

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (109) 2008



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,
Л. С. Годлевський, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, А. І. Даниленко,
В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко,
М. М. Надворний, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова
(*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Тро-
химчук, П. М. Чуєв, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ),
Т. А. Бухтіарова (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччи-
на), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дні-
пропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Кос-
тюк (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), Марія Паола Ландіні
(Італія), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Моска-
ленко (Київ), С. Б. Середенін (Москва), С. Трахтенберг (США),
М. Цегельський (США)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (109) 2008

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24
(048) 728-54-58
(048) 723-29-63
(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
В. М. Попов
А. В. Попов
О. А. Шамшуріна

Фото на обкладинці —
В. М. Попов

На фото:
Осінній пейзаж

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 21.10.2008.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 300. Зам. 1151.

Видано і надруковано
Одеським державним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ



Теорія та експеримент

СТРЕС-ІНДУКОВАНІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ НЕЙРОНІВ СУПРАХІАЗМАТИЧНИХ ЯДЕР ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ Р. Є. Булик	4
ВПЛИВ ОДНОРАЗОВОГО R-ОПРОМІНЕННЯ НА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ Є. М. Горбань, М. В. Осипов, Н. В. Топольнікова	6
ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ О. А. Ковалишин, В. Й. Кресюн, М. С. Регада	10
ВПЛИВ ЕКСТРАКТІВ ЦИТРУСОВИХ НА ЗАПАЛЬНИЙ ПРОЦЕС У ПАРОДОНТІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. П. Двудіт	12
ЗНЕБОЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ БРОМКРИПТИНУ В КОМБІНАЦІЇ З НЕНАРКОТИЧНИМИ АНАЛГЕТИКАМИ О. В. Макаренко	14
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГЕМО- І ПРОТЕЇНОГРАМ ТВАРИН ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМИ АСЕПТИЧНИМИ ДЕРМАТОМНИМИ РАНАМИ ТА ЛІКУВАННЯМ ЇХ МАЗЕВОЮ ФОРМОЮ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ Й ZN-КАРНОЗИНУ Р. З. Огоновський	17
АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ПРООКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМИ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИМИ УРАЖЕННЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ Л. А. Пономаренко, О. А. Лихолат, О. А. Пономаренко	22



Одеса
Одеський медуніверситет
2008



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ІМПЛАНТАТІВ У ЛІКУВАННІ ЗМОДЕЛЬОВАНИХ ГРИЖ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ І. В. Шкварковський	25
ІНФОРМАТИВНІСТЬ ГЕНОТИПУВАННЯ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ В. Й. Кресюн, К. О. Антоненко	27
ВПЛИВ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ КОМПЛЕКСУ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА Л. Г. Засипка	31
ЕНЕРГОТРОПНИЙ ЕФЕКТ ПРЕПАРАТУ КВЕРЦЕТИНУ НА ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР В ЕКСПЕРИМЕНТІ Ф. І. Костев, Р. В. Савчук	33



Клінічна практика

ЕХОКАРДІОГРАФІЧНА ДІАГНОСТИКА АТРЕЗІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ З ДЕФЕКТОМ МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ В. М. Бешляга, Р. Й. Лекан	36
ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ А. І. Гоженко, О. П. Горобець, Л. В. Клеменко, О. К. Лобанов	39
ЛАПАРОСКОПІЧНІ ОПЕРАЦІЇ В ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ В. В. Грубнік, В. В. Ільшанко, А. В. Малиновський, О. В. Медведєв	43
ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЯХ О. О. Гунаєва-Кручина	48
ГІПЕРТЕНЗИВНИЙ ТИП ОРТОСТАТИЧНОЇ РЕАКЦІЇ СИСТОЛІЧНОГО І ДІАСТОЛІЧНОГО ТИСКУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ А. Ю. Єгорова, М. І. Яблчанський	50
ГЕМОДИНАМІЧНІ ЗМІНИ В СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» У ВАГІТНИХ ІЗ МІОМОЮ МАТКИ О. Л. Карякіна	53
ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ БАЗИСНОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ТИПАМИ АЦЕТИЛЮВАННЯ С. І. Прунчак, І. Ф. Прунчак	57
ВПЛИВ ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ «ЛІЗОМУКОЇДУ» І ГЕЛЮ «ШАВЛІЄВОГО» НА СТУПІНЬ ДИСБАКТЕРІОЗУ Й АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ ІНДЕКС ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ПЕРЕПРОТЕЗУВАННІ СУЦІЛЬНОЛИТИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ М. В. Розуменко	60
ОСОБЛИВІСТЬ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ (ЗА ДАНИМИ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ) Ю. П. Харченко, І. В. Юрченко, С. В. Кашинцев, С. Я. Лаврюкова, Л. С. Котлік, Н. П. Ісакова	62
СТАН ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ТЯЖКОЮ ДИХАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ Ю. Б. Яценко, О. Г. Буряк	64





Новітні методи і технології

АПРОБУВАННЯ НОВИХ МЕТОДІВ ПОЗАМОДЕЛЬНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ПРОФІЛЮ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН В. В. Годован, О. В. Жук, В. Г. Зіньковський, В. Й. Кресюн.....	67
---	----



Огляди

ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ В. Г. Дубініна, Н. Г. Кузева	70
--	----



Ювілеї

АКАДЕМИК ФИЛИПП НИКОЛАЕВИЧ СЕРКОВ Н. В. Община	76
---	----



Пам'ять

ПАМ'ЯТИ ПЕТРА НИКОЛАЕВИЧА ЧУЕВА	81
---------------------------------------	----



Реферати

83

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.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 1 від 01.09. 2008 р.

© Одеський медичний журнал, 2008





УДК 591.185.6

Р. Є. Булик

СТРЕС-ІНДУКОВАНІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ НЕЙРОНІВ СУПРАХІАЗМАТИЧНИХ ЯДЕР ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Найістотнішим явищем для біологічних систем є зміна дня і ночі, світла і темряви. Головний водій ритму, так званий біологічний годинник, знаходиться в супрахіазматичному ядрі (СХЯ) гіпоталамуса і координує цілодобові (циркадіанні) ритми в організмі [6]. Синхронізується СХЯ відповідно до зовнішнього циклу світло/темрява, здебільшого під впливом світла на сітківку [1]. Через ретино-гіпоталамічний тракт СХЯ одержують інформацію про зовнішню освітленість і, у подальшому, залучають шишкоподібну залозу [6]. Впродовж останніх років накопичується все більше даних щодо ролі цієї залози як основного ендокринного посередника, що інтегрує різні екзогенні й ендогенні сигнали, трансформуючи їх у гормональну відповідь [8]. Гуморальним агентом, який забезпечує адаптацію ендогенних біоритмів до постійно мінливих умов навколишнього середовища, є епіфізарний мелатонін [5]. Цей індол доносить регуляторні сигнали до органів і тканин. У свою чергу, характер відповіді залежить не тільки від його рівня у крові, але й тривалості нічної сек-

реції, яка регулюється із СХЯ [3; 4]. Мелатонін також здійснює зворотний зв'язок через власні рецептори в СХЯ [2; 7].

Незважаючи на підвищену цікавість науковців до вивчення ритмічної діяльності біологічних органів і систем, багато питань щодо морфофункціональної характеристики структур головного мозку, причетних до формування біологічних ритмів, залишаються нез'ясованими.

Мета дослідження полягала у з'ясуванні впливу світлового стресу на морфофункціональний стан супрахіазматичних ядер гіпоталамуса щурів.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на 40 статевозрілих самцях білих щурів масою 0,15–0,18 кг. Тварини 1-ї серії (інтактні) перебували 7 діб за умов звичайного світлового режиму (світло з 08.00 до 20.00, освітленість люмінесцентними лампами на рівні кліток 500 Лк). Щурів 2-ї серії утримували в умовах постійного освітлення (моделювання гіпофункції шишкоподібної залози) протягом 7 діб.

Після закінчення 7-денного експерименту наступного дня о 14.00 і 02.00 тварин виводили

з експерименту шляхом одномоментної декапітації під етміналовим наркозом (40,0 мг/кг внутрішньочеревинно). Мозок тварин негайно вилучали і поміщали у 10,0%-й розчин формаліну в 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,2) на 20 год при кімнатній температурі. Після стандартної процедури зневоднення і просочення хлороформом і парафіном мозок заливали в парфін. Всі етапи експерименту проведено з дотриманням основних вимог Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до тварин (Страсбург, 1986).

Для вивчення морфометричних і денситометричних характеристик нейронів гіпоталамуса гістологічні зрізи завтовшки 7 мкм депарафінували в ксилолі, проводили регідратацію в низхідних концентраціях етанолу (100, 96, 70 %), тричі відмивали у дистильованій воді та впродовж 48 год забарвлювали за методом Ейнарсона в розчині галоціанін-хромових галунів, що дозволяє виявляти нуклеїнові кислоти (здебільшого РНК) у нейронах.

Морфометричний і денситометричний аналіз нейронів гіпоталамуса та кількісний аналіз вмісту в них РНК проводили на



комп'ютерній системі цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) у видимому спектрі. Інтерактивно визначалися межі тіла нейрона, його ядра і ядерця, а потім автоматично реєструвалися площа виділених об'єктів, концентрація і вміст РНК у них.

Для виявлення вірогідності відмінностей результатів досліджень в інтактних і дослідних групах тварин визначали коефіцієнт Стьюдента. Вірогідними вважали значення, для яких $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення морфометричних характеристик нейронів СХЯ гіпоталамуса виявило добову динаміку показників. За стандартного світлового режиму у щурів реєструється добовий ритм морфофункціональної активності нейронів СХЯ з максимумом активності в нічний час (до 02.00).

Відомо, що серед зовнішніх геофізичних факторів найвагоміший вплив на роботу циркадіанного пейсмейкера здійснює освітленість. При утримуванні тварин в умовах постійного освітлення о 14.00 площа нейрона СХЯ вірогідно менша щодо аналогічних величин в інтактних щурів — на $(21,2 \pm 3,1) \%$ (табл. 1). Це здебільшого зумовлено зменшенням розмірів його ядра на $(14,1 \pm 1,0) \%$ ($r=0,85$). Зміни розмірів ядра викликані зменшенням площі ядерця нейрона ($r=0,98$), яка становила $(3,750 \pm 0,091) \text{ мкм}^2$ і була меншою, ніж в інтактних щурів, на $(14,1 \pm 1,3) \%$. Привертало увагу і підвищення в інтактних тварин ядерно-цитоплазматичного співвідношення (ЯЦС) на $(24,60 \pm 2,89) \%$, яке становило $(1,670 \pm 0,040)$ од. Це спричинено зміщенням параметра у бік вірогідного збільшення питомого об'єму ядра на $(9,10 \pm 1,03) \%$. Водночас питомий об'єм цитоплазми вірогідно зменшувався на $(12,20 \pm 1,83) \%$ і перебував у межах $(37,50 \pm$

$\pm 1,10) \%$ щодо об'єму досліджуваного нейрона.

Світловий стрес призвів о 14.00 до вірогідного збільшення концентрації РНК в ядрі на $(5,8 \pm 0,7) \%$ та ядерці — на $(7,1 \pm 0,9) \%$, а в цитоплазмі кількість РНК залишилася на рівні, близькому до показників у інтактних тварин (табл. 2).

Утримування тварин у гіперліюмінізованих умовах викликало більш виражені зміни морфофункціонального стану нейронів СХЯ гіпоталамуса о 02.00, ніж о 14.00. Так, площа нейрона становила $(31,040 \pm 0,319) \text{ мкм}^2$ і

була меншою за аналогічну в інтактних тварин. Вказані зміни супроводжувалися зменшенням площі ядра на $(31,26 \pm 3,09) \%$ ($r=0,78$) і цитоплазми — на $(39,91 \pm 4,11) \%$ ($r=0,84$). Крім того, привертало увагу істотне порушення добового ритму морфофункціональної активності нейронів СХЯ. Більшу їх активність, на відміну від тварин, які перебували за звичайного освітлення, реєстрували у денний період спостереження (див. табл. 1).

О 02.00 ЯЦС нейрона СХЯ перевищувало таке в інтактних

Таблиця 1

Морфометричні зміни нейронів супрахіазматичного ядра гіпоталамуса у щурів, спричинені світловим стресом, мкм^2 , $\bar{x} \pm S_x$

Серії експериментальних тварин	Нейрон	Ядро нейрона	Ядерце нейрона	Цитоплазма нейрона	
1. Інтактні	14.00	$43,750 \pm 0,550$	$25,080 \pm 0,392$	$4,370 \pm 0,068$	$18,680 \pm 0,332$
	02.00	$47,150 \pm 1,247$ $p_1=0,032$	$29,880 \pm 0,886$ $p_1<0,001$	$5,530 \pm 0,234$ $p_1<0,001$	$17,490 \pm 0,650$ $p_1=0,134$
2. Постійне освітлення	14.00	$34,460 \pm 0,632$ $p<0,001$	$21,550 \pm 0,520$ $p<0,001$	$3,750 \pm 0,091$ $p<0,001$	$12,940 \pm 0,379$ $p<0,001$
	02.00	$31,040 \pm 0,319$ $p<0,001$ $p_1<0,001$	$20,540 \pm 0,255$ $p<0,001$	$3,580 \pm 0,045$ $p<0,001$	$10,510 \pm 0,189$ $p<0,001$ $p_1<0,001$

Примітка. У табл. 1 і 2: p — вірогідні зміни щодо параметрів тварин, які перебували в умовах стандартного фотоперіоду того ж часового інтервалу; p_1 — вірогідність різниці щодо параметрів тварин попереднього часового інтервалу в межах серії. У кожній серії по 20 тварин.

Таблиця 2

Добові коливання концентрації РНК у нейронах супрахіазматичного ядра гіпоталамуса у щурів при дії постійного освітлення, о. о. щ., $\bar{x} \pm S_x$

Серії експериментальних тварин	Ядро	Ядерце	Цитоплазма	
1. Інтактні	14.00	$0,2610 \pm 0,0028$	$0,3540 \pm 0,0039$	$0,1460 \pm 0,0016$
	02.00	$0,2800 \pm 0,0044$ $p_1<0,01$	$0,3840 \pm 0,0058$ $p_1<0,01$	$0,1480 \pm 0,0023$
2. Постійне освітлення	14.00	$0,2760 \pm 0,0045$ $p<0,05$	$0,3820 \pm 0,0062$ $p<0,01$	$0,1470 \pm 0,0024$
	02.00	$0,2750 \pm 0,0021$	$0,3800 \pm 0,0029$	$0,1470 \pm 0,0011$



тварин на $(14,040 \pm 1,017)$ % внаслідок зростання питомого об'єму ядра, який становив $(66,170 \pm 0,821)$ %, і зменшення питомого об'єму цитоплазми клітини.

Характеризуючи нічний етап експерименту, відзначимо зміщення вищої концентрації РНК у нейронах СХЯ з 14.00 на 02.00 щодо тварин, яких утримували за звичайного фотоперіоду. Нами виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією РНК в ядрі та площею ядра ($r=0,21$), концентрацією РНК у ядерці та площею ядерця ($r=0,22$), концентрацією РНК у цитоплазмі та площею останньої ($r=0,81$). У цьому добовому проміжку показники концентрації нуклеїнової кислоти вірогідно не відрізнялися від таких в інтактних тварин (див. табл. 2).

Порівняно з денним періодом (14.00), до 02.00 виявлено вірогідне зменшення на $(9,92 \pm 1,05)$ % площі тіла нейронів СХЯ, зумовлене зниженням площі цитоплазми клітин ($r=0,84$). Це стало причиною зростання в нічний період спо-

стереження ЯЦС у пейсмейкерних нейронах, яке становило $(1,950 \pm 0,024)$ % і було вірогідно більшим (на $(16,77 \pm 2,15)$ %), ніж удень.

Висновки

1. Тривалість фотоперіоду істотно впливає на фоторецепторні пейсмейкери СХЯ. Постійний світловий режим спричинює інверсію ритму морфофункціональної активності нейронів СХЯ, зміщуючи максимальні величини на денний проміжок.

2. Світловий стрес викликає вірогідне зменшення площі тіла нейрона СХЯ, його ядра, ядерця та цитоплазми у досліджуваних часових інтервалах. Водночас спостерігається збільшення ЯЦС, підвищення концентрації РНК в ядрі та ядерці нейрона СХЯ переднього гіпоталамуса щурів у денний період доби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Мелатонин : перспективы применения для профилактики рака и преждевременного старения / В. Н. Анисимов // Вестник восстановления медицины. — 2007. — № 1 (19). — С. 4-7.

