

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

3 (95) 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

№ 3 (95) 2006

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

(048) 723-74-24  
(048) 728-54-58  
(0482) 23-29-63  
(048) 719-06-40

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори

**Т. М. Ананьєва**  
**А. А. Гречанова**  
**Р. В. Мерешко**  
**О. В. Титова**  
**О. М. Фащевська**  
**К. М. Цвигун**

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет

**Г. М. Гунько**  
**В. М. Попов**  
**С. С. Ракул**  
**Р. О. Рудченко**  
**О. А. Шамшуріна**

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

*На фото:*  
Приморські схили

Поліграфічні роботи

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

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Підписано до друку 19.06.2006.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.

Обл.-вид. арк. 15,0  
Тираж 400. Зам. 832.

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

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ



### Проблема

ПРОТИВІРУСНА ДІЯ ОФІЦІНАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ  
Е-АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ Й УНІТІОЛУ  
ЩОДО ВІРУСУ ГРИПУ ПТАХІВ  
В. П. Лозицький, Т. Л. Гридїна, А. С. Федчук,  
Ю. А. Бощенко, І. М. Григорашева ..... 4



### Теорія та експеримент

АДРЕНЕРГІЧНА І ХОЛІНЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ  
ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ  
ТА ІНСУЛОГЕННОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ  
ДОРΟΣЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ У РАННІЙ ТЕРМІНІ  
ПІСЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ОПРОМІНЕННЯ  
Є. М. Горбань, Н. В. Топольнікова ..... 9

ТКАНИННЕ ДИХАННЯ І ОКИСНЮВАЛЬНЕ  
ФОСФОРИЛУВАННЯ У МІТОХОНДРІЯХ СЕРЦЯ  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ  
ТА ЇЇ МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ  
В. В. Годован, В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна ..... 13

ФЕРМЕНТАТИВНИЙ МЕТОД ОЦІНКИ СТАНУ  
КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ  
А. П. Левицький, О. А. Макаренко,  
І. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна ..... 17

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ  
<sup>14</sup>C-РИБОФЛАВІНУ В ОРГАНІЗМІ МИШЕЙ  
ПРИ ЙОГО ВНУТРІШНЬОСУДИННОМУ ВВЕДЕННІ  
К. Г. Лобашова, О. В. Жук, К. Ф. Шемонаєва,  
Г. Г. Відавська, Г. Г. Стрельцова ..... 21

ВМІСТ ВІЛЬНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У КРОВІ  
НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ  
ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ  
ПРЕПАРАТУ «КРІОХОР»  
Л. Г. Нетюхайло ..... 24

МОРФОМЕТРИЧНІ ПОРУШЕННЯ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ  
ОРГАНІВ І НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ, СПРИЧИНЕНІ  
ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ, ТА ЕФЕКТИ  
ПЕНТОКСИФІЛІНУ І L-ДЕПРЕНІЛУ  
А. В. Петелкакі ..... 25



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2006



ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ТРАНСПОРТУ ГЛІЦИНУ В ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова .....	29
АКТИВНІСТЬ РНКаз ПІДСЦЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ ЩУРИВ, ОТРИМАНИХ ВІД ОПРОМІНЕНИХ ПОПЕРЕДНИКІВ С. А. Шнайдер .....	31



## *Клінічна практика*

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ТЕРАПІЇ АМЛОДИПІНОМ НА ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ Л. В. Ануфрієва, М. І. Яблчанський .....	34
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОРИГУВАЛЬНОГО ГЕЛЮ «МАЛЬЦИТ» ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ ЗНІМНИМИ ЗУБНИМИ ПРОТЕЗАМИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПОСАЛІВАЦІЄЮ Р. І. Бабій .....	37
ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ВИЗНАЧЕННІ ОБСЯГУ ХІРУРГІЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ С. О. Гешелін, С. Р. Петров, О. І. Кравченко .....	40
ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ НА ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ В НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ ІЗ СУПРОВІДНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ О. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, М. В. Руденко, П. І. Пустовойт, О. В. Добруха, В. М. Янак .....	43
НАЯВНІСТЬ СУПРОВІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ І СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ С. Ф. Гончарук, Г. В. Касьяненко .....	45
ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ І МОНОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА В-КЛІТИННУ ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ Ал. І. Гордієнко, Л. М. Ісакова, Ан. І. Гордієнко, В. Є. Шороп, А. М. Суховій .....	48
ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ В. Г. Дубініна, В. М. Боброва .....	50
ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ОРГАНІВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ І ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ЗОН ПРИ ОБМЕЖЕНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ У ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ К. А. Калашнікова, І. Л. Бабій, Г. С. Попік, І. М. Федчук, Н. О. Нікітіна, В. І. Величко, О. В. Федоренко .....	58
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ВІТРЕАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ, УСКЛАДНЕНОГО РОЗВИНУТИМИ СТАДІЯМИ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ВІТРЕОРЕТИНОПАТІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИХ МЕТОДІВ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ОЧНОГО ДНА О. О. Путієнко .....	60
ПОШИРЕНІСТЬ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ В. Ф. Струк .....	65
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ СЕЧОВОГО МІХУРА І МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЙОГО ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ШАРУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ЦИСТИТ О. М. Ухаль .....	67
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АДРЕНОБЛОКАТОРА ДЖЕНОКАРД У ТЕРАПІЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПРОСТАТИ О. С. Федорук, А. І. Гоженко, К. А. Владиченко .....	70
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РОЗЛАДІВ СТАНУ ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ І СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ПАТОГЕНЕЗІ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ О. С. Хухліна .....	72



ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДИНАМІКИ СИРОВАТКОВОГО ВМІСТУ ПРОДУКТІВ  
ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЖІНОК, ПРООПЕРОВАНИХ  
ІЗ ПРИВОДУ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ  
М. О. Чеботарьова ..... 75



### **Соціальні проблеми охорони здоров'я**

---

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПЕРВИЧНОЇ ИНВАЛІДНОСТІ ВСЛЕДСТВИЕ САРКОИДОЗА  
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ  
Г. Л. Бородина ..... 79



### **Огляд**

---

РАК ШИЙКИ МАТКИ В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ І РОЗВ'ЯЗАННЯ  
В. В. Степула, О. В. Лук'янчук, А. І. Рибін ..... 83



### **Реферати**

---

87

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету  
Протокол № 8 від 25.05.2006 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.**

© Одеський медичний журнал, 2006





УДК 615.281;8:615.012.1

В. П. Лозицький, Т. Л. Гридiна, А. С. Федчук, Ю. А. Бощенко, І. М. Григорашева

## ПРОТИВІРУСНА ДІЯ ОФІЦІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ Е-АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ Й УНІТІОЛУ ЩОДО ВІРУСУ ГРИПУ ПТАХІВ

Український науково-дослідний протичумний інститут  
ім. І. І. Мечникова МОЗ України, Одеса

### Вступ

Інфекційні хвороби й досі залишаються однією з основних причин смертності серед населення планети. На їх частку припадає близько 30 % летальних випадків, які щороку реєструються у світі, що становить 14–17 млн чоловік [1; 2]. Грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) посідають провідне місце серед усієї інфекційної патології у дітей і дорослих [3; 4]. Ці захворювання характеризуються ушкодженнями верхніх дихальних шляхів або більш глибоких відділів дихального тракту, а нерідко й інших органів і систем, супроводжуються загальною лихоманкою та іншими проявами [5].

Збудники грипу — це РНК-геномні віруси, що належать до родини *Orthomyxoviridae*, яка поділяється на два роди вірусів грипу — рід вірусів А і В і рід вірусів С. Віруси грипу типу А вражають людину, деякі види тварин (коней, свиней та ін.) і птахів [6; 7]. Віруси грипу типу В і С патогенні тільки для людей.

Відповідно до класифікації ВООЗ (1980), до складу віру-

сів грипу людини типу А можуть входити один із трьох гемаглютининів (Н1, Н2, Н3) та одна із двох нейрамінідаз (N1, N2). Велика субодиниця гемаглютинину (НА1) є лігандом, що відповідає за специфічну сорбцію вірусу на рецепторах чутливої клітини, а мала (НА2) забезпечує проникнення вірусу у клітину. Гемаглютинин має гемаглютинуючі властивості й індукує в організмі створення антигемаглютининів та віруснейтралізуючих антитіл. Нейрамінідаза є ферментом, що відповідає за вихід віріонів із клітин хазяїна. Антитіла до цього глікопротеїду також мають велике значення для протигрипозного імунітету.

До родини *Orthomyxoviridae* зараховують також збудників вірусу грипу птахів, яких підрозділяють на 15 субтипів гемаглютининів (Н1–Н15) і 9 субтипів нейрамінідази (N1–N9), що можуть ресортуватися у різних рекомбінаціях. Три з них (Н<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, Н<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Н<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) виявилися збудниками грипозних пандемій серед людей у ХХ ст., решта — викликають захворювання серед ссавців і птахів. Серед найбільш патогенних для домашніх птахів виділяють ві-

руси з антигенною формулою Н<sub>7</sub>Н<sub>7</sub> (вірус «курячої чуми») та Н<sub>5</sub>Н<sub>1</sub>, які можуть спричинювати масову загибель курей. Високопатогенні варіанти вірусу грипу Н<sub>7</sub>Н<sub>7</sub> викликали у 2003 р. масове ураження фермерських курячих господарств у Нідерландах, тимчасом як віруси Н<sub>5</sub>Н<sub>1</sub> виявилися причиною загибелі мільйонів курей у країнах Південно-Східної Азії, починаючи з 1997 р. [8].

Донедавна панувала думка, що віруси грипу птахів не є патогенними для людей і у разі інфікування викликають у них симптоми кон'юнктивіту, легке нездужання, а іноді слабо виражений респіраторний синдром, які швидко минають [9; 10]. Це положення було скасовано у 1997 р., коли віруси грипу птахів спричинили досить тяжкі випадки захворювання серед людей у Гонконгу, кожний третій з яких закінчився летально. Для запобігання подальшому інфікуванню людей було проведено тотальне знищення поголів'я курей у цьому регіоні.

У 2003 р. цим вірусом були інфіковані члени родини, яка подорожувала по Китаю, померли батько і син. Останнім



Загальна кількість випадків захворювань на пташиний грип A/(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) за даними ВООЗ на 10 березня 2006 р.

Країни	2003		2004		2005		2006		Усього	
	в	с	в	с	в	с	в	с	в	с
Камбоджа	0	0	0	0	4	4	0	0	4	4
Китай	0	0	0	0	8	5	7	5	15	10
Індонезія	0	0	0	0	17	11	11	10	28	21
Ірак	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Таїланд	0	0	17	12	5	2	0	0	22	14
Туреччина	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
В'єтнам	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Усього	3	3	46	32	95	41	32	21	176	97

*Примітка:* в — випадки захворювання; с — випадки захворювання, які закінчилися летально (ВООЗ реєструє тільки лабораторно підтверджені випадки захворювання на пташиний грип).

часом у Китаї, крім H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, зареєстровані 2 випадки інфікування людей вірусом грипу H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>, однак клінічна картина захворювання була достатньо м'якою зі сприятливим кінцем [11].

Таким чином, за останні 7 років віруси грипу птахів H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> і H<sub>7</sub>N<sub>7</sub> внаслідок мутацій змінили свої біологічні властивості та набули здатності не тільки долати бар'єр хазяїна з безпосереднім інфікуванням людей (омінаючи проміжного хазяїна), але й викликати дуже тяжкі клінічні форми захворювання, чимала частина яких закінчується летально [12; 13]. Найбільшою мірою це виявилось в грудні 2003—січні 2004 рр., коли за короткий проміжок часу (1,5 міс) вірус розповсюдився по 10 країнах Південно-Східної Азії, уражаючи господарства, що займаються розведенням не тільки курей, але й качок, які проявляли стійкість до більш ранніх варіантів вірусу грипу птахів. За даними січня 2004 р., 27 осіб були інфіковані від курей вірусом грипу птахів, 20 з яких (у тому числі діти) померли [14].

Згідно з інформацією ВООЗ, за даними на 29.01.2004 р. було зареєстровано 11 випадків захворювання на грип птахів (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) серед людей: 8 випадків у В'єтнамі, 3 — в Таїланді. Вісім з одинадцяти захворілих померли (шість осіб у В'єтнамі та дві — в Таїланді). Всі вони були інфіковані від птахів. Жодного випадку передачі інфекції від людини до людини не зареєстровано.

У 2005 р. ситуація з пташиним грипом, викликаним штамом H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, значно загострилася. Сьогодні фактичні дані свідчать про те, що вірус H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> є ендемічним в окремих частинах Азії через те, що отримав екологічну нішу у середовищі свійської птиці. Ризик подальших випадків захворювання людини не тільки зберігається, а й підвищується (таблиця).

Також слід урахувати і ризик виникнення пандемічного штаму вірусу грипу. Спалахи захворювання продовжують повторюватися, не зважаючи на активні заходи, у тому числі знищення понад 140 млн голів свійської птиці. Дикі перелітні птахи, які історично є природним резервуаром усіх вірусів грипу А, й досі гинуть у великій кількості від високопатогенного для них вірусу H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>. Свійські качки можуть екскретувати чималу кількість високопатогенного вірусу, не виявляючи при цьому ніяких ознак захворювання. Їх роль у підтримці та передачі вірусу серед свійської птиці ще більш ускладнює ситуацію [13]. Таким чином, можна вже казати про виникнення панзоотії, особливо враховуючи можливість передавання захворювання від свійських птахів диким та перенесення інфекційного вірусу перелітними птахами [15; 16].

У 2001 р. віруси грипу включені ВООЗ до третьої категорії потенційних агентів біологічної зброї [1; 2]. Нещодавно ВООЗ розповсюджено брошуру «Реагування на опасність пандемії птичьего гриппа». Виходячи з того, що пандемії грипу виникають кожні 38–40 років, а остання пандемія була у 1968 р., на думку експертів ВООЗ, слід чекати на нову пандемію вірусу грипу [17].

Пандемії та епідемії грипу завжди завдавали великих збитків економіці та чималої шкоди здоров'ю населення. Протягом двадцятого сторіччя сталося три пандемії грипу А людей: 1918, 1957 та 1968 рр., викликані різними антигенними підтипами (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> і H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> відповідно) [18]. Усі вони призвели до загибелі багатьох людей, хоча дві останні пандемії (1957 і 1968 рр.) виникли тоді, коли вірусологія вже мала значний арсенал засобів для боротьби з вірусними інфекціями.

Оскільки нині склалася ситуація можливого спалаху пандемії грипу, ВООЗ розробила Глобальний план підготовки усіх країн на випадок її виникнення [19], згідно з яким рекомендується у кожній країні створити необхідний резерв хіміотерапевтичних засобів, які могли б забезпечити профілактичні та лікувальні заходи у разі різкого зростання кількості захворювань на грип серед населення. Практичні заходи у цей момент повинні бути спрямовані на зменшення захворюваності, летальності та соціальної дезорганізації [19].

Не дивлячись на те, що за останні десятиріччя всесвітній фармацевтичний ринок насичувався десятками нових протівірусних препаратів, питан-





ня профілактики та терапії найбільш розповсюджених вірусних інфекцій не вирішене. Тому проблема пошуку активних хіміотерапевтичних засобів проти збудників вірусних інфекцій була і на цей час залишається актуальною і перспективною.

Розробка нових фармакологічних засобів є досить тривалим і фінансово витратним шляхом створення медикаментів. З позицій фармакоекономіки — нової сучасної фармацевтичної науки, яка оцінює співвідношення між ефективністю, безпечністю та вартістю лікарських засобів при різних схемах лікування, — виявлення противірусних властивостей у ліків, що вже використовуються за іншим призначенням, виробництво яких налагоджено, активність і побічна дія їх відома завдяки багаторічному застосуванню, є дуже перспективним і економічно виправданим напрямком [20]. Такий підхід дає можливість розширювати показання для застосування цих препаратів. Тому важливим є виявлення противірусних властивостей у різноманітних сполук, у тому числі й офіційних лікарських препаратів, що сьогодні використовуються за іншим призначенням.

Препарат унітіол, який застосовується у медичній практиці як антидот, має у своїй хімічній структурі дві активні SH-групи і є активним відновником дисульфідних зв'язків. Саме тому унітіол впливає на гемаглютинін вірусу грипу: порушуючи дисульфідні зв'язки між його субодинамиціями він гальмує найбільш ранні стадії репродукції за рахунок втручання в процеси взаємодії вірусу з мембраною клітини-хазяїна [21]. У наших дослідженнях, проведених раніше, виявлена противірусна дія препарату унітіол щодо вірусів грипу людини як серотипу А (серопідтипів  $H_1N_1$  і  $H_3N_2$ ), так і серотипу В *in vitro*, а також при

експериментальному грипу у мишей.

Синтетичний інгібітор фібринолізу Е-амінокапронова кислота (Е-АКК) гальмує набуття віріонами інфекційної активності, обмежуючи протеолітичне розщеплення попередника НА на НА-1 і НА-2. Гальмуючи процеси протеолітичного процесингу віріонів вірусу грипу, вона знижує врожай інфекційного вірусу грипу, запобігає проникненню віріонів у клітину і таким чином впливає на процеси репродукції вірусу в клітинах організму [22]. Нашими попередніми дослідженнями була показана противірусна дія Е-АКК відносно вірусів грипу людини як серотипу А (серопідтипів  $H_1N_1$  і  $H_3N_2$ ), так і серотипу В *in vitro* на культурі тканини хоріон-алантоїсної оболонки (ХАО), а також при моделюванні експериментального грипу в мишей та у клініці [23].

Тому ми вважали за доцільне дослідити противірусну дію унітіолу та Е-АКК щодо вірусів грипу птахів на культурі тканини ХАО. Вивчення цього питання є надзвичайно актуальним на цей час.

#### Матеріали та методи дослідження

Тканинні культури: фрагменти ХАО 11-14-добових курячих ембріонів.

Віруси: штами вірусів пташиного грипу з антигенними формулами  $H_5N_3$  і  $H_7N_3$ .

Препарати: амінокапронова кислота виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Харків; унітіол виробництва ІСН «Октябрь» (Санкт-Петербург, Російська Федерація).

Ефективність противірусної дії препаратів щодо вірусів пташиного грипу *in vitro* досліджували, використовуючи культуру ХАО 11-14-добових курячих ембріонів [24].

Розрахунок  $TID_{50}$  в експериментах *in vitro* проводили за методом Кербера в модифі-

кації Ашмаріна [25]. Статистичну значущість антивірусної дії препаратів *in vitro* визначали за непараметричним критерієм знаків для пов'язаних виборок (Р за К. З.) [26]. У разі, коли очікуваний результат спостерігався у п'яти випадках з п'яти пар дослідів, він вважався статистично значущим.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Вплив досліджуваних препаратів на репродукцію вірусів грипу вивчали, розчинюючи їх у глюкозо-желатиновому підтримуючому середовищі. Вірусвмісну рідину, з попередньо визначеним інфекційним титром, розводили на глюкозо-желатиновому середовищі, що містило (дослід) або не містило препарат (контроль). При цьому вміст інфекційного вірусу був не нижче 100  $TID_{50}$ . Середовище з різними розведеннями вірусу додавали до фрагментів ХАО, прикріпленої до шкаралупи та розміщеної в ямках полістиролових панелей. Після термостатування протягом 24 год при 37 °С контрольні та дослідні зразки окремо поєднувалися, і в них визначали титр інфекційного вірусу, тобто десятикратними розведеннями цих зразків інфікували фрагменти ХАО, а після 48 год термостатування при 37 °С визначали титр вірусу за результатами реакції гемаглютинації (РГА). З кожним із штамів вірусів і кожною концентрацією препаратів проведено по п'ять окремих парних дослідів.

Вивчення впливу Е-АКК на репродукцію вірусів грипу птахів з антигенними формулами  $H_5N_3$  і  $H_7N_3$  *in vitro* показало, що віруси пташиного грипу є чутливими до неї, при цьому більш чутливим є вірус  $H_5N_3$ . Препарат у концентрації 10 мг/мл впливав на репродукцію цих вірусів, але його дія не була регулярною. У концентраціях 30, 20 і 15 мг/мл Е-АКК гальмувала репродукцію віру-





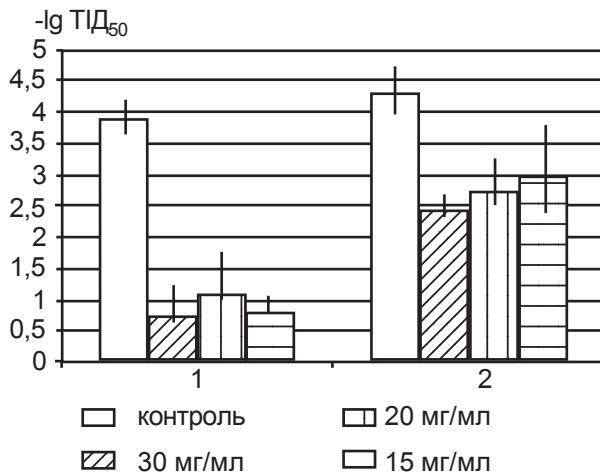


Рис. 1. Вплив Е-АКК на репродукцію вірусів грипу птахів у культурі тканини ХАО

Примітка. На рис. 1 і 2: штами вірусу грипу птахів: 1 — H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>; 2 — H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>.

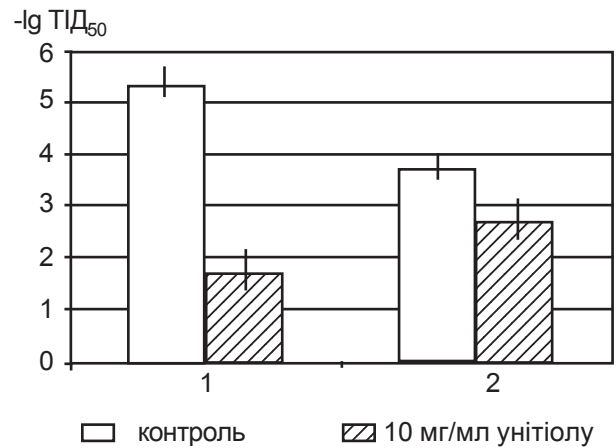


Рис. 2. Вплив унітіолу на репродукцію вірусів грипу птахів у культурі тканини ХАО

су H<sub>5</sub>N<sub>3</sub> на 3,15; 2,82; 3,07 lg TID<sub>50</sub> відповідно (рис. 1), а H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> на 1,88; 1,5; 1,2 lg TID<sub>50</sub> відповідно (рис. 1).

Унітіол у концентрації 10 мг/мл на культурі клітин ХАО гальмував репродукцію вірусів грипу птахів H<sub>5</sub>N<sub>3</sub> та H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> на 3,6 і 1,0 lg TID<sub>50</sub> відповідно (рис. 2). Це свідчить, що вірус із гемаглютиніном H<sub>5</sub> був більш чутливим і до цього препарату. У концентрації 1 мг/мл унітіол не спричиняв регулярного гальмування репродукції вірусів грипу птахів *in vitro*. На рисунках наведені розрахунки середніх арифметичних та середніх помилок.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження підтвердили наші припущення про наявність противірусних властивостей у офіційних препаратів Е-АКК та унітіолу щодо вірусів пташиного грипу серопідтипів H<sub>5</sub>N<sub>3</sub> і H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>. Враховуючи результати наших досліджень, проведених раніше [21; 23], та зважаючи на механізми дії Е-АКК (гальмування протеолітичного процесингу гемаглютиніну) й унітіолу (структурні порушення цього глікопротеїду), можна розраховувати на ефективність цих препаратів *in vivo*.

## Висновки

Встановлена чутливість вірусів грипу птахів з гемаглюти-

нінами H<sub>5</sub> і H<sub>7</sub> до офіційних препаратів унітіолу й Е-АКК. Отримані результати свідчать про доцільність застосування Е-амінокапронової кислоти та унітіолу у боротьбі з пташиним грипом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. World health Report 1996: Fighting disease, fostering development. — Geneva, 1996.
2. World health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. — Geneva, 2002.
3. Whitley R. J., Hayden F. G., Reisinger K. S. Oral oseltamivir treatment in children // *Ped. Inf. Dis.* — 2001. — N 2. — P. 127-133.
4. Burk R. F., Schaffner W., Koenig M. G. Severe influenza virus pneumonia in the pandemic of 1968-1969 // *Arch. Intern. Med.* — 1971. — N 127. — P. 1122-1128.
5. Групп остается непредсказуемой инфекцией / Д. К. Львов, А. Н. Слепушкин, С. С. Ямникова, Е. И. Бурцева // *Вопр. вирусол.* — 1998. — № 3. — С. 141-144.
6. de Jong J. C., Paccaud M. F., DeRonde-Verloop F. M. Isolation of swine-like influenza A(H1N1) viruses from man in Switzerland and the Netherlands // *Ann. Inst. Pasteur. // Virol.* — 1988. — N 139. — P. 429-437.
7. Claas E. C., Jawaoka Y., de Jong J. C. Infection of Children with Avian-Human Reassortant Influenza virus from pigs in Europe // *Virology.* — 1994. — N 204. — P. 453-457.
8. Webster D., Hulse D. J. Microbial adaptation and change: avian influenza // *Res. Sci. Tech.* — 2004. — Vol. 23, N 2. — P. 453-465.

9. Evolution and ecology of influenza A viruses / R. G. Webster, W. J. Bean, O. T. Gorman et al. // *Microbiol. Rev.* — 1992. — N 56. — P. 152-179.

10. Alexander D. J. A review of avian influenza in different bird species // *Vet. Microbiol.* — 2000. — N 74. — P. 3-13.

11. Tang X., Tian G., Zhou K. Y. Isolation and characterization of prevalent strain of avian influenza viruses in China // *Chin. J. Anim. Poul. Inf. Dis.* — 1998. — N 20. — P. 1-5.

12. Generation and evaluation of a high-growth reassortant H9N2 influenza A virus as a pandemic vaccine candidate / H. Chen, K. Subbarao, D. Swayne et al. // *Vaccine.* — 2003. — N 21. — P. 1974-1979.

13. Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks / K. M. Sturm-Ramirez, T. Ellis, B. Bousfield et al. // *J. Virol.* — 2004. — N 78. — P. 4892-4901.

14. Avian influenza and human health. Report by the WHO secretariat at EB114/6. — Geneva, 2004. — 5 p.

15. Shortridge K. F. Pandemic influenza: a zoonosis? // *Seminar Respir. Infect.* — 1992. — N 7. — P. 11-12.

16. A pandemic warning? / J. C. de Jong, E. C. Claas, A. D. Osterhaus et al. // *Nature.* — 1997. — N 389. — P. 554.

17. Kuznetsov O. K. Basic assertions on emergence of influenza viruses with pandemic potential / Measures for preventions of their occurrence. Strengthening influenza pandemic preparedness through civil-military cooperation / J. Neville and O. I. Kiselev (Eds.). — 2005. — P. 152-156.



18. Kilbourne E. Influenza Pandemic of the 20<sup>th</sup> Century // Emerging Inf. Dis. — 2006. — Vol. 12, N 1. — P. 9-14.

19. Weekly epidemiological record. — 2000. — Vol. 75, N 35. — P. 281-288.

20. Заліська О. М. Фармакоеконіка. Фармакоеконічний аналіз «вартість — ефективність» // Фармацевть-практик. — 2003. — № 4. — С. 38-39.

21. Протигрипозні властивості унітіолу / Т. Л. Грідіна, В. П. Лозицький, А. С. Федчук, Ю. А. Бощенко

// Одес. мед. журнал. — 2005. — № 1 (87). — С. 4-7.

22. Участие системы протеолиза в реализации вирулентности вируса гриппа и развитии инфекционного процесса. Антивирусное действие ингибиторов протеаз / В. П. Лозицкий, А. С. Федчук, Л. Е. Пузис и др. // Вопр. вирусол. — 1987. — Т. 32. — С. 413-419.

23. Lozitsky V. P. Anti-infectious actions of proteolysis inhibitor E-aminopropionic acid (E-ACA) // Вісник Вінниц. нац. мед. ун-ту. — 2004. — № 8 (2). — С. 434-437.

24. Мальцева А. И., Аграновская В. Е., Шварцман Я. С. Репродукция вирусов гриппа в культуре ткани хорион-аллантаической оболочки куриных эмбрионов, прикрепленной к скорлупе // Лаб. дело. — 1973. — № 11. — С. 689-690.

25. Ашмарин И. П. Вычисление  $ED_{50}$  при малом числе подопытных животных // Журн. микробиол. — 1959. — № 2. — С. 102-108.

26. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина, 1973. — 142 с.

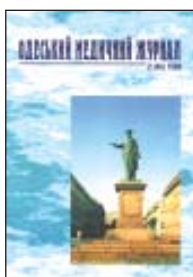
*Передплачуйте  
і читайте*

## 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 612.43/45.014.481

Є. М. Горбань, Н. В. Топольнікова

## АДРЕНЕРГІЧНА І ХОЛІНЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ТА ІНСУЛОГЕННОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ У РАННІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ОПРОМІНЕННЯ

Інститут геронтології АМН України, Київ

Нині накопичені дані про те, що дія іонізуючого опромінення (ІО) на організм призводить до порушень нейрогуморальної регуляції функцій, що спричиняють звуження діапазону адаптаційно-приспосувальних реакцій опроміненого організму [4; 5; 7].

Істотну роль у зниженні адаптаційних можливостей опроміненого організму відіграє зміна співвідношення рівнів антагоністично діючих гормонів — глюкокортикоїдів та інсуліну (Інс) [9; 11], оскільки за напрямком дії на рівень глюкози в крові Інс є гіпоглікемічним гормоном, тимчасом як глюкокортикоїди характеризуються як гіперглікемічні гормони [18].

Провідним контуром гуморальної регуляції залоз внутрішньої секреції є вісь гіпоталамус-гіпофіз-периферична залоза [15]. Разом із тим ендокринні залози перебувають і під прямим нервовим контролем [2].

Аналіз даних літератури свідчить, що адренергічні та холінергічні нервові впливи здатні істотно модулювати про-

цеси гормоноутворення і секреції у корі надниркових залоз (НЗ) та в підшлунковій залозі (ПЗ), реактивність цих залоз на дію специфічних тропних гормонів [1–3].

Старіння супроводжується змінами співвідношення внеску нервового та гуморального компонентів регуляції функцій, які полягають в ослабленні нервового контролю [14; 16; 17]. Можна припустити, що зазначені вікові зміни механізмів регуляції можуть чинити істотний вплив на реакцію залоз внутрішньої секреції старих тварин за умов дії ІО, особливості впливу якого на нейрогуморальну регуляцію функцій залоз внутрішньої секреції при старінні дотепер досліджені недостатньо.

**Мета** даної роботи — дослідити роль внесків адренергічного та холінергічного компонентів нервової регуляції глюкокортикоїдної функції кори НЗ та інсулогенної функції ПЗ у тварин різного віку в умовах дії одноразового опромінення.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на дорослих (6 міс) та старих (21 міс) щурах-самцях лінії Вістар. Роль адренергічного та холінергічного компонентів нервової регуляції функцій ендокринних залоз досліджена в умовах дворазового щодобового внутрішньочеревного введення протягом трьох діб анаприліну (Харківська фармацевтична фірма «Здоровье», Україна) дозою 10 мг на 1 кг маси тіла тварини (з метою селективного виключення  $\beta$ -адренергічного компонента регуляції) або атропіну (Дослідний завод ДНЦЛЗ, Україна) дозою 10 мг на 1 кг маси тіла тварини (для забезпечення блокади М-холінореактивних структур). Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин за тією ж схемою. Наступної доби після останньої ін'єкції блокатора тварин одноразово опромінювали дозою 4 Гр. Опромінювання здійснювали за допомогою апарата «РУМ-17». Умови



рентгенівського опромінення (R-опромінення): напруга на трубці — 180 кВ; сила струму — 14 мА; фільтр —  $\text{Cu}$  0,5 мм +  $\text{Al}$  1,0 мм; потужність дози — 1 сГр/с, фокусна відстань — 45 см; час опромінення — 6 хв 40 с.

Тварин досліджували через 1 год після опромінення, оскільки за даними літератури та наших досліджень у цей період спостерігається реакція кори НЗ на вплив одноразового опромінення в сублетальних і летальних дозах у вигляді підвищення інтенсивності секреції глюкокортикоїдів [6; 12].

Згідно з даними літературними і результатами наших попередніх досліджень через 1 год після опромінення в сублетальній дозі рівень глюкокортикоїдів у крові не змінювався, а інтенсивність їх секреції ізольованими НЗ підвищувалася [6; 12]. Це можна пояснити підвищенням стероїд-метаболізуючої активності печінки у відповідь на вплив одноразового опромінення в діапазоні сублетальних доз [10]. Тому ми досліджували базальну (не стимульовану АКТГ) секрецію 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) ізольованими НЗ.

Дослідження глюкокортикоїдної функції ізольованих НЗ здійснювали за допомогою методу непроточної інкубації. Після декапітації тварин і вилучення НЗ, кожну з них розрізали навпіл, обидві половинки однієї НЗ фіксували на пластмасовій підкладці й вміщували кожну НЗ в окрему скляну камеру. Інкубацію проводили при температурі 37 °С. Використовували розчин Кребса — Хенселейта, збалансований за складом для інкубації НЗ (у мілімолях на літр):  $\text{NaCl}$  — 118,0;  $\text{KCl}$  — 4,7;  $\text{CaCl}_2$  — 2,56;  $\text{MgCl}_2$  — 1,13;  $\text{NaHCO}_3$  — 25,0;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  — 1,15; глюкоза — 5,55;  $\text{pH} = 7,3\text{--}7,4$  [19]. Розчин аерували постійним пропусканням через нього газової

суміші, яка містила 95 %  $\text{O}_2$  і 5 %  $\text{CO}_2$ . Інкубація НЗ тривала 2 год. Середовище (об'єм — 5,0 мл) замінювали кожні 30 хв.

Концентрацію 11-ОКС в інкубаційному середовищі визначали флюориметричним методом [13], використовуючи як стандарт кристалічний кортикостерон фірми Serva.

Оскільки дані літератури щодо змін метаболізму Інс у ранні терміни після опромінення представлені недостатньо, ми визначали рівень Інс у крові (радіоімунологічним методом [13]) та концентрацію глюкози у крові (глюкооксидазним методом [8]).

### Результати дослідження та їх обговорення

Через 1 год після одноразового R-опромінення дозою 4 Гр спостерігалася реакція ко-

ри НЗ дорослих щурів на дію ІО: підвищувалась інтенсивність секреції 11-ОКС ізольованими НЗ на першій годині інкубації у півтора разу, на другій — на 89,4 % (табл. 1).

Ці результати збігаються з даними літератури. В досліджах на щурах після R-опромінення дозою 6,6 Гр при використанні методу інкубації *in vitro* зрізів НЗ виявлено посилення синтетичної активності [12]. Через 2,5 год після R-опромінення секреція кортикостероїдів підвищувалась удвічі. Двофазне підвищення секреторної активності НЗ було виявлено у щурів після опромінення дозою 8 Гр.

Встановлено, що у дорослих щурів через 1 год після одноразового R-опромінення дозою 4 Гр одночасно з підвищенням інтенсивності секреції

Таблиця 1

Базальна погодинна секреція 11-ОКС ізольованими НЗ дорослих і старих опромінених щурів (D=4 Гр), оброблених анаприліном або атропіном, мкмоль/(кг·год)

Групи тварин	Дорослі		Старі	
	За першу годину інкубації	За другу годину інкубації	За першу годину інкубації	За другу годину інкубації
Контроль, n=10	93,7±14,2	48,2±7,3	81,5±9,5 P <sub>1</sub> >0,05	37,6±6,6 P <sub>1</sub> >0,05
R-опромінення, n=8	185,5±20,2 P <sub>2</sub> <0,05	91,3±9,8 P <sub>2</sub> <0,05	87,1±8,2 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05	32,7±7,6 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05
Анаприлін, n=8	112,5±15,4 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,05	47,3±9,5 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,05	98,1±8,7 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	42,7±7,5 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05
Анаприлін + R-опромінення, n=8	118,9±4,4 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>4</sub> >0,05	55,9±7,3 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>4</sub> >0,05	82,7±10,7 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>4</sub> >0,05	38,5±8,2 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>4</sub> >0,05
Атропін, n=8	231,2±10,0 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> >0,05	103,4±5,5 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> >0,05	82,1±17,1 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	35,9±9,7 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05
Атропін + R-опромінення, n=8	260,9±2,6 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>5</sub> >0,05	123,1±7,3 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>5</sub> >0,05	99,7±9,2 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>5</sub> >0,05	48,5±10,7 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>5</sub> >0,05

Примітка. У табл. 1 і 2: P<sub>1</sub> — вірогідність відмінностей порівняно з дорослими щурами; P<sub>2</sub> — порівняно з контролем; P<sub>3</sub> — порівняно з R-опроміненням; P<sub>4</sub> — порівняно з анаприліном; P<sub>5</sub> — порівняно з атропіном.





Рівні інсуліну і глюкози в крові дорослих і старих опромінених щурів (D = 4 Гр), оброблених анаприліном або атропіном

Групи тварин	Інсулін, пкмоль/л		Глюкоза, ммоль/л	
	Дорослі	Старі	Дорослі	Старі
Контроль, n=10	60,7±5,4	71,8±5,6 P <sub>1</sub> >0,05	5,75±0,20	5,36±0,52 P <sub>1</sub> >0,05
R-опромінення, n=8	192,3±34,7 P <sub>2</sub> <0,05	73,8±7,8 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05	6,05±0,54 P <sub>2</sub> >0,05	5,57±0,48 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05
Анаприлін, n=8	58,9±4,0 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,05	92,7±11,7 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	6,23±0,56 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	5,48±0,18 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05
Анаприлін + R-опромінення, n=8	69,2±8,4 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>4</sub> >0,05	102,4±6,7 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>4</sub> >0,05	6,60±0,56 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>4</sub> >0,05	5,67±0,61 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>4</sub> >0,05
Атропін, n=8	126,6±20,7 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> >0,05	71,2±9,3 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	6,31±0,57 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	5,61±0,11 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05
Атропін + R-опромінення, n=8	86,6±10,7 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>5</sub> >0,05	83,1±10,6 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>5</sub> >0,05	6,80±0,88 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>5</sub> >0,05	5,78±0,79 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>5</sub> >0,05

11-ОКС ізольованими НЗ спостерігалось підвищення рівня Інс в крові (табл. 2).

За даними літератури, у перші години після опромінення концентрація Інс у крові підвищувалась зразу ж після гіперкортизолемії [9]. У досліджах на щурах, мишах і собаках, підданих загальному летальному R-опроміненню в діапазоні поглинутих доз від 9 до 15 Гр, показано, що в перші години після опромінення концентрація імунореактивного Інс в крові підвищувалась зразу ж після гіперкортизолемії [11].

Дослідження базальної секреції 11-ОКС ізольованими НЗ старих щурів, опромінених дозою 4 Гр, не виявило вірогідних відмінностей порівняно з контролем ні на першій, ні на другій годині експерименту (див. табл. 1).

Це може пояснюватися тим, що у старих тварин первинна реакція на опромінення, можливо, розвивається повільніше, ніж у дорослих, опроміненіх тією ж дозою. Так, за даними літератури, при опроміненні старих щурів у діапазоні доз від 3 до 9 Гр спостерігається більш повільний розвиток ранньої реакції [12]. Через 30 хв і 1 год після опромінення концентрація кортикостероїдів у них не змінювалася, на відміну від статевозрілих щурів.

У старих опромінених тварин не виявлено вірогідних змін рівня Інс порівняно з контролем (див. табл. 2).

Результати наших досліджень свідчать, що рівні глюкози в крові щурів обох вікових груп через 1 год після R-опромінення зазначеними дозами не відрізнялися від показників у контрольних групах (див. табл. 2). Можна припустити, що стабілізація рівня глюкози у крові дорослих тварин досягається завдяки додатковій стимуляції секреції Інс, що компенсує гіперглікемічну дію підвищеної концентрації глюкортикоїдів.

Таким чином, нами були виявлені вікові зміни глюкортикоїдної функції кори НЗ та інсулогенної функції підшлункової залози у перші години після одноразового опромінення. У старих щурів, на відміну від дорослих, не змінювалася інтенсивність секреції 11-ОКС ізольованими НЗ і рівень Інс у крові через 1 год після одноразового R-опромінення сублетальною дозою.

Стероїдогенна функція НЗ та інсулогенна функція ПЗ контролюються адренергічними механізмами, які реалізуються як на рівні периферичних залоз, тобто НЗ і ПЗ, так і на гіпоталамо-гіпофізарному рівні [2].

Дослідження засвідчило, що хронічне введення тваринам блокатора β-адренореактивних структур анаприліну не викликало вірогідних змін інтенсивності секреції 11-ОКС ізольованими НЗ і рівнів Інс та глюкози у крові тварин обох вікових груп (див. табл. 1 і 2).

Введення блокатора β-адренореактивних структур — анаприліну перед одноразовим R-опроміненням у зазначеній дозі запобігало розвитку первинної реакції кори НЗ і ПЗ у дорослих щурів. Так, у групі дорослих опромінених тварин, яким попередньо вводили анаприлін, інтенсивність секреції 11-ОКС ізольованими НЗ і рівень Інс у крові не відрізнялися від відповідних показників у контролі, а порівняно з групою тварин, підданих лише опроміненню, спостерігалось вірогідне зниження інтенсивності секреції 11-ОКС ізольованими НЗ і рівня Інс у крові (див. табл. 1 і 2).

Уведення старим тваринам анаприліну перед одноразовим R-опроміненням дозою 4 Гр не змінювало інтенсивність секреції 11-ОКС ізольованими НЗ порівняно з контролем (див. табл. 1).

Отже, у дорослих тварин, на відміну від старих, внесок адренергічного компонента ре-



гуляції глюкокортикоїдної функції НЗ та інсулогенної функції ПЗ у розвиток первинної реакції організму на одноразовий вплив ІО у сублетальній дозі полягає у забезпеченні активності зазначених функцій.

Становить інтерес той факт, що опромінення на фоні введення анаприліну призводило до підвищення рівня Інс у крові старих щурів порівняно з контролем і групою щурів, підданих опроміненню без попереднього введення анаприліну, і вірогідно не змінювало зазначений показник порівняно з групою щурів, яким вводили анаприлін (див. табл. 2), тобто анаприлін, який широко застосовується в клінічній практиці (а, можливо, і інші блокатори β-адренореактивних структур), може здійснювати істотний, залежний від віку вплив на інсулогенну функцію ПЗ за умов дії ІО.

Важливу роль у регуляції секреції глюкокортикоїдів та Інс, разом із адренергічним, відіграє холінергічний компонент нервової регуляції [2].

Хронічне введення атропіну призводило до різкої активації секреції 11-ОКС ізольованими НЗ дорослих тварин, не впливаючи істотно на інтенсивність секреції ізольованими НЗ старих тварин (див. табл. 1).

Результати дослідів із хронічним введенням тваринам атропіну свідчать, що у старих щурів роль парасимпатичних нервових впливів, опосередкованих М-холінергічними механізмами, в регуляції функціональної активності кори НЗ знижена порівняно з дорослими.

Введення атропіну впродовж трьох діб призводило до підвищення рівня Інс у крові дорослих тварин і не змінювало його у старих щурів (див. табл. 2).

Таким чином, результати досліджень дозволяють дійти висновку, що при старінні спостерігається зниження внеску М-холінергічного компонента

регуляції глюкокортикоїдної функції НЗ та інсулогенної функції ПЗ.

Концентрація глюкози у крові тварин обох вікових груп, яким вводили атропін, не змінювалася порівняно з контролем.

Введення атропіну впродовж трьох діб перед опроміненням підвищувало інтенсивність базальної секреції 11-ОКС ізольованими НЗ дорослих щурів на першій годині інкубації більш ніж на 40 %, на другій — на 35 % порівняно з групою щурів, підданих лише опроміненню. Концентрація Інс в крові дорослих опромінених тварин, яким попередньо вводили атропін, підвищувалася на 43 % порівняно з контролем, але була вірогідно нижчою, ніж у групі тварин, підданих впливу лише опромінення.

У старих щурів хронічне введення атропіну впродовж 3 діб перед опроміненням не змінювало секреторної активності кори НЗ і рівня Інс в крові як порівняно з контролем, так і з групами тварин, яким надавали впливу лише опромінення або введення атропіну.

Концентрація глюкози в крові опромінених щурів обох вікових груп, яким попередньо вводили атропін, не змінювалася порівняно з контролем.

Отже, виявлено вікові відмінності глюкокортикоїдної функції кори НЗ та інсулогенної функції ПЗ у перші години після одноразового опромінення. Встановлені вікові особливості внеску β-адренергічного компонента нервової регуляції глюкокортикоїдної функції НЗ та інсулогенної функції ПЗ у ранні терміни після одноразового опромінення сублетальною дозою: він не впливає істотно на базальну секрецію 11-ОКС ізольованими НЗ, а також інсулогенну функцію ПЗ тварин обох вікових груп і бере участь в активації зазначених функцій за умов опромінення у дорослих тварин. При старінні відбувається ос-

лаблення М-холінергічного компонента регуляції глюкокортикоїдної функції НЗ. Холінергічний компонент нервової регуляції у дорослих щурів забезпечує тонічний інгібуючий вплив на базальну секрецію глюкокортикоїдів та інсулогенну функцію ПЗ і зберігається за умов одноразового опромінення сублетальною дозою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. — М.: Медицина, 1988. — 253 с.
2. Ажила Я. И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. — М.: Наука, 1981. — 503 с.
3. Горбань Е. Н. Мембранные механизмы регуляции функций эндокринных желез при старении: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1991. — 39 с.
4. Горбань Е. М. Эндокринная система в условиях действия низких доз ионизирующего опромещения // Укр. радіол. журнал. — 1996. — Т. 4, вип.1. — С. 96-103.
5. Горбань Е. Н., Барабой В. А. Эндокринные механизмы радиационного стресса // Арх. клин. экспер. мед. — 1999. — Т. 8, № 2. — С. 210-215.
6. Горбань Е. М., Топольнікова Н. В. Влияние одноразового икс-опромещения на глюкокортикоидную функцию надпочечников взрослых и старых щуров // Укр. радіол. журнал. — 2001. — Т. 9, вип. 3. — С. 295-297.
7. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. — М.: Медицина, 1993. — 208 с.
8. Коаб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия. — Минск: Беларусь, 1976. — 311 с.
9. Коваленко А. Н. Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. — К.: Иван Федоров, 1998. — С. 92-99.
10. Лицкевич Л. А. Сопряженность противонаправленных изменений стероидсекретирующей активности надпочечников и стероидметаболизирующей активности печени крыс при рентгеновском облучении // Рад. биология. Радиозоология. — 1995. — Т. 35, № 2. — С. 274-280.
11. Мизина Т. Ю. Соотношение уровней глюкокортикоидов и инсулина в крови облученных животных // Радиобиология. — 1990. — Т. 30, № 4. — С. 487-490.



12. Мороз Б. Б., Кендыш И. Н. Радиобиологический эффект и эндокринные факторы. — М.: Атомиздат, 1975. — 228 с.

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

14. Фролькис В. В., Горбань Е. Н., Мороз Е. В. Нервная регуляция функций эндокринных желез в старости // ДАН СССР. — 1989. — Т. 306, № 6. — С. 1507-1511.

15. Биохимия гормонов и гормональная регуляция / Н. А. Юдаев, С. А. Афиногенова, А. А. Булатов и др. — М.: Наука, 1976. — 380 с.

16. Frolkis V. V. Neurohumoral mechanisms of aging // Challenges in aging / Eds.: M. Bergener, M. Ermini, H. B. Stahelin. — London ets.: Academic Press, 1990. — P. 109-149.

17. Frolkis V. V., Gorban E. N., Moroz E. V. Peculiarities of neural regulation of the thyroid, adrenocortical

and testicular function in old age // Mech. Age. Dev. — 1990. — Vol. 51, N 1. — P. 89-99.

18. Gerich J. E. Glucose conterregulation and its impact on diabetes mellitus // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 12. — P. 1608-1617.

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

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна

## ТКАНИННЕ ДИХАННЯ І ОКИСНЮВАЛЬНЕ ФОСФОРИЛУВАННЯ У МІТОХОНДРІЯХ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ ТА ЇЇ МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ

Одеський державний медичний університет,  
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Мітохондрії відіграють провідну роль в утворенні енергії у клітині та в організмі в цілому [1]. Набуті або успадковані мутації мітохондріальної ДНК призводять до пригнічення тканинного дихання, що супроводжується зменшенням синтезу АТФ, утворенням вільних радикалів, порушенням транспорту кальцію. Ці зміни, в свою чергу, ініціюють пероксидацію мітохондріальної ДНК, інших білків і ліпідів, що призводить до порушення проникності мітохондріальних мембран, зміни функції іонних каналів, і, врешті, до апоптозу [2]. Останнім часом багатьма дослідниками показано, що порушення функції мітохондрій призводить до нейро- і кардіодегенеративних процесів, наслідком яких є розвиток паркінсонізму, хвороби Альцгеймера, різних міокардіопатій. Водночас мітохондрії — це важлива мішень для дії лікарських засобів (ЛЗ), які можуть впли-

вати на морфофункціональний стан мітохондрій безпосередньо або опосередковано через інші клітинні й субклітинні структури. Органи, що характеризуються найактивнішим метаболізмом, наприклад скелетні м'язи, серце, печінка і мозок, містять найбільше мітохондрій, тому вони частіше схильні до патологічних процесів, а їх мітохондрії найбільш сприйнятливі до ЛЗ, що мають певну тропність.

Життєва роль мітохондрій полягає в постійному інтенсивному обміні іонів і метаболітів між цитозолем і мітохондрією завдяки функціонуванню їх зовнішньої та внутрішньої мембран [3–6]. Зовнішня мембрана функціонально проникна тільки для полярних молекул розміром до 5 кДа, а внутрішня — тільки для деяких речовин, зокрема  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $NH_3$ . Інші гідрофільні метаболіти та неорганічні іони можуть проникати через мембрану тільки

завдяки функції іонних каналів і білкових носіїв. Серед останніх особлива роль відводиться носіям фосфату ( $P_i$ ) — аденіловим нуклеотидам АДФ і АТФ та дихальним субстанціям — моно-, ді- та трикарбоксилатам. Усі вони діють у «човниковому» варіанті, тобто АДФ обмінюється на АТФ,  $P_i$  — на  $OH^-$ , декарбоксирований аніон на аніон  $P_i$  тощо [7–9]. Від 80 до 90 % енергії, яка генерується в мітохондріях, утворюється в результаті окиснювального фосфорилування. Дихальний ланцюг мітохондрій розташований у внутрішній мембрані. Вона представлена ензимами, низькомолекулярними інтермедіаторами (коензимами), які переносять атоми водню або їх електрони з дихальної субстанції до молекулярного кисню по дихальному ланцюгу.

Розрізняють 3 каскади піка спряження тканинного дихання й окиснювального фосфо-





рилування, де енергія редокс-системи витрачається на синтез аденілових нуклеотидів. Електрохімічно сформований градієнт протонів є детермінуючим фактором  $\Delta P$  для зворотного захоплення потоку протонів й активації комплексу АТФ-синтаз [10–13]. Таким чином, мітохондрія — це унікальна субклітинна структура, де, з одного боку, сконцентровані процеси тканинного дихання й окиснювального фосфорилування, а з другого — концентрація трансмембранного електричного потенціалу до 180 мВ, що націлює відповідні ЛЗ на мітохондрії.

**Метою** роботи було вивчення процесів тканинного дихання й окиснювального фосфорилування в мітохондріях серця при експериментальній міокардіодистрофії та їх корекції за допомогою нової біологічно активної речовини (БАР) — МІГУ-6 (гермакорду) — магній-оксидетилідендифосфонатогерманату.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на 160 білих щурах лінії Вістар масою 200–220 г, які знаходились у стандартних умовах віварію. Дослідні тварини були поділені на 16 груп, по 10 тварин у кожній. Окрім контролю, у 3 групах тварин вивчали зміни досліджуваних показників при розвитку міокардіодистрофії; у 4 групах — післядію, тобто їх довільне відновлення; у 8 групах — профілактичну та лікувальну дію МІГУ-6.

Міокардіодистрофію спричинювали підшкірним введенням ізадрину (100 мг/кг маси) протягом 7 діб і приєднанням (через 1 год після введення ізадрину) фізичного навантаження у тредбані ( $d=100$  см, швидкість — 12 об/хв, час — 1 год), вона верифікувалась електрофізіологічними, біохімічними й морфологічними методами. Виділення мітохондрій із серцевого м'яза та їх очи-

щення проводили загальновідомими методами диференційованого центрифугування та сукцинатдегідрогеназної реакції [14]. Досліджувану сполуку вводили внутрішньочеревинно з профілактичною метою (за 1 год до введення ізадрину) протягом усього експерименту (7 діб) і з лікувальною (після завершення моделювання міокардіодистрофії) дозами 1/10 (37 мг/кг) і 1/20 (18,5 мг/кг) ЛД<sub>50</sub>.

