В. М. Соколов, Л. В. Аніщенко

## РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

(огляд літератури та власних досліджень)

Одеський державний медичний університет

У структурі онкологічної патології рак молочної залози (РМЗ) є одним із найбільш поширених захворювань серед жінок і має тенденцію до неухильного росту [1–4]. Щороку приріст захворюваності в економічно розвинених країнах становить близько 3 % [5]. Наприклад, в Іспанії він дорівнює 25,7 %, у Франції — 34,3 %, посідаючи перше рангове місце. В Японії РМЗ перебуває на третьому місці після раку шлунка й колоректального раку. Кожний рік у світі виявляється близько 1 млн нових випадків РМЗ, прогнозується збільшення кількості хворілих до 2010 р. до 1,45 млн. Протягом життя 1 з 8 жінок у США й 1 з 10 в Канаді страждає на цю недугу. За частотою онкологічної захворюваності й смертності серед жінок злоякісні пухлини молочної залози посідають перше місце. За рівнем смертності від РМЗ на перших трьох місцях Данія, Ірландія й Нідерланди [6]. За статистичними даними, імовірність занедужати на РМЗ

протягом майбутнього життя для жіночої популяції в цілому становить 3,1 % і найбільш висока у віці 40–65 років. Хвора жінка, що вмерла від РМЗ, не доживає 19,8 року [7]. Проблема онкологічної захворюваності, зокрема РМЗ, є актуальною не тільки в Україні, але й у цілому світі. Проведення численних семінарів і пресконференцій ставить за мету ознайомлення медичних працівників з останніми досягненнями онкології, новітніми технологіями, результатами досліджень ефективності нових протипухлинних засобів [8]. Проблема РМЗ, найпоширенішого онкологічного захворювання в жінок, є не тільки медичною, а переважно соціально-економічною, психологічною й етичною.

Однак, незважаючи на успіхи медицини, питання об'єктивного контролю за ефективністю лікування злоякісних новоутворень молочної залози залишаються у полі зору більшості дослідників [9]. Досить суперечливі думки про інфор-

мативність не тільки ранніх, але й інтратерапевтичних діагностичних методів даної патології підвищує інтерес до даної проблеми як онкологів, так і радіологів [10].

У зв'язку з появою нових технічних діагностичних засобів дослідники почали приділяти неабияку увагу оцінці інформативності кожного з діагностичних методів, вибору оптимального способу виявлення захворювання й визначення розповсюдженості пухлинного процесу [11].

Ультразвуковий метод дослідження молочних залоз, відкритий в 70-х роках минулого сторіччя, став справжнім союзником мамографії. Простота, нешкідливість, можливість багаторазового повторення дозволяють широко використовувати його в діагностиці новоутворень молочних залоз [12–15]. Сьогодні ультразвукове дослідження є обов'язковим методом діагностики раку молочної залози. Воно входить до схеми обстеження додатково до мамографії або як



самостійний метод після проведення клінічного огляду [16].

На думку дослідників, сьогодні чутливість УЗД при виявленні різних видів патології молочної залози коливається від 69 до 100 % при специфічності методу від 86 до 100 % і точності від 75 до 100 % [17].

Однак, на думку С. Д. Лінденбрата і співавторів (1997), недоліком сонографії є порівняно великий відсоток хибнопозитивних висновків, особливо при доброякісних новоутвореннях, і хибнонегативних — при пухлинних утвореннях, розташованих у жировій тканині.

Нові можливості УЗД визначилися завдяки використанню ефекту Допплера при дослідженні молочної залози [18].

При вивченні значення ультразвукової доплерографії (УЗДГ) в оцінці кровопостачання рецидиву пухлини в молочної залозі було показано, що в 93 % вузлів виявляють одну і більше судин. Діагностична цінність УЗДГ в останні роки становила від 78 до 100 % при чутливості від 71 до 100 % [18].

Дотепер мамографія (МГ) залишається основним і високоінформативним методом променевої діагностики завдяки своїй високій діагностичній ефективності. Виявлення вузла в молочної залозі при рентгенівській МГ досягає 90–92 %. Даний метод забезпечує реєстрацію морфологічних змін у молочної залозі, а також динамічне спостереження за її станом [19; 20].

Рентгенологічний метод є важливим при дослідженні та діагностиці як дифузних форм дисгормональних гіперплазій, так і вузлових, а також, що особливо важливо, — при диференціальній діагностиці зі злякисними новоутвореннями молочної залози. Можливості МГ багато в чому залежать від композиції різних тканин у молочної залозі [21]. Якщо при перевазі залозистої тканини й

при дисгормональній перебудові важко помітити пухлинний вузол, що ускладнює діагностику патології для жінок молодого віку, то точність розпізнання новоутворень на фоні жирової інволюції (що типово для старшого віку) досягає 98 %. Чутливість методу, за даними різних авторів, варіює в межах від 70 до 92 % [22].

Удосконалювання апаратури і приймачів зображення дозволило значно підвищити роздільну здатність МГ й зменшити променеве навантаження. Усе ширше застосовується дигітальна (цифрова) МГ, що має величезні переваги перед традиційною технологією: необмежені можливості роботи із зображенням; зменшення дози рентгенівського опромінення, одержуваного пацієнтом; розв'язання екологічних проблем; значну економію площі [21].

Комп'ютерна томографія (КТ) застосовується вже більше 20 років. Висока якість одержуваного зображення, обсяжність дослідження, більша діагностична надійність і відносна простота застосування роблять цей метод діагностики РМЗ універсальним. Необхідність застосування КТ у хворих на РМЗ сьогодні не обговорюється. У діагностиці захворювання з'явилася унікальна можливість одночасної оцінки структури й щільності пухлини, характеру її взаємовідношення з навколишніми анатомо-топографічними тканинами. Даний метод дослідження дозволяє точніше визначити ступінь розповсюдження пухлинного процесу, а, отже, спланувати тактику лікування [23].

Інформативним засобом оцінки місцевої реакції пухлини на хіміотерапію є КТ із контрастуванням, може бути основним методом діагностики при виявленні локалізації вузла в зонах, важкодоступних для МГ, при дифузних формах раку молочної залози, ре-

цидивах пухлини та локалізації утворення в ретромамарному просторі. Особливого значення набуває уточнення розповсюженості пухлинного процесу по регіонарних лімфатичних вузлах, оскільки їхнє метастатичне ураження потребує адекватного лікування в перед- і післяопераційному періоді. У цьому зв'язку КТ як високоінформативний і неінвазивний метод діагностики є вельми цінним [24].

Неабиякий внесок у комплексну діагностику захворювань молочної залози зробила магніторезонансна томографія (МРТ). Метод має високу чутливість при виявленні злякисних уражень залози, дає змогу точно визначити їх розповсюженість [25]. На відміну від комп'ютерної томографії, МРТ можна використовувати як метод доклінічної діагностики РМЗ.

Високі діагностичні можливості МРТ пояснюються кількома причинами. По-перше, даний метод дозволяє щонайкраще диференціювати навіть незначне порушення тканинних структур (щодо інших діагностичних методів). Ця перевага базується на можливості побудови МР-зображень на основі різних фізичних параметрів (зокрема, протонної щільності, часу релаксації  $T_1$  і  $T_2$ ), що разом із застосуванням різноманітних імпульсних послідовностей (протоколів дослідження) майже завжди дозволяє виявити відмінності між зображеннями нормальних і патологічно змінених тканин, особливо якщо застосовувати внутрішньовенне введення спеціальних контрастних препаратів на основі гадолінію [26].

Важливою перевагою МРТ перед іншими променевими методами дослідження є відсутність артефактів від кісткових структур, нешкідливість, що дозволяє багаторазово повторювати дослідження, а також можливість одночасно із зображенням молочної залози



оцінювати стан регіонарних лімфатичних колекторів і навколишніх м'яких тканин. Одним із найбільш вагомих недоліків МРТ, які утруднюють діагностику й диференціальну діагностику новоутворень молочної залози, варто вважати неможливість виявлення мікрокальцинатів [23].

В останні роки зріс інтерес до радіонуклідної діагностики РМЗ. Мамосцинтиграфія — метод діагностики патології молочної залози за візуальним зображенням розподілу в тканині діагностичних радіофармацевтичних препаратів (РФП) (зокрема  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилу), що мають підвищену тропність до злоякісних новоутворень молочної залози. Для пухлинного ураження молочної залози характерно, як правило, осередкове патологічне включення, інтенсивність якого набагато перевищує навколишнє поле й зростає згідно з розмірами первинного вузла, що дозволяє краще оцінити розповсюдженість первинного ураження в товщі тканини залози [27].

Мамосцинтиграфію можна також використовувати для прогнозування резистентності пухлини до хемотерапії, зважаючи на наявність PGP-протеїну в мембрані пухлинної клітини [27].

Важливого значення у діагностиці набувають методи емісійної томографії: однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) і позитронна емісійна томографія (ПЕТ).

За своїми клініко-діагностичними характеристиками ПЕТ принципово відрізняється від КТ. Якщо при КТ за допомогою зовнішнього опромінення досліджують структурно-морфологічні, анатомічні зміни того або іншого органа, то при ПЕТ за допомогою введених в організм РФП вивчають не тільки структурно-морфологічні зміни, а насамперед функціональний стан органів і систем, виявляють фізіологічні

порушення й ранні патологічні зміни в організмі [28].

Однією з найважливіших проблем залишається оцінка радикальності лікування, контролю його ефективності й подальшого моніторингу хворих на РМЗ. Істотним внеском у розв'язання цих завдань стало впровадження в практику систем для імунохімічного визначення в сироватці крові пухлинних маркерів (ПМ) — складних білків, які продукуються пухлинними клітинами в набагато більших кількостях, ніж нормальними, що зумовлює їх більш високий рівень у сироватці крові онкологічних хворих порівняно зі здоровими особами. Виявлення пухлинних маркерів, які здатні виявляти наявність і прогресування пухлинного процесу, сприяє поліпшенню результатів лікування хворих на РМЗ [29]. Серед цих маркерів неабиякою прогностичною спроможністю вирізняються антиген СА 15-3, раково-ембріональний антиген (РЕА), тканинний поліпептидний специфічний антиген (TPS) і тканинний поліпептидний антиген (TPA) [29]. А. Nicolini і співавтори (2003) зробили висновок, що моніторинг із застосуванням тріади онкомаркерів РЕА-TPA-СА 15-3 є важливим діагностичним методом, що підтверджує (або виключає) метастатичне ураження у пацієнтів із підозрою на метастази, виявлені при інструментальному обстеженні. Для динамічного спостереження за хворими на РМЗ із метою виявлення рецидивів і метастазів доцільне використання онкомаркера СА 15-3. Використання панелі з 2-3 ПМ для виявлення субклінічних рецидивів і метастазів РМЗ характеризується більшою чутливістю [29].