2. Булик Р. Є. Циркадіанні зміни мелатонінових рецепторів 1А у супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса / Р. Є. Булик // Інтегр. антропологія. — 2007. — № 2. — С. 22-24.

3. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру pineальной железы у кроликов / Л. А. Бондаренко, Г. И. Губина-Вакулик, Н. Н. Сотник, А. Р. Геворкян // Проблемы эндокрин. патологии. — 2005. — № 4. — С. 38-45.

4. Заморский И. И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга / И. И. Заморский, В. П. Пишак // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 37-53.

5. Arendt J. Melatonin : characteristics, concerns, and prospects / J. Arendt // J. Biol. Rhythms. — 2005. — Vol. 20. — P. 291-303.

6. Green C. Circadian rhythms. Clocks on the brain / C. Green, M. Menaker // Science. — 2003. — Vol. 301, N 5631. — P. 319-320.

7. Melatonin receptors and their regulation : biochemical and structural mechanisms / Witt-Enderby P., Bennett J., Jarzynka M. et al. // Life Sci. — 2003. — Vol. 72, N 2. — P. 2183-2198.

8. Reiter R. J. Melatonin : clinical relevance / R. J. Reiter // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 17, N 2. — P. 273-285.

УДК 612.349.8.014.481:612.67

Є. М. Горбань, М. В. Осипов, Н. В. Топольнікова

ВПЛИВ ОДНОРАЗОВОГО R-ОПРОМІНЕННЯ НА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

Інститут геронтології АМН України, Київ

Нині накопичена велика кількість експериментальних даних і результатів клінічних спостережень, які свідчать про те, що вплив іонізуючого опромінення (ІО) призводить до розвитку інсулінорезистентності (ІР) [1]. Спостерігається зростання захворювання на цукровий діабет (ЦД) серед учасни-

ків ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і серед населення, що проживає на забрудненій радіонуклідами території. З кожним роком збільшується кількість хворих на ЦД і сьогодні в Україні вона вже становить 1 млн людей. Ризик захворювання на ЦД при старінні підвищується. Тому велике значення має дослі-

дження вікових змін ІР, зумовленої впливом ІО.

У розвитку проявів радіаційного стресу важливу роль відіграє система гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз (НЗ). У зниженні адаптаційних можливостей опроміненого організму має значення співвідношення рівнів антагоністично



діючих гормонів — глюкокортикоїдів та інсуліну (Інс), оскільки за напрямком дії на рівень глюкози в крові Інс є гіпоглікемічним гормоном, тимчасом як глюкокортикоїди характеризуються як гіперглікемічні фактори.

Вікові зміни нейрогуморальної регуляції функцій ендокринних залоз мають велике значення в механізмах старіння. Актуальним для даної роботи є те, що нині ще недостатньо вивчено механізми порушень регуляції ендокринних залоз під впливом ІО при старінні.

Мета роботи — дослідити зміни ІР організму щурів різного віку після одноразового впливу ІО, а саме: рівні Інс, глюкокортикоїдів і глікозильованого гемоглобіну в крові, толерантність організму до глюкози, реакцію організму на Інс та стан чутливості тканин до Інс за індексами НОМА та Matsuda.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на дорослих (6 міс) і старих (24 міс) щурах-самцях лінії Вістар. Тварин одноразово піддавали рентгенівському опроміненню (R-опроміненню) в сублетальній дозі 5 Гр, яка може призводити до розвитку гострої променевої хвороби. Опромінення здійснювалося за допомогою апарата «РУМ-17» за таких умов: напруга на трубці — 170 кВ; сила струму — 12 мА; фільтр — 0,5 мм Cu та 1,0 мм Al; фокусна відстань — 45 см; потужність дози — 8,33 сГр/с; час опромінення — 1 хв. Тварин брали у дослід через 1, 2, 3 і 30 діб після R-опромінення.

Концентрацію 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) у крові визначали флюориметричним методом [2], використовуючи за стандарт кристалічний кортикостерон фірми Serva (Німеччина).

При дослідженні особливостей радіаційно-обумовлених змін толерантності організму до глюкози була застосована стандартна проба з цукровим навантаженням. З цією метою ви-

значали рівень глюкози у крові перед проведенням цукрового навантаження — внутрішньочеревинного введення розчину глюкози з розрахунку 2,5 г/кг маси тіла — і через 15 та 45 хв після введення глюкози [3].

Для дослідження особливостей радіаційно-обумовлених змін реакцій організму на Інс визначали рівень глюкози (ферментативним методом) у крові перед внутрішньочеревинним введенням розчину Інс із розрахунку 1 ОД/кг маси тіла тварини і через 15 та 30 хв після введення Інс [4].

Рівень Інс у крові визначали радіоімунологічним методом [2].

Для оцінки стану чутливості тканин до Інс були використані такі розрахункові показники:

$$\text{індекс НОМА} = \frac{I \cdot G}{22,5},$$

де I — рівень Інс натще; G — рівень глюкози крові натще. Що вищий індекс НОМА, то нижчою є чутливість тканин до Інс [5];

формула Matsuda:

$$\frac{10\,000}{\sqrt{I_0 \cdot G_0 \cdot I_{\text{сер}} \cdot G_{\text{сер}}}},$$

де I_0 і G_0 — рівні Інс та глюкози натще відповідно; $I_{\text{сер}}$ і $G_{\text{сер}}$ — середнє значення рівнів Інс і глюкози під час проведення глюкозотолерантного тесту [6].

Рівень глікозильованого гемоглобіну (Hb A_{1c}) визначали колориметричним методом з використанням 0,5 М тіобарбітурової, 40 % трихлороцтової та 0,3 Н щавлевої кислот за допомогою набору «Діабет-тест».

Статистична обробка результатів досліджень проведена із застосуванням стандартних методів [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Через 2 доби після одноразового R-опромінення дорослих щурів у дозі 5 Гр спостерігало-

ся вірогідне підвищення рівня 11-ОКС у плазмі крові порівняно з контролем на 44,5 %: концентрація 11-ОКС у плазмі крові тварин контрольної групи становила (353±5) нмоль/л, а в групі опромінених тварин — (510±60) нмоль/л (P<0,05).

При дослідженні впливу одноразового R-опромінення старих щурів у дозі 5 Гр не було виявлено вірогідної різниці між концентрацією 11-ОКС у плазмі крові порівняно з контролем через 2 доби після опромінення: концентрація 11-ОКС у плазмі крові щурів контрольної групи становила (353±9) нмоль/л, а у групі опромінених старих тварин (337±23) нмоль/л (P>0,05). Це може пояснюватися тим, що у старих тварин реакція кори НЗ на опромінення розвивається повільніше, ніж у дорослих, опромінених у тій же дозі. Так, показано, що при опроміненні старих щурів у діапазоні доз 3–10 Гр спостерігається більш повільний розвиток реакції кори НЗ [8].

Через 2 доби після одноразового R-опромінення дорослих щурів у зазначеній дозі спостерігалось вірогідне підвищення рівня Інс у плазмі крові порівняно з контролем на 37,9 %: концентрація Інс у плазмі крові тварин контрольної групи становила (554±79) нмоль/л, а в групі опромінених тварин (764±32) нмоль/л (P<0,05).

Таким чином, одночасно з підвищенням рівня 11-ОКС у крові спостерігалось підвищення рівня Інс. За направленістю дії на концентрацію глюкози у крові Інс є гіпоглікемічним гормоном (гормоном «спокою і насичення», тимчасом як глюкокортикоїди, соматотропін, глюкагон і адреналін характеризуються як гіперглікемічні гормони (гормони «стресу і голодування»).

У дослідах на мишах, щурах, собаках, підданих загальному летальному R-опроміненню в діапазоні поглинутих доз від 9 до 15 Гр [9], показано, що у перші години після опромінення кон-



центрація імунореактивного Інс у крові підвищувалася слідом за гіперкортизолемією; у подальшому, з першої доби і до загибелі тварин, відбувалося зниження рівня Інс на фоні стійкого підвищення в крові рівня глюкокортикоїдів. Співвідношення рівнів антагоністично діючих гормонів глюкокортикоїдів та Інс, яке характеризує вираженість функціонального напруження організму, стан катаболічних й анаболічних процесів, неухильно підвищувалось і було тим вищим, що раніше гинула тварина.

У старих опромінених тварин не виявлено вірогідних змін рівня Інс порівняно з контролем. Концентрація 11-ОКС у плазмі крові старих щурів контрольної групи становила (692 ± 22) нмоль/л, а в групі опромінених тварин (640 ± 93) нмоль/л ($P > 0,05$).

Результати наших досліджень засвідчили, що рівні глюкози в крові дорослих і старих щурів через 1 і 3 доби після R-

опромінення в дозі 5 Гр не відрізнялися від таких у контрольній групі (табл. 1).

Можна припустити, що стабілізація рівня глюкози в крові досягається завдяки додатковій стимуляції секреції Інс, що компенсує гіперглікемічну дію підвищеної концентрації глюкокортикоїдів. Підвищення рівнів гормонів, які є за направленістю дії на вуглеводний обмін гіперглікемічними, можна пояснити пристосувальною реакцією організму, яка запобігає ушкодуючому впливу ІО й інших негативних факторів, посилюючи захисні та відновлювальні процеси. Разом із тим, тривалий напружений стан гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової залозної системи не можна однозначно розглядати як позитивне явище, оскільки насамкінець воно обумовлює зміни активності інших систем організму [10]. У даному випадку постійна додаткова стимуляція інсулярного апарату прогностично несприятлива, зважаючи

на можливість його виснаження і наступного виникнення інсулінової недостатності.

При одноразовому опроміненні у дозі 5 Гр відбувалося вірогідне зниження толерантності до глюкози організму дорослих щурів на першу і другу добу після опромінення, а у старих щурів — на третю добу (див. табл. 1). Зниження толерантності організму до глюкози в більш пізні терміни після впливу ІО у старих тварин порівняно з молодими, можливо, пояснюється тим, що при старінні, як було зазначено вище, більш повільно розвивається реакція кори НЗ на одноразову дію ІО.

Досліджували реакцію дорослих і старих щурів на внутрішньочеревинне введення Інс через 3 доби після R-опромінення у зазначеній дозі. У контрольній групі дорослих щурів виявлено зниження рівня глюкози в крові через 30 хв після введення Інс на 27,1 % (табл. 2). Рівень глюкози в крові старих щу-

Таблиця 1

Рівні глюкози в крові дорослих і старих опромінених щурів після цукрового навантаження, мкмоль/л

Групи тварин	Базальний рівень		Після введення глюкози				Різниця через 15 і 45 хв	
			через 15 хв		через 45 хв			
	дорослі	старі	дорослі	старі	дорослі	старі	дорослі	старі
Контроль	$3,33 \pm 0,33$	$3,44 \pm 0,34$	$5,62 \pm 0,34$	$5,50 \pm 0,46$	$5,01 \pm 0,55$	$4,70 \pm 0,22$	$0,61 \pm 0,32$	$1,13 \pm 0,41$
Через 1 добу після опромінення	$3,33 \pm 0,33$	$3,40 \pm 0,35$	$5,78 \pm 0,98$	$4,70 \pm 0,49$	$8,16 \pm 0,63$	$3,70 \pm 0,35$	$-2,38 \pm 0,34$	$0,97 \pm 0,54$
Через 3 доби після опромінення	$3,33 \pm 0,33$	$3,00 \pm 0,30$	$3,19 \pm 1,10$	$4,33 \pm 1,03$	$3,87 \pm 0,90$	$4,67 \pm 1,13$	$0,60 \pm 0,57$	$-0,685 \pm 0,350$

Примітка. Відмінність порівняно з контролем $P > 0,05$.

Таблиця 2

Рівні глюкози в крові дорослих і старих опромінених щурів після внутрішньочеревинного введення інсуліну, мкмоль/л

Групи тварин	Базальний рівень		Після введення інсуліну			
			через 15 хв		через 30 хв	
	дорослі	старі	дорослі	старі	дорослі	старі
Контроль	$2,66 \pm 0,18$	$2,40 \pm 0,34$	$2,51 \pm 0,11^*$ $P > 0,05$	$2,45 \pm 0,44^*$ $P > 0,05$	$1,94 \pm 0,13^*$ $P < 0,05$	$1,50 \pm 0,07^*$ $P < 0,05$
Через 3 доби після опромінення	$2,19 \pm 0,17$	$2,17 \pm 0,25^*$	$2,44 \pm 0,10^*$	$2,27 \pm 0,15^*$	$2,48 \pm 0,20^*$	$2,70 \pm 0,78^*$

Примітка. * — відмінність порівняно з базальним рівнем, $P > 0,05$.



рів через 30 хв після введення Інс знизився на 37,5 % порівняно з вихідним рівнем, тобто не виявлено вікових змін реакції організму на введення Інс. Через 3 доби після R-опромінення у дорослих і старих щурів не спостерігалось вірогідних змін рівня глюкози в крові на введення Інс порівняно з вихідним рівнем, тобто реакція на дію Інс в опроміненних тварин обох вікових груп була знижена.

Існують прямі й непрямі методи оцінки дії Інс *in vivo*. Непрямі методи (ендогенні) спрямовані на оцінку ефективності дії ендогенного Інс. До них, наприклад, належить глюкозотолерантний тест. Чимало дослідників вивчали розрахункові індекси оцінки ІР, які були б достатньо простими для застосування і потребували б мінімальних затрат. Зокрема, до таких показників належать розрахункові індекси НОМА і Matsuda.

Наше дослідження засвідчило, що через 3 доби після впливу R-опромінення в дозі 5 Гр індекс НОМА підвищувався у дорослих і старих щурів на 63,3 і 73,6 % відповідно (табл. 3), що свідчить про збільшення ІР в опроміненних тварин. Вважається, що індекс НОМА більш інформативний при оцінці ІР за наявності порушень вуглеводного обміну.

Нами розраховувався також індекс Matsuda, оскільки доведена висока кореляція даного показника із «золотим стандартом» оцінки стану ІР. Розрахунки засвідчили, що через 3 доби після впливу R-опромінення в зазначеній дозі індекс Matsuda

знижувався як у дорослих, так і у старих щурів на 45,6 та 43,7 % відповідно (див. табл. 3), що свідчить про зростання ІР в опроміненних тварин обох вікових груп.

Таким чином, наші дослідження показали, що в ранні терміни після впливу R-опромінення в сублетальній дозі відбувається підвищення ІР у дорослих і старих щурів, про що свідчило збільшення індексу НОМА і зниження індексу Matsuda.

Підвищення рівня глюкози в крові супроводжується неферментативним утворенням різних сполук глюкози з білками. Ацетоацетилювання, дегідрування, глікозилювання білків та інші реакції призводять до ушкодження їх структури та функцій.

Нами встановлено, що через 30 діб після R-опромінення рівень Hb A_{1c} у крові дорослих тварин підвищився порівняно з контролем на 11,6 %. Так, рівень Hb A_{1c} у крові щурів контрольної групи становив (7,50±0,31) мкмоль/л, а через 30 діб після R-опромінення — (8,37±0,18) мкмоль/л (P<0,05).

У старих опроміненних тварин вірогідних змін зазначеного показника не спостерігалось. Рівень Hb A_{1c} у крові тварин контрольної групи становив (8,27±0,19) мкмоль/л, а через 30 діб після R-опромінення — (8,40±0,18) мкмоль/л (P>0,05).

У старих тварин контрольної групи виявлена тенденція до підвищення рівня Hb A_{1c} порівняно з дорослими. Підвищення глікозилювання білків є однією з головних патогенетичних ланок у розвитку ангіопатій

і ЦД, оскільки глікозилювані білки втрачають свої функціональні здатності.

Неферментативне глікозилювання білків у багатьох випадках призводить до різкої зміни їх властивостей. Так, підданий неферментативному глікозилюванню гемоглобін Hb A_{1c} має більш високу спорідненість до кисню. Рівень Hb A_{1c} у крові хворих на ЦД становить до 8,5 % і вище (норма — близько 3 %; за іншими даними, 4,5–6,1 %). Виявлена пряма залежність між рівнем у крові Hb A_{1c} і ступенем вираженості діабетичних ангіопатій. Мембрани еритроцитів при неферментативному глікозилюванні білків втрачають свою еластичність, внаслідок чого еритроцит не може змінити форму при проходженні по кровоносному капіляру, діаметр якого менший за діаметр еритроцита. При цьому порушується мікроциркуляція і зменшується тривалість життя еритроцитів. Неферментативне глікозилювання білків інтими судин і стінок капілярів знижує їх еластичність, що призводить при ЦД до порушень кровообігу та діабетичних ангіопатій.