Інтенсивність поглинання кисню мітохондріями серця щурів визначали манометричним методом із використанням апарату Варбурга [15; 16]. Принцип методу полягає у тому, що поглинання  $O_2$  у замкнутій системі призводить до зміни тиску, що позначається на рівні манометричної рідини. Визначення об'єму кожної посудини Варбурга та ділянки манометра проводили ртутним методом [17]. Інтенсивність поглинання кисню розраховується за формулою:

$$\Delta O = \frac{K \cdot (h_1 + h_2) \cdot 5}{22,4},$$

де  $K$  — константа посудини (для кожної розраховується індивідуально);  $h_1$  — показник манометра;  $h_2$  — поправка до термобарометра; 5 — коефіцієнт перерахунку на 100 мг мітохондрій; 22,4 мм<sup>3</sup> — відповідає 2 мкат кисню.

Зменшення неорганічного фосфору ( $P_i$ ) у пробах визначали за методом [18] у модифікації [19]. Вміст  $P_i$  вивчали до і після інкубації проб, які використовувалися для визначення  $\Delta O$ . Різниця вмісту  $P_i$  між контрольними й дослідними пробами дорівнювала його зменшенню за час інкубації. Для розрахунку  $P_i$  у пробах будували калібрувальну криву за стандартним розчином фосфорнокислого калію. Кількість поглинутого кисню ( $\Delta O$ ) та зв'язаного неорганічного фосфору ( $\Delta P$ ) виражали у мікроатомах (мкат) і розраховували на 100 мг мітохондрій за час

інкубації (1 год). За одержаними величинами обчислювали коефіцієнт співвідношення  $P : O$ , який відповідає ступеню спряження окиснення та фосфорилування. Результати дослідження обробляли на комп'ютері IBM із використанням програм "Statgraf".

### Результати дослідження та їх обговорення

У нормі у щурів тканинне дихання мітохондрій серцевого м'яза ( $\Delta O$ ) становило ( $29,63 \pm 0,95$ ) мкат, а утилізація  $P_i$  ( $\Delta P$ ) — ( $15,25 \pm 0,65$ ) мкат на 100 мг мітохондрій за 1 год (табл. 1), тобто співвідношення  $P : O$  становило близько 2 ( $1,940 \pm 0,031$ ). Це свідчить про спряженість процесів, а також про те, що інтенсивність окиснювального фосфорилування проходить удвічі інтенсивніше, ніж тканинне дихання. На 3-тю добу розвитку міокардіодистрофії як компенсаторної реакції, яка, до речі, спостерігається й у клінічних умовах,  $\Delta P$  вірогідно збільшилася (на 15,2%), а  $\Delta O$  — на 17,0%. Втім, активація тканинного дихання та окиснювального фосфорилування, при цьому, не порушила спряженості цих процесів ( $P : O = 1,91$  при 1,94 у контролі), тобто цей процес був компенсованим. Подальша дія ушкоджуючих факторів (на 5-ту добу) призвела до суттєвого пригнічення окиснювального фосфорилування (на 26,4%,  $P < 0,05$ ), що не могло не позначитися на синтезі макроергічних фосфатів (аденілових нуклеотидів). Проте тканинне дихання залишалось стабільним й нічим не відрізнялося від контролю, хоча вже простежувалась тенденція до його пригнічення.

Це не могло не відбитися на спряженості процесів, тому коефіцієнт  $P : O$  зменшився на 21,7% ( $P < 0,05$ ). Сьома доба розвитку міокардіодистрофії була піковою. Зареєстровані найбільш виразні зміни, які, до речі, збігалися з ре-





**Динаміка змін тканинного дихання,  
окиснювального фосфорилювання та їх спряження  
у мітохондріях серця при розвитку експериментальної  
міокардіодистрофії та їх довільному відновленні,  
мкат на 100 мг мітохондрій за 1 год**

Умови експерименту	Стат. показники	$\Delta P$	$\Delta O$	P : O
1. Контроль	M $\pm$ m %	29,63 $\pm$ 0,95 100,0	15,25 $\pm$ 0,65 100,0	1,940 $\pm$ 0,031 100,0
<i>Міокардіодистрофія</i>				
2. 3-тя доба розвитку	M $\pm$ m % (2-1)	34,15 $\pm$ 0,87 +15,2*	17,85 $\pm$ 0,70 +17,0*	1,910 $\pm$ 0,029 -1,5
3. 5-та доба розвитку	M $\pm$ m % (3-1)	21,80 $\pm$ 0,90 -26,4*	14,29 $\pm$ 0,42 -6,3	1,520 $\pm$ 0,025 -21,7*
4. 7-ма доба розвитку	M $\pm$ m % (4-1)	15,50 $\pm$ 0,62 -47,7*	11,42 $\pm$ 0,60 -25,1*	1,350 $\pm$ 0,017 -30,4*
<i>Післядія</i>				
5. 7-ма доба	M $\pm$ m % (5-1)	18,94 $\pm$ 0,29 -36,1*	12,67 $\pm$ 0,71 -16,9*	1,490 $\pm$ 0,015 -23,2*
6. 10-та доба	M $\pm$ m % (6-1)	21,63 $\pm$ 0,65 -27,0*	13,24 $\pm$ 0,43 -13,2	1,630 $\pm$ 0,019 -16,0*
7. 12-та доба	M $\pm$ m % (7-1)	25,57 $\pm$ 0,51 -13,7	14,85 $\pm$ 0,62 -2,6	1,720 $\pm$ 0,019 -11,4
8. 14-та доба	M $\pm$ m % (7-1)	28,30 $\pm$ 0,48 -4,5	16,10 $\pm$ 0,48 +5,6	1,760 $\pm$ 0,020 -9,3

Примітка. У табл. 1–3: \* — вірогідність P<0,05.

**Динаміка змін тканинного дихання,  
окиснювального фосфорилювання та їх спряження  
у мітохондріях серця при розвитку експериментальної  
міокардіодистрофії та профілактичному введенні МІГУ-6,  
мкат на 100 мг мітохондрій за 1 год**

Умови експерименту	Стат. показники	$\Delta P$	$\Delta O$	P : O
1. Контроль	M $\pm$ m %	29,63 $\pm$ 0,95 100,0	15,25 $\pm$ 0,65 100,0	1,940 $\pm$ 0,031 100,0
<i>Міокардіодистрофія на фоні введення МІГУ-6</i>				
2. 3-тя доба розвитку + МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	M $\pm$ m % (2-1)	25,19 $\pm$ 0,70 -15,0*	13,39 $\pm$ 0,59 -12,2	1,880 $\pm$ 0,045 -3,1
3. 3-тя доба розвитку + МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	M $\pm$ m % (3-1)	27,47 $\pm$ 0,65 -7,3	14,21 $\pm$ 0,37 -6,8	1,930 $\pm$ 0,064 -0,5
4. 7-ма доба розвитку + МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	M $\pm$ m % (4-1)	28,75 $\pm$ 0,50 -3,0	14,45 $\pm$ 0,44 -5,3	1,980 $\pm$ 0,050 +2,1
5. 7-ма доба розвитку + МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	M $\pm$ m % (5-1)	27,84 $\pm$ 0,60 -6,1	14,98 $\pm$ 0,52 -1,8	1,860 $\pm$ 0,065 -4,2

P : O спостерігалася, а  $\Delta P$  набувала вірогідного значення (-15,0 %, P<0,05). Дія МІГУ-6 дозою 37,0 мг/кг суттєво не відрізнялася за результативністю та спрямованістю від

дозы 18,5 мг/кг, хоча була дещо виразнішою. На 7-му добу дії факторів, які призводять до міокардіодистрофії, та паралельного введення МІГУ-6 показники тканинного дихання,

зультатами інших лабораторних, біохімічних і патоморфологічних досліджень. Зазначено, що  $\Delta P$  зменшилася майже удвічі, а  $\Delta O$  — на 25 %, що призвело до зменшення співвідношення P : O на 30,4 % (P<0,05). Таким чином, у цей проміжок часу зареєстровані найбільш виразні зміни тканинного дихання, окиснювального фосфорилювання та їх співвідношення.

Нами також проаналізовано терміни відновлення даних показників. Пригнічення дихання, фосфорилювання та їх спряження ще спостерігалася протягом наступних 3 діб, а потім почалося поступове відновлення цих показників. На 7-му добу дослідження  $\Delta P$  на 36,1 %,  $\Delta O$  на 16,9 %, а P : O на 23,2 % були меншими відносно контролю (P<0,05). На 10-ту добу довільного відновлення ці показники відповідно були на 27,0 % (P<0,05), 13,2 % (P>0,05) і 16,0 % (P<0,05) меншими порівняно з контрольними даними. На 12-ту добу дослідження показники, що вивчалися, ще не повернулися до величин контролю, проте зміни були невірогідними, і тільки на 14-ту добу вони не відрізнялися від контролю. Таким чином, у період з 12-ї до 14-ї доби відбувалося довільне відновлення показників тканинного дихання та окиснювального фосфорилювання, їх спряження. Одержані результати є об'єктивним підґрунтям для вивчення профілактичної й лікувальної дії нової БАР МІГУ-6.

Введення МІГУ-6 (у різних дозах) із профілактичною метою показало, що дана сполука має виразну ефективність (табл. 2). На 3-тю добу розвитку міокардіодистрофії та паралельного введення МІГУ-6 дозою 18,5 мг/кг не спостерігалася таких змін показників, що вивчалися, які реєструвалися у дослідах без введення БАР.

Проте тенденція до пригнічення поглинання кисню ( $\Delta O$ ) і коефіцієнт співвідношення



окиснювального фосфорилювання та їх спряження практично не відрізнялися від показників інтактних тварин. Таким чином, ця серія дослідів показала, що дана сполука запобігає розвитку експериментальної міокардіодистрофії, причому доза 37,0 мг/кг не має переваги перед дозою 18,5 мг/кг.

Не менш цікаві результати одержані при лікувальному введенні МІГУ-6. Сполуку починали вводити тварині на 7-му добу розвитку міокардіодистрофії, тобто коли реєструвалися найбільш виразні зміни показників, що вивчалися (табл. 3). Результати досліджень показали, що БАР має ефективну лікувальну дію при експериментальному ураженні серця. Вже на 3-тю добу введення сполуки, на фоні розвинутої міокардіодистрофії вірогідно активізувалось поглинання кисню та фосфату, хоча коефіцієнт Р : О майже не змінювався. За силою фармакологічної дії дози 18,5 і 37,0 мг/кг між собою не відрізнялися. На 5-ту добу дослідження усі показники поверталися до контрольних величин — як при

введенні тваринам дози 18,5, так і 37,0 мг/кг. Таким чином, у цій серії експериментів було доведено, що МІГУ-6 має виразний лікувальний ефект. Причому якщо довільне відновлення тканинного дихання й окиснювального фосфорилювання, а також їх спряження відбувалося на 12–14-ту добу, то при застосуванні МІГУ-6 із лікувальною метою — на 5-ту добу, тобто більш ніж удвічі швидше, що позитивно характеризує дію БАР, що вивчається.

### Висновки

1. Встановлено, що запропонована модель міокардіодистрофії спричинює пригнічення тканинного дихання, окиснювального фосфорилювання та їх спряження у мітохондріях серцевого м'язу щурів. Найбільш виразні зміни реєструються на 7-му добу відтворення даної патології.

2. Спостереження динаміки змін тканинного дихання, окиснювального фосфорилювання їх та спряження при довільному їх відновленні свідчить, що повне відновлення показників

до рівня контролю відбувається тільки на 12–14-ту добу з моменту завершення формування міокардіодистрофії.

3. Одержані результати дозволяють припустити, що порушення головних процесів метаболізму, а саме тканинного дихання, окиснювального фосфорилювання та їх спряження є основною причиною порушення синтезу макроергічних фосфатів, і, як наслідок, дискоординації активності низки ферментних систем, в першу чергу, маркерних.

4. Серія дослідів показала, що МІГУ-6, введений із профілактичною метою разом з початком дії детермінуючого фактора, запобігає розвитку експериментальної міокардіодистрофії, тобто  $\Delta P$ ,  $\Delta O$  і  $P : O$  вірогідно не змінюються протягом усього експерименту. При цьому доза 37,0 мг/кг не має переваги перед дозою 18,5 мг/кг.

5. Введення МІГУ-6 з лікувальною метою, починаючи з 7-ї доби розвитку міокардіодистрофії, виявило виразну фармакотерапевтичну активність сполуки. Вже на 5-ту добу дослідження усі показники, що вивчалися, поверталися до контрольних величин (порівняно з довільним відновленням на 12–14-ту добу). Суттєвих відмінностей між виразністю та терміном повного відновлення цих показників при введенні БАР дозами 18,5 і 37,0 мг/кг не відмічається.

6. Досліджувана сполука суттєво впливає на фундаментальні процеси метаболізму — тканинне дихання, окиснювальне фосфорилювання та їх спряження. Ці факти дають підставу для подальшого поглибленого вивчення впливу магній-оксіетилідендифосфонатогерманату на синтез макроергічних фосфатів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Скулачев В. П. Эволюция биологических механизмов запасаения энергии // СОЖ. — 1997. — № 5. — С. 11-19.

Таблиця 3

**Динаміка змін тканинного дихання, окиснювального фосфорилювання та їх спряження у мітохондріях серця при розвитку експериментальної міокардіодистрофії та лікувальному введенні, мкат на 100 мг мітохондрій за 1 год**

Умови експерименту	Стат. показники	$\Delta P$	$\Delta O$	$P : O$
1. Контроль	$M \pm m$ %	29,63±0,95 100,0	15,25±0,65 100,0	1,940±0,031 100,0
2. Міокардіодистрофія (7-ма доба)	$M \pm m$ % (2-1)	15,50±0,62 -47,7*	11,42±0,60 -25,1*	1,350±0,017 -30,4*
<i>Після розвитку міокардіодистрофії та введення МІГУ-6</i>				
3. 3-тя доба розвитку + МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	$M \pm m$ % (3-2) % (3-1)	18,90±0,45 +21,9* -36,2*	13,25±0,35 +16,0* -13,1	1,430±0,028 +5,9 -26,3*
4. 3-тя доба розвитку + МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	$M \pm m$ % (4-2) % (4-1)	19,25±0,28 +24,2* -36,0*	12,90±0,31 +12,9 -15,4*	1,490±0,032 +10,4 -23,2*
5. 5-та доба розвитку + МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	$M \pm m$ % (5-2) % (5-1)	25,23±0,57 +62,8* -14,9*	14,10±0,40 +23,5* -7,6	1,790±0,030 +32,6* -7,7
6. 5-та доба розвитку + МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	$M \pm m$ % (6-2) % (6-1)	27,75±0,40 +79,0* -6,4	14,85±0,28 +30,0* -2,6	1,870±0,025 +38,5* -3,6



2. Wallace K. B., Starkov A. A. Mitochondrial targets of drug toxicity // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2000. — N 40. — P. 353-388.
3. Bernardi P. Mitochondrial transport of cations: channels, exchangers, and permeability transition // *Physiol Rev.* — 1999. — N 79. — P. 1127-1155.
4. Beavis A. D. Properties of the inner membrane: anion channel in intact mitochondria // *J. Bioenerg Biomembr.* — 1992. — N 24. — P. 77-90.
5. p53 and tumor necrosis factor regulate the expression of a mitochondrial chloride channel protein / E. Fernandez-Salas, M. Sagar, C. Cheng et al. // *J. Biol. Chem.* — 1999. — N 274. — P. 36488-36497.
6. Wojtczak L., Wieckowski M. R. The mechanisms of fatty acid-induced proton permeability of the inner mitochondrial membrane // *J. Bioenerg. Biomembr.* — 1999. — N 31. — P. 447-455.
7. Palmieri F. Mitochondrial carrier proteins // *FEBS Lett.* — 1994. — N 346. — P. 48-54.
8. Mitochondrial substrate carriers / F. Palmieri, F. Bisaccia, V. Iacobazzi et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1992. — N 1101. — P. 223-227.
9. Sluse F. E. Mitochondrial metabolite carrier family, topology, structure and functional properties: an overview // *Acta Biochim. Polon.* — 1996. — N 43. — P. 349-360.
10. Bax directly induces release of cytochrome C from isolated mitochondria / J. M. Jurgensmeier, Z. Xie, Q. Deveraux et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — N 95. — P. 4997-5002.
11. Doran E., Halestrap A. P. Cytochrome C release from isolated rat liver mitochondria can occur independently of outer-membrane rupture; possible role of contact sites // *Biochem. J.* — 2000. — N 348. — P. 343-350.
12. Marzo I., Brenner C., Kroemer G. The central role of the mitochondrial inegachannel in apoptosis: evidence obtained with intact cells, isolated mitochondria, and purified protein complexes // *Biomed. Pharmacother.* — 1998. — N 52. — P. 248-251.
13. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death // *Biochem. J.* — 1999. — N 341. — P. 233-249.
14. Годован В. В., Кресюн В. Й. Вплив магнієвої солі дифосфонату германію на активність АТФ-аз мітохондрій міокарда при експериментальній міокардіодистрофії // *Досягнення біології та медицини.* — 2006. — № 1. — С. 24-29.
15. Кресюн В. Й. Регуляція окислительного фосфорилування як один из возможных путей нормализации метаболизма мозга при стрессе // *Бюлл. эксперим. биол.* — 1983. — Т. 96, № 12. — С. 37-40.
16. Umbreit W. W., Burris R. H., Stauffer J. F. *Manometric in biochemical techniques* — Minneapolis, 1972. — 120 p.
17. Сумихатова О. А., Чулановская М. В. Манометрические методы изучения дыхания и фотосинтеза растений. — М.; Л.: Наука, 1965. — 168 с.
18. Lowry O. H., Lopez J. A. Determination of inorganic phosphate in the presence of labeling ester // *J. Biol. Chem.* — 1946. — Vol. 162, N 2. — P. 421-433.
19. Скулачев В. Н. Соотношение окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи. — М.: Изд-во АН СССР, 1962. — 156 с.

УДК 577.07.003.121+611.018.4

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

## ФЕРМЕНТАТИВНИЙ МЕТОД ОЦІНКИ СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

Кісткова тканина приблизно на 35 % складається з органічного матриксу, представлено-го на 90 % колагеном I типу — основою для мінералізації [1; 2]. Здорова кісткова тканина — це динамічна система, що постійно оновлюється завдяки ремоделюванню — взаємозалежним і чітко скоординованим процесам резорбції й формування кістки. При патології спостерігається перевага одного з процесів, найчастіше резорбції, що призводить до чималих утрат кісткової маси

[2; 3]. Початковою подією в кістковому ремоделюванні є момент, коли остеокласти виділяють лізосомальні ферменти (кислу фосфатазу та кислі протеази), цитрат, H<sup>+</sup> і протеази типу колагенази. Кислі фосфатази розчиняють гідроксиапатит, а протеази руйнують органічний матрикс кісткової тканини [1–3].

Сьогодні у провідних клінічних лабораторіях застосовують низку біохімічних методів з метою вивчення обмінних процесів у кістковій тканині.

Так, основними показниками інтенсивності утворення кістки прийнято вважати лужну фосфатазу, остеокальцин, пропептиди проколагену в сироватці крові. Як специфічні маркери резорбції кістки використовують показники вмісту гідроксипроліну, галактозилгідроксилізіну, піридиноліну в сечі, добової екскреції кальцію, а також активності тартратрезистентної кислоти фосфатази в сироватці крові [4–7]. Однак досі не розроблений біохімічний показник метаболізму





кісткової тканини, наближений до ідеального [4].

Необхідно звернути увагу на те, що якщо в клініці існують методи визначення стану білкового метаболізму в кістковій тканині (остеокальцин, пропептиди проколагену в сироватці та гідроксипроліну, галактозилгідроксилізіну, піридиноліну в сечі), то експериментальні методи дослідження безпосередньо кісткової тканини обмежуються тільки показниками мінерального обміну. Так, підвищений вміст кальцію і неорганічних фосфатів на фоні високої активності лужної фосфатази в кістковій тканині трактується як нормальну функціональну активність остеобластів й інтенсивність процесів мінералізації. Прийнято також вважати, що підйом активності кислої фосфатази на фоні низького вмісту кальцію і неорганічних фосфатів у кістковій тканині свідчать про патологічну активацію процесів резорбції кістки. Тим часом, на наш погляд, бажано в експериментальних дослідженнях вивчати білковий обмін у кістках і, зокрема, стан протеолізу в кістковій тканині. Цій меті присвячена дана робота.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі наведено аналіз результатів чотирьох експериментів на лабораторних щурах лінії Вістар стадного розведення, самцях і самках. У першому експерименті вивчали вікові особливості досліджуваних самців у період з 1,5 до 24 міс. У решті експериментів відтворювали моделі остеопорозу (ОП): 1) преднізолоновий — на самцях шляхом введення преднізолону з питною водою дозою 5 мг/кг протягом місяця [6]; 2) постменопаузальний — шляхом двосторонньої оваріоектомії у самок протягом місяця [7; 8] і 3) за допомогою аліментарного обмеження кальцію, фосфо-

ру і незамінних амінокислот у 17-місячних самок протягом 4 міс [8]. У кожному експерименті брали участь тварини контрольної групи без моделювання патології та дослідної — з моделлю ОП. Після завершення експериментів щурів піддавали етаназії під тіопенталовим наркозом, виділяли стегнові кістки для дослідження щільності [9]. У гомогенатах великих гомілкових кісток визначали сумарну або загальну протеолітичну активність (ЗПА) за гідролізом казеїну [10], активність еластази (Е) [11], а також активність кислої та лужної фосфатази (КФ і ЛФ відповідно) [12]. Потім за усередненими значеннями активності ферментів розраховували коефіцієнти ЗПА/Е і ЛФ/КФ. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента [13].

### Результати дослідження та їх обговорення

На рисунку подаються вікова динаміка показників щільності стегнових кісток самців щурів, коефіцієнти ЗПА/Е і ЛФ/КФ кісткової тканини гомілкових кісток, визначені у віці 1,5; 2; 3; 6; 9; 12; 16; 18; 21 і 24 міс.

Найнижчі показники щільності стегнової кістки відзначаються у щурів віком 1,5 міс — у початковому терміні спостереження. При вимірі щільності стегна через два тижні, а саме в 2-місячному віці, відмічається значне збільшення цього показника. Дослідження щільності стегнових кісток 3-місячних щурів показує подальше збільшення щільності, що свідчить про нагромадження мінеральних компонентів у кістковій тканині. Інтенсивний приріст щільності у самців триває до 6-місячного віку, після чого збільшення досліджуваного показника стає незначним. У середньому в самців віком від 6 до 18 міс щільність стегнової кістки найбільш стабільна, з 21-го місяця вона починає знижуватися.

Коефіцієнт ЛФ/КФ кісткової тканини, як і щільність стегнової кістки, істотно, у 1,9 разу, збільшується у віці від 1,5 до 3 міс. У 3-місячному віці цей показник досягає максимальної величини, після чого відзначається поступове його зменшення до 16 міс, а після 16 міс коефіцієнт ЛФ/КФ знижується дуже різко. Так, у період від 16 до 18 міс досліджуване співвідношення зменшується в 2,6 разу. Найнижчі значення цьо-

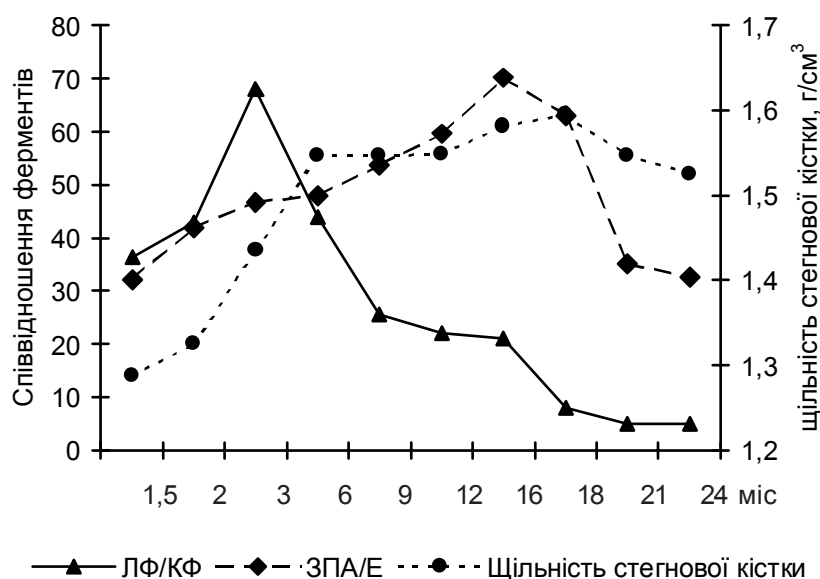


Рисунок. Вікова динаміка зміни щільності стегнових кісток, коефіцієнтів ЗПА/Е і ЛФ/КФ у самців щурів





го показника в гомілкових кістках зареєстровані у віці 21 і 24 міс (див. рисунок).

Якщо коефіцієнт ЛФ/КФ різко збільшується в гомілкових кістках щурів до 3-місячного віку, то співвідношення ЗПА/Е, що показує інтенсивність білкового обміну кісткової тканини, продовжує зростати поступово до 16 міс. Так, у період від 1,5 до 16 міс показник ЗПА/Е збільшується в 2,2 разу, а потім з 16 до 24-го місяця — у стільки ж разів знижується.

Узагальнюючи показники, які наводяться на рисунку, необхідно відзначити, що крива вікової зміни щільності стегнової кістки в більшому ступені збігається з кривою зміни ЗПА/Е і відрізняється від кривої ЛФ/КФ, оскільки це співвідношення починає знижуватися з 6-го місяця, тобто ще задовго до зменшення щільності стегнової кістки. Цей факт потребує пояснення, оскільки було встановлено, що зниження ЛФ/КФ від 6-го до 16-го місяця відбувається внаслідок того, що в цей віковий період активність ЛФ нижча, ніж у віці 1,5–3 міс. Тим же часом вік від 6 до 16 міс характеризується стабільною щільністю стегнової кістки, сталістю активності ЛФ і, отже, стабільною функціональною активністю остеобластів дорослих щурів. Зниження співвідношення ЛФ/КФ після 18-го місяця життя у щурів відбувається за рахунок різкого збільшення в цьому віці активності кислої фосфатази, що свідчить про перевагу процесів резорбції в кістковій тканині.

Таким чином, проведений аналіз отриманих результатів свідчить про те, що співвідношення ЛФ/КФ не завжди об'єктивно відбиває стан кісткової тканини: у віковому періоді від 6 до 16 міс щільність кісткової тканини у щурів досить висока і постійна на фоні зниження показника ЛФ/КФ. На відміну від цього, вікові зміни співвідношення ЗПА/Е кісткової тканини практично цілком збі-

гаються з динамікою зміни щільності стегнової кістки: збільшуються з 1,5 до 3–6 міс, потім приблизно до 18 міс істотно не змінюються, після чого різко знижуються. Проведений аналіз дозволяє припустити, що коефіцієнт ЗПА/Е є більш об'єктивним показником функціонального стану кісткової тканини порівняно з ЛФ/КФ.

У таблиці подаються результати аналізу досліджуваних показників у кістках щурів, яким відтворювали різні типи остеопорозу (ОП). Після моделювання преднізолонового ОП або постменопаузального ОП визначається чітка тенденція до зниження щільності стегнової кістки щурів. При цьому аліментарна модель призводить до чималого зменшення щільності стегнової кістки ( $P < 0,001$ ), що, можливо, може пояснюватися більшою тривалістю, протягом 4 міс, моделювання цієї патології.

Дослідження активності протеаз кісткової тканини показує, що ОП, незалежно від його пускового механізму, призводить до пригнічення ЗПА в кістковій тканині в середньому в 1,6 разу. На фоні такого зниження активності казеїнолітичних ферментів у кістковій тканині щурів спостерігається вірогідне підвищення активності еластази після введення преднізолону ( $P < 0,001$ ) і після утримання щурів на дієті, дефіцитний за низкою незамінних компонентів ( $P < 0,05$ ). При цьому відтворення ОП шляхом двобічної оваріоектомії впливає на активність еластази в кістковій тканині тварин. Таким чином, унаслідок зменшення ЗПА й одночасного збільшення активності еластази в кістковій тканині щурів коефіцієнт ЗПА/Е знижується в 3,1 разу при моделюванні преднізолонового ОП, у 1,9 разу — постменопаузального ОП і в 2,9 разу — аліментарного ОП (див. таблицю).

Характер зміни активності кісткових фосфатаз на фоні

остеопорозу не має певних закономірностей при відтворенні різних моделей патології. Так, активність КФ не змінюється в кістковій тканині при моделюванні преднізолонового і постменопаузального ОП і вірогідно знижується при патології, спричиненій дефіцитом аліментарних факторів ( $P < 0,05$ ). Зменшення активності кісткової ЛФ відзначається тільки у разі відтворення постменопаузального ОП ( $P < 0,01$ ). На фоні преднізолонової й аліментарної моделі ОП активність ЛФ у кістковій тканині тварин, навпаки, вірогідно збільшується ( $P < 0,05$ ). На нашу думку, таке підвищення активності кісткової ЛФ свідчить про інтенсифікацію функціональної активності остеобластів, а зниження активності КФ у кістковій тканині при аліментарному ОП, яке можна трактувати як зменшення активності остеокластів, пояснюється компенсаторною реакцією, спрямованою на збереження функціональної та структурної організації кісткової тканини при впливі патогенних факторів. У результаті різнобічних змін активності фосфатаз у кістковій тканині коефіцієнт ЛФ/КФ збільшується на фоні преднізолонового і аліментарного ОП і знижується при постменопаузальному ОП.

Таким чином, аналіз активності ферментів кісткової тканини при моделюванні ОП показує помилковість загальноприйнятої думки про те, що активність маркерних ферментів кістки ЛФ і КФ може відображати стан кістки, зокрема, її щільність. Коефіцієнт ЛФ/КФ у кістковій тканині змінюється неоднозначно і різнобічно залежно від патогенного фактора, що діє на кісткову систему тварини. При цьому будь-який фактор, що спричинює зниження щільності кістки тварини, призводить до зменшення активності групи протеолітичних ферментів ЗПА і підвищення активності деструктив-



Вплив остеопоротичних факторів на щільність стегнової кістки, активність кісткових протеаз і фосфатаз у щурів

Показник	Модель ОП					
	Преднізолонова		Постменопаузальна		Аліментарна	
	Норма	Патологія	Норма	Патологія	Норма	Патологія
Щільність стегнової кістки, г/см <sup>3</sup>	(1,380±1,096)·10 <sup>-2</sup>	(1,348±1,141)·10 <sup>-2</sup>	(1,623±1,715)·10 <sup>-2</sup>	(1,580±3,261)·10 <sup>-2</sup>	(1,598±1,600)·10 <sup>-2</sup>	(1,434±2,773)·10 <sup>-2</sup> P<0,001
ЗПА, нкат/кг	218,6±17,9	143,7±15,1 P<0,01	234,2±37,4	139,5±12,4 P<0,05	221,4±18,5	128,8±16,2 P<0,01
Активність еластази (Е), мккат/кг	3,58±0,29	7,24±0,85 P<0,001	7,96±0,86	8,85±1,06	5,65±0,54	7,53±0,51 P<0,05
ЗПА/Е	61,1	19,8	29,4	15,8	39,2	17,1
Активність лужної фосфатази (ЛФ), мккат/кг	203,7±19,4	297,5±31,4 P<0,05	477,0±23,9	363,40±7,27 P<0,001	101,80±7,38	256,4±34,9 P<0,001
Активність кислої фосфатази (КФ), мккат/кг	37,7±4,2	36,5±3,8	26,0±2,8	25,0±1,4	18,04±1,60	13,4±1,0 P<0,05
ЛФ/КФ	5,4	8,2	18,3	14,5	5,6	19,2

ної еластази в кістковій тканині. Внаслідок цього співвідношення ЗПА/Е зменшується в 1,9–3,1 разу залежно від обраної моделі патології. При цьому таке зниження відбувається одночасно зі зменшенням щільності кістки (див. таблицю).

Підбиваючи підсумок проведеному аналізу результатів кількох досліджень, можна вважати, що співвідношення ЛФ/КФ не завжди об'єктивно відбиває стан кісткової тканини як у здорових щурів в онтогенезі, так і у тварин, яким моделювали ОП за допомогою різних патогенних факторів. Зміни цього коефіцієнта, за нашими даними, не завжди відповідають показникам щільності кістки. На відміну від цього співвідношення ЗПА/Е, за результатами наших спостережень, є більш інформативним показником стану кісткової тканини, оскільки зміни ЗПА/Е цілком збігаються зі змінами щільності кістки як у здорових щурів в онтогенезі, так і у тварин, яким моделювали ОП.

Проведені дослідження дозволяють рекомендувати метод визначення активності еластази й ЗПА в кістковій тканині, а також розрахунок співвідношення ЗПА/Е як об'єктивні критерії оцінки стану кісткової тканини тварин при моделюванні патології або вивченні лікувально-профілактичної ефективності остеотропних препаратів.

### Висновки

1. Функціональний стан кісткової тканини в онтогенезі у самців щурів, а також при моделюванні остеопорозу різного походження об'єктивно відбивають зміни активності кісткових протеаз (ЗПА й еластази Е), і більшою мірою — їхнє співвідношення ЗПА/Е.

2. Рівень активності кісткових фосфатаз, а також їхнє співвідношення ЛФ/КФ на фоні преднізолонового й аліментарного остеопорозу не відповідає



дає щільності кісткової тканини у щурів.

3. Для оцінки стану кісткової тканини в експерименті пропонується визначати активність кісткових казеїнолітичних протеаз (ЗПА) й еластази (Е) з подальшим розрахунком коефіцієнта ЗПА/Е.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: Монография / Акад. мед. наук Украины; Под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2002. — 648 с.*

2. *Беневоленская Л. И. Проблема остеопороза в современной медицине // Вестник РАМН. — 2003. — № 7. — С. 15-18.*

3. *Рожинская Л. Я. Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена (лекция) // Клини-*

*лаб. диагностика. — 1998. — № 5. — С. 25-33.*

4. *Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Ч. I. Резорбция кости // Там же. — 1999. — № 1. — С. 8-15.*

5. *Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Ч. II. Образование кости // Там же. — 1999. — № 4. — С. 11-17.*

6. *Кропотов А. В., Колодняк О. Л., Колдаев В. М. Влияние экстракта элеутерококка и иприфлавона на развитие глюкокортикоидного остеопороза // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 295-297.*

7. *Экспериментальный остеопороз / В. Фролькис, В. Поворознюк, О. Евтушенко, Н. Григорьева // Докт. — 2003. — № 6. — С. 48-52.*

8. *Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: Метод. рекомендации / А. П.*

*Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга и др. — К.: ГФЦ МОЗ Украины, 2005. — 50 с.*

9. *Ходаков I. В. Спосіб визначення щільності кісток лабораторних тварин // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 2 (4). — С. 38-41.*

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

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

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

13. *Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. школа, 1990. — 352 с.*

УДК 615.07:615.214.22

К. Г. Лобашова<sup>1</sup>, О. В. Жук<sup>2</sup>, К. Ф. Шемонаєва<sup>1</sup>,  
Г. Г. Відавська<sup>1</sup>, Г. Г. Стрельцова<sup>1</sup>

## ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ 14С-РИБОФЛАВІНУ В ОРГАНІЗМІ МИШЕЙ ПРИ ЙОГО ВНУТРІШНЬОСУДИННОМУ ВВЕДЕННІ

<sup>1</sup>Одеський державний медичний університет,  
<sup>2</sup>Опольський державний університет, Польща

Успіхи сучасної фармакотерапії пов'язують не тільки зі створенням нових високоактивних лікарських засобів, але і з розробкою нових лікарських форм, оптимізацією способу та режиму введення препаратів. Виразність і тривалість терапевтичного ефекту лікарської сполуки залежать виважено від фармакокінетики ліків у організмі та способу їх введення [1; 2]. Одним із визначальних параметрів терапевтичної ефективності лі-

карського засобу є спосіб введення препарату [3–5].

Відповіді на багато питань можна одержати після вивчення фармакокінетики лікарського препарату — процесів проникнення лікарських засобів крізь клітинні оболонки, їх розподілу в організмі, зв'язування з білками плазми й тканин, які можуть виконувати роль депо, а також елімінації з організму [6; 7]. Сьогодні з метою одержання кількісної оцінки всі ці процеси можуть бути

проаналізовані на основі математичних розрахунків [8; 9].

Нині немає чітких уявлень про механізми селективного транспорту ксенобіотиків крізь гематофтальмічний бар'єр [10], тому дослідження процесів фармакокінетики ліків у структурах ока при різних способах їх введення є основою для розробки раціональних підходів в офтальмотерапії, коли необхідне створення стаціонарного рівня концентрації препарату для пролонговано-



го впливу ліків на внутрішнє середовище ока.

Завданням цього дослідження була оцінка впливу способу введення на фармакокінетику рибофлавіну в організмі експериментальних тварин при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому способах його введення, порівняльний аналіз даних процесів протягом 24 год експерименту та обґрунтування раціонального шляху введення препарату.

### Матеріали та методи дослідження

Фармакокінетика рибофлавіну в організмі експериментальних тварин досліджувалася з використанням міченого за  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну з питомою активністю 5,6 Ки/моль, виробництво фірми Amersham (USA).

Досліди були проведені на 59 білих нелінійних мишах-самцях масою 20–25 г. Експериментальні тварини утримувалися на повноцінній лабораторній дієті при природному світловому циклі [11]. Дослідним тваринам вводили внутрішньовенно (у хвостову вену) і внутрішньом'язово (у стегновий м'яз)  $^{14}\text{C}$ -рибофлавін в ізотонічному розчині NaCl в об'ємі 0,1–0,2 мл із розрахунку 2 млн імп/хв на експериментальну тварину.

Через 10, 30 хв; 1, 2, 6 та 24 год тварин декапітували й брали зразки органів і тканин для визначення вмісту  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в плазмі крові й інших органах.

Загальну радіоактивність визначали в таких органах: мозок, печінка, нирки, жирова, м'язова тканини, — а також у тканинах ока.

Вміст загального радіоактивного матеріалу визначався методом сцинтиляційної рідинної фотометрії на приладі "Cannberra-Packard TRI-CARB 2700 TR" (США).

Дослідження процесів розподілу  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в організмі мишей при внутрішньо-

венному і внутрішньом'язовому способах його введення показало, що препарат досить швидко надходить у внутрішнє середовище організму незалежно від способу його введення (рис. 1). Так, навіть при внутрішньом'язовому введенні через 10 хв не реєструється фаза надходження (рис. 1, а). При внутрішньовенному введенні (рис. 1, б) у плазмі крові, головному мозку й очах максимальний вміст препарату спостерігається через 10 хв експерименту.

Як видно з отриманих результатів, спосіб введення препарату незначно впливав на процеси розподілу препарату в органах і тканинах експериментальних тварин, однак відмітною рисою фармакокінетики  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в мишей є істотне збільшення біологічної доступності препарату (приблизно у 18 разів) для структур ока експериментальних тварин при внутрішньовенному способі введення.

Визначення абсолютної біологічної доступності препарату

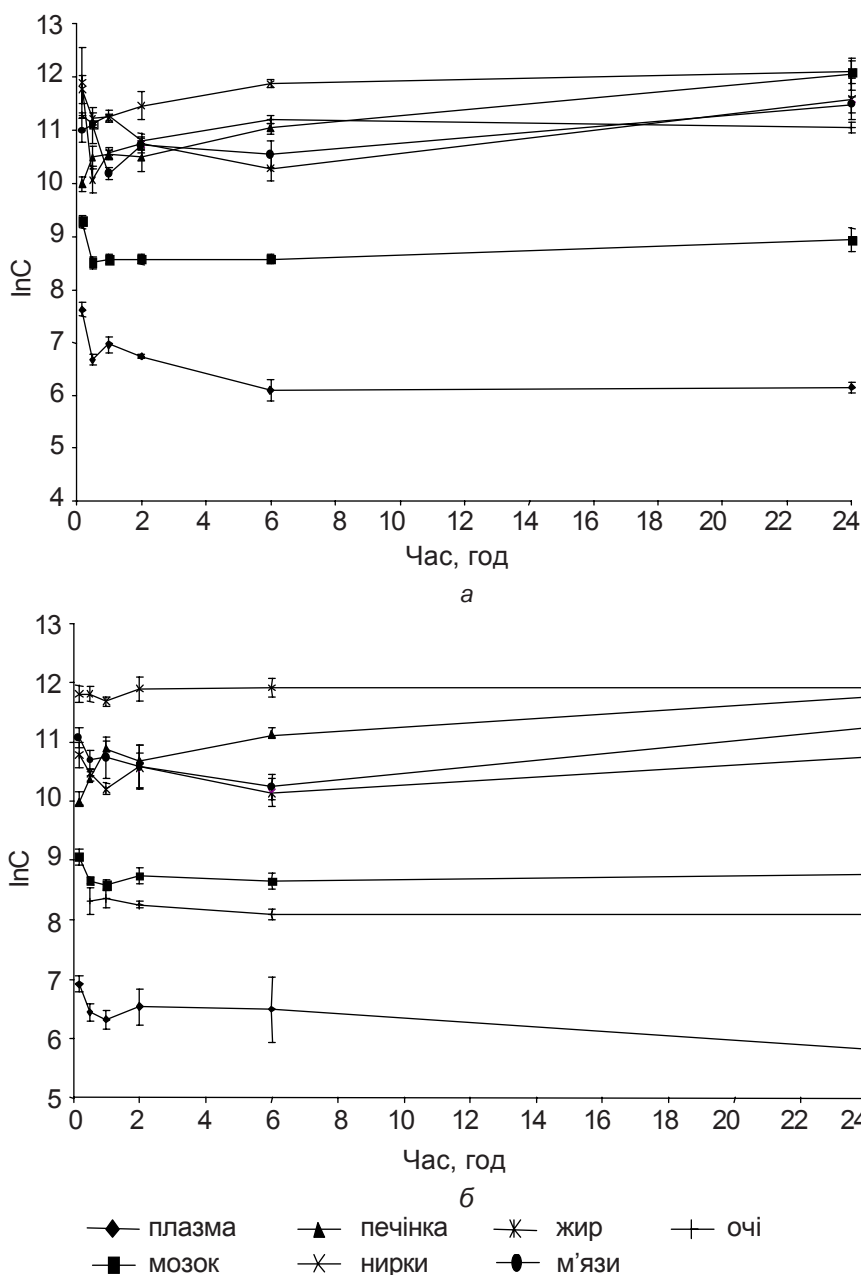


Рис. 1. Рівень загальної радіоактивності (ln) в органах і тканинах мишей при внутрішньовенному (а) і внутрішньом'язовому (б) введенні ім  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну



( $f = AUC_{im}/AUC_{iv}$ ) демонструє (рис. 2) досить повне надходження рибофлавіну в системний кровообіг — при внутрішньом'язовому введенні даний показник протягом часу експерименту наближається до одиниці.

Виходячи з особливостей процесів розподілу  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в організмі мишей, визначення позамоделним аналізом параметрів розподілу рибофлавіну можливе тільки для плазми крові, головного мозку й ока при обох способах введення.

Під час дослідження кінетики розподілу  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в органах і тканинах мишей в умовах внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення препарату (див. рис. 1) виявлено зростання вмісту  $^{14}\text{C}$ -продуктів у нирках, печінці, жировій тканині й скелетному м'язі тварин зі збільшенням часу дослідження. Даний факт може бути або наслідком того, що відношення констант швидкостей прямого й зворотного масоперенесення (кров  $\leftrightarrow$  тканина) велике, а характеристичний час цих процесів значно перевершує тривалість дослідження, або результатом необоротного зв'язування рибофлавіну в даних органах і тканинах.

Таким чином, процеси фармакокінетики  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну в організмі мишей показали, що і при внутрішньовенному, і при внутрішньом'язовому введенні препарату процеси надходження в органи і тканини перебігають досить швидко, максимум вмісту загальної радіоактивності спостерігається через 10–30 хв експерименту. Для внутрішньом'язового способу введення виявлена висока біологічна доступність препарату від 0,78 до 1. Особли-

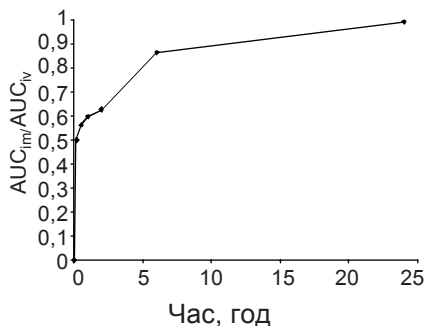


Рис. 2. Залежність біологічної доступності  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну від часу при внутрішньовенному і внутрішньом'язовому введенні препарату мишам

вістю досліджених процесів є фармакокінетика рибофлавіну в очах експериментальних тварин. Внутрішньовенне введення  $^{14}\text{C}$ -рибофлавіну дозволяє істотно збільшити біодоступність препарату в дану структуру — вміст і константа рівноваги між органом і кров'ю при цьому шляху надходження порівняно з внутрішньом'язовим його введенням зростає приблизно в 20 разів, що є передумовою для створення високої концентрації в місці дії та дозволяє підвищити ефективність офтальмотерапії.

### Висновки

Основні риси фармакокінетики рибофлавіну в організмі мишей визначаються більш високими величинами констант швидкості його надходження в органи та тканини із плазми крові, ніж констант швидкості зворотних процесів, що зумовлює швидке надходження препарату у внутрішнє середовище організму і повільну його елімінацію. Спосіб введення незначно впливав на біодоступність (для внутрішньом'язового введення вона наближалася до 90 %) і процеси розподілу рибофлавіну в органах і тканинах мишей, за

винятком структур ока, де внутрішньовенний спосіб введення вірогідно збільшував біодоступність.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Boronjerdi M.* Pharmacokinetics. Principles and applications. — N. Y.; Chicago, McGRAW-Hill, 2001. — 420 p.
2. *Варфоломеев С. Д., Гуревич К. Г.* Биокинетика. — М.: Фаир-пресс, 1999. — 710 с.
3. *Gabrielsson J., Weiner D.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concept and Applications, 2nd ed. — Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1998. — 269 p.
4. *Баяндин Д. Л.* Тактика выбора сосудистого коллектора и способа введения лекарственных веществ при внутриартериальной инфузионной терапии в состоянии дефицита кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 16 с.
5. *Бертрам Г. Катцунг.* Базисная и клиническая фармакология: Пер. с англ. — СПб., 1998. — Т. 1. — 596 с.
6. *Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филов В. А.* Фармакокинетика. — М.: Медицина, 1980. — 422 с.
7. *Gibaldi M., Perrier D.* Pharmacokinetics / Marcel Dekker, ed. — Inc: N. Y.; Basel, 1982. — 432 p.
8. *Rescigno A.* Foundations of Pharmacokinetics. — Plenum Pub. Corp., 2003. — 345 p.
9. *Лепяхин В. К., Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С.* Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств. — М., 1988. — 445 с.
10. *Головенко Н. Я.* Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 718 с.
11. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Держ. фармак. центр / За ред. О. В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — 527с.



Л. Г. Нетюхайло

## ВМІСТ ВІЛЬНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У КРОВІ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПРЕПАРАТУ «КРІОХОР»

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

У складному та недостатньо вивченому патогенезі опікової хвороби велика увага приділяється порушенню обміну речовин, зокрема ліпідному обміну, його впливу на біомембранні процеси й енергетичний обмін на різних стадіях метаболізму ліпідів.

Протягом останніх років інтенсивно вивчається альтернативний шлях обміну ліпідів, що не пов'язаний із виробленням енергії і не має чіткої локалізації у певних структурах клітини, — перекисне окиснення. В багатофакторній структурі патогенезу опікової хвороби суттєва роль належить мембранодеструктивним процесам, у генезі яких основне значення має саме перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ).

Відомо, що універсальна неспецифічна природа вільнорадикального перекисного окиснення є компонентом найрізноманітніших фізіологічних і патологічних процесів, причому активація процесу пов'язана із присутністю в тканинах поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) [1].

Оскільки вільні жирні кислоти (ВЖК) є структурними елементами біологічних мембран й одночасно основними субстратами процесу вільнорадикального окиснення, то кількісні зміни останніх можуть бути інформативним тестом. За зміною кількості ВЖК можна зробити висновки щодо характеру і ступеня ураження.

**Мета** дослідження — вивчити вплив препарату «Кріохор» на рівень ВЖК під час

різних стадій експериментальної опікової хвороби (ЕОХ).

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти виконані на 286 щурах-самцях лінії Вістар масою 200–220 г. Опікову хворобу моделювали за методом [2]: занурювали епільовану поверхню шкіри задньої кінцівки тварин у гарячу воду (70–75 °С) під легким ефірним наркозом протягом 7 с. Розмір ділянки ушкодження визначали залежно від площі шкірного покриву, яка в середньому становила 12–15 % поверхні тіла тварини. Площу ураження розраховували за допомогою спеціальної таблиці [3]. Гістологічне дослідження ушкодженої шкіри свідчило, що при вищезазначених умовах утворювався опік IIIA–B ступеня, який, згідно з сучасними уявленнями, є стандартною моделлю розвитку опікової хвороби в експерименті [5]. Щурів декапітували через 1, 6, 12 год і 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 днів, що, за сучасними уявленнями [5], відповідає стадіям шоку, ранньої та пізньої токсемії та септикотоксемії. Вміст ВЖК у крові щурів визначали за методом [4]. Препарат «Кріохор» вводили внутрішньом'язово дозою 1,0 мл [6], відразу після відтворення опікової хвороби. Контролем були щури з природним перебігом опікової хвороби, яким вводили замість кріохору 1,0 мл 0,9%-го ізотонічного розчину NaCl. Вивчали також вплив препарату на рівень ВЖК у здорових тварин (без опікової хвороби); контролем були інтактні щури.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Під час ЕОХ спостерігається підвищення рівня ВЖК на всіх досліджуваних стадіях опікової хвороби: опікового шоку, токсемії, септикотоксемії.

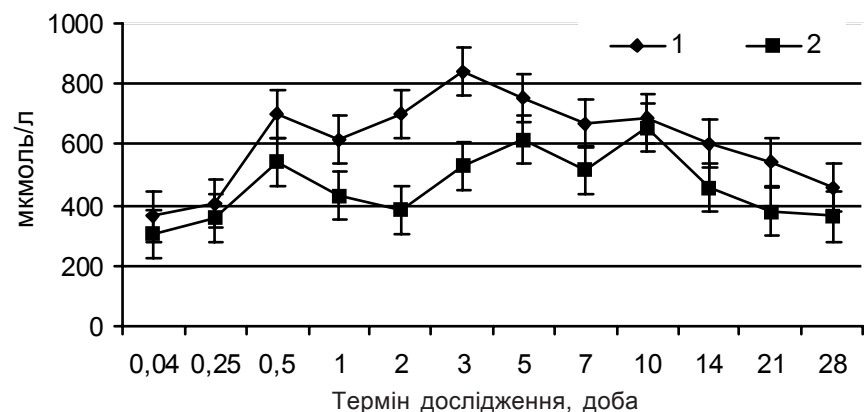


Рисунок. Вміст вільних жирних кислот у крові щурів під час експериментальної опікової хвороби при природному її перебігу (1) та при застосуванні препарату «Кріохор» (2)



Найбільш суттєвими були зміни при стадії опікового шоку, в цей період спостерігаються 3 піки збільшення показника — через 12 год і на 2-гу–3-тю добу, коли рівень ВЖК був підвищеним в 2,57; 3,1 і 2,57 разу відповідно порівняно з контролем (рисунок). На стадії ранньої токсемії (5-та доба спостережень), показник був вищим за контроль у 2,78 разу, а на стадіях пізньої токсемії (7-ма доба) — у 2,36 разу, а на стадії септикотоксемії показник був в середньому більш ніж удвічі вищим за контроль.

Застосування «Кріохору» у здорових тварин суттєво на рівень ВЖК не впливало, крім 1, 2, 3 та 5-ї доби, коли вміст ВЖК вірогідно збільшувався (таблиця). Із отриманих даних зрозуміло, що препарат підвищує вміст ВЖК у здорових тварин. Введення КХ на фоні опікової хвороби сприяло зниженню ВЖК у середньому в 1,5 разу. Найбільш суттєвим був вплив препарату під час стадії опікового шоку (на 2-гу добу) коли рівень ВЖК, порівняно з опіком без корекції, знижувався в 1,82 разу.

Таблиця  
Рівень вільних жирних кислот при введенні препарату «Кріохор» здоровим тваринам, мкмоль/л,  $M \pm m$

Термін дослідження, доба	Вільні жирні кислоти, мкмоль/л
0,04	288,57±25,89
0,25	302,85±30,91
0,5	302,85±27,98
1	377,14±10,02*
2	360,00±17,54*
3	382,85±10,02*
5	360,00±21,93*
7	302,85±29,92
10	302,85±29,92
14	301,91±28,87
21	302,00±26,11
28	287,00±27,77
Контроль	271,42±20,88

Примітка. \*  $P < 0,05$ .

Можна зробити висновок, що «Кріохор», сприяє нормалізації та збереженню ВЖК, напевно, за рахунок того, що до складу препарату входить багато ліпідів. Зокрема, згідно з даними авторів [6], які вивчали біологічні характеристики «Кріохору», методом тонкошарової хроматографії було ви-

явлено, що до складу препарату «Кріохор» входять ВЖК, а також автори зазначають наявність у препараті гормону пролактину, одним із ефектів якого, за даними [3], є ліпогенетична дія на жирову тканину, що, напевно, і може бути причиною зменшення вмісту ВЖК у тварин з опіковою хворобою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Газохроматографічний аналіз жирних кислот крові (плазми і сироватки) та поту у хворих на псоріаз / Ю. В. Андрашко, В. Г. Коляденко, Т. С. Брюзгіна, Г. Г. Суліма // Мед. хімія. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 49-51.
2. Довганский А. П. Материали к патогенезу ожоговой болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Кишинев, 1971. — 32 с.
3. Кочетыгов Н. И. Ожоговая болезнь. — Л.: Медицина, 1973. — 244 с.
4. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. проф. В. В. Миньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 345 с.
5. Пасечка Н. В. Морфология кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1996. — 47 с.
6. Питько В. А. Нові підходи в лікуванні жінок з підгострими запальними захворюваннями придатків матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Харків, 2001. — 36 с.