Завдяки успіхам молекулярної генетики й інтенсивним клініко-лабораторним дослідженням було відкрито кілька ключових генів, що відповідають за виникнення й розвиток

РМЗ. Це гени сімейства епідермального фактора росту, й головний з них — HER-2/neu [30].

Заключним етапом діагностики є морфологічне (цитологічне і/або гістологічне) дослідження. Морфологічна верифікація процесу необхідна при будь-якій підозрі на злоякісний процес у молочної залозі. Матеріал для дослідження одержують з допомогою пункційної біопсії, а також вивчають виділення із соска. Цитологічне дослідження дозволяє верифікувати діагноз у 90 % хворих. Однак у 1,5–9,6 % випадків трапляються помилки під час цитологічної діагностики. Тоді на допомогу приходять гістологічне дослідження, матеріал для якого одержують при трепанобіопсії пухлини або секторальної резекції молочної залози. Це найбільш точний метод діагностики РМЗ [31].

Інформація про біологічні маркери агресивності пухлини, стадію раку, вік пацієнта й низку інших патоморфологічних ознак допомагає планувати адекватне системне лікування до хірургічної операції. З огляду на своєрідну біологічну картину РМЗ системний етап лікування у вигляді променевої, хемотерапії або гормонотерапії є обов'язковим для більшості пацієнтів, які мають це захворювання [32].

Серед хемотерапевтичних препаратів, що найчастіше застосовуються при РМЗ, переважають засоби, різні за механізмом дії, але всі вони мають властивість вбивати проліферативну пухлинну клітину: таксотер, паклітаксел, доксорубіцин-адриаміцин, фармарубіцин, навельбін, кселода, 5-фторурацил, циклофосфамід [32]. Ці препарати в різній комбінації й послідовності з успіхом застосовуються при хемотерапії пухлин молочної залози. Променева терапія проводиться за програмою передопераційного лікування в



режимі статичного опромінення середніми і великими фракціями (СОД 40 Гр) на молочну залозу та шляхи регіонарного лімфовідтоку (СОД 40 Гр).

Донедавна імунотерапія практично не застосовувалася при РМЗ через невисоку її ефективність. Відкриття гена HER-2/neu дозволило нарешті одержати рекомбінантні антитіла, які зв'язують цей небезпечний ген. Препарат, що включає ці антитіла, називається герцептином (інша назва — трастузумаб). Він успішно апробований у хворих із задованими формами раку [33].

На кафедрі променевої діагностики й терапії Одеського державного медичного університету під керівництвом д-ра мед. наук, проф. В. М. Соколова спільно з рентгенодіагностичним відділенням Одеського обласного онкологічного диспансеру під керівництвом завідувача відділення В. М. Камінського тривають клінічні й рентгенологічні дослідження новоутворень молочної залози. Проведені дослідження показали, що комплексний підхід зі складанням діагностичного алгоритму дозволяє визначити пріоритетні напрямки променевих методів у діагностиці захворювань молочних залоз.

Підсумовуючи результати наших досліджень, можна зробити висновок, що поєднання в діагностичному алгоритмі МГ, УЗД, КТ, МРТ у різних комбінаціях допомагає збільшити відсоток чутливості та специфічності при виявленні вузлових утворень.

Використання раціональної послідовності різних методів променевої й інвазивної діагностики в комплексному обстеженні жінок із патологією молочних залоз дозволяє вірогідно встановити остаточний діагноз. Ця технологія гарантує найвищу якість обстеження протягом одного дня, включаючи морфологічне підтвердження, і сприяє підви-

щенню виявлення онкологічних захворювань.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Адьювантная* гормонотерапія рака молочної железы / В. Ф. Семиглазов, В. Г. Иванов, О. А. Иванова и др. // Рос. онкол. журнал. — 1997. — № 4. — С. 4-7.

2. *Заболевания* молочной железы / В. В. Грубник, В. Н. Соколов, В. В. Степула и др. — Одесса: Аст-ропринт, 2001. — С. 3-6.

3. *Илькевич А. Г.* Маммография в комплексной диагностике рака молочной железы // Новости луч. диагностики. — 2001. — № 1-2. — С. 29-31.

4. *Харченко В. П., Рожкова Н. И., Галил-Оглы Г. А.* Роль комплексного клиничко-рентгеноэхографического обследования в дооперационной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся микрокальцинатами // Мед. визуализация. — 2003. — № 4. — С. 76-82.

5. *Савелло В. Е., Алмазова Н. Б., Шумакова Т. А.* Лучевой скрининг заболеваний молочных желез // Актуальные проблемы маммологии. — М., 2000. — С. 15-16.

6. *Давыдов М. И., Аксель Е. М.* Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М., 2002. — 178 с.

7. *Клюкин Л. М., Изумнов В. П.* Новый метод тепловой диагностики и мониторинга заболеваний молочных желез // Радиология — практика. — 2003. — № 2. — С. 56-59.

8. *Вплив* променевої терапії на антиоксидантний гомеостаз хворих на рак грудної залози / Л. П. Абрамова, Л. І. Симонова, В. В. Мясоедов та ін. // Укр. радіол. журнал. — 2004. — № 1. — С. 36-39.

9. *Харченко В. П., Рожкова Н. И.* Высокие технологии при обследовании молочной железы // Высокие технологии в медицине: Матер. 5-го Всерос. съезда онкологов, Казань, 2000. — С. 114-116.

10. *Алексеева И. С., Брюзгин В. В., Москалева М. М.* Радиология 2000. Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге III тысячелетия. — М., 2000. — 252 с.

11. *Зондерланд Г. М.* Ультразвуковое исследование молочной железы // Маммология. — 1995. — № 1. — С. 12-21.

12. *B-mode, power Doppler and contrast-enhanced power Doppler ultrasonography in the diagnosis of breast tumors* / H. Reinikainen, T. Rissanen, M. Paivansalo et al. // Acta Ra-

diol. — 2001. — Vol. 41, N 1. — P. 106-113.

13. *Bader W., Degenhardt F.* Clinical significance on breast sonography // Krankenpf. J. — 1995. — Vol. 33. — P. 377-382.

14. *Цесарский М. А., Фролова И. Г., Фролова И. В.* Сонография в диагностике рака молочной железы // Эхография. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 220.

15. *Современная* диагностика заболеваний молочных желез с использованием передовых медицинских технологий / Г. И. Назаренко, И. В. Юрескул, Е. Г. Богданова и др. // Мед. визуализация. — 2003. — № 1. — С. 54-61.

16. *Данзанова Т. Ю.* Ультразвуковая томография и доплерография в оценке эффективности лекарственного лечения рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 19 с.

17. *Киреева А. Н.* Возможности ультразвуковой диагностики в выявлении «малых» форм рака молочной железы // Эхография. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 321.

18. *Клиническое* руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 1. / Под ред. В. В. Митькова. — М.: Видар, 1996. — 335 с.

19. *Комплексная* диагностика заболеваний молочной железы / Н. В. Нуднов, Т. Г. Сергеевкова, Е. Н. Хорикова и др. // Мед. визуализация. — 2000. — № 4. — С. 46-53.

20. *Libarman L., Hricak H.* Women's imaging: an oncologic focus // Radiol. Clin. North. Amer. — 2002. — Vol. 40, N 3. — P. 241-253.

21. *Magnofocaton* mammography: a comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for the detection of simulated small masses and microcalcifications / K-P. Hermann, S. Obenauer, M. Funke, E. H. Grabbe // Eur. Radiol. — 2002. — Vol. 23. — P. 2180-2187.

22. *Diekmann F., Grebe S., Bick U.* Improved diagnosis through digital mammography with the assistance of computer algorithms // Zentralbl. Gynaecol. — 2001. — Vol. 123, N 2. — P. 117-122.

23. *Лукьянченко А. Б., Гурова Н. Ю.* Рентгеновская компьютерная и магниторезонансная томография в диагностике и оценке распространенности рака молочной железы // Радиология — практика. — 2001. — № 3. — С. 3-9.

24. *Heywang-Kbbrunner S. H., Dershaw D. D., Schreer I.* Diagnostic Breast Imaging. — Stuttgart; N. Y.: Thieme, 2001. — 138 p.



25. *Kuhl C. K.* MRI of breast tumors // *Eur. Radiology.* — 2000. — Vol. 10. — P. 46-58.

26. *MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced turbo FLASH subtraction technique / C. Boetes, J. O. Barents, R. D. Mus et al.* // *Radiology.* — 1994. — Vol. 193. — P. 777-781.

27. *Сучасні підходи до радіонуклідної діагностики пухлинних захворювань / Н. І. Афанасьєва, Л. Я. Васильєв, Г. В. Грушка та ін.* // *Укр. радіол. журнал.* — 2003. — № 3. — С. 309-313.

28. *Мечев Д. С., Щербіна О. В.* Позитронна емісійна томографія —

сучасний метод променевої діагностики // *Там же.* — 2002. — № 10. — С. 193-200.

29. *High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer / M. J. Duffy, C. Duggan, R. Keane et al.* // *Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50, N 3. — P. 559-563.

30. *HER-2/new testing in breast cancer / J. S. Ross, J. A. Fletcher, K. J. Bloom et al.* // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2003. — Vol. 120 (Suppl.). — P. 653-671.

31. *Современная диагностика злокачественных заболеваний молочных желез с ис-*

пользованием передовых медицинских технологий / *Г. И. Назаренко, И. В. Юрескул, Е. Г. Богданова и др.* // *Мед. визуализация.* — 2003. — № 1. — С. 54-61.

32. *Комбинация паклитаксела и доксирубицина в качестве первой линии химиотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы / М. Б. Стенина, Л. И. Османова, А. Е. Стеценко и др.* // *Рос. онкол. журнал.* — 2001. — № 5. — С. 28-31.

33. *Лечение первичного рака молочной железы / В. П. Летагин, И. В. Высоцкая, Е. М. Погодина, А. А. Волченко* // *Рос. онкол. журнал.* — 2003. — № 5. — С. 53-56.





УДК 615.33.0026."1945/2005".

С. М. Пухлик\*, М. А. Варешкина\*\*

## З. А. ВАКСМАН — ВЕЛИКИЙ МИКРОБИОЛОГ XX ВЕКА К шестидесятилетию применения стрептомицина

\*Одесский государственный медицинский университет,

\*\*Городская клиническая больница № 1, Одесса

В истории человечества XX в. отмечен не только многими разрушительными войнами, эпидемиями, бедствиями, но и тесно связанными с ними великими достижениями и открытиями во всех областях знаний.

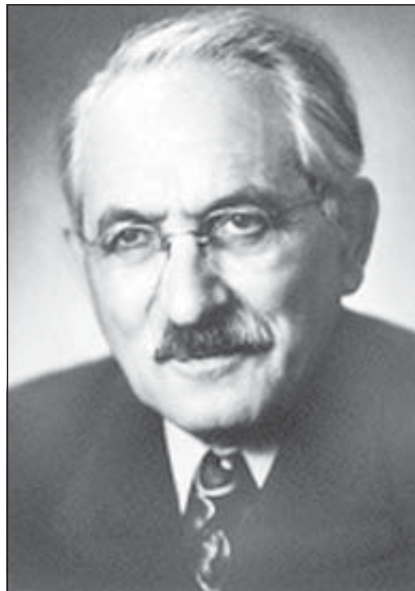
Сегодня, на рубеже столетий, трудно себе представить здравоохранение без применения антибиотиков.