При нелікованому ЦД із високим рівнем глюкози спостерігається багато ознак прискороного старіння, таких як порушення загоєння ран, катаракта, ушкодження судин і капілярів, підвищений ризик розвитку раку.

Висновки

1. Через 2 доби після R-опромінення в дозі 5 Гр виявлено підвищення рівнів 11-ОКС та Інс тільки у крові дорослих щурів.

2. Внаслідок одноразового R-опромінення в зазначеній дозі відбувалося вірогідне зниження толерантності організму до глюкози у дорослих (1-ша–2-га доба) і старих (3-тя доба) щурів після опромінення. Зниження толерантності організму до глюкози у більш віддалені терміни після впливу ІО у старих тварин порівняно з дорос-

Таблиця 3

Індекси інсулінорезистентності дорослих і старих щурів після одноразового R-опромінення

Групи тварин	Індекс НОМА		Індекс Matsuda	
	дорослі	старі	дорослі	старі
Контроль	4,44±0,80	3,97±0,48	9,83±1,30	12,00±0,98
Через 3 доби після опромінення	7,25±0,90	6,89±1,14	5,35±0,65	6,76±1,00

Примітка. Відмінність порівняно з контролем, P<0,05.



лими, можливо, пояснюється тим, що при старінні повільніше розвивається реакція кори НЗ на одноразовий вплив ІО.

3. Як у дорослих, так і у старих щурів у ранні терміни (3 доби) після одноразового R-опромінення в сублетальній дозі (5 Гр) виявлено радіоіндуковане зниження реакції організму на Інс (інсуліновий тест).

4. У ранні терміни (3 доби) після одноразового R-опромінення в сублетальній дозі 5 Гр відбувається підвищення ІР організму дорослих і старих щурів, про що свідчить зростання індексу НОМА і зниження індексу Matsuda.

5. У віддалені терміни (30 діб) після одноразового R-опромінення в сублетальній дозі (5 Гр) виявлено підвищення рівня глі-

козильованого гемоглобіну в крові дорослих щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ионизирующая радиация и инсулинорезистентность* / Зуева Н. А., Коваленко А. Н., Ефимов А. С. и др. — К. : Здоров'я, 2004. — 198 с.

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

3. *Тищенко О. В. Дія розмелених плодів росторопші плямистої на функціональний стан печінки та підшлункової залози при радіаційному і токсичному ураженні* : дис. ... канд. мед. наук / О. В. Тищенко. — К., 2003. — 122 с.

4. *The sport insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp* / Akinokum A., Selby P., Ramajya K. et al. // *Diabet. Med.* — 1992. — Vol. 9, N 5. — P. 432-437.

5. *Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function*

from fasting plasma glucose and insulin concentration in man / Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // *Diabetology.* — 1985. — Vol. 28. — P. 412-419.

6. *Matsuda M. Insulin sensitivity obtained from oral glucose tolerance testing* / M. Matsuda, R. A. DeFronzo // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22. — P. 1462-1470.

7. *Лакін Г. Ф. Биометрия* / Г. Ф. Лакін. — М. : Высш. школа, 1980. — 293 с.

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

9. *Мизина Т. Ю. Соотношение уровней глюкокортикоидов и инсулина в крови облученных животных* / Т. Ю. Мизина // *Радиобиология.* — 1990. — Т. 30, № 4. — С. 487-490.

10. *Коваленко А. Н. Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС* / А. Н. Коваленко. — К. : Иван Федоров, 1998. — С. 92-99.

УДК 616.24-056.3-084.5

О. А. Ковалишин, В. Й. Кресюн, М. С. Регеда

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львівський медичний інститут,
Одеський державний медичний університет

Вступ

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) — захворювання бронхолегеневого апарату алергічного генезу, яке становить 2,3 % від усієї патології органів дихання.

Відомо з літератури, що з кожним роком збільшується кількість видів цього захворювання [5; 6].

Незважаючи на помітні успіхи, досягнуті в алергології, пульмонології та фармакології, проблема патогенезу, діагнос-

тики та лікування ЕАА залишається актуальною.

До кінця не вивченим є питання патофізіологічних механізмів розвитку цього захворювання. Недостатньо висвітлено функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у крові за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту (АА), особливо в ранні періоди формування захворювання.

Метою нашого дослідження було вивчення ранніх зрушень

прооксидантної (ПОС) і антиоксидантної систем (АОС) у крові морських свинок (самців) при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотриазоліном.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені на 72 морських свинках (самцях), масою тіла 0,20–0,24 кг. Тварин розподілили на шість груп.

Перша — інтактні морські свинки (12) — контроль, друга



Вплив тіотріазоліну на вміст у крові самців дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду при експериментальному алергічному альвеоліті, $M \pm m$, нмоль/мл (г), n=12

Форма досліджу	Тривалість АА, діб	ДК	МДА
Інтактні тварини (контроль)		3,4±0,1	4,1±0,1
Морські свинки з АА (до лікування)	14	3,1±0,1*	4,2±0,1*
	24	3,4±0,1*	3,7±0,1*
	34	5,9±0,4	6,1±0,2
	44	7,1±0,6	6,2±0,2
Тварини з ЕАА (після лікування тіотріазоліном)	44	4,0±0,1	4,5±0,1

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $P > 0,05$ порівняно з контролем.

Дія тіотріазоліну на активність СОД і каталази у крові самців при експериментальному алергічному альвеоліті, $M \pm m$, n=12

Форма досліджу	Тривалість АА, діб	СОД, ум. од./мл (г)	Каталаза, МО/мг (г)
Інтактні тварини (контроль)		61,7±3,1	17,2±4,6
Морські свинки з АА (до лікування)	14	61,8±3,1*	17,4±4,6*
	24	90,1±6,5	22,6±5,1
	34	100,7±7,1	26,5±5,7
	44	70,3±4,0	15,6±4,1
Тварини з ЕАА (після лікування тіотріазоліном)	44	103,3±7,2	23,0±5,2

— хворі тварини з експериментальним АА (12) на 14-ту добу захворювання (до лікування), третя — морські свинки (12) з АА на 24-ту добу захворювання (до лікування), четверта — тварини (12) з АА на 34-ту добу захворювання (до лікування), п'ята — морські свинки (12) з АА на 44-ту добу захворювання (до лікування), шоста — тварини (12) з АА на 44-ту добу захворювання (після лікування тіотріазоліном).

Експериментальний алергічний альвеоліт відтворювали за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова [3].

Вміст дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) у крові визначали за методом В. Б. Гаврилова і М. И. Мишкорудной [1], Э. Н. Коробейниковой [2], активність супероксиддисмутази (СОД) і каталази — методом R. F. Ried [7] і R. Holmes, C. Masters [6] у інтактних морських свинок і тварин, хворих на експериментальний АА в різні періоди формування захворювання до та після лікування.

Одержані цифрові результати опрацьовані статистичним методом із використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Експериментальні дослідження показали, що на 14-ту добу захворювання вміст продуктів ПОЛ й активність ферментів АОС у крові не зазнав вірогідних змін порівняно з контрольними величинами ($P < 0,05$). Пізніше, продовжуючи біохімічне дослідження крові на 24-ту добу АА, виявили, що рівні ДК і МДА знаходилися на рівні контролю, водночас зростала активність каталази і СОД відповідно на 31,4 і 46 % ($P > 0,05$) (табл. 1, 2).

У четвертій групі тварин (34-та доба захворювання) спостерігались однонаправлені зміни в крові при експериментальному АА. Вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС у

крові зростала порівняно з першою групою морських свинок. Так, рівень ДК і МДА, СОД і каталази підвищувався відповідно на 73,5; 49,0; 63,2 і 54,1 % ($P < 0,05$), що свідчить про активізацію процесів пероксидного окиснення ліпідів і ферментативну активність антиоксидантної системи.

Згодом, на 44-ту добу захворювання (до лікування), виявлено подальше активне зростання продуктів пероксидації ліпідів у крові — ДК на 109,0 % і МДА на 51,2 % ($P < 0,05$) та показників АОС — СОД на 14 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем. У цій групі тварин протилежних змін набула активність каталази, яка виявилася незначно зниженою — на 9,3 % ($P < 0,05$) (див. табл. 2).

Застосування препарату тіотріазоліну внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг маси тіла тва-

рин упродовж 10 днів привело до суттєвого зниження ДК на 44,0 % і МДА на 27,4 % ($P < 0,05$) і зростання СОД і каталази в крові відповідно на 47,0 і 47,3 % ($P < 0,05$) порівняно з групою тварин (на 44-й день захворювання до лікування), які не піддавалися впливу цього фармакологічного засобу (див. табл. 1, 2).

Таким чином, проведені експериментальні дослідження показали, що препарат тіотріазолін має коригуючий вплив на процеси пероксидації ліпідів та активність ферментативної ланки антиоксидантної системи за умов розвитку алергічного альвеоліту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ише-



мической болезни сердца. — К. : Здоров'я, 1989. — С. 170-171.

2. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 8-10.

3. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при

хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кириллов // Архив патологии. — 1985. — № 10. — С. 54-61.

4. Регеда М. С. Экзогенный аллергический альвеолит : монография / М. С. Регеда, Р. Ю. Грицко, Л. А. Любінець. — Львів : Сполом, 2007. — 200 с.

5. Регеда М. С. Клінічна алергологія / М. С. Регеда, В. Й. Кресюн, Я. М.

Федорів. — Львів : Сполом, 2004. — 210 с.

6. Holmes R. Epigenetic interconversion of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS LETT. — 1970. — Vol. 11, N 1. — P. 45-48.

7. Fried R. Enzymatik and non-enzymatic assay of super oxide dismutase / R. Fried // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, N 5. — P. 657-660.

УДК 616.311.2-002:616.314-002:612.014.46

А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. П. Двудліт*

ВПЛИВ ЕКСТРАКТІВ ЦИТРУСОВИХ НА ЗАПАЛЬНИЙ ПРОЦЕС У ПАРОДОНТІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ

Державна установа «Інститут стоматології АМН України», Одеса,

*Державна установа «Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького», Львів

Вступ

Пародонтит є одним з найбільш поширених захворювань, на нього хворіє понад 80 % дорослого населення. Незважаючи на велику кількість досліджень, виконаних із метою профілактики та лікування пародонтиту, ця проблема залишається надзвичайно актуальною не тільки для вітчизняної, але і для світової стоматології [1–3].

Відомо, що на розвиток пародонтиту суттєво впливає характер харчування [4], зокрема наявність у складі їжі біологічно активних речовин, так званих пародонтопротекторів [5].

Серед пародонтопротекторів найбільший інтерес викликають біофлаваноїди, або Р-вітаміноактивні сполуки [6]. Уже виконана значна кількість робіт, у яких показана лікувально-профілактична дія при пародонтиті в експерименті та клініці кверцетину, ізофлавононів, інших біофлаваноїдів [7–9]. Однак ми не знайшли повідомлень про пародонтопротекторну ак-

тивність біофлаваноїдів цитрусових.

Як відомо, лікувальні властивості цитрусових давно використовуються в народній медицині [10]. Відомо також, що шкірка цитрусових (апельсину, мандарину, грейпфруту) містить чималу кількість біофлаваноїдів, зокрема гесперетину і нарингеніну, які належать до групи флаванонів [6; 11].

Метою нашої роботи стало вивчення впливу екстрактів із цитрусових на стан запального процесу в пародонті щурів за умов відтворення перекисного пародонтиту.

Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано 70 щурів лінії Вістар стадного розведення обох статей у віці один місяць, живою масою (56±6) г. Експериментальний перекисний пародонтит відтворювали додаванням у корм перекисної соняшникової олії з розрахунку 10 мл/кг корму [12]. Екстракти цитрусових готували шляхом настоювання сухих по-

дрібнених шкірок апельсину, мандарину або грейпфруту на 50%-му водному етанолі при співвідношенні (м/о) 1 : 10 протягом 3 діб при температурі +20–23 °С.

Ротову порожнину щурів зрошували 2 мл розведеного у 20 разів відповідного екстракту щодня протягом 2 і 4 тиж. із першого дня введення в організм перекисної олії.

Після евтаназії щурів, яку здійснювали під тіопенталовим наркозом через 2 і 4 тиж. досліду, виділяли ясна і заморожували при -30 °С для зберігання. Гомогенати на 0,9 % NaCl готували з розрахунку 20 мг/мл. У надосадовій рідині гомогенату ясен визначали маркери запалення: вміст малонового діальдегіду (МДА) [13], загальну протеолітичну активність (ЗПА) [14], активність кислої фосфатази (КФ) [15] та концентрацію розчинних білків [16].

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці наведено результати визначення маркерів запа-



Вплив екстрактів цитрусових на деякі маркери запалення в яснах щурів при пародонтиті

Групи	МДА, ммоль/кг		КФ, мк-кат/кг		ЗПА, нкат/кг		Розчинний білок, г/кг	
	2 тиж.	4 тиж.	2 тиж.	4 тиж.	2 тиж.	4 тиж.	2 тиж.	4 тиж.
I Контроль	25,9±3,0	—	16,0±0,8	—	102,2±11,2	—	38,0±1,3	—
II Пародонтит	38,2±3,8 P<0,05	35,9±3,2 P<0,05	31,1±3,1 P<0,01	27,8±0,4 P<0,001	157,0±14,4 P<0,05	170,2±18,8 P<0,05	49,9±2,3 P<0,01	48,1±2,8 P<0,02
III Пародонтит + + екстракт апельсиновий	26,4±2,8 P>0,5 P ₁ <0,05	27,2±3,5 P>0,5 P ₁ >0,05	21,5±0,8 P<0,02 P ₁ <0,05	25,1±0,4 P<0,001 P ₁ <0,001	107,9±7,4 P>0,5 P ₁ <0,05	143,8±16,3 P>0,05 P ₁ >0,1	37,9±1,6 P>0,9 P ₁ <0,001	44,6±1,4 P<0,02 P ₁ >0,1
IV Пародонтит + + екстракт мандариновий	29,7±3,4 P>0,1 P ₁ >0,05	21,8±2,2 P>0,05 P ₁ <0,05	19,4±1,2 P<0,05 P ₁ <0,05	24,4±0,5 P<0,001 P ₁ <0,05	103,8±16,6 P>0,9 P ₁ <0,05	126,7±21,7 P>0,1 P ₁ >0,2	41,5±1,3 P>0,05 P ₁ <0,01	48,6±1,6 P<0,001 P ₁ >0,8
V Пародонтит + + екстракт грейпфрутовий	24,9±4,5 P>0,6 P ₁ <0,05	23,3±3,6 P>0,4 P ₁ <0,05	28,5±0,8 P<0,001 P ₁ >0,2	22,7±0,5 P<0,001 P ₁ <0,05	113,8±8,4 P>0,3 P ₁ <0,05	107,4±13,2 P>0,6 P ₁ <0,05	47,8±0,8 P<0,001 P ₁ >0,3	43,0±1,9 P>0,05 P ₁ >0,05

лення у гомогенатах ясен щурів при відтворенні перекисного пародонтиту та вплив на ці показники екстрактів цитрусових. Як видно з цих даних, концентрація МДА суттєво збільшується при пародонтиті й практично повністю нормалізується під впливом екстрактів уже через 2 тиж. дослідження. Вірогідної різниці щодо дії на цей показник різних цитрусових не виявлено.

Як лізосомальний фермент, КФ також значно збільшує свою активність у яснах при пародонтиті. Екстракти цитрусових майже в усіх випадках нормалізують цей показник.

Про деструктивні процеси при запаленні можна зробити висновок за показником ЗПА, яка суттєво зростає при пародонтиті й також суттєво знижується під впливом екстрактів, особливо під впливом екстракту з грейпфруту.