УДК 616-057:656-083.98-72

А. В. Петелкакі

## МОРФОМЕТРИЧНІ ПОРУШЕННЯ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ОРГАНІВ І НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ, СПРИЧИНЕНІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ, ТА ЕФЕКТИ ПЕНТОКСИФІЛІНУ І L-ДЕПРЕНІЛУ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Експериментальна черепно-мозкова травма (ЧМТ) є фактором, який викликає за-

гальні стресорні порушення, що супроводжуються змінами функціонального стану імунокомпетентної системи [5; 6]. Запобігти наслідкам ЧМТ мож-

на за допомогою нейромодуляторних впливів [4], у тому числі шляхом регуляції ендогенної опіатної системи та системи збуджуючих амінокис-



лот [4; 5]. Однією з малодосліджених систем, які залучаються до патогенезу ЧМТ, є дофамінергічна система мозку [3; 4]. Не вивчені питання особливостей її участі за умов модуляції активності ендогенної системи цитокінів, хоча останні беруть діяльну участь у контролі збудливості структур мозку, особливо за умов розвитку кіндлінгової хронічної епілептизації [8].

**Метою** цього дослідження стало вивчення морфологічних характеристик надниркових залоз, селезінки та тимуса, які є визначальними для стресподібних зрушень в організмі травмованих тварин, й особливостей цих показників за умов стимуляції функції дофамінергічної системи L-депренілом, а також дії пентоксифіліну (ПТФ), який спричинює зниження рівня ендогенних прозапальних цитокінів [7].

#### Матеріали та методи дослідження

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

У щурів ЧМТ заподіявали внаслідок вільного падіння вантажу (30 г) з висоти 50 см на потиличну зону черепа тварин, яких за умов ефірного рауш-наркозу фіксували так, щоб траєкторія падіння ванта-

жу була перпендикулярною до поверхні черепа тварини [4]. За подібних умов у щурів відтворювалися порушення, що характеризувались як ЧМТ середнього ступеня тяжкості [4].

Через 24 год після заподіяння ЧМТ тварин піддавали етаназії шляхом введення розчину нембуталу (100,0 мг/кг, внутрішньочеревинно). Після ретельного відсепарування навколишніх тканин вимірювали масу тимуса, селезінки, а також лівої та правої надниркових залоз. Надниркові залози, які використовували для виготовлення зрізів, забарвлювали гематоксилін-еозином, фіксували в 10%-му нейтральному розчині формаліну. Товщину кіркового та мозкового шарів надниркових залоз вимірювали за допомогою окуляр-мікрометра.

У деяких експериментальних групах за 60 хв до ЧМТ тваринам вводили блокатор моноаміноксидази типу В L-депреніл ("Gedeon Richter", Угорщина), дозами 0,1 та 0,5 мг/кг, внутрішньочеревинно; а також ПТФ ("Serva", США) дозами 25,0 і 100,0 мг/кг, внутрішньочеревинно. Тваринам групи контролю за аналогічних умов вводили фізіологічний розчин NaCl.

Результати досліджень обробляли статистично з використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослі-

дженнях критеріїв (метод ANOVA+ і тест Newmann — Keuls).

#### Результати дослідження та їх обговорення

При ЧМТ виявлено збільшення маси надниркових залоз: лівої на 13,0 % порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ), а правої — на 38,1 % ( $P < 0,05$ ) (табл. 1). Крім того, спостерігалось зменшення маси селезінки та тимуса — відповідно на 31,7 і 30,2 % ( $P < 0,05$ ).

У групі щурів, у яких ЧМТ відтворювали на фоні застосування L-депренілу дозою 0,1 мг/кг, маса надниркових залоз — і лівої, і правої — була відповідно вищою порівняно з контролем на 39,7 і 36,5 % ( $P < 0,05$ ) (див. табл. 1). Маса селезінки і тимуса була меншою, ніж у контролі, на 30,8 і 24,4 % ( $P < 0,05$ ). На фоні застосування більшої дози препарату (0,5 мг/кг, внутрішньочеревинно) маса надниркових залоз залишалася більшою, ніж у групі інтактних щурів, зліва на 22,3 % ( $P < 0,05$ ), а справа — на 19,8 % ( $P < 0,05$ ). Одночасно маса лівої надниркової залози була вірогідно меншою, ніж у тварин, які перенесли ЧМТ, — на 14,4 % ( $P < 0,05$ ). Маса селезінки залишалася меншою, ніж у інтактних тварин, на 18,9 % ( $P < 0,05$ ), але перевищувала показники у групах щурів з однією ЧМТ (на

Таблиця 1

#### Динаміка зміни маси надниркових залоз та імунокомпетентних органів щурів за умов черепно-мозкової травми та застосування L-депренілу і пентоксифіліну, $M \pm m$

Групи тварин	Надниркова залоза		Селезінка	Тимус
	ліва	права		
1. Інтактні щури + фіз. розчин, n=10	12,1±0,3	12,6±0,4	349,7±10,8	147,3±7,5
2. ЧМТ, n=11	17,3±0,7*	17,4±0,6*	238,8±9,9*	102,8±6,8*
3. ЧМТ + L-депреніл (0,1 мг/кг, в/очер), n=10	16,9±0,7*	17,2±0,6*	242,0±11,2*	111,4±8,0*
4. ЧМТ + депреніл (0,5 мг/кг, в/очер), n=10	14,8±0,6*#	15,1±0,7*	283,5±10,4*#@	127,6±8,6
5. ЧМТ + ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер), n=10	15,9±0,8*	16,7±0,7*	251,4±8,7*	106,3±7,2
6. ЧМТ + ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер), n=10	14,3±0,7*#@	15,5±0,8*	294,1±12,2*#@	136,6±9,4#
7. ЧМТ + L-депреніл (0,1 мг/кг, в/очер) ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер), n=12	12,4±0,5#@	13,2±0,6#@	350,4±13,8#@	145,2±8,6#@

Примітка. У табл. 1 і 2: # —  $P < 0,05$  порівняно з групою 1; \* —  $P < 0,05$  порівняно з групою 2; @ —  $P < 0,05$  порівняно з групою 3.





18,7 %,  $P < 0,05$ ) та у щурів із ЧМТ і застосуванням L-депренілу меншою дозою — на 17,1 % ( $P < 0,05$ ). Маса тимуса за умов застосування L-депренілу дозою 0,5 мг/кг не відрізнялася від показника в групах інтактних щурів і тварин з однією ЧМТ ( $P > 0,05$ ).

За умов застосування ПТФ (25,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) маса надниркових залоз перевищувала показник в інтактних щурів як зліва, так і справа — відповідно на 31,4 і 32,5 % ( $P < 0,05$ ). Також меншими за показники в інтактних тварин були маса селезінки (на 28,1 %,  $P < 0,05$ ) і тимуса — на 27,8 % ( $P < 0,05$ ). Під впливом ПТФ дозою 100,0 мг/кг маса лівої та правої надниркових залоз зменшувалася порівняно з показником у групі щурів з однією ЧМТ — відповідно на 17,3 % ( $P < 0,05$ ) і 11,0 % ( $P > 0,05$ ). При цьому їх маса перевищувала показник у групі інтактних тварин відповідно на 18,2 і 23,0 % ( $P < 0,05$ ). Слід також зазначити, що маса лівої залози зменшувалася порівняно з масою лівої залози у групі щурів із ЧМТ, яким застосовували L-депреніл дозою 0,1 мг/кг, на 15,4 % ( $P < 0,05$ ). Маса селезінки перевищувала показник у групах з однією ЧМТ і ЧМТ із застосуванням L-депренілу дозою 0,1 мг/кг відповідно на 23,2 і 21,5 % ( $P < 0,05$ ). Маса тимуса не відрізнялася від показника в групі інтактних щурів і вірогідно перевищувала його в групі тварин з однією ЧМТ (на 32,9 %,  $P < 0,05$ ).

Комбіноване застосування L-депренілу (0,1 мг/кг, внутрішньочеревинно) та ПТФ (25,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) за умов відтворення ЧМТ супроводжувалося виразним зменшенням маси лівої та правої надниркових залоз порівняно з показниками в групі щурів з однією ЧМТ — відповідно на 28,3% і 24,1 % ( $P < 0,05$ ). Крім того, досліджувані показники були вірогідно меншими, ніж у щурів із ЧМТ, яким вводили

L-депреніл дозою 0,5 мг/кг (зліва — на 19,4 %,  $P < 0,05$ ; справа — на 14,4 %,  $P < 0,05$ ), а також ПТФ дозою 100,0 мг/кг (зліва — на 15,3 %,  $P < 0,05$ ; справа — на 17,4 %,  $P < 0,05$ ). Маса селезінки була більшою, ніж у тварин в групі з однією ЧМТ, на 46,7 % ( $P < 0,05$ ), та ніж у групах щурів із ЧМТ, яким застосовували депреніл дозою 0,5 мг/кг (на 23,6 %) і ПТФ дозою 100,0 мг/кг (на 19,1 %),  $P < 0,05$ . Маса тимуса перевищувала показник у групі з однією ЧМТ на 41,2 % ( $P < 0,05$ ) і в групах щурів, яким застосовували дози L-депренілу 0,1 мг/кг (на 30,3 %,  $P < 0,05$ ) і ПТФ 25,0 мг/кг (на 36,6 %,  $P < 0,05$ ).

В окремій серії дослідів вимірювали товщини шару кіркової та мозкової речовини лівої надниркової залози (табл. 2). За умов відтворення ЧМТ у щурів спостерігали потовщення кіркового шару — на 23,8 % і мозкового — на 25,8 % порівняно з відповідними показниками в групі контролю ( $P < 0,05$ ). При окремому застосуванні L-депренілу та ПТФ спостерігалася тенденція до зменшення шару кори надниркової залози, товщина якого не відрізнялася від показника в групі інтактних щурів ( $P > 0,05$ ). У групі щурів, які отримували найвищу дозу (100,0 мг/кг) ПТФ, цей показник залишався вірогідно вищим, ніж в інтактних щурів (на 16,6 %,  $P < 0,05$ ). Під впливом комбіно-

ваного застосування L-депренілу та ПТФ товщина кіркового шару надниркових залоз вірогідно зменшувалася порівняно з показником у групі щурів з однією ЧМТ (на 17,7 %,  $P < 0,05$ ). Досліджуваний показник був вірогідно меншим, ніж у групі щурів із ЧМТ, яким ПТФ застосовували дозою 100,0 мг/кг, — на 12,6 %, ( $P < 0,05$ ).

За умов відтворення ЧМТ також спостерігалася потовщення шару мозкової речовини надниркових залоз (на 25,8 %) порівняно з показником у групі інтактних щурів ( $P < 0,05$ ). Цей показник залишався вірогідно нижчим у всіх групах тварин із ЧМТ, яким окремо застосовували L-депреніл і ПТФ (див. табл. 2). Під впливом поєднаного застосування препаратів спостерігалася зменшення шару мозкової речовини порівняно з тваринами з однією ЧМТ (на 18,8 %;  $P < 0,05$ ). Причому досліджуваний показник у цій групі був вірогідно меншим, ніж у тварин із ЧМТ, яким застосовували L-депреніл дозою 0,5 мг/кг (на 15,2 %;  $P < 0,05$ ) і ПТФ дозою 100,0 мг/кг (на 15,4 %;  $P < 0,05$ ).

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що за умов відтворення ЧМТ у щурів відбуваються типові для стресорної реакції зміни з боку надниркових залоз, а також селезінки та тимуса [4]. У тварин спостерігається збільшення ма-

Таблиця 2

**Динаміка ширини шарів надниркових залоз у щурів за умов ЧМТ і застосування L-депренілу та пентоксифіліну,  $M \pm m$**

Групи тварин	Кіркова зона, мкм	Мозкова речовина, мкм
1. Інтактні щури + фіз. розчин, n=10	706,3±28,1	653,8±26,2
2. ЧМТ, n=11	873,9±36,5*	822,4±32,7*
3. ЧМТ + депреніл (0,1 мг/кг, в/очер), n=10	812,8±29,2	807,5±26,8*
4. ЧМТ + депреніл (0,5 мг/кг, в/очер), n=10	793,6±26,9	787,3±28,6*
5. ЧМТ + ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер), n=10	830,8±35,0	805,2±32,9*
6. ЧМТ + ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер), n=10	803,4±33,9	789,8±30,1*
7. ЧМТ + L-депреніл (0,1 мг/кг, в/очер) і ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер), n=12	749,6±27,3#	667,9±28,4#



си надниркових залоз при зменшенні її в імунокомпетентних органах. Застосування L-депренілу та ПТФ спричинює дозозалежні протективні ефекти щодо зазначених порушень.

Отримані результати свідчать про те, що пригнічення моноаміноксидази типу В за допомогою L-депренілу запобігає змінам маси селезінки, тимуса та надниркових залоз, викликаним ЧМТ, тобто йдеться про протистресорний вплив активації дофамінергічної системи мозку. Подібний ефект спричиняє ПТФ, який здатен пригнічувати вивільнення ендогенних прозапальних цитокінів, зокрема, інтерлейкіну-1-бета та фактора некрозу пухлин альфа [7]. Можна вважати, що поєднаний вплив препаратів, який супроводжується посиленням загальної протистресорної дії, зумовлений їх впливом на різні ланки патогенетичних порушень, спричинених ЧМТ. Можна припустити, що зменшення рівня прозапальних цитокінів, яке є наслідком впливу ПТФ, супроводжується зменшенням інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, а за цих умов стимуляція дофамінергічної системи, яка є досить чутливою до впливу перекисних сполук, найбільш ефективна.

Зважаючи на зміни з боку імунокомпетентних органів — селезінки та тимуса — в ефектах, які спостерігалися, важливо зазначити, що дофамінергічна система головного мозку відіграє суттєву роль у регуляції імунологічної реактивності організму. Так, у роботі [1] встановлено, що попереднє застосування галоперидолу (1,0 мг/кг, внутрішньочеревинно), який є блокатором дофамінергічних рецепторів, повністю запобігало стимуляції розеткоутворення, спричиненого мураміддипептидом дозою 1,0 мг/кг, що свідчить про наявність дофамінергічних механізмів регуляції імунологічної відповіді. Причому авто-

ри виявили, що подібний ефект дофамінергічної системи реалізується на рівні центральних механізмів, тому що перерізання гіпофізарної ніжки блокує вплив мурамідпептиду на реакцію розеткоутворення [1; 2].

Таким чином, отримані результати свідчать про важливе значення центральної дофамінергічної регуляції в формуванні спричинених ЧМТ неспецифічних стресподібних порушень, а також про залежність її активності від рівня функціонального стану ендогенної системи прозапальних цитокінів. Ці дані можуть мати перспективне значення при подальшому дослідженні захворювань головного мозку та розробці відповідної патогенетично обґрунтованої терапії на основі поєднаної фармакологічної регуляції дофамінергічної та цитокінової систем.

## Висновки

1. Дофамінергічна система мозку й ендогенна система прозапальних цитокінів мають важливе патогенетичне значення у розвитку неспецифічних стресподібних порушень з боку надниркових залоз та імунокомпетентних органів, спричинених ЧМТ.

2. L-депреніл і пентоксифілін викликають дозозалежні позитивні терапевтичні ефекти щодо порушень, спричинених ЧМТ, а за умов комбінованого застосування цих препаратів виникає потенційований терапевтичний вплив.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Участие дофаминергической системы в стимулирующем иммунный ответ эффекте мурамилпептида* / Е. Л. Альперина, З. Зидек, Г. В. Идова, Л. В. Девойно // Бюл. экспер. биол. и мед. — 1988. — Т. 106, № 8. — С. 198-199.

2. *Девойно Л. В., Ильченко Р. Ю.* Моноаминергические системы в регуляции иммунной реакции. — Новосибирск, 1983.

3. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

4. *Шандра О. А., Годлевський Л. С., Волохова Г. А.* Вплив ушкодження структур мозку каїновою кислотою на судомні реакції тварин, що перенесли черепно-мозкову травму // Фізіол. журнал. — 1993. — № 2-3. — С. 3-14.

5. *Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И.* Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.

6. *Bauer R., Fritz H.* Pathophysiology of traumatic injury in the developing brain: an introduction and short update // Exp. Toxicol. Pathol. — 2004. — Vol. 56. — P. 65-73.

7. *Pentoxifylline and propentophylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts* / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // J. Neural. Transm. — 2004. — Vol. 111, N 3. — P. 441-447.

8. *The role of TNF- $\alpha$  in amygdala kindled rats* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov et al. // Neuroscience Research. — 2002. — Vol. 42. — P. 147-153.



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

## ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ТРАНСПОРТУ ГЛІЦИНУ В ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Застосування переважної більшості лікувальних препаратів рослинного походження потребує суворо диференційованого підходу, бо при тривалому використанні вони проявляють суттєві побічні ефекти або навіть є дуже отруйними [1; 2]. Деякі з них можуть взаємодіяти з компонентами їжі, тобто справляють фотосенсибілізуючі, гормоноподібні та інші небажані впливи, змінюючи швидкість та співвідношення гідролізу та транспорту нутрієнтів. І, насамкінець, виявилось, що деякі рослинні препарати несумісні з синтетичними фармпрепаратами, оскільки вони змінюють зв'язування їх у тонкій кишці білками та біотрансформацію останніх мікросомальними ферментами печінки [3]. Разом із тим застосування рослинних препаратів не перестає бути привабливим, бо навіть компоненти рослинної їжі за умов їх вірного використання є ефективними засобами фармакокорекції.

**Метою** нашого дослідження став пошук ефективного, безпечного комплексного соціально доступного препарату, здатного відновлювати функції тонкої кишки в умовах значних порушень метаболічних процесів. Пошук такого препарату є особливо актуальним для фармакокорекції таких зрушень у дітей — нащадків опромінених батьків — ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на дво-місячних щурятах — самцях лінії Вістар, що утримувалися на стандартному раціоні віварію і були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. У дослідях було використано кілька груп тварин:

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

Акумуляуючий препарат слизової оболонки (АПС) готували за методом О. М. Уголева і співавторів [4]. Субстратом був 10 ммоль/л розчин гліцину, приготовлений на розчині Рінгера рН=7,4.

Інкубували АПС протягом 1 год при  $t=37^\circ\text{C}$  в оксигенованому середовищі. У контрольних групах АПС як інкубаційне середовище використовували 10 ммоль/л розчин гліцину, в інших групах до нього додавали висушений водноспиртовий екстракт плодів розторопші плямистої *Silybum marianum* (L.) Gaertner або квіток календули (*Calendula officinalis* L.), виготовлені за методом [5], або легалон (70 мг/120 мл розчину субстрату) відповідно. Концентрацію гліцину визначали за методом О. М. Уголева і Н. М. Тимофєєвої [6] колориметрично на КФК-2МП,  $\lambda=540$  нм.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі АПС тонкої кишки дво-місячних інтактних щурят виявлена висока активність транспорту гліцину (більш ніж 5-кратне накопичення в кишкових препаратах). Ці показники є суттєво вищими, ніж отримані раніше для дорослих тварин [7], що зумовлене підвищеною потребою тварин у пластичному матеріалі в період активного росту [8].

У групі інтактних тварин присутність в інкубаційному середовищі як екстракту розторопші, так і легалону не справляла статистично значущого впливу на транспорт гліцину в АПС, тимчасом як екстракт календули знижував цей показник на 36,5 % ( $P=0,005$ ) порівняно з рівнем акумуляції гліцину в контрольній групі АПС.

Слід зазначити, що в контрольній групі АПС нащадків опромінених самців  $F_1$  рівень акумуляції гліцину на 23 % ( $P=0,015$ ) перевищував показник у відповідній групі інтактних щурят, можливо, внаслідок гормезису. На фоні високого рівня транспорту гліцину екстракт розторопші та легалон справляли у щурят  $F_1$  вірогідний гальмівний вплив на 14,6 і 25,8 % ( $P=0,011$  і  $P=0,013$ ) відповідно. Екстракт календули виявляв на транспорт гліцину у кишкові препарати щурят  $F_1$  вдвічі менший (проте вірогідний) гальмівний вплив — 14,6 % ( $P=0,021$ ) порівняно з таким в інтактних тварин.





Привертає увагу відсутність відмінностей між рівнями активності транспортних систем для гліцину в контрольних групах АПС нащадків опромієних тварин обох поколінь ( $F_1$  і  $F_2$ ). Він є однаково вищим за рівень контрольної групи АПС інтактних тварин, хоча маса тварин  $F_2$  практично вдвічі нижча від маси щурят  $F_1$ . З цього випливає, що порушення метаболізму у тварин  $F_2$  є настільки суттєвими, що організм неспроможний їх компенсувати навіть за рахунок підвищення рівня активності транспортних систем ентероцитів на 23 % ( $(73,17 \pm 3,58)$  ммоль/л порівняно з  $(56,78 \pm 4,84)$  ммоль/л;  $P=0,036$ ; таблиця). На фоні такої ситуації дуже цікавим є отриманий нами стимулювальний вплив екстракту розторопші на активність транспортних систем для гліцину в АПС щурят  $F_2$  (на 18,6 %;  $P=0,047$ ). При цьому легалон справляв незмінний гальмівний вплив на транспорт гліцину і перевищував свій ефект в аналогічній групі АПС щурят  $F_1$  (29,5 %;  $P=0,01$ ).

Вельми суттєвим був і стабільний гальмівний вплив екстракту календули на транспорт гліцину в АПС щурят  $F_2$  (на 40,5 %), значно перевищуючи свій ефект, отриманий на АПС від щурят  $F_1$  (див. таблицю).

Таким чином, екстракт розторопші проявляє стимулювальні властивості на транспортні системи ентероцитів для гліцину лише на фоні ка-

тастрофічних метаболічних зрушень. Досі за час багаторічної (понад 20 років) експериментальної роботи *in vitro* з методикою АПС жодного разу нами не було зафіксовано стимулювального впливу на транспортні системи ентероцитів ані рослинних екстрактів, ані синтетичних фармпрепаратів за умов їх присутності в інкубаційному середовищі, тобто всі ці агенти справляли тільки гальмівний ефект [3; 9]. За умов *in vitro* гідролітичні та транспортні системи ентероцитів працюють на верхній межі своїх можливостей через відсутність регулювального впливу нейрогуморальної системи. Через це вважалось, що вплив хімічних факторів *in vitro* може бути спрямований тільки в бік обмеження максимальної активності функцій транспортних систем ентероцитів [9].

Проте високий рівень транспортної активності АПС залежить також і від рівня проведення препаративних процедур і створення максимально сприятливих експериментальних умов для їх функціонування [10]. Це дає підстави вважати, що сумарний екстракт розторопші створює саме такі умови для функціонування АПС для тварин із суттєвими патологічними порушеннями асиміляції, мабуть, завдяки вмісту поліненасичених жирних кислот, деяких білків, водо- та жиророзчинних вітамінів, силімарину. Необхідно зауважити, що легалон, який та-

кож містить силімарин (силібінін у плодovому екстракті розторопші плямистої у співвідношенні 1 : 3), справляв протилежний ефект — його присутність в інкубаційному середовищі гальмувала транспорт гліцину в АПС щурят  $F_2$  на 29,5 % ( $P=0,01$ ) (див. таблицю), тому легалон виявився непридатним для корекції порушень асиміляції гліцину у щурят  $F_2$ .

Таким чином, спосіб екстракції речовин, який дає змогу отримувати одночасно водо- і жиророзчинні активні компоненти, дозволив створити екстракт плодів розторопші плямистої, який виявився ефективним у корекції метаболічних зрушень у нащадків опромієних тварин. Ці дані можуть бути корисними при розробці методів корекції та терапії порушень функціонального стану тонкої кишки.

Існують дані про те, що іноді виразні ефекти, отримані за умов *in vitro*, не завжди відтворюються в експериментах на цілісному організмі *in vivo* [3]. Так, майже 70-відсотковий гальмівний вплив папаверину на транспорт глюкози, отриманий за умов *in vitro*, не відтворювався в експериментах на функціонуючій ділянці тонкої кишки щурів *in vivo*. Водночас гальмівний вплив екстракту чорного чаю на транспорт глюкози спостерігався в експериментах як *in vitro*, так і *in vivo* [там же]. Тому наступним кроком досліджень має бути перевірка відтворюваності от-

Таблиця

**Акумуляція гліцину з його 10 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів у присутності легалону й екстрактів плодів розторопші плямистої та квіток календули,  $M \pm m$ , ммоль/(л·мг) вологої маси препарату**

Група	Маса, г	Субстрат			
		Гліцин	Гліцин + розторопша	Гліцин + календула	Гліцин + легалон
		1	2	3	4
Інтактні тварини, n=5	55,00±2,57	56,78±4,84	47,33±2,69	36,01±2,53 $P_{1-3} = 0,005$	46,74±4,02
Нащадки $F_1$ , n=5	69,40±4,45	73,83±2,92	60,77±2,69 $P_{1-2} = 0,01$	63,05±2,38 $P_{1-3} = 0,021$	54,76±5,25 $P_{1-4} = 0,013$
Нащадки $F_2$ , n=4	35,65±1,46	73,17±3,58	89,92±7,80 $P_{1-2} = 0,047$	43,50±2,27 $P_{1-3} = 0,001$	52,69±3,11 $P_{1-4} = 0,01$





риманих нами ефектів на цілісному організмі *in vivo*.

### Висновки

1. Присутність в інкубаційному середовищі як екстракту плодів розторопші плямистої, так і легалону не впливала на активність транспортної системи ентероцитів для гліцину в АПС від інтактних двомісячних щурят. Натомість присутність екстракту квіток календули вірогідно гальмувала транспорт гліцину в кишкові препарати на 36,5 %.

2. У нащадків групи  $F_1$  присутність в інкубаційному середовищі екстракту розторопші вірогідно знижувала акумуляцію гліцину в кишкові препарати на 17,7 %, тимчасом як вірогідний гальмівний вплив легалону досягав 25,8 %. Екстракт календули вірогідно гальмував транспорт гліцину в кишкові препарати лише на 14,6 %.

3. Показники транспорту гліцину в контрольних групах АПС тонкої кишки від нащадків  $F_1$  і  $F_2$  майже не відрізнялися, проте маса тіла тварин групи  $F_2$  була вірогідно нижчою, ніж у тварин  $F_1$  — майже вдвічі.

4. У нащадків групи  $F_2$  присутність екстракту календули в інкубаційному середовищі справляла вірогідний гальмівний

вплив (40,5 %) — у 1,5 рази більший, ніж у тварин  $F_1$ , і близький до такого у інтактних щурят.

5. Присутність екстракту розторопші в інкубаційному середовищі вірогідно стимулювала транспорт гліцину в АПС тонкої кишки щурят  $F_2$  (на 18,6 %), натомість присутність легалону вірогідно гальмувала його на 29,5 % — майже так само, як у щурят  $F_1$ . Таким чином, спрямованість ефектів цих препаратів виявилася протилежною, незважаючи на те, що обидва препарати містять силімарин як головний діючий чинник.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Гриффіт Винтер*. Витаміни, трави, мінерали і пищевые добавки: Справочник. — М.: ФАИР-Пресс, 2000. — 105 с.

2. *К проблеме безопасности биологически активных добавок к пище, содержащих компоненты растительного происхождения* / В. Г. Кукес, В. М. Булаев, Д. А. Сычев, Е. В. Ших // Вопросы питания. — 2005. — № 4. — С. 22-26.

3. *Гурман Э. Г., Багирова Е. А., Сторчило О. В.* Влияние экстрактов пищевых и лекарственных трав на гидролиз и транспорт сахаров в тонкой кишке при различных экспериментальных условиях // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1992. — Т. 78, № 8. — С. 109-116.

4. *Уголев А. М., Жигуре Д. Р., Нуркс Е. Е.* Аккумулярующий препа-

рат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку // Физиол. журн. СССР. — 1970. — Т. 56, N 11. — С. 1638-1641.

5. *Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багирова О. А.* Способ коррекции функционального stanu транспортных систем тонкой кишки // Декларация патента на полезную модель. — (11) 10460. — (51) 7 A61K35/78, A61P1/00. — (46). 15.11.2005. Бюл. № 11.

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

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

8. *Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багирова О. А.* Особенности транспорта вільного і «пептидного» гліцину в присутності вуглеводних субстратів у тонкій кишці щурів *in vitro* // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 1 (87). — С. 29-32.

9. *Багирова О. А.* Гальмівний вплив природних і синтетичних ароматичних гетероциклічних сполук на транспорт вуглеводів в препаратах тонкої кишки пацюків: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Одеса, 1992. — 22 с.

10. *Громова Л. В., Груздков А. А.* Кинетический анализ всасывания глицина и глицил-глицина в тонкой кишке крыс в условиях хронического опыта // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, № 2. — С. 173-183.

УДК 612.014.482.4/616.316;575.322

С. А. Шнайдер

## АКТИВНІСТЬ РНКаз ПІДЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ ЩУРІВ, ОТРИМАНІХ ВІД ОПРОМІНЕНИХ ПОПЕРЕДНИКІВ

Одеський державний медичний університет

Аварія на Чорнобильській АЕС була однією з найбільших техногенних катастроф ХХ ст., яка призвела до радіонуклідного забруднення чималі території України, Росії та

Білорусії, а також погіршення на цих землях екології. Безумовно, що такі зміни екологічної ситуації негативно позначилися на здоров'ї населення і спричинили збільшення со-

матичної патології у дорослих і дітей, яка торкалась усіх систем організму, і в тому числі шлунково-кишкового тракту [1]. Окрім цього, встановлено [2], що загальне й інкорпороване



$\gamma$ -опромінення протягом тривалого часу призводило до виражених зрушень у ротовій порожнині, зокрема уражень твердих тканин зубів і розвитку патологій, і, як наслідок, до їх втрати. У науковій літературі існує достатня кількість робіт, які у тій чи іншій мірі висвітлюють характерологічні зміни в ротовій порожнині осіб, що зазнали дії тривалого  $\gamma$ -опромінення у низьких дозах. Тим же часом в останні роки з'явилася ціла низка робіт [3; 4], які свідчать про те, що у нащадків, батьки яких зазнали негативного впливу низькоінтенсивної радіації, спостерігаються деякі відхилення в організмі, зокрема у функціональному стані шлунково-кишкового тракту. Безумовно, що дослідження механізмів можливих відхилень від фізіологічних показників у організмі покоління, народженого від батьків, які підлягали впливу іонізуючої радіації, мають важливе значення не тільки в медичному, але і в соціальному плані.

**Метою** нашої роботи було з'ясування особливостей активності РНКаз у підщелепних слинних залозах покоління щурів F<sub>1</sub>, отриманого від самців і самок, які перед спарюванням зазнали дії  $\gamma$ -опромінення.

#### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 2-денних

(n=20), 2-тижневих (n=15), 1-місячних щурят (n=15), 3-, 6-, 12- і 24-місячних щурах (по 10 особин), отриманих від самців і самок щурів, які перед спарюванням зазнали тривалого  $\gamma$ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр. Усі експериментальні тварини утримувались у стандартних умовах віварію Одеського державного медичного університету. Кожній експериментальній групі відповідав одноріковий контроль. Опромінення самців і самок проводили на базі Одеського обласного онкодиспансеру, для чого використовували телегаммаустановку «Агат» <sup>60</sup>Со за таких технічних умов: Ра=107 рад/хв; поле 20×20, ВПД = 75 см; разова доза — 0,1 Гр; час експозиції — 6 с; інтервал між опроміненнями — 72 год; кількість повторень — 10. Спарювання самців і самок проводили через 12 діб після завершення опромінення.

Слинні залози у щурів вилучали під ефірним наркозом через серединний шийний розріз шкіри, отримували слинну залозу, подрібнювали охолодженими ножицями і гомогенізували в 0,15 М розчині КСІ. Гомогенат у розведенні 1:9 використовували для визначення кислотої та лужної РНКаз [5]. Отримані результати досліджень були оброблені за методом статистичної обробки з використанням програми «Статистика-2003» (Росія).

#### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що в інтактних тварин залежно від віку відзначалися різні показники активності кислотої та лужної РНКаз у підщелепних слинних залозах (таблиця). Так, наприклад активність кислотої РНКаз у підщелепних слинних залозах була найвищою у 2-денних щурят і при цьому переважала показники 3-місячних щурів на 84,1 %. Починаючи з 2-тижневого і включно по 6-місячний вік активність РНКаз у підщелепних слинних залозах різко знижувалася щодо значень у 2-денних щурят. У подальшому (6–24 міс) спостерігалися хвилеподібні коливання активності кислотої РНКаз, але в усіх випадках вона залишалася вірогідно нижчою, ніж показники у 2-денних щурят. Активність лужної РНКаз у підщелепних слинних залозах, починаючи з 2-денного віку, неухильно посилювалася, досягаючи максимальних значень в 1-місячних щурят. У 3-місячних тварин активність лужної РНКаз у 2,5 рази була нижчою, ніж у 1-місячних, і в наступних вікових групах тварин вона поступово знижувалася, досягаючи мінімальних значень у 24-місячних щурів. Не виключено, що виявлені зміни активності РНКаз у підщелепних слинних залозах інтактних тварин віддзеркалюють їх морфофункціональний стан на різних етапах постнатального фізіологічного онтогенезу.

Дослідження активності РНКаз у підщелепних слинних залозах щурів, попередники яких перед спарюванням зазнали тривалого  $\gamma$ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр, дозволили встановити низку відхилень від показників однорікового контролю. Так, наприклад, активність кислотої РНКаз у підщелепних слинних залозах 2-денних щурів була на 15,4 % вищою від ана-

Таблиця

**Активність РНКаз підщелепних залоз щурів, попередники яких зазнали тривалого впливу  $\gamma$ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр, мкмоль/г,  $M \pm m$ ; n=10–20**

Вік тварин	Активність РНКаз			
	Контроль		Експеримент	
	pH 6,0	pH 7,8	pH 6,0	pH 7,8
2 дні, n=20	52,3±2,6	110,6±4,9	60,4±3,3	122,5±5,2
2 тиж, n=15	35,4±1,9	150,6±7,3	30,2±2,0	120,6±4,8
1 міс, n=15	46,4±2,1	163,3±8,9	32,7±1,3	128,8±5,6
3 міс, n=10	28,4±1,3	66,7±3,3	17,1±1,0	43,8±2,9
6 міс, n=10	39,4±2,0	30,1±1,8	19,7±1,1	16,0±0,9
12 міс, n=10	10,4±0,9	25,1±1,4	4,2±0,3	10,6±0,7
24 міс, n=10	26,3±1,5	23,3±1,1	8,9±0,5	7,5±0,6

Примітка. P<0,05 в усіх випадках стосовно однорікового контролю.



логічних показників одновікового контролю. Активність лужної РНКази у тварин цього віку в підщелепній слинній залозі також посилювалася порівняно з одновіковим контролем і при цьому переважала його показники на 10,8 %. Очевидно, що така висока активність РНКази у новонароджених щурят є ознакою того, що в ембріональному періоді відбувалася затримка процесів формування підщелепних залоз, тому що цей фермент відзначається унікальною здатністю гальмувати біосинтез білка в клітинах.

Встановлено, що у 2-тижневих щурят активність кислої РНКази у підщелепних слинних залозах удвічі зменшувалася відносно аналогічних значень у 2-денних тварин і порівняно з одновіковим контролем дорівнювала 85,4 %. Активність лужної РНКази у 2-тижневих тварин, попередники яких перед спарюванням зазнали тривалого впливу тотального  $\gamma$ -опромінення в сумарній дозі 1,0 Гр, практично не відрізнялася від аналогічних значень у щурів попередньої вікової групи, але стосовно контролю була нижчою на 19,9 %. На підставі отриманих результатів досліджень та існуючих у літературі даних [3] можна припустити, що тотальне  $\gamma$ -опромінення самців і самок перед спарюванням негативно впливає на ембріональний розвиток підщелепних залоз, що під час постембріонального періоду прискорює їх функціональну активність.

Проведені дослідження активності кислої РНКази у підщелепних слинних залозах 1-місячних щурів показали, що вона вірогідно знижувалася порівняно з показниками 2-денних тварин, практично не відрізнялася від значень 2-тижневих і водночас була нижчою від одновікового контролю на 23,4 %. На цей час активність лужної РНКази також знижувалася відносно показників од-

новікового контролю, але стосовно 2-денних і 2-тижневих щурят її абсолютні значення були вищими. Подальші дослідження активності РНКази у підщелепних слинних залозах показали, що, починаючи з 3-місячного віку, вона різко пригнічувалася. При цьому активність лужної та кислої РНКази була вірогідно нижчою як відносно попередніх показників, так і стосовно контролю. Подібні зміни активності РНКази у підщелепних слинних залозах відзначались і в 6-, 12- та 24-місячних тварин, отриманих від самців і самок, які перед спарюванням зазнали тривалого впливу тотального  $\gamma$ -опромінення в сумарній дозі 1,0 Гр. Слід також наголосити, що найбільшого пригнічення активності лужної та кислої РНКази зазнавала у 24-місячних тварин, яка порівняно з одновіковим контролем була нижчою відповідно у 3 і 3,1 разу.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про те, що тривале  $\gamma$ -опромінення в сумарній дозі 1,0 Гр самців і самок перед спарюванням негативно впливає на активність РНКази у підщелепних слинних залозах тварин покоління  $F_1$  на всіх етапах їх постнатального онтогенезу. Різка активація РНКази у новонароджених щурят є ознакою більш пізньої цитодиференціації підщелепних залоз внаслідок високої активності РНКази у їхніх зачатках під час ембріонального періоду. Тим же часом наступне різке пригнічення активності РНКази, починаючи з 2-тижневого віку, є ознакою більш швидкого розвитку інволюційних процесів у підщелепних залозах в онтогенезі покоління  $F_1$  опромінених батьків.

Враховуючи нинішній екологічний стан в Україні та різке зростання захворювань серед населення, розкриття механізмів зрушень функціонального стану структур ротової порожнини у поколіннях, попе-

редники яких зазнали негативного впливу факторів довкілля, мають неабияке значення для розробки шляхів запобігання виникненню вад розвитку.

## Висновки

1. За умов фізіологічного онтогенезу в підщелепних залозах щурів відзначалося два піки активності кислої та лужної РНКази: перший у 2-денних тварин і другий — у 1-місячних.

2. В онтогенезі покоління  $F_1$  опромінених самців і самок у 2-денних щурів спостерігалось вірогідне підвищення активності РНКази у підщелепних слинних залозах із подальшим різким гальмуванням на усіх етапах порівняно з одновіковим контролем.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Влияние длительного потребления с пищей циолитов на выживаемость и компенсаторные реакции кишечника у мышей разного возраста после облучения* / Н. А. Кривова, Т. А. Лаптева, Т. И. Селиванова и др. // *Радиац. биология. Радиозэкология.* — 2001. — Т. 41, № 2. — С. 157-164.

2. *Шнайдер С. А., Напханюк В. К.* Вплив хронічного  $\gamma$ -опромінення на процеси інволюційної остеопатії кісткової тканини нижньої щелепи щурів // *Вісник стоматології.* — 2000. — № 2. — С. 11-12.

3. *Нефедов И. Ю., Нефедова И. Ю., Пальга Г. Ф.* Генетические последствия облучения одного или обоих родителей // *Радиац. биология. Радиозэкология.* — 2001. — Т. 41, № 2. — С. 133-136.

4. *Ульянов В. О., Ульянцева О. А., Напханюк В. К.* Активність ацетилхолінестерази у стінці тонкої кишки опромінених щурів // *Вісник проблем біології і медицини.* — 2005. — № 2. — С. 95-98.

5. *Левіцкий А. П., Барабаш Р. Д., Коновец В. М.* Половые особенности активности рибонуклеаз и  $\alpha$ -амилазы слюны и слюнных желез у крыс линии Вистар // *Журн. общ. биол.* — 1974. — Т. 35, № 1. — С. 149-153.

6. *Велигоря И. Е.* Сравнительная характеристика показателей минерального обмена в крови и слюне при воздействии на организм повреждающих факторов // *Вісник стоматології.* — 1999. — № 3. — С. 12-13.







УДК 616.12008.313.2005

Л. В. Ануфрієва, М. І. Яблучанський

## СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ТЕРАПІЇ АМЛОДИПІНОМ НА ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одне з найбільш поширених хронічних захворювань серцево-судинної системи, яке частіше виявляється в осіб похилого віку і призводить до розвитку ускладнень, що пов'язано з підвищенням відсотка інвалідизації та смертності пацієнтів [1]. Для тривалої терапії АГ у пацієнтів похилого віку сьогодні рекомендують застосовувати дигідропіридинові антагоністи кальцію (АК) тривалої дії [2; 4; 5; 7], до яких належать амлодипін, лацидипін, лерканідипін, фелодипін. Найбільш вивченим і використовуваним у клінічній практиці є амлодипін. Препарат виявляє доведену антигіпертензивну і антиішемічну активність протягом 24 год, у нього відсутні негативні метаболічні ефекти, він має добру переносимість [3; 4; 7], антиатерогенні, антиагрегаційні ефекти, його можна застосовувати у пацієнтів із супровідними захворюваннями: цукровим діабетом, ураженням периферичних артерій, ішемічною хворобою серця (ІХС), хронічними обструктивними захворюваннями легень [5; 6; 9].

Робота виконана у межах НДР «Функціональні проби і інтерпретація досліджень варіабельності серцевого ритму» МОН України № держреєстрації 010U003327.

У публікаціях, присвячених клінічній ефективності амлодипіну, показано позитивну динаміку дисциркуляторної енцефалопатії та поліпшення стану гемостазу (гіпокоагуляційні зміни) у пацієнтів зрілого віку з помірною АГ на фоні монотерапії амлодипіном [7]. Доведена ефективність амлодипіну у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності та при неконтрольованій АГ, що знаходяться на хронічному гемодіалізі [8].

У літературних джерелах нами не знайдено публікацій, що відображають зв'язок клінічної ефективності амлодипіну і показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) залежно від статі пацієнтів похилого віку з АГ на амбулаторному етапі.

**Метою** роботи стала оцінка клінічного ефекту амлодипіну та його впливу на показники ВСР у пацієнтів похилого

віку з АГ на амбулаторному етапі залежно від статі пацієнтів і на цій основі розробка пропозицій щодо оптимізації терапії АГ.

### Матеріали та методи дослідження

В амбулаторних умовах спостерігали 108 пацієнтів (36 чоловіків і 72 жінки) з АГ віком від 55 до 80 років, у середньому  $(64,3 \pm 4,3)$  року, що випадково звернулися по медичну допомогу до поліклініки № 6 м. Харкова. У 24 пацієнтів діагностована м'яка АГ, у 38 — помірна, у 46 — тяжка. У 63 пацієнтів встановлено II стадію АГ і у 45 — III стадію АГ. У 40 пацієнтів виявлено поєднання АГ з ІХС, у 19 пацієнтів — поєднання АГ із цукровим діабетом 2-го типу. У всіх пацієнтів діагностовано хронічну серцеву недостатність (ХСН) II–III функціонального класу (ФК) за критеріями NYHA.

У дослідження не включалися особи, що перенесли інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, які хворіють на ХСН IV ФК, із ожирінням III–IV ступеня, пацієнти з вторинною АГ.





До початку обстеження, протягом 24 год, пацієнти не вживали кави, алкоголю та лікарських препаратів. Про клінічну ефективність терапії висновували за змінами систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) і показників ВСР, а також за динамікою загального індексу якості життя (ЗІЯЖ).

За методом Короткова вимірювали САТ і ДАТ.

Реєстрацію ЧСС і спектрального аналізу (СА) ВСР проводили за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "Cardiolab+" за базальних умов тільки у пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом на інтервалах із кількістю екстрасистол, що не перевищують 3 за 7 хв. Обробці піддавали середні 5 хв 7-хвилинного моніторного запису ЕКГ у II стандартному відведенні. Вивчали такі показники: ТР — загальна потужність спектра (мс<sup>2</sup>); відношення потужностей низької і високочастотної областей спектра (LF/HF).

Показники САТ, ДАТ, ЧСС і ВСР оцінювали до початку терапії, у гострій фармакологічній пробі (ГФП) з амлодипіном (до прийому і через 90 хв після вживання 5 мг препарату), а також через 1, 2 і 4 тиж терапії.

За шкалою Ferrans et Power оцінювали ЗІЯЖ, який включав визначення індексів якості здоров'я, соціального та психологічного статусу і відчуття задоволеності сім'єю і близькими. Визначали ЗІЯЖ до терапії і через 4 тиж потому.

Пацієнти з АГ одержували амлодипін початковою добою дозою 5 мг із подальшим щоденним контролем АТ у домашніх умовах і 1 раз на тиждень на прийомі у лікаря у фіксований час; доза збільшувалася до 10 мг/д при недостатньому гіпотензивному ефекті, який оцінювався через 2 тиж терапії.

Усі пацієнти були поділені за статтю на 2 групи. До 1-ї

групи увійшли 36 пацієнтів (чоловіки) і до 2-ї — 72 пацієнти (жінки).

Для статистичної оцінки результатів використовувалися параметричні критерії (середнє значення М і стандартне відхилення sd). Вірогідність відмінностей між групами пацієнтів визначали за допомогою критерію Манна — Уїтні, показники розраховували за допомогою SPSS 10.0 для Windows.

### Результати дослідження та їх обговорення

Початкові дані у групах пацієнтів подані в табл. 1. Групи порівнянні за віком, давністю захворювання, рівнем САТ, кількістю пацієнтів із помірною АГ. У групі жінок вихідний рівень ДАТ нижчий, ніж у групі чоловіків. У групі жінок відзначено більше пацієнтів із 1-м і менше — з 3-м ступенем АГ, а в групі чоловіків — менше з 1-м і більше із 3-м ступенем АГ. У групі жінок більше пацієнтів із II стадією АГ і менше з III стадією, а в групі чоловіків — більше з III стадією і менше — з II стадією АГ. Пацієнтів із

супровідними ІХС і цукровим діабетом більше в групі жінок. Пацієнтів із ХСН II ФК було більше в групі жінок, а III ФК — більше в групі чоловіків.

Початковий рівень САТ у групах істотно не відрізнявся, а рівень ДАТ був вище в групі чоловіків (табл. 2). У ГФП із амлодипіном 5 мг відзначено однакове за ступенем зниження САТ — на 3 % в обох групах. Через 1 тиж терапії зниження САТ дорівнювало 11 % у групі жінок і 8 % — у групі чоловіків. Через 2 тиж терапії зниження становило в групі жінок 17 %, а в групі чоловіків — 12 % порівняно з початковим рівнем. Через 4 тиж терапії САТ знижувався на 24 і 17 % відповідно за групами. За цими даними, цільового рівня САТ вдалося досягти тільки в групі жінок.

Початковий рівень ДАТ (табл. 2) був вищим у групі чоловіків. Ступінь зниження ДАТ у ГФП був більшим у групі чоловіків і дорівнював 10 %, а в групі жінок — 6 %. Через 1 тиж терапії зниження ДАТ становило 11 % у групі жінок і 15 % — у групі чоловіків; через 2 тиж

Таблиця 1

### Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів з АГ до початку терапії, М, sd, n, (%)

Показники	Групи пацієнтів	
	Жінки, n=72	Чоловіки, n=36
Вік, роки	63,6±4,4	65,8±3,8
Давність АГ, роки	12,0±8,1	12,3±8,4
Рівень САТ, мм рт. ст.	171,3±17,4	177,0±16,9
Рівень ДАТ, мм рт. ст.	96,4±7,4	107,0±10,1
Ступінь АГ		
1 (м'яка)	19,0±26,4*	5,0±13,9*
2 (помірна)	26,0±36,1	12,0±33,3
3 (тяжка)	27,0±37,5*	19,0±52,8*
Стадія АГ		
I	—	—
II	48,0±66,7	15,0±42,0
III	24,0±33,3*	21,0±58,0*
ІХС. Стенокардія напруження II–III ФК	28,0±46,7	12,0±33,3
Цукровий діабет 2-го типу	14,0±23,3*	5,0±13,9*
Серцева недостатність II ФК	41,0±56,9	16,0±44,5
Серцева недостатність III ФК	31,0±43,1	20,0±55,5

Примітка. \* — P<0,05 порівняно з даними до початку терапії.



**Артеріальний тиск і частота серцевих скорочень  
у групах пацієнтів з АГ до і на етапах терапії, М, sd**

Етапи спостереження	САТ		ДАТ		ЧСС	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
До терапії						
Початково	171,3±17,4	177,0±16,9	96,4±7,4	107,0±10,1	70,9±8,6	71,2±7,1
ГФП	163,9±15,8	172,0±17,0	90,6±5,8	96,0±9,7	69,9±8,6	70,1±7,2
Етапи терапії, тиж						
1	152,9±13,4	163,0±16,4	85,3±5,3 <sup>#</sup>	90,5±8,4 <sup>#</sup>	71,3±8,9	70,2±8,3
2	142,2±13,3 <sup>*</sup>	155,0±17,0	83,2±5,0 <sup>*</sup>	87,4±7,3 <sup>*</sup>	69,7±8,7	69,9±8,7
4	130,6±10,1 <sup>*#</sup>	146,0±16,1 <sup>*#</sup>	79,6±3,5 <sup>*#</sup>	85,1±7,9 <sup>*#</sup>	71,1±8,6	73,3±9,6

Примітка. У табл. 2 і 3: \* — P=0,05 порівняно з даними до початку терапії; # — P<0,05 — розбіжності між групами.

— 14 % у групі жінок і 18 % у групі чоловіків. Через 4 тиж терапії відзначене зниження ДАТ на 17 і 20 % за групами відповідно. Цільового рівня ДАТ у групі жінок було досягнуто через 1 тиж, а в групі чоловіків — через 2 тиж терапії.

Початкова ЧСС (табл. 2) у групах пацієнтів істотно не відрізнялася і на етапах терапії не змінювалася, що підтверджує відсутність рефлекторної стимуляції симпатoadреналової системи [5; 7].

Початковий рівень ЗІЯЖ становив у групі жінок 105 балів, а в групі чоловіків — 100 балів. На фоні терапії амлодипіном відмічено вірогідне зростання ЗІЯЖ у всіх пацієнтів (P=0,01), ступінь якого був вищим у групі жінок (8 %) і нижчим — у групі чоловіків (5 %). Це дозволило групі, до якої входили чоловіки, досягти лише початкового рівня ЗІЯЖ порівняно з групою жінок.

Початково ТР була вищою в групі чоловіків і нижчою — в

групі жінок (табл. 3). У ГФП відзначене підвищення ТР в обох групах пацієнтів: 13 % у групі жінок і 7 % у групі чоловіків. Через 1 тиж терапії в обох групах пацієнтів спостерігалось невірогідне зниження ТР порівняно з вихідним значенням: на 14 % у групі жінок і 34 % у групі чоловіків. Через 2 тиж терапії зниження ТР становило 1 % у групі жінок і 30% у групі чоловіків порівняно з вихідним рівнем. Через 4 тиж терапії зниження ТР дорівнювало 18 і 20 % відповідно за групами.

Початково LF/HF у групах істотно не відрізнялося (табл. 3). У ГФП з амлодипіном у групі чоловіків не відзначено істотних змін показника LF/HF, а в групі жінок виявлено його зниження на 18 %. Через 1 тиж терапії в обох групах зареєстровано зниження LF/HF: у групі жінок на 18 %, а в групі чоловіків — на 7 %. Через 2 тиж терапії зниження становило 30

і 25 % відповідно за групами. Через 4 тиж терапії ці зміни LF/HF зберігалися.

Виявлений нами позитивний клінічний ефект амлодипіну в пацієнтів похилого віку з АГ відповідає даним [5; 6]. При тому, що в усіх пацієнтів терапія амлодипіном була позитивною, більш значний його ефект відзначено в групі жінок. На всіх етапах спостереження більш значним виявилось зниження САТ і підвищення ЗІЯЖ. Причину вищого початкового рівня ДАТ і нижчого антигіпертензивного ефекту амлодипіну в групі чоловіків слід шукати в більш ранньому розвитку у них атеросклерозу. Цільового рівня САТ у цій групі досягти не вдалося, а підвищення ЗІЯЖ ледве відповідало вихідному рівню в групі жінок. Зниження LF/HF в обох групах пацієнтів свідчить про позитивний вплив терапії амлодипіном на вегетативну регуляцію й показники ВСР у цілому.

Таблиця 3

**Загальна потужність спектра і LF/HF у групах пацієнтів  
з АГ до і на етапах терапії, М, sd**

Етапи спостереження	ТР, мс <sup>2</sup>		LF/HF	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
До терапії				
Початково	648,0±312,5	745,5±385,0	2,7±2,0	2,8±1,7
ГФП	732,6±396,7	794,9±355,2	2,2±1,4 <sup>#</sup>	2,9±2,1 <sup>#</sup>
Етапи терапії, тиж				
1	554,8±289,0 <sup>#</sup>	451,7±173,2 <sup>#</sup>	2,2±1,4	2,6±1,4
2	640,5±328,8	518,6±274,0	1,9±1,2	2,1±1,2
4	527,9±287,8	593,9±323,4	2,0±1,9 <sup>#</sup>	2,1±1,4 <sup>#</sup>

### Висновки

1. Амлодипін вірогідно підвищує якість життя і виявляє модулюючий вплив на показники СА ВСР у пацієнтів похилого віку з АГ.