В годы Второй мировой войны вопрос о безопасном антибактериальном веществе для обработки глубоких ран стоял особенно остро, поэтому исследования в этой области в то время велись интенсивно.

За последние более чем 50 лет применение антибиотиков в медицине привело к практически полному искоренению губительных для людей эпидемий и пандемий, значительно снизило смертность при хирургических вмешательствах, родах, многих инфекционных заболеваниях, таких как туберкулез, менингит, сепсис, пневмония и др.

Случаи угнетения развития одного микроорганизма другим (антибиоз) были хорошо известны еще в XIX в.

Луи Пастер в 1877 г. описал антибиоз между бактери-



ями почвы и патогенными бактериями — возбудителями сибирской язвы. Он даже предположил, что антибиоз может стать основой методов лечения. Более века спустя, в 1941 г., выдающимся исследователем в области микробиологии З. А. Ваксманом был предложен новый термин — «антибиотик».

В 60-х годах XX ст. стали известны почти все типы основных практически важных антибиотиков. И лишь два открытия в этой области отмечены наивысшей наградой.

Нобелевская премия за разработку пенициллина была присуждена Александру Флемингу совместно с Х. У. Флори и Э. Б. Чейном в конце 1945 г. (Решением общего совета премия была разделена на три равные части). В 1952 г. Нобелевская премия в области медицины и физиологии — за открытие стрептомицина — единолично присуждена Золмину Ваксману. После З. А. Ваксмана Нобелевская премия «за антибиотики» не присуждалась уже никому. Своим открытием «русский доктор», так называли его американцы, совершил научный подвиг.

В 1943 г. человечество получило стрептомицин — первый действенный противотуберкулезный препарат, который спас от преждевременной смерти миллионы людей. В 1952 г. в своем выступлении З. А. Ваксман, вспоминая о маленькой шведке, рассказал, что накануне получил от нее большую, чем Нобелевская премия, награду — пять цветков, по одному за каждый год ее прожитой жизни, которой она обязана стрептомицину.

В истории медицинской науки З. А. Ваксман занимает,



пожалуй, первое место по числу открытых им антибиотиков, нашедших широкое и длительное использование в медицинской практике. Помимо стрептомицина, который был успешно применен на человеке 12 мая 1945 г., им были открыты: неомицин — антибиотик широкого антибактериального спектра, актиномицин D (дактиномицин) — противоопухолевый антибиотик, сохраняющий до настоящего времени свое значение в онкологии, кандицидин — антифугальный антибиотик полиеновой структуры.

В лаборатории З. А. Ваксмана были также открыты стрептотрицин и гризеин, возможность практического применения которых длительное время обсуждалась...

З. А. Ваксмана можно считать очень удачливым исследователем. Но дело, конечно, не только в удаче. Любопытны последствия открытия стрептотрицина. З. А. Ваксман пишет: «В 1942 году мы изолировали стрептотрицин. Мы изучали его в эксперименте и одновременно создавали его технологию. Планировали испытания в клинике, но все оборвалось из-за обнаруженного токсического действия на почки. Эксперименты по стрептотрицину как раз подходили к неудачному завершению, когда в августе 1943 года в нашей лаборатории был изолирован стрептомицин, причем из штамма стрептомицета, который я впервые описал еще 28 лет назад, будучи студентом-дипломником».

Таким образом, продуцент стрептомицина был не востребова- н почти треть века, что намного превосходит не востребова- нность пенициллина (с 1929 г., когда Александр Флеминг впервые установил, что один из видов плесневого гриба выделяет антибактериальное вещество пенициллин, и до начала Второй мировой войны).

Однако дальнейшая судьба двух антибиотиков оказалась различной. Технология пенициллина разрабатывалась с трудом и, главным образом, не на родине его открытия. Х. Флори и Э. Чейн (Великобритания) получили в 1940 г. неочищенный, содержащий около 1 % антибиотика, но высокоактивный препарат пенициллина и провели его широкое клиническое испытание. Позднее — в результате объединенных усилий 39 лабораторий Великобритании и США — были обнаружены приблизительно в 1000 раз более производительные штаммы *P. notatum* и *P. Chrysogenum*, разработаны методы их выращивания, а также выделения и медицинского применения пенициллинов.

Технология стрептомицина развивалась стремительно. Решающую роль в разработке стрептомицина сыграл «неудачник» стрептотрицин. К счастью, технология стрептомицина укладывалась в уже созданную технологию стрептотрицина (ввиду близости их структур). Получилось, как образно пишет Ваксман, что «...фирма “Мерк” много сделала по стрептомицину уже до того, как он родился». В результате огромная работа по стрептомицину была завершена менее чем за два года, включая и установление его клинической значимости. Стрептомицин «...в рекордно короткое время совершил путешествие из моей лаборатории к миллионам людей разных стран мира», — так писал Ваксман в 1966 г.

З. А. Ваксманом опубликовано более 350 научных статей, написано 12 книг, в том числе, связанных с его биографией, — «Моя жизнь с микробами», «Победа над туберкулезом».

В этих изданиях выявилась склонность З. А. Ваксмана к научной публицистике и популяризации науки. В книге “My

life with the Microbes” он с любовью рассказывает о своих первых учителях, о постоянном стремлении с детских лет к получению образования, о жадном поиске систематизированных знаний.

Корни профессионализма З. А. Ваксмана — в его семье, где с юных лет в нем воспитывались терпение и трудолюбие.

Золмин Ваксман родился 22 июля 1888 г. в г. Новая Прилука Полтавской губернии, в религиозной еврейской семье. В этом городке также родились мать и бабушка ученого. Расположен он недалеко от Винницы, где родились отец З. А. Ваксмана и его дед. Его отца звали Якоб, а мать — Фрадия, что означает радость. Она назвала сына по имени своего отца — Золмином.

«Семья, в которой я родился, была воистину матриархальной», — пишет З. Ваксман в своей книге “My life with the Microbes”. Его бабушка — Ева Лондон, известная в общине женщина, — рано потеряла мужа-кожевника и должна была заботиться о восьмерых дочерях. Самой маленькой из них была двухлетняя Фрадия. Бабушка Золмина не умела ни читать, ни писать, но у нее были поразительные способности. Она запоминала в мельчайших подробностях разнообразные счета по сделкам, в которых она выступала комиссионным покупателем.

Дед ученого — Абрам Ваксман — был кузнецом и медником, трудолюбивым и набожным человеком. Часть своих доходов он жертвовал на строительство синагоги.

Отец ученого — Якоб Ваксман хорошо читал и писал, знал арифметику, владел ремеслом мебельщика.

Фрадия направляла обучение сына мудрой и сильной рукой с надеждой, что Золмин вырастет образованным человеком. Мать и бабушка поощ-



ряли его стремление к знаниям. Своими первыми учителями великий ученый называет именно их, им он отводит первое место в своем духовном и умственном воспитании.

Об отце З. А. Ваксман вспоминает как о добром товарище и замечательном рассказчике историй из своей военной службы и любимых книг.

В возрасте двух лет умерла от дифтерии сестра Золмина Мириам. Анатоксин из Киева прибыл слишком поздно. З. А. Ваксман вспоминает: «Я видел, как она умирала. Я осознал, как болезнь может поработить жизнь и что с этим необходимо бороться. Впервые я столкнулся с проблемами, которым впоследствии стану уделять много внимания».

В то время в Новой Прилуке не было ни общественных, ни государственных школ. В пятилетнем возрасте Золмин был определен в частную школу, где обучали чтению Святых Писаний и молитв. Мать наняла для него домашних учителей, которые обучали его до десятилетнего возраста ивриту, русскому языку, литературе, истории, арифметике и географии.

Под влиянием матери З. Ваксман очень рано начал проявлять общественную активность. В возрасте 13 лет он организовал школу для бедных детей. В этой школе обучали чтению и письму, арифметике и истории. Для этой цели была арендована и обставлена комната в частном доме. Сюда каждый день приходили дети из бедных семей для бесплатного обучения. Юные учителя в возрасте от 12 до 16 лет самостоятельно обеспечивали эти занятия книгами, карандашами, бумагой. Профессор Ваксман вспоминает, что спустя годы, уже в Штатах, на собраниях горожан в Нью-Йорке и Филадельфии, к нему подходили мужчины и женщины, иногда

старше его по возрасту, и представлялись его бывшими учениками. Они с благодарностью вспоминали о своих юных учителях, давших им начальное образование.

Мать всегда поощряла стремление сына помогать бедным. Она принимала участие в сборе денег для школы, выделяла собственные средства. Некоторое время в городе не было доктора, поэтому Фрадия помогла Золмину в организации группы мальчиков для помощи больным.

В 1904 г. грянула русско-японская война, которая стала большим бедствием для России. Вся страна полыхала революционным пожаром. Требовались перемены. Трагические события этого времени отразились в молодой душе будущего ученого. Об этих событиях З. А. Ваксман вспоминает: «Пришло время остановиться и спросить себя, куда я должен идти, что я должен делать?». Золмин решил продолжать свое образование.

Для поступления в университет требовался аттестат зрелости, который можно было получить, сдав экзамены за 8 классов гимназического курса обучения. Весной 1907 г. Золмин Ваксман прибыл в Житомир для сдачи экзаменов за пятилетнюю программу. Он нанял репетиторов и усердно готовился к майским экзаменам, которые длились 2 недели. Успешно сдавая сначала письменные, а затем устные экзамены, он все же провалился на последнем — по географии. Ноль только по одному предмету свел на нет положительные результаты остальных экзаменов. Коварным оказался вопрос о реке, которая протекает через город Берлин. И когда много лет спустя З. А. Ваксман прибыл в Берлин как молодой ученый на встречу с коллегами немецких университетов, он совершил «паломничество» к

реке Шпрее. Стоя на одном из ее многочисленных мостиков, он размышлял о том, как название реки могло повлиять на будущее одного человека...

Не упав духом, юноша с еще большей энергией продолжал готовиться к экзаменам. Средства, заработанные репетиторством в течение предыдущих лет, позволили Золмину подготовиться у высококвалифицированных преподавателей. Продолжить борьбу за аттестат о среднем образовании было решено в Одессе.

В сентябре 1908 г. студенты-экстерны Золмин Ваксман и еще трое юношей отправились в путь.

Одесса! Глазам студентов-экстернов открылась жизнь большого южного портового города, который очаровал их своими набережными, бульварами, пляжами. Культурный центр с гимназиями и Новороссийским университетом сулил юношам большие надежды на будущее.