Концентрація розчинного білка в яснах свідчить про інтенсивність протеолізу у цій тканині *in vivo* і є також одним із маркерів запалення. Як видно з наведених даних, концентрація розчинних білків у яснах при пародонтиті суттєво зростає, однак, на відміну від інших маркерів запалення, не завжди виявляє тенденцію до знижен-

ня під впливом екстрактів. Можливо, існують ще якісь фактори, що забезпечують підвищений рівень розчинних білків у пародонті за умов перекисного пародонтиту, але це припущення потребує проведення додаткових досліджень.

Висновки

1. Екстракти з цитрусових (апельсин, мандарин, грейпфрут) виявляють антизапальний ефект за станом таких маркерів запального процесу, як МДА, ЗПА і КФ, причому більшою мірою — екстракт із грейпфруту, а найменшою — з мандарину.

2. Один із маркерів запалення — концентрація розчинних білків — не завжди реагує на антизапальну дію екстрактів цитрусових.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алимский А. В. Особенности распространения заболеваний пародонта среди лиц пожилого и преклонного возраста / А. В. Алимский // *Стоматология для всех*. — 2000. — № 2. — С. 46-49.
2. Львова Л. В. Пародонтит: проблемы и решения / Л. В. Львова // *Стоматолог*. — 2001. — № 9. — С. 44-47.
3. Цепов Л. М. Лечение хронического генерализованного пародонтита: движение стоматологов по замкнутому кругу. Является ли оно эффективным? / Л. М. Цепов // *Пародонтология*. — 2006. — № 3 (40). — С. 3-5.

4. Левицкий А. П. Алиментарные факторы в патогенезе, профилактике и терапии стоматологических заболеваний / А. П. Левицкий // *Вісник стоматології*. — 2005. — № 2 (Спец. вып.). — С. 5-7.

5. Воскресенский О. Н. Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов): метод. рекомендации / О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко, Ю. Г. Чумакова. — К.: ГФЦ, 2002. — 16 с.

6. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как регуляторы физиологических функций: обзор литературы / А. П. Левицкий // *Вісник стоматології*. — 2001. — № 1. — С. 71-76.

7. Левицкий А. П. Фитоэстрогены (биохимия, фармакология, применение в медицине) / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. И. Сукманский. — О., 2002. — 95 с.

8. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как модуляторы эстрогенной и остеогенной активности / А. П. Левицкий // *Вісник стоматології*. — 2004. — № 2. — С. 2-4.

9. Роль стимуляторов остеогенеза в терапии остеопороза / Макаренко О. А., Левицкий А. П., Ходаков И. В. и др. // *Проблеми остеології*. — 2006. — Т. 9. — С. 72 (Дод.).

10. Лимон и другие цитрусовые / сост. Л. Г. Лебедева. — М.: ООО Изд-во «Астрель»; ООО Изд-во «АСТ», 2004. — 92 с.

11. Тутельян В. А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В. А. Тутельян, А. К. Батурич,



Э. А. Мартинчик // Вопросы питания. — 2004. — Т. 73, № 6. — С. 43-48.

12. *Левицкий А. П.* Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантные системы в тканях пародонта кошек / А. П. Левицкий, Н. П. Козленина, В. Е. Скляр // Вопросы мед. химии. — 1987. — № 1. — С. 107-111.

13. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с

помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

14. *Калликреин* и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Левицкий А. П., Коновец В. М., Львов И. Ф. и др. // Вопросы мед. химии. — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 633-638.

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

16. *Protein measurement with Folin phenol reagent* / O. N. Lowry, N. J. Rosebrougt, A. L. Porr, R. J. Rendall // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

УДК 615.214.22:615.212

О. В. Макаренко

ЗНЕБОЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ БРОМКРИПТИНУ В КОМБІНАЦІЇ З НЕНАРКОТИЧНИМИ АНАЛГЕТИКАМИ

Дніпропетровська державна медична академія

Біль — неприємне сенсорне й емоційне переживання. Біль, особливо хронічний, це вже не просто сигнал небезпеки, це запуск активізації захисних сил організму. Больові відчуття створюють дискомфорт, неспокій та супроводжуються погіршенням настрою, появою страху й тривоги. Тому роль лікаря у терапії больових синдромів важко переоцінити.

Лікар будь-якого профілю в тій чи іншій мірі має справу з проблемою болю та знеболення. Зокрема, у сучасній неврології одне з чільних місць посідає таке захворювання нейродегенеративної природи, як хвороба Паркінсона (ХП), що характеризується наявністю гіпокінезії, тремору та ригідності [1; 2]. Однією з найчастіших скарг хворих на паркінсонізм є біль різного середнього та малого ступенів вираженості, тому хворі цієї категорії використовують засоби першого вибору з групи ненаркотичних аналгетиків, які широко представлені на фармацевтичному ринку України. Однак, враховуючи

наявність низки побічних ефектів цих лікарських засобів, виникає питання щодо безпечності та ефективності знеболювальної терапії за умов нейродегенеративної патології [3].

Як відомо, за умов ХП хворий постійно знаходиться на антипаркінсонічній терапії. Одним із засобів вибору для лікування початкової стадії паркінсонізму є бромкриптин, що належить до групи агоністів дофамінових рецепторів (АДАР). Чому саме він? На жаль, сьогодні соціальне становище людей похилого віку, хворих на ХП, ставить їх перед вибором «діяльність-ціна», а тому деякі нові засоби з групи агоністів дофамінових рецепторів не завжди є фінансово доступними.

Фармакологічний ефект цих препаратів реалізується «в обхід» дегенерованих нігостріальних нейронів і не пов'язаний із перетворенням леводопи у дофамін. Це різнорідна за хімічним складом група препаратів; взаємодія АДАР із рецепторами забезпечується тією вбудованою частиною молекуляр-

ної структури, яка хімічно схожа на дофамін [4]. Як зазначалося вище, хворий на паркінсонізм, який використовує бромкриптин, може страждати на біль і використовувати для його усунення чи ослаблення різні аналгетики. Тому на фоні антипаркінсонічної терапії лікар-невролог часто знаходиться перед вибором щодо індивідуалізації знеболювальної допомоги.

Метою нашого дослідження була експериментальна оцінка центрального та периферичного компонентів у механізмі знеболювальної дії бромкриптину (Б) дозою 5 мг/кг у комбінації з найбільш вживаними аналгетиками: диклофенаком натрію (10 мг/кг), німесулідом (40 мг/кг), целекоксибом (50 мг/кг), рофікоксибом (1,5 мг/кг), парацетамолом (150 мг/кг) та метамізолом (200 мг/кг).

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 48 білих щурах масою (190±25) г і 48 білих мишах масою (21,0±±0,5) г, методом випадкової ви-



бірки розділених на 8 груп (7 дослідних і 1 контрольна) по 6 тварин у кожній. Тварини знаходились у стандартних умовах віварію Дніпропетровського державного медичного університету [5]. Оцінку антиноцицептивної активності проводили за методом електрошкірного подразнення, суть якого полягає в електричному подразненні кореня хвоста щура. Для цього тварині дистальніше 10 мм від кореня хвоста під шкіру вводили сталеві голчасті електроди (діаметр 0,5 мм). Оцінку больової чутливості здійснювали в початковому стані та через 30, 60, 90 і 120 хв після перорального введення досліджуваних препаратів і комбінацій за появою голосової реакції (писк, вокал) у відповідь на поступово наростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСЛ-1 [6].

Периферичний компонент болю оцінювали на моделі «оцтовокислих корчів» у мишей. Внутрішньочеревинне введення розчину оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи та місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотрієнів, що призводить до мимовільних скорочень черевних м'язів живота — «корчів», які супроводжуються витяганням задніх кінцівок і вигинанням спини. Корчі викликають 0,6%-м розчином оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини, який вводять внутрішньочеревинно через 1 год після перорального введення досліджуваного препарату чи комбінації [7].

Результати дослідження та їх обговорення

При визначенні центрального компонента знеболювальної дії бромкриптину та його комбінацій з анагетичними засобами одержані такі результати (рисунок). Так, на початку експерименту показники порога

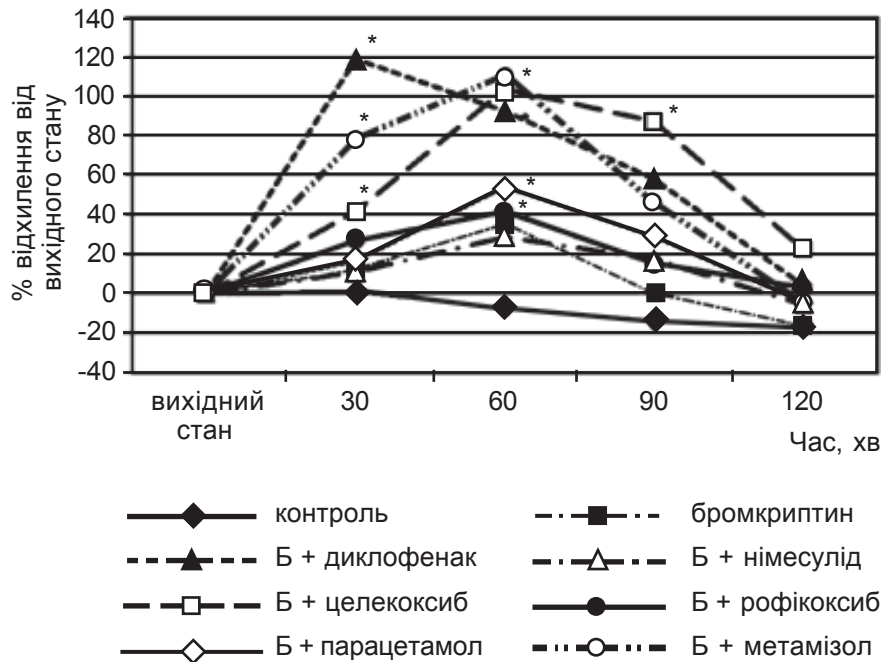


Рисунок. Динаміка змін порогу больового реагування (центрального компонента болю — реакція вокалізації) при електроподразненні кореня хвоста інтактних щурів під впливом бромкриптину у комбінації з ненаркотичними анагетиками

Примітка. * — $P < 0,05$ по відношенню до порогу больової чутливості у вихідному стані.

больової чутливості на зростаюче електричне подразнення коливалися в межах від $(1,90 \pm 0,04)$ В (група Б + диклофенак) до $(2,33 \pm 0,08)$ В (група Б + німесулід). На 30-й хвилині дослідів свій пік анагетичної активності проявила комбінація Б + диклофенак — 118,94 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану. Всі інші досліджувані комбінації виявили максимальний антиноцицептивний ефект на 60-й хвилині дослідів: +28,75 % ($P < 0,05$), +41,70 % ($P < 0,05$) та 54,0 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану відповідно для сумісного використання Б із німесулідом, рофікоксибом і парацетамолом.

Заслужують уваги зміни больового реагування під впливом комбінації Б + целекоксиб: на 60-й хвилині показники порога больової чутливості становили $(4,08 \pm 0,20)$ В, а на 90-й хвилині — $(3,75 \pm 0,17)$ В, що порівняно з показниками групи контролю відповідає посиленню

знеболювальної дії на 119,35 % ($P < 0,05$) та 116,76 % ($P < 0,05$).

Крім того, тривалу болезаспокійливу дію проявила комбінація Б + метамізол: порівняно з показниками групи контролю на 60-й хвилині дослідів поріг больової чутливості реєструвався у 2,32 рази вищим. При цьому слід зазначити, що сам бромкриптин проявив незначний антиноцицептивний потенціал на 60-й хвилині: -35,46 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану.

Результати щодо знеболювальної дії комбінацій бромкриптину та анагетичних засобів за умов «оцтовокислих корчів» подаються у таблиці. Найслабкішу здатність знижувати кількість корчів, викликаних 0,6%-м розчином оцтової кислоти, виявила комбінація Б + целекоксиб: анагетична активність становила 59,64 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками у групі контролю. Максимальний знеболювальний потенціал зафіксований у комбі-



**Вплив бромкриптину у комбінації
з ненаркотичними аналгетиками на рівень
беззаспокійливої дії на моделі
«оцтовокислі корчі»**

Дослідна комбінація	Доза, мг/кг, вн/шл	Кількість корчів, М±m	Аналгетична активність, %
Фіз. розчин 0,9 % (контроль)	10 г/0,1 мл	46,66±4,27	—
Бромкриптин (Б)	5,0	12,33±1,56	73,57*
Б + диклофенак	5,0 : 10,0	6,66±1,20	85,72*
Б + німесулід	5,0 : 40,0	15,16±1,81	67,50*
Б + целекоксиб	5,0 : 50,0	18,83±2,52	59,64*
Б + рофікоксиб	5,0 : 1,5	18,50±3,00	60,35*
Б + парацетамол	5,0 : 150,0	9,33±1,49	79,87*
Б + метамізол	5,0 : 200,0	10,00±1,06	78,56*

Примітка. * — P<0,05 по відношенню до групи контролю.

нації Б + диклофенак: кількість корчів, що спостерігалися протягом 20 хв, становила 6,66±1,20 (P<0,05), що порівняно з кількістю корчів у групі контролю відповідає зменшенню показника у 7,06 разу (P<0,05). Під впливом композиції Б з німесулідом і рофікоксибом кількість корчів коливалася в межах 18,83±2,52 та 18,50±3,00, що відповідає проміжним показникам знеболювальної активності. Проте під впливом сумісного застосування Б із парацетамолом і Б із метамізолом антиноцицептивний ефект проявився зниженням кількості корчів у 5,0 (P<0,05) та 4,66 (P<0,05) разу відповідно порівняно з показниками у групі контролю. Крім того, під впливом самого бромкриптину також спостерігається досить виражена знеболювальна дія (73,57 % (P<0,05) відносно показників групи контролю), що є досить важливою особливістю препарату для проведення знеболювальної терапії при сумісному використанні аналгетиків із бромкриптином.

Висновки

У роботі наведено теоретичне й експериментальне розв'язання проблеми можливої знеболювальної активності антаго-

ніста дофамінових рецепторів (бромкриптину) у комбінації з ненаркотичними аналгетиками. На основі отриманих результатів встановлено:

1. Під впливом бромкриптину та його комбінацій з ненаркотичними аналгетиками формується центральний компонент антиноцицептивної відповіді при електроподразненні кореня хвоста у щурів (реакція вокалізації). Досліджені комбінації за інтенсивністю знеболювальної активності можна розташувати так: Б + диклофенак > Б + метамізол > Б + целекоксиб > Б + парацетамол > Б + рофікоксиб > Бромкриптин > Б + німесулід.

2. За здатністю знижувати кількість «корчів», викликаних 0,6%-м розчином оцтової кислоти, досліджені комбінації проявили дещо неоднорідні результати та розташувалися так: Б + диклофенак > Б + парацетамол > Б + метамізол > Бромкриптин > Б + німесулід > Б + рофікоксиб > Б + целекоксиб.

Таким чином, залежно від генезу больового синдрому для корекції ноцицептивної відповіді на фоні антипаркінсонічної терапії АДАР можна рекомендувати різні знеболювальні засоби. Ми вважаємо доцільним вивчення змін знеболювально-

го потенціалу даних комбінацій на фоні паркінсонічного синдрому за типом каталепсії (пригнічення дофамінергічної нейросинаптичної передачі) та за типом тремору (активація холінергічної нейросинаптичної передачі), що і стане метою наших наступних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голубев В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн. — М. : Медпресс, 1999. — 416 с.
2. Экстрапирамидные расстройства : рук. по диагностике и лечению / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. — М. : МЕДпресс-информ, 2002. — 608 с.
3. Нестероидні протизапальні препарати у XXI сторіччі: користь/ризик / О. П. Вікторов, Т. Ю. Дмитрієва, О. Є. Базица, С. І. Деяк // Укр. ревматол. журнал. — 2005. — № 2 (20). — С. 3-7.
4. Федорова Н. В. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона / Н. В. Федорова, И. П. Чигирь // Здоров'я України. — 2006. — № 17 (150). — С. 30-31.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдинова. — К., 2002. — 155 с.
6. Макаренко О. В. Вивчення анальгетичної та протизапальної активності нових похідних норборнену / О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур // Медичні перспективи. — 2005. — Т. X, № 4. — С. 16-20.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : (метод. рекомендації) / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Вид. дім «Авіценна», 2001. — С. 300-301.



ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГЕМО- І ПРОТЕЇНОГРАМ ТВАРИН ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМИ АСЕПТИЧНИМИ ДЕРМАТОМНИМИ РАНАМИ ТА ЛІКУВАННЯМ ЇХ МАЗЕВОЮ ФОРМОЮ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ Й ZN-КАРНОЗИНУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Перебіг патологічного процесу в рані, незалежно від причин, які викликали захворювання, має три послідовні фази: гнійно-некротичну (перша фаза), фазу утворення грануляцій (друга фаза) та фазу епітелізації (третя фаза) [1; 11].

Специфічність патогенезу ран потребує індивідуального підходу до вибору лікарського засобу для зовнішнього застосування залежно від фази ранового процесу. Правильний добір діючих компонентів і мазевої основи є запорукою успішного лікування та профілактики розвитку ускладнень ранового процесу [5; 12].

Проблема терапії ран ускладнюється підвищенням антибіотикорезистентності мікроорганізмів, зниженням імунологічного захисту, посиленням алергізації пацієнтів унаслідок високої хімізації народного господарства та поліпрагмазії у медичній практиці. Сьогодні необхідні удосконалення існуючих і пошук нових засобів фармакотерапії рани, перш за все, для зовнішнього застосування [10; 13].

На нашу думку, цікавим для експериментального та клінічного дослідження є комплексний засіб, а саме композиційна суміш ефективного антибактеріального препарату та речовини, яка має виражені антиоксидантні й антигіпоксидні властивості. Нами запропоновано композиційну суміш похідних γ -котонолактону, хелатних комплексів Zn-корнозину та суміш карбонових кислот (надалі — ком-

позиційна суміш), що є принципово новою біологічно активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини природного походження, які виявляють низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому мають широкий спектр фармакологічної активності [8].

З метою визначення ефективності дії композиційної суміші на перебіг запального процесу та регенерації асептичної рани м'яких тканин нами було проведено низку гематологічних і біохімічних досліджень, зокрема, вивчення змін, яких зазнають показники гемо- та протеїнограми.

Матеріали та методи дослідження

Регенераційний потенціал композиційної суміші вивчали на моделі стандартної асептичної дерматомної рани, модельованої в міжлопатковій ділянці дослідних тварин за допомогою попередньо виготовленого трафарету округлої форми загальною площею 400 мм².

Як експериментальні тварини були використані білі нелінійні статевозрілі щури обох статей, поділені на три групи по 10 особин у кожній. Усі тварини під час експерименту перебували в однакових умовах віварію з вільним доступом до стандартного харчування та води.

Тваринам першої групи не проводилося лікування, рана

на спині впродовж усього часу була відкритою, гоїлася самостійно вторинним натягом. Білим щурам, які входили до другої та третьої груп, починаючи з наступної після поранення доби, один раз щодня наносили однакову кількість 2%-ї мазі композиційної суміші (2-га група) та 10%-ї метилурацилової мазі (3-тя група).

Ефективність лікувальної дії мазей, які досліджувалися, визначали на 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту, 14-ту та 21-шу добу. Евтаназію проводили шляхом передозованого внутрішньочеревного кетамінового наркозу.

Після гуманної евтаназії у вищевказані терміни досліді та декапітації у тварин брали кров для її подальшого лабораторного дослідження.

Кількість еритроцитів визначали пробірковим методом. Для цього в пробірці ретельно перемішували 0,02 мл крові й 4 мл 0,9%-го розчину NaCl. Краплю розведеної крові наносили на край камери з сіткою Горяєва. Підрахунок проводили в 5 великих квадратах, розташованих за діагоналлю, кожний з яких було розділено на 16 малих. Кількість еритроцитів у 1 мкл периферичної крові визначали шляхом множення кількості еритроцитів, порахованих у 80 малих квадратах, на 10 000 [3; 7].

Кількість лейкоцитів у периферичній крові також підраховували в камері Горяєва. Заздалегідь 0,02 мл крові розводили в 0,4 мл розчину Тюрка, який містить оцтову кислоту для руй-



нування еритроцитів і метиленову синь для забарвлення ядер лейкоцитів. Підрахунок проводили у 100 великих не розкреслених квадратах, зібраних разом по чотири. Використовували мале збільшення. Кількість лейкоцитів у 1 мкл визначали шляхом множення порахованої кількості лейкоцитів на 50 [3; 7].

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) визначали мікрометодом Панченкова. Для цього кров змішували з цитратом натрію. Отриману суміш набирали в капіляр до верхньої мітки і поміщали в апарат Панченкова вертикально при температурі 18–22 °С. Через годину відмічали величину стовпчика плазми, що утворювався, у міліметрах [7].

Концентрацію гемоглобіну в крові визначали за допомогою апаратного методу. Принцип цього методу: гемоглобін у присутності окиснювача та ціаніданіонів утворюють у водному розчині ціанметгемоглобін, забарвлення якого пропорційне вмісту гемоглобіну в крові. Хід визначення гемоглобіну такий. Дослідна проба: ретельно перемішують 0,02 мл крові та 5 мл трансформуючого розчину, витримують 15 хв і фотометрують проти трансформуючого розчину. Калібрувальна проба: вимірюють оптичну густину калібрувального розчину гемоглобінціаніду проти трансформуючого розчину (оптична густина відповідає пробі крові з концентрацією гемоглобіну 150 г/л) [4; 9].

Концентрацію гемоглобіну розраховують за формулою:

$$C = \frac{E_{\text{досл}}}{E_{\text{кал}}} \cdot 150 \text{ г/л,}$$

де C — концентрація гемоглобіну в крові, г/л;

$E_{\text{досл}}$ — оптична густина дослідної проби;

$E_{\text{кал}}$ — оптична густина калібрувальної проби.

У плазмі крові визначали вміст загального білка [2; 6]. Даний метод ґрунтується на тому, що білки сироватки крові, реа-

гуючи в лужному середовищі з сульфатом міді, утворюють сполуки, забарвлені у фіолетовий колір. До 0,1 мл сироватки додають 5,0 мл робочого біуретового реактиву, змішують, уникаючи утворення піни. Через 30 хв (не пізніше ніж через 1 год) вимірюють оптичну густину на ФЕК у кюветі з товщиною шару 1 см при довжині хвилі 540–560 нм (зелений світлофільтр) і порівнюють із контролем. Контроль: до 50 мл робочого біуретового реактиву додають 0,1 мл 0,9%-го розчину хлористого натрію і потім обробляють, як дослід. Розрахунок здійснюють за калібрувальним графіком.

Фракції загального білка визначали методом електрофоретичного розділення на папері [7]. Хід визначення: камеру встановлюють строго горизонтально, кювети приладу заливають буферним розчином. На місток, що зв'язує обидві кювети, поміщають смужки хроматографічного паперу, стежачи потім, щоб вони були рівномірно натягнуті, кінці паперу мають бути занурені у буферний розчин. Потім на папір із боку катода наносять 0,005–0,01 мл сироватки і пропускають постійний електричний струм протягом 4–5 год. Прилад вимикають, смужки просушують у сушильній шафі. Сухі паперові смужки забарвлюються фарбувальним розчином, бромфеноловим синім протягом 10–15 хв. Потім стрічки висушують. Після цього фореграми відмивають від тих, що зв'язалися з білком фарби, 2%-м розчином оцтової кислоти 3–4 рази, поки смужки не стануть чистими. Потім знову сушать. Сухі електронні фореграми розрізають за числом фракцій, смужки поміщають у пробірки і заливають 3 мл розчину 0,01 N NaOH, що елює. Контролем служить ділянка фореграми, яка не містить білка. Вміст пробірок струшують і залишають на 30 хв. Потім визначають густину на ФЕК при зеленому світлофільтрі. Розрахунок: сума показників оптичної густини ста-

новить 100 %, а кожна фракція — X від 100; проводиться розрахунок кожної фракції.

Результати дослідження та їх обговорення

На підставі базових показників периферичної крові можна скласти уяву про загальний стан організму та його неспецифічний захист. Як критерії оцінки нами було вибрано такі показники: кількість еритроцитів і лейкоцитів, концентрація гемоглобіну, ШОЕ (табл. 1).

Аналізуючи отримані дані, можна констатувати, що динаміка зміни кількості еритроцитів у всіх групах дослідних тварин залишається однаковою та не виходить за межі статистично вірогідних результатів. Така ж тенденція є характерною і для гемоглобіну в крові.

У всіх групах відмічене незначне зниження показників на 5-ту–7-му добу з подальшим підвищенням їх до норми наприкінці експерименту, що є характерним для перебігу загоєння ран. Також відмічається більш плавна крива цих змін у дослідній групі. Відсутність статистично вірогідної різниці між показниками у тварин контрольної групи і щурів, яким проводили мазеве лікування ран, можна трактувати як відсутність токсичної дії застосованих лікарських засобів на організм загалом.

Картина «білої» крові характеризується такими змінами. У всіх групах тварин динаміка залишається сталою: відмічається лейкоцитоз у перші дні ранового процесу, коли домінують явища катаболізму й асептичного запалення, а потім повільна нормалізація до закінчення експерименту.

Хоча всі отримані результати після їх обробки не є статистично вірогідними, слід зауважити, що менші показники зареєстровані у дослідній групі — (5,62±2,10) Г/л порівняно з контрольними: (5,70±0,32) — у 1-й та (6,10±0,83) Г/л — у 2-й; а також менші показники на піку



Показники периферичної крові у лабораторних тварин з асептичними дерматомними ранами м'яких тканин, $M \pm m$, $n=10$

Група тварин	Термін спостереження					
	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба	10-та доба	14-та доба	21-ша доба
Еритроцити, Т/л						
К	4,6±0,4	4,55±0,60	4,20±0,39	5,0±0,8	5,10±0,25	6,00±0,46
Д	4,7±0,5	4,6±0,3	4,10±0,35	4,55±0,56	4,96±0,63	5,90±0,39
М	4,40±0,65	4,20±0,25	4,30±0,48	4,35±0,43	4,67±0,34	5,7±0,3
Гемоглобін, г/л						
К	114,9±4,9	111,3±16,6	109,8±9,5	123,6±13,4	133,7±11,2	135,3±7,6
Д	110,9±18,0	110,2±4,2	110,1±7,1	123,9±8,9	130,0±8,3	134,8±6,3
М	109,5±10,3	108,1±8,2	107,9±8,2	121,2±7,7	128,2±7,8	134,4±8,8
Лейкоцити, Г/л						
К	5,70±0,32	7,7±2,6	8,6±0,4	11,1±3,0	7,4±2,5	7,30±1,48
Д	5,62±2,10	6,30±0,58	7,30±0,69	8,80±0,52	6,20±0,19	7,1±0,9
М	6,10±0,83	7,10±2,56	8,80±0,69	10,00±2,84	8,2±1,2	7,50±0,23
ШОЕ, мм/год						
К	21,4±2,5	19,7±1,6	17,5±1,7	17,0±1,5	15,6±1,5	12,9±1,0
Д	15,5±2,2*	14,8±1,5*	13,9±1,7*	12,4±1,2*	10,4±1,4*	6,2±1,1*
М	19,1±1,9	17,9±1,3	16,3±1,6	14,5±0,8*	12,9±1,0*	7,4±0,8*

Примітка. У табл. 1 і 2: К — контроль (загоєння ран без лікування); Д — дослід (загоєння ран із використанням композиційної суміші); М — контроль (лікування ран із використанням 10%-ї мазі метилурацилу): * — показники статистично вірогідні ($P \leq 0,05$) відносно контролю.

лейкоцитозу на 10-ту добу експерименту: від (8,80±0,52) Г/л до (11,1±3,0) та (10,00±2,84) Г/л відповідно. У день закінчення дослідів кількість лейкоцитів у тварин усіх груп виявилася практично однаковою.

Динаміка реакції ШОЕ відповідала змінам в інших системах крові. Спочатку відмічене значне зростання цих показників у всіх експериментальних групах тварин, хоча у дослідній групі вони статистично вірогідно є меншими: (15,5±2,2) і (21,4±2,5) мм/г у першій контрольній та (19,1±1,9) мм/г — у другій контрольній групах. У подальшому спостереженні зареєстровано повільне зменшення показників ШОЕ, хоча в усі терміни у дослідній групі вони залишалися найменшими відносно контролю. Починаючи з 7–10-ї доби, спостерігалось наближення показників у другій контрольній групі, де лікування проводилось 10%-ю метилурациловою маззю, до даних дослідної групи.

Застосування 2%-ї мазевої форми композиційної суміші при лікуванні асептичної рани сприяло нормалізації показників крові. На початку дослідів всі показники свідчили про меншу інтенсивність запального процесу та швидшу регенерацію у тварин дослідної групи. Починаючи з 10-ї доби, коли у рані домінують анаболічні процеси, кращі результати відмічено у другій контрольній групі, в якій лікування проводили 10%-ю метилурациловою маззю. Показники інтенсивності регенеративного процесу у дослідній групі, хоча і незначно, але все ж таки поступаються їм.

Другим етапом наших досліджень було вивчення впливу композиційної суміші на білковий метаболізм при загоєнні асептичної дерматомної рани м'яких тканин.

Дане дослідження проводили з урахуванням того, що одним із визначальних факторів репаративної регенерації пошкоджених тканин є стан білко-

вого обміну, зумовлений як протеїнсинтетичною функцією печінки, так і протекторним впливом на білковий метаболізм. Цей показник оцінювали за вмістом білка у плазмі крові (загальний білок) та його фракцій (альбумін, глобуліни α_1 , α_2 , β , γ).

Проведене дослідження показало, що експериментальна асептична дерматомна рана у щурів супроводжується значними змінами рівня загального білка у сироватці крові (табл. 2).

На початку дослідів у тварин усіх груп відмічено гіпопротеїнемію. Найнижчі показники виявлено у першій контрольній групі, тварини якої не отримували лікування — (51,0±2,6) г/л, а найменше зниження концентрації білка спостерігалось у дослідній групі, лікованій препаратом композиційної суміші — (58,4±1,4) г/л; ці дані статистично вірогідні.

У подальші терміни дослідження відзначалось повільне зростання цих показників до



**Вплив 2%-ї мазі композиційної суміші на вміст білків
у сироватці крові щурів з асептичною раною м'яких тканин, $M \pm m$, $n=10$**

Група тварин	Терміни спостереження					
	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба	10-та доба	14-та доба	21-ша доба
Загальний білок, г/л						
К	51,0±2,6	53,0±2,7	55,1±4,5	61,6±2,1	65,3±2,4	70,0±1,5
Д	58,4±2,9*	60,2±2,4*	63,4±3,5*	66,4±2,0*	69,7±0,7*	72,4±4,2
М	54,0±1,4	57,3±2,4	60,5±5,3	64,7±1,5	70,2±1,7*	72,9±6,3
Альбумін, %						
К	31,6±0,6	32,6±0,9	33,1±0,5	34,5±0,9	36,4±1,7	38,5±1,4
Д	37,9±0,7*	38,8±1,0*	39,3±0,2*	41,0±0,3*	41,9±0,4*	42,5±0,4*
М	32,0±1,6	33,9±0,5	34,9±0,4	37,5±0,9*	40,4±0,7*	41,6±0,4*
Глобуліни α_1 та α_2 , %						
К	26,6±0,9	26,9±1,1	27,0±0,9	27,3±0,9	26,6±1,2	26,2±1,1
Д	24,2±1,5	24,8±1,0	25,6±0,8	26,1±0,7	25,9±1,1	25,5±0,9
М	26,4±1,1	26,7±0,8	26,9±1,0	26,4±1,0	25,8±1,3	25,4±1,2
Глобуліни β , %						
К	14,6±0,2	15,0±0,4	14,7±1,1	14,2±0,1	14,1±0,6	13,9±0,6
Д	13,5±0,9	14,9±0,5	13,6±0,7	12,8±0,3	12,5±1,1	11,9±1,3
М	15,3±1,1	16,2±1,6	15,7±1,2	15,0±1,1	13,2±1,5	12,7±1,2
Глобуліни γ , %						
К	28,6±1,1	27,7±1,3	25,2±1,3	24,0±0,9	22,9±0,1	20,8±0,4
Д	24,0±0,7*	23,9±0,9*	22,5±0,5*	20,1±1,5*	19,9±1,1*	19,2±0,5*
М	26,0±1,4	25,0±1,0	24,1±1,6	22,1±1,6*	20,6±1,5*	19,0±0,4*

меж норми. Впродовж усього експерименту різниця між контрольною та дослідною групою була статистично вірогідною. На 14-ту добу виявлено практично однакові результати протеїнограми у дослідній групі та другій контрольній, в якій лікування проводилося 10%-ю метилурациловою маззю.