2. Монотерапія амлодипіном дозволяє досягти цільового рівня АТ тільки у пацієнтів жіночої статі.

3. Пацієнти чоловічої статі потребують збільшення дози амлодипіну або його комбіну-



вання з іншими гіпотензивними препаратами.

Отримані результати підтверджують доцільність продовження досліджень у даному напрямку з оцінкою клінічних, гемодинамічних, інструментальних показників із метою надання практичних рекомендацій щодо ведення даної категорії пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань — проблема сучасності* / В. М. Коваленко, А. Л. Дорогой, В. М. Корнацький та ін. // Укр. кардіол. журн. — 2003. — № 6. — С. 9-12.

2. *Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension —*

*European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension* // J. Hypertension. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-1053.

3. *Staessen J. A., Wang J., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003* // J. Hypertension. — 2003. — Vol. 21. — P. 1055-1076.

4. *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 2981-2997.

5. *CAMELOT: Comparison of amiodipin versus enalapril to limit occurrences of thrombosis. Data on file.* — N.Y.: Pfizer Inc, 1999. — 386 p.

6. *Вплив антигіпертензивної терапії амлодипіном на гемостаз і клінічний перебіг дисциркуляторної енцефалопатії у хворих з артеріальною гіпертензією* / Н. Н. Грицай, Н. В. Літвіненко, В. М. Гладкая та ін. // Здоров'я України. — 2003. — № 11 (72).

7. *Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials* / M. Pahor, B. M. Psaty, M. N. Alderman et al. // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 1949-1954.

8. *Курята О., Марченко Д., Леснічук Л. Амлодипін при лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих, що знаходяться на хронічному гемодіалізі* // Мед. вісник. — 2003. — № 27 (247). — С. 3.

9. *ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article* // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 149-158.

УДК 616.314-089.23-003.96:612.313.3

Р. І. Бабій

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОРИГУВАЛЬНОГО ГЕЛЮ «МАЛЬЦИТ» ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ ЗНІМНИМИ ЗУБНИМИ ПРОТЕЗАМИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПОСАЛІВАЦІЄЮ

Одеський державний медичний університет

Відомо, що недостатнє слиновиділення призводить до ксеростомії, яка проявляється низкою негативних явищ з боку органів ротової порожнини (сухість і подразливість слизових оболонок, шорсткість язика, постійна потреба у змочуванні порожнини рота, більові відчуття при прийомі води та їжі, утруднення при вимові, погана адаптація до знімних зубних протезів тощо) [1; 2].

Особливо потерпають пацієнти з недостатньою функціональною активністю слинних залоз при протезуванні знімними зубними протезами. Для звикання до протеза вони по-

требують тривалішого часу, але і після відносної адаптації ефективна експлуатація протеза неможлива вже з тієї причини, що носіння протеза викликає посилення патологічного процесу в слинних залозах зі зниженням рівня слиновиділення. Як показують дослідження, це пов'язано з впливом залишкового мономера бази акрилового протеза [3; 4].

Тому при протезуванні пацієнтів із гіпосалівацією знімними протезами з пластмасовим базисом необхідно врахувати вказаний факт; щоб не посилити патологічного процесу, дуже важливо забезпечити за-

хист слизової оболонки з допомогою різноманітних прокладок між акриловим протезом і протезним ложем.

Найбільш ефективними слід вважати прокладки у вигляді гелеподібних композицій [5]. Так, наприклад, гель «Мальцит» рекомендовано для застосування при гіпосалівації, спричиненій деякими етіологічними факторами, але, в першу чергу, при протезуванні знімними зубними протезами у пацієнтів зі зниженою функціональною активністю слинних залоз [6].

Головне призначення гелю «Мальцит» — корекція слино-



виділення. Однак цей гель виконує й інші функції, зокрема, створює буферну зону між пластинковим зубним протезом і слизовою протезного ложа у пацієнтів зі знімними зубними протезами. Він також здатний сприяти прискоренню адаптації до протеза і запобігти розвитку протезного стоматиту.

**Мета** даного дослідження полягала у вивченні впливу гелю «Мальцит» на функціональну активність слинних залоз і час адаптації до знімних зубних протезів у осіб із гіпосалівацією.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 26 пацієнтах віком 41–55 років із частковими і повними дефектами зубних рядів, яким вперше були виготовлені знімні зубні протези і на час протезування у яких було зафіксовано знижений рівень слиновиділення (швидкість виділення нестимульованої слини менше 0,5 мл/хв).

Було сформовано дві групи: основна і група порівняння. Пацієнтам основної групи пропонувалося на поверхню протеза і відкриті ділянки слизової оболонки наносити гель тонким шаром двічі на день (вранці та ввечері після їди та гігієни порожнини рота і протеза). Пацієнти групи порівняння після фіксації протеза використовували звичайний режим догляду за порожниною рота й експлуатації протеза.

При оцінці ефективності застосування гелю «Мальцит» у пацієнтів зі знімними зубними протезами вивчалися такі показники: швидкість слиновиділення, стан слизової оболонки протезного ложа, динаміка адаптації до знімних зубних протезів, інтенсивність запального процесу за пробою Шиллера — Писарева [7], протеолітична активність ротової рідини [8].

Результати фіксувалися до встановлення протеза, через

1, 2 і 8 міс від початку користування протезом.

Статистична обробка даних проводилася за методом Є. М. Монцевічуте-Ерингене [9] із використанням t-критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження подано у табл. 1–4.

Як видно з даних табл. 1, у пацієнтів і групи порівняння, і основної групи через 1 міс після фіксації протеза спостерігалось збільшення рівня слиновиділення (вірогідність різниці в обох групах щодо вихідного рівня  $P < 0,05$ ).

Через 2 міс у групі порівняння рівень секреції слини практично повернувся до вихідного, а через 8 міс (віддалені результати) спостерігалось чимале зменшення слиновиділення (майже на 15 %). Пацієнти скаржилися на ще більшу сухість слизової оболонки рота, ніж до протезування.

У пацієнтів основної групи через 2 міс рівень секреції слини збільшився майже удвічі порівняно з вихідним рівнем, а через 8 міс швидкість слиновиділення була більше 0,5 мл/хв, що свідчило про стимулювальний вплив коригувального гелю «Мальцит» на секрецію слини.

Під час огляду слизової оболонки протезного ложа у пацієнтів групи порівняння через 1 міс після початку ортопедичного лікування знімними протезами спостерігалися ділянки мацерації, однак сама слизова була лише незначно гіперемована. Кожному пацієнту протягом місяця було проведено від 2 до 5 корекцій протеза. Дослідження, проведені через 2 і 8 міс, виявили неблагополучний загальний стан слизової оболонки протезного ложа: набряк, пастозність, гіперемію, що підтверджувалося збільшенням показників проби Шиллера — Писарева,

вірогідність різниці показників якої через 1 міс становила  $P < 0,001$ , а через 8 міс —  $P < 0,01$  (див. табл. 2).

У пацієнтів основної групи незначне запалення протезного ложа відмічалось лише при другому відвідуванні (через 1 міс). Показники проби Шиллера — Писарева хоча і були вище вихідного рівня, але критерій вірогідності  $P < 5$  %. Через 2 і 8 міс запалення слизової оболонки зовсім не відмічалось, про що свідчили як результати огляду, так і показники проби Шиллера — Писарева.

Найбільш об'єктивним фактором, який відображає інтенсивність запального процесу у порожнині рота, стали результати вивчення загальної протеолітичної активності ротової рідини (див. табл. 3). Так, у протезоносіїв, яким не застосовували коригувальний гель, через 2 міс після фіксації протеза протеолітична активність ротової рідини збільшилася більш ніж утричі ( $P < 0,001$ ). У осіб основної групи через 2 і 8 міс протеолітична активність ротової рідини залишалася на рівні вихідних даних.

При подальших дослідженнях вивчався вплив коригувального гелю «Мальцит» на час адаптації до протеза.

Дані, наведені у табл. 4, показують, що найбільший процент осіб, які адаптувалися до протеза, у групі порівняння був зафіксований на 3-му тижні після фіксації протеза, і на кінець 2-го місяця лише 75 % протезоносіїв вказали на відсутність неприємних відчуттів у порожнині рота. При цьому у них період повної адаптації у середньому становив  $(74,4 \pm 18,5)$  дня, тимчасом як у пацієнтів основної групи на адаптацію у середньому пішло  $(25,4 \pm 2,5)$  дня, що майже утричі швидше, ніж у групі порівняння.

Таким чином, на основі одержаних даних ми зробили висновок, що застосування гелю





Таблиця 1

**Динаміка зміни швидкості слиновиділення у протезоносіїв під впливом гелю «Мальцит»**

Час обстеження	Група порівняння, n=12	Основна група, n =14
До фіксації протеза (вихідний рівень)	0,42±0,03	0,38±0,04 P <sub>1</sub> >0,05
Через 1 міс	0,54±0,04 P <sub>2</sub> <0,05	0,52±0,50 P <sub>2</sub> <0,05
Через 2 міс	0,45±0,04 P <sub>2</sub> >0,05	0,61±0,05 P <sub>2</sub> <0,001
Через 8 міс	0,36±0,03 P <sub>2</sub> >0,05	0,56±0,04 P <sub>2</sub> <0,01

*Примітка.* У табл. 1–4: вірогідність різниць P<sub>1</sub> розрахована щодо даних, зафіксованих у пацієнтів групи порівняння; P<sub>2</sub> — порівняно з вихідним рівнем.

Таблиця 2

**Динаміка змін показників проби Шиллера — Писарева у протезоносіїв під впливом гелю «Мальцит»**

Час обстеження	Група порівняння, n=12	Основна група, n=14
До фіксації протеза (вихідний рівень)	1,05±0,09	1,24±0,10 P <sub>1</sub> >0,05
Через 1 міс	2,11±0,18 P <sub>2</sub> <0,001	1,55±0,14 P <sub>2</sub> >0,05
Через 2 міс	1,95±0,20 P <sub>2</sub> <0,001	1,31±0,12 P <sub>2</sub> >0,05
Через 4 міс	1,64±0,15 P <sub>2</sub> <0,002	1,28±0,11 P <sub>2</sub> >0,05
Через 8 міс	1,52±0,14 P <sub>2</sub> <0,01	1,32±0,13 P <sub>2</sub> >0,05

Таблиця 3

**Динаміка змін активності протеолітичних ферментів у протезоносіїв під впливом гелю «Мальцит»**

Час обстеження	Група порівняння	Основна група
До фіксації протеза (вихідний рівень)	4,13±0,55	5,05±0,4 P>0,05
Через 2 міс	14,46±2,21 P <sub>2</sub> <0,001	6,01±1,15 P <sub>2</sub> >0,05
Через 8 міс	8,00±0,75 P <sub>2</sub> <0,002	4,21±1,23 P <sub>2</sub> >0,05

Таблиця 4

**Динаміка адаптації до знімних зубних протезів під впливом гелю «Мальцит» у осіб з гіпосалівацією**

Час обстеження	Адапованих до протеза, абс. (%)	
	Група порівняння, n=12	Основна група, n=14
Протягом 1-го тижня	0	2 (14)
Протягом 2-го тижня	0	2 (14)
Протягом 3-го тижня	4 (33)	5 (36)
Протягом 4-го тижня	3 (25)	5 (36)
Протягом 2-го місяця	2 (17)	0
Більше 2 міс	3 (25)	0
Період повної адаптації у середньому на групу, днів	74,4±18,5	25,4±2,5 P <sub>1</sub> <0,02

«Мальцит» у протезоносіїв, у яких спочатку було зафіксовано знижений рівень слиновиділення, приводить до посилення функціональної активності слинних залоз, запобігає розвитку запалень протезного ложа і прискорює період адаптації до знімних зубних протезів з акриловим базисом.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kowitz G. M. Case reports. 3. Xerostomia // *Compend. Contin Educ. Dent.* — 1997. — Vol. 18, N 2 Spec. — P. 59-62.

2. The wafer test: a semi-quantitative test to screen for xerostomia / J. Sanchez-Guerrero, E. Aguirre-Garcia, M. R. Perez-Dosal et al. // *Rheumatology (Oxford).* — 2002. — Vol. 41. — N 4. — P. 381-389.

3. Olveti E., Hegedus C. Typical symptoms of methylacrylate sensitivity in wearers of acrylate dentures // *Fogorv. Sz.* — 1997. — Vol. 90. — P. 19-26.

4. Терешина Т. П., Бабий Р. И. Влияние остаточного мономера акриловых зубных протезов на функциональную активность слюнных желез (экспериментальное исследование) // *Вестник стоматологии.* — 2005. — № 2. — С. 25-27.

5. Use of hydroxy-propyl-methyl cellulose (methocel) and carboxy-methyl cellulose containing artificial saliva in the symptomatic treatment of xerostomia / G. Nagy, E. Olveti, M. Zehner et al. // *Fogorv. Sz.* — 1995. — Vol. 88, N 9. — S. 299-304.

6. Терешина Т. П., Бабий Р. И., Мозговая Н. В. Разработка и экспериментальное обоснование применения нового геля для полости рта «Мальцит» при гипосаливации // *Вестник стоматологии.* — 2006.

7. Федоров Ю. А., Корень В. Н. Основы гигиены полости рта. — Л.: Медицина, 1973. — 215 с.

8. Барабаш Р. Д., Левицкий А. П. Казеиноподобная и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе // *Бюл. экпер. биол.* — 1973. — № 8. — С. 65-68.

9. Монцевичуте-Эрингене Е. В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // *Патол. физиология и эксперим. терапия.* — 1964. — № 4. — С. 71-78.



С. О. Гешелін, С. Р. Петров, О. І. Кравченко

# ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ВИЗНАЧЕННІ ОБСЯГУ ХІРУРГІЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

Одеський державний медичний університет

## Вступ

Діагностика та лікування захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) залишаються актуальними проблемами клінічної онкології, хірургії та ендокринології. На захворювання ЩЗ страждає 10–12 % населення планети [1]. Відзначаються істотний ріст і зміна структури захворюваності [2]. У Росії в 2002 р. захворюваність на рак щитоподібної залози (РЩЗ) у жінок досягла 9,33 на 100 000 населення, перевищивши аналогічний показник у 1992 р. у 2,1 разу, а в чоловіків цей показник за останні 10 років збільшився в 1,7 разу [3]. Зросла кількість злоякісних пухлин на фоні багатовузлового, токсичного зоба, хронічного автоімунного тиреоїдиту [4].

До- й інтраопераційна діагностика доброякісних захворювань і РЩЗ, що визначає тактику лікування, недосконала.

Можливості клінічних методів діагностики обмежені. Чутливість пальпації становить 63 %, специфічність 67 % [5]. За допомогою пальпації РЩЗ можна виявити не більш ніж у 40 % випадків [6; 7].

У тканині ЩЗ під час УЗД можна виявити 44 % утворень і в 44 % випадків визначити вузли, що не виявляються при пальпації [8]. Однак УЗД дозволяє лише запідозрити злоякісну природу утворення [4; 9]. Помилки в диференційній діагностиці РЩЗ і хронічного автоімунного тиреоїдиту дося-

гають 75 % [10]. Комп'ютерна і магніторезонансна томографія, сцинтиграфія з одночасним використанням талію-201 і йоду-123 економічно не вигідні й недостатньо інформативні [11].

Інформативність тонкоголоккової аспіраційної пункційної біопсії коливається від 40 до 96 % [1; 4; 12; 13], а цитологічне дослідження мазків-відбитків із препарату, вилученого під час операції, інформативне лише у 80 % спостережень, причому оцінити злоякісність фолікулярної пухлини цитолог не може [12]. Крім того, результат цитологічного дослідження залежить від якості пункції та кваліфікації цитолога [14].

Чутливість експрес-біопсії для РЩЗ оцінюється досить суперечливо: при середньому рівні 83,9–89,0 % папілярний рак визначається у 62,0–78,9 %, фолікулярний — у 70,0–83,3 %, медулярний і анапластичний — у 96–100 % [15; 16]. Оптимізові авторів, що визначають чутливість експрес-біопсії в діагностиці вузлових утворень ЩЗ на рівні 98,6 %, специфічність 99,5 %, інформативність 94,4 % [19], протистоїть скепсис тих, які, визначивши чутливість методу в групі фолікулярних утворень на рівні 9,0–42,9 %, вважають експрес-біопсію марною для цієї групи пухлин [17; 18].

Єдиної думки про оптимальний обсяг операції при патології ЩЗ немає. Частина хірургів при доброякісних уражен-

нях і невеликих високодиференційованих раках обмежуються органозберігаючими операціями [4; 22; 24]. Деякі автори при невеликих доброякісних вузлах застосовують відеоендоскопічні втручання [21–23], а дехто обмежується склерозуючою терапією [20]. При багатовузловому зобі та хронічному автоімунному тиреоїдиті виконують тиреоїдектомію [21; 25; 26] і, навіть незалежно від стадії процесу та гістологічної структури злоякісної пухлини, рекомендується екстрафасціальна тиреоїдектомія [27; 28].

**Мета** роботи — оцінити можливості застосовуваного комплексу до- та інтраопераційних діагностичних досліджень для визначення обсягу оперативного втручання.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз діагностики і лікування 445 пацієнтів з патологією ЩЗ, оперованих у хірургічній клініці Одеського державного медичного університету на базі міської клінічної лікарні № 1 у 1992–2004 рр. Порівнювалися дані до- й інтраопераційного обстеження, що зумовили вибір обсягу операції, з результатами остаточного гістологічного дослідження вилученого препарату. Розподіл хворих за характером ураження тканини ЩЗ подано в табл. 1.

На доопераційному етапі хворі обстежувалися клінічно (анамнез, огляд, пальпація);



Таблиця 1  
Розподіл хворих за кількістю і розміром вузлів у щитоподібній залозі

Розмір вузла	Кількість хворих	%
Одновузлове ураження, см до 0,5	222	
більше 0,5–до 1,0	1	0,2
більше 1,0–до 2,0	10	2,2
більше 2,0–до 4,0	45	10,2
Багатовузлове ураження	166	37,3
Дифузне ураження залози	153	34,3
Усього	70	15,8
	445	100,0

УЗД проводилося на ехосканері SL-450 фірми "Siemens" з лінійним трансдюсером з частотою 7,5 МГц. За показаннями додаткове дослідження виконувалося на ехосканері "Elegra" фірми "Siemens" з мультичастотним трансдюсером 5–9 МГц у режимі енергетичного та кольорового доплерівського картування.

Пункційна біопсія виконувалася безпосередньо перед операцією: 2–3 пункції сумнівної ділянки проводилися під різними кутами. Пунктати фіксувалися спиртом, забарвлювалися гематоксилін-еозином і піддавалися мікроскопії. Результат дослідження хірург одержував під час операції.

Інтраопераційна діагностика включала візуальну макроскопічну оцінку вилученого

препарату та цитологічне дослідження мазків-відбитків, отриманих з підозрілих ділянок.

Усі хворі оперовані під ендотрахеальним наркозом.

Гістологічне дослідження вилучених препаратів проводилося за допомогою світлової мікроскопії.

### Результати дослідження та їх обговорення

Обсяг операції залежав від діагнозу, визначеного на підставі результатів передопераційних та інтраопераційних досліджень.

У клініці прийнята така хірургічна тактика при патології ЩЗ.

1. Доброякісний вузловий зоб:

а) солітарний вузол з максимальним розміром не більше 5 мм у периферичному відділі ЩЗ — резекція частки;

б) солітарний вузол не більше 5 мм поблизу перешийка або вузол понад 5 мм у будь-якому відділі ЩЗ — гемітиреоїдектомія;

в) множинні вузли в одній з часток — гемітиреоїдектомія з перешийком;

г) солітарний вузол у перешийку будь-якого розміру або множинні вузли, що розповсюджуються на перешийок, або множинні вузли в обох частках ЩЗ — субтотальна тиреоїдектомія.

2. Рак щитоподібної залози:

а) вузол менше 5 мм у периферичному відділі ЩЗ — гемітиреоїдектомія з перешийком;

б) вузол менше 5 мм поблизу перешийка або вузол від 5 мм до 2,0 см у будь-якому відділі ЩЗ — субтотальна тиреоїдектомія;

в) вузол більше 2 см або вагомі припущення про медулярний рак — епіфасціальна тиреоїдектомія.

3. Токсичний зоб — залежно від вузлового або дифузного характеру ураження виконується гемітиреоїдектомія або тиреоїдектомія.

4. Хронічний автоімунний тиреоїдит: обсяг операції варіює від резекції частки до тиреоїдектомії залежно від розповсюдження процесу, наявності або розповсюдження стиснення трахеї.

Результати порівняння даних до- й інтраопераційного обстеження з остаточним гістологічним діагнозом подаються в табл. 2.

Виявилось, що діагноз доброякісного вузлового зоба, визначений за результатами клінічних, ультразвукових досліджень і ТАПБ, підтвердився лише у 71,8 % спостережень; у 55 (17,0 %) випадках виявлений РЩЗ, у 30 — автоімунний тиреоїдит, у 6 — токсичний зоб. Тим же часом, перед- та інтраопераційний діагноз РЩЗ результатами гістологічного дослідження підтверджений у 25 хворих з 45 (у 55,5 %), у 15 виявився вузловий зоб, у 3 — автоімунний тиреоїдит, у 2 — токсичний зоб. Діагноз токсичного зоба знайшов гістологічне

Таблиця 2

Клініко-морфологічні зіставлення діагнозу у хворих із хірургічною патологією щитоподібної залози

При надходженні (клінічний), n = 445	До операції		Під час операції		Остаточний (гістологічний)			
	УЗД, n = 284	ТАПБ, n = 146	Макроскопічний, n = 445	Мазок-відбиток, n = 123	Вузловий зоб	Рак	Автоімунний тиреоїдит	Токсичний зоб
Вузловий зоб, n = 323	*152/49	64/49	233/90	76/23	232	55	30	6
Рак, n = 45	21/19	10/6	26/19	2/5	15	25	3	2
Токсичний зоб, n = 77	28/15	10/7	68/9	12/5	3	4	2	68
Усього	201/83	84/62	327/118	90/33	250	84	35	76

Примітка. \* У чисельнику — кількість хворих, в яких можливий діагноз підтверджений відповідним методом дослідження, у знаменнику — кількість неінформативних або сумнівних результатів; УЗД — ультразвукове дослідження; ТАПБ — тонкоіголова аспіраційна пункційна біопсія.



підтвердження в 68 спостереженнях з 77 (у 88,3 %), у 4 виявлений РЩЗ, у 3 — вузловий зоб, у 2 — аутоімунний тиреоїдит. Перед- та інтраопераційний діагноз «аутоімунний тиреоїдит» не було встановлено в жодного хворого, однак за результатами гістологічного дослідження цей діагноз був поставлений 35 хворим.

Таким чином, РЩЗ у 59 спостереженнях з 84 (у 70,2 %) виявлений лише після остаточного гістологічного дослідження, а в 20 пацієнтів з 45 (у 45,5 %) з можливим діагнозом РЩЗ у результаті гістологічного дослідження встановлена інша патологія. У зв'язку з тим, що обсяг оперативного втручання вибирався залежно від результатів перед- та інтраопераційного дослідження, при одержанні остаточного гістологічного висновку з'ясувалося, що обсяг виконаних операцій у деяких пацієнтів не відповідав настановам, прийнятим у клініці.

Зіставлення обсягу оперативного втручання з остаточним гістологічним діагнозом подаються в табл. 3.

З наведених у табл. 2 і 3 даних випливає, що з 45 хворих, оперованих із приводу передбачуваного РЩЗ, у 20 випадках (44,5 %) гістологічно

діагноз не підтверджений, отже, обсяг операції був розширений невиправдано.

У 59 (14,6 %) з 400 пацієнтів, оперованих у зв'язку з передбачуваними доброякісними захворюваннями ЩЗ, гістологічно виявлено рак, отже, у частини з них обсяг операції не відповідав нашим настановам і був недостатнім.

### Висновки

1. Традиційно застосовувані до- та інтраопераційні методи дослідження (клінічні, УЗД, ТАПБ, макроскопічна оцінка препарату, цитологічна оцінка мазків-відбитків) не завжди вірогідні.

2. У 79 (17,9 %) із 445 хворих помилки перед- та інтраопераційної діагностики потягли за собою виконання неадекватного обсягу операції.

3. Аналіз результатів диктує необхідність пошуку нових до- та інтраопераційних методів діагностики і диференційної діагностики раку і доброякісних захворювань ЩЗ.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Шевченко С. И., Тонкоглас А. А., Шевченко Р. С. Сопоставление информативности инструментальных методов исследования при заболеваниях щитовидной железы // Актуальные вопросы гастроэнтеро-

логии и эндокринологии. — Харьков, 2000. — С. 103.

2. Саидова Ф. Х. Причины рецидивирования полинодозного эутиреоидного зоба // Клін. хірургія. — 2005. — № 9. — С. 33-35.

3. Рак щитовидной железы в Смоленской области / С. В. Корнев, В. И. Соловьёв, В. В. Тугай и др. // Рос. онколог. журнал. — 2005. — № 2. — С. 43-46.

4. Деякі тактичні питання хірургічного лікування хворих на вузлові еутиреоїдні форми зоба / О. Г. Бутирський, О. А. Могилястий, О. Ч. Хаджів та ін. // Acta Med. Leopold. — 2005. — Vol. 11, N 4. — P. 92-96.

5. Радиационно-индуцированный патоморфоз эндемического зоба у детей и подростков в очаге йодного дефицита (начальные проявления отдаленных последствий черномыльской катастрофы) / Е. П. Касаткина, Д. Е. Шилин, В. Н. Матковская и др. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — Т. 41, № 3. — С. 17-23.

6. Les methods de diagnostic du cancer thyroïden / B. Raphel, F. Guillet, R. Matte et al. // Union mtd. Can. — 1983. — Vol. 112, N 12. — P. 1108-1110.

7. Friedman M., Toriumi D. M., Maffee M. F. Diagnostic imaging techniques in thyroid cancer // Amer. J. Surg. — 1988. — Vol. 155, N 2. — P. 215-223.

8. Воронецкий И. Б., Курцева Л. С., Зубовский Г. А. Ультразвуковое исследование щитовидной железы с прицельной диагностической пункцией // Мед. радиология. — 1992. — Т. 37, № 2. — С. 22-25.

9. Герасимов Г. А., Трошина Е. А. Дифференциальная диагностика и выбор метода лечения при узловом зобе // Проблемы эндокринологии. — 1998. — № 5. — С. 35-42.

10. Bennedbaek F. N., Hegedus L. The value of ultrasonography in diagnosis and follow-up of subacute thyroiditis // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 45-50.

11. Аденомы щитовидной железы / П. С. Ветшев, К. Е. Чилингарида, Д. И. Габаидзе и др. // Хирургия. — 2005. — № 7. — С. 4-8.

12. Некоторые спорные вопросы верификации и классификации опухолей щитовидной железы / Н. Л. Чазова, Б. Д. Перчук, Н. Н. Гольдбурт и др. // Архив патологии. — 1997. — № 1. — С. 33-36.

13. Гринёва Е. Н. Узловые образования в щитовидной железе // Проблемы эндокринологии. — 2003. — № 6. — С. 59-62.

14. Барчук А. С. Современные подходы к диагностике и лечению

Порівняння обсягу виконаних операцій з остаточним гістологічним діагнозом

Таблиця 3

Обсяг операції	Остаточний діагноз				
	Вузловий зоб	РЩЗ	Аутоімунний тиреоїдит	Токсичний зоб	Усього
Резекція частки	21	2	2	1	26
Гемітиреоїдектомія	77	14	9	5	105
Гемітиреоїдектомія з перешийком	88	27	11	5	131
Гемітиреоїдектомія з резекцією другої частки	23	11	6	1	41
Субтотальна гемітиреоїдектомія	31	15	4	60	110
Тиреоїдектомія	10	15 (5*)	3	4	32
Усього	250	84	35	76	445

Примітка. \* — із них розширені тиреоїдектомії.





рака щитовидної залози // Вопросы онкологии. — 2002. — Т. 48, № 4-5. — С. 544-550.

15. *Arnholdt H.* Intraoperative frozen section examination of thyroid tumors // *Exp. Clin. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 101, Suppl. 3. — P. 7-10.

16. *Пачес А. И., Пропп Р. М.* Рак щитовидной железы. — М.: Медицина, 1984. — С. 157.

17. *Hemithyroidectomy on principle in cases of unclear fine needle biopsy and frozen section findings* / J. Jonas, S. Blauch, A. Nagel et al. // *Zentrabl. Chir.* — 2001. — N 12. — P. 964-968.

18. *Bastagli A., de Pasquale L., Schubert L.* Follicular neoplasm of the thyroid: usefulness of extemporaneous histological study of frozen sections // *Ann. Ital. Chir.* — 2001. — N 3. — P. 283-286.

19. Дооперационная и интраоперационная диагностика хирургических заболеваний щитовидной железы: морфологические аспекты / И. П. Аветисьян, Н. В. Гульчий, А. О. Яровой, А. П. Демидюк // *Клін. хірургія.* — 1999. — № 5. — С. 25-27.

20. *Ким И. В., Кузнецов Н. С., Ванушко В. Э.* Склеротерапия при узловом коллоидном зобе // *Хирургия.* — 2005. — № 9. — С. 14-18.

21. *Беллантоне Р.* Традиційні та відеоендоскопічно контрольовані операції на щитоподібній залозі в лікуванні вузлового зоба // *Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія.* — 2003. — №1 (2). — С. 76-77.

22. *Грубнік В. В.* Хірургічні втручання на щитоподібній залозі з застосуванням відеоендоскопічної техніки // *Одес. мед. журнал.* — 2001. — № 4 (66). — С. 8-9.

23. *Видеоассистированные оперативные вмешательства на щитовидной железе* / В. Н. Егиев, С. Р. Кянджунцев, З. О. Алиев, В. М. Капчак // *Хирургия.* — 2002. — № 8. — С. 8-10.

24. *Штода Д. Е., Попандопуло Г. Д., Михайличенко В. Ю.* Хирургическая тактика при солитарных узловых образованиях щитовидной железы // *Матеріали XXI з'їзду хірургів України, Запоріжжя 5-7 жовтня 2005.* — Т. 2. — С. 273-274.

25. *Брилинський О. Р.* Аналіз структури патології при багато- і одновузловому зобі // *Acta Med. Leopold.* — 2005. — Vol. 11, N 4. — P. 97-100.

26. *Павловський М. П., Коломійцев В. І., Сироїд О. М.* Тиреоїдектомія в лікуванні пацієнтів із доброякісними захворюваннями щитоподібної залози // *Acta Med. Leopold.* — 2005. — Vol. 11, N 4. — P. 116-120.

27. *Порівняльні результати екстрафасціальних і субфасціальних тиреоїдектомій у хірургічному лікуванні диференційованого раку щитоподібної залози* / С. М. Черненко, А. С. Ларін, В. А. Паламарчук та ін. // *Одес. мед. журнал.* — 2001. — № 4. — С. 37-39.

28. *Горобейко М. Б., Паламарчук В. О.* До питання відповідності сучасним міжнародним протоколам тактики лікування диференційованого раку щитоподібної залози в Україні // *Матеріали XXI з'їзду хірургів України, Запоріжжя 5-7 жовтня 2005.* — Т. 2. — С. 214-216.

УДК 616.127-089-06:616.1]-08

О. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, М. В. Руденко,  
П. І. Пустовойт, О. В. Добруха, В. М. Янак

## ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ НА ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ В НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ ІЗ СУПРОВІДНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Одеський державний медичний університет

Нині в найближчому післяопераційному періоді формування у хворих синдрому малого серцевого викиду залишається частим явищем [3]. При цьому для своєчасної та точної діагностики дослідники все більше уваги приділяють змінам показників внутрішньосерцевої гемодинаміки [3; 4; 7]. Встановлено, що через анатомічну будову міокарда порушення процесу розслаблення міокарда правого шлуночка відбувається в більш ранні терміни, ніж лівого шлуночка, що

має велике діагностичне значення [1; 5; 6]. Це дозволяє своєчасно встановити форму компенсаторної гіперфункції міокарда, кількісно оцінити порушення, що виникли, й ефективно використати кардіальну терапію [2; 6]. Разом із цим відомо, що одним з основних факторів, які порушують механізм Старлінга, є гіпертрофія серцевого м'яза. Тому під час лікування хворих потрібно враховувати в анамнезі наявність супровідної гіпертонічної хвороби [6]. Для корекції

артеріальної гіпертензії та пульсальної функції міокарда сьогодні широко використовуються блокатори кальцієвих каналів [7]. Тим більше, що вивчення динамічних змін показників внутрішньосерцевої гемодинаміки і насосної функції серця з використанням вказаних препаратів у найближчому післяопераційному періоді не проводилося.

**Метою** роботи було вивчити динаміку діастолічних показників міокарда на фоні використання блокатора каль-



цієвих каналів (фіноптин) у хворих після пульмонектомії.

### Матеріали та методи дослідження

Контрольну I групу утворили 19 хворих (віком 31–48 років) після резекції шлунка з приводу виразкової хвороби без супровідної патології, в яких величина АТсер відповідала стрес-нормі і не потребувала медикаментозної корекції. У хворих II групи (n=17) в анамнезі відмічали вихідну артеріальну гіпертензію (АГ), корекцію якої після операції проводили за допомогою внутрішньовенного введення фіноптину (60 мг внутрішньовенно двічі на добу). Показники центральної гемодинаміки визначали методом тетраполяриної реографії, а показники внутрішньо-

серцевої гемодинаміки методом правошлуночкової катетеризації за допомогою апарата МХ-01 (Росія). Значення показників кінцево-діастолічного об'єму (КДОпш), максимальної швидкості зниження правошлуночкового тиску (dp/dtmin), фракції вигнання (ФВпш) і жорсткості міокарда (ЖМпш) розраховували за правошлуночковою кривою тиску [6].

### Результати дослідження та їх обговорення

На першу добу післяопераційного періоду в усіх хворих, не дивлячись на еукінетичний тип кровообігу й стійкі параметри центральної гемодинаміки, визначалося помірне підвищення загального периферичного опору (ЗПО), що було наслідком стресової гіпер-

катехоламініемії і призводило до незначного зниження ФВ. Артеріальний тиск при корекції фіноптином характеризувався нестійкістю, однак був у межах доопераційних значень (табл. 1). Незначне зростання серцевого індексу (СІ) протягом першої доби відбувалося, в основному, за рахунок зростання ЧСС. Зниження загального легеневого опору (ЗЛО) у хворих контрольної групи сприяло формуванню ізотонічної гіперфункції міокарда, що підтверджувалося підвищенням роботи правого шлуночка (табл. 2).

Протягом 2-ї доби, на фоні стійких ЗПО помірно зростав ударний об'єм (УО), що відбувалося, в основному, внаслідок стимуляції скорочення міокарда. Тому це не призводило до значного зростання ФВ.

Таблиця 1

#### Зміни показників центральної гемодинаміки, М±m

Показники	Група	До операції	Доба після операції				Норма
			1	2	3	5	
АТсер, мм рт. ст	I	100±4	101±5	97±4	99±4	100±3	98±6
	II	118±6*	116±4*	111±4*	108±6	108±5	
УІ, мл/м <sup>2</sup>	I	38,3±3,1	40,6±2,7	43,4±1,9	41,3±1,6	40,8±1,9	39,1±2,7
	II	35,3±3,1	34,6±2,7	40,4±1,9	41,3±1,6	40,8±1,9	
СІ, л/(хв·м <sup>2</sup> )	I	3,1±0,2	3,3±0,1	3,4±0,2	3,2±0,1	3,2±0,2	3,3±0,2
	II	3,0±0,2	3,1±0,1	3,0±0,2	3,2±0,1	3,1±0,2	
ОПС, дин·см <sup>-5</sup>	I	1308±77	1422±61	1312±92	1277±63	1291±79	1263±72
	II	1584±64*	1663±83*	1582±66*	1508±79*	1490±61*	
ОЛС, дин·см <sup>-5</sup>	I	316±18	259±21	251±26	263±24	271±27	310±22
	II	384±24*	303±13*	232±16*	208±19*	240±31*	
ФВ, од.	I	0,71±0,08	0,64±0,04	0,72±0,07	0,73±0,05	0,70±0,07	0,70±0,03
	II	0,68±0,03	0,64±0,04	0,66±0,07	0,70±0,05	0,67±0,05	

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — вірогідні відмінності показників від вихідних значень (P<0,05).

Таблиця 2

#### Зміни показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, М±m

Показники	Група	До операції	Доба після операції				Норма
			1	2	3	5	
Робота пш, кГм	I	0,018±0,003	0,022±0,003	0,018±0,002	0,014±0,003	0,015±0,002	0,020±0,002
	II	0,016±0,003	0,024±0,003	0,018±0,002	0,023±0,003	0,024±0,002	
КДОпш, мл	I	108,7±31,0	109,4±7,1	110,6±8,3	110,8±5,8	108,8±12,2	103,7±6,3
	II	109,9±4,8	101,4±9,1	104,6±8,3	106,8±5,8	104,8±12,2	
КДТпш, мм рт. ст.	I	4,8±0,3	5,0±0,2	4,7±0,2	4,4±0,2	4,3±0,3	4,2±0,2
	II	5,8±0,2	7,1±0,3*	6,9±0,2*	6,1±0,3*	6,0±0,4*	
dp/dtmin, мм рт. ст.	I	219,9±20,9	210,8±20,3	211,9±19,3	216,3±18,4	218,1±19,8	223,8±15,4
	II	214,9±22,9	201,8±20,3	208,9±19,3	210,3±18,4	215,1±19,8	
ЖМ пш, од.	I	0,043±0,004	0,050±0,004*	0,050±0,003	0,046±0,004	0,045±0,003	0,041±0,003
	II	0,047±0,004	0,058±0,004*	0,057±0,003*	0,055±0,004*	0,051±0,003	



Однак при вивченні показників діастолі на першу добу після резекції шлунка у хворих II групи (порівняно з хворими I групи) спостерігалися суттєві порушення. Зниження КДОпш і  $dp/dtmin$  при одночасному збільшенні КДТпш свідчило про появу ригідності серцевого м'язу, що було наслідком післяопераційного стресу. Попри стійкий характер судинного тону-су в малому колі кровообігу у хворих II групи протягом 5 діб на фоні введення фіноптину спостерігалось вірогідне збільшення КДТпш. Це вказувало на перехід ізотонічної форми гіперфункції правого шлуночка в змішану форму — більш тяжку, потребує від міокарда додаткових енергетичних витрат, що підтверджувалося збільшенням показника роботи. Найбільш інформативними маркерами діастолічної дисфункції міокарда правого шлуночка протягом періоду досліджень були ЖМ і максимальна швидкість зниження внутрішньошлуночкового тиску, які підтверджували існуюче обмеження механізму Старлінга і допомагали контролювати проведення інфузійного наванта-

ження. При цьому використан-ня фіноптину цілковито не усувало ригідності міокарда, однак значно «пом'яксувало» вираженість гіперфункції серцевого м'язу і сприяло оптимізації кровотоку в легенях, тим самим підтримуючи внутрішньо-венне інфузійне навантаження.

### Висновки

1. У післяопераційному періоді фіноптин не усуває повністю ригідності міокарда правого шлуночка. Однак, контролюючи постнавантаження, препарат ефективно обмежує ізотонічну форму гіперфункції серцевого м'язу, зберігаючи її енергоресурси.

2. Найбільш інформативними маркерами ригідності міокарда є показник жорсткості та  $dp/dtmin$ .

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Формирование* гиперфункции миокарда правого желудочка у хирургических больных с портальной гипертензией / А. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, Ю. В. Грубник, М. В. Руденко // Укр. журнал екстрем. медицины. — 2004. — № 4. — С. 68-72.

2. *Буянтян А. А., Выжигина М. А.* Оценка и контроль состояния гемодинамики на различных этапах об-

щей анестезии и операций с помощью аналого-цифрового вычислительного комплекса «Симфония-3мт» в торакальной хирургии // Анестезиология и реанимация. — 1983. — № 2. — С. 24-30.

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

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

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

6. *Селиваненко В. Т., Беляков А. В., Дюжиков А. А.* Гемодинамика и регионарный кровоток после корригирующих операций. — Ростиздат, 2000. — 422 с.

7. *Комплексное* измерение гемодинамики с помощью компьютерно-автоматизированной системы «Open-Heart» / В. Т. Селиваненко, М. А. Мартаков, А. В. Беляков, Е. М. Зайнетдинов // Серд.-сосуд. хирургия. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 11.

УДК 616.248-053.2/.5-06

С. Ф. Гончарук, Г. В. Касьяненко

## НАЯВНІСТЬ СУПРОВІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ І СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Одеський державний медичний університет

В останні роки багато уваги приділяють дослідженню впливу на перебіг бронхіальної астми (БА) супровідних захворювань. Доведена важлива роль вегетативних дисфункцій у патогенезі БА у дітей [1–4]. Встановлено, що на перебіг БА у дітей істотний вплив справляють захворювання

верхніх дихальних шляхів, особливо алергійний риніт [5; 6], а також порушення з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема зміни в підшлунковій залозі, а також жовчного міхура (дискінезія та деформація) [7]. Хоча дані порушення посідають суттєве місце в етіології загострень БА [8; 9], при

проведенні аналізу літературних публікацій з цього питання нами не знайдено даних про кореляцію наявності супровідної патології з віком пацієнтів і ступенем тяжкості БА.

**Мета роботи** — вивчити взаємозв'язок між наявністю супровідної патології у дітей, які страждають на БА, з віком



пацієнтів і ступенем тяжкості основного захворювання.

У 427 дітей, хворих на БА, проведені дослідження, мета яких полягала у виявленні супровідної патології: алергічного генезу — атопічний дерматит й алергійний риніт; хронічні запальні захворювання носоглотки — хронічний аденоїдит і тонзиліт, фарингіт; захворювань органів травлення — дискінезія жовчовивідних шляхів і хронічний гастрит; клінічні прояви порушень вегетативної регуляції — вазомоторний риніт й астеновегетативний синдром. Діагноз визначали після відповідного обстеження (УЗД органів травлення, електроенцефалографія, алерготестування тощо) й уточнювали після консультації профільних фахівців — оториноларинголога, гастроентеролога й невролога.

Найчастіше у пацієнтів реєструвалися: дискінезія жовчовивідних шляхів (у 34,6 %), алергічна патологія — атопічний дерматит (у 17,3 %), алергічний риніт (у 15,5 %) та порушення вегетативної регуляції — астеновегетативний синдром (у 20,8 %) і вазомоторний риніт (у 12,6 %). Рідше відмічалася запальні захворювання органів носоглотки — аденоїтонзиліт (у 11,2 %) і хронічний фарингіт (у 11,0 %), тимчасом як хронічний гастрит виявлено тільки у 5,8 % дітей.

Залежно від ступеня тяжкості БА в обстежених хворих

відмічалася різниця між частотою виявлення супровідної патології (табл. 1).

Простежується динаміка збільшення кількості супровідних захворювань зі збільшенням ступеня тяжкості БА. Якщо в групі дітей з інтермітуючою БА (ІБА) їх кількість у середньому на одного хворого становила 1,11, то при легкій персистуючій БА (ЛПБА) — 1,26; середньотяжкій персистуючій БА (СПБА) — 1,62, а у тих, хто страждає на тяжку персистуючу БА (ТПБА), — вже 2,13.

Зі зростанням ступеня тяжкості захворювання відмічається істотне збільшення кількості дітей, у яких виявляються вегетативні дисфункції. Пацієнтів із клінічними проявами астеновегетативного синдрому в групі тих, хто страждає на ТПБА, було в 2,9 рази більше, ніж серед хворих на ІБА, і в 2,1 рази більше, ніж за наявності астеновегетативного синдрому в середньому в усіх обстежених. Кількість дітей, хворих на ТПБА, з наявністю вазомоторного риніту (ВР) більша удвічі, ніж у групі дітей з ІБА, і в 1,7 рази більша, ніж серед усіх обстежених пацієнтів. При цьому, як видно з наведених даних, збільшення кількості дітей з даною патологією неухильно зростає зі збільшенням тяжкості перебігу БА.

Аналогічна динаміка спостерігається і відносно супровідного алергічного риніту. Кіль-

кість дітей із ТПБА з наявністю супровідного алергічного риніту була більшою, ніж серед тих, хто страждає на ІБА, у 4,5 рази, ніж із ЛПБА — в 3,5 рази і в 2,5 рази вище середнього показника в усіх хворих.

Наявність аденоїтонзиліту і хронічного фарингіту також істотно вища в групі пацієнтів із ТПБА, ніж з легшими формами захворювання. Аденоїтонзиліт виявляється у цих хворих у 3,2 рази частіше, ніж у групі дітей з ІБА, і в 2,3 рази частіше, ніж у всіх дітей, а хронічний тонзиліт відповідно частіше в 1,8 і 2 рази.

Кількість хворих із наявністю супровідних атопічного дерматиту і хронічного гастриту також зростає зі збільшенням тяжкості БА, проте менш виражено.

Тільки частота виявлення дискінезії жовчовивідних шляхів була практично однаковою в усіх групах — коливалася від 30,4 до 36,4 %.

Дані про структуру супровідної патології у дітей з БА залежно від віку подаються в табл. 2.

У дітей віком 3–6 років відмічалася наявність супровідної патології — у середньому 0,9 на одного хворого, а в середній і старшій вікових групах вона виявлялася практично з однаковою частотою — відповідно 1,35 і 1,39 на одного пацієнта.

У різних вікових групах спостерігається різна частота виявлення супровідної патології. У молодшій віковій групі відмічається порівняно висока частота виявлення атопічного дерматиту — у 2,1 рази вища, ніж у віці 12–14 років, й аденоїтонзиліт — вище в 1,4 рази, причому дані захворювання виявляються у цих дітей частіше, ніж у середньому в усіх обстежених — відповідно в 1,6 і 1,3 рази.

У старшій віковій групі найчастіше спостерігається наявність вегетативних дисфункцій, хронічних фарингіту та гастрити-

Таблиця 1

**Супровідна патологія у дітей з бронхіальною астмою залежно від ступеня тяжкості захворювання, %**

Фактори	ІБА, n=162	ЛПБА, n=195	СПБА, n=47	ТПБА, n=23
Атопічний дерматит	16,6	17,4	17,0	21,7
Алергійний риніт	8,6	14,9	29,8	39,1
Аденоїтонзиліт	6,8	12,3	14,9	26,1
Хронічний фарингіт	11,7	8,7	12,8	21,7
ДЖВШ	36,4	34,4	34,0	30,7
Хронічний гастрит	4,9	6,2	6,4	8,7
Вазомоторний риніт	10,5	12,8	14,9	21,7
Астеновегетативний синдром	15,4	20,0	31,9	43,9





**Супровідна патологія у дітей з бронхіальною астмою  
залежно від віку пацієнтів**

Фактори	Вікові групи					
	3–6 років, n=67		7–11 років, n=205		12–14 років, n=155	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Атопічний дерматит	19	28,4	34	16,6	21	13,3
Алергійний риніт	8	11,9	33	16,1	25	16,1
Аденотонзиліт	13	19,4	24	11,7	11	7,1
Хронічний фарингіт	3	4,4	19	9,3	25	16,7
Дискінезія жовчовивідних шляхів	10	14,9	87	42,4	52	33,5
Хронічний гастрит	—	—	11	5,3	14	9,0
Вазомоторний риніт	2	3,0	23	11,2	29	18,7
Астеновегетативний синдром	6	8,9	45	22,0	38	24,5

ту. Вазомоторний риніт у даній групі трапляється в 6,2 разу частіше, ніж у віці 3–6 років, у 1,7 разу частіше, ніж у середній віковій групі, і в 1,5 рази — ніж у всього контингенту обстежених хворих. Наявність астеновегетативного синдрому у них реєструвалася в 2,8 разу частіше, ніж у молодшій віковій групі, а хронічного фарингіту — в 3,7 разу. У 9,0 % пацієнтів у віці 12–14 років також відмічалася наявність хронічного гастриту, тимчасом як у віці 3–6 років дане захворювання взагалі не виявлялося.

А ось наявність дискінезії жовчовивідних шляхів більш характерна для дітей віком 7–11 років, у яких дана патологія трапляється в 2,8 разу частіше, ніж у молодшій віковій групі, в 1,3 разу, ніж у старшій, і в 1,2 разу — ніж у середньому в усіх хворих.

### Висновки

1. У дітей із БА найчастіше як супровідна патологія відмічається наявність дискінезії жовчовивідних шляхів, децю рідше — алергійна патологія (атопічний дерматит й алергійний риніт), порушення вегета-

тивної регуляції та відносно рідше — запальні захворювання органів носоглотки і хронічний гастрит.

2. Виражене зростання кількості супровідних захворювань відмічається зі збільшенням ступеня тяжкості БА, тимчасом як від віку пацієнтів дана динаміка залежить мало — тільки в молодшій віковій групі кількість супровідних захворювань була істотно меншою, а в середній і старшій вона була практично однаковою.

3. Неухильно зростає зі збільшенням тяжкості перебігу БА кількість хворих із вегетативними дисфункціями та кількість дітей із супровідним алергійним ринітом.

4. У різних вікових групах спостерігається різна частота виявлення супровідної патології. В молодших групах відмічається порівняно висока частота виявлення атопічного дерматиту, а в старшій віковій групі найчастіше спостерігається наявність вегетативних дисфункцій, хронічний фарингіт і гастрит. Дискінезії жовчовивідних шляхів більш характерні для дітей у віці 7–11 років.

1. Ярош А. М., Гавенко Т. В. Влияние урбанизированной среды на функции центральной нервной системы детей, страдающих бронхиальной астмой // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2001. — № 4. — С. 71-73.

2. Barnes P. J. Neural mechanisms in asthma: New developments // *Pediatr. Pulmonol.* — 1997. — Vol. 16, suppl. — P. 82-83.

3. Бронхиальная астма и деятельность высших центров вегетативной нервной системы / О. И. Шатилло, Б. М. Ариэль, Л. Н. Карлова и др. // Астма. — 2003. — Т. 4, № 1. — Тезисы XVII Всемирного конгресса по астме (СПб., Россия). — С. 102.

4. Поддубная Е. П., Чебанов К. О. Электрическая активность головного мозга и адаптационные возможности организма детей с бронхиальной астмой // Там же. — С. 88.

5. Бронхиальная астма и аллергический ринит: эффективность сочетанной терапии / С. Н. Поливода, Т. З. Кудинцева, А. В. Кулинич, О. А. Першин // Там же. — С. 56.

6. Wahn U., von Mutius E. Childhood factors for atopy and the importance of early intervention // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107, N 2. — P. 567-574.

7. Балаболкин И. И., Цой Е. А., Дворяковский Е. В. Состояние поджелудочной железы и желчного пузыря у детей с аллергическими заболеваниями // *International Journal on Immunorehabilitation.* — 2002. — Vol. 4, N 2. — P. 22.

8. Факторы риска развития астмы у детей / Н. Ковлашвили, Н. Адамия, Н. Сапанадзе и др. // Астма. — 2003. — Т. 4, № 1. — Тезисы XVII Всемирного конгресса по астме (СПб., Россия). — С. 79.

9. Prevalence and etiology of asthma / R. Beasley, J. Crane, C. K. W. Lai, N. Pearce // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 105. — S. 466-472.



Ал. І. Гордієнко, Л. М. Ісакова, Ан. І. Гордієнко, В. Є. Шороп, А. М. Суховій

## ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ І МОНОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА В-КЛІТИННУ ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Інститут гематології та трансфузіології АМН України, Київ

В-клітинна хронічна лімфоцитарна лейкемія (В-ХЛЛ) належить до лімфопроліферативних захворювань із повільною клональною експансією імунотипово зрілих (основні диференційно-діагностичні маркери — мембранні антигени CD19, CD5, CD23), однак функціонально неповноцінних пухлинних В-лімфоцитів [1]. При цій патології клітини пухлинного клону в основному представлені В1-лімфоцитами, головною імунотиповою ознакою яких є експресія мембранного антигену CD5. Вважається, що в лімфопроліферативних процесах при В-ХЛЛ беруть участь саме В1-лімфоцити [2]. Як правило, у хворих на В-ХЛЛ кількість В1-лімфоцитів пухлинного клону перевищує існуючу для цих клітин норму приблизно в 3–4 рази [3].

Чисельними дослідженнями підтверджено, що функціональна неповноцінність В-клітин у більшості пацієнтів на В-ХЛЛ призводить до зниження продукції основних класів імуноглобулінів, включаючи IgG, що відіграють важливу роль у захисті організму від бактеріальної інфекції [4]. Найімовірніше, часті інфекційні ускладнення у хворих на В-ХЛЛ (хронічний бронхіт, пневмонія та ін.) виникають внаслідок дисрегуляції механізмів неспецифічного та специфічного імунітету, що також може бути однією з причин несприятливого завершення даного захворювання. З цих позицій становить значний інтерес вивчення механізмів, що контролюють реакції неспецифічно-

го і специфічного імунітету у хворих на В-ХЛЛ.