З. Ваксман посещает занятия в вечерней школе при 5-й мужской гимназии, которая находилась на углу улиц Гимназической и Новорыбной (ныне Пантелеймоновской).

Среди преподавателей этой вечерней школы З. Ваксман особо выделяет двоих: Виктора Юрьевича Кинги и Тарнариедера, который организовал вечернюю школу и был в ней директором. Родом из Одессы, он получил образование в Сорбонне, в Париже. Тарнариедер преподавал математику, физику, химию и великолепно владел этими предметами. Кинги Виктор Юрьевич преподавал в вечерней школе композицию, русский язык и литературу. Образование педагог получил в Московском университете и был настоящим энтузиастом своего дела. Своим ученикам он прививал уважение к мастерам литературы — Тургеневу, Достоевскому, Чехову, Островскому.





Впоследствии З. А. Ваксман проявлял активный интерес к русской научной литературе. В начале своей научной карьеры и в годы, когда он достиг мировой известности, З. А. Ваксман дает высокую оценку русской науке, знакомит Запад с трудами выдающихся русских ученых. Он неоднократно посещал Советский Союз и выступал с докладами и лекциями.

Летом 1935 г., во время одного из визитов в Советскую республику, Золмина Абрахама Ваксмана пригласили выступить с лекцией о гумусе в Одесском университете. Одесса оказала самый теплый прием гостю.

Когда в 1947 г., по приглашению правительства СССР в Москву прибыл лауреат Нобелевской премии профессор Ваксман, среди различных вопросов корреспондентов был и такой вопрос: «Работы каких ученых подтолкнули Вас к проведению исследований для получения антибиотиков?». На что Ваксман ответил: «Наиболее весомыми, первейшими и приоритетными, были работы профессора И. Г. Шиллера, которые дали основные направления для поиска антибиотиков». Доктор И. Г. Шиллер — уроженец Одессы, талантливый ассистент Ильи Ильича Мечникова — был первым, кто доказал, что борьбу микроорганизмов одного вида против другого можно вызвать в лаборатории искусственно, направляя ее по воле человека.

Весной 1909 г. двадцатилетний Золмин Ваксман успешно сдает экзамены в 5-й Одесской мужской гимназии и получает сертификат за 7 классов обучения.

Летом 1909 г. умерла мать Золмина, что было для юноши тяжелой утратой. После похорон матери, осенью того же года, он возвращается в Одессу.

Золмин продолжает брать уроки у В. Ю. Кинги, готовится

к экзаменам самостоятельно.

В 1910 г. к официальным экзаменам допускались только экстерны с сертификатами за 6 и 7 классов и те, кто родился в Одессе или прожил здесь не менее 20 лет. С помощью 10 рублей и двух добровольных свидетелей З. Ваксман приобрел свидетельство о том, что провел большую часть своей жизни в Одессе. Из более чем двухсот абитуриентов только 40 выполнили все необходимые требования и были допущены к экзаменам. Золмин блестяще выдержал все испытания.

Из 40 кандидатов только пятеро получили аттестат зрелости — в их числе был Золмин Ваксман.

Из-за ограниченных возможностей получить высшее образование в России, Ваксман намеревался получить его в Швейцарии, в Цюрихском политехническом институте. Он хотел заняться изучением химических процессов, протекающих в живых организмах. Однако осенью 1910 г. юноша переменяет свое решение и уехал в США. В 1911 г. Золмин Ваксман поступил в сельскохозяйственный колледж в Рутгерсе, где под руководством доктора Я. Липмана, возглавляющего кафедру бактериологии, начал изучать микробиологию почвы. Экспериментальная часть его дипломной работы была связана с подсчетом различных групп микроорганизмов, встречавшихся в почве. Так, в самом начале научной карьеры, ученый приступил к исследованию актиномицетов — группы микробов, которые сыграли главную роль в разработке и создании им антибиотиков.

В 1915 г. З. Ваксман получил степень бакалавра естественных наук, а в 1916 — степень магистра. В том же году он принял гражданство США. В течение двух лет работал исследователем в лаборатории биохимика Т. Б. Робертсо-

на в Калифорнийском университете (Беркли) и одновременно посещал лекции по биохимии, физической химии и математике. По совету Робертсона продолжал изучение грибов и актиномицетов. Весной 1918 г. молодой ученый защитил докторскую диссертацию. Два года работы и учебы в Калифорнийском университете вдохновили талантливого ученого на новые идеи, нестандартные подходы и современные концептуальные средства для углубленного изучения и расширения всей области микробиологии.

В июле 1918 г. по приглашению Липмана З. Ваксман возвращается в сельскохозяйственный колледж в Рутгерсе, где ему поручают читать лекции по микробиологии почвы. Одновременно он назначается микробиологом на Нью-Джерсийскую экспериментальную станцию. Из-за финансовых трудностей основную работу в колледже и на экспериментальной станции Ваксман совмещает с работой в промышленных лабораториях, в частности в лаборатории Такамине в Калифорнии (штат Нью-Джерси), где занимается изучением токсичности некоторых препаратов, используемых для борьбы с микробными инфекциями человека, а также исследует проблему производства грибами протеолитических энзимов. Работа в промышленной лаборатории дала дополнительные знания и опыт, научила находить практическое применение результатам научных исследований.

В жизни ученого 1918–1920 гг. были трудными, но плодотворными. В это время Ваксман упрочил свое положение в научном сообществе. Результаты его исследований актиномицетов были представлены в ряде научных статей, а курс лекций по микробиологии почвы, прочитанный в колледже в течение 3–4 лет,



лег в основу его монографии о началах почвенной микробиологии.

Очень важной и полезной в научной карьере ученого была поездка в Европу и Россию, предпринятая с целью посетить известные экспериментальные станции и лаборатории, обсудить с коллегами назревшие проблемы, познакомиться с новыми идеями, определить направления развития микробиологии.

Научные впечатления от поездки были изложены в критическом обзоре «Микробиология почвы в 1924 году. Попытка синтеза и анализа». После этой поездки более четко были определены направления его будущих исследований.

В своей книге «My life with the Microbes» ученый пишет: «Антибиотик оказался эффективным при многих формах туберкулеза, бруцеллезе, чуме и других тяжелых болезнях, против которых раньше не существовало специфических средств терапии. Осо-

бенно впечатляющим было его действие на больных туберкулезным менингитом, который ранее во всех случаях без исключения заканчивался смертью в течение 20 дней. Сколько волнующих переживаний было у меня связано с клиническим применением стрептомицина! Помню, как в 1946 году в одной из московских клиник я видел девятилетнюю девочку Нину, которая спокойно сидела в постели и читала мне по-английски стихи. Больше 80 дней назад ее привезли в клинику с туберкулезным менингитом, — если бы не стрептомицин, она неизбежно погибла бы... Нина была первым ребенком в Советском Союзе, возвращенным к жизни после туберкулезного менингита».

Кульминационным пунктом в микробиологической карьере Золмина Абрахама Ваксмана стали исследования, связанные с разработкой и созданием антибиотиков. Открытие стрептомицина не было следствием простого везе-

ния, а стало результатом реализации жизненной позиции и мировоззрения ученого, тщательного планирования работы и кропотливых исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Адрес-календарь* Одесского градоначальства // *Одесская 5 гимназия*. — 1907. — С. 164-165.
2. *Адресная и Справочная книга* Одессы «*Вся Одесса*» // *Средние учебные заведения*. Одесская V гимназия. — 1909. — С. 354-355.
3. *Овчинников Ю. А.* Биоорганическая химия. — М.: Просвещение, 1987. — С. 722-724.
4. *Сазыкин Ю. О.* Вклад З. А. Ваксмана в развитие науки об антибиотиках (к полувековому юбилею русского перевода книги З. А. Ваксмана «Антагонизм микробов и антибиотические вещества») // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1999. — № 1. — С. 39-40.
5. *Наш земляк* — доктор I. Г. Шиллер // *Одес. мед. журнал*. — 2000. — № 4. — С. 50-52.
6. *Selman A. Waksman.* My life with the Microbes. — New York: Simon and Schuyster, 1954.





## ВКЛАД ГЕНЕТИКОВ В БОРЬБУ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, Ю. И. Фещенко, А. К. Асмолов, В. В. Николаевский. Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции. Монография. Одесса, Одесский государственный медицинский университет, 2005. — 296 с.

Борьба с туберкулезом является одной из насущных проблем здравоохранения практически во всех странах мира. Несмотря на достижения в изучении этой инфекции и ее возбудителя, создание ряда новых противотуберкулезных препаратов, ежегодно миллионы людей гибнут от туберкулеза. Лечение больных ложится тяжким бременем на экономику стран. Упомянутые проблемы в значительной степени касаются и стран постсоветского пространства.

В настоящее время врачи четко осознают необходимость разработки и внедрения новых диагностических технологий, более прицельного использования противотуберкулезных препаратов с учетом устойчивости к ним микобактерий и генетических особенностей больного. В связи с этим весьма своевременно издание монографии «Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции» коллектива украинских ученых (Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, Ю. И. Фещенко, А. К. Асмолов, В. В. Николаевский).

В монографии авторы четко акцентируют внимание на трех важных аспектах туберкулезной инфекции: 1) иммунитет при туберкулезе; 2) ге-

нетика вирулентности и лекарственной резистентности микобактерии туберкулеза; 3) диагностика туберкулеза, выявление лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза и эпидемиология этого заболевания на основе использования современных молекулярно-генетических технологий.

Авторы детально описывают механизмы естественной резистентности и формирования приобретенного иммунитета к микобактериям туберкулеза на основе данных современной иммунологии. Особое внимание уделено молекулярным механизмам защиты организма человека при туберкулезе. В частности, довольно подробно освещена роль таких антимикробных факторов, как дериваты кислорода, оксид азота, интерфероны, TNF- $\alpha$  и другие цитокины.

Большой интерес представляет глава, посвященная проблеме, имеющей вековую историю, но не потерявшей своей актуальности, — латентного туберкулеза. Механизмы, обеспечивающие длительную персистенцию *M. tuberculosis* в организме хозяина, все еще не до конца изучены. Разработка новых методов исследования клеток иммунной си-

стемы, применение молекулярно-генетических методов для изучения возбудителя позволило приподнять занавес над важной проблемой — взаимоотношения между хозяином и патогеном. Об этом свидетельствуют данные многочисленных исследований, обобщенных авторами в главе 4.

Давно известно, что важную роль в развитии туберкулеза и переходе его в активную форму играет генотип человека. В последнее десятилетие этой проблеме уделяется большое внимание как со стороны генетиков, так и фтизиатров. В главе 5 авторы книги подробно изложили данные, полученные при обследовании многочисленных популяций в различных странах с помощью методов классической генетики человека (популяционно-статистического, близнецового, генеалогического), а также результаты обследования больных и их родственников с помощью современных молекулярно-генетических технологий. Исследования в этом направлении позволили не только доказать весомую роль генотипа хозяина в развитии прогрессирующей инфекции, но и обнаружить гены, имеющие непо-



средственное отношение к устойчивости против микобактерий.