Аналіз фракційного складу виявив, що гіпопротеїнемія в усіх групах тварин виникала внаслідок зниження рівня альбуміну в сироватці крові, що пов'язане як із втратами через опікову поверхню, так і зі зменшенням синтезу альбуміну в печінці в результаті впливу ендотоксинів.

Динаміка зміни альбумінової фракції ідентична загальній протеїнограмі: на початкових термінах дослідження спостерігається різке їх падіння до (31,6±0,6) % у контрольній групі та (37,0±0,7) % — у дослідній (статистично вірогідна різниця); потім повільно збільшується вміст

альбумінів у всіх групах, хоча різниця наприкінці досліду між контрольною та дослідною групами залишається статистично вірогідною: відповідно (38,5±1,4) і (42,5±0,4) %. У другій контрольній групі, лікованій 10%-ю метилурациловою маззю, вірогідна різниця відзначається, починаючи з 10-ї доби, коли у рані інтенсифікуються анаболічні процеси.

Водночас протилежна ситуація спостерігається щодо γ -глобулінової фракції білка: на початку дослідження в усіх групах показники найвищі, а згодом протягом загоєння рани плавно повертаються до норми. Також необхідно відмітити, що найменше зростання вмісту білків цієї фракції виявлено у тварин дослідної групи — (24,0±1,1) % (статистично вірогідна різниця). Далі слідує показники тварин другої контрольної групи, в якій лікування проводилося 10%-ю метилурациловою маззю — (26,0±1,4) %. Та найбіль-

ше зростання, що свідчить про агресивнішу запальну реакцію, зареєстровано у першій контрольній групі — (28,6±1,1) %.

У ході експерименту виявлено, що починаючи із 10-ї доби, різниця між показниками в обох контрольних групах також стає статистично вірогідною. На момент загоєння рани найменшими є показники у дослідній групі — (19,2±0,5) %, а найбільшими — у першій контрольній групі — (20,8±0,4) %.

У крові щурів на початку дослідження спостерігалось підвищення вмісту α - та β -фракцій. До них належать білки гострої фази, які синтезуються у печінці. Факторами, які індукують синтез вказаних білків, є продукти розпаду ушкоджених тканин і цитокіни, синтезовані лімфоцитами, які активуються під час запальних процесів.

Між 5–7-ю добою відмічено найвищий рівень лейкоцитозу, а також найбільший процентний вміст α -глобулінів у сироватці



крові щурів усіх груп, хоча різниця між ними не є статистично вірогідною. На 21-шу добу вміст α -глобулінів був також незначно підвищеним, їх загальний відсоток знижувався.

Щодо білків β -фракції, то найвищий їх рівень спостерігався на 5-ту–7-му добу експерименту, а починаючи з 10-ї доби їх процентний вміст повертався до меж норми. Високий (більше 20 %) вміст білків β -фракції може свідчити про підвищений рівень у сироватці крові С-реактивного білка, що трапляється при великих травмах і бактеріальних або некротичних процесах.

Висновки

Проведені у порівняльному аспекті дослідження впливу 2%-ї мазі на основі композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину на функціональний стан організму білих щурів, на яких моделювалась асептична рана м'яких тканин, вказали на ефективність застосування запропонованого препарату.

За оцінкою гематологічних показників крові (еритроцитів і гемоглобіну), суттєвих змін у всіх досліджуваних групах не виявлено. Отже, запропонований препарат не чинить виразних токсичних впливів на організм тварин.

Аналіз показників неспецифічного імунітетного захисту (кількість лейкоцитів, ШОЕ) показав найбільші зміни на початку дослідження (3–5 діб). Відмічено менший рівень лейкоцитозу та швидше його зниження до показників норми, ніж у величину ШОЕ у дослідній групі. Отже, запропонована суміш має виразні протизапальні властивості, що сприяє швидшому переходу катаболічної фази загоєння в анаболічну.

Оцінка протеїнограми крові досліджуваних тварин вказує на те, що композиційна суміш виявляє також протекторні властивості, сприяє нормалізації показників білкового й азотного об-

міну, пригнічує розвиток токсемії, позитивно впливає на енергетичне забезпечення ранового процесу завдяки своїм антиоксидантним властивостям, що особливо виражене на ранніх етапах загоєння асептичної рани.

Інтенсивність нормалізації досліджуваних показників після 7-ї доби загоєння рани (у початковому періоді анаболічної фази) в дослідній групі зменшується та наближується до показників у тварин, лікування яких проводилося 10%-ю метилурациловою маззю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрющенко В. П. Оцінка рано загоювальної дії нового вітчизняного медикаментозного засобу флумексиду / В. П. Андрющенко, В. В. Куновський // Клін. хірургія. — 2002. — № 11-12. — С. 3-4.
2. Базарнова С. А. Клінічна лабораторна діагностика : практичні заняття з клінічною біохімією / С. А. Базарнова, З. П. Гетте. — К. : Вища школа, 1994. — 432 с.
3. Клиническая лабораторная диагностика / сост. В. Н. Ослопов, А. Р. Садыкова, Р. А. Абдулхаков. — М. : МЕДпресс, 2001. — 64 с.
4. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. — Элиста : АПП «Джангар», 1998. — 250 с.
5. Кризина П. С. Морфофункциональна оцінка перебігу ранового процесу при застосуванні ксенопротекторів, антимікробних середників та біостимуляторів при місцевому лікуванні інфікованих ран та локальних гнійно-запальних захворювань : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.01 / П. С. Кризина ; Нац. мед. академія післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. — К., 2006. — 28 с.
6. Кушманова О. Д. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии / О. Д. Кушманова, Г. И. Ивченко. — М. : Медицина, 1983. — 272 с.
7. Лабораторные исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Медицина, 1987. — 368 с.
8. Пат. № 22612 Україна на рисунку модель, МПК (2006), А61К 31/19, А61К 31/34, А61Р 31/00. Антисептичний, регенеруючий засіб на основі похідних γ -кротонолактону та карнозину для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних захворювань шкіри

/ Пастернак Ю. Б., Огоновський Р. З., Регада М. С. та ін. ; заявник і патенто-власник Львів. нац. мед. ун-т /UA/. — № у 2006 12726 ; заявл. 04.12.2006 ; опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5. — 4 с.

9. Сравнительная характеристика противовоспалительного, анальгетического действия вольтарена, индометацина и бензофуорокаина при адьювантной болезни у крыс / Степанюк Г. И., Столярчук А. А., Луцюк Н. Б. и др. // Патол. физиология. — 1986. — Вып. 5. — С. 78-82.

10. Федорчук Ю. В. Дослідження впливу мазі «Мірамеф-Дарниця» на морфогенез ранового процесу в експерименті / Ю. В. Федорчук, Ю. Б. Лар'яновська // Клін. фармація. — 2006. — № 1. — С. 55-60.

11. The role of allogenic fibroblasts in an acute wound healing model / Price R. D., Das-Gupta V., Harris P. A. et al. // Plastic Reconstructive Surgery. — 2004. — N 113 (6). — P. 1719-1729.

12. Topical application of cod liver oil ointment accelerates wound healing: an experimental study in wounds in the ears of hairless mice / Terkelsen L. H., Eskild-Jensen A., Kjeldsen H. et al. // Scandinavian Journal of Plastic Reconstructive Surgery. — 2004. — N 34 (1). — P. 15-20.

13. White R. Wound colonization and infection: the role of topical antimicrobials / R. White, R. Cooper, A. Kingsley // British Journal Nursing. — 2003. — Vol. 10, N 9. — P. 563-578.



Л. А. Пономаренко, О. А. Лихолат*, О. А. Пономаренко

АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМИ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИМИ УРАЖЕННЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», Дніпропетровськ,

*Академія митної служби України, Дніпропетровськ

Сьогодні серед хвороб органів травлення кислото залежні захворювання, а саме виразкова та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороби, залишаються одними з найпоширеніших. Тому питання щодо їх патогенезу є досить актуальними [1].

Відомо, що утворення ерозивно-виразкових уражень (ЕВУ) гастродуоденальної зони (ГДЗ) супроводжується дисбалансом прооксидантно-антиоксидантних систем із подальшим розвитком оксидативного стресу. Спостерігається надмірна інтенсифікація вільнорадикальних реакцій, процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), результатом чого є ушкодження та подальше руйнування клітинних мембран [2; 3].

Водночас активація ПОЛ — це універсальний результуючий наслідок впливу на живу систему різноманітних екстремальних агентів, які не завжди призводять до виникнення патологічного стану. Проте, незважаючи на свою неспецифічність, ступінь інтенсифікації ПОЛ дозволяє виявити вірогідність переходу адаптаційних змін клітинних мембран у патологічні [4].

Мета роботи: вивчити адаптаційні можливості організму тварин при моделюванні ЕВУ ГДЗ із урахуванням стану прооксидантно-антиоксидантних систем залежно від тривалості дії патогенних факторів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 220–250 г (n=18). Тварин було розподілено за 3 групами: I (контрольну) групу утворили щури, яким внутрішньошлунково через зонд вводили фізіологічний розчин. До II групи увійшли тварини з ЕВУ ГДЗ. Моделювання ЕВУ здійснювали за схемою, наведеною у роботі [5], шляхом інтрагастрального введення медичної жовчі (1 мл/100 г) у поєднанні з іммобілізаційно-холодовим стресом протягом 1 год при температурі +4 °С терміном 7 діб, після чого тварин піддавали евтаназії. Щури III групи, після 7 діб моделювання ЕВУ ГДЗ за аналогічною схемою, впродовж наступного тижня не зазнавали дії стресорних факторів. Їх утримували в умовах віварію зі стандартним раціоном і виводили з експерименту на 14-ту добу. Евтаназію проводили під кетаміновим наркозом, вдаючись до декапітації. Процедури в експерименті виконували згідно з Гельсінською декларацією про гуманне ставлення до тварин.

Об'єктом досліджень були кров, тканини печінки та головного мозку щурів. Активність ПОЛ визначали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБКАП) у реакції з тіобарбітуровою кислотою [6]. Стан антиоксидант-

ної системи (АОС) досліджували за рівнем відновленого глутатіону (ВГ), що детермінували за реакцією Еллмана [7] і за показниками активності ферментів антиперекисного захисту. Активність каталази (Кат) оцінювали за реакцією з молібдатом амонію, глутатіонредуктази (ГР) — за швидкістю окиснення НАДРН [6], глутатіонпероксидази (ГПО) — за методом, в основі якого лежить реакція взаємодії реактиву Еллмана з SH-групами [8], супероксиддисмутази (СОД) — за інгібуванням відновлення нітросинього тетразолію [9].

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що моделювання ЕВУ ГДЗ у тварин II групи, яким упродовж 7 діб внутрішньошлунково вводили жовч на фоні іммобілізаційно-холодового стресу, супроводжувалось інтенсифікацією процесів ПОЛ в усіх дослідних тканинах порівняно з показниками у щурів групи контролю. Так, у плазмі крові рівень ТБКАП був збільшений в 1,6 разу (P<0,05), в еритроцитах — у 1,3 разу (P<0,05) (табл. 1), у тканині печінки — в 1,2 разу (P<0,05) (табл. 2). Найбільш значні зміни у системі ПОЛ відбувались у тканині головного мозку, де кількість ТБКАП зростала в



Таблиця 1

**Показники ПОЛ і антиоксидантної системи крові
у дослідних тварин**

Показники	I група	II група	III група
ТБАКАП, нМоль/мл крові плазма	2,62±0,12	4,19±0,42*	3,54±0,21*
еритроцити	14,37±0,99	18,61±1,15* [^]	14,4±0,95
СОД, ум. од.	0,037±0,003	0,049±0,003* [^]	0,079±0,001*
Каталаза, мМольН ₂ О ₂ /(гНб·хв)	3,58±0,13	4,240±0,065* [^]	3,37±0,13
ВГ, мМоль/л	2,370±0,037	1,81±0,04* [^]	1,970±0,059*
ГПО, мМольН ₂ О ₂ /(гНб·хв)	0,096±0,004	0,160±0,003* [^]	0,103±0,004
ГР, нМольНАДРН/(гНб·хв)	0,39±0,01	0,370±0,014 [^]	0,250±0,005*

Примітка. У табл. 1–3: * — P<0,05 вірогідність відмінностей показників порівняно з контрольною групою; [^] — P<0,05 вірогідність відмінностей показників II та III груп; n=6.

Таблиця 2

**Показники ПОЛ і антиоксидантної системи
тканини печінки у дослідних тварин**

Показники	I група	II група	III група
ТБАКАП, нМоль/г	4,00±0,27	4,78±0,11* [^]	6,99±0,20*
Каталаза, мМольН ₂ О ₂ /(г·хв)	574,25±8,73	572,14±9,47	593,80±43,25
ВГ, мМоль/л	2,58±0,07	1,11±0,18*	1,29±0,11*
ГПО, мМольН ₂ О ₂ /(г·хв)	19,78±0,81	15,89±0,44* [^]	11,50±0,45*
ГР, мкМольНАДРН/(г·хв)	0,048±0,001	0,046±0,001 [^]	0,039±0,001*

Таблиця 3

**Показники ПОЛ і антиоксидантної системи
тканини головного мозку у дослідних тварин**

Показники	I група	II група	III група
ТБАКАП, нМоль/г	1,64±0,07	5,69±0,14*	5,48±0,11*
СОД, ум. од.	0,47±0,03	0,50±0,03 [^]	0,350±0,034
Каталаза, мМольН ₂ О ₂ /(г·хв)	89,00±6,09	133,92±6,08*	142,27±25,62*
ВГ, мМоль/л	1,14±0,04	0,367±0,030* [^]	0,86±0,03*
ГПО, мМольН ₂ О ₂ /(г·хв)	11,05±0,65	10,54±0,45 [^]	6,04±0,45*
ГР, мкМольНАДРН/(г·хв)	0,050±0,001	0,050±0,001 [^]	0,035±0,001*

3,5 рази (P<0,05) (табл. 3). Виявлена ініціація ПОЛ відбувалася на фоні дискретних змін активності ключових ферментів АОС — СОД, Кат, ГПО, ГР. У плазмі крові щурів II групи спостерігалась активація одного з основних ензимів антирадикального захисту — СОД на 32 % (P<0,05) щодо індексів у тварин групи контролю. Одночасно активність даного ферменту в тканині головного мозку мала лише тенденцію до зрос-

тання. Зазначені зміни показників СОД перебігали за активації в крові антиперекисних ферментів — Кат і ГПО. В еритроцитах активність Кат у тварин II групи була збільшена на 18 % (P<0,05), ГПО — на 66 % (P<0,05) порівняно з контрольними даними. У тканині печінки щурів II групи при незначному рівні активності Кат щодо аналогічних показників групи контролю спостерігалось інгібування ГПО на 20 % (P<0,05). У

тканині головного мозку одночасно з незначною депресією ГПО Кат зазнала найбільшої активації — на 150 % (P<0,05) порівняно з даними групи контролю. Тим же часом у всіх дослідних тканинах активність ГР не відрізнялася від контролю. У щурів II групи моделювання ЕВУ ГДЗ призводило до вірогідного (P<0,05) виснаження пулу ВГ щодо контрольних індексів: у еритроцитах — в 1,3 рази, у тканині печінки — в 2,3 і в ГМ — у 3,1 рази відповідно.

Для вивчення здатності відновлювати баланс у прооксидантно-антиоксидантній системі тварин III групи після експериментального впливу жовчі й іммобілізаційно-холодового фактора протягом тижня наступні 7 діб залишали в стандартних умовах існування. Результати дослідження свідчать, що припинення дії ушкоджуючих стресорних факторів, які ініціювали формування патологічного процесу в ГДЗ, неоднозначно вплинуло на процеси ПОЛ і стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у різних органах і тканинах щурів III групи. Так, у плазмі крові дослідних тварин відбувалася подальша активація СОД — на 61 % (P<0,05) порівняно з показниками у щурів II групи. Одночасно в еритроцитах спостерігалось зниження активності Кат і ГПО до контрольних значень. При цьому у тварин III групи зареєстрована інактивація ГР на 36 % (P<0,05) щодо відповідних показників групи контролю. Спостерігалось зростання пулу ВГ щодо відповідних індексів у II групі на 8,8 % (P<0,05), однак даний показник так і не досяг контрольних значень. Зазначені зміни сприяли гальмуванню процесів ПОЛ у крові щурів III групи, про що свідчать нормалізація рівня ТБАКАП еритроцитів і зниження кількості ТБАКАП плазми щодо даних тварин II групи (див. табл. 1). Тим же часом рівень ТБАКАП плазми залишався більшим, ніж у інтактних тварин, на



35 % ($P < 0,05$). У тканині головного мозку щурів III групи за високих показників активності Кат відмічалось інгібування інших антиоксидантних ензимів: СОД — на 30 % ($P < 0,05$), ГПО — на 45 % ($P < 0,05$), ГР — на 30 % ($P < 0,05$) щодо контрольних даних.