Відомо, що фагоцитоз є головним механізмом неспецифічної резистентності організму. До клітин, що здійснюють фагоцитарні реакції, поряд із макрофагами належать нейтрофіли та моноцити периферичної крові (ПК) [5]. Дані гемограм свідчать про виражену цитопенію у хворих на В-ХЛЛ. У більшості випадків у таких хворих кількісний дисбаланс у популяціях нейтрофілів і моноцитів часто супроводжується пригніченням їхньої фагоцитарної функції. Внаслідок цього існує висока ймовірність розвитку інфекційних ускладнень, що обов'язково потребує вивчення у хворих на В-ХЛЛ стану неспецифічного імунітету. Фагоцитарна активність нейтрофілів і моноцитів знаходиться під контролем різних факторів. Найбільш значущими з них є опсоніни сироватки крові, до яких входять компоненти системи комплементу (С3b та ін.), а також імуноглобуліни (в основному IgG<sub>1</sub>). Отже, аналіз фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів необхідно проводити з урахуванням впливу цих факторів. Такі дослідження важливі для виявлення у хворих на В-ХЛЛ інтегральних порушень у механізмах, що відповідають за процес фагоцитозу нейтрофілів і моноцитів. Крім того, показники, що характеризують стан неспецифічної резистентності, можна використати як імунологічні критерії, що дозволять прогнозувати ризик розвитку інфекційних ускладнень у хворих на В-ХЛЛ.

Згідно з даними літератури, фагоцитоз є багатоетапним процесом, однак його ефективність в основному залежить від поглинальної активності (ПА) фагоцитуючих клітин [6]. **Метою** даної роботи було вивчення ПА нейтрофілів і моноцитів ПК і на підставі цього — визначення найбільш вагомих імунологічних критеріїв ризику інфекційних ускладнень у хворих на В-ХЛЛ.

### Матеріали та методи дослідження

Імунологічне дослідження проведено 17 хворим із вперше встановленим діагнозом В-ХЛЛ. У групі хворих на В-ХЛЛ було 3 жінки і 14 чоловіків віком від 40 до 70 років. Контрольну групу утворили 10 практично здорових осіб. У хворих вивчали ПА нейтрофілів і моноцитів ПК. Метод визначення ПА базувався на підрахунку кількості гранулоцитів і моноцитів периферичної крові, які поглинали *S. aureus*, штам 209, мічений флюоресцеїнізотіоціанатом. Для вивчення ПА проводилася інкубація клітин з об'єктом фагоцитозу у термостаті при температурі 37 °С протягом 30 хв. Етапи реакції здійснювалися відповідно до рекомендацій, викладених у [7].

Збирання та обробку результатів проводили на точному цитофлюориметрі FACScan (Becton Dickinson) у програмі Lysys-II. Клітини, що поглинули об'єкт фагоцитозу, за інтенсивністю флюоресценції знаходилися на каналі FL1 вище, ніж 10<sup>1</sup>. Результат подавали у відсотках клітин,



які захопили *S. aureus*, штам 209, що ніс флюоресцентну мітку.

### Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнти з В-ХЛЛ, у яких вивчали функціональну активність нейтрофілів і моноцитів, перебували відповідно до класифікації Rai у 2-й і 3-й стадіях захворювання. На момент обстеження в даній категорії хворих були відсутні клінічні прояви інфекційного процесу.

В обстежених хворих на В-ХЛЛ CD19<sup>+</sup>-пухлинні клітини, кількість яких у середньому становила (92,0±7,4) %, активно коекспресували антигени CD5, CD20, HLA-DR, CD23. Раніше проведені дослідження параметрів імунного статусу показали, що пухлинний процес у хворих на В-ХЛЛ супроводжувався чималими порушеннями в Т-ланці імунітету [8]. Так, у цих пацієнтів була зменшена кількість CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів і їх імунорегуляторних субпопуляцій у середньому в 3–4 рази порівняно з нормативними значеннями. Поряд зі змінами в системі адаптивного імунітету спостерігалося зниження приблизно в 4,0 рази щодо норми кількості природних кілерних клітин (ПКК) з імунотипом CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, що є ефекторами природженого імунітету.

При вивченні функціональної активності моноцитів і нейтрофілів ПК встановлено, що в середньому ПА моноцитів і гранулоцитів у хворих на В-ХЛЛ відносно *S. aureus* штам 209, опсонізованого аутологічною плазмою крові, практично відповідала такому ж показникові в осіб контрольної групи (рисунок; P>0,05). Виявлено, що кількість моноцитів і нейтрофілів, що поглинули неопсонізований *S. aureus*, штам 209, у хворих на В-ХЛЛ також не відрізнялася від аналогічного показника в осіб контрольної групи (P>0,05). Таким

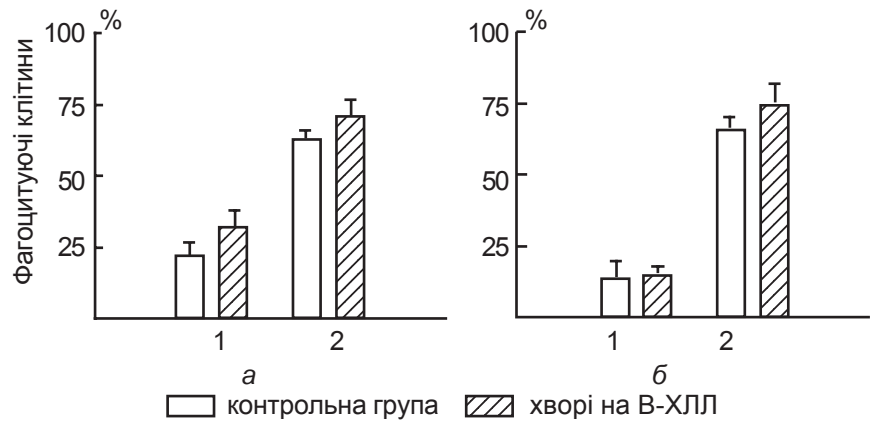


Рисунок. Порівняльна характеристика поглинальної активності моноцитів і нейтрофілів периферичної крові у хворих на В-ХЛЛ і практично здорових осіб контрольної групи: а — моноцити; б — нейтрофіли; 1 — неопсонізований фагоцитоз; 2 — опсонізований фагоцитоз

чином, показано, що в обстежених хворих на В-ХЛЛ були відсутні вірогідні відмінності в ПА моноцитів і нейтрофілів порівняно з такими ж показниками в групі контролю. На підставі отриманих даних встановлено, що за відсутності аутологічної плазми ПА моноцитів і нейтрофілів у середньому була в 4,5 і 2,8 рази відповідно нижчою, ніж у середовищі, що містить 10 % аутологічної плазми.

Згідно з існуючими уявленнями, чільне місце в реакціях антибактеріальної імунної відповіді відводиться моноцитам і нейтрофілам. Вони є основними ефекторними клітинами неспецифічного імунітету, яким властива фагоцитарна функція [9]. Закономірно, що повноцінна імунна відповідь на бактеріальні антигени залежить від функціонального стану моноцитів і нейтрофілів. Наявні в літературі відомості щодо цих клітин свідчать, що їх активації сприяють різні механізми, одним із яких є позитивний вплив на фагоцитарну функцію моноцитів і нейтрофілів праймерів екзо- й ендогенної природи.

Слід зазначити, що до ендогенних праймерів належать деякі цитокіни, що продукуються клітинами імунної системи. Зокрема, прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини і інтерферон-γ)

регулюють міжклітинні кооперативні взаємодії моноцитів і нейтрофілів у процесі імунної відповіді на бактеріальні антигени і при цьому підвищують їхню ПА [10]. Крім того, не менш істотно впливають на ПА моноцитів і нейтрофілів присутні в сироватці крові опсоніни. Відомим фактом є те, що найбільша інтенсивність фагоцитозу досягається після опсонізації об'єкта фагоцитозу. Опсонізовані мішені ефективно розпізнаються низькоафінними Fc-R III типу (антиген CD16), а також рецепторами до C3b-компонента комплексу, що експресуються на фагоцитуючих клітинах.

Безсумнівно, інтенсивність експресії перерахованих вище рецепторних структур відіграє важливу роль у розвитку адекватної фагоцитарної реакції моноцитів і нейтрофілів. Відомо, що крім виконання своїх специфічних функцій, нейтрофіли впливають на активність інших клітин імунної системи. Так, порушення функції нейтрофілів призводить до зниження активності ПКК, що в свою чергу може сприяти розвитку інфекційних ускладнень. Аналіз клініко-гематологічного статусу хворих на В-ХЛЛ показав, що у них були відсутні інфекційні ускладнення, незважаючи на істотні порушення з боку адаптивного, а також деяких параметрів неспеци-



фічного імунітету (зниження ПКК).

Отже, результати досліджень показали, що ПА моноцитів і нейтрофілів ПК в обстежених хворих на В-ХЛЛ перебувала практично в межах норми. Відсутність інфекційних ускладнень у даної категорії хворих, імовірно, можна пояснити розвитком компенсаторних реакцій природного природженого імунітету, в яких безпосередньо беруть участь моноцити й нейтрофіли ПК.

Отримані дані свідчать, що збереження функціональної активності моноцитів і нейтрофілів є одним із вирішальних факторів, що запобігають розвитку інфекційних ускладнень у хворих на В-ХЛЛ. Виходячи з цього, рівень ПА моноцитів і нейтрофілів ПК можна розглядати як імунологічний прогностичний критерій ризику

розвитку інфекційних ускладнень у хворих на В-ХЛЛ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Essential Hematology*. — Third edition / A. V. Hoffbrand, J. Petit (eds). — Oxford: Blackwell Science Ltd, 1999. — 238 p.

2. Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 606 с.

3. *Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний* / Д. Ф. Глузман, И. В. Абраменко, Л. М. Складенко, В. А. Надгорная. — К.: Морион, 1998. — 336 с.

4. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1052-1057.

5. A low concentration of ethanol reduce the chemiluminescence of human granulocytes and monocytes but not the tumor necrosis factor alpha production by monocytes after endotoxin stimulation / A. Pariesak, J. Die-drich, C. Shafer, K. Bode // *Infection and immunity*. — 1999. — Vol. 66, N 6. — P. 2809-2813.

6. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка основных этапов фагоцитарного процесса: современные подходы и перспективы развития исследований // Пат. физиология и эксперим. терапия. — 1995. — № 3. — С. 3-10.

7. Метод визначення фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові: Інформ. лист / Гордієнко Ал. І., Ісакова Л. М., Гордієнко Ан. І. — К., 2004. — № 213. — 5 с.

8. Гордиенко А. И. Иммунологические аспекты В-клеточного хронического лимфолейкоза // Укр. журнал гематології та трансфузіології. — 2004. — № 5. — С. 15-18.

9. Effects of zinc on the reactive oxygen species generating capacity of human neutrophils and on the serum opsonic activity in vitro / H. Hasegawa, Kat. Suzuki, Koh. Suzuki et al. // *Luminescence*. — 2000. — Vol. 15. — P. 321-327.

10. Тутельян А. В., Клебанов Г. И. Прайминг фагоцитов и его применение в системе оценки специфической активности иммунорегуляторных соединений // *Иммунология*. — 2004. — Vol. 15., N 1. — P. 14-16.

УДК 618.145-006:575.224.234

В. Г. Дубініна, В. М. Боброва

## ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський державний медичний університет

Рак ендометрія є найбільш поширеною злоякісною пухлинною жіночого генітального тракту. В індустріальних країнах частота зустрічальності раку ендометрія коливається від 10 до 25 захворюлих на 100 000 здорових жінок [1]. Незважаючи на високий ступінь виліковності раку ендометрія, пухлини різні за морфологією, часто мають несприятливий перебіг, характеризуються агресивністю та поганим прогнозом. Молекулярний патогенез раку ендометрія залишається недостатньо вивченим.

**Метою** нашої роботи є огляд сучасних теорій та фактів, які торкаються генетики раку ендометрія.

### Клініко-патологічна характеристика раку ендометрія

Рак ендометрія умовно поділяють на спадковий і спорадичний. Близько 10 % випадків раку ендометрія вважають спадковим [2]. Спадкові форми раку ендометрія представлені синдромами Lynch, Muir — Torre, Cowden, атаксії-телеангіектазії та нейрофібромато-

зу 1-го типу (табл. 1). При спадкових формах раку ендометрія захворювання проявляється на дві декади раніше, ніж при спорадичних формах [3]. Це захворювання маніфестує в молодому віці і характеризується ситоподібною структурою росту, високою стадійністю, муцинозною диференціацією та некрозом [4].

Рак прямої кишки й ендометрія часто поєднується з раком яєчників, уретри, нирок, підшлункової залози, тонкої кишки та шлунка і класифікується як синдром Lynch 2





## Спадкові синдроми, до складу яких входить рак ендометрія

Синдром	Клінічна характеристика	Відповідальні гени	Функції генів
Lynch 2	Рак прямої кишки, ендометрія, яєчників, уретри, нирок, підшлункової залози, тонкого кишечника та шлунка	<i>MSH2, MLH1, PMS1, MSH6, MLH3</i>	Міс-мач репарація, виправлення помилок реплікації ДНК і неточностей репарації дwonиткових розривів
Muir — Torre	Множинні пухлини сальних залоз шкіри, рак шлунка, прямої кишки, ендометрія, лімфоми	<i>MSH2, MLH1, MLH3</i>	Міс-мач репарація, виправлення помилок реплікації ДНК і неточностей репарації дwonиткових розривів
Нейрофіброматоз, тип 1 (Recklinghausen)	Множинні нейрофіброми шкіри, плексиформні нейрофіброми, гліоми ЦНС, лімфоми, рак ендометрія	<i>MSH2, MLH1, PMS1, MSH6, MLH3</i>  NF1	Міс-мач репарація, виправлення помилок реплікації ДНК і неточностей репарації дwonиткових розривів Регулює активність сімейства <i>ras</i> онкобілків у нервових клітинах
Атаксія-телеангіектазія	Мозочкова атаксія, телеангіектазії, злоякісні пухлини лімфоретикулярної тканини, рак шкіри, молочних залоз, ендометрія, шлунка, підшлункової залози, головного мозку	ATM	Відповідає за реплікацію ДНК
Cowden	Гамартоми, злоякісні пухлини молочної та щитоподібної залоз, ендометрія	PTEN	Регулює поділ клітин, їх життєздатність, апоптоз і міграцію клітин

[5]. При синдромі Muir — Torre домінують множинні пухлини сальних залоз шкіри, а також рак шлунка, прямої кишки, ендометрія, лімфоми [6]. У патогенез цих синдромів залучені гени міс-мач репарації ДНК (*MSH2, MLH1, PMS1, MSH6, MLH3*). Багато хто з дослідників схильний вважати синдром Muir — Torre фенотиповим варіантом спадкового неполіпозного раку прямої кишки (синдрому Lynch) [7]. Описано випадок поєднання нейрофіброматозу з раком ендометрія, причиною цього може бути участь генів репарації у патогенезі нейрофіброматозу [8]. Система міс-мач репарації виправляє, головним чином, помилки реплікації ДНК і неточності репарації дwonиткових розривів. Головною рисою синдрому Lynch є розвиток у молодому віці пухлин товстої кишки, ендометрія, шлунка та ін. Переважне виникнення пухлин цих органів, можливо, пов'язане з високим проліферативним потенціалом клітин (слизовий епітелій, епітелій шкіри, кліти-

ни-попередники крові тощо). Виникнення пухлин при дисфункції *MSH2, MLH1, PMS1, MSH6, MLH3* пов'язане, мабуть, з підвищеною ймовірністю мутацій у протоонкогенах і пухлинних супресорах.

Крім того, рак ендометрія трапляється в родинах з атаксією-телеангіектазією. Це захворювання характеризується мозочковою атаксією, телеангіектазіями на відкритих ділянках тіла та іншими неврологічними симптомами [5]. При атаксії-телеангіектазії підвищується частота розвитку злоякісних пухлин лімфоретикулярної тканини, а також раку шкіри, грудей, ендометрія, шлунка, підшлункової залози, головного мозку. У хворих на атаксію-телеангіектазію виникають мутації в гені ATM (ген, що відповідає за реплікацію ДНК) і спостерігається хромосомна нестабільність. Атаксія-телеангіектазія — автосомно-рецесивне захворювання, що трапляється нечасто, однак гетерозиготні носії становлять близько 1 % у популяції. Гете-

розиготні носії мутацій гена ATM за статистикою частіше за інших хворіють на онкозахворювання, такі люди є більш чутливими до сонячних променів і радіації.

Спадкові мутації гена PTEN є причиною синдрому Cowden, який характеризується розвитком гамартом з підвищеним ризиком виникнення злоякісних пухлин молочної, щитоподібної залоз та ендометрія [9].

Більшість випадків раку ендометрія (90 %) нерегулярні. Спорадичний рак ендометрія морфологічно гетерогенний, найбільш загальні форми — це ендометріодна та серозна або світлоклітинна морфологія. Пухлини із ендометріодною морфологією відрізняються від пухлин із серозною або світлоклітинною морфологією. Ці відмінності лягли в основу поділу спорадичних форм раку ендометрія на дві великі групи. Перша група вміщує естрогензалежні пухлини, які виявляються у жінок в пре- або перименопаузі, часто низької ста-



Відмінності між двома різними типами раку ендометрія

Параметри	Тип 1	Тип 2
Менструальна історія	Ановуляторні кровотечі	Без відхилень
Фертильність	Знижена; безплідність	Без відхилень
Вік менопаузи	>50	<50
Вагінальна цитологія в менопаузі	Естрогенна активність	Атрофія
Тривалість діагнозу	Передменопаузальний	Пізня постменопауза/старість
Гістологія яєчників	Стромальна гіперплазія, синдром полікістозу яєчників, естрогенпродукуючі пухлини	Фіброз
Статус ендометрія без пухлини	Гіперплазія	Атрофія
Міометрій	Міоми, фіброїди	Без відхилень
Ожиріння	Часто	Переважно відсутнє
Гіперліпідемія	Часто	Переважно відсутня
Діабет	Часто	Переважно відсутній
Тривалість симптомів	Переважно тривалі	Переважно нетривалі
Градація пухлини	>80 % G1, G2	>60 % G3
Гістологічний тип	Переважно ендометріоїдний рак	Часто серозна папілярна, дрібноклітинна сквамозна карцинома
Інвазія в міометрій	Переважно поверхнева	Переважно глибока
Лімфатична інвазія	Рідко	Звичайно
Експресія рецепторів прогестерону	Висока	Низька
Прогноз	Сприятливий	Поганий

Примітка. Інформація в табл. 2 подана за G. Emons, G. Fleckenstein, B. Hinney, A. Huschmand, W. Heyl (2000) [27].

дійності з ендометріоїдною морфологією, з передуючою ендометріальною гіперплазією і добрим прогнозом. Більшість спорадичних випадків раку ендометрія (70–80 %) належать до естрогензалежного типу.

Друга група містить пухлини, які проявляються в жінок у постменопаузі, не залежать від естрогенів і їм не передують гіперплазія ендометрія. Це утворення на високій стадії розвитку, з серозною або світлоклітинною морфологією і поганим прогнозом. Вони дістали назву типу 2, або естрогеннезалежного раку ендометрія. В табл. 2 подаються відмінності між двома типами раку ендометрія.

Така класифікація виправдана з точки зору молекулярної генетики. Молекулярно-генетичні дослідження свідчать, що при розвитку естрогензалежного раку ендометрія найчастіше спостерігаються мікросателітна нестабільність і мутації генів K-ras, PTEN, β-катеніну, тимчасом як у патогенезі естрогеннезалежного раку

Таблиця 3  
Генетичні порушення при різних типах раку ендометрія, %

Генетичні порушення	Естрогензалежний рак ендометрія	Естрогеннезалежний рак ендометрія
Мікросателітна нестабільність (MSI)	20–40	0–5
Мутації K-ras	15–30	0–5
Мутації p53	10–20	90
Інактивація PTEN	35–50	10
Мутації β-катеніну	25–40	0–5
Інактивація p16	10	40
Зміни в E-кадгерині	10–20	80–90

Примітка. Інформація в табл. 3 подається за S. F. Lax (2004) [2].

ендометрія переважно беруть участь гени p53, p16, E-кадгерин, her2/neu, характерна анеуплоїдія [3; 10] (табл. 3). Остеронь від цієї класифікації знаходиться злаякісна змішана мюллерівська пухлина, що розвивається на фоні аномалій мюллерових проток [3].

#### Генетичні порушення при раку ендометрія

Процес розвитку пухлини супроводжується різними генетичними змінами, мутаціями онкогенів, генів — пухлинних

супресорів і підвищенням генетичної нестабільності. Розрізняють два типи генетичної нестабільності: хромосомна нестабільність і мікросателітна нестабільність.

Мутації в генах міс-мач репарації спричиняють мікросателітну нестабільність (MSI) [11]. Уперше MSI була виявлена в пухлинах у пацієнтів із неполіпозним раком прямої кишки [12]. Гермінальні мутації генів міс-мач репарації (hMLH1, hMSH2, hMSH6) було відзначено саме у таких пацієнтів.



Подальші дослідження продемонстрували наявність MSI у 20 % спорадичних випадків пухлин прямої кишки та у 9–45 % спорадичних випадків раку ендометрія [13; 14]; причому MSI більш характерна для естрогензалежної форми раку ендометрія. Мікросателіти — це тандемні повтори простих сполучень послідовностей нуклеотидів, що існують у геномі людини, і такі послідовності, як правило, некодуючі. Але іноді мікросателіти зустрічаються у ДНК-послідовностях генів, які транскрибуються; MSI усередині таких генів призводить до їх інактивації. Характеризується MSI невеликими делеціями або експансіями у пухлинній ДНК і є результатом елонгації ковзних репліконів (вони формуються через реплікацію повторюваних послідовностей) [3; 15]. Мікросателітна нестабільність виявляється у 20–40 % випадків естрогензалежного раку ендометрія та у 0–5 % випадків естрогеннезалежного раку ендометрія [3].

Хромосомна нестабільність характеризується чималими генетичними змінами, зокрема вставками і втратами плечей хромосом і цілих хромосом. Дослідження показали, що анеуплоїдія у клітинах раку ендометрія асоційована з підвищенням смертності на 1-й стадії раку ендометрія [16]. Згідно з анеуплоїдною теорією раку, анеуплоїдний статус дестабілізує хромосоми і гени, тому що призводить до дисбалансу висококонсервативних сімейств білків, що ділять, синтезують і репарують хромосоми [17]. Мутації в гені циклінзалежної кінази 2 (hCDC4) виявлені при раку ендометрія і корелюють з агресивністю хвороби, причому інактивація цього гена може бути визнана однією з причин хромосомної нестабільності [18; 19]. Таким чином, хромосомна нестабільність більш характерна для естрогеннезалежної форми раку

ендометрія з несприятливим прогнозом. Дослідження хромосомних аберацій на ранніх стадіях раку ендометрія показало колодиплоїдний каріотип, однак деякі зразки не містили хромосомних аберацій [20]. Найчастіше траплялися хромосомні дуплікації в регіоні 1q, трисомія хромосом 2, 7, 10, 12, а також делеції у хромосомі 22. Такі хромосомні аберації були виявлені за допомогою методів класичної цитогенетики. При вивченні каріотипу пухлини за допомогою методу порівняльної геномної гібридизації було відкрито додаткові хромосомні аномалії: вставки в регіонах 8q, 13q21-qter, 3q26-qter, 1q, 2q, 5p, 6p, 10q. Високий рівень ампліфікації відзначено у регіонах 2q, 3q, 5p, 6p, 8q, 15q, 18p, 18q, 20 [21; 22].

Два типи ендометріальної карциноми демонструють характерні каріотипові розбіжності. Ендометріодна карцинома характеризується досить простими хромосомними абераціями порівняно із серозними карциномами, що мають комплексні хромосомні аберації. Ендометріодні карциноми переважно мають незначну гіпердиплоїдію, хромосомні вставки в регіоні довгого плеча хромосоми 1, утворюючи ізохромосоми або незбалансовані транслокації; хромосомні вставки в регіонах 8q21, 10p15, 10q11-q24, 13q21-qter, а також ампліфікації ділянки 5p14-p15 і трисомію у хромосомах 10, 2, 7 та 12 [20; 23]. Делеції в ендометріодній карциномі є рідкістю. Серозні аденокарциноми мають хромосомні вставки у регіонах 3q, 8q, 5p, 6p, 1q, а також делеції регіонів 4q, 15q, 18q [24].

Гени сімейства *ras* кодують сімейства білків, які працюють як перемикачі на сигнальних шляхах між рецепторами клітинної оболонки та ядра і відіграють життєво важливу роль у контролі клітинного росту та диференціації. Мутації гена *K-ras* знайдено в 19–46 %

випадків раку ендометрія [25]. Мутації *K-ras* домінують у пухлинах ендометрія 1-го типу (26 %) і тільки в 2 % раку ендометрія 2-го типу. Також мутації *K-ras* більш характерні для MSI-позитивних пухлин [3].

Як відомо, *PTEN* називають «захисником» ендометрія. Соматичні мутації *PTEN* виявлені у 93 % спорадичних випадків раку ендометрія [9; 26; 27]. Завдяки *PTEN* блокується вступ клітин у S-фазу клітинного циклу через зворотну регуляцію цикліну D1 й активацію апоптотичних молекул [28], а також регулюються поділ, їх життєздатність, апоптоз і міграція клітин [29]. Інактивація *PTEN* виявлена у 35–50 % випадків естрогензалежного раку ендометрія та у 10 % випадків естрогеннезалежного раку ендометрія [3]. Соматичні мутації *PTEN* спостерігаються у 93 % спорадичних випадків раку ендометрія [29].

Продукт гена *p53* виконує важливі функції в клітині: регуляцію клітинного циклу, апоптозу, репарації ДНК; підтримку цілісності геному. До мутації гена *p53* призводить ослаблення G1- і G2-звіряльних точок клітинного циклу, пригнічення індукції апоптозу, зменшення ефективності репарації ДНК, адаптація до гіпоксії, стимуляція неоангіогенезу та інші характерні властивості для неопластичної клітини. У клітинах з інактивованим *p53* виникає генетична нестабільність: анеуплоїдія, хромосомні перебудови, генні мутації, ампліфікація окремих ділянок геному [11]. Мутації *p53* трапляються у 10–20 % випадків естрогензалежного раку ендометрія та у 90 % випадків — естрогеннезалежного раку ендометрія [3].

Білок *p16* зв'язує циклінзалежні кінази *Cdk4* і *Cdk6* і перешкоджає утворенню їх функціонально активних комплексів з циклінами D, що ініціюють вхід у S-фазу клітинного циклу [11]. Інактивація *p16* вияв-



лена у 10 % пухлин естрогензалежного раку ендометрія та у 40 % пухлин естрогеннезалежного раку ендометрія [3].

Мутації гена E-кадгерину відбуваються у 80–90 % пухлин при естрогеннезалежній формі раку ендометрія та у 10–20 % випадків естрогензалежної форми раку ендометрія [3]. E-кадгерин — трансмембранний глікопротеїн, що здійснює адгезійні міжклітинні контакти, утворює разом із β-катеніном білковий комплекс, пов'язаний із клітинною мембраною, і бере участь у міжклітинних взаємодіях. Мутації гена E-кадгерину призводять до порушення міжклітинних контактів, стимуляції розмноження клітин і підвищення їх здатності до інвазії [11].

Ген *her2/neu* кодує трансмембранний рецептор тирозин-кінази, схожий на рецептор фактора росту епідермісу (EGF-R) і відіграє важливу роль у координації сигнальної передачі комплексу ErbB, а також бере участь у регуляції клітинного росту та диференціації [30]. Надекспресія HER2/neu характерна для 9–30 % раків ендометрія і є більшою для типу 2 раку ендометрія [31]. Крім того, пухлини з надекспресією HER2/neu виявляються у пацієнтів із поганим прогнозом [32].

### Патогенез естрогензалежного типу раку ендометрія (тип 1)

Естрогензалежний рак ендометрія характеризується високим рівнем естрогенів у крові, експресією естрогенових і прогестеронових рецепторів, перименопаузальним терміном початку захворювання, ендометріальною гіперплазією, що передують захворюванню. Більшість ендометріюїдних карцином розвивається при підвищеному рівні естрогенів і зниженому — прогестерону (рис. 1). Причинами гіперестрогенемії можуть бути пізня

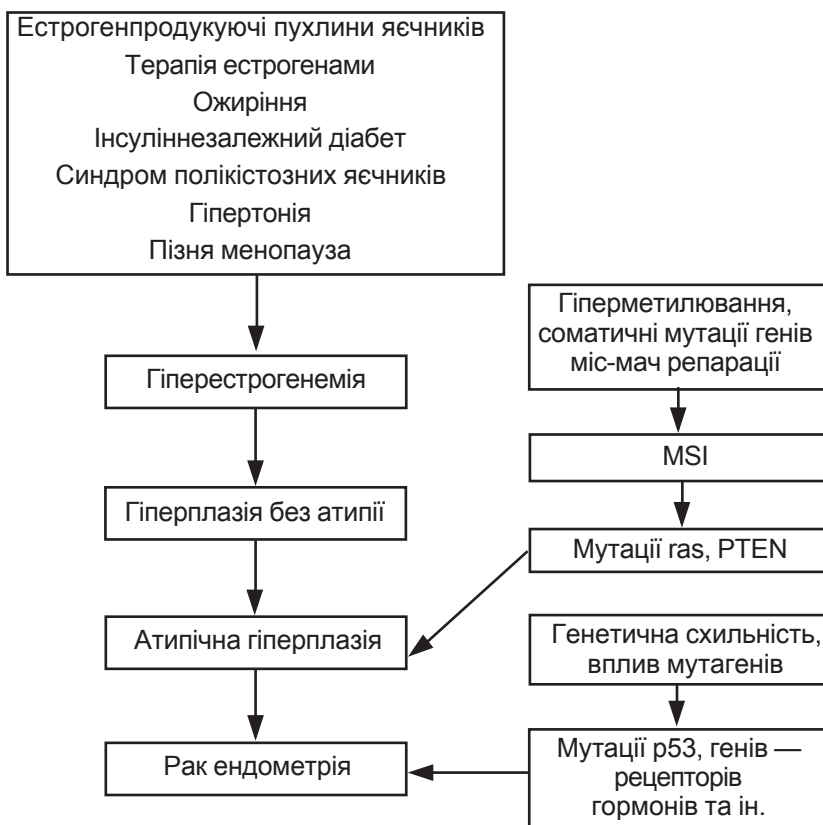


Рис. 1. Схема патогенезу естрогензалежного раку ендометрія

менопауза, синдром полікістозних яєчників, ожиріння, діабет, терапія естрогенами, естрогенпродукуючі пухлини яєчників, всеїдна дієта тощо. Підвищення рівня естрогенів у тканинах може сприяти канцерогенезу за допомогою двох механізмів: через ушкодження ДНК і стимуляцію проліферації [33]. На такому фоні розвивається гіперплазія ендометрія без атипії. Гіперметилування, соматичні мутації генів міс-мач репарації на цьому етапі ініціюють так званий мутаторний фенотип, асоційований з мікросателітною нестабільністю, і починають акумулюватися мутації в багатьох генах [34; 35]. Мутації генів *ras*, *PTEN* та інших у клітинах гіперпластичного ендометрія призводять до формування атипової гіперплазії. Інактивація *PTEN* є ключовою ініціюючою подією при естрогензалежному раку ендометрія; при високому рівні естрогенів і відсутності мутацій у *PTEN*, як правило, рак ендометрія не

розвивається. На цьому етапі атипова гіперплазія може розвинути в рак ендометрія при впливі таких можливих факторів, як генетична схильність або вплив мутагенів. Подальша злаякісна трансформація відбувається шляхом мутацій генів *p53*, гормонів рецепторів тощо [33; 36].

У патогенезі естрогензалежного раку ендометрія велику роль відіграють фактори ризику: ожиріння, синдром полікістозних яєчників, діабет, гіпертонія [36]. У жінок із синдромом полікістозних яєчників часто спостерігається підвищений рівень андрогенів у крові, що пов'язують із підвищенням ризику розвитку раку ендометрія [1]. При цьому захворюванні більшість андрогенів продукується яєчниками і незначна частина — наднирковими залозами. Синдром полікістозних яєчників є комплексним метаболічним синдромом, під час якого спостерігаються підвищені рівні андрогенів і ЛГ у плазмі крові, ан-





овуляторні менструальні цикли. Крім того, у жінок із синдромом полікістозних яєчників виявлені підвищені рівні інсуліну в плазмі крові (інсулінорезистентність), гіперхолестеролемія, гіпертензія.

Спостерігається прямий зв'язок між інсуліннезалежним діабетом і синдромом полікістозних яєчників. Проліферативна активність естрадіолу у тканині ендометрія опосередковується підвищенням вироблення у тканині строми інсулінзалежного фактора росту-1 (IGF-1). Інсулін може поводитися як фактор росту (за дією схожий на IGF-1), а також стимулювати синтез андрогенів у яєчниках (і, можливо, надниркових залозах) і тому прямо сприяти появі надлишку естрогену та дефіциту прогестерону. Мутації в гені переносника глюкози SLC2A1 виявлені при інсулінрезистентному діабеті, також спостерігається аберантна експресія цього гена при атиповій гіперплазії та при раку ендометрія [36; 37]. Мутації в гені переносника глюкози 1 (GLUT1) часто можна виявити у хворих на діабет. При дослідженні експресії GLUT1 у доброякісному, гіперпластичному та злоякісному ендометріальному епітелії була виявлена надекспресія GLUT1 у клітинах аденокарциноми ендометрія [38].

Надлишок маси (ожиріння) індукує інсулінрезистентність як результат підвищення концентрацій у плазмі крові вільних жирних кислот, що безупинно вивільняються з жирової тканини. Крім того, у жировій тканині за допомогою ферменту ароматази відбувається перетворення андрогенів у естрогени, що підвищує концентрацію естрогенів у сироватці крові. Холестерол в яєчниках і надниркових залозах перетворюється на андрогени [39]. Жирова клітина насправді є ендокринною клітиною, що секретує різні фактори (простагландин, ангіотензи-

ноген, фактор- $\alpha$  некрозу пухлин, інтерлейкіни-1, 6 та ін.) [40].

Ренін-ангіотензинова система відіграє центральну роль у контролі артеріального тиску та гомеостазі іонів натрію. Мутації в деяких генах, що контролюють цю систему, можуть спричинити спадково зумовлену гіпертензію. При дослідженні поліморфізму гена ангіотензин-1-перетворювального ферменту (ACE) була виявлена кореляція деяких мутацій у цьому гені з розвитком раку ендометрія і початком утворення такої пухлини у молодих жінок [41].

### Патогенез естрогеннезалежного раку ендометрія (тип 2)

При естрогеннезалежному типі раку ендометрія захворювання розвивається на фоні атрофічного ендометрія у постменопаузальному періоді (переважно папілярна серозна або світлоклітинна карцинома) без участі естрогенів і без експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів. Сьогодні факторами ризику розвитку естрогеннезалежного типу ра-

ку ендометрія визнаються вік (після 55 років) й опромінення органів таза (рис. 2). З віком мутації, що ініціюють злоякісну трансформацію, нагромаджуються. На фоні атрофічного ендометрія, якогось генетично зумовленого захворювання, впливу мутагенів або опромінення тазових органів відбувається мутація гена p53 [36]. Це призводить до каскаду мутацій у деяких генах, наприклад в p16, hCDC4, E-кадгерині, her2/neu. Хромосомна нестабільність більш характерна для естрогеннезалежної форми раку ендометрія внаслідок мутацій генів, що контролюють клітинний цикл (p53, p16, hCDC4) [11; 18; 19]. Дослідження показали, що анеуплоїдія у клітинах раку ендометрія асоційована з підвищенням смертності на 1-й стадії раку ендометрія [16]. Тип 2 раку ендометрія вважають більш агресивним також внаслідок мутацій гена E-кадгерину, які трапляються у 80–90 % пухлин при естрогеннезалежній формі раку ендометрія [3].

При дослідженні генів, які беруть участь у патогенезі раку ендометрія, спостерігаєть-

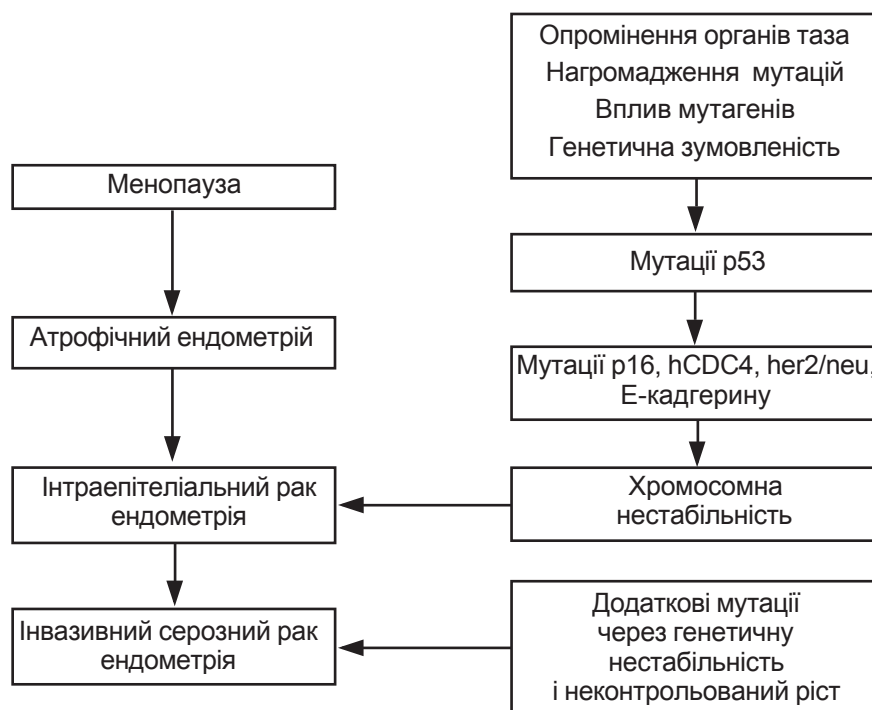


Рис. 2. Схема патогенезу естрогеннезалежного раку ендометрія



ся деяка подібність із раком прямої кишки. Так, виявилось, що при раку ендометрія ген DCC (deleted in colorectal cancer) не експресується, як і при раку прямої кишки [42]. Під час дослідження клітин раку ендометрія на наявність мутацій у гені APC (adenomatous polyposis coli) виявилось, що у половини пацієнок є різні мутації в гені APC [43]. Ці факти потребують осмислення і поки що їх неможливо класифікувати, але спостерігається деяка схожість у механізмах патогенезу раку прямої кишки і раку ендометрія. Так, у патогенезі спорадичних раків прямої кишки ключовою подією є соматичні мутації генів міс-мач репарації, як і при більшості спорадичних раків ендометрія [11].

Рак ендометрія — доволі розповсюджене захворювання, тому існує чимало патологічних шляхів для розвитку різних типів цього захворювання. З позицій генетики, можна виділити спадковий і спорадичний рак ендометрія. Спадкові форми раку ендометрія входять до складу таких синдромів, як-от: Lynch, Muir — Torre, атаксія-телеангіектазія, нейрофіброматоз (тип 1), Cowden. Можливо, з часом цей перелік буде продовжено. При спадкових формах раку ендометрія захворювання проявляється на дві декади раніше, ніж при спорадичних формах. Спорадичний рак ендометрія поділяють на естрогензалежний і естрогеннезалежний типи. Естрогензалежний тип раку ендометрія починається на фоні гормонального дисбалансу, з підвищеним рівнем естрогену і зниженим — прогестерону, у віці перименопаузи. Розвиток цього типу раку ендометрія прямо пов'язаний із хворобами зі спадковою схильністю. Це синдром полікістозних яєчників, діабет, ожиріння, гіпертонія. На фоні цих захворювань починається гормональний дисбаланс. Ключовою подією, на наш погляд,

є соматичні мутації генів міс-мач репарації ДНК. Такі мутації призводять до так званого мутаторного фенотипу, наслідком якого є мікросателітна нестабільність, яка провокує каскад мутацій у генах *ras*, *PTEN* та ін. Причини таких соматичних мутацій репаративних генів поки що невідомі. Можна припустити, що це вплив екзогенних або ендогенних мутагенів. Як ендогенні мутагени можуть бути визнані токсичні речовини, які виробляються в організмі в патологічному стані (при інсуліннезалежному діабеті, синдромі полікістозних яєчників, ожирінні та ін.). Також не виключено, що потенційними мутагенами можуть бути токсини інфекційної природи (внаслідок впливу вірусів, бактерій або найпростіших).

При естрогеннезалежному типі раку ендометрія захворювання розвивається на фоні атрофічного ендометрія у постменопаузальному періоді без участі естрогенів. Факторами ризику розвитку естрогеннезалежного типу раку ендометрія визнаються вік (після 55 років) і опромінення органів таза. З віком відбувається нагромадження мутацій, що ініціюють злоякісну трансформацію. На фоні атрофічного ендометрія, якогось генетично зумовленого захворювання, впливу мутагенів або опромінення тазових органів перебігає мутація гена *p53*. Це призводить до каскаду мутацій у генах *p16*, *hCDC4*, *E-кадгерин*, *her2/neu*. Наслідком цих мутацій є хромосомна нестабільність у клітинах пухлини і високий ступінь злоякісності з поганим прогнозом.

Сучасні знання стосовно природи раку ендометрія можуть допомогти у виявленні груп ризику (за наявністю спадкової онкообтяженості або ендокринної патології) та вчасно почати лікування або змінити спосіб життя. Незважаючи на існуючу класифікацію, багато фактів щодо патогенезу раку ендометрія поки що неможли-

во класифікувати, це завдання на майбутнє. Спираючись на чинну класифікацію, можна в певних випадках ідентифікувати захворювання на ранній стадії розвитку, прогнозувати подальший перебіг захворювання і планувати лікування, запобігати його подальшому розвитку. В майбутньому, при розширенні наших уявлень про генетику раку ендометрія, можливо, будуть знайдені специфічні мішені в молекулярно-генетичних шляхах розвитку захворювання для успішної терапії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kaaks R., Lukanova A., Kurzer M. S. Obesity, endogenous hormones and endometrial cancer risk: a synthetic review // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. — 2002. — Vol. 11. — P. 1531-1543.
2. *Endometrial cancer* / A. J. Ryan, B. Susil, T. W. Jobling et al. // *Cell and Tissue Research*. — 2005. — Vol. 322. — P. 53-61.
3. Lax S. F. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification // *Virchows Arch*. — 2004. — Vol. 444. — P. 213-223.
4. *Microsatellite instability and hMLH1/hMSH2 expression in young endometrial carcinoma patients: associations with family history and histopathology* / Y. R. Parc, K. C. Halling, L. J. Burgart et al. // *Int. J. Cancer*. — 2000. — Vol. 86. — P. 60-66.
5. Lindor N. M., Greene M. H. Special article. The concise handbook of family cancer syndromes // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 14. — P. 1039-1071.
6. Muir — Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature / S. Akhtar, K. K. Oza, S. A. Khan, J. Wright // *J. Am. Acad. Derm.* — 1999. — Vol. 41. — P. 681-686.
7. A genotype-phenotype correlation in HNPCC: strong predominance of *msh2* mutations in 41 patients with Muir — Torre syndrome / E. Mangold, C. Pagenstecher, M. Leister et al. // *J. Med. Genet.* — 2004. — Vol. 41. — P. 567-572.
8. Komer M., Linsenmaier U., Reiser M. Diagnosis of neurofibroma, a small malformation associated with endometrial carcinoma in neurofi-



- bromatosis type 1 (Recklinghausen) // *Rofo.* — 2004. — Vol. 176, N 8. — P. 1181-1182.
9. *Iqbal U. A.* Gatekeeper for endometrium: the PTEN tumor suppressor gene // *J. National. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92, N 11. — P. 861-863.
10. *Dehler M. K., Brand A., Wain G. V.* Molecular genetics and endometrial cancer // *Br. Menopause Soc.* — 2003. — Vol. 9, N 1. — P. 27-31.
11. *Копнин Б. П.* Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // *Биохимия.* — 2000. — Vol. 65. — С. 5-33.
12. *Thibodeau S. N., Bren G., Schaid D.* Microsatellite instability in cancer of the proximal colon // *Science.* — 1993. — Vol. 260. — P. 816-819.
13. *Mismatch* repair genes and microsatellite instability as molecular markers for gynecological cancer detection / *R. Miturski, M. Bogusiewicz, C. Ciotta et al.* // *Exp. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 227, N 8. — P. 579-586.
14. *Loss of hMSH2 and hMSH6* expression is frequent in sporadic endometrial carcinomas with microsatellite instability: a population-based study / *I. Stefansson, L. A. Akslen, N. MacDonalld et al.* // *Clin. Cancer Research.* — 2002. — Vol. 8. — P. 138-143.
15. *Hereditary* factors in gynecological cancer / *H. T. Lynch, M. J. Casey, T. G. Shaw, J. F. Lynch* // *The Oncologist.* — 1998. — Vol. 3. — P. 319-338.
16. *DNA* aneuploidy is associated with increased mortality for stage I endometrial cancer / *K. Terada, D. Mattson, D. Goo et al.* // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 95, N 3. — P. 483-487.
17. *Duesberg P., Li R., Rasnick D.* Aneuploidy approaching a perfect score in predicting and preventing cancer // *Cell Cycle.* — 2004. — Vol. 3, N 6. — P. 823-828.
18. *hCDC4* gene mutations in endometrial cancer / *C. H. Spruck, H. Strohmaier, O. Sangfelt et al.* // *Cancer Research.* — 2002. — Vol. 62. — P. 4535-4539.
19. *Inactivation of hCDC4* can cause chromosomal instability / *H. Rajagopalan, P. V. Jallepalli, C. Rago et al.* // *Nature.* — 2004. — Vol. 428, N 6978. — P. 77-81.
20. *Near-diploid* karyotypes with recurrent chromosome abnormalities characterize early stage endometrial cancer / *G. Bardi, N. Pandis, K. Schousboe et al.* // *Cancer Genet Cytogenet.* — 1995. — Vol. 80, N 2. — P. 110-114.
21. *Genetic* imbalances in precursor lesions of endometrial cancer detected by Comparative Genome Hybridization / *M. Kiechle, M. Hinrichs, A. Jacobsen et al.* // *American Journal of Pathology.* — 2000. — Vol. 156, N 6. — P. 1827-1833.
22. *Allelic* loss of sequences from the long arm of chromosome 10 and replication errors in endometrial cancer / *S. L. Peiffer, T. J. Herzog, D. J. Tribune et al.* // *Cancer Res.* — 1995. — Vol. 55, N 9. — P. 1922-1926.
23. *Detection* of DNA gains and losses in primary endometrial carcinomas by comparative genomic hybridization / *G. Sonoda, S. du Manoir, A. K. Godwin et al.* // *Genes Chromosomes Cancer.* — 1997. — Vol. 18, N 2. — P. 115-125.
24. *Distinct* chromosomal imbalances in uterine serous and endometrioid carcinomas / *H. Pere, J. Tapper, T. Wahlstrom et al.* // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 892-895.
25. *K-ras* mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability / *H. Lagarda, L. Catasus, R. Arguelles et al.* // *J. Pathol.* — 2001. — Vol. 193. — P. 193-199.
26. *Eng S.* Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria // *J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 37. — P. 828-830.
27. *Germline* mutations of the PTEN are present in Bannayan-Zonana syndrome / *D. J. Marsh, P. L. Dahia, Z. Zheng et al.* // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 16. — P. 333-334.
28. *Regulation* of PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) expression by estradiol and progesterone in human endometrium / *O. Guzeloglu-Kayisli, U. A. Kayisli, R. Al-Rejja et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 5017-5026.
29. *The mechanism* of action of the tumour suppressor gene PTEN / *A. Hlobilkova, J. Knillova, J. Bartek et al.* // *Biomed. Papers.* — 2003. — Vol. 147, N 1. — P. 19-25.
30. *The neu-oncogene:* signal transduction pathways, transformation mechanisms and evolving therapies / *W. C. Dougall, X. Qian, N. C. Peterson et al.* // *Oncogene.* — 1994. — Vol. 9. — P. 2109-2123.
31. *Mutations* and amplification of oncogenes in endometrial cancer / *D. Niederacher, H. X. An, Y. J. Cho et al.* // *Oncology.* — 1999. — Vol. 56. — P. 59-65.
32. *Her-2/neu* overexpression and amplification in uterine papillary serous carcinoma / *B. M. Slomovitz, R. R. Broaddus, T. W. Burke et al.* // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 3126-3132.
33. *Sherman M. E.* Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // *Mod. Pathol.* — 2000. — Vol. 13, N 3. — P. 295-308.
34. *Catasus L., Matias-Guiu X., Machin P.* Frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in endometrial carcinoma with microsatellite instability // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88. — P. 2290-2297.
35. *Significance* of PTEN alterations in endometrial carcinoma: a population-based study of mutations, promoter methylation and PTEN protein expression / *H. B. Salvesen, I. Stefansson, E. I. Kretzschmar et al.* // *Int. J. Oncol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1615-1623.
36. *Hormonal* interaction in endometrial cancer / *G. Emons, G. Fleckenstein, B. Hinney et al.* // *Endocrine-Related Cancer.* — 2000. — Vol. 7. — P. 227-242.
37. *Overexpression* of estrogen receptor-alpha gene suppresses gap junctional intercellular communication in endometrial carcinoma cells / *T. Saito, R. Tanaka, K. Wataba et al.* // *Oncogene.* — 2004. — Vol. 23, N 5. — P. 1109-1116.
38. *CYP1B1* gene polymorphisms have higher risk for endometrial cancer, and positive correlations with estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta expressions / *M. Sasaki, Y. Tanaka, M. Kaneuchi et al.* // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63, N 14. — P. 3913-3918.
39. *Xita N., Georgiou I., Tsatsoulis A.* The genetic basis of polycystic ovary syndrome // *Europ. J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 717-725.
40. *Bray G. A.* The underlying basis for obesity: relationship to cancer // *J. Nutr.* — 2002. — Vol. 132. — P. 3451-3455.
41. *Angiotensin* I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endometrial human cancer in normotensive and hypertensive women / *M. Freitas-Silva, D. Pereira, C. Coelho et al.* // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2004. — Vol. 155, N 1. — P. 42-46.
42. *Expression* of DCC and netrin-1 in normal human endometrium and its implication in endometrial carcinogenesis / *H. D. Kato, H. Kondoh, T. Inoue et al.* // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 95, N 2. — P. 281-289.
43. *APC, beta-catenin, and E-cadherin* and the development of recurrent endometrial carcinoma / *J. M. Pijnenborg, N. Kisters, G. A. van Dunselman et al.* // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2004. — Vol. 14, N 5. — P. 947-956.





К. А. Калашнікова, І. Л. Бабій, Г. С. Попік, І. М. Федчук,  
Н. О. Нікітіна, В. І. Величко, О. В. Федоренко

## ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ОРГАНІВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ І ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ЗОН ПРИ ОБМЕЖЕНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ У ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Одеський державний медичний університет

Останніми роками серед дітей зростає кількість хворих із різними формами склеродермії (СД). Хронічний прогресуючий перебіг, полівісцерити, рання інвалідизація потребують подальшого вивчення цієї проблеми [1; 2].

Головна роль у механізмі розвитку СД — захворювання, яке вирізняється прогресуючим склерозом сполучної тканини і стінок судин, — належить автоімунним процесам, генералізованій прогресуючій дезорганізації сполучної тканини, розповсюдженій судинній патології. Вісцеральна патологія свідчить про системність захворювання і поряд із тяжкими ураженнями шкіри, м'язів, локомоторного апарату, які призводять до контрактур, проявляється прогресуючими фіброзно-дегенеративними змінами у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), серцево-судинній системі, легенях, нирках та інших органах, що робить прогноз надзвичайно серйозним [3–7].

Ураження ШКТ у дорослих хворих на СД сягає 50–80 % і настільки ускладнює перебіг, що часто стає причиною смерті. Патологія ШКТ у хворих на СД вивчена недостатньо. В літературі трапляються поодинокі роботи, що підтверджують ураження органів травлення при СД у дітей та підлітків [8–10].

**Мета** дослідження — вивчити частоту, вираженість та особливості патологічних змін гастроудоденальної (ГДЗ) і ге-

патобіліарної (ГБЗ) зон при обмеженій склеродермії (ОСД) у дітей.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 66 хворих на ОСД дітей у вікових межах від 2 до 15 років. Здебільшого (48 хворих — 72,7 %) була констатована бляшкова форма захворювання. Рідше діагностували лінійну форму за типом «шабельного удару» (4 хворих — 6,1 %), геміатрофію обличчя Ромберга (4 хворих — 6,1 %), склероатрофічний ліхен Цумбуша (2 хворих — 3,0 %).

У роботі використовували традиційні та спеціальні методи обстеження у динаміці: ультразвукове дослідження (УЗД) органів ГБЗ, езофагогастроудоденоскопію (ЕФГДС), інтрагастральну комп'ютерну рН-метрію. Під час УЗД органів ГБЗ вивчали структурні особливості паренхіми печінки, стан жовчного міхура та жовчних проток за допомогою апарата Aloka-280 (Японія).

Для вивчення стану слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки застосовували ЕФГДС із гнучким ендоскопом GIF-P 20 японської фірми "Olympus".