В 6–8-й главах книги авторы подробно рассматривают диагностику туберкулеза, определение лекарственной резистентности возбудителя инфекции, основанные на современных методах молекулярной генетики микроорганизмов. С этих же позиций изложены основы нового направления во фтизиатрии — молекулярной эпидемиологии туберкулеза.

Следует отметить, что авторы известны своими работами в изучении проблем, которым посвящена монография. В книге детально проанализированы результаты собственных исследований многих инфекций, в том числе и туберкулеза. Подобные исследования интенсивно ве-

дутся в России, а также во многих странах Европы. Обобщение полученных результатов дает ответ на ряд вопросов, касающихся распространения и доминирования определенных штаммов *M. tuberculosis*, возникновения первичной и вторичной лекарственной устойчивости возбудителя инфекции.

Заключительная, 9-я глава, посвящена вопросам эффективности вакцинации БЦЖ и новым направлениям в создании более эффективных противотуберкулезных вакцин на основе изучения тонких механизмов взаимодействия в системе «хозяин — патоген».

Необходимо подчеркнуть, что авторы книги провели большую аналитическую работу над литературой, посвященной различным актуальным проблемам, и, обобщив

данные многочисленных исследований, представили читателям в сжатом виде последние достижения в изучении молекулярно-генетических механизмов туберкулезной инфекции. Книга, по нашему мнению, весьма актуальна, представляет интерес для научных сотрудников, практических врачей, преподавателей и студентов вузов.

**Директор НИИ фтизиопульмонологии МЗ и СР РФ,  
член-корреспондент РАМН,  
профессор  
Ю. Н. ЛЕВАШОВ**

**Директор НИИ  
пульмонологии СПбГМУ  
им. И. П. Павлова,  
профессор  
М. М. ИЛЬКОВИЧ**





УДК 616.315-007.254-005.7-036.22  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА: КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ. Сообщение 3

Ф. Каринчи, Н. Олейник, Ф. Педзетти, М. Мартинелли, А. Авантаджиато, П. Каринчи, Э. Падула, У. Бачильеро, Ф. Гомбос, Г. Лейно, Р. Рулло, Р. Чензи, Ф. Карлс, Л. Скаполи

Рассмотрены результаты клинических исследований, посвященных определению роли факторов, способствующих формированию несиндромных орофациальных расщелин. Сделан вывод, что врожденные расщелины верхней губы и неба имеют выраженный генетический базис. Выявлены несколько локусов и идентифицирован один специфический ген, ответственные за развитие данной патологии.

**Ключевые слова:** генетика, врожденные расщелины верхней губы и неба, хромосома, цитобиологические исследования.

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5  
ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ — ПРОИЗВОДНЫХ ДИФОСФОНАТОВ ГЕРМАНИЯ. Сообщение 2

В. В. Годован, Н. В. Кресюн

Приведены результаты последующей серии экспериментов по изучению антиаритмического действия дифосфоната германия с магнием (МИГУ-6). С помощью метода измерения соотношения A2/A1 было подтверждено то, что МИГУ-6 обладает выраженной антиаритмической активностью. Изучение влияния МИГУ-6 на миогенный автоматизм с помощью регистрации серии сокращений воротной вены крыс показало, что данное соединение оказывает отчетливое воздействие на пейсмекерную активность. Результаты исследований свидетельствуют о том, что МИГУ-6 может рассматриваться как потенциальный кандидат для разработки нового антиаритмического средства.

**Ключевые слова:** дифосфонат германия, биолиганды, антиаритмическая активность, животные, изолированные препараты сердца и воротной вены.

УДК 577.3  
ВЛИЯНИЕ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ НА ИОННЫЙ БАЛАНС ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

А. П. Энглези

Рассмотрены экспериментальные предпосылки применения низко- и сверхнизкочастотных магнитных полей для корректировки ионного и водного баланса в поврежденной нервной ткани. Проведен анализ изменений ионного состава в тканях головного мозга мышей, на основе которого выявлено увеличение концентрации ионов кальция и снижение магния. Показано, что магнитные поля ( $H=30$  Э;  $f=1,5-50$  Гц; время экспозиции  $t=30$  мин; длительность эксперимента 5 сут) обладают кальций-блокирующим и магний-накапливающим эффектом.

**Ключевые слова:** магнитное поле, ионный баланс, мозг.

УДК 615.363:577.112.37:615.21.004.12] 616-092.9  
НЕЙРО- И ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ОТЧЕТСТВЕННЫХ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ АНТАГОНИСТОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

К. А. Кравченко

Исследованы нейро- и психотропные свойства боризола, рилутека и амдифлузола. Эти соединения при профилактическом введении обладают выраженными противосудорожными свойствами; повышают стойкость организма к дефициту кислорода, которое проявляется достоверным увеличением продолжительности жизни животных в условиях гипоксии замкнутого пространства и при гемической гипоксии; проявляют умеренно выраженное анальгетическое действие при исследовании периферического компонента; не имеют выраженной способности потенцировать гипноседативный эффект снотворного средства — тиопентала натрия.

**Ключевые слова:** неселективные антагонисты NMDA-рецепторов, коразоловые судороги, гипоксия, анальгезия, тиопенталовый сон.

УДК 616.45-001.1/3:616-008.93  
АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНЫЙ ИНДЕКС СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ СТОМАТИТОМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ЗУБНЫМИ ЭЛИКСИРАМИ

А. П. Левицкий, В. Н. Почтарь, О. А. Макаренко, Л. И. Гридина

В опытах на 120 крысах с экспериментальным «перекисным» стоматитом определяли влияние зубных эликсиров с содержанием биологически активных веществ на активность антиоксидантного фермента каталазы и концентрацию малонового диальдегида (МДА), который является показателем процесса перекисидации липидов (ПОЛ). Установлено, что развитие стоматита вызывает повышение концентрации в сыворотке крови МДА и угнетение активности каталазы. Применение зубных эликсиров положительно влияет на эти показатели. Наиболее точно можно определить состояние прооксидантных и антиоксидантных систем организма через соотношение активности каталазы и концентрации МДА (показатель АПИ).

**Ключевые слова:** стоматит, ПОЛ, МДА, каталаза, зубные эликсир, АПИ.

УДК 599.323.4.084.1:591.133:591.22  
ВЛИЯНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ БЕЛКОВ В ПИТАНИИ НА ГОМЕОСТАЗ КРЫС, НАХОДИВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОЙ ЗАПЫЛЕННОСТИ

С. Б. Лытко, Е. В. Корж

Недостаточное поступление белков с пищей способствует угнетению функций лейкоцитов крови и развитию нарушений белкового обмена с отрицательным азотистым балансом, что значительно усиливается на фоне пребывания организма в условиях повышенной запыленности окружающей среды. Наиболее существенно нарушается фагоцитарная и бактерицидная функции лейкоцитов крови. Недостаток белков в рационах организма, который длительно находится в условиях повышенной запыленности, затягивает и осложняет формирование компенсаторно-приспособительных реакций к действию пыли и повышает потребности в основных нутриентах.

**Ключевые слова:** недостаточность белков, гомеостаз, повышенная запыленность.

УДК 615.322-079-092.9  
ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АНТИТОКСИЧЕСКИХ И МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ДОННИКА У КРОЛИКОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Е. П. Сотникова, Г. С. Фесюнова

Изучено влияние курсового введения экстракта донника (ЭД) на детоксицирующую функцию печени (бромсульфалеиновая проба), осмотическую и перекисную резистентность эритроцитов у молодых и старых кроликов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что препарат ЭД повышает антитоксическую функцию печени старых животных и оказывает мембраностабилизирующее действие, увеличивает диапазон функциональной устойчивости эритроцитов.

**Ключевые слова:** экстракт донника, бромсульфалеиновая проба, перекисная и осмотическая резистентность эритроцитов.

УДК 612.332.7:615.27:612.092.9  
МОДУЛЯЦИЯ ТРАНСПОРТНОЙ АКТИВНОСТИ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС ПРЕПАРАТОМ «ЛЕГАЛОН» И ЭКСТРАКТОМ ПЛОДОВ РАСТОРПОШИ ПЯТНИСТОЙ

О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, Е. А. Багирова

Сравнивали действие патентованного фармакологического препарата «Легалон» и БАД из плодов расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertner, содержащих силимарин в качестве основного действующего компонента, на транспорт глицина и глюкозы из их 10 ммоль/л растворов в аккумулирующие препараты слизистой тонкой кишки крыс.

Показано, что и легалон, и высушенный водно-спиртовой экстракт плодов расторопши пятнистой достоверно тормозили как транспорт глицина в препараты слизистой тонкой кишки крыс (на 47 и 46 % соответственно), так и транспорт глюкозы (на 28 и 33 % соответственно).

**Ключевые слова:** модуляция транспортной активности, глицин, глюкоза, легалон, расторопша, тонкая кишка крыс.





UDC 616.45-001.1/3:616-008.93  
ANTIOXIDANT-PEROXIDANT INDEX OF BLOOD SERUM OF RATS WITH EXPERIMENTAL STOMATITIS AND ITS CORRECTION WITH TOOTH ELIXIRS

A. P. Levitsky, V. M. Pochtar, O. A. Makarenko, L. I. Grydina  
In the experiments on 120 rats with experimental "peroxide" stomatitis the influence of tooth elixirs, containing bioactive substances on the activity of catalase antioxidant ferment and concentration of malonic dialdehyde (MDA), that is the index of processes of lipids peroxidation (LPO), was determined. The development of stomatitis was found out to cause the rise of concentration of MDA and suppression of activity of catalase in blood serum. The use of tooth elixirs influences positively these indices. To estimate the state of peroxidant and antioxidant systems of organism is most possible through correlation of activity of catalase and concentration of MDA (index API).

**Key words:** stomatitis, LPO, MDA, catalase, tooth elixirs, API.

UDC 599.323.4.084.1:591.133:591.22  
AN INFLUENCE OF PROTEIN INSUFFICIENCY IN NOURISHMENT ON RAT'S HOMEOSTASIS, WHICH WERE UNDER HIGH DUST CONCENTRATION

S. B. Lytko, O. V. Korzh  
The protein insufficiency in nourishment stipulate oppression of blood leucocytes function and development of breaches of protein exchange with negative nitrogen balance, which became more intensively under high dust concentration. The fagocytosis function of blood leucocytes is breaching in this condition more, than others. The protein insufficiency may delay and complicate the forming of adaptation reactions under influence of dust and increase the necessity of main nourishes.

**Key words:** protein insufficiency, homeostasis, high dust concentration.

UDC 615.322-079-092.9  
PRE-CLINICAL ESTIMATION OF ANTITOXIC AND MEMBRANOSTABILIZING PROPERTIES OF MELILOTUS OFF.L. EXTRACT IN RABBITS OF DIFFERENT AGE

O. P. Sotnikova, G. S. Fesyunova  
Influence of Melilotus off. L. extract (ME) course injections on a detoxic function of the liver (bromsulfalein test), osmotic and peroxide resistance of the erythrocytes in rabbits of young and old age was studied.