Відсутність дії стресорних факторів протягом 7 діб після припинення моделювання ЕВУ ГДЗ у тварин III групи призвело до збільшення кількості ВГ в 2,3 рази ($P < 0,05$) щодо показників II групи, але не вплинуло на інтенсивність ПОЛ, тому рівень ТБКАП залишався незмінним (табл. 3). Найбільшої депресії зазнала система АОЗ у тканині печінки щурів III групи: зниження рівня активності ГПО на 25 % ($P < 0,05$) щодо показників II групи супроводжувалося зменшенням активності ГР на 15,3 % ($P < 0,05$). Кількість ВГ й активність Кат не мали вірогідних змін щодо відповідних індексів тварин II групи (див. табл. 2). Вищенаведені фактори сприяли подальшій активації процесів ПОЛ, про що свідчило зростання рівня ТБКАП на 46 % ($P < 0,05$).

На підставі аналізу отриманих даних можна припустити, що мобілізація стрес-реалізуючих систем, яка відбувається під дією екстремальних агентів, спричинює викид катехоламінів до кровотоку. Це, у свою чергу, супроводжується активацією ферментів антиперекисного захисту, що спостерігалось у крові тварин II групи. Відомо, що значну роль у захисті клітин від перекису водню (H_2O_2) відіграє ГПО. В еритроцитах дефіцит саме ГПО, а не Кат призводить до передчасного старіння цих формених елементів крові, їх гемолізу. Водночас, за даними деяких авторів, Кат, крім знешкодження H_2O_2 , бере участь у процесі оксигенації гемоглобіну [10]. Нормалізація активності вказаних ензимів і показників ПОЛ в еритроцитах тварин III групи свідчить про відновлення порушеного окисню-

вального балансу на рівні еритроцитарних мембран, а зміни біохімічних показників у плазмі крові, що вивчаються, відбивають стан клітинних мембран не в еритроцитах, а в клітинах тканин інших органів. Так, високий рівень активності СОД, що зафіксований у плазмі щурів III групи, вказує на інтенсивну генерацію супероксидного аніон-радикала і є показником окиснювального стресу. Доводить даний факт збільшена кількість продуктів ПОЛ у тканинах печінки та головного мозку, що, певно, пов'язане з неузгодженою роботою компонентів системи АОЗ. Так, у печінці тварин як II, так і III дослідних груп найменша амплітуда відповіді була виявлена у Кат, тимчасом як активність іншого антиперекисного ферменту — ГПО, поступово знижувалася.

Слід відмітити, що ГПО функціонує у цитоплазмі та мітохондріях, а Кат лише у пероксисомах. Найбільшу спорідненість ГПО має до H_2O_2 , тому забезпечує його метаболізм у більш низьких, фізіологічних концентраціях. Недостатність ГПО, але не специфічне інгібування Кат, призводить до посилення пероксидації у гепатоцитах [11].

У головному мозку щурів III групи, можливо, відбувався такий механізм змін в оксидантно-прооксидантній системі. Ін активація ГПО супроводжувалася нагромадженням H_2O_2 в мітохондріях і цитозолі клітин. Певною мірою зростання концентрації H_2O_2 затримувалося завдяки підвищеній активності Кат, але, можливо, її захисний ефект був недостатнім. У присутності надлишкової кількості H_2O_2 СОД може генерувати найбільш реакційно здатний гідроксильний радикал, який атакує її білкову молекулу, призводить до фрагментації та втрати активності даного ензиму.

На думку деяких авторів [12], недостатність антиперексидної ферментативної системи глутатіону, а саме ГПО та ГР, є характерною не для періоду влас-

не стресу, а для пролонгованого та найважчого стану — ураження тканин. Для інтенсивного функціонування ГР/ГПО-системи необхідно підтримувати певний рівень відновленого НАДФ. Зниження активності ГР, яке спостерігалось у тканинах щурів III групи, імовірно, пов'язане саме з недостатньою кількістю останнього. Причиною зменшення кількості НАДФН, напевне, є його посилене використання у процесах мікросомального окиснення. Виявлене інгібування ГР не лімітувало підвищення рівня ВГ в еритроцитах і ГМ тварин III групи, а пояснюється синтезом відновної форми глутатіону *de novo*, що, за А. Meister і М. Е. Anderson [13], є одним із механізмів захисту клітин від оксидативних ушкоджень. Відсутність вірогідних змін пулу ВГ у печінці — наслідок термінового виведення глутатіону з органа, де відбувається основний синтез субстанції, до кровотоку для запобігання загального ендотоксикозу внаслідок впливу стресорних факторів на організм дослідних тварин.

Висновки

1. За безпосередньої дії екстремальних агентів при моделюванні ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони в експериментальних тварин спостерігається інтенсифікація вільнорадикальних реакцій у крові, тканинах печінки, головного мозку на фоні незбалансованого функціонування системи антиоксидантного захисту.

2. Відсутність впливу стресорів протягом 7 діб після припинення моделювання ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони приводить до нормалізації показників процесів ліпопероксидації та активності антиперекисних ензимів еритроцитів у дослідних щурів.

3. За умов припинення дії патогенних факторів, які призводять до утворення ерозивно-



виразкової патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, через тижневий термін у тканинах печінки та головного мозку відзначалася депресія активності антиоксидантних ферментів і, як наслідок, високий рівень перекисного окиснення ліпідів.

4. Виявлені зміни прооксидантно-антиоксидантного стану, що визначають інтенсивність перебігу вільнорадикальних процесів і ступінь реагування системи антиоксидантного захисту клітин на різному етапі формування гастроудоденальної патології, можуть стати підставою для розробки адекватних методів терапії ерозивно-виразкових уражень органів травлення: усунення впливу екстремальних агентів, що сприяють виникненню ерозивно-виразкових уражень гастроудоденальної зони, наприклад, кислотного фактора, дії жовчних кислот, емоційного перенавантаження, потрібно здійснювати за одночасної корекції складових антиоксидантної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нейко Є. М. До питання етіології і патогенезу виразкової хвороби на сучасному етапі / Є. М. Нейко, Н. Р. Матковська // Галиц. лікар. вісник. — 2006. — Т. 13, № 1. — С. 122-128.

2. Нейко Є. М. До питання окислювального стресу в патогенезі виразкової хвороби / Є. М. Нейко, В. Ю. Вишиванюк // Там же. — 2005. — Т. 12, № 1. — С. 116-118.

3. Oxidative damage in an experimentally induced gastric and gastroduodenal reflux model / Erbil Y., Turkoglu U., Barbaros U. et al. // Surgical Innovation. — 2005. — Vol. 12, N 3. — P. 219-225.

4. Кульчицкий О. К. Особенности пероксидного окисления липидов в тканях головного мозга и печени старых крыс при стрессе / О. К. Кульчицкий, Р. И. Потапенко, С. Н. Новикова // Укр. біохім. журнал. — 2001. — Т. 73, № 4. — С. 73-78.

5. Экспериментальная модель пептической язвы желудка / Тарасенко Л. М., Непорада К. С., Скрыпник И. Н. и др. // Пат. физиол. — 2001. — № 4. — С. 27-28.

6. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС: (метод. рекомендації). — К., 1999. — 25 с.

7. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. — О. : Астропринт, 1998. — 608 с.

8. Olinescu R. Influence of hemoproteins on glutation peroxidase activity / R. Olinescu, S. Nita // Rev. Roum. Biochem. — 1973. — Vol. 247. — P. 3100-3107.

9. Переслегина И. А. Активность антиоксидантных ферментов слюны у здоровых детей / И. А. Переслегина // Лаб. дело. — 1989. — № 11. — С. 20-23.

10. Сторожук П. Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в иницировании процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток / П. Г. Сторожук // Вестн. интенсив. терапии. — 2000. — № 3. — С. 8-13.

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

12. Изменения активности ферментов метаболизма глутатиона при имобилизационном стрессе и их возможное значение / Колесниченко Л. С., Манторова Н. С., Шапиро Л. А. и др. // Пат. физиол. и эксперим. терапия. — 1990. — № 4. — С. 9-11.

13. Meister A. Glutathione / A. Meister, M. E. Anderson // Annu. Rev. Biochem. — 1983. — Vol. 52. — P. 711-760.

УДК 616.329-002-018

І. В. Шкварковський

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ІМПЛАНТАТІВ У ЛІКУВАННІ ЗМОДЕЛЬОВАНИХ ГРИЖ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

З удосконаленням арсеналу діагностичних засобів зростає частота верифікації рефлюкс-езофагіту в поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми, тому сьогодні вже не виникає сумнівів щодо пріоритетності вибору хірургічних способів корекції даної патології. Якщо методики виконання оператив-

них втручань детально описані і є загальноновизнаними, то питання надійного укріплення швів ніжок діафрагми залишається відкритим. Це зумовлено дистрофічними змінами м'язової тканини внаслідок тривалого стискання її гризовим випинанням, внаслідок чого виникає прорізування швів [1; 2].

Останніми роками широко вивчається доцільність та ефективність використання полімерних матеріалів у лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми, особливо великих і рецидивних. Недостатня ефективність пластики гризових воріт місцевими тканинами зумовлює актуальність подальшого



пошуку більш надійних способів оперативних втручань [3; 4].

Мета роботи — дослідити перебіг процесів регенерації тканин діафрагми за умов експериментального застосування розробленого способу пластики грижі стравохідного отвору діафрагми проленовим імплантатом (Деклараційний патент України № 17368).

Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження проведено на 70 статевозрілих щурах лінії Wistar, яким на першому етапі було змодельовано грижу стравохідного отвору діафрагми відповідно до задекларованого способу (Патент № 19579). Через тридцять днів після моделювання тварини були прооперовані вдруге. Під час втручання виконували пластику розширеного стравохідного отвору діафрагми проленовою сіткою відповідно до розробленого способу. Тварин виводили з експерименту в різні терміни післяопераційного періоду, вилучали біоптати тканин діафрагми для подальшого патогістологічного дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час патогістологічного дослідження нами вивчено перебіг процесів регенерації та тка-

нинної реакції м'язових структур діафрагми на проленовий імплантат, що використовувався для укріплення розширеного стравохідного отвору діафрагми.

При проведенні розтинів дослідних тварин особливу увагу приділяли стану діафрагми, печінки та стравоходу навколо зони фіксації сітки. У жодному із спостережень ознак прорізання швів не виявлено. У фрагментах діафрагми з фіксованим проленовим імплантатом у тварин, виведених з експерименту на 5-ту добу після пластики грижі, внаслідок запальної реакції визначається помірна лейкоцитарна інфільтрація тканин діафрагми, наявні поодинокі крововиливи (рис. 1). В інфільтраті переважають нейтрофіли та макрофаги, спостерігається помірно виражений набряк підлеглої м'язової частини діафрагми, тонкостінних судин і повнокров'я великих судин.

Вказані зміни чіткіше визначаються навколо елементів проленового імплантату та шовного матеріалу. Між поверхнею діафрагми та волокнами комірок сітки візуалізується тонкий проміжок, що вказує на неповне зрощення зазначених тканин.

У зразках, вилучених в експериментальних тварин на 10-ту добу, відмічається посилення лімфоїдної інфільтрації тканин на фоні збереженого набряку,

переважання поліморфноядерних лейкоцитів (рис. 2). Елементи сітки щільно прилягають до діафрагми, в окремих місцях можна помітити помірно виражену атрофію м'язових волокон, що, напевне, зумовлене стискуванням судин у місцях її фіксації. Спостерігається нагромадження грануляційної тканини між комірками сітки. Зон некротизування не виявлено. У подальшому, до 30-ї доби, відбуваються процеси дозрівання та диференціації сполучної тканини, що оточує елементи проленового імплантату. Явища набряку поступово зникають, а лейкоцитарна інфільтрація зменшується. Елементи проленової сітки щільно оточені капсулою, утвореною фібробластами та зрілими колагеновими волокнами. Визначаються кровоносні судини. М'язові волокна діафрагми чітко структуровані, судинна сітка збережена.

Враховуючи стадійність перебігу процесів регенерації тканин і довготривалість формування зрілої рубцевої тканини, ми провели дослідження зони фіксації проленового імплантату до діафрагми через 60 днів (рис. 3). У ці терміни спостереження відсутні ознаки запального процесу, сітка щільно зрощена з м'язовими елементами діафрагми рубцем, який має велику кількість колагенових волокон і малу кількість фіброцитів.

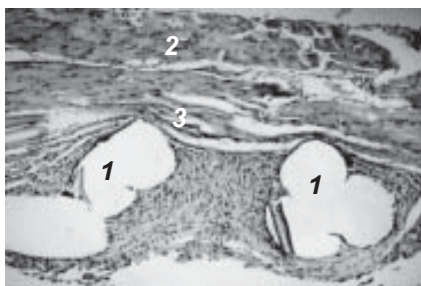


Рис. 1. П'ята доба після пластики грижі стравохідного отвору діафрагми проленовим імплантатом. Окуляр $\times 10$; об'єктив $\times 8$: 1 — елементи сітки; 2 — м'яз діафрагми; 3 — лейкоцитарна інфільтрація



Рис. 2. Десята доба після пластики грижі стравохідного отвору діафрагми проленовим імплантатом. Окуляр $\times 10$; об'єктив $\times 8$: 1, 2 — комірки сітки; 3 — м'язові волокна діафрагми; 4 — сполучнотканинна капсула

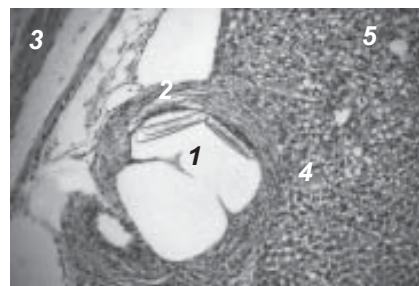


Рис. 3. Шістдесяття доба після пластики грижі стравохідного отвору діафрагми проленовим імплантатом. Окуляр $\times 10$; об'єктив $\times 8$: 1 — елементи сітки; 2 — сполучнотканинна капсула; 3 — діафрагма; 4, 5 — гідрофічна дистрофія гепатоцитів

Певний інтерес становлять зміни, які були нами виявлені, у клітинах печінки. У місцях прилягання проленового імплантата до діафрагмальної поверхні печінки, у віддалені терміни спостереження, визначається крайова гідропічна дистрофія гепатоцитів, яка може бути розцінена як результат короткодистантного впливу використаного полімерного матеріалу.

Висновки

Експериментальне використання розробленого способу пластики грижі стравохідного отвору діафрагми проленовим імплантатом дозволило надій-

но ушити стравохідний отвір без порушення її функціонального стану. Тканинна реакція мала проліферативний характер без ексудативних проявів. У місцях контакту полімерного матеріалу з внутрішніми органами, зокрема з печінкою, утворюється сполучнотканинна капсула, що її розмежує. Реакцію гепатоцитів можна охарактеризувати як помірну гідропічну дистрофію без ознак порушення функціонального стану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аллахвердян А. С. Анализ неудач и ошибок антирефлюксных операций / А. С. Аллахвердян // *Анналы хирургии*. — 2005. — № 2. — С. 8-15.

2. Андреещев С. А. Пути улучшения результатов лечения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / С. А. Андреещев, С. Д. Мясоедов, П. Н. Кондратенко // *Клін. хірургія*. — 2003. — № 11. — С. 5-6.

3. Балацкий Е. Р. Пластика грыжи брюшной стенки с использованием проленовой сети при лапароскопической холецистэктомии и в общехирургической практике / Е. Р. Балацкий, К. К. Скворцов, А. А. Щербинин // *Клін. хірургія*. — 2003. — № 4-5. — С. 65.