Кислотоутворювальну та злужувальну функції шлунка та інтенсивність кислотоутворення досліджували методом інтрагастральної рН-метрії за методикою Ю. Я. Лея. У шлунок вводили двооливковий рН-

зонд Лінара, який підключали до комп'ютера із закладеною програмою аналізу кислотоутворювальної функції. За допомогою калібрувальної кривої визначали справжні показники приладу і будували ацидограму. Залежно від рН шлункового соку вводили подразник: при сильно- і помірнокислому рН — через зонд розчин 0,5 г соди в 30 мл теплої води, а при середньо- і слабокислому рН підшкірно 0,1%-й розчин гістаміну.

### Результати дослідження та їх обговорення

Патологія органів ГДЗ і ГБЗ вивчена у 66 хворих на ОСД.

Виявлено, що 24,24 % хворих на ОСД дітей скаржилися на болі у животі, найчастіше у підгрудді та в правому підребер'ї — як пов'язані, так і не пов'язані з прийманням їжі та її складом. Диспептичний синдром у хворих на ОСД виявлявся вдвічі рідше, ніж больовий. Скарги на прояви диспептичного синдрому відмічались у 12,12 % хворих, із них зниження апетиту — у 9,09 %, нудота після їди та запори реєструвалися у 3,03 % дітей. Зі скарг загального характеру, виявлених у 33,33 % хворих, найчастіше відзначалися підвищена втомлюваність (12,12 %), посилена пітливість (9,09 %), часті головні болі (6,06 %). У 30,3 % хворих на ОСД в анамнезі були алергічні прояви, у тому





числі медикаментозна алергія — у 15,15 %, харчова алергія — у 15,15 %, а у 3,03 % дітей — алергія на укуси комах (бджіл, комарів).

Під час проведення об'єктивного дослідження хворих на ОСД больовий синдром пальпаторно виявлено у третини дітей (36,36 %), 12,12 % з яких на болі в ділянці живота не скаржилися. У 30 % хворих виявлено позитивні міхурові симптоми. У дітей була збільшена на 1,5–2 см печінка, болісна при пальпації.

За допомогою ЕФГДС у 1 (1,51 %) хворого визначено поверхневий катаральний езофагіт. Гіперемія слизової шлунка частіше (12,12 %) була загальною, рідше (9,09 %) — лише в антральному відділі. Набряк слизової оболонки в антральному відділі діагностовано лише у кількох дітей (3,03 %). У частини хворих (3,03 %) складки слизової оболонки були набряклими, ригідними, вкритими слизом, що свідчило про глибину ураження шлунка на всьому протязі або лише в антральному відділі. Гастрит супроводжувався продукцією каламутного слизу. У деяких хворих (6,06 %) у шлунку містилася чимала кількість каламутного секрету зі слизом і жовчю (дуоденогастральний рефлюкс). У частини дітей (3,03 %) з ОСД слизова оболонка бульбуса дванадцятипалої кишки подразнена й гіперемована, у просвіті виявлено слиз і жовч.

Методом комп'ютерної внутрішньошлункової рН-метрії в деяких хворих зареєстровано підвищення кислотоутворювальної функції шлунка.

Ультразвукове дослідження підтвердило ураження ГБЗ більш ніж у половини хворих на ОСД (69,69 %). У 28 (42,42 %) хворих виявлено запальні зміни жовчного міхура та жовчних проток: потовщення, пухкість, неоднорідність стінок. У деяких хворих (15,15 %) відзначалося пристінкове підвищення

ехогенності жовчного міхура. У 6,06 % пацієнтів діагностовано холестаза. Деформації жовчного міхура були досить частими й різноманітними. У 2 (3,03 %) хворих виявлена аномалія розвитку жовчного міхура — веретеноподібний жовчний міхур. Серед деформацій найчастіше траплялися перетяжки в ділянці тіла і шийки, перегин у нижній третині. У третини хворих (27,27 %) був застійний жовчний міхур. У 2 (3,03 %) хворих виявлено збільшення печінки на 1,5–2 см.

Наявність запального процесу в жовчних шляхах підтверджувалася дослідженням дуоденального вмісту, отриманого за допомогою дуоденального зондування. У деяких хворих виявлено підвищення концентрації білірубину в порціях «В» і «С». Моторні розлади органів жовчовиділення були досить частими.

Захворювання, виявлені у хворих на ОСД, подаються у таблиці.

Патологічні зміни органів ШКТ діагностовано у 75,8 % хворих на ОСД, частіше у дітей віком від 11 до 15 років. Виявлено, що органи ГБЗ залучалися у патологічний процес у 2,7 рази частіше, ніж ор-

гани ГДЗ. Запальні захворювання органів ГБЗ траплялися частіше, ніж дискінезії жовчного міхура та жовчних шляхів. Серед запальних захворювань органів ГБЗ домінувало поєднане ураження її органів — хронічний холецистохолангіт, який діагностували у 4,7 рази частіше, ніж хронічний холецистит. Значно рідше виявлявся хронічний холангіт — лише у 3,03 % хворих. Аналізуючи характер дискінезій жовчного міхура та жовчних шляхів, переконалися, що гіпотонічний тип дискінезії є у 6,5 рази частішим, ніж гіпертонічний.

Ураження органів гастродуоденальної зони відмічено у 27,3 % хворих, частіше це були діти з тривалістю хвороби понад 3 роки. Значно частіше різноманітна патологія спостерігалась у дітей віком 11–15 років із давністю хвороби понад 3 роки. Серед уражень органів ГДЗ хронічний гастрит виявлявся трохи частіше, ніж хронічний гастродуоденіт.

Поєднана патологія гастродуоденальної та гепатобіліарної зон діагностувалась у 24,2 % хворих, частіше у дітей старшого віку, які хворіли понад 3 роки.

Таблиця

**Частота уражень гастродуоденальної та гепатобіліарної зон у дітей, хворих на обмежену склеродермію, n=66**

Нозоформи	Абс. кільк.	%
Усього уражень ГДЗ і ГБЗ	50	75,75
Ураження ГДЗ	18	27,27
Ураження ГБЗ	48	72,72
Поєднане ураження ГДЗ і ГБЗ	16	24,24
Ізольоване ураження ГДЗ	2	3,03
Ізольоване ураження ГБЗ	32	48,48
Хронічний гастрит	10	15,15
Хронічний гастродуоденіт	8	12,12
Захворювання ГБЗ запального типу (всього)	36	54,54
Хронічний холецистит	6	9,09
Хронічний холангіт	2	3,03
Хронічний холецистохолангіт	28	42,42
Дискінезія жовчних шляхів (усього)	30	45,45
Дискінезія жовчних шляхів за гіпотонічним типом	26	39,39
Дискінезія жовчних шляхів за гіпертонічним типом	4	6,06



## Висновки

1. У 75,8% дітей, хворих на обмежену склеродермію, виявлені порушення з боку органів гепатобіліарної та гастроудоденальної зон у вигляді хронічного гастриту, хронічного гастроудоденіту, хронічного холецистохолангіту, дискінезій жовчовивідної системи за гіпотонічним та гіпертонічним типами.

2. Із прогресуванням склеродермічного процесу частота уражень органів гастроудоденальної зони зростає.

3. Характер і ступінь вираженості змін органів травлення зумовлені розповсюдженістю склеродермії, тривалістю перебігу основного захворювання та віком хворих; поряд із цим зміни органів гепатобіліарної зони діагностували незалежно від терміну тривалості основного захворювання.

4. Ураження органів травлення є малосимптомними і діагностуються, в основному, за допомогою інструменталь-

них і лабораторних методів дослідження. Цим зумовлена необхідність ретельного обстеження шлунково-кишкового тракту в усіх хворих на обмежену склеродермію й адекватного лікування патології, яка визначає прогноз основного захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дука Е. Д., Чергинец В. И. Концепция управления механизмами экологической дезадаптации у детей // Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі: Матеріали конгресу педіатрів України. — Київ, 7-9 жовтня, 2003. — С. 272-273.

2. Лыскина Г. А. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани у детей // Педиатрия. — 2004. — № 2. — С. 46-52.

3. Волков А. В., Старовойтова М. Н., Гусева Н. Г. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни // Терапевт. архив. — 2004. — Т. 76, № 5. — С. 7-11.

4. Клиническое значение определения антител к коллагенам при ювенильной склеродермии / Г. В. Тугаринова, Н. С. Подчерняева, Е. П. Гитель, М. К. Осмина // Клин. лаб.

диагностика. — 2005. — № 9. — С. 16-17.

5. Макарова Н. А. Зміни опорно-рухового апарату у дітей, хворих на склеродермію та дерматомиозит // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 2. — С. 64-64.

6. Надашкевич О. М. Про можливі етіопатогенетичні фактори системної склеродермії // Укр. ревматол. журнал. — 2001. — № 3-4 (5-6) — С. 89-90.

7. Systemic sclerosis in children: a national retrospective surgery in Japan / I. Fujita, H. Yamamori, K. Hiyoshi et al. // Acta Paediatrica Japonica. — 1997. — Vol. 39, N 2. — P. 263-267.

8. Богмат Л. Ф., Яковлева І. М. Ендоскопічні та морфологічні аспекти захворювань верхніх відділів травного тракту у підлітків із системною дисплазією сполучної тканини // ПАГ. — 2005. — № 2. — С. 44-48.

9. Ехографічна характеристика гепатобіліарної системи у дітей з дифузними хронічними захворюваннями сполучної тканини / Б. А. Тарасюк, С. О. Бабко, О. П. Клименко та ін. // Перинатологія та педіатрія. — 2004. — № 4. — С. 71-72.

10. Intestinal pseudo-obstruction as an initial presentation of systemic sclerosis in two children / O. Ortiz-Alvarez, D. Cabral, J. S. Prendiville et al. // British J. of Rheumatology. — 1997. — Vol. 36, N 2. — P. 280-284.

УДК 617.735-007.281-06-072.1

О. О. Путієнко

# ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ВІТРЕАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ, УСКЛАДНЕНОГО РОЗВИНУТИМИ СТАДІЯМИ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ВІТРЕОРЕТИНОПАТІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИХ МЕТОДІВ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ОЧНОГО ДНА

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

Однією з важливих складових успішного проведення хірургічного втручання у хворих із регматогенним відшаруванням сітківки (РВС), ускладненим розвинутими стадіями проліферативної вітреоретинопатії (ПВР), є адекватна

візуалізація структур вітреальної порожнини, особливо її периферичних відділів [3; 4; 6].

Сьогодні застосовуються два основних способи огляду очного дна: стандартний набір контактних лінз, який дозволяє виконати оперативне втру-

чання з максимальним кутом огляду до 50°, і різного типу ширококутові системи (контактні й безконтактні), застосування яких збільшує кут огляду до 120° [2; 3; 5].

С. С. Родін і співавтори запропонували спосіб візуалі-



зації очного дна, який базується на нейтралізації заломлювальної сили роگیвки бульбашкою стерильного повітря, якою заповнюють передню камеру і 1/3 порожнини склисто-го тіла. Цей спосіб також дозволяє одержати широкий кут огляду периферичних структур порожнини ока [1].

Використання різних методів візуалізації у хірургії РВС, ускладненого ПВР, може бути безпосередньо пов'язане з кінцевим результатом лікування, враховуючи особливості хірургії цієї патології (необхідність видалення базального вітреума та периферично розташованих епіретинальних мембран (ЕРМ), пошук і блокада розривів сітківки, що локалізуються на периферії очного дна тощо).

**Метою** дослідження стало порівняння результатів вітректомії, виконаної зі стандартним набором контактних лінз, способом візуалізації, що базується на нейтралізації заломлювальної сили роگیвки бульбашкою стерильного повітря, і з допомогою ширококутової безконтактної системи у хворих із РВС, ускладненим розвинутими стадіями ПВР.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз 140 хворих (140 очей) із РВС, ускладненим розвинутими стадіями ПВР. Пацієнти були прооперовані у відділенні вітреоретинальної хірургії Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України за період від 1999 по 2004 рр. До I групи увійшли хворі, яким вітректомію виконували за допомогою стандартного набору контактних лінз — 24 особи (24 ока), а до II групи — за допомогою способу візуалізації, що базується на нейтралізації заломлювальної сили роگیвки бульбашкою стерильного повітря, — 40 пацієнтів (40 очей). У хворих III групи вітректомія

виконувалася з використанням безконтактної ширококутової системи BIOM-3 — 76 осіб (76 очей).

Показники вихідного клінічного стану очей подаються у табл. 1.

Як видно, за всіма клінічними показниками групи статистично вірогідно не відрізнялися, що дозволяє виключити вихідний стан очей як фактор, що може вплинути на кінцевий результат порівняльної оцінки методів візуалізації, що використовувалися.

На всіх очах вітректомія виконувалася за звичайною методикою. У I і III групах кришталик був збережений в 21 (87,5 %) і в 57 (75,0 %) випадках відповідно. У II групі, враховуючи особливості отримання зображення, кришталик було вилучено в усіх випадках. Тривалу внутрішню тампонаду вітреальної порожнини проводили 20%-м розчином перфторпропану на усіх очах. У післяопераційному періоді хворі дотримувалися положення обличчям донизу до повного розсмоктування газу.

### Результати дослідження та їх обговорення

В усіх групах відзначалися інтраопераційні ускладнення, найбільш серйозним з яких було потрапляння стерильного повітря під сітківку при її розправленні: у I групі — 2 (8,3 %) ока, у II — 3 (7,5 %) і в III — 5 (6,6 %). У II і III групах також відмічали затікання перфтордекаліну під сітківку — 2 (5,0 %) і 3 (3,9 %) ока відповідно. Ці ускладнення розвинулися через виражену ригідність сітківки і потребували релаксуючої ретинотомії, виконання якої дозволило досягти прилягання сітківки на 1 оці у II групі хворих і на 3 очах — у III групі.

У I групі на 3 очах (2 артіфакічні, 1 — із сублюксованим кришталиком) протягом пневмогідролічного розправлення сітківки повітря потрапило у передню камеру. Таке

ж ускладнення трапилося і на 10 очах у III групі (8 артіфакічних і 2 із сублюксованим кришталиком).

До інтраопераційних ускладнень також зарахували: торкання інструментами кришталика, в основному при видаленні базального вітреума або виконанні кругової ендолазеркоагуляції — 3 (12,5 %) ока у I групі і 9 (11,8 %) очей — у III групі.

Найчастішим ускладненням раннього післяопераційного періоду була ексудативна реакція, яка проявлялася відкладанням фібрину у передній камері, аж до розвитку масивної фібринової плівки зіниці. Вірогідно частіше це ускладнення спостерігалось у пацієнтів II групи — 19 (47,5 %) очей, порівняно з частотою цих ускладнень у хворих I групи — 4 (16,7 %) ока ( $\chi^2 = 6,19$ ;  $P = 0,013$ ) і порівняно з розвитком цих ускладнень у хворих III групи — 15 (19,7 %) очей ( $\chi^2 = 9,75$ ;  $P = 0,002$ ).

Гіфема різного ступеня прояву також вірогідно частіше спостерігалась у хворих II групи — 17 (42,5 %) очей. Якщо вітректомія проводилася на очах із контактними лінзами, то це ускладнення було тільки у 3 (12,5 %) випадках, ( $\chi^2 = 6,28$ ;  $P = 0,012$ ), а при застосуванні ширококутової системи — у 18 (23,7 %) випадках ( $\chi^2 = 4,40$ ;  $P = 0,034$ ).

Усі хворі з післяопераційними ускладненнями отримували інтенсивний курс протизапальної та розсмоктувальної терапії, що допомогло позбутися ускладнень у всіх випадках.

Таким чином, на день виписування зі стаціонару прилягання сітківки у пацієнтів I групи відзначено на 23 (95,8 %) очах, у II — на 38 (95,0 %), у III — на 73 (96,1 %).

Віддалені результати лікування простежені у терміні 2 міс у всіх хворих.

За цей період на 10 (43,5 %) очах у пацієнтів I групи трапив-





Таблиця 1

## Вихідний клінічний стан очей у досліджуваних групах

Стан очей	Кількість очей, %		
	I група, 24 ока	II група, 40 очей	III група, 76 очей
Втиснення склери виконувалося раніше	15 (62,5)	21 (52,5)	42 (55,3)
Тривалість відшарування сітківки*			
— менше 2 міс	7 (29,2)	12 (30,0)	20 (26,3)
— від 2 до 6 міс	11 (45,8)	20 (50,0)	37 (48,7)
— понад 6 міс	6 (25,0)	8 (20,0)	19 (25,0)
Протяжність відшарування сітківки:			
— 2 квадранти	—	1 (2,5)	1 (1,3)
— 3 квадранти	2 (8,3)	3 (7,5)	4 (5,3)
— 4 квадранти	22 (93,2)	36 (90,0)	71 (93,4)
Розриви:			
— клапанні	15 (62,5)	24 (60,0)	47 (61,9)
— дірчасті	3 (12,5)	7 (17,5)	13 (17,1)
— відриви від зубчатої лінії	—	1 (2,5)	3 (3,9)
— не знайдені	6 (25,0)	8 (20,0)	13 (17,1)
— множинні	11 (45,8)	19 (47,5)	34 (44,7)
Ступінь ПВР у стадії			
— СР 4–6 тип 2	5 (20,8)	7 (17,5)	11 (14,6)
— СР 7–9 тип 2	10 (41,7)	12 (30,0)	21 (27,6)
— СР 10–12 тип 2	8 (33,3)	16 (40,0)	37 (48,7)
— СА 6–8 тип 2	1 (4,2)	2 (5,0)	3 (3,9)
— СА 9–12 тип 2	—	2 (5,0)	2 (2,6)
— переднє зміщення	—	1 (2,5)	2 (2,6)
Міопія			
— слабка	2 (8,3)	4 (10,0)	6 (7,9)
— середня	4 (16,6)	7 (17,5)	14 (18,4)
— висока	8 (33,3)	13 (32,5)	23 (30,3)
Помутніння склистого тіла			
— слабо виражені	9 (37,5)	14 (35,0)	23 (30,3)
— частковий гемофтальм	2 (8,3)	5 (12,5)	9 (11,8)
— тотальний гемофтальм	—	2 (5,0)	4 (5,3)
Стан кришталика			
— прозорий	15 (62,5)	16 (40,0)	49 (64,5)
— є помутніння	6 (25,0)	15 (37,5)	14 (18,4)
— афакія	—	9 (22,5)	3 (3,9)
— артіфакія	3 (12,5)	—	10 (13,2)
Гострота зору:			
— світловідчуття	17 (70,8)	28 (70,0)	53 (69,7)
— 0,01	4 (16,7)	6 (15,0)	13 (17,1)
— > 0,01	3 (12,5)	6 (15,0)	10 (13,2)
Особливості операції:			
— розправлення повітрям	20 (83,3)	35 (87,5)	68 (89,5)
— розправлення перфтордекаліном	4 (16,7)	5 (12,5)	10 (13,2)
— релаксуюча ретинотомія	1 (4,2)	3 (7,5)	6 (7,9)
— ендолазеркоагуляція 360°	23 (95,8)	36 (90,0)	67 (88,2)
— > 360°	1 (4,2)	4 (10,0)	9 (11,8)

Примітка. \* Враховувалася з першого моменту виникнення відшарування сітківки за даними анамнезу; за всіма клінічними показниками групи статистично вірогідно не відрізнялися.

ся рецидив відшарування сітківки, з приводу чого виконано 8 повторних інтравітреальних втручань, на 2 очах повторне оперативне лікування було безперспективним. В результаті цих операцій сітківка прилягла у 6 випадках.

Отже, кінцева ефективність лікування у цій групі дорівнювала 79,2 % (19 очей), при цьому повне прилягання було досягнуте тільки на 5 (26,3 %) очах, а прилягання центральної зони — на 14 (73,7 %). Гострота зору вірогідно підвищилася ( $\chi^2 = 16,7$ ;  $P = 0,0001$ ). На 6 (25,0 %) очах із негативним анатомічним результатом лікування у 5 (20,8 %) випадках зберігався млявоперебігаючий увеїт, при цьому стійка гіпотонія спостерігалася у 1 (4,2 %) випадку, на 1 (4,2 %) оці розвинулася субатрофія.

Протягом 2 міс після операції у пацієнтів II групи рецидив відшарування сітківки розвинувся на 8 (21,1 %) очах, у зв'язку з чим виконано 7 повторних інтравітреальних втручань; на 1 оці повторна операція була безперспективною. В результаті лікування сітківка прилягла на 6 очах.

Кінцева ефективність лікування у цій групі становила 90,0 % (36 очей), при цьому повне прилягання було досягнуте на 20 (55,6 %) очах, а прилягання центральної зони — на 16 (44,4 %). Гострота зору вірогідно підвищилася ( $\chi^2 = 19,6$ ;  $P = 0,0001$ ). На 4 (10,0 %) очах із негативним анатомічним результатом лікування у 2 (5,0 %) випадках зберігався млявоперебігаючий увеїт зі стійкою гіпотонією, на 2 (5,0 %) очах розвинулася субатрофія.

У хворих III групи рецидив відшарування сітківки спостерігався на 13 (17,8 %) очах, з приводу чого виконано 11 повторних інтравітреальних втручань; на 2 очах повторне лікування не проводилося. В результаті цих операцій сітківка прилягла на 10 очах.





Кінцева ефективність лікування у цій групі дорівнювала 92,1 % (70 очей), при цьому повного прилягання було досягнуто на 48 (68,6 %) очах, а прилягання центральної зони — на 22 (31,4 %). Гострота зору вірогідно підвищилася ( $\chi^2 = 24,1$ ;  $P = 0,0001$ ). На 7 (25,0 %) очах із негативним анатомічним результатом лікування у 3 (3,9 %) випадках розвинулася субатрофія, в 4 (5,3 %) — зберігався млявоперебігаючий увеїт, із них на 1 оці — зі стійкою гіпотонією.

Клінічний стан очей із досягнутим приляганням сітківки подається у табл. 2.

Як видно із наведених у табл. 2 даних, у пацієнтів I групи частіше спостерігалися периферичне відшарування сітківки, розвиток ЕРМ і гіпотонія < 16 мм рт. ст. — фактори, взаємопов'язані між собою. Відшарування сітківки, що зберігається, незважаючи на те, що воно займає тільки частину площі очного дна, підтримує низький тиск в оці внаслідок посилення задніх шляхів відтоку внутрішньоочної рідини (механізм розвитку гіпотонії на усіх очах із РВС). Внаслідок цього розвивається млявоперебігаючий увеїт, лікування якого дуже важке. Тривало існуюча запальна реакція ока призводить до активації проліферативних процесів і розвитку ЕРМ.

У пацієнтів II групи найчастішим ускладненням була кератопатія, що пов'язано, на

наш погляд, з великим обсягом оперативного втручання, а необхідність видалення кришталика призводить до тривалішого виконання операції і, як наслідок, до декомпенсації механізмів відновлення рогівки у післяопераційному періоді.

У пацієнтів III групи найчастіше спостерігалось помутніння кришталика, що, на наш погляд, пов'язано із використанням ширококутової системи. Доступність для офтальмоскопії периферичних відділів склистого тіла й сітківки призводить до збільшення об'єму маніпуляцій у цій ділянці, що неминуче спричинює травматизацію задньої поверхні кришталика.

Головною причиною невдач вітреальної хірургії РВС, ускладненого розвинутими стадіями ПВР, є подальше прогресування цього процесу, яке призводить до розвитку нових розривів сітківки та її повторного відшарування. Максимальне видалення склистого тіла, в якому знаходиться морфологічний субстрат, необхідний для подальшого прогресування проліферації, а також блокада усіх розривів сітківки, що розташовуються периферичніше екватора, є провідною складовою успіху хірургії даної патології. Отже, використання різних методів візуалізації може приводити до різних результатів лікування. Логічно припустити, що чим більше кут огляду під час операції, тим ефективнішим є результат.

Неабиякою складовою успіху хірургії є також досягнення повного прилягання сітківки, а не тільки її центральної зони, тому що наявність периферичного відшарування сітківки, як було показано вище, призводить до розвитку млявоперебігаючого увеїту, гіпотонії, формування ЕРМ, рубцеозу. Причиною периферичного відшарування у більшості випадків є неповна блокада розривів, особливо їх периферичного краю, у зв'язку з неможливістю його огляду, тому метод візуалізації також може бути безпосередньо пов'язаний із досягненням повного прилягання сітківки.

Враховуючи вищевикладене, для порівняння результатів лікування у трьох групах хворих спиралися на такі клінічні ознаки: повнота виявлення розривів сітківки, частота рецидивів РВС, анатомічний результат лікування, частота розвитку периферичного відшарування сітківки (табл. 3).

Із даних табл. 3 видно, що найбільш значущі відмінності за більшістю клінічних факторів було виявлено при порівнянні результатів хірургії у хворих I і III груп. При використанні ширококутової системи розриви сітківки вдавалося виявити вірогідно частіше. Застосування цього методу візуалізації привело до вірогідного зниження частоти розвитку рецидивів РВС і вірогідного зменшення кількості очей із периферичним відшаруванням сітківки.

Порівняння результатів лікування у пацієнтів II і III груп не виявило вірогідної різниці за досліджуваними факторами, що свідчить про приблизну рівноцінність цих двох методів візуалізації. Разом із тим, необхідність видалення кришталика та його капсул для заповнення передньої камери бульбашкою стерильного повітря призводить до чималих ускладнень, про які згадувалося вище, а також потребує

Таблиця 2

**Клінічний стан очей у віддалені терміни після інтравітреальних втручань з приводу РВС, ускладненого розвинутими стадіями ПВР**

Клінічні показники	Кількість очей, %		
	I група	II група	III група
Периферичне відшарування сітківки	14 (73,7)	16 (44,4)	22 (31,4)
ЕРМ	7 (36,8)	10 (27,8)	12 (17,1)
Кератопатія	1 (4,2)	4 (11,1)	2 (2,3)
Рубеоз райдужної оболонки	2 (8,3)	3 (8,3)	5 (7,1)
Помутніння кришталика	5 (26,3)	—	23 (32,8)
ВОТ < 16,0 мм рт. ст.	2 (8,3)	2 (5,6)	4 (5,7)



**Порівняльна ефективність хірургії РВС, ускладненого розвинутими стадіями ПВР,  
у трьох досліджуваних групах за клінічними факторами**

Клінічні фактори	Кількість очей, %			Вірогідність різниці
	I група	II група	III група	
Розриви сітківки:				$\chi^2 = 0,98$ ; $P_{I-II} = 0,981^*$
— виявлено	18 (75,0)	34 (85,5)	67 (92,1)	$\chi^2 = 4,69$ ; $P_{I-III} = 0,030$
— не виявлено	6 (25,0)	6 (15,0)	6 (7,9)	$\chi^2 = 1,25$ ; $P_{II-III} = 0,263$
Рецидив РВС:				$\chi^2 = 3,46$ ; $P_{I-II} = 0,063^*$
— трапився	10 (43,5)	8 (21,1)	13 (17,8)	$\chi^2 = 6,33$ ; $P_{I-III} = 0,012$
— не трапився	13 (56,5)	30 (78,9)	60 (82,2)	$\chi^2 = 0,17$ ; $P_{II-III} = 0,681$
Прилягання сітківки:				$\chi^2 = 1,46$ ; $P_{I-II} = 0,228^*$
— досягнуте	19 (79,2)	36 (90,0)	70 (92,1)	$\chi^2 = 3,12$ ; $P_{I-III} = 0,077$
— не досягнуте	5 (20,8)	4 (10,0)	6 (7,9)	$\chi^2 = 0,15$ ; $P_{II-III} = 0,701$
Периферичне відшарування:				$\chi^2 = 4,29$ ; $P_{I-II} = 0,038$
— розвинулось	14 (73,7)	16 (44,4)	22 (31,4)	$\chi^2 = 11,08$ ; $P_{I-III} = 0,001$
— не розвинулось	5 (26,3)	20 (55,6)	48 (68,6)	$\chi^2 = 1,75$ ; $P_{II-III} = 0,186$

більш серйозних реабілітаційних заходів для корекції афакії.

При порівнянні результатів лікування у пацієнтів I і II груп переконалися, що вірогідно відрізнялася тільки частота розвитку периферичного відшарування сітківки. На наш погляд, це пов'язане з неможливістю виконання кругової ендолазеркоагуляції периферичніше екватора при хірургії з контактними лінзами. Разом із тим, можливість зменшення частоти розвитку периферичного відшарування або зменшення його площі є важливою перевагою ширококутової системи та способу візуалізації, що базується на нейтралізації заломлювальної сили рогівки бульбашкою стерильного повітря.

Неабиякою перевагою ширококутової системи є принцип отримання зображення, який дозволяє нівелювати множинні оптичні перешкоди, що виникають під час операції (початкове помутніння кришталика, потрапляння бульбашки повітря у передню камеру, помутніння задньої капсули кришталика при артіфакії).

Таким чином, проведені дослідження показали, що використання стандартного набору контактних лінз у вітре-

альній хірургії РВС, ускладненого розвинутими стадіями ПВР, призводить до частішого розвитку ускладнень і більш низької ефективності лікування. Застосування методу візуалізації, що базується на нейтралізації заломлювальної сили рогівки бульбашкою стерильного повітря, дозволяє одержати більш високі результати, але може бути оптимальним тільки на первинно афакічних очах, тому що інтравітреальне втручання з одночасним видаленням кришталика супроводжується низкою ускладнень.

Застосування безконтактної ширококутової системи BIOM-3 дозволило досягти високих результатів у хірургії РВС, ускладненого розвинутими стадіями ПВР, тому цей метод візуалізації вважається найбільш оптимальним у лікуванні даної патології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Родін С. С., Путіснко О. О., Розанова З. А. Нова методика інтраопераційної офтальмоскопії при хірургічному лікуванні ускладнених форм відшарування сітківки // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 6 (62). — С. 63-64.
2. Contact lenses for vitrectomy / P. C. Ho, M. A. Mainster, J. P. Dieck-

ert, F. I. Tolentino // Ophthalmology. — 1994. — Instrument and book supplement. — P. 88-93.

3. The use of panoramic viewing system in relaxing retinotomy and retinectomy / G. Lesnoni, B. Billi, T. Rossi, M. Stirpe // Retina. — 1997. — Vol. 17, N 3. — P. 1856-1862.

4. Management of retinal detachment when no break is found / A. Salicone, W. E. Smiddy, A. Venkatraman, W. Feuer // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113, N 3. — P. 398-403.

5. Snead M. P., Rubinstein M. P., Jacobs P. The optics of fundus examination // Surv. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 36, N 6. — P. 439-445.

6. Influence of relaxing retinotomy on surgical outcomes in proliferative vitreoretinopathy / J. J. Tseng, G. R. Barile, W. M. Schiff et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 140, N 4. —



В. Ф. Струк

## ПОШИРЕНІСТЬ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ

Івано-Франківський державний медичний університет

Вірусна інфекція відіграє важливу роль у патологічному перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стані плода і новонародженого. Актуальність проблеми вірусних інфекцій у перинатальній патології в останні роки значно зросла у зв'язку з несприятливими соціально-економічними змінами у житті суспільства, які проявляються у підвищенні ризику інфікування жінок під час вагітності. За оцінками експертів ВООЗ, близько 80 % інфекційної захворюваності у світі пов'язано з вірусами. Крім вірусів краснухи, цитомегалії та герпесу, що входять у групу TORCH-інфекцій, все частіше увагу акушерів привертають парент-віруси. Ця група вірусів об'єднує папіломавіруси, аренавіруси, парвовіруси, ентеровіруси. Одними з найбільш поширених і вивчених вірусів у цій групі є папіломавіруси [1; 2; 5].

За останні роки поширеність папіломавірусної інфекції у всьому світі зросла більше ніж у 10 разів [3]. Папіломавіруси — ДНК-вмісні віруси, що входять до складу родини паповавірусів. Рід папіломавірусів є досить чисельним і включає види, патогенні як для тварин, так і для людини. Збудники характеризуються вираженим тропізмом до тканин шкірних покривів і слизових оболонок. Доведено існування 100 типів папіломавірусів, що відрізняються за будовою ДНК; 75 із них молекулярно клоновані й повністю секвензовані. Типування папіломавірусів ґрунтується не на антигенних відмінностях, а на ДНК-гомології [2; 4; 6].

Серовари 6, 11, 30 спричинюють гострокінцеві кондиломи, папіломатоз гортані (верукозний ларингіт); 6, 11, 42-44, 54 — генітальні бородавки; 5, 8, 9, 10, 12, 15, 19, 36 — бородавчасту епідермодисплазію (хворобу Левандовського — Лютця); 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68 — дисплазію та рак шийки матки; 2, 6, 11, 16, 18, 30 — карциному гортані. Папіломатоз гортані та бородавчаста епідермодисплазія у більшості випадків виявляються у дитячому та підлітковому віці і є наслідком перинатального інфікування [1; 2; 4-6].

Кількість інфікованих осіб у популяції, за даними різних авторів, досить висока і становить у середньому 40-80 %. У більшості випадків вірус передається через мікротравми шкіри контактним шляхом, при статевих зносинах, а також перинатально. Найчастіше папіломавірусна інфекція перебігає субклінічно, звичайно на фоні різних гінекологічних захворювань, таких як вульвовагініт, псевдоерозія шийки матки, ендоцервіцит. Найчастіші скарги — свербіж і печіння в ділянці геніталій, наявність патологічних виділень, диспареунія, дизуричні явища. Специфічними для папіломавірусної інфекції симптомами є кондиломатоз вульви, піхви, шийки матки [1; 2; 4; 5].

За даними іноземних авторів, під час вагітності підвищується ризик інфікування та загострення папіломавірусної інфекції. За допомогою гібридизаційного аналізу ДНК виявлено, що під час вагітності активується реплікація вірусу, а

також можливе ураження плода з розвитком папіломатозу гортані. Важливу роль в активації папіломавірусної інфекції відіграють статеві гормони [1; 2; 4-6].

Виявлені під час вагітності папіломавіруси зникають (або не виявляються) після пологів, а клінічні прояви у вигляді масивних розростань після пологів стають значно меншими. Отже, генітальні типи папіломавірусів містять елементи, що реагують на гормони, зокрема на прогестерон [1].

Вагітність активізує не тільки генітальний папіломатоз, а також латентний папіломатоз гортані. До речі, вірус, що спричинює папіломатоз гортані, новонароджена дитина звичайно отримує або в пологах, або внаслідок інфекції *in utero*, оскільки його виявлено і у дітей, народжених за допомогою операції кесаря розтину. При дослідженні навколоплідних вод у жінок, які хворіють на генітальні бородавки, і назофарингеальних аспіратів у народжених ними дітей визначаються конкордатні типи вірусів і папіломи. Кесарів розтин в 5 разів знижує інфікованість папіломавірусами дітей і виникнення респіраторного папіломатозу [1; 4-6].

Враховуючи поширеність папіломавірусної інфекції у популяції та можливість перинатальної трансмісії вірусу, ми вирішили встановити частоту виявлення папіломавірусу у вагітних.

**Мета** дослідження — визначити частоту інфікування папіломавірусною інфекцією вагітних. Дослідження було



відкритим, проспективним, рандомізованим.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 50 вагітних жінок, що склали першу (основну) групу, і 40 невагітних жінок репродуктивного віку, які утворили другу (контрольну) групу. В усіх жінок проводили загальноклінічне дослідження, огляд у дзеркалах і бімануальне обстеження. Особливу увагу звертали на наявність симптомів, характерних для папіломавірусної інфекції (кондиломатоз вульви, піхви, шийки матки).

Як відомо, для діагностики папіломавірусної інфекції застосовують майже виключно ДНК-методи. Існують три основні категорії лабораторних методів визначення ДНК вірусу папіломи людини: неамплі-

фікаційні (дот-блот, саузерн-блот гібридизація, гібридизація *in situ* на фільтрі та в тканині), ампліфікаційні (полімеразна ланцюгова реакція — ПЛР, лігазна ланцюгова реакція — ЛЛР) і сигнальні ампліфікаційні (система гібридної пастки — Digene Hybrid Capture System II) [1]. Серед ампліфікаційних методів найбільшого поширення набула ПЛР, завдяки якій були одержані цінні відомості про типи ДНК. Тому ми використали для діагностики папіломавірусної інфекції метод ПЛР, який є найбільш поширеним і вивченим у клінічній практиці. Матеріал для дослідження брали з шийки матки за відсутності клінічних проявів папіломавірусної інфекції в урогенітальній ділянці, а за наявності генітального кондиломатозу — з місць уражень. Визначали інфіко-

ваність жінок такими сироварами папіломавірусу: 2, 6, 11, 30, 16, 18, 31, 30, 33, 35, 39, 42, 43, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 66.

Одержані дані обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програм "Microsoft Office Excel 2003" і "Statistica".

### Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі середнього віку жінок, кількості вагітностей, паритету, гінекологічної захворюваності, кількості статевих партнерів, у групах статистичної ( $P > 0,05$ ) різниці не виявлено (табл. 1).

В основній групі у 39 (78 %) вагітних виявлено папіломавірусну інфекцію, а у контрольній групі — тільки у 18 (45 %) жінок. Клінічні ж прояви папіломавірусної інфекції в ділянці генітального тракту відмічено у 6 (12 %) вагітних основної групи і у 2 (5 %) жінок — контрольної. Частота виявлення нозологічних форм у групах дослідження подається у табл. 2. У вагітних жінок інфікування папіломавірусом виявляється з високою частотою і у 1,7 рази частіше, ніж у невагітних жінок репродуктивного віку. Ці дані підтверджують результати досліджень деяких іноземних авторів про підвищений ризик інфікування вагітних, а відповідно і про більшу поширеність папіломавірусної інфекції у вагітних.

Аналізуючи дані табл. 2, бачимо, що частішою локалізацією папіломавірусної інфекції у вагітних є кондиломатоз вульви та шийки матки. Кондиломатоз вульви статистично частіше ( $P < 0,05$ ) виявлявся у вагітних, ніж у невагітних жінок. Клінічно розміри гострокінцевих кондилом у вагітних були більшими, утворення «пухкими» і мали схильність до кровоточивості. Частота інших клінічних проявів (свербіж і печіння в ділянці геніталій, наявність патологічних виділень, диспареунія, дизуричні явища) наведена у табл. 3.

Таблиця 1

#### Характеристика жінок у групах дослідження

Показник	Перша (основна) група, n = 50	Друга (контрольна) група, n = 40
Середній вік жінок	22,5±2,6	22,1±2,3
Кількість вагітностей	2,0±0,8	2,0±0,9
Паритет	1,6±0,6	1,7±0,7
Захворюваність на гінекологічні хвороби	1,9±1,7	1,6±1,4
Кількість статевих партнерів	2,4±1,6	1,9±0,8

Таблиця 2

#### Частота виявлення нозологічних форм папіломавірусної інфекції у групах дослідження

Нозологічні форми	Перша (основна) група, n = 50	Друга (контрольна) група, n = 40
Кондиломатоз вульви	3 (6%)*	1 (2,5%)
Кондиломатоз піхви	1 (2%)	—
Кондиломатоз шийки матки	2 (4%)	1 (2,5%)

Примітка. У табл. 2 і 3: \* —  $P < 0,05$  порівняно з показниками контрольної групи.

Таблиця 3

#### Частота клінічних проявів папіломавірусної інфекції у групах дослідження

Клінічні прояви	Перша (основна), група, n = 50	Друга (контрольна) група, n = 40
Свербіж і печіння в ділянці геніталій	11 (22%)	8 (20%)
Патологічні виділення	18 (36%)	11 (27,5%)
Диспареунія	5 (10%)*	9 (22,5%)
Дизурія	8 (16%)	7 (17,5%)





Як бачимо з табл. 3, тільки диспареунія статистично ( $P < 0,05$ ) рідше виявлялася в основній групі, що очевидно пов'язано з меншою сексуальною активністю під час вагітності.

Отже, інфікованість папіломавірусною інфекцією вагітних є високою і досягає майже 80 %. Окрім того, під час вагітності папіломавірусна інфекція частіше перебігає у клінічно виражених формах. Враховуючи поширеність папіломавірусної інфекції під час вагітності та можливість перинатальної трансмісії вірусу і відповідні захворювання плода та новонародженого, можна вважати доцільним обстеження вагітних на виявлення папіломавірусу. Перспективним є більш детальне виділення груп ризику, які підлягали б обстежен-

ню на папіломавірусну інфекцію, визначення сероварів, які мають найбільше перинатальне значення.

#### Висновки

1. Поширеність папіломавірусної інфекції у вагітних є високою і досягає майже 80 %.

2. Частота папіломавірусної інфекції у вагітних є більшою, ніж у невагітних жінок репродуктивного віку.

3. У вагітних папіломавірусна інфекція частіше перебігає у клінічно виражених формах, ніж у невагітних жінок репродуктивного віку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Акушерські і перинатальні проблеми TORCH-інфекції: Практич. посібник* / За ред. З. М. Дубоссарської, А. Я. Сенчука. — К.: Мета, 2003. — 134 с.

2. *Медицинская микробиология* / Гл. ред. В. И. Покровский, О. К. По-

здеев. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 1200 с.

3. *Практическая гинекология: Клинические лекции* / Под ред. акад. РАМН В. И. Кулакова и проф. В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 720 с.

4. *Association of human papillomavirus viral load with HPV16 and high-grade intraepithelial lesion* / M. C. Abba, S. A. Mouron, M. A. Gomez et al. // *International Journal of Gynecological Cancer*. — 2003. — Vol. 13 (2). — P. 154-158.

5. *Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic* / S. B. Baldwin, D. R. Wallace, M. R. Papenfuss et al. // *Journal of Infectious Diseases*. — 2003. — Vol. 187 (7). — P. 1064-1070.

6. *Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study* / A. R. Giuliano, R. Harris, R. L. Sedjo et al. // *Journal of Infectious Diseases*. — 2002. — Vol. 186 (4). — P. 462-469.

УДК 616.62:62-616.85

О. М. Ухаль

## ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ СЕЧОВОГО МІХУРА І МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЙОГО ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ШАРУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ЦИСТИТ

Одеський державний медичний університет

Хронічний цистит є одним із найбільш розповсюджених урологічних захворювань [1; 2]. Не дивлячись на велику кількість робіт, присвячених вивченню етіології та патогенезу функціональних та структурно-морфологічних порушень сечового міхура та міхурово-уретрального сегмента при хронічному циститі, сьогодні залишається багато питань, що потребують детальнішого дослідження з метою підвищення ефективності лікування цих хворих [3–5]. Так, наприклад, функціональні порушення уродинаміки не тільки

ускладнюють запальний процес у сечовому міхурі, але й можуть бути причетними до розвитку та прогресування хронічного циститу [6–8].

Серед причин уродинамічних порушень на рівні сечового міхура чільне місце посідає дисфункція його сфінктера [4; 9; 10]. Враховуючи роль симпатичної нервової системи у підтримці тону проксимальної частини та шийки сечового міхура і його сфінктера, можна припустити, що їх функціональна обструкція може бути зумовлена гіперчутливістю альфа-адренорецепторів

або підвищенням ендogenous виділення катехоламінів [6; 7; 11; 12].

Таким чином, досі залишаються недостатньо вивченими функціональні порушення сечового міхура та морфологічні зміни його епітеліального шару у хворих на хронічний цистит. Крім цього, практично не вивчалися гемодинамічні зміни сечового міхура.

**Метою** нашого дослідження є вивчення функціональних порушень сечового міхура та морфологічних змін його епітеліального шару у хворих на хронічний цистит.



## Матеріали та методи дослідження

Функціональні порушення сечового міхура та морфологічні зміни епітеліального шару вивчалися у хворих на хронічний цистит. Дослідження проведено у 48 жінок віком від 22 до 54 років, які страждали на стійку дизурію та больовий синдром. Термін захворювання у цих пацієнток становив 2–3 роки.

Усім хворим проводили повне клінічне обстеження, яке включало фізикальні методи дослідження, загальний аналіз крові та сечі, визначення рівня сечовини й креатиніну крові, стану системи згортання крові, рівня глюкози й електrolітів крові, дослідження сечі за методом Нечипоренка, оглядову урографію, ультразвукове дослідження органів сечостатевої системи.

Функціональний стан сечового міхура оцінювали за допомогою результатів комплексного уродинамічного дослідження.

Більшість досліджень здійснено нами на комп'ютеризованій системі для уродинамічної діагностики PICO-compact 2000 італійської фірми Menfis Biomedica, Bologna. Це обладнання дозволяє виконувати повний комплекс уродинамічних досліджень, результати яких одразу обробляються комп'ютером і видаються у вигляді аналітичних графіків із відповідними цифровими характеристиками.

Для оцінки прохідності міхурово-сечівникового сегмента і стану сфінктерного апарату сечового міхура використовувався метод урофлоуметрії.

Об'єм залишкової сечі в мілілітрах визначали за допомогою ультразвукового дослідження або катетеризації сечового міхура після проведення урофлоуметрії або вільного сечовипускання.

Нами виконувалася ретроградна рідинна цистотомет-

рія на апараті для уродинамічних досліджень PICO-compact 2000 у хворих на хронічний цистит і з підозрою на розвиток мікроциста. Цей малотравматичний для хворого метод дозволяє визначити показники адаптаційної функції детрузора, діагностувати порушення його скоротливості. За необхідності паралельно проводився запис електроміографічних потенціалів детрузора в мікрровольтах.

Головними показниками цистотометрії є початковий тиск у сечовому міхурі, об'єм введеної рідини при першому позиві, об'єм рідини при імперативному позиві, тиск у сечовому міхурі при першому позиві, тиск у сечовому міхурі при імперативному позиві. Окремо визначали пластичність детрузора, яка характеризувалася збільшенням внутрішньоміхурового тиску при наповненні сечового міхура. Крім того, для оцінки функції утримання сечі та схильності детрузора до виникнення мимовільних скорочень у деяких пацієнтів проводилися провокаційні проби — хворого просили напружитися, покахикати тощо.

Нашкірна електроміографія детрузора також виконувалася нами на апараті PICO-compact 2000. Активні електроди для нашкірної електроміографії з електропровідним гелевим наповнювачем прикріплювались у зоні лобка в проекції тіла сечового міхура за допомогою клейкого шару, нанесеного на їхню поверхню. Індиферентний електрод розміщувався як і в попередньому дослідженні. Зняття біопотенціалів можна було проводити самостійно чи одночасно з іншими уродинамічними дослідженнями.

Для вивчення морфологічних змін епітеліального шару всім хворим на хронічний цистит проводили цистоскопію та біопсію слизової оболонки сечового міхура. Біопсію вико-

нували у 3–4 зонах шийки сечового міхура. Для гістологічних досліджень препарати забарвлювали гематоксилін-еозином і за ван Гізоном.

## Результати дослідження та їх обговорення

Під час лабораторних досліджень у хворих із хронічним циститом лейкоцитурія, протеїнурія, циліндрурія та еритроцитурія практично не виявлялися. При мікробіологічних дослідженнях сечі патогенна мікрофлора не висівалася. За даними ультразвукового дослідження, у 22 (45,9 %) хворих спостерігалися ознаки хронічного аднекситу. За даними доплерографії, в усіх хворих на хронічний цистит виявлялося неабияке порушення кровообігу в найбільш функціонально напружених ділянках сечового міхура — шийці та задній і боковій поверхнях над вічками сечоводів. За даними ультразвукового дослідження, у зонах значного порушення кровообігу тканини були дуже щільними і мали вигляд гомогенного сполучнотканинного шару.

При гістологічному дослідженні біоптатів у всіх хворих підтверджена наявність запальних і метапластичних змін у слизовому шарі сечового міхура. Так, хронічний цистит із метаплазією епітеліального шару та осередкова лейкоплазія діагностовані у 38,4 % пацієнток (рис. 1).

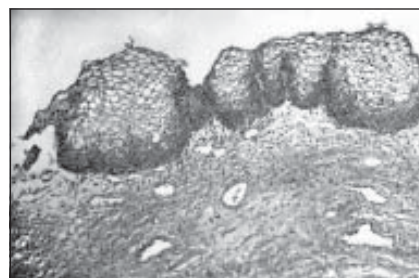


Рис. 1. Хвора М., 48 років. Хронічний цистит із плоскоклітинною метаплазією епітеліального шару. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 200$



Розвиток осередкової атрофії у слизовій оболонці сечового міхура виявлено у 55 % досліджуваних пацієнток (рис. 2).

Дифузно-інфільтративні зміни епітеліального шару з ділянками лейкокератозу були виявлені у 16,6 % досліджених хворих (рис. 3).

Частота сечовиділення протягом доби у хворих на хронічний цистит наведена в табл. 1.

Із наведених у табл. 1 даних видно, що частота сечовиділення вдень і вночі у хворих на хронічний цистит та з метаплазією епітеліального шару значно підвищена.

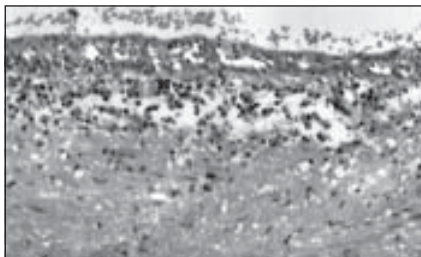


Рис. 2. Хвора С., 45 років. Хронічний цистит з осередковою атрофією слизової оболонки сечового міхура. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 200$

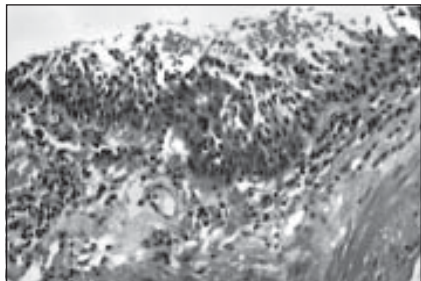


Рис. 3. Хвора С., 45 років. Хронічний цистит з осередковою атрофією епітелію та плоскоклітинною метаплазією і ділянками лейкокератозу. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 200$

Таблиця 1

**Частота сечовиділення вдень і вночі у хворих на хронічний цистит та з метаплазією епітеліального шару**

Час	Частота
Вдень	11,9 $\pm$ 0,8
Вночі	3,3 $\pm$ 0,2

Результати дослідження уродинамічних показників наведені в табл. 2.

За нормальні показники урофлоуграми брали дані літератури та результати власних досліджень.

Із наведених в табл. 2 даних видно, що у хворих на хронічний цистит значно прискорена максимальна швидкість сечовипускання. У них зменшуються об'єм сечового міхура, об'єм виділеної сечі, максимальний внутрішньоміхуровий тиск і внутрішньоміхуровий тиск у спокої.

Висока збудливість сечового міхура, за даними наскірної електроміографії детрузора, обґрунтовує зменшення об'єму сечового міхура, різке порушення прискореного відтікання сечі, зниження внутрішньоміхурового тиску та внутрішньоуретрального опору. Виявлені зміни уродинаміки у хворих на хронічний цистит є характерними ознаками гіперрефлекторного сечового міхура, що потребує особливого підходу до вибору відомих і розробки нових методів комплексного лікування.

## Висновки

1. Підтверджено, що хронічний запальний процес сечового міхура є пусковим фактором активації високої збудливості детрузора, порушень кровообігу та морфологічних змін слизової оболонки з розвитком лейкоплакії (у 38,4 % пацієнтів), атрофії слизової оболонки (у 55 % хворих) і лейкокератозу (у 16,6 % хворих).

2. Доведено, що порушення кровообігу й активація високої збудливості детрузора та виявлені морфологічні зміни слизової оболонки призводять до функціональних порушень нагромаджувальної та видільної функцій сечового міхура.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Особливості епідеміології гострого та хронічного циститу* / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, Л. П. Павлова та ін. // Урологія. — 1999. — № 2. — С. 3-7.
2. Люлько А. В., Волкова Л. Н., Суходольская А. Е. Циститы. — К.: Здоров'я, 1988. — 175 с.
3. Даниленко В. В. Хронический цистит // Урология и нефрология. — 1997. — № 4. — С. 49-52.

Таблиця 2

### Уродинамічні показники у хворих на хронічний цистит

Уродинамічні показники	Норма	Дані у досліджуваних хворих
Максимальна швидкість сечовипускання ( $Q_{MAX}$ ), мл/с	24,0	28,2 $\pm$ 2,3
Середня швидкість сечовипускання ( $Q_{AVR}$ ), мл/с	12,0	15,7 $\pm$ 2,4
Загальний час сечовипускання (Т), с	15,0	5,6 $\pm$ 2,2*
Об'єм виділеної сечі (V), мл	300,0	142,0 $\pm$ 26,0*
Прискорення швидкості відтікання сечі (FA), мл/с <sup>2</sup>	2,0	4,8 $\pm$ 0,3*
Нашкірна електроміографія детрузора (ЕМГ), мкВ	33,0	39,6 $\pm$ 1,8*
Об'єм $V_{поз1}$ , мл	300,0	96,0 $\pm$ 10,5*
Внутрішньоміхуровий тиск $P_{поз1}$ , мм вод. ст.	20	12,4 $\pm$ 1,1*
Об'єм $V_{max}$ , мл	500	284,0 $\pm$ 24,5*
Внутрішньоміхуровий тиск $P_{max}$ , мм вод. ст.	90	51,2 $\pm$ 2,7*
Індекс внутрішньоуретрального опору (R), у. о.	0,28	0,23 $\pm$ 0,09*

Примітка. \*Зміни статистично вірогідні,  $P < 0,01$ .





4. *Иванинский О. И.* Патоморфологические и клинко-эндоскопическое исследование различных форм хронических циститов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1995. — С. 2-15.