Received results testify that ME preparation increases antitoxic function of the liver in old animals and renders membranostabilizing effect, increasing functional resistance range of the erythrocytes.

**Key words:** Melilotus off. L. extract, bromsulfalein test, osmotic and peroxide resistance of the erythrocytes.

UDC 612.332.7:615.27:612.092.9  
MODULATION OF TRANSPORTING ACTIVITY OF THE SMALL INTESTINE OF RATS BY PREPARATION «LEGALONUM» AND EXTRACT OF GARDEN-STUFFS OF SPOTTED RASTOROPSHA

O. V. Storchilo, V. K. Naphanyuk, O. A. Bagirova  
Comparison of the effects of patent pharmacological preparation became the purpose of work «Legalonum» and biologically active addition from the garden-stuffs of spotted rastoropsha *Silybum marianum* (L.) Gaertner, containing silymarin as a basic operating component, on the transport of glycine and glucose from their 10 mmol/l solutions into the accumulate preparations from the rats' small intestine mucous.

It was shown that legalon and dried up hydroalcoholic extract of garden-stuffs of spotted rastoropsha for certain braked both the transport of glycine in preparations from the rats' small intestine mucous (by 47 and 46 % accordingly) and transport of glucose (by 28 and 33 % accordingly).

**Key words:** modulation of the transport activity, legalon, rastoropsha, rats' small intestine.

UDC 616.315-007.254-005.7-036.22  
GENETIC ASPECTS OF CLEFT LIP AND PALATE: CLINICAL DATA. Report 3

F. Carinchi, N. Oleinyk, F. Pedzetti, M. Martinelli, A. Avantiato, P. Carinchi, E. Padula, U. Bachilyero, F. Gombos, G. Leino, R. Rullo, R. Chenzi, F. Karls, L. Skapoli

The results of clinical researches devoted to the definition of the role of factors which promote the formation of non-syndrom orofacial clefts.

It was concluded that cleft lip and palate had an expressed genetic basis. Some locuses are revealed and one specific gene is identified which are responsible for their pathology.

**Key words:** genetics, cleft lip and palate, a chromosome, cytobiological researches.

UDC 615.225.2:615.31:547.419.5  
STUDY OF ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES DERIVATIVES OF GERMANIUM BIPHOSPHONATES WITH BIOLIGANDS. Report 2

V. V. Godovan, N. V. Kresyun  
In this article there are results of the following up experiments dedicated to exploration of an antiarrhythmic activity of germanium derivative with magnesium MIGU-6. Thanks to the method of measuring of A2/A1 ratio it was proved that MIGU-6 has significant antiarrhythmic activity. However, exploration of MIGU-6 influence on myogenic automatism with the help of registration of portal vein contraction in rats showed that given compound had significant effect on pace-maker activity, that manifested by rhythm synchronization of secondary rhythm-driver with rhythm of basic frequency and respectively by normalization of contraction rhythm. Thus, the results testify that MIGU-6 can be considered as potential candidate for development of a new antiarrhythmic agent.

**Key words:** germanium biphosphonate, bioligands, antiarrhythmic activity, animals, isolated preparations of heart and portal vein.

UDC 577.3  
INFLUENCE OF MAGNETIC FIELDS ON THE INJURED NERVE TISSUE IONIC BALANCE AT THE EXPERIMENTAL CONDITIONS

A. P. Englesi  
The extremely low frequency magnetic fields (ELFMF) stimulation of the nerve tissue is one of the top-interesting biological and neurobiological problems. We consider some theoretical and experimental prerequisites for injured brain treatment ELFMF application and based on ones for select the most appropriate parameters of magnetic fields. A one of 3 key results is the increase of  $[Ca^{2+}]$  and bounded water fraction and decrease of  $[Mg^{2+}]$  in a mouse injured brain. Secondly it is the ability of some magnetic fields ( $H=30$  Oe,  $f=1.5-50$  Hz, exposure time  $t=30$  minutes, experiment duration 5 days) to kindly alter ionic flux in the intact and injured nerve tissue.

**Key words:** magnetic fields, ionic balance, nerve tissue.

UDC 615.363:577.112.37:615.21.004.12] 616-092.9  
NEURO- AND PSYCHOTROPIC PROPERTY OF NEW HOME NONSELECTIVE NMDA-RECEPTOR ANTHAGONISTS K. O. Kravchenko

Neuro- and psychotropic properties of borizol, rilutek and amdifuzol were researched. They showed the expressive anti-convulsant activity at preventive introduction; increase of organism's stableness to oxygen deficiency, that become apparent at reliable increase of mice life duration in condition of closed space hypoxia and in gemic hypoxia; they show moderate analgetic action of peripheral component at research; they have no expressive property of intensify sedative effect of thiopentalum-natrium hypnotic.

**Key words:** nonselective NMDA-receptor antagonists, corazole convulsions, hypoxia, analgesia, thiopentalum-natrium dream.



УДК 616-085:616.12-008.331.1:612.46  
ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Аша Усама Ахмед Мухамед  
Обследовано 34 пациента с эссенциальной артериальной гипертензией. Выявлено, что у больных с гипертензией, особенно у лиц пожилого возраста, нарушена функция почек, что проявляется в снижении экскреции натрия и накоплении в организме избытка воды.

У пожилых больных обнаружено также увеличение экскреции калия, возможно, вследствие увеличения синтеза альдостерона.

**Ключевые слова:** возраст, почки, эссенциальная артериальная гипертензия.

УДК 614.24-002.951.21-053.2  
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЭХИНОКОККОЗА ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

В. Н. Бурыйгин

Приведены результаты диагностики и лечения эхинококкоза легких у 65 детей, проживающих в Одесской области. Первые симптомы заболевания носят неспецифический характер, что ведет к поздней диагностике заболевания и высокой частоте осложнений — 26,2 %. Для раннего выявления эхинококкоза предложено скрининг-ультразвуковое исследование. Предложен дифференцированный подход к выбору методики эхинококкэктомии легких у детей в зависимости от размеров и локализации эхинококковых кист.

**Ключевые слова:** эхинококкоз, дети, эхинококкэктомия.

УДК 616-089.168.1:612:13  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССА РАССЛАБЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

А. В. Беляков, Ф. И. Костев, В. Т. Селиваненко, П. П. Шипулин, А. В. Добруха, М. В. Руденко, З. П. Мойсейченко

Стрессовое повреждение сердца обусловлено прямым действием катехоламинов, что вызывает «стрессовую ригидность». Эти поражения развиваются особенно интенсивно в гипертрофированном миокарде при сопутствующей артериальной гипертензии.

У больных после пульмонэктомии изменения показателей диастолической дисфункции миокарда были наибольшими, что способствовало формированию смешанной формы его гиперфункции; после нефрэктомии нарушения процесса наполнения правого желудочка были менее выражены, однако продолжительность послеоперационной диастолической дисфункции была более длительной.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, стресс, операция.

УДК 616.071+616-36+616.052  
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

А. Д. Захараш

Исучен иммунный статус 110 больных циррозом печени (60 из них — с холестатическим компонентом). На фоне специфических холестатических признаков наблюдается увеличение уровня провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) и уменьшение содержания противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-4 в крови; уменьшение количества CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, ИПО 47<sup>+</sup>, ИПО 24<sup>+</sup>-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса и увеличения количества CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** иммунный статус, цирроз печени, холестаза.

УДК 618.3-06:616.8-009.24  
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ И ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Бондарь Е. В.

Под наблюдением находилось 108 беременных женщин в сроке от 26 до 40 нед беременности с диагнозами пиелонефрит и преэклампсия. Всем беременным проводились рутинное лабораторное обследование и лазерная корреляционная спектрометрия мочи (ЛКС). В моче беременных с «чистой» преэклампсией без сопутствующей патологии преобладают гидролитически направленные сдвиги ЛК-спектра: сумма интоксикационно-, катаболически- и дистрофически направленных сдвигов составила 83 %, что выше чем при сочетанной преэклампсии с сопутствующим пиелонефритом (59 %). Сделан вывод, что оценка характера гомеостатичных сдвигов способствует прогнозированию и ранней диагностике тяжести «чистой» и сочетанной с заболеваниями почек преэклампсии.

**Ключевые слова:** пиелонефрит, преэклампсия, диагностика, беременные.

УДК 618.3(088.8):618.475  
ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Л. П. Костарева

Проведен анализ течения беременности, родов, послеродового периода, состояния новорожденных у 150 беременных. Включение в комплексное лечение пациенток с плацентарной дисфункцией инфекционного генеза комбинированного применения рекомбинантного интерферона альфа-2 и озонотерапии позволяет улучшить показатели клеточного, гуморального и интерферонового звеньев иммунной системы, уменьшить частоту осложнений беременности в 2,2 раза, осложненного течения родов в 1,5 раза, асфиксии новорожденных в 1,6 раза, ЗВУР — в 1,5 раза, тяжелых форм неонатальной инфекции — в 2 раза, улучшить течение периода адаптации у новорожденных.

**Ключевые слова:** беременность, плацентарная дисфункция, генитальная инфекция, интерферон альфа-2, озонотерапия.

УДК 618.36-092:612.017.1  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИМ УРОВНЕМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

Е. П. Борщева

Приведены данные об изменениях в системе гемостаза при развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии у беременных с патологическим уровнем АФА. Эти изменения характеризуются гиперкоагуляцией, не свойственной сроку беременности, гиперагрегацией тромбоцитов и активацией внутрисосудистого свертывания.

**Ключевые слова:** гемостаз, антифосфолипидные антитела, плацентарная недостаточность, преэклампсия.

УДК 616.12-008.331.1-07  
ВИСЦЕРОКАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ВЛИЯНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

А. И. Паламарчук

Исследовано влияние дозированного компрессионного раздражения механорецепторных структур органов брюшной полости на показатели артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии. У этих больных диагностирован только один, гипертонический тип реагирования системы регуляции артериального давления. Выявлены половые различия распределения по подтипам реагирования системы регуляции артериального давления.

**Ключевые слова:** компрессионное раздражение, механорецепторные структуры, система регуляции артериального давления, гипертоническая болезнь.



UDC 614.24-002.951.21-053.2  
DIFFERENTIATED APPROACH TO THE TREATMENT OF  
THE LUNG ECHINOCOCCOSIS IN CHILDREN

V. M. Burygin

The results of the diagnosis and treatment of 65 children with lung echinococcosis are described. The first symptoms of the lung echinococcosis are non-specific, that causes the late diagnosis and high complication rate — 26.2 %. The screening ultrasonography is suggested for early diagnosis. The differentiated approach to the treatment of the lung echinococcosis in children, depending on the size and localization of the hydatid cysts, has been suggested.