5. *Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин* / О. Б. Лоран, А. В. Зайцев, Б. Н. Годунова и др. // Урология и нефрология. — 1997. — № 6. — С. 7-14.

6. *Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г.* Гиперактивный мочевого пузыря. — М.: Изд. дом «Вече», 2003. — 157 с.

7. *Неймарк Б. А.* Лечение стойкой дизурии у женщин // Урология. — 2003. — № 3. — С. 16-20.

8. *Пушкарь Д. Ю., Расщупкина О. А.* Амбулаторный уродинамический мониторинг у больных хроническим циститом // Тез. докл. Пленума Всерос. об-ва урологов. — Пермь, 1994. — С. 128-130.

9. *Лопаткин Н. А.* Клиника, диагностика и лечение склероза шейки мочевого пузыря: Метод. рекомендации. — М., 1988. — С. 2-24.

10. *Abrams P., Peneley K., Torrem M.* Urodynamic. — Bergingem, 1998. — P. 28-96.

11. *Neuroanatomical changes in the rat bladder outler obstruction* / R. S. Sutherland, L. S. Baskin, B. A. Kogan, G. Cunha // Br. J. Urol. — 1998. — Vol. 82. — P. 895-901.

12. *Применение  $\alpha_1$ -адреноблокатора доксазозина в фармакотерапии нирушений оттока мочи спастического генеза* / М. И. Ухаль, О. И. Маломуж, В. В. Страшный, М. В. Шумилин // Врач. дело. — 1998. — № 8. — С. 118-121.

УДК 616.65-007.61-085.25

О. С. Федорук, А. І. Гоженко, К. А. Владиченко

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АДРЕНОБЛОКАТОРА ДЖЕНОКАРД У ТЕРАПІЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПРОСТАТИ

Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут  
медицини транспорту» МОЗ України, Одеса

### Вступ

Медикаментозна терапія посідає важливе місце в лікуванні хворих із доброякісною гіперплазією простати (ДГП). Підґрунтя даного методу лікування базується на результатах сучасних досліджень [1]. Однак питання щодо показань до медикаментозного лікування хворих із ДГП залишається дискусійним. Більшість авторів відмічають, що медикаментозна терапія доцільна на початковій стадії розвитку ДГП, тому що в цей період вона найбільш ефективна [2]. Але консервативне лікування може дати позитивні результати і при II стадії розвитку хвороби, якщо пацієнт відмовляється від хірургічного лікування, або за наявності відносних й абсолютних протипо-

казань до оперативного втручання [3]. В. Н. Степанов і співавтори (1996) вважають, що медикаментозну терапію слід проводити, якщо у хворого максимальна швидкість сечовипускання становить не менше 5 мл/хв, а кількість залишкової сечі не більше 150 мл. Розміри простати при виборі тактики лікування особливого значення не мають. Виключення раку простати є необхідною умовою при відборі хворих з ДГП для медикаментозної терапії.

Численність медикаментозних препаратів різного типу дії, які призначаються для лікування ДГП, свідчить про те, що жоден із цих препаратів не є ідеальним. Сьогодні показання до застосування селективних адреноблокаторів в урологічній прак-

тиці значно розширилися. Їх застосовують для консервативного лікування ДГП, для корекції дизурії при простатитах, при сечокам'яній хворобі за розташування каменя в нижній третині сечовода, для полегшення перебігу післяопераційного періоду після трансуретральної резекції простати [4].

**Мета** дослідження — провести аналіз клінічної ефективності застосування препарату Дженокард при лікуванні симптомів ДГП для розробки рекомендацій щодо підвищення ефективності лікування даної категорії хворих.

### Матеріали та методи дослідження

З метою вивчення можливості застосування, переносимості та безпечності препара-





ту Дженокард (фірма «Дженом Біотек») в урологічному відділенні лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівців протягом 2005 р. було проведено обстеження та лікування 90 хворих на ДГП. Препарат призначали пацієнтам по 1 таблетці (4 мг) 1 раз на добу впродовж 1 міс. Із загальної групи хворих 27,7 % отримували лікування Дженокардом у поєднанні з немедикаментозними методами лікування (масаж простати, лікувальна фізкультура, дієта), у 50 % випадків одночасно з Дженокардом призначалися препарати з інших фармакологічних груп (антибіотики, уроантисептики, блокатори факторів росту), 22,5 % хворих отримували Дженокард у поєднанні з фармакотерапією і немедикаментозними методами лікування. Термін лікування коливався від 3 до 10 тиж. З метою корекції дизурії у післяопераційному періоді 17 пацієнтам було призначено Дженокард по 4 мг на добу протягом 3 тиж. Результати терапії оцінювали за допомогою анкетування за шкалою IPSS з урахуванням змін загальноклінічної та локальної симптоматики, даних сонографічного дослідження, клінічних і біохімічних аналізів крові та сечі, а також впливу простатичних симптомів на якість життя.

### Результати дослідження та їх обговорення

На фоні медикаментозної терапії, яка проводилася Дженокардом, відмічена суттєва позитивна динаміка дизуричних проявів. Частота сечовипускання нормалізувалась у 32,5 % хворих, імперативні позиви до сечовипускання зникли у 52,8 %, а відчуття неповного спорожнення сечового міхура — у 61 %, що може свідчити про нормалізацію функціонального стану детрузора сечового міхура. Полакіурія зникла у 38,5 % пацієнтів. Утруднене сечовипускання при-

пинило турбувати 53 % хворих.

Перед початком терапії Дженокардом у 40 % пацієнтів були ознаки неповної хронічної затримки сечі. При цьому виявлялася залишкова сеча в об'ємі (83,4±40,8) мл. На фоні проведеної терапії у 25 % хворих залишкова сеча не виявлялася, а у решти хворих її середня кількість зменшилася до (34,89±32,50) мл. Такі зміни кількості залишкової сечі, а також значне зменшення дизурії у хворих свідчать про підвищення якості сечовипускання під дією Дженокарду.

Більшість хворих під час ректального обстеження скаржилися на больовий синдром. На фоні терапії Дженокардом у 53,3 % пацієнтів зник біль у промежині та поперековій ділянці, а 24,6 % хворих не скаржилися на болючість простати при ректальному обстеженні. Загалом у 78,8 % спостережень значно зменшилися дизуричні прояви ДГП. Дані особливості фармакодинамічної дії Дженокарду на клінічні прояви ДГП подано у табл. 1.

Вірогідна та статистично значуща динаміка отримана при моніторингу окремих біохімічних показників плазми крові — концентрацій сечовини та креатиніну. Показники вмісту даних речовин у крові до лікування були вищі, ніж при контрольному обстеженні через 1 міс лікування Дженокардом (табл. 2). Ці дані свідчать про зменшення впливу на функціональний стан нирок обструктивного компонента, який є невід'ємною частиною ДГП.

Результати терапії Дженокардом оцінювалися за допомогою анкетування за міжнародною системою сумарної оцінки симптомів і якості життя чоловіків із захворюваннями передміхурової залози — I-PSS (табл. 3).

Усім хворим виконували сонографічні дослідження до лікування і контрольні, під час терапії. Практично в усіх хворих перед початком лікування спостерігалось збільшення об'єму простати до (44,29±14,22) см<sup>3</sup>. Після проведеного лікування відзначалося невірогідне змен-

Таблиця 1

#### Динаміка симптомів при лікуванні Дженокардом

Симптом	Кількість хворих, %	
	До лікування	Після лікування
Прискорене сечовипускання	100	67,5
Утруднене сечовипускання	100	47
Біль у промежині та поперековій ділянці	81	53,3
Хронічна затримка сечі	40	15
Імперативні позиви до сечовипускання	100	47,2

Таблиця 2

#### Вплив терапії Дженокардом на вміст креатиніну та сечовини у плазмі крові хворих на ДГП, $\bar{x} \pm S_x$

Показники	Контроль до лікування, n=78	Після лікування, n=61
Концентрація сечовини плазми, ммоль/л	7,30±0,24	6,04±0,16 P<0,05
Концентрація креатиніну плазми, мкмоль/л	101,67±7,45	78,11±4,49 P<0,05

Примітка. У табл. 2, 3: P — ступінь вірогідності різниць при порівнянні з показниками до лікування; n — кількість спостережень.



Таблиця 3

Результати анкетування хворих на ДГП за шкалою I-PSS через 1 міс вживання Дженокарду,  $x \pm Sx$

Середні результати анкетування	Хворі на ДГП, n=78	
	Контроль до лікування	Після лікування
Сума балів	18,62±0,37	12,89±1,41 P<0,01

шення об'єму передміхурової залози до (37,53±10,03) см<sup>3</sup>.

Одночасно з моніторингом фармакодинамічних параметрів оцінювали переносимість терапії Дженокардом: у 85,2 % хворих вона була «дуже добра», у 9,8 % — «добра», у 7 % — «погана». Здебільшого побічною дією були: ортостатична реакція (запаморочення, тахікардія, падіння артеріального тиску), головний біль, відчуття стомлюваності, нудота, гастралгія.

#### Висновки

1. Включення в комплекс лікування хворих на ДГП препарату Дженокард (4 мг на

добу) супроводжувалося вірогідним зменшенням дизуричних розладів, зниженням кількості залишкової сечі та припиненням больового синдрому.

2. Вживання Дженокарду супроводжувалося покращанням функціонального стану нирок у хворих на ДГП.

3. Відсутність суттєвих ускладнень у хворих під час прийому Дженокарду дозволяє рекомендувати його для лікування симптомів ДГП у хворих різних вікових груп як в умовах стаціонару, так і в амбулаторній практиці.

**Перспектива подальших досліджень.** Перспективним є подальше вивчення та вдос-

коналення медикаментозної терапії ДГП, розробка методик до- та післяопераційної корекції дизуричних проявів даної хвороби, вивчення впливу селективних адреноблокаторів на функціональний стан нирок та верхніх сечовивідних шляхів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Возианов А. Ф., Пасечников С. П.* Современные подходы к лечению аденомы предстательной железы // Лікування та діагностика. — 1998. — № 1. — С.10-16.
2. *Мазо Е. Б.* Простатическая интраэпителиальная неоплазия. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2001. — 78 с.
3. *Аналіз трансуретральних операцій при доброякісній гіперплазії простати / О. С. Федорук, А. Г. Іфтодій, К. А. Владиченко, В. Т. Степан // Шпит. хірургія. — 2005. — № 2. — С. 68-71.*
4. *Treatment of urinary incontinence in the patient operated on for benign prostatic hyperplasia / A. Ceresoli, M. Seveso, G. Zanetti et al. // Arch. Ital. Urol. Androl. — 2002. — Vol. 65, N 5. — P. 555-558.*

УДК 616.366-002.43-085.24

О. С. Хухліна

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РОЗЛАДІВ СТАНУ ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ І СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ПАТОГЕНЕЗІ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

В основі прогресування хронічного стеатогепатиту будь-якої етіології лежить дифузне фіброзоутворення печінки, зумовлене активацією системи сполучної тканини (СТ) внаслідок поліморфноклітинної інфільтрації печінкової тканини імунокомпетентними клітинами під впливом зростання експресії та активації факторів клітинної адгезії, гіперпродукції

прозапальних цитокінів, факторів росту анаболічної дії, ацидозу, гіпоксії тощо [1; 2]. Багатоконпонентній системі анаболізму колагену та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ) печінки протидіє потужна система матриксних металопротеїназ, яка забезпечує резорбцію утвореної надлишково рубцоподібної СТ [3].

Водночас, істотну роль у розвитку та прогресуванні стеатонекрозу печінки відіграє система нейтрофільних гранулоцитів, факторами агресії яких є респіраторний вибух із генерацією активних форм кисню та нітрогену, інтенсифікація оксидативного та нітрозитивного стресу, а також ліберация протеїназ, активних у відношенні переважно ушкоджених



білкових субстратів [4; 5]. Інтенсивність процесів протеолізу контролюється низкою тканинних і плазмових інгібіторів протеїназ, як-от:  $\alpha_2$ -макроглобулін ( $\alpha_2$ -МГ),  $\alpha_1$ -інгібітор протеїназ ( $\alpha_1$ -ІП), антитромбін III, тканинний інгібітор матричної металопротеїнази-1 (ТІМП-1) тощо [6; 7]. Дисбаланс цієї системи може призвести до переважання процесів катаболізму протеїнів, які виконують структурні (компоненти клітинних мембран) і транспортні функції, що є потужним ушкоджувальним фактором [8].

Аналіз даних літератури свідчить про відсутність дослідження механізмів ймовірного взаємозв'язку між показниками ана- та катаболізму елементів ПКМ у патогенезі прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП).

**Мета** дослідження — встановити наявність взаємозв'язку між станом функціонування протеїназо-інгібіторної системи та сполучної тканини у механізмах прогресування неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) і стеатогепатиту (НАСГ).

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

Обстежено 150 хворих на НАЖХП віком від 25 до 63 років, серед яких 50 хворих на НАСП (1-ша група), 50 хворих на НАСГ із м'якою активністю (2-га група) та 50 хворих на НАСГ із помірною активністю (3-тя група) цитолітичного синдрому. В усіх хворих НАЖХП перебігала на фоні цукрового діабету (ЦД) типу 2 середньої тяжкості, субкомпенсованого. Діагноз НАСП і НАСГ встановлювали на основі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, результатів ультразвукового та гістологічного дослідження печінки. Хворі на стеатоз і стеатогепатит вірусної й алкогольної етіології в дослідження не включалися.

Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові оксипроліну — вільного (ВОП) за С. С. Тетянець (1985) і білковозв'язаного (БЗОП) за М. С. Осадчуком (1979); гексозамінів (ГА) за О. Г. Архіповою (1988), серомукоїдів (СМ), сілових кислот (СК), фукози, незв'язаної з білком (ФНБ), за допомогою наборів фірми "Simko Ltd" (Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом М. Р. Ревіна (1976). Вміст у крові матриксової металопротеїнази-1 (ММП-1) і ТІМП-1 визначали методом імуноферментного аналізу (DRG System). Стан протеолітичної активності плазми крові вивчали за сумарною активністю протеїназ сироватки крові — за М. Кунітцом (1975), інтенсивністю лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну), високомолекулярних білків (азоказеїну) та колагену (лізис азоколу) — за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd" (Львів). Стан протеїназо-інгібіторної системи вивчали за вмістом у сироватці крові  $\alpha_2$ -МГ, вмістом у плазмі крові  $\alpha_1$ -ІП ("Simko Ltd", Львів). Статистичну обробку результатів досліджень проводили із використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

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

Проведені нами дослідження вказують на те, що у хворих на НАЖХП встановлена істотна активація фіброзувальних реакцій у печінці: вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП ( $P < 0,05$ ) — маркера анаболізму колагену в усіх групах порівняння, зниження вмісту ВОП — маркера катаболізму колагену — у хворих 1-ї та 2-ї груп ( $P < 0,05$ ); вірогідне зниження вмісту ММП-1 у хворих на НАЖХП ( $P < 0,05$ ), що зумовлено зростанням вмісту в крові ТІМП-1 ( $P < 0,05$ ). Про істотний дисбаланс у системі

функціонування системи СТ свідчить вірогідне зниження співвідношення ММП-1 / ТІМП-1 у хворих на НАЖХП ( $P < 0,05$ ) у напрямку від НАСП до НАСГ помірної активності ( $P < 0,05$ ). Зменшення інтенсивності колагенолізу в цього контингенту хворих сприяло розвитку дифузного фіброзування печінки.

Вірогідне зростання вмісту ГА та СК і зниження вмісту СМ у крові хворих на НАЖХП ( $P < 0,05$ ) призводило до «цементування» колагенових фібрил у ПКМ і зниження можливості їх резорбції. Зростання вмісту в крові ФНБ ( $P < 0,05$ ) свідчить про індукцію процесів катаболізму фукоглікопротеїнів ПКМ і є одним із маркерів деградації нормального ПКМ. Факторами, що сприяли прогресуванню фіброзу печінки при НАЖХП за умов ЦД типу 2, серед уже доведених (активація пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, процесів апоптозу гепатоцитів, ендотоксикоз, гіперпродукція цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та факторів росту TGF- $\beta$ 1, IGF-1, гіперкоагуляція крові, розлади артеріальної перфузії печінки) стали розлади функціонування протеїназо-інгібіторної системи ( $P < 0,05$ ). Так, у всіх групах хворих на НАЖХП було встановлено підвищення сумарної активності протеїназ ( $P < 0,05$ ), інтенсивності лізису високо- та низькомолекулярних білків ( $P < 0,05$ ) (таблиця). Водночас при НАСГ було відзначено більш істотне підвищення інтенсивності необмеженого протеолізу, ніж при НАСП ( $P < 0,05$ ), яке зростало зі збільшенням ступеня активності цитолізу. Привертали увагу різноспрямовані зміни КЛА плазми крові: у хворих 3-ї групи лізис азоколу зростав відносно контролю ( $P < 0,05$ ), тимчасом як у хворих 1-ї та 2-ї груп — зменшувався ( $P < 0,05$ ) (див. таблицю). Встановлені зміни супроводжувалися віро-





Показники протеїназо-інгібіторної системи крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, М±m

Показники	ПЗО, n=30	НАСП (група 1), n=40	НАСГ м. а. (група 2), n=40	НАСГ п. а. (група 3), n=40
Лізис АА, Е440/(мл·год)	2,410±0,018	3,260±0,112*	3,720±0,107*/**	3,970±0,095*/**/**
Лізис АК, Е440/(мл·год)	2,160±0,012	3,290±0,123*	3,480±0,073*/**	3,860±0,137*/**
Лізис азоколу, Е440/(мл·год)	0,840±0,016	0,560±0,003*	0,690±0,004*/**	0,980±0,005 */**/**
Протеїнази, мкг/мл	0,420±0,003	0,590±0,005*	0,710±0,004*/**	0,850±0,007*/**/**
$\alpha_2$ -МГ, ммоль/л	2,310±0,140	3,920±0,100*	5,010±0,123*/**	6,670±0,107*/**/**
$\alpha_1$ -ІП, мкмоль/л	38,550±2,230	127,120±3,561*	152,73±2,83*/**	168,520±4,141*/**/**

Примітка. Різниця вірогідна: \* — порівняно з показником у практично здорових осіб ( $P < 0,05$ ); \*\* — порівняно з показником у хворих на НАСП ( $P < 0,05$ ); \*\*\* — порівняно з показником у хворих на НАСГ м. а. ( $P < 0,05$ ).

гідним зниженням вмісту у крові ММП-1 (колагенази) у хворих на НАЖХП у всіх групах спостереження ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з показником у контролі. Проведений бінарний кореляційно-регресійний аналіз вказує на наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між вмістом у крові ММП-1 і КЛА ( $r = 0,87$ ;  $P < 0,05$ ), а також ВОП і КЛА ( $r = 0,81$ ;  $P < 0,05$ ), що свідчить про тісну взаємозалежність цих процесів.

Зазначені зміни, ймовірно, виникли внаслідок істотного дисбалансу у системі тканинних і плазмових інгібіторів протеїназ. Зокрема, нами було встановлено істотне зростання вмісту в крові  $\alpha_2$ -МГ й  $\alpha_1$ -ІП у хворих на НАЖХП ( $P < 0,05$ ) порівняно з показником у контролі зі збільшенням активності цитолізу (див. таблицю). Незбалансоване зростання інтенсивності протеолізу, навіть за умов компенсаторного підвищення активності їх інгібіторів у хворих на НАЖХП, призводить до прогресуючої деструкції клітинних мембран гепатоцитів, прискорення їх апоптозу та розвитку некрозів, агресивної деградації ключових компонентів ПКМ печінкової тканини [4; 9]. Вищезазначені фактори є активними індукторами запалення (із формуванням стеатонекрозу) і процесів фіброзогенезу, тобто патологічної репарації та регенерації печінкової тканини з гру-

бим порушенням її архітектоники й розвитком цирозу печінки, що визначає прогноз щодо життя пацієнтів. Зростання КЛА у хворих на НАСГ помірної активності дозволило збалансувати процеси ана- та катаболізму колагену у даного контингенту хворих. Індукція активними формами кисню процесів генерації інгібіторів протеолізу при НАСП та НАСГ м'якої активності призвели до меншого за інтенсивністю підсилення протеолітичного ушкодження клітин і, водночас, до істотного зниження КЛА та вмісту ММП-1 — ключового ферменту деградації колагену, наслідком чого стало дифузне фіброзування печінки у відповідь на менше за інтенсивністю ушкодження її паренхіми. Підсилення необмеженого протеолізу при НАЖХП можна розглядати як компенсаторну реакцію на нагромадження у системному кровообігу оксидативно модифікованих білків. Цей факт підтверджується наявністю позитивного кореляційного зв'язку між вмістом карбонільних похідних у крові хворих на НАЖХП та ІЛАА, ІЛАК ( $P < 0,05$ ).

### Висновки

У хворих на жирову хворобу печінки встановлені істотні зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу, які передбачають вірогідне

зростання інтенсивності синтезу колагену, глікопротеїнів, гіперпродукцію молекул клітинної адгезії та гострофазових білків, підсилення катаболізму фукоглікопротеїнів на фоні вірогідного зниження вмісту в крові серомукоїдів із протиоксидантними властивостями.

Особливостями порушень рівноваги між протеолітичною активністю крові та вмістом інгібіторів протеолізу у хворих на неалкогольний стеатогепатит помірної активності є збільшення інтенсивності лізису низько- та високомолекулярних білків, колагенолітичної активності крові на фоні істотного компенсаторного зростання активності тканинних і плазмових інгібіторів протеїназ. При неалкогольному стеатогепатиті м'якої активності та стеатозі печінки, що розвинулися на фоні цукрового діабету типу 2, встановлено менш інтенсивне зростання протеолітичної активності крові та гальмування процесів колагенолізу внаслідок зниження активності матриксної металопротеїнази-1, зростання потужності гальмівного впливу тканинних і плазмових інгібіторів протеолізу та колагенолізу. Встановлена бінарна і сумарна кореляційно-регресійна взаємозалежність між показниками стану сполучної тканини та протеїназо-інгібіторної систем вказує на взаємозумовленість зазначених змін та





їх роль у патогенезі прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки.

**Перспективою продовження даного дослідження є вивчення обміну компонентів сполучної тканини у взаємозв'язку зі станом факторів коагуляційного гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит на фоні синдрому інсулінорезистентності.**

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Северов М. В., Минакова Е. Г., Макаров А. В. Фиброз печени — новая страница в клинической гепатологии // *Клин. фармакол. и терапия.* — 2003. — Т. 12, № 1. — С. 27-31.

2. *Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени* / Ч. С. Павлов, Ю. О. Шульпекова, В. Б. Золотаревский, В. Т. Ивашкин // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 13-20.

3. *Regulation of matrix metalloproteinase expression by extracellular matrix components in cultured hepatic stellate cells* / D.-R. Wang, M. Sato, T. Sato et al. // *Compar. Hepatol.* — 2004. — Vol. 3, N 1. — P. S20.

4. Бабак О. Я., Талалай І. В. Протеїназо-інгібіторна система та її вплив на окремі фактори неспецифічного і специфічного імунного захисту організму // *Бук. мед. вісник.* — 1999. — Т. 3, № 4. — С. 214-218.

5. Федів О. І. Стан протеїназо-інгібіторної системи крові при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки // *Бук. мед. вісник.* — 2002. — Т. 6, № 2-3. — С. 111-115.

6. *Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 inhibits apoptosis of rat and human hepatic stellate cells in vitro* / F. R. Murphy, R. Issa, C. Benyon et al. // *Scientific World J.* — 2001. — Vol. 1, N 1, Suppl. 3. — P. 119.

7. Price G. C., Thompson S. A., Kam P. C. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor // *Anaesthesia.* — 2004. — Vol. 59, N 5. — P. 483-492.

8. Ruf W. Protease-activated receptor signaling in the regulation of inflammation // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32, N 5. — P. S287-292.

УДК 618.12-089.86

М. О. Чеботарьова

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДИНАМІКИ СИРОВАТКОВОГО ВМІСТУ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЖІНОК, ПРООПЕРОВАНИХ ІЗ ПРИВОДУ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Відомо, що серед причин, які призводять до безплідності, домінує трубний фактор, частота якого, за даними дослідників, становить 35–40 % [4]. Його зумовлюють запальні захворювання органів малого таза, внутрішньоматкові маніпуляції, у тому числі штучні аборти, перенесені раніше оперативні втручання на органах малого таза та ендометріоз [2].

Результати досліджень переконливо показують, що у розвитку спайкового процесу (СП) у жінок, хворих на трубно-перитонеальну безплід-

ність (ТПБ), провідну роль відіграють фактори, які в тій чи іншій мірі негативно впливають на метаболізм сполучної тканини, спричиняючи післяопераційне спайкоутворення [5]. Тим же часом незрозумілим є механізм участі у цьому процесі систем, які забезпечують неспецифічну резистентність організму та підтримують його гомеостаз на певному рівні [1; 8]. Для розв'язання цієї проблеми нами були проведені дослідження так званих критичних систем організму хворих жінок, які, згідно з існуючими даними [3], за фізіологічних умов знаходяться на пев-

ному стаціонарному рівні і забезпечують фізіологічну діяльність клітин, тканин, органів і систем організму в цілому. Такими системами є вільнорадикальне окиснення, функціональний стан антиоксидантних систем. На цій підставі нами було проведено дослідження вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) за умов проведення традиційної та запропонованої нами методики профілактики післяопераційного спайкоутворення.

**Мета роботи** — з'ясувати можливість використання по-



казників ПОЛ як тестів для визначення ефективності запропонованого методу профілактики післяопераційного спайкоутворення у жінок, прооперованих ендокхірургічним методом із приводу ТПБ.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 98 жінок, прооперованих із приводу ТПБ, які утворили три групи за віком: 20–24, 25–30 та 31–40 років. Жінок було розподілено за двома клінічними групами: першу групу утворили 50 пацієнток, яким була проведена профілактика СП згідно із загально визнаною схемою, яка включала антибіотикотерапію, внутрішньочеревинне введення розчину Рінгера — Локка, другу групу — 48 жінок, яким профілактика післяопераційного СП виконувалася за запропонованою нами схемою. Вона включала внутрішньочеревинне введення розчину ізоніазиду в поєднанні з сульфадимезином, що дозволило

більш надійно запобігти утворенню спайок у гінекологічних хворих. За 3 дні до та через 5 днів після операції хворим призначали сульфадимезин дозою 0,025 г/кг маси тіла тричі на день, берлітійон (600 мг 1 раз на добу внутрішньовенно, крапельно, повільно, на 150 мл фізіологічного розчину) та силімарин у таблетках, (0,03 г по 1 таблетці тричі на добу), а також інтраопераційно внутрішньочеревинно ізоніазид (1%-й розчин із розрахунку 2,0–2,5 мл/кг маси тіла, одноразово). Розчинником ізоніазиду був гемодез, так званий ізоніадез. Контрольна група складалася з 90 практично здорових жінок. Оперативне втручання проводилося лапароскопічним доступом за загально визнаною методикою; вміст ДК і МДА визначали за методом Стальної — Гарішвілі [6; 7].

### Результати дослідження та їх обговорення

Нами було проведено дослідження вмісту продуктів

ПОЛ у жінок, які страждали на ТПБ, та в контрольній групі до операції (табл. 1).

Було встановлено, що на 1-й день після операції у жінок віком 20–24 роки, які належали до першої групи, вміст ДК у сироватці крові залишався вищим за рівень контролю на 48,6 %, а МДА — на 56,3 %. Під час обстеження жінок віком 25–30 років на 1-й день після операції виявлено, що вміст ДК переважав показники одновікових донорів на 64,7 %. Рівень МДА у сироватці крові цих пацієнток також досить істотно переважав показники контролю і порівняно з ними дорівнював 160,2 %. Обстеження жінок віком 31–40 років показало, що вміст ДК у сироватці крові переважав показник одновікових донорів на 70,8 %, а МДА — на 63,6 % (табл. 2).

Отже, наведені результати дослідження системи ПОЛ на 1-й день після операції в усіх вікових групах жінок, яким проводилася профілактика СП за загально визнаною методикою, показали, що істотних відхилень від аналогічних значень перед операцією не виявлено.

Для визначення ролі досліджуваних процесів у патогенезі післяопераційних ускладнень нами було вивчено вміст ДК і МДА у першій групі жінок на 7-й день після операції.

Дослідження вмісту продуктів ПОЛ у жінок віком 20–

**Вміст продуктів ПОЛ у сироватці крові жінок, які страждали на трубно-перитонеальну безплідність, і здорових жінок,  $M \pm m$ ; нмоль/мл**

Таблиця 1

Вік обстежених, років	Основна група		Контрольна група	
	ДК	МДА	ДК	МДА
20–24	5,33±0,70*	7,9±0,8*	3,50±0,03	4,80±0,04
25–30	6,67±0,40*	9,65±0,90*	3,80±0,02	5,1±0,6
31–40	8,04±0,60*	10,6±1,1*	4,3±0,5	5,3±0,3

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

**Вміст продуктів ПОЛ у сироватці крові жінок, прооперованих з приводу трубно-перитонеальної безплідності,  $M \pm m$ ; нмоль/мл**

Таблиця 2

Вік обстежених, років	Перша група				Друга група			
	Термін після операції							
	1-й день		7-й день		1-й день		7-й день	
	ДК	МДА	ДК	МДА	ДК	МДА	ДК	МДА
20–24	5,2±0,4**	7,5±0,6**	4,62±0,30	6,54±0,50	4,66±0,20	6,17±0,60	3,68±0,20*	4,86±0,50*
25–30	6,25±0,50**	8,17±0,70	5,35±0,60	7,42±0,70	5,36±0,40	7,16±0,80	4,23±0,60	5,89±0,70
31–40	7,34±0,80**	8,67±0,90	6,46±0,70	7,29±0,80	6,49±0,70	7,45±0,90	4,91±0,50	6,16±0,70

Примітка. \* —  $P > 0,05$  відносно одновікового контролю; \*\* —  $P > 0,05$  стосовно основної групи.



24 роки першої групи показало таке: рівень ДК і МДА у сироватці крові залишався вищим, ніж у контролі, відповідно на 32,2 і 36,4 %, порівняно з показниками 1-го дня був нижчим на 16,4 і 19,9 %. У жінок віком 25–30 років цієї ж групи визначалося деяке зниження вмісту ДК і МДА порівняно з показниками 1-го дня, а стосовно контролю вони відповідно дорівнювали 140,8 і 145,5 %. У жінок віком 31–40 років вміст ДК і МДА у сироватці крові дещо знижувався відносно показників 1-го дня, проте переважав рівень контролю відповідно на 50,3 і 37,7 % (див. табл. 2).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про те, що, незважаючи на покращання клінічних ознак в післяопераційному періоді, у жінок першої групи зберігався високий рівень продуктів ПОЛ. Це свідчить, що у цих хворих у післяопераційному періоді тривалий час зберігається низький рівень неспецифічної резистентності організму, а це, на наш погляд, є підґрунтям для проведення відповідної метаболічної корекції інтенсивності утворення продуктів ПОЛ. Підтвердженням висловлених припущень були результати дослідження вказаних вище процесів у післяопераційному процесі у жінок другої групи, які отримували медикаментозну терапію в перед та післяопераційному періоді за запропонованою нами схемою.

Дослідження вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові жінок цієї групи на 1-й день після операції показали, що рівень ДК і МДА вірогідно знижувався як по відношенню до показників у першій групі, так і стосовно одновікового контролю, але залишався вищим від контрольних даних відповідно на 33,4 і 28,6 %. Обстеження жінок віком 25–30 років виявило різке зменшення вмісту ДК

і МДА порівняно з аналогічними показниками в першій групі і стосовно контролю він дорівнював 141,2 і 140,4 %. При обстеженні жінок віком 31–40 років було визначено, що вміст ДК і МДА знижувався відносно аналогічних показників у першій групі відповідно на 19,7 і 13,5 %, але тим же часом переважав одновіковий контроль на 50,1 і 40,6 %.

Отже, аналіз проведених досліджень показав, що використання в періопераційному періоді запропонованих нами фармакологічних препаратів сприяло позитивним змінам досліджуваних процесів у жінок другої групи. Безумовно, що такі зміни свідчили про посилення неспецифічної резистентності організму вже на 1-й день після оперативного втручання порівняно з аналогічними показниками в першій групі жінок.

Для визначення динаміки змін вмісту продуктів ПОЛ у жінок другої групи нами було проведено їх обстеження на 7-й день післяопераційного періоду.

Результати досліджень виявили таке: вміст ДК і МДА у жінок віком 20–24 роки відновлювався до фізіологічного рівня; у жінок віком 25–30 років — досить істотно знижувався щодо попередніх значень і показників у першій групі, але залишався вірогідно вищим за контроль; у жінок віком 31–40 років, незважаючи на різке зниження і щодо попередніх показників, і щодо рівня у першій групі хворих, показник залишався вищим за контроль відповідно на 14,2 і 16,3 %.

Таким чином, використання фармакологічної корекції за запропонованою нами методикою сприяло нормалізації більшості досліджуваних процесів у жінок другої групи на 7-й день після операції. Це підтверджує, що запропоновані препарати відновлюють сис-

теми ПОЛ до фізіологічного рівня внаслідок позитивного впливу берлітіону та силімарину на інтенсивність утворення кисень-реактивних сполук, що, на нашу думку, значно знижує ризик виникнення СП у віддалені терміни після лапароскопічних операцій з приводу ТПБ.

## Висновки

1. Встановлено, що виразність змін вмісту ДК і МДА цілком залежала від ступеня спайкового процесу у жінок, хворих на ТПБ, та їх віку.

2. Доведено, що використання запропонованого комплексу препаратів у перед- і післяопераційному періоді позитивно впливає на процеси ПОЛ, внаслідок чого вміст ДК і МДА у сироватці крові прооперованих жінок відновлювався до показників одновікового контролю на 7-й день після операції.

3. Отримані результати дають нам підстави вважати, що показники вмісту ДК і МДА можуть використовуватися для визначення ступеня спайкового процесу й оцінки ефективності профілактичних лікувальних заходів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Хусаїнова В. Х., Федорова Т. А., Волков Н. Н. Диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазе у женщин с трубноперитонеальной формой бесплодия // Гинекология. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 58-62.

2. Іванюта Л. І., Корнацька А. Г. Різні методи функціональної діагностики безплідності у жінок і патогенетичне обґрунтування методів лікування // Бесплодие. Вспомогательные репродуктивные технологии: Сб. науч. трудов. — К., 1995. — С. 26-28.

3. Кулаков В. И., Адамян Л. В., Мынбаев О. А. Послеоперационные спайки. — М.: Медицина, 1998. — 230 с.



4. Кулаков В. И., Овсянникова Т. В. Проблемы и перспективы лечения бесплодия в браке // Акуш. и гинекология. — 1997. — № 3. — С. 5-8.

5. Кургузов О. П., Кузнецов Я. Л., Артюхина Е. Г. Профилактика спяечной болезни // Хирургия. — 1990. — № 10. — С. 153-159.

6. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 63-65.

7. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малоново-

го диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Там же. — С. 66-68.

8. Wiesman D. Polymers for the prevention of surgical adhesions // Polymeric Site specific Pharmacotherapy / Ed. A. J. Dom. — John Wiley & Sons Ltd, 1994. — P. 369-421.

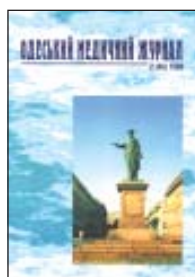
*Передплачуйте  
і читайте*

## 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 616-002.182-036.865

Г. Л. Бородина

## АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ САРКОИДОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии» МЗ РБ, Минск

В настоящее время саркоидоз — болезнь уже относительно распространенная, заболеваемость которой в Беларуси за последние 27 лет увеличилась в 4,5 раза и в 2004 г. достигла уровня 6,0 на 100 000 населения с тенденцией к постепенному волнообразному росту [2]. Эти данные согласуются с международными сведениями о том, что число больных саркоидозом в мире ежегодно увеличивается примерно на 2 %, а его течение становится более тяжелым [9; 11; 12]. Распространенность саркоидоза в Республике Беларусь составляет 32,1 на 100 000 населения, что значительно превышает среднемировой показатель (20 на 100 000 населения).

Большинство больных саркоидозом — молодые люди трудоспособного возраста с достаточно высоким уровнем образования, социально хорошо адаптированные, ведущие здоровый образ жизни и являющиеся основой трудовых ресурсов страны [3; 7]. Пик заболеваемости приходится на самый трудоспособный возраст — около 30 лет, а 87 % заболевших — младше 40 лет [1; 11].

Несмотря на то, что саркоидоз характеризуется относительно благоприятным прогнозом, наблюдается отчет-

ливая тенденция к увеличению числа неблагоприятно протекающих форм заболевания и уменьшению частоты спонтанных регрессий [3; 6; 12]. Причем у пациентов старших возрастных групп эти тенденции выражены особенно ярко. Склонное к хронизации и рецидивированию течение саркоидоза требует во многих случаях длительного диспансерного наблюдения с широким использованием мероприятий по медицинской реабилитации, позволяющих восстановить трудоспособность пациентов [1; 4; 6; 8]. В современной литературе имеется большое число публикаций, посвященных инвалидности при туберкулезе и неспецифических заболеваниях легких [5; 10]. Несмотря на свою актуальность, проблема инвалидности при саркоидозе и пути ее решения, к сожалению, не находят заметного отражения в современной научной литературе, а эпидемиологические сведения об инвалидности вследствие саркоидоза практически отсутствуют.

**Целью** нашего исследования стал анализ динамики показателей инвалидности вследствие саркоидоза в Республике Беларусь за период с 1991 по 2004 гг. с помощью автоматизированной системы «Инвалидность».

В результате исследования было установлено, что в настоящее время в Беларуси ежегодно от 1,1 до 2,6 % общего числа вновь выявленных больных саркоидозом теряют трудоспособность и становятся инвалидами. Причем для саркоидоза характерна стойкая нетрудоспособность и высокая тяжесть первичной инвалидности.

Анализ динамики первичной инвалидности (рис. 1) показал, что ее показатель вследствие саркоидоза постепенно повышался на протяжении первой половины предыдущего десятилетия, достиг своего максимума в 1995 г., а затем начал медленно волнообразно снижаться. Это подтверждается тем фактом, что среди впервые признанных инвалидами вследствие саркоидоза за 14 лет с 1991 по 2004 гг. 63,5 % составляют лица, признанные инвалидами в течение первой половины этого периода, т. е. с 1991 по 1997 гг.

Сопоставление динамики показателей заболеваемости и первичной инвалидности вследствие саркоидоза за период с 1991 по 2004 гг. свидетельствует об отсутствии тесных корреляционных связей между этими показателями (рис. 2). Несмотря на неуклонный волнообразный рост заболеваемости саркоидозом,



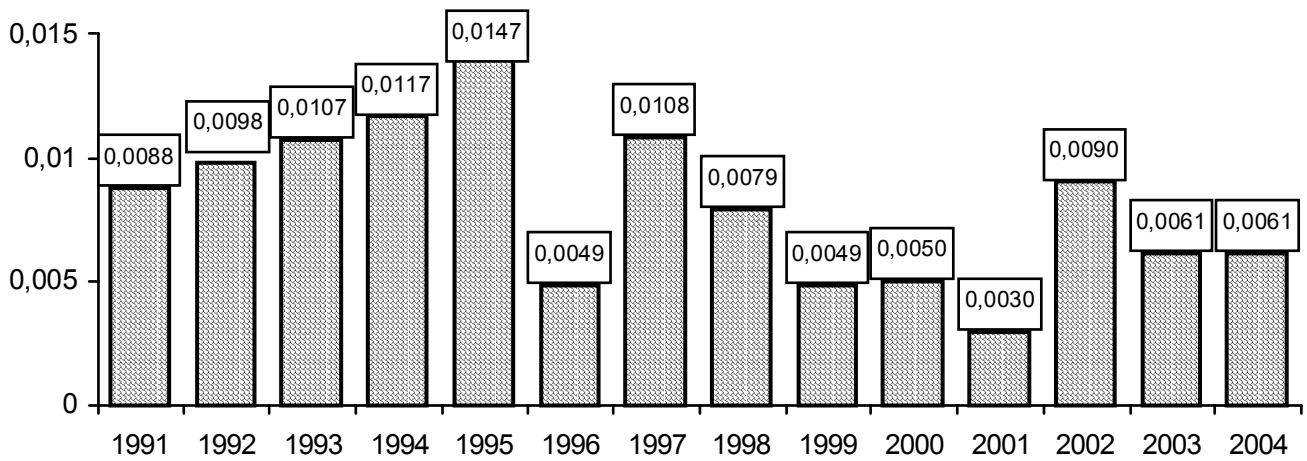


Рис. 1. Динамика первичной инвалидности вследствие саркоидоза (на 10 000 населения)

показатель выхода на инвалидность снижается. Резко увеличивается соотношение между уровнями заболеваемости и первичной инвалидности (на 100 000 населения): если в 1997 г. показатель заболеваемости превышал показатель инвалидности в 38 раз, то в 2004 г. — уже в 98 раз. Это обстоятельство свидетельствует о том, что уровень инвалидности вследствие саркоидоза не находится в прямой зависимости от эпидемиологических факторов, а во многом отражает эффективность внедрения современных диагностических приемов и новых подходов к лечению и реабилитации саркоидоза в Республике Беларусь.

Среди первично признанных инвалидами вследствие саркоидоза преобладают женщины (60,7 %) и городские жители (70,2 %), что в целом соответствует структуре за-

болеваемости саркоидозом (рис. 3, 4).

Соотношения мужчины/женщины и городские/сельские жители среди инвалидов вследствие саркоидоза на протяжении последних 14 лет остаются стабильными. К наиболее распространенным причинам инвалидности при саркоидозе относится прогрессирующая дыхательная недостаточность, определяющая стойкий характер нетрудоспособности и низкий процент реабилитации. Генерализованная форма саркоидоза с поражением других жизненно важных органов (прежде всего сердца) приводит к инвалидности несколько реже, но, к сожалению, в более раннем возрасте. В целом, при оценке тяжести первичной инвалидности выяснилось, что в 54,7 % случаев больным сразу устанавливались II или I группа инвалидности (рис. 5). Среди

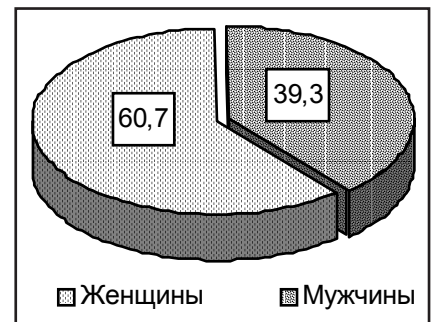


Рис. 3. Половая структура первичной инвалидности при саркоидозе, %

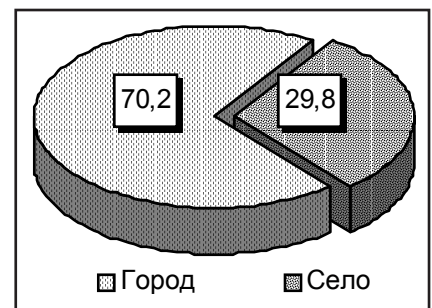


Рис. 4. Соотношение городских и сельских жителей в структуре первичной инвалидности при саркоидозе, %

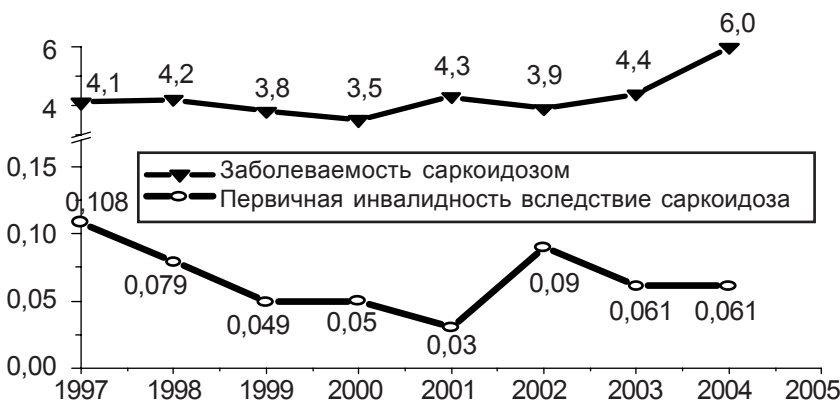


Рис. 2. Сравнение показателей заболеваемости и первичной инвалидности вследствие саркоидоза (на 100 000 населения)

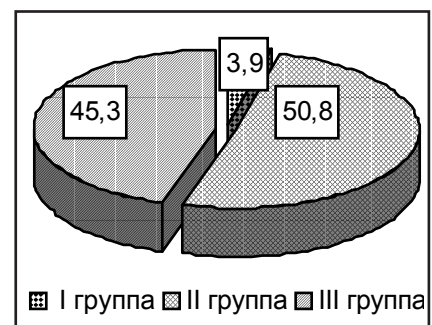


Рис. 5. Тяжесть первичной инвалидности при саркоидозе, %



тех, кому была первично присвоена инвалидность III группы, больше лиц, занимающихся физическим трудом. Занятие умственным трудом позволяет больным сохранять трудоспособность несколько дольше, и именно для этой категории пациентов характерно установление сразу высокой степени инвалидности.

Динамика тяжести инвалидности при саркоидозе носила разнонаправленный характер. Положительная динамика наблюдается при полной или частичной реабилитации инвалидов, а отрицательная — при утяжелении степени инвалидности. Анализ динамики этого показателя за период с 1991 по 2004 гг. свидетельствует о том, что в среднем только у 14,6 % ранее признанных инвалидами II группы определялась положительная динамика тяжести инвалидности, то есть этим больным при переосвидетельствовании была установлена III группа. У инвалидов III группы в среднем в 15,2 % случаев отмечалась отрицательная динамика тяжести инвалидности, у 75 % больных изменений в степени тяжести инвалидности не наблюдалось, а положительная динамика наблюдалась только у 9,8 % пациентов, которые при переосвидетельствовании не были признаны инвалидами. Таким образом, полная ре-

билитация инвалидов при саркоидозе за период с 1991 по 2004 гг. наблюдалась только у 4,8 % больных.

Случаи первичного выхода на инвалидность вследствие саркоидоза наблюдались практически в любом возрасте, начиная с 16 лет и включая возраст старше 75 лет (рис. 6). Однако средний возраст инвалидов вследствие саркоидоза невысок, основная часть больных — люди молодого трудоспособного возраста. Среди впервые признанных инвалидами 66,9 % составляют лица в возрасте 30–54 года. Максимальный уровень первичной инвалидности отмечается в возрасте от 35–39 лет. Однако возрастные структуры первичной инвалидности значительно отличаются у мужчин и женщин. У мужчин уровень выхода на инвалидность резко повышается, начиная с 16–19 лет, достигает максимума в возрасте от 35–39 лет (доля больных составляет 21,7 %) и затем медленно и постепенно снижается. У женщин отмечаются два равнозначных возрастных интервала с максимальным уровнем первичной инвалидности (35–39 лет и 50–54 года), когда доли вышедших на инвалидность больных достигают 20,3 %. Эта закономерность в определенной степени соответствует возрастно-

половой структуре заболеваемости саркоидозом, но возрастные структуры первичной инвалидности у мужчин и женщин отличаются более резко. Это обстоятельство дает некоторые основания говорить о менее благоприятном течении процесса у лиц мужского пола.

Таким образом, рост заболеваемости саркоидозом за последние десятилетия, утяжеление его течения, низкий уровень реабилитации пациентов и поражение наиболее трудоспособной молодой части населения превратили саркоидоз в одну из актуальных медико-социальных проблем. Внедрение современных диагностических приемов и новых подходов к лечению саркоидоза за последние десятилетия позволило добиться тенденции к снижению уровня первичной инвалидности при саркоидозе. В настоящий момент одна из главных задач заключается во внедрении в клиническую практику современных реабилитационных технологий. Внедрение программ медицинской реабилитации в практику здравоохранения позволит повысить уровень восстановления трудоспособности больных саркоидозом и качество жизни пациентов, а также в ряде случаев предотвратить наступление инвалидности.

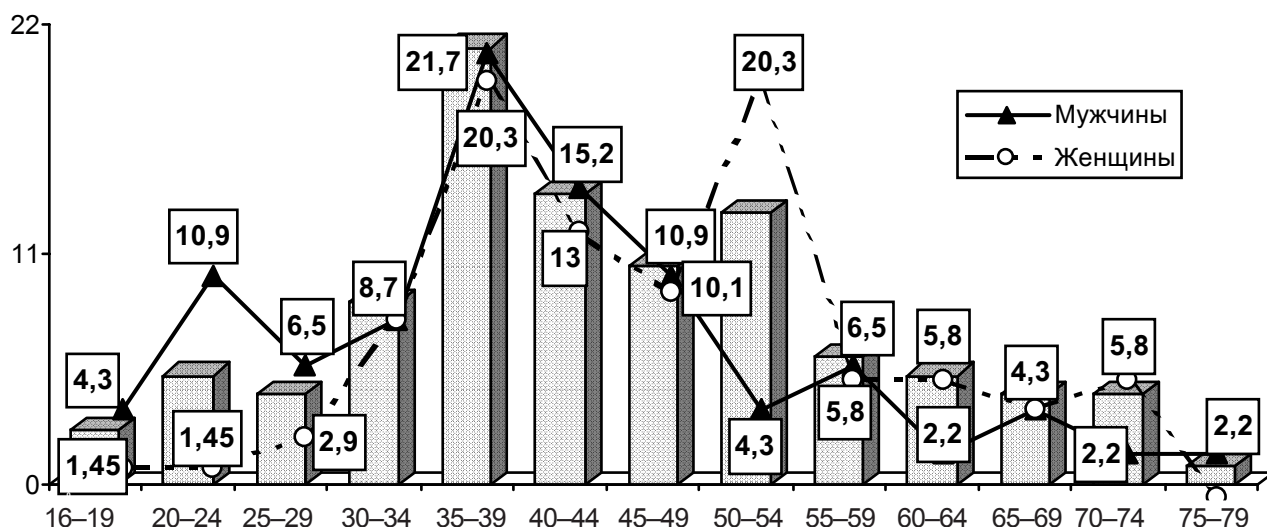


Рис. 6. Возрастная структура первичной инвалидности вследствие саркоидоза (1991–2004 гг.)



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аmineва Л. Х.* Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение больных саркоидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 1999. — 26 с.
2. *Борисевич Г. А.* Саркоидоз органов дыхания в Белорусской ССР (вопросы эпидемиологии, клиники, дифференциальной диагностики с туберкулезом и лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1979. — 24 с.
3. *Борисов С. Е.* Саркоидоз органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 42 с.
4. *Гармаш Ю. Ю.* Саркоидоз в Москве (1995–2001 гг.). Основные принципы диспансерного наблюдения больных саркоидозом на современном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 28 с.
5. *Горбач Л. А.* Клинико-эпидемиологическая характеристика инвалидности и ее динамики при туберкулезе органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1999. — 20 с.
6. *Дауров Б. И.* Проблема реактивации саркоидоза и возможности ее решения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 48 с.
7. *Илькович М. М., Баранова О. П., Новикова Л. Н.* Саркоидоз органов дыхания // Нов. С.-Петербург. врач. ведомости. — 2000. — № 3. — С. 49-53.
8. *К концепции* медицинской реабилитации / И. Б. Зеленкевич, Л. А. Соколовская, Л. С. Гиткина и др. // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 1998. — № 1. — С. 21-28.
9. *Поддубный А. Ф.* Саркоидоз // Материалы научных работ 11 Съезда фтизиатров и пульмонологов Украины. — К., 1998. — С. 244-248.
10. *Шевченко А. И.* Эффективность медицинской реабилитации инвалидов вследствие туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 22 с.
11. *ATS/ERS/WASOG Committee.* Statement on sarcoidosis // American Respiratory Critical Care Medicine. — 1999. — Vol. 160. — P. 736-755.
12. *Costabel U.* Sarcoidosis: clinical update // European Respiratory Journal. — 2001. — Vol. 18, supplement 32. — P. 56-69.







УДК 618.146-006(477)

В. В. Степула, О. В. Лук'янчук, А. І. Рибін

## РАК ШИЙКИ МАТКИ В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ І РОЗВ'ЯЗАННЯ

Одеський державний медичний університет,  
Одеський обласний онкологічний диспансер

Тяжку хворобу на початку легше вилікувати, але важко розпізнати. Коли ж вона посилюється, її легше розпізнати, але вже важче вилікувати.

*Нікколо Макиавеллі*

Немає безнадійних хворих. Є тільки безнадійні лікарі.