**Key words:** echinococcosis, children echinococcectomy.

UDC 616-085:616.12-008.331.1:612.46  
AGE FEATURES OF FUNCTIONAL CONDITION OF  
KIDNEYS IN PATIENTS SUFFERING FROM ESSENTIAL  
HYPERTENSION

Asha Usama Ahmed Muhamed

34 patients suffering from essential hypertension are examined. It is established, that hypertension patients, especially of old age, have compromised kidneys function that manifests itself in sodium excretion decrease and accumulation of surplus of water.

In elderly the increase in potassium is revealed as well, probably, due to increase in aldosteroni synthesis.

**Key words:** age, kidneys, essential arterial hypertension.

UDC 616.071+616-36+616.052  
IMMUNE INDICES OF THE PATIENTS SUFFERING FROM  
CIRRHOSIS WITH CHOLISTATIC COMPONENT

A. D. Zakharash

It has been carried out the examination of the immune status of the 110 patients suffering from cirrhosis (60 of them with cholistatic component). There are observed increased level of pro-inflammatory interleukines IL-1b, IL-6, TNF-a, INF-g and decreased level of anti-inflammatory cytokines IL-2, IL-4; decreased amount of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, IPO 47<sup>+</sup>, IPO 24<sup>+</sup>-lymphocytes and of the immunoregulatory index and increase in CD95<sup>+</sup>-lymphocytes.

**Key words:** immune status, cirrhosis, cholestasis.

UDC 616-089.168.1:612:13  
THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF CARDIAC  
MUSCLE'S WEAKENING PROCESS FOR PATIENTS AFTER  
OPERATION

O. V. Belyakov, F. I. Kostev, V. T. Silivanenko, P. P. Shipulin,  
O. V. Dobrukha, M. V. Rudenko, Z. P. Moiseichenko

The stress damage of heart depends on direct action of catecholamins. It causes "stress rigidity". These affections develop especially intensively in hypertrophic myocard with accompanying arterial hypertension.

The changes of indexes of diastolic myocardial disfunction were the greatest for patients after pulmonectomy. It promoted the forming of mixed type of myocardial hyperfunction. The disturbance of filling process of right ventricle for patients after nephrectomy was marked less. However, the duration of postoperative diastolic disfunction was longer.

**Key words:** diastolic disfunction, stress, operation.

UDC 618.3(088.8):618.475  
PROPHYLAXIS OF PERINATAL PATHOLOGY IN PREG-  
NANT WOMEN WITH PLACENTA DYSFUNCTION OF INFEC-  
TIOUS GENESIS

L. P. Kostareva

There are conducted analysis of pregnancy course, births, postpartum and neonatal period, labors of 150 pregnant.

It is shown that inclusion in complex medical treatment of patients with placenta dysfunction of infectious genesis of combined application of interferon alpha-2 and ozonotherapy allows to improve the immune system peculiarities, to decrease frequency of complications of pregnancy 2.2 times, complicated births — 1.5 times, asphyxias of newborn — 1.6 times, the incidence of fetal growth restriction — 1.5 times, severe forms of neonatal infection — 2 times, to improve the adaptation period course in newborns.

**Key words:** pregnancy, placenta insufficiency, genital infection, interferon alpha-2, ozonotherapy.

UDC 618.3-06:616.8-009.24  
EARLY DIAGNOSTICS OF OBSTETRIC COMPLICATIONS  
IN PREGNANT WOMEN WITH PIELONEPHRITIS AND  
PREECLAMPSIA

O. V. Bondar

108 pregnant women were observed in a term from 26–40 weeks of pregnancy with pyelonephritis and preeclampsia. The standart laboratory inspection and laser correlation spectrometry (LCS) of urine were conducted in all pregnant women. In urine of pregnant women with "clean" preeclampsia hydrolytically directed changes of the LCS-spectrum prevail without concomitant pathology. Intoxication, catabolic and dystrophic changes were detected in 83 % patients, that was higher than in combined preeclampsia with pyelonephritis (59 %). It was concluded that character of homeostasis changes gives possibility of prognosis and early diagnosis of "clean" and combined with the renal diseases preeclampsia.

**Key words:** pyelonephritis, preeclampsia, diagnosis, pregnant women.

UDC 616.12-008.331.1-07  
VISCERO-CARDIO-VASCULAR INFLUENCES IN DIAGNO-  
SIS OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM FUNCTIONAL STATE  
IN PATIENTS WITH STAGE II ESSENTIAL HYPERTENSION

O. I. Palamarchuk

Influence of the dosed compressive irritation of mechanoreceptor structures of abdominal cavity organs on blood pressure parameters in patients with stage II essential hypertension was studied. At the same time, there was only one, hypertonic, type of blood pressure regulating system reaction was revealed in patients with stage II essential hypertension. Sex distribution peculiarities on subtypes of reaction of system regulating blood pressure are also determined.

**Key words:** compressive irritation, mechanoreceptor structures, blood pressure regulating system, essential hypertension.

UDC 618.36-092:612.017.1  
THE PATHOGENETIC ROLE OF HAEMOSTATIC DIS-  
FUNCTION IN FETO-PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREG-  
NANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA AND PATHO-  
LOGICAL LEVEL OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

O. P. Borschova

The information about the changes in the system of haemostasis in development of placenta insufficiency and preeclampsia in pregnant women with the pathological level of antiphospholipid antibodies is resulted in the article. These changes are characterized by hypercoagulation, not peculiar to the term of pregnancy, relative platelet hyperaggregation, and activation of hypercoagulation.

**Key words:** hemostasis, antiphospholipid antibodies, placental insufficiency, preeclampsia.





УДК [616.12-008.331.1+616.1/4-002]:612.017  
КЛЕТочная ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ у БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ с СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Л. В. Соломатина

У 35 больных гипертонической болезнью с сопутствующей воспалительной патологией внутренних органов определили иммунологическую реактивность по данным фенотипирования лимфоцитов. Установлено повышение уровня Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>-клеток) до (34,37±2,00) % (P=0,028), в том числе Т-лимфоцитов супрессоров (CD8<sup>+</sup>-клеток) до (27,05±1,50) % (P=0,016), натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>-клеток) до (27,86±1,84) % (P=0,042), что необходимо учитывать при назначении антигипертензивной, противовоспалительной, антибактериальной, иммунокорректирующей терапии.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, клеточная иммунологическая реактивность.

УДК 616-053.4:612.017.1]-02:618.3-06  
ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ОТ МАТЕРЕЙ с ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

А. В. Яловчук

Приведены результаты наблюдения за развитием в течение первых трех лет жизни 184 детей, рожденных от матерей с осложненным течением беременности (фетоплацентарная недостаточность, гестозы, угроза прерывания беременности). Отмечено, что высокие показатели инфекционной заболеваемости у обследованных детей могут быть обусловлены длительными сроками восстановительных процессов в гуморальном звене иммунной системы их организма. Сделан вывод, что в программе диспансерного наблюдения за такими детьми необходимо предусмотреть профилактическое назначение препаратов с анаболическими свойствами, что будет способствовать повышению их общей резистентности.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, состояние здоровья, осложнения беременности, иммунная система.

УДК 616.98-053.2/6  
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД к ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА у ДЕТЕЙ ЮГА УКРАИНЫ

Ю. П. Харченко, А. А. Проскура

Изучены клинические особенности инфекционного мононуклеоза у 160 детей и применение циклоферона в лечении заболевания. Отмечена эффективность применения циклоферона: сократились сроки лечения, снизилась частота осложнений.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, Эпштейна — Барр вирусная инфекция, клиника, лечение, циклоферон.

УДК 616-036.86-053.4:616-053.1+616-056.7:[313.1  
ЧАСТОТА И СПЕКТР ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ в СТРУКТУРЕ ИНВАЛИДНОСТИ СРЕДИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Г. С. Чайковская, С. А. Геник-Березовская, Г. Р. Акопян, И. В. Микичак

Проанализированы показатели инвалидности среди детей дошкольного возраста Львовской области за 2004 г. В структуре причин инвалидности в 2004 г. врожденные anomalies развития и хромосомные нарушения занимают первое ранговое место. Главное внимание должно уделяться профилактике врожденной и наследственной патологии, медико-генетическому консультированию.

**Ключевые слова:** врожденные anomalies развития, дети-инвалиды, медико-генетическое консультирование, наследственная патология.

УДК 616.248-053.2:616-056.3]-07  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД к ВЫЯВЛЕНИЮ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ у ДЕТЕЙ с БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Э. В. Юрчишена

На основании клинико-иммунологического обследования 221 пациента изучены особенности течения бронхиальной астмы на фоне пищевой аллергии. Установлено, что отличиями у них были отягощенный семейный аллергологический анамнез, патологии антенатального периода и наличие отрицательного резерва кислородозависимой микрообидности эозинофильных гранулоцитов крови.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, пищевая аллергия, эозинофилы, кислородозависимый метаболизм.

УДК 616.521:616-07(477.74)  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ у БОЛЬНЫХ в ОДЕССЕ и ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ

А. И. Гоженко, А. М. Зацерклянный

Выявлены особенности течения микробной экземы в Одессе и Одесской области, которые заключаются в преобладании диссеминированных форм с симметричным характером поражения кожи.

**Ключевые слова:** микробная экзема, клинические особенности, лабораторная диагностика.

УДК 615.851.86:618.3-084  
ВЛИЯНИЕ ПСИХОФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ к ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О. Г. Юшкова

Приведены результаты исследования толерантности к физической нагрузке больных ишемической болезнью сердца, находящихся на санаторном этапе реабилитации. Изучено влияние различных схем реабилитации с применением психофизической гимнастики на показатели физической работоспособности больных (функциональный класс, «двойное произведение», типы реакции на нагрузку).

**Ключевые слова:** психофизическая гимнастика, ишемическая болезнь сердца, толерантность к физической нагрузке.

УДК 616-099:546.4/5  
ОБСУЖДЕНИЕ ПРОЕКТА КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ И ЕГО СОЕДИНЕНИЯМИ

М. Ю. Коломеец, О. С. Хухлина

Обсуждаются положительные и отрицательные стороны существующих классификаций профессиональной свинцовой интоксикации. Проведена дискуссия в поддержку новой клинической классификации интоксикации свинцом, разработанной д-ром мед. наук, профессором кафедры гигиены труда и профессиональной патологии ХМАПО С. И. Ткач.

**Ключевые слова:** профессиональная интоксикация, свинец, классификация.



UDC 616-053.4:612.017.1]-02:618.3-06  
TO THE PROBLEM OF PECULIARITIES OF IMMUNE RESISTANCE IN INFANTS FROM MOTHERS HAVING A COMPLICATED COURSE OF PREGNANCY

A. V. Yalovchuk

The article specifies the results of observation of the first three years of development in 184 infants born from mothers with complicated course of pregnancy (fetoplacental insufficiency, gestoses, threat of pregnancy interruption). High levels of infection diseases in infants under study may be caused by prolonged recovery processes in the humoral link of their immune system. The results of study gave ground to a conclusion that dispensary monitoring program for infants from mothers with complicated course of pregnancy should include prophylactic prescription of drugs with anabolic properties that would assist in increase of their general resistance.