*Авіценна*

Незважаючи на існування нині чіткої концепції щодо фонових і передракових процесів і раку шийки матки (РШМ), а також досить надійного тестового контролю (цитологічний, кольпоскопічний) стану епітелію шийки матки, РШМ досі залишається однією з актуальних проблем онкогінекології [1–3; 5]. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, щороку у світі реєструється 500 тис. нових випадків РШМ і помирають від нього 190 000 жінок. Більшість випадків РШМ (78 %) трапляється у країнах, що розвиваються, де він є другою найбільш частою причиною смерті від раку. Максимальні показники захворюваності — у Латинській Америці, Африці, Південній та Південно-Східній Азії; мінімальні — у Китаї та Західній Азії. У розвинутих країнах Європи й Америки стандартизовані показники порівняно низькі — менше 14 ви-

падків на 100 тис. населення. У країнах Європейського Союзу вони коливаються у діапазоні від 7 до 15. У 2003 р. в Україні стандартний показник захворюваності РШМ становив 13,7 на 100 тис. жіночого населення. При цьому лідерами за даним показником є південні регіони (Одеська, Миколаївська, Херсонська області), тимчасом як у північній частині країни (Чернівецька, Рівненська, Сумська області) захворюваність на РШМ відносно низька. Така варіабельність показників може бути пов'язана з багатьма факторами: соціально-економічними умовами, національними традиціями, освітнім рівнем населення, ступенем розвитку системи охорони здоров'я, реалізацією програм скринінгу тощо. Оскільки РШМ — це візуальна форма захворювання, можливості раннього його виявлення практично необмежені. Для цього досить правильно

використовувати доступні та інформативні методи морфологічної та ендоскопічної діагностики. Крім того, своєчасне виявлення та лікування фонових і передракових процесів шийки матки допомагає запобігти розвитку РШМ [4; 6].

Нове соціально-економічне становище в Україні зумовило нові тенденції у структурі захворюваності на РШМ. Сьогодні чітко простежується зростання захворюваності у молодих жінок до 40 років. Особливо помітне підвищення захворюваності на РШМ у жінок до 29 років — щороку приріст становить 2,1 %. Подібна тенденція до збільшення захворюваності у жінок репродуктивного періоду характерна також і для інших країн. За даними Американського онкологічного товариства, у США в 2002 р. 47 % хворих на РШМ — це жінки до 35 років. Проведені спеціальні епідеміологічні дослідження дозволили при-



пустити такі фактори ризику розвитку плоскоклітинного РШМ: ранній початок статевого життя, сексуальна активність, часта зміна статевих партнерів не тільки самою жінкою, але і її партнерами-чоловіками, недотримання статевої гігієни, венеричні захворювання, вірусні інфекції, тютюнопаління, імунодефіцит, нестача у їжі вітамінів А і С, можливе використання оральних контрацептивів та ін.

Найбільше значення в індукції пухлинного росту відводять вірусам. У 70-х роках минулого сторіччя у ролі канцерогенного агента підозрювали вірус простого герпесу 2-го серотипу, але 20-річний досвід дослідження ролі цього вірусу не дозволив зробити позитивний висновок. Цей вірус, можливо в асоціації з цитомегаловірусом, бактеріями та найпростішими, може виступати як кофактор канцерогенезу, ініціюючи розвиток дисплазії та підтримуючи її у стані стабілізації. У 1980–1990 рр. було чітко показано зв'язок вірусу папіломи людини (ВПЛ) із дисплазією та плоскоклітинним РШМ. За допомогою методів гібридизації було встановлено, що 80–100 % РШМ містять ДНК ВПЛ. Було виявлено грубу кореляцію між частотою РШМ і виявленням ВПЛ у популяції. Причому при плоскоклітинному РШМ найчастіше (більше ніж у 50 % спостережень) виявлявся ВПЛ 16-го типу, тимчасом як ВПЛ 18-го типу частіше асоціювався з аденокарциномою та низькодиференційованим РШМ. У 95 % спостережень ВПЛ локалізується в зоні перехідного епітелію, де виникає близько 90 % дисплазій, що належать до передраку шийки матки.

Саме передракові захворювання, при яких визначаються ВПЛ 16-го і 18-го типів, мають найбільший ризик переходу в інвазійний РШМ. ВПЛ 16-го і 18-го серотипів мають дві транскрипційні одиниці; Е6 і Е7, що

кодують білки, необхідні для реплікації вірусу. Онкобілок Е6 реалізує свій ефект за допомогою зв'язування й інактивації гена онкосупресора TP53 за допомогою деградації убіквітину, що призводить до порушення контролю власного клітинного циклу організмом. Онкобілок Е7 зв'язує й інактивує продукти гена ретинобластоми, pRb, що призводить до неконтрольованого клітинного росту в клітинах, інфікованих ВПЛ 16-го і 18-го типів. Сьогодні ідентифіковано кілька генетичних варіантів ВПЛ 16-го типу, що відрізняються за своєю здатністю зв'язуватися і викликати деградацію TP53 *in vitro*. Ці варіанти розрізняються за своєю географічною поширеністю і, можливо, за онкогенним потенціалом. Наприклад, азіясько-американський варіант асоціюється з більш агресивним інвазивним раком і тенденцією до виникнення у більш молодому віці [2; 3; 5–7; 8; 11; 12].

Неухильне зростання за давнини РШМ, а також підвищення захворюваності серед жінок молодого віку диктують необхідність розробки нових й удосконалення вже існуючих методів комбінованого та комплексного лікування хворих на РШМ. Щодо методів лікування РШМ залежно від стадії захворювання нині не існує значних розбіжностей серед дослідників і клініцистів. Разом із тим у зв'язку з більш молодим віком хворих на РШМ, порівняно з іншими локалізаціями гінекологічного раку, гостро постає питання стосовно органозберігального лікування. До органозберігальних операцій при РШМ належать: конусоподібна електроексцизія, ножова конізація й ампутація шийки матки, лазерна та ультразвукова конусоподібна ексцизія, радіохірургічний метод («сургітрон»). Таке лікування має бути радикальним і здійснюватися лише за певних умов: мінімальна інвазія пухлини у

струму (до 2–3 мм); відсутність інвазії в судини і пухлини по краю резекції; плоскоклітинний рак (високо- або помірно диференційований); вік до 40 років; наявність у клініці досвідченого морфолога; можливість динамічного догляду. Виконання таких операцій можливе тільки у спеціалізованих стаціонарах.

З огляду на зростання показників за давнини, більш автономний та агресивний перебіг РШМ, особливо у молодих жінок, порівняно з гормонально залежними пухлинами геніталій, сьогодні вивчаються можливості впровадження у клінічну практику лікарської терапії та її поєднання з променевим і хірургічним лікуванням хворих на РШМ. Згідно з результатами дослідження, цитостатики посилюють променеве ушкодження пухлинних клітин внаслідок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, які найбільш чутливі до променевого впливу. На підставі результатів 5 великих рандомізованих досліджень, що чітко продемонстрували збільшення трирічної виживаності на 10 % у групах хворих, що одержували хіміопроменеве лікування (ХПЛ), порівняно з режимами монорадіотерапії, розпочато впровадження у практику цитостатиків з метою радіосенсибілізації пухлини [3; 7; 9; 10; 13].

Викликає інтерес і привертає до себе увагу, даючи надію, використання іринотекану (КАМПТО) і цисплатину перед поєднаною променевою терапією у хворих на місцево-розповсюджений РШМ. Проте дані стосовно патоморфозу пухлини, тривалості безрецидивного періоду та загальної виживаності поки що не опубліковані. Неoad'ювантна хіміотерапія місцево-розповсюдженого РШМ T1B2, T2A-BN0-1M0 дозволяє підвищити операбельність цієї категорії хворих



до 85 % і при цьому видалити потенційно резистентні метастатичні осередки; знизити частоту рецидивів на 18 % і частоту виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах на 17 %. Усе це значно збільшує безрецидивну виживаність. Ад'ювантна хіміотерапія після закінчення комбінованого лікування рекомендується за несприятливих прогностичних ознак: метастази в лімфатичних вузлах таза, розповсюдження пухлини за межі органа. Проведення хіміотерапії після поєднаного променевого лікування не завжди виправдане, тому що після променевої терапії виникає фіброз тканини; опромінення знижує резерви кісткового мозку і неможливо використовувати достатні дози цитостатиків; може виникнути перехресна резистентність; після опромінення можливе порушення функції нирок.

На підставі останніх даних вітчизняної та іноземної літератури, нашого досвіду у лікуванні цієї категорії хворих, а також аналізу віддалених результатів лікування пацієнток із РШМ (3- та 5-річне виживання), планувати лікування хворих на РШМ залежно від стадії доцільно так:

**Tis, T1a1N0M0** — жінкам репродуктивного віку, у разі відсутності ураження судин та інших несприятливих факторів, рекомендується виконання такої операції. Якщо є протипоказання до органозберігальної операції, а також жінкам у пре- і постменопаузі доцільно застосовувати екстирпацію матки. Питання про збереження яєчників вирішується залежно від віку хворої (після 45 років виконується екстирпація матки з придатками). Якщо існують протипоказання до операції — внутрішньопорожнинна ЛТ у сумарній осередковій дозі 40 Гр.

**T1a2N0M0** — розширена екстирпація матки за Вертгеймом. Питання про збереження яєчників вирішується залежно

від віку хворої. При протипоказаннях до операції — поєднана ЛТ за загальноприйнятою методикою.

**T1a2N1M0** — при виявленні метастазів у лімфатичних вузлах малого таза рекомендується зовнішнє опромінення малого таза.

**T1b1N0M0** — при величині пухлини на шийці матки менше 1 см і глибині інвазії менше 1 см достатньо виконати розширену екстирпацію матки з придатками або без придатків — залежно від віку хворої. При збереженні яєчників доцільна їх експозиція у верхні відділи черевної порожнини, щоб, у разі необхідності проведення післяопераційної променевої терапії, вони не потрапили в зону опромінення. При розмірах пухлини більше 1 см і глибині інвазії понад 1 см, а також при низькодиференційованому раку після операції рекомендується зовнішнє опромінення малого таза. Якщо є протипоказання до операції, виконують поєднану ЛТ за загальноприйнятою методикою.

**T1b1N1M0** — при виявленні метастазів у лімфатичних вузлах малого таза доцільно провести зовнішнє опромінення із щотижневим уведенням цисплатину протягом усього курсу променевої терапії.

**T1b2N0M0** — зовнішнє або внутрішньопорожнинне опромінення сумарною осередковою дозою (СОД) 30 Гр із подальшою розширеною екстирпацією матки з придатками. При низькодиференційованому раку і глибокій інвазії рекомендується післяопераційне опромінення малого таза СОД 30 Гр. При протипоказаннях до комбінованого лікування — сумісна ЛТ за загальноприйнятою методикою.

**T1b2N1M0** — при виявленні метастазів у лімфатичних вузлах малого таза — післяопераційне зовнішнє опромінення малого таза із щотижневим уведенням цисплатину або ад'ювантна хіміотерапія.

**T2aN0M0, T2bN0M0** — при ураженні тільки склепіння піхви і невеликих перешийкових інфільтратах — зовнішнє або внутрішньопорожнинне опромінення до СОД 30 Гр із подальшою операцією — пангістеректомією за Вертгеймом. При більшому ураженні піхви та виражених інфільтратах у параметріях (що не сягають стінок таза) можливе проведення неоад'ювантної хіміотерапії та зовнішнього опромінення або ХПЛ з оцінкою ефекту та можливості проведення операції — розширеної екстирпації матки з придатками. При глибокій інвазії, низькодиференційованому раку — післяопераційне опромінення. Якщо є протипоказання до комбінованого лікування, то виконують сумісну ЛТ зі щотижневим уведенням цисплатину.

**T2a1M0, T2b1M0** — при виявленні метастазів у лімфатичних вузлах малого таза — післяопераційне опромінення із щотижневим уведенням цисплатину. Якщо виявлені метастази і є протипоказання до комбінованого лікування — ХПЛ з подальшим вирішенням питання щодо можливості виконання екстрафасціальної лімфаденектомії.

**T3aN0M0, T3bN0M0** — ХПЛ.  
**T3ab1N1M0** — ХПЛ із подальшим вирішенням питання стосовно можливості виконання екстрафасціальної лімфаденектомії.

**T4aN0-1M0, T4bN0-1M1** — ХПЛ за індивідуальним планом.

Таким чином, досягнуті досить високі показники виживаності хворих на розповсюджений РШМ усе-таки не можна визнати задовільними. Це диктує необхідність проведення різнопланових досліджень, що мають на меті збільшити тривалість життя цієї категорії хворих. Заслужують на пильну увагу методи радіомодифікуючого впливу лікарських препаратів. Разом із тим РШМ — це злоякісна пухлина, виникнен-



ню інвазійних форм якої можна запобігти. Для цього не потрібно нових відкриттів, тому що випробувані методи морфологічної та ендоскопічної діагностики, застосовувані на етапах скринінгу, розв'язують основні діагностичні проблеми.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Скрининговые исследования рака шейки матки. Экспериментальная программа* / С. В. Антипова, Е. И. Аболмасов, Л. П. Чибисов, В. В. Осадчий // Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Минск. — 2004. — Ч. I. — С. 213.

2. *Бохман Я. В.* Руководство по онкогинекологии. — СПб.: ООО Изд-во Фолиант, 2002. — 542 с.

3. *Вишневецкая Е. Е.* Справочник по онкогинекологии. — Мн.: Беларусь, 1994. — 432 с.

4. *Запорожан В. Н.* Акушерство и гинекология: В 2-х книгах. — К.: Здоров'я, 2001. — 820 с.

5. *Запорожан В. М., Цегельський М. Р.* Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. посібник. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.

6. *Заридзе Д. Г.* Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Минск. — 2004. — С. 31-36.

7. *Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей* / Под ред. В. П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005. — 376 с.

8. *Напалков Н. П.* Демографический процесс и злокачественные новообразования // Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Минск. — 2004. — Ч. I. — С. 15-31.

9. *Чарквиани Л. И., Чарквиани Т. Л.* Об оптимизации комбинированного

лечения рака шейки матки на опыте 2000 операций Вертгейма // Там же. — С. 91-94.

10. *Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis* / J. A. Green, J. M. Kirwan, J. F. Tierney et al. // *The lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 781-786.

11. *Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends* / F. Levi, F. Lucchini, E. Negri et al. // *European J. Cancer*. — 2000. — Vol. 36, N 17. — P. 2266-2271.

12. *Mohar A., Frias-Mendivil M.* Epidemiology of cervical cancer // *Cancer Invest*. — 2000. — Vol. 18, N 16. — P. 584-590.

13. *Waggoner S. E.* Cervical cancer // *The lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 2217-2225.







УДК 615.281;8:615.012.1  
ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОФИЦИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ Е-АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И УНИТИОЛА В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА ПТИЦ

В. П. Лоцицкий, Т. Л. Гридина, А. С. Федчук, Ю. А. Бощенко, И. Н. Григорашева

Изучена антивирусная активность Е-аминокапроновой кислоты и унитиола в отношении вирусов птичьего гриппа с антигенными формулами  $H_5N_3$  и  $H_7N_3$  на модели культуры ткани хориоаллантоисных оболочек 12–14-дневных куриных эмбрионов. Унитиол в дозе 10 мг/мл и Е-аминокапроновая кислота в дозе 15 мг/мл тормозили репродукцию этих вирусов. Сделан вывод, что официальные препараты — Е-аминокапроновая кислота и унитиол перспективны в качестве средств борьбы с заболеваниями, вызванными вирусами птичьего гриппа, в медицине и ветеринарии.

**Ключевые слова:** противовирусное действие, унитиол, Е-аминокапроновая кислота, вирусы птичьего гриппа штаммов  $H_5N_3$  и  $H_7N_3$ .

УДК 615.07:615.214.22  
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ  $^{14}C$ -РИБОФЛАВИНА В ОРГАНИЗМЕ МЫШЕЙ ПРИ ЕГО ВНУТРИСОУДИСТОМ ВВЕДЕНИИ

Е. Г. Лобашова, О. В. Жук, Е. Ф. Шемонаева, А. Г. Видавская, Г. Г. Стрельцова

Изучено распределение  $^{14}C$ -рибофлавина в организме мышей при различных способах его введения. Показано, что способ введения препарата незначительно влиял на биодоступность (для внутримышечного введения она приближалась к 90 %) и параметры процессов распределения препарата в органах и тканях мышей. При этом отличительной особенностью фармакокинетики стало существенное увеличение биологической доступности препарата (~ в 18 раз) для структур глаза экспериментальных животных при внутривенном способе введения.

**Ключевые слова:**  $^{14}C$ -рибофлавин, фармакокинетическая схема распределения, внутривенный и внутримышечный способы введения.

УДК 612.43/45.014.481  
АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ИНСУЛОГЕННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Е. Н. Горбань, Н. В. Тополяникова

В опытах на взрослых (6 мес) и старых (22 мес) крысах-самцах линии Вистар исследована роль адренергической и холинергической регуляции реакции коры надпочечников (НП) и инсулогенной функции поджелудочной железы (ПЖ) на однократное облучение в сублетальной дозе (4 Гр). Установлены возрастные особенности вклада  $\beta$ -адренергического компонента нервной регуляции глюкокортикоидной функции НП и инсулогенной функции ПЖ в ранние сроки после однократного облучения в сублетальной дозе.

**Ключевые слова:** глюкокортикоидная функция, надпочечники, поджелудочная железа, инсулиногенная функция, облучение.

УДК 616.5-001.17-092.9-085.262:612.121  
СОДЕРЖАНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КРОВИ В РАЗНЫЕ СТАДИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА «КРИОХОР»

Л. Г. Нетухайло

На крысах-самцах линии Вистар изучали влияние препарата «Криохор» на уровень свободных жирных кислот в разные стадии экспериментальной ожоговой болезни. Установлено, что введение «Криохора» на фоне ожоговой болезни способствовало снижению свободных жирных кислот. Наиболее существенным было применение препарата в стадии ожогового шока.

**Ключевые слова:** свободные жирные кислоты, «Криохор», экспериментальная ожоговая болезнь.

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5  
ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ В МИТОХОНДРИЯХ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ И ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

В. В. Годован, В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина

Изучалось тканевое дыхание, окислительное фосфорилирование и их сопряженность в митохондриях сердечной мышцы в различные сроки развития экспериментальной миокардиодистрофии и при самопроизвольном восстановлении изучаемых показателей. Впервые была показана эффективность нового БАВ — магний-оксизтилендифосфонатогерманата (МИГУ-6). Профилактическое введение предупреждало развитие миокардиодистрофии, а лечебное — более чем в 2 раза, по сравнению с самопроизвольным восстановлением, сокращало сроки нормализации тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования и их сопряженность.

**Ключевые слова:** миокардиодистрофия, тканевое дыхание, окислительное фосфорилирование, магний-оксизтилендифосфонатогерманат.

УДК 616-057:656-083.98-72  
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНОВ И НАДПОЧЕЧНИКОВ, ВЫЗВАННЫЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ, И ЭФФЕКТЫ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА И L-ДЕПРЕНИЛА

А. В. Петелкаки

В условиях острого опыта на крысах, у которых моделировали механическую черепно-мозговую травму, отмечено снижение массы селезенки и тимуса при одновременном возрастании массы надпочечников, утолщении коркового и мозгового слоев. Показано, что под влиянием L-депренила (0,1 и 0,5 мг/кг, внутривенно), а также пентоксифиллина (25,0 и 100,0 мг/кг, внутривенно) предотвращаются вызванные травмой нарушения, а при сочетании применения препаратов наблюдается потенцированный терапевтический эффект.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, надпочечники, селезенка, тимус, L-депренил, пентоксифиллин.

УДК 577.07.003.121+611.018.4  
ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. В. Ходаков, Ю. В. Зеленина

На трех моделях остеопороза у крыс, а также в онтогенезе у самцов крыс линии Вистар изучена динамика изменения плотности бедренной кости, активности костных протеаз (ОПА и эластазы) и фосфатаз (кислой КФ и щелочной ЩФ). Функциональное состояние костной ткани оценивали по соотношению ОПА/Э и ЩФ/КФ. Анализ результатов экспериментальных исследований показал, что коэффициент белкового обмена ОПА/Э наиболее активно отражает состояние костной ткани, что позволяет рекомендовать предложенный ферментативный метод как оценочный критерий при изучении экспериментальной патологии опорно-двигательного аппарата или эффективности остеотропных препаратов.

**Ключевые слова:** эксперимент, плотность костной ткани, костные протеазы и фосфатазы, коэффициенты ОПА/Э и ЩФ/КФ.

УДК 616-08-039.71/616.34:612.014.482.4  
ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ТРАНСПОРТА ГЛИЦИНА В ТОНКОЙ КИШКЕ ПОТОМСТВА ОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, Е. А. Багирова

Цель работы — поиск эффективного, безопасного, доступного препарата, способного восстанавливать функции тонкой кишки при значительных нарушениях метаболических процессов. Экстракт цветов календулы тормозил транспорт глицина в аккумулирующие препараты слизистой тонкой кишки как у интактных двухмесячных крысят, так и потомства  $F_1$  и  $F_2$  (больше) облученных самцов. Легалон тормозил транспорт глицина только у потомства  $F_1$  и  $F_2$ , а экстракт плодов расторопши пятнистой — у потомства  $F_1$  и стимулировал его у потомства  $F_2$ . Масса тела крысят  $F_2$  была примерно вдвое ниже, чем у крысят  $F_1$  того же возраста.

**Ключевые слова:** фармакокоррекция, транспорт глицина, потомство облученных животных, расторопша, легалон, календула.





UDC 615.07:615.214.22

## <sup>14</sup>C-RIBOFLAVIN PHARMACOKINETICS PECULIARITIES IN THE MICE ORGANISM AT INTRAVASCULAR INTRODUCTION

K. G. Lobashova, O. V. Zhuk, K. F. Shemonayeva, G. G. Vidavska, G. G. Streltsova

The distribution of <sup>14</sup>C-riboflavine was studied in mice after different ways of its introduction. It was demonstrated, that any of the studied methods of introduction insignificantly influenced bioavailability (for intramuscular introduction it reached 90 %) and parameters of preparation distribution processes in organs and tissues of mice. A substantial increase in biological availability of preparation (~18 times) for the experimental animals' eye structures at intravenous introduction became a distinctive feature of pharmacokinetics.

**Key words:** <sup>14</sup>C-riboflavine, pharmacokinetic schemes of distribution, intravenous and intramuscular method of introduction.

UDC 615.281;8:615.012.1

## ANTIVIRAL ACTION OF THE BIS- QUARTERNARY AMMONIUM BASES AGAINST THE AVIAN INFLUENZA VIRUSES

V. P. Lozitsky, T. L. Grydina, A. S. Fedchuk, Yu. A. Boschenko, I. N. Grigorasheva

In vitro antiviral activity of E-aminocaproic acid and unithiolum were studied on the model of avian influenza virus strains H<sub>5</sub>N<sub>3</sub> and H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> replication in the tissue culture of 11–14-days age chicken embryos' chorioallantoic membranes (CAM). It was determined that unithiolum in a dose of 10 mg/ml and E-aminocaproic acid in a dose of 15 mg/ml have inhibited the reproduction of avian influenza viruses strains H<sub>5</sub>N<sub>3</sub> and H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>. So, usage of these medicines is a perspective approach for protection and therapy of avian influenza viral infections.

**Key words:** antiviral action, unithiolum, E-aminocaproic acid, avian influenza viruses strains H<sub>5</sub>N<sub>3</sub> and H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>.

UDC 616.5-001.17-092.9-085.262:612.121

## CONTENTS OF FREE FATTY ACIDS IN BLOOD AT DIFFERENT STAGES OF EXPERIMENTAL BURN DISEASE WITH APPLICATION OF "CRIOHOR"

L. G. Netyukhailo

Contents of free fatty acids in blood was studied in Vistar line male rats at different stages of experimental burn disease with application of "CrioHOR". It was found that at burn disease application of "CrioHOR" helps to decrease contents of free fatty acids in blood. The preparation was the most efficient at the burn shock stage.

**Key words:** free fatty acids, "CrioHOR", experimental burn disease.

UDC 612.43/45.014.481

## ADRENERGIC AND CHOLINERGIC REGULATION OF GLUCOCORTICOID FUNCTION OF ADRENALS AND INSULINOGENIC FUNCTION OF PANCREAS OF ADULT AND OLD RATS IN EARLY TERMS AFTER SINGLE IRRADIATION

Ye. M. Gorban, N. V. Topolnikova

The role of adrenergic and cholinergic regulation in reaction of adrenal cortex (AC) and insulinogenic function of pancreas (PA) in early terms after single X-irradiation at sublethal dose (4 Gy) was investigated in experiments on adult (6 mo) and old (22 mo) Wistar male rats.

It was stated the peculiarities of contribution of  $\beta$ -adrenergic component of nervous regulation of glucocorticoid function of AC and insulinogenic function of PA in early terms after single X-irradiation in sublethal dose.

**Key words:** glucocorticoid function, adrenals, pancreas, insulinogenic function, X-irradiation.

UDC 616-057:656-083.98-72

## MORPHOMETRICAL DISTURBANCES OF IMMUNOLOGICAL ORGANS AND SUPRARENAL GLANDS INDUCED BY BRAIN TRAUMA AND EFFECTS OF PENTOXYPHYLLIN AND L-DEPRENYL

A. V. Petelkaki

In acute experiments on rats with a modelled brain mechanical trauma, the decreasing in the weight of spleen, thymus along with simultaneous increasing in the weight of suprarenal glands and enlargement of the cortical and medullar layers were seen. It was established that L-deprenyl (0.1 and 0.5 mg/kg, i.p.) and pentoxifyllin (25.0 and 100.0 mg/kg, i.p.) prevented trauma-induced deteriorations while combined usage of drugs caused potentiated therapeutic effect.

**Key words:** brain trauma, suprarenal glands, spleen, thymus, L-deprenyl, pentoxifyllin.

UDC 615.225.2:615.31:547.419.5

## TISSUE RESPIRATION AND OXIDATIVE PHOSPHORYLATION IN MITOCHONDRIAS OF HEART AT EXPERIMENTAL MYOCARDIAL DYSTROPHY AND ITS MEDICINAL CORRECTION

V. V. Godovan, V. Yo. Kresyun, I. Yo. Seifullina

The tissue respiration and oxidative phosphorylation in mitochondrias of the cardiac muscle in different terms of development of experimental myocardial dystrophy and at spontaneous renewal of the studied indices were studied at present work. Prophylactic and medical efficiency of new BAS — magnesium-oxyethylindiphosphonategermanate was shown for the first time (MIGU-6). Prophylactic introduction prevented development of myocardial dystrophy, while a medical one — more than 2 times, as compared to a spontaneous renewal; decreased the terms of normalization of the tissue respiration and oxidative phosphorylation and their coupling.

**Key words:** myocardial dystrophy, tissue respiration and oxidative phosphorylation, magnesium-oxyethylindiphosphonategermanate.

UDC 577.07.003.121+611.018.4

## ENZYMATIC METHOD OF THE ESTIMATION OF BONE TISSUE STATE

A. P. Levitsky, O. A. Makarenko, I. V. Khodakov, Yu. V. Zelenina

On three models of osteoporosis in Wistar rats and in male rats ontogenesis the dynamics of changes of femur bone density, of bone protease (total protease activity (TPA) and elastase activity (EA)) and phosphatase activities (acid (AcP) and alkaline (AIP) is investigated. The ratios TPA/EA and AcP/AIP are proposed for the estimation of a functional state of a bone tissue. The analysis of experimental researches results has shown, that the coefficient of protein metabolism TPA/EA most actively reflects a bone tissue state which allows to recommend the proposed enzymatic method as an estimating criterion at studying bone system experimental pathology or osteotropic preparations efficiency.

**Key words:** experiment, femur bone density, bone proteases and phosphatases, TPA/EA and AcP/AIP coefficients, pathology of the bone system.

UDC 616-08-039.71/616.34:612.014.482.4

## PHARMACOCORRECTION OF THE GLYCINE TRANSPORT DISTURBANCE IN THE SMALL INTESTINE OF THE IRRADIATED ANIMALS POSTERITY

O. V. Storchilo, V. K. Napkhanyuk, O. A. Bagirova

It was shown that the extract of the calendula flowers inhibited the glycine transport into the small intestine mucose fragments from the intact and irradiated animals posterity (both F<sub>1</sub> and F<sub>2</sub>). Legalon inhibited the glycine transport into the intestine fragments of the F<sub>1</sub> and F<sub>2</sub> only. The extract of the spotty rastoropsha fruits inhibited the glycine transport for F<sub>1</sub> and stimulated it — for F<sub>2</sub>. In fact the level of the glycine transport was the same for all control groupes, but the weight of the animals F<sub>2</sub> was approximately twice less than the same age animals F<sub>1</sub>.

**Key words:** pharmacological correction, glycine transport, posterity of the irradiated animals, rastoropsha, legalon, calendula.



УДК 612.014.482.4/616.316:575.322  
АКТИВНОСТЬ РНКаз ПОДЧЕЛЮСТНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА КРЫС, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ОБЛУЧЕННЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

С. А. Шнайдер

В результате проведенных исследований было установлено, что в условиях физиологического постнатального онтогенеза на разных его этапах выявляются отличия в активности РНКаз. Наиболее высокая активность РНК обнаружена у новорожденных крысят, после чего наблюдается резкое снижение ее у 2-недельных животных и новый подъем — у 1-месячных. В онтогенезе поколения F<sub>1</sub> облученных самцов и самок у 2-дневных крысят обнаружено достоверное усиление активности РНКаз с последующим торможением на всех этапах онтогенеза по сравнению с показателями одновозрастного контроля.

**Ключевые слова:**  $\gamma$ -облучение, слюнные железы, онтогенез, РНКазы.

УДК 616.127-089-06:616.1]-08  
ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, М. В. Руденко, П. И. Пустовойт, А. В. Добруха, В. Н. Янак

Результаты исследования больных после резекции желудка указывают на то, что в ближайшем послеоперационном периоде финоптин не устраняет ригидности миокарда правого желудочка, однако контролирует постнагрузку, благоприятно для сердечной мышцы ограничивает ее гиперфункцию. Наиболее информативными маркерами ригидности миокарда авторы считают показатели жесткости и  $dp/dt_{min}$ .

**Ключевые слова:** послеоперационный период, артериальная гипертензия, блокаторы кальциевых каналов.

УДК 616.12008.313.2005  
ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ ПРЕКЛОННОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Л. В. Ануфриева, Н. И. Яблучанский

Оценивали показатели систолического и диастолического АД, общий индекс качества жизни (ОИКЖ), показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма и отношение низко- и высокочастотной составляющей до лечения, в острой фармакологической пробе и через 4 нед терапии амлодипином у 108 пациентов с артериальной гипертензией разных степеней, II–III стадий, в возрасте от 55 до 80 лет. Отмечено достоверное повышение ОИКЖ в обеих группах, степень которого больше в группе женщин. Целевой уровень АД достигнут в группе женщин, а в группе мужчин отмечен недостаточный гипотензивный эффект амлодипина.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, амлодипин, артериальное давление.

УДК 616.248-053.2/.5-06  
НАЛИЧИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С. Ф. Гончарук, А. В. Касьяненко

В наблюдениях на 427 детях с бронхиальной астмой (БА) установлено, что выраженный рост числа сопутствующих заболеваний отмечается с увеличением степени тяжести БА, в основном за счет вегетативных дисфункций и аллергического ринита, и практически не зависит от возраста пациентов. В разных возрастных группах отмечается различная частота выявления сопутствующей патологии: у детей до 6 лет — относительно высокая частота наличия атопического дерматита, в 7–11 лет — дискинезии желчевыводящих путей, тогда как в возрасте 12–14 лет преобладают вегетативные дисфункции и воспалительные заболевания носоглотки.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, сопутствующие заболевания.

УДК 616.314-089.23-003.96:612.313.3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОРРИГИРУЮЩЕГО ГЕЛЯ «МАЛЬЦИТ» ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ СЪЕМНЫМИ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПОСАЛИВАЦИЕЙ

Р. И. Бабий

Изучалось влияние геля «Мальцит» на функциональную активность слюнных желез и время адаптации к съемным зубным протезам у лиц с гипосаливацией. Обследовано 26 лиц, которым впервые были изготовлены съемные зубные протезы, у всех у них на момент протезирования был зафиксирован сниженный уровень слюноотделения (скорость выделения нестимулированной слюны меньше 0,5 мл/мин). Исследования показали, что применение геля «Мальцит» приводит к усилению функциональной активности слюнных желез, предупреждает развитие воспалений протезного ложа и ускоряет период адаптации к съемным зубным протезам с акриловым базисом.

**Ключевые слова:** съемные зубные протезы, функциональная активность слюнных желез, слизистая оболочка полости рта, адаптация.

УДК 612.017.1:615.37

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ

Ал. И. Гордиенко, Л. М. Исакова, Ан. И. Гордиенко, В. Е. Шороп, А. М. Суховий

У больных В-клеточной хронической лимфоцитарной лейкемией (В-ХЛЛ) методом проточной лазерной цитофлуориметрии изучали функциональную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови. В результате проведенных исследований установлено, что поглотительная активность нейтрофилов и моноцитов крови находилась практически в пределах физиологических колебаний нормы. Высказывается точка зрения, что отсутствие инфекционных осложнений у больных В-ХЛЛ, вероятно, связано с развитием компенсаторных реакций врожденного иммунитета, с участием нейтрофилов и моноцитов.

**Ключевые слова:** больные В-ХЛЛ, нейтрофилы, моноциты, поглотительная активность.

УДК 616.441-006-07  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

С. А. Гешелин, С. Р. Петров, А. И. Кравченко

Проведен анализ 445 историй болезни пациентов, оперированных по поводу патологии щитовидной железы. Сравнились данные до- и интраоперационного обследования и результаты окончательного гистологического исследования удаленного препарата. Традиционно применяемые методы (клинические, УЗИ, ТАПБ, макроскопическая оценка препарата, цитологическая оценка мазков-отпечатков) не всегда достоверны. Из 445 больных у 79 (17,9 %) ошибки пред- и интраоперационной диагностики повлекли за собой выполнение неадекватного объема операции. Целесообразен поиск новых методов дифференциальной диагностики заболеваний щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, диагностика, оперативное лечение.

УДК 618.145-006:575.224.234  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

В. Г. Дубинина, В. Н. Боброва

Проведен анализ различных генетических нарушений у пациенток с раком эндометрия. Показано, что мутация генов K-ras, PTEN,  $\beta$ -катенина и микросателлитная нестабильность чаще всего наблюдаются при развитии эстрогензависимого рака эндометрия, тогда как анеуплоидия и мутации в генах p53, p16, E-кадгерин, her2/neu более характерны для эстрогеннезависимого рака эндометрия. Знание генетических изменений при развитии рака эндометрия необходимо при формировании среди женского населения групп риска по возникновению данной патологии.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, гены, мутация, патогенез.





UDC 616.127-089-06:616.1]-08

THE INFLUENCE OF CALCIUM CANNAL-BLOCKING AGENT ON THE INDICES OF INTRACARDIAL HEMODINAMICS IN THE NEAREST POSTOPERATIVE PERIOD FOR PATIENTS WITH ACCOMPANYING ARTERIAL HYPERTENSION

O. V. Belyakov, V. T. Selivanenko, M. V. Rudenko, P. I. Pustovoi, O. V. Dobrukha, V. M. Yanak

The results of studying of patients after stomach resection point out that Finoptin doesn't remove the myocardial rigidity of the right ventricle in the nearest postoperating period. However, it limits favourably the heart muscle hyperfunction in post-loading control. As the most informative markers of myocardial rigidity authors consider the hardness index and dp/dtmin.

**Key words:** postoperative period, arterial hypertention, calcium cannal-blocking agent.

UDC 612.014.482.4/616.316:575.322

ACTIVITY OF THE SUBMANDIBULAR SALIVARY GLANDS RNA AT DIFFERENT STAGES OF ONTOGENESIS OF THE RATS FROM THE IRRADIATED PREDECESSORS

S. A. Shnaider

It was set as a result of the conducted researches, that in the conditions of physiological postnatal ontogenesis of its different stages the differences in the RNA activity come to light. The highest RNA activity is found in newborn rats, after that it sharply decreases in 2-week rats and a new rise in activity takes place at one-month animals. A reliable increase in the RNA activity with subsequent inhibition on all stages of ontogenesis as compared to the same age control takes place in ontogenesis of F1 generation of irradiated males and females in 2-day rats.

**Key words:**  $\gamma$ -irradiation, salivary glands, ontogenesis, RNA.

UDC 616.248-053.2/5-06

PRESENCE OF CONCOMITANT PATHOLOGY IN CHILDREN SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA IN DEPENDENCE ON AGE AND DEGREE OF DISEASE SEVERITY

S. F. Goncharuk, G. V. Kasyanenko

A follow up of 427 children suffering from bronchial asthma (BA) determined that a prominent increase in the number of concomitant diseases is directly proportional to the extent of BA severity, mainly due to vegetative dysfunctions and allergic rhinitis, and practically does not depend on the age of patients. Different incidence of concomitant pathology is registered in different age groups: in children under the age of 6 years the incidence rate of atopic dermatitis is relatively high, in 7–11 years' children dyskinesia of biliary ducts takes place, whereas vegetative dysfunctions and inflammatory diseases of nasopharynx prevail at the age of 12–14 years.

**Key words:** bronchial asthma, children, concomitant diseases.

UDC 616.12008.313.2005

SEXUAL FEATURES OF AMLODIPINE THERAPY INFLUENCE ON THE INDICES OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS OF SENIOR AGE GROUP SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION ON AN AMBULATORY STAGE

L. V. Anufrieva, M. I. Yabluchansky

108 patients from 55 to 80 years suffering from arterial hypertension of different severity, II–III stages were examined. The patients were divided into male and female groups. Systolic and diastolic blood pressure, the general index of life quality, heart rate variability parameters (total power and low to high frequency ratio (LF/HF)) have been evaluated before therapy, in an acute pharmacological test and after 4-weeks' therapy with Amlodipin. The results showed positive increase in general index of life quality in both groups with higher degree in the female group. The target level of blood pressure is reached in the female group. Insufficient hypotensive effect of Amlodipine was found in the male group.

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure, Amlodipin, quality life.

UDC 612.017.1:615.37

FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS AND MONOCYTES PERIPHERAL BLOOD OF B-CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA PATIENTS

Al. I. Gordienko, L. M. Isakova, An. I. Gordienko, V. Ye. Shorop, A. M. Suchovy

In B-chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) patients a method of flowing laser cytofluorimetria was used in studying functional activity of neutrophils and monocytes of the peripheral blood. As a result of the researches it is established, that absorbing activity of blood neutrophils and monocytes was practically within the limits of physiological fluctuations of the norm. There is a point of view, that absence of infectious complications in B-CLL patients is likely to be related to development compensatory reactions of congenital immunity in which neutrophils and monocytes directly participate.

**Key words:** B-CLL patients, neutrophils, monocytes, absorbing activity.

UDC 616.314-089.23-003.96:612.313.3

EFFECTIVENESS OF APPLICATION OF CORRECTING GEL "MALCIT" DURING REMOVABLE DENTURES REPLACEMENT IN PATIENTS WITH HYPOSALIVATION

R. I. Babyi

The purpose of the research was to study an influence of gel "Malcit" on functional activity of the salivary glands and a period of adaptation to removable dentures in patients with hyposalivation.

26 patients for whom removable dentures had been made for the first time, were examined. By the moment of prosthesis a low level of salivation had been stated with all of them (the speed of nonstimulated saliva discharge was less than 0,5 ml/min). The research showed that the use of gel "Malcit" by applying on the surface of the prosthesis and open parts of the mucous membrane of the oral cavity twice a day resulted in strengthening of functional activity of salivary glands, prevented development of inflammation of prosthesis place and speed up the period of adaptation to the removable dentures with an acrylic basis.

**Key words:** removable dentures, functional activity of salivary glands, mucous membrane of the oral cavity, adaptation.

UDC 618.145-006:575.224.234

GENETIC ASPECTS OF THE ENDOMETRIAL CARCINOMA DEVELOPMENT

V. G. Dubinina, V. M. Bobrova

The analysis of various genetic abnormalities in patients suffering from endometrial carcinoma was carried out in the article. It was shown that mutation in genes K-ras, PTEN,  $\beta$ -kathenin and microsatellite instability are registered most often when the estrogen-dependent endometrial carcinoma developing, while the aneuploidism and mutations in genes p53, p16, E-kadgerin, her2/neu are more typical for the estrogen-independent endometrial carcinoma. Knowledge of genetic changes when the endometrial carcinoma developing are necessary when forming the given pathology risk groups among the females.

**Key words:** endometrial carcinoma, genes, mutation, pathogenesis.

UDC 616.441-006-07

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BENIGN DISEASES AND CANCER OF THE THYROID GLAND IN DETERMINATION OF SURGERY EXTENT

S. O. Geshelin, S. R. Petrov, O. I. Kravchenko

The analysis of 445 case records of patients operated for thyroid pathology is carried out. The data of pre- and intraoperative investigation and results of final histologic research of the removed tissue are compared. Traditionally used pre- and intraoperative methods of research (clinical, ultrasonic, FNAB, macroscopical estimation of thyroid tissue, a cytologic estimation of imprint smears) are not always reliable. The mistakes of pre- and intraoperative diagnosis have caused an inadequate surgery extent in 79 patients (17,9 %) from 445. Search of new methods of diagnosis and differential diagnosis of the thyroid gland diseases is advisable.

**Key words:** thyroid gland, diagnosis, surgery.





УДК 616.5-004.1-053.2:616.33-002:616.342-002:616.36  
ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ ГАСТРОДУДЕНАЛЬНОЙ И ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОН ПРИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Е. А. Калашникова, И. Л. Бабий, Г. С. Попик, И. Н. Федчук, Н. А. Никитина, В. И. Величко, О. В. Федоренко

Представлены результаты исследования органов пищеварения 66 детей, больных ограниченной склеродермией. Проведен сравнительный анализ состояния органов гастроуденальной и гепатобилиарной систем. Выявлена значительная частота их поражения (75,8 %).

**Ключевые слова:** дети, ограниченная склеродермия, органы пищеварения.

УДК 616.65-007.61-085.25  
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДРЕНОБЛОКАТОРА ДЖЕНОКАРД В ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ

О. С. Федорук, А. И. Гоженко, К. А. Владыченко

Проведены исследования эффективности применения препарата Дженокард с целью консервативного лечения и послеоперационной коррекции дизурических симптомов у больных с доброкачественной гиперплазией простаты и сопутствующим хроническим простатитом. Эффективность лечения подтверждена клиническими, лабораторными и сонографическими исследованиями.

**Ключевые слова:** Дженокард, доброкачественная гиперплазия простаты, консервативное лечение.

УДК 617.735-007.281-06-072.1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТЫМИ СТАДИЯМИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЛАЗНОГО ДНА

А. А. Путиенко

Сравнение результатов хирургии показало, что операции, выполненные со стандартным набором контактных линз, приводят к более частому развитию осложнений и более низким анатомическим результатам лечения. Использование метода визуализации, основанного на нейтрализации преломляющей силы роговицы пузырьком стерильного воздуха, позволяет получить более высокие результаты, но может быть оптимальным только изначально на афакичных глазах. Применение бесконтактной широкоугольной системы ВЛОМ-3 приводит к наиболее высоким результатам лечения.

**Ключевые слова:** регматогенная отслойка сетчатки, витреальная хирургия, способы визуализации.

УДК 616.366-002.43-085.24

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАССТРОЙСТВ СОСТОЯНИЯ ПРОТЕИНАЗО-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

О. С. Хухлина

У 150 больных неалкогольной жировой болезнью печени изучены состояние факторов протеиназо-ингибиторной системы, маркеры метаболизма коллагена и содержание в крови углеводно-белковых компонентов соединительной ткани печени. Установлена взаимосвязь между изучаемыми параметрами, доказана их роль в патогенезе прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, соединительная ткань, протеиназо-ингибиторная система, фиброз печени.

УДК 618.3-06+616.983+616.9-022  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

В. Ф. Струк

Инфицированность папилломавирусной инфекцией беременных высокая и достигает почти 80 %. Кроме того, во время беременности заболевание чаще протекает в клинически выраженных формах. Учитывая распространенность папилломавирусной инфекции во время беременности и возможность перинатальной трансмиссии вируса, а также соответствующие заболевания плода и новорожденного, можно считать целесообразным обследование беременных на выявление папилломавируса.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, папилломавирус, беременность.

УДК 618.12-089.86  
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ СЫВОРОТочНОГО СОДЕРЖАНИЯ ПРОДУКТОВ ПОЛ У ЖЕНЩИН, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ

М. А. Чеботарева

Обследованы женщины, прооперированные по поводу трубно-перитонеального бесплодия в возрасте от 20 до 40 лет. Пациенток разделили на 2 группы: 1-ю группу составили 50 женщин, которым была проведена профилактика спаечного процесса по общепринятой схеме; 2-ю группу — 48 женщин, которым профилактика спаечного процесса проводилась на патогенетическом уровне по предложенной методике. Были выявлены незначительные изменения в динамике показателей системы ПОЛ у женщин 1-й группы, тогда как во 2-й группе женщин были отмечены позитивные динамические изменения исследуемых процессов.

**Ключевые слова:** трубно-перитонеальное бесплодие, спаечный процесс, перекисное окисление липидов.

УДК 616.62:62-616.85  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО СЛОЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЦИСТИТОМ

О. М. Ухаль

У 48 женщин, больных хроническим циститом (в возрасте от 22 до 54 лет) со стойкой дизурией и синдромом хронической тазовой боли, изучены функциональные нарушения мочевого пузыря и морфологические изменения эпителиального слоя. На основании проведенных исследований подтверждено, что хронический воспалительный процесс мочевого пузыря — пусковой фактор патологических изменений кровообращения в детрузоре и морфологических нарушений эпителиального слоя с развитием плоскоклеточной метаплазии (у 38,4 % пациентов), очаговой атрофии слизистой оболочки (у 55 %) и очагового лейкокератоза (у 16,6 %), которые ведут к развитию нарушений накопительной и выделительной функций мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** хронический цистит, мочевой пузырь, пузырно-уретральный сегмент, нарушения.

УДК 616-002.182-036.865  
АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ В СЛЕДСТВИЕ САРКОИДОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Г. Л. Бородина

Изучена динамика первичной инвалидности вследствие саркоидоза по результатам внедрения в Беларуси современных методов диагностики и лечения за период 1991–2004 гг. Первичная инвалидность вследствие саркоидоза оставалась стабильной на протяжении последнего десятилетия, и только с 1995 г. отмечается тенденция к снижению этого показателя. Среди всех впервые признанных инвалидами за 1991–2004 гг. признанные инвалидами за первые 6 лет этого периода составляют 63,5 %. Среди инвалидов преобладают женщины (60,7 %) и городские жители (70,2 %), что в целом соответствует структуре заболеваемости саркоидозом. Главной причиной инвалидности считается прогрессирующая дыхательная недостаточность, определяющая стойкий характер нетрудоспособности и низкий процент реабилитации.

**Ключевые слова:** саркоидоз, динамика первичной инвалидности.



UDC 616.65-007.61-085.25  
CLINICAL EFFICACY OF GENOCARD ADRENORECEPTOR ANTAGONIST IN THERAPY OF BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE

O. S. Fedoruk, A. I. Gozhenko, K. A. Vladychenko

The authors have carried out a study of the efficacy of Genocard using for conservative treatment and postoperative correction of disuric symptoms in patients suffering from benign prostatic hyperplasia and concomitant chronic prostatitis. Treatment efficacy has been corroborated by clinical, laboratory and sonographic trials.

**Key words:** Genocard, benign prostatic hyperplasia, conservative treatment.

UDC 616.5-004.1-053.2:616.33-002:616.342-002:616.36  
PECULIARITIES OF THE STATE OF GASTRODUODENAL AND HEPATOBILIARY ORGANS OF CHILDREN SUFFERING FROM LIMITED SCLERODERMIA AT THE MODERN STAGE

K. A. Kalashnikova, I. L. Babiy, G. S. Popik, I. M. Fedchuk, N. O. Nikitina, V. I. Velichko, O. V. Fedorenko

Results of examination of digestive organs in 66 children suffering from limited scleroderma are presented. The comparative analysis of the functional state of gastroduodenal and hepatobiliary organs was carried out. A considerable incidence rate of their lesion was revealed (75,8 %).

**Key words:** children, limited scleroderma, digestive organs.

UDC 616.366-002.43-085.24  
CORRELATION BETWEEN PROTEASE-INHIBITORY SYSTEM AND CONNECTIVE TISSUE STATE DISORDERS IN PATHOGENESIS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE PROGRESSING

O. S. Khukhlina

The state of protease-inhibitory system factors, collagen metabolism markers and contents of the liver connective tissue carbohydrate-protein components in blood were studied in 150 patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease. The correlation between studied parameters and their role in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease progressing were proved.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus type 2, connective tissue, protease-inhibitory system, liver fibrosis.

UDC 617.735-007.281-06-072.1  
THE COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE RESULTS OF VITREOUS SURGERY OF RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT, COMPLICATED BY SEVERE STAGES OF PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY WITH THE USE OF DIFFERENT METHODS OF EYE FUNDUS VISUALIZATION

O. O. Putienko

It was shown, that operations which were fulfilled with a standard set of contact lenses lead to more often development of complications and lower anatomical results. The use of method of visualization, which based on neutralization of refractive power of cornea due to introduction of air bubble into anterior chamber, allows receiving better results. This method is more convenient in cases of aphakia. The best results were received with the use of non-contact wide angle viewing system BIOM-3.

**Key words:** rhegmatogenous retinal detachment, vitreous surgery, methods of visualization.

UDC 618.12-089.86  
THE COMPARATIVE ANALYSIS OF DYNAMICS OF SEROUS CONTENTS OF LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN THE WOMEN OPERATED FOR TUBO-PERITONEAL INFERTILITY

M. O. Chebotaryova

The women, operated for TPI at the age from 20 to 40 years were examined. They were clinically divided into 2 groups. The 1st group (50 patients) were conducted the adhesion process prophylaxis by a common scheme. The 2nd group (48 women) adhesion process prophylaxis was conducted at a pathogenetic level according to the offered method. As a result of the conducted researches the insignificant changes in the dynamics of lipid peroxidation system indices were revealed in women using a common prophylaxis of adhesion process, whereas in the group of women in which a prophylaxis was conducted according to the the author's scheme the positive dynamic changes of the studied processes were marked.

**Key words:** tubo-peritoneal form of infertility, adhesion process, lipid peroxidation.

UDC 618.3-06+616.983+616.9-022  
THE PREVALENCE OF PAPILOMAVIRAL INFECTION IN PREGNANTS

V. F. Struk

Papillomaviral infection in pregnant is often observed and approximates 80 %. Besides, in the period of pregnancy papillomaviral infection often has a clear clinical course. Taking into account the prevalence of papillomaviral infection in the period of pregnancy and possibility of perinatal transmission of the virus and the correspondent diseases of the fetus and newborn examination of pregnant for papillomavirus is considered to be reasonable.

**Key words:** papillomaviral infection, papillomavirus, pregnancy.

UDC 616-002.182-036.865  
THE DYNAMICS OF PRIMARY DISABLEMENT ON SARCOIDOSIS IN BELARUS

G. L. Borodina

Analysis of structure and dynamics of primary disablement because of sarcoidosis in Belarus from 1991 to 2004 after the using current diagnostic procedures and management was carried out. The primary disablement because of sarcoidosis was keeping stable during the last decade and only since 1995 it has tended to decrease. Among all the initially registrated invalids in the period of 1991–2004, 63.5 % of invalids were recognized within first 6 years. Women (60.7 %) and townspeople (70.2 %) prevail, which corresponds to the sarcoidosis morbidity structure. They say that the main reason of disablement is progressing respiratory failure, it causes a steady disability and low rehabilitation rate.

**Key words:** sarcoidosis, invalids, primary disablement.

UDC 616.62:62-616.85  
FUNCTIONAL ABNORMALITY OF THE URINARY BLADDER AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE EPITHELIAL LAYER IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC CYSTITIS

E. M. Ukhal

Functional abnormality of the urinary bladder and morphological changes of the epithelial layer were studied in 48 women at the age of from 22 to 54 years with chronic cystitis, steady disuria and chronic pelvic pain syndrome. On the basis of the conducted researches it is confirmed, that the chronic inflammatory process of the urinary bladder is the starting factor of pathological changes of a circulation in the detrusor and morphological infringements of the epithelial layer with planocellular metaplasia development (38.4 % of the patients), focal atrophy of the mucosa (55 %) and focal leucokeratosis (16.6 %), which leads to the urine bladder accumulating and excretory function disorders.

**Key words:** chronic cystitis, the urinary bladder, bladder-urethral segment, disorders.



УДК 618.146-006(477)  
РАК ШЕЙКИ МАТКИ В УКРАИНЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

В. В. Степула, О. В. Лукьянчук, А. И. Рыбин  
Рассматриваются основные аспекты эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики и лечения пациенток с раком шейки матки. Проведен сравнительный анализ заболеваемости данной патологией в Украине и других странах мира. На основании последних данных отечественной и зарубежной литературы, а также собственного опыта авторами показаны различные лечебные подходы к ведению больных с раком шейки матки в зависимости от стадии заболевания.

**Ключевые слова:** рак, шейка матки, эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика.

UDC 618.146-006(477)  
CERVICAL CANCER IN UKRAINE: PROBLEMS AND SOLUTIONS

V. V. Stepula, O. V. Lukyanchuck, A. I. Rybin  
The basic questions cervical cancer epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment are considered in the article. Comparative analysis of the given pathology morbidity in Ukraine and another regions of the world was carried out. The various medical approaches to patients with the cervical cancer management were shown depending on the stage of the disease on the grounds of the latest data of home and foreign literature, and also of the own experience.

**Key words:** cancer, cervix, epidemiology, diagnosis, treatment, prophylaxis.

## 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 всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Повновлений 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 (90) 2004



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
2 (90) 2005



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
3 (90) 2005



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
4 (90) 2005