**Key words:** infants, health condition, pregnancy consequences, immune system.

UDC [616.12-008.331.1+616.1/4-002]:612.017  
CELLULAR IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN PATIENTS SUFFERING FROM ESSENTIAL HYPERTENSION WITH ACCOMPANYING INFLAMMATORY PATHOLOGY OF THE INNER ORGANS

L. V. Solomatina

35 patients suffering from essential hypertension with accompanying inflammatory pathology of the inner organs were determined the immunological reactivity according to the data of phenotyping of lymphocytes. Then it was determined the increase of T-lymphocytes level (CD3<sup>+</sup>-cells) up to (34,37±2,00) % (P=0,028), including T-lymphocytes suppressors (CD8<sup>+</sup>-cells) up to (27,05±1,50) % (P=0,016), natural killers (CD16<sup>+</sup>-cells) up to (27,86±1,84) % (P=0,016), that is necessary to be taken into account in prescription of antihypertensive, anti-inflammatory, antibacterial and immunocorrection therapy.

**Key words:** essential hypertension, cellular immunological reactivity.

UDC 616-036.86-053.4:616-053.1+616-056.7:[313.1  
THE FREQUENCY AND SPECTRUM OF CONGENITAL ANOMALIES AND HEREDITARY DISEASES IN THE STRUCTURE OF CHILDREN DISABILITY IN THE AGE GROUP 0-6 IN LVIV REGION

G. S. Thaykowska, S. O. Hnyk-Berezowska, G. R. Ako-pyan, I. V. Mykychak

The disability indicators among children in the age group 0-6 in Lviv region were analysed during the 2004 year. The congenital anomalies and chromosomal diseases are on the first place in the structure of children disability in 2004. Therefore, the main attention should be paid to prophylaxis of congenital anomalies and hereditary pathology as well as to medical-genetic counselling.

**Key words:** congenital anomalies, disabled children, hereditary pathology, medical-genetic counselling.

UDC 616.98-053.2/6  
THE CLINICAL FEATURES AND DIFFERENTIAL APPROACHES TO TREATMENT OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN OF THE SOUTH OF UKRAINE

Yu. P. Kharchenko, G. O. Proskurina

The results of investigation of the infectious mononucleosis clinical course was studied in 160 children as well as using of Ciclopheron in treatment of this infections. The efficacy of Ciclopheron usage was underlined: the terms of treatment were shortened and frequency of complications were decreased.

**Key words:** infectious mononucleosis, Epstein — Barr virus infection, clinical course, treatment, Ciclopheron.

UDC 616.521:616-07(477.74)  
THE PECULIARITIES OF THE MICROBIAL ECZEMA COURSE IN PATIENTS IN ODESSA AND ODESSA REGION

A. I. Gozhenko, O. M. Zatserklyanny

The clinical peculiarities of the microbial eczema course in Odessa and Odessa region: the prevalence of disseminated symmetrical lesions were revealed as a result of investigations.

**Key words:** microbial eczema, clinical peculiarities, laboratory diagnosis.

UDC 616.248-053.2:616-056.3]-07  
DIAGNOSTIC ANALYSIS OF FOOD ALLERGY SIGNIFICANCE IN CHILDREN SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA

E. V. Yurchyshena

On the basis of a conducted complex clinico-immunological examination of 221 patients suffering from bronchial asthma there were studied specific distinctions of this pathology course in food allergy children. The specific features of these children are an increased aggravation of the genealogical and family allergologic anamnesis. It has been established that the negative reserve of oxygen dependent metabolism of the blood eosinophiles is a highly specific test in disclosing the signs of silent food allergy in patients with bronchial asthma.

**Key words:** children, bronchial asthma, food allergy, eosinophiles, oxygen dependent microbicidity reserve.

UDC 616-099:546.4/5  
THE PROJECT REVIEW OF CLINICAL CLASSIFICATION OF LEAD AND ITS COMPOUNDS PROFESSIONAL INTOXICATION

M. Yu. Kolomoyets, O. S. Khukhlina

The positive and negative sides of present classifications of lead professional intoxication come into question in the article. The discussion is conducted to support the new clinical classification of lead-poisoning, proposed by doctor of medicine, professor of department of hygiene of labour and professional pathology of KMAPG S. I. Tkach.

**Key words:** professional intoxication, lead, classification.

UDC 615.851.86:618.3-084  
INFLUENCE OF PSYCHICAL-PHYSICAL REHABILITATION ON TOLERANCE TO THE PHYSICAL LOADING OF PATIENTS SUFFERING FROM ISCHEMIC HEART DISEASES

O. G. Yushckovska

The results of research of tolerance to the physical loading of patients suffering from ischemic heart diseases, being on the sanatorium stage of rehabilitation are presented. Influencing of different charts of rehabilitation with the use of psychical-physical gymnastics on the indexes of physical capacity of patients (functional class, "double work", types of reaction on loading) was studied.

**Key words:** psychical-physical gymnastics, ischemic heart diseases, tolerance to the physical loading.



УДК 616.853;615.213;615.015;616-085  
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФАРМАКОЛОГИЮ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В. И. Мамчур, В. И. Опришко, А. А. Нефедов

Эпилепсия — заболевание, которое встречается у детей и взрослых. Характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, приводящим к значительному ограничению профессиональной пригодности и часто к инвалидности. Частота возникновения эпилепсии в разных странах колеблется от 25 до 50 случаев на 100 000 населения и увеличивается из года в год в связи с ухудшением экологических условий, ростом травматизма, стрессов, различных инфекций. В статье представлена современная классификация противосудорожных препаратов, раскрыты механизмы их действия, показания, противопоказания, реакции взаимодействия, а также побочные эффекты, вызываемые ими.

**Ключевые слова:** эпилепсия, противосудорожные средства, ГАМК, побочные эффекты, взаимодействие.

УДК 615.33.0026."1945/2005".  
З. А. ВАКСМАН — ВЕЛИКИЙ МИКРОБИОЛОГ XX ВЕКА.  
К шестидесятилетию применения стрептомицина

С. М. Пухлик, М. А. Варешкина

Сегодня трудно себе представить здравоохранение без применения антибиотиков. В 60-х гг. XX ст. стали известны почти все типы основных практически важных антибиотиков. З. А. Ваксман в 1952 г. был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие стрептомицина — первого эффективного противотуберкулезного антибиотика. Родился З. А. Ваксман в Украине. В 1910 г. он экстерном сдал экзамены на аттестат зрелости в 5-й Одесской гимназии. В 1910 г. переехал в США, окончил сельскохозяйственный колледж университета Рутгерса (1915) и Калифорнийский университет (1918). В 1940 г. стал профессором микробиологии университета Рутгерса, а в 1949 г. возглавил институт микробиологии при этом университете. Основные работы Ваксмана посвящены микробиологии и изучению антибиотиков.

**Ключевые слова:** З. А. Ваксман, микробиология, стрептомицин.

УДК 618.19-006-04-073  
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (Обзор литературы и собственных исследований)

В. М. Соколов, Л. В. Анищенко

Рассмотрены современные подходы к диагностике рака молочной железы. Одной из проблем такой диагностики является возможность уверенного исключения злокачественного процесса.

Проведенные исследования показали, что комплексный подход с составлением диагностического алгоритма разрешает определить приоритетные направления лучевых методов в диагностике заболеваний молочных желез.

Соединение в диагностическом алгоритме МГ, УЗИ, КТ, МРТ в разных комбинациях позволяет увеличить чувствительность и специфичность в выявлении узловых образований.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, УЗИ, МГ, КТ, МРТ.



UDC 615.33.0026."1945/2005".

SELMAN A. WAKSMAN — THE GREAT MICROBIOLOGIST OF THE XX CENTURY. To the sixtieth anniversary of streptomycin using

S. M. Puhlic, M. A. Vareshkina

Today it's impossible to imagine our health care without antibiotics. Almost all the types of basic important antibiotics had been discovered in sixties of the last century. In 1952 Selman A. Waksman was awarded with Nobel Prize in physiology and medicine. He discovered streptomycin — the first effective antituberculosis antibiotic. In may the 12th, 1945 streptomycin had been successfully used on a human. S. A. Waksman was born in Ukraine. In 1910 he passed successfully "maturity examinations" in Odessa's 5th Gymnasium. In 1910 Waksman emigrated to the United States, graduated from the Agricultural College and the Californian University. In 1940 S. A. Waksman become a professor of microbiology in the Rutgers University. Nine years later he headed the microbiology institute in the Rutgers University. Waksman's basic works were dedicated to the microbiology and antibiotics researching.

**Key words:** Z. A. Waksman, microbiology, streptomycin.

UDC 616.853:615.213:615.015:616-085  
CONTEMPORARY LOOK PHARMACOLOGY OF ANTI-EPILEPTICAL FACILITIES

V. I. Mamchur, V. I. Oprishko, O. O. Nefedov

Epilepsy is a disease, which is met in children and adults. It is characterised by a severe progressing course, which leads to significant restriction of working ability and often to disability. The frequency of the epilepsy cases varies from 25 to 50 events by 100,000 population in different countries and increases from year to year because of deterioration of ecological conditions, growing of traumatism, stresses, different infections. Pharmacotherapy of this disease by antiepileptical preparations is rather a difficult problem for any physician. The modern classification of antiepileptical preparations is presented in the article, mechanisms of their action are revealed, indications, contraindications, reactions of interaction, as well as side effects, caused by them, are given.

**Key words:** epilepsy, antiepileptical preparations, side effects, interaction.

UDC 618.19-006-04-073

BREAST CANCER: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT (Literature and self-researches review)

V. M. Sokolov, L. V. Anischenko

Modern approaches to diagnosis of breast cancer are highlighted in the review. One of problems of such diagnosis is the opportunity of the confident exception of malignant process.

Carried out researches have shown, that the complex approach with drawing up of diagnostic algorithm allows to determine priority directions of X-ray methods in diagnosis of mammary gland diseases.

Generalizing results of our researches, it is possible to draw a conclusion, that connection in diagnostic algorithm of MG, ultrasonography, CT, MRI in different combinations allows to increase sensitivity and specificity in revealing central formations.

**Key words:** breast cancer, MG, ultrasonography, CT, MRI.



# 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, чиї імена були всевітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, 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 Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);



- в) назва статті;  
г) повна назва установи, де виконано роботу;  
д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;  
е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;  
ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;  
з) формулювання мети статті (постановка завдання);  
и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;  
к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;  
л) література;  
м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, 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 кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.
10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.
11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.
12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.
13. До друкованих матеріалів, виконаних 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  
8 (94) 2004



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
2 (95) 2005



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
3 (96) 2005



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
4 (97) 2005