4. Борисов А. Е. Пластика больших фиксированных параэзофагальных грыж с использованием полипропиленовой сетки / А. Е. Борисов, С. К. Малкова, В. В. Тоидзе // *Вестник хирургии*. — 2001. — Т. 160, № 3. — С. 43-45.

УДК 616-002.5-079.4:577.21:615.015.8

В. Й. Кресюн, К. О. Антоненко

ІНФОРМАТИВНІСТЬ ГЕНОТИПУВАННЯ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Відкриття поліморфних ділянок, що повторюються, у ланцюжку нуклеотидів ДНК збудника туберкульозу надало можливість вивчати «молекулярні відбитки пальців» — генотип збудника туберкульозу. При цьому отримана інформація має допомогти зрозуміти проблему патогенезу туберкульозної інфекції та шляхи її поширення [1].

Генотипування ізолятів ДНК збудника туберкульозу, виділених від хворих, може бути інформативним у разі виявлення медикаментозної нечутливості, коли необхідно вирішити питання про те, чи є стійкість набутою внаслідок неефективної терапії або відбулася реінфекція новим стійким штамом.

Якщо генотипові зразки мікобактерій туберкульозу до й під час лікування збігаються, то це свідчить про набуття стійкості під час лікування. Причини можуть бути різні — невдала комбінація або недостатні дози препаратів, недотримання пацієнтом рекомендацій щодо лікування. Якщо «молекулярні відбитки пальців» різні, то це свідчить про повторне інфікування (реінфекція) іншим штамом, що потребує корекції протитуберкульозного лікування [2].

До методів генотипування, які базуються на ПЛР, належить метод VNTR (Variable Number Tandem Repeats), в основі якого є виявлення поліморфізму низки мінісателітних ділянок за допомогою індивідуальної пари праймерів. При цьому моле-

кулярна маса продуктів ампліфікації свідчить про кількість повторів мінісателітної послідовності. Сьогодні найбільш поширений різновид даного методу — це MIRU-VNTR (Mycobacterium Interspersed Repetitive Units), який досліджує низку локусів збудника туберкульозу [3].

За даними попередніх досліджень, проведених на Півдні України, роздільна здатність локусів VNTR була неоднаковою [4]. Найбільша чутливість спостерігалася при дослідженні локусів MIRU26, MIRU31, MIRU40, ETR A (Exact Tandem Repeat).

Метою даного дослідження було отримати генетичні профілі мікобактерій за допомогою визначення шести локусів VNTR (MIRU10, MIRU26, MIRU31, MIRU39, MIRU40, ETR A) та вивчити особливості генотипу ме-



дикаментозно-резистентних штамів мікобактерій у хворих на туберкульоз.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення розповсюдженості резистентних штамів *M. tuberculosis* був проведений ретроспективний аналіз бактеріологічних досліджень на стійкість до протитуберкульозних препаратів, виконаних у бактеріологічній лабораторії Одеської обласної клінічної протитуберкульозної лікарні (ООКПЛ) протягом 2006 р. [5].

Для отримання статистичних даних вивчали медичні карти пацієнтів, що перебували чи перебувають на лікуванні в ООКПЛ. Виділення ДНК культур збудника туберкульозу проводили на базі бактеріологічної лабораторії ООКПЛ.

Генотипування здійснювали за допомогою ПЛР шляхом визначення кількості повторів певних локусів, а саме MIRU10, MIRU26, MIRU31, MIRU39, MIRU40, ETR A у генотипі мікобактерій туберкульозу. Для кожного локусу використовувалася власна пара праймерів, при цьому розмір фрагмента залежав від наявності та кількості повторів однакових ДНК-последовностей [6]. Аналіз дискретних здатностей VNTR-методу проводили на підставі обчислення індексу Хантера — Гастона [4]. Значення індексу від 0,6 і більше відповідають високій чутливості методу генотипування, від 0,3 до 0,6 — помірній чутливості, менше 0,3 — низькій чутливості.

Для визначення мутацій у кодоні 315 гені *katG* виконували мультиплексну алель-специфічну полімеразно-ланцюгову реакцію (МАС-ПЛР) [7]. Для визначення мутацій у гені *rpoB*, а саме в кодонах 516, 526 та 531, проводили МАС-ПЛР із використанням трьох праймерів [8]. Для встановлення належності штамів, що досліджувалися, до родини *Beijing* застосовували визначення інсерційної послідовності IS6110 у regio-

ні між генами *dnaA* і *dnaN* методом ПЛР [9].

Статистичну обробку отриманих матеріалів проводили за допомогою пакета програм Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом було досліджено 106 ДНК-ізолятів, отриманих із культур посівів мокротиння. З цього числа 46 зразків належали до родини *Beijing* (43,4 %), 60 культур — до інших родин (*non-Beijing*) (56,6 %).

Серед ізолятів, що належали до родини *Beijing*, 87,0 % у локусі MIRU10 мали 3 повтори (табл. 1). В іншому локусі MIRU26 переважали культури

з 5 (47,8 %), 7 (21,7 %) і 8 (17,4 %) повторами. Серед зразків із родини *Beijing* 54,3 і 30,4 % мали в локусі MIRU31 5 і 6 повторів відповідно. Більш ніж 97,8 % ДНК-ізолятів мали в локусі MIRU39 3 повтори. У локусі MIRU40 56,5 % зразків мали 3 повтори, 32,6 % — 4 повтори, а у локусі ETR A культури родини *Beijing* головним чином розділилися на ті, що мали 4 (60,9 %) повтори, і ті, що мали 5 (34,8 %) повторів.

При аналізі ізолятів, що належали до групи *non-Beijing*, було виявлено більшу розпорошеність зразків серед груп із різною кількістю повторів локусів, які досліджувалися (табл. 2). Так, у локусі MIRU10 чимала

Таблиця 1

Поліморфізм локусів при VNTR-типванні штамів родини *Beijing*

Кількість повторів	Локуси						Усього
	10	26	31	39	40	A	
1	1	1	—	—	—	—	2
2	1	—	3	1	5	—	10
3	40	—	1	45	26	1	113
4	3	1	3	—	15	28	50
5	—	22	25	—	—	16	63
6	—	4	14	—	—	—	18
7	—	10	—	—	—	1	11
8	1	8	—	—	—	—	9
9	—	—	—	—	—	—	0
10	—	—	—	—	—	—	0
Разом	46	46	46	46	46	46	

Таблиця 2

Поліморфізм локусів при VNTR-типванні штамів, що належали до родини *non-Beijing*

Кількість повторів	Локуси						Усього
	10	26	31	39	40	A	
1	—	11	1	2	5	—	19
2	4	—	32	54	7	21	118
3	13	2	24	4	23	22	88
4	23	1	2	—	18	13	57
5	11	34	—	—	5	3	53
6	1	11	1	—	1	1	15
7	6	—	—	—	1	—	7
8	1	1	—	—	—	—	2
9	1	—	—	—	—	—	1
10	—	—	—	—	—	—	0
Разом	60	60	60	60	60	60	



кількість ізолятів мала 4 (38,3 %), 3 (21,7 %) і 5 (18,3 %) повторів. В іншому локусі MIRU26 переважали культури з 5 (56,7 %) повторами і по 18,3 % мали 1 або 6 повторів. Абсолютна кількість ізолятів із групи *non-Beijing* у локусі MIRU31 мали 2 або 3 повтори (53,3 і 40,0 % відповідно). Також більшість культур у локусі MIRU39 мали 2 (90,0 %) повтори. Щодо локусу MIRU40, то 38,3 % ізолятів мали 3 повтори і 30,0 % — 4 повтори. Нарешті, у локусі ETR A траплялися майже однаково часто 2 і 3 повтори (35,0 і 36,7 % відповідно), рідше — зразки з 4 (21,7 %) повторами.

У ізолятів із групи *Beijing*, за даними MIRU10-MIRU26-MIRU31-MIRU39-MIRU40-ETR A, найбільш поширеною комбінацією була 355335 (5 культур), рідше виявлялися комбінації 355344, 355345, 356335, 356344, 365334, 375334, 375344, 385334 (кожна траплялася у 2 культур) і 385345 (3 культури). Загалом серед культур родини *Beijing* було виявлено 10 кластерів, до яких належали 24 зразки. Решта — 22 зразки — це унікальні ізоляти.

У культур із групи *non-Beijing* найчастіше відзначалися комбінації 452242 (6 культур); 562242 і 712234 (по 3 культури кожна); 353233, 363233, 452252, 553213 (по 2 культури кожна). Загалом серед ізолятів, що належали до групи *non-Beijing*, було виявлено 7 кластерів, до яких належало 20 ДНК-ізолятів. Решта, а це 40 культур, — це унікальні ізоляти.

Для визначення ефективності методу типування за допомогою VNTR було проведено аналіз поліморфізму та роздільної здатності локусів, що досліджувалися, в обох групах (рисунок). Так, серед ізолятів, які належали до родини *Beijing*, низький поліморфізм спостерігався у MIRU10 і MIRU39; помірний поліморфізм — у MIRU40 і ETR A; високий поліморфізм — у MIRU26 і MIRU31. Водночас зазначений метод ви-

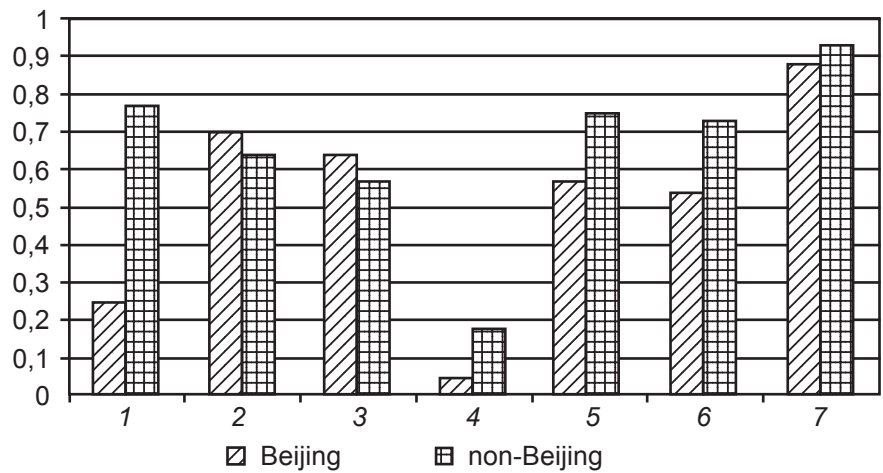


Рисунок. Роздільна здатність методу VNTR-типування для ізолятів збудника туберкульозу, що належать/не належать до родини *Beijing*: за віссю абсцис — показник індексу Пантера — Гастона; за віссю ординат — локуси, що досліджувалися: 1 — MIRU10, 2 — MIRU26; 3 — MIRU31; 4 — MIRU39; 5 — MIRU40; 6 — ETR A; 7 — разом усі шість локусів

явив більшу чутливість серед ізолятів із групи *non-Beijing*. Так, низький поліморфізм спостерігався у MIRU39; помірний поліморфізм — у MIRU31 і високий поліморфізм — у MIRU10, MIRU26, MIRU40 і ETR A. Комбіноване визначення всіх шести локусів для генотипування як серед ізолятів групи *Beijing*, так і серед зразків групи *non-Beijing* було високоефективним (0,88 і 0,93 відповідно).

Загалом наведені дані про високий або помірний поліморфізм серед ізолятів із групи *non-Beijing* таких локусів, як MIRU10, MIRU26, MIRU31, MIRU40 і ETR A, збігаються з попередньо отриманими даними [4]. Найбільш поліморфним виявився локус MIRU10, який характеризувався найвищим значенням індексу Хантера — Гастона (0,78) і найбільшою кількістю алельних варіантів (у локусі від 2 до 9 копій, загальна кількість варіантів дорівнювала 8). Решта локусів із високим і помірним ступенем поліморфізму мали від 5 до 7 алельних варіантів. Локус із низьким ступенем різноманітності — MIRU31 — мав і найнижчу кількість варіантів — 3.

Деяко відмінна картина спостерігалася при VNTR-генотипуванні ізолятів із родини *Beijing*. Ці дані відрізняються від

попередньо отриманих результатів, згідно з якими лише локус MIRU26 виявив задовільний поліморфізм [4].

Із 46 ДНК-ізолятів, що належали до родини *Beijing*, 27 (58,7 %) були мультирезистентними. З'ясувалося, що всі культури з найбільш численного кластера 355335 (5 культур) були мультирезистентними. Також до мультирезистентних належали ізоляти з комбінаціями 375344 і 385334 (кожна комбінація виявлялася у 2 культур).

Серед 60 ДНК-ізолятів, що належали до групи *non-Beijing*, 24 (40,0 %) були мультирезистентними. Більшість ізолятів із комбінацією 452242 (5 культур) належали до мультирезистентних. Також мультирезистентними були ізоляти з комбінацією 562242 і 712234 (кожна комбінація виявлялася у 3 культур).

Кожний другий ізолят із 46 зразків родини *Beijing* мав одночасно мутації в кодоні 315 гена *katG* і кодоні 516/526/531 гена *rpoB*. Було з'ясовано, що одночасно мали обидві зазначені мутації ДНК-ізоляти з такими комбінаціями: 355335 (3 культури); 375344, 385345 і 385334 (кожна комбінація виявлялася у 2 культур).



Із 60 ДНК-ізолятів, які належали до групи *non-Beijing*, лише 15 (25,0 %) одночасно мали мутації, що досліджувалися, у генах *katG* і *rpoB*. Більшість ізолятів із комбінацією 452242 (5 культур) одночасно мали обидві мутації, що досліджувалися. Всі інші мутовані штами належали до унікальних ізолятів.

За даними локусів MIRU10, MIRU26, MIRU31, MIRU39, MIRU40 і ETR A, попередні дослідження виявили, що серед родини *Beijing* переважали ізоляти з профілями 355334 і 375334 [4]. Згідно з нашими даними, були виявлені такі кластери, як 355335, 355344, 355345, 356335, 356344, 375334, 375344, 385345, 385334. Водночас ці кластери були не надто чисельними — від 2 до 5 ізолятів у кожному. Також за попередніми даними, саме ізоляти з профілем 375334 були звичайними серед пацієнтів, які попередньо перебували в місцях позбавлення волі, і характеризувалися високим рівнем мультирезистентності [9]. За нашими даними, 100 % мультирезистентними були ізоляти з профілями 355335, 375334 і 385334. Ці ДНК-ізоляти також характеризувалися високою частотою одночасних мутацій у кодоні 315 гена *katG* і кодоні 516/526/531 гена *rpoB*. Кластери 375334 і 375344 у 75 % випадків були отримані від хворих, які були ВІЛ-позитивними; у 50 % випадків хвороба закінчувалася смертю хворого; у 100 % хворобі передував контакт із хворим на туберкульоз (в половині випадків — у місцях позбавлення волі). У середньому ж, ВІЛ-позитивними були близько 21,7 % хворих; летальний наслідок протягом першого року зареєстровано у 8,7 % хворих; контакт із туберкульозними хворими спостерігався у 63,4 % пацієнтів, які виділяли збудника туберкульозу з родини *Beijing*. Генотипування ізолятів, отриманих від пацієнтів, які одночасно хворіли на туберкульоз і були ВІЛ-по-

зитивними, має особливе значення, оскільки у цієї категорії хворих екзогенна реінфекція є головною причиною швидко прогресуючого туберкульозного процесу [10].

Серед ізолятів із групи *non-Beijing* найбільш поширеним був кластер 452242 (6 ізолятів). Культури, що мали цей профіль, характеризувалися високим рівнем як мультирезистентності, так і високою частотою одночасних мутацій, що вивчалися, у генах *katG* і *rpoB* (83,3 %). До речі, жоден із хворих, які виділяли збудника туберкульозу з профілем 452242, раніше не перебував у місцях позбавлення волі; попередній контакт із хворими на туберкульоз зареєстрований лише в половині випадків. Також мультирезистентними були кластери 562242 і 712234 (по 3 ізоляти кожний), що в 66,7 і 33,3 % випадків відповідно були виділені від ВІЛ-інфікованих осіб. Хворі, що виділяли збудника туберкульозу з профілем 553213 (2 ізоляти), були ВІЛ-інфікованими і раніше позбавленими волі.

Висновки

1. Локуси MIRU10, MIRU26, MIRU40 і ETR A виявили високі поліморфізм у групі *non-Beijing*, локуси MIRU26 і MIRU31 — у родини *Beijing*.

2. За даними локусів MIRU10, MIRU26, MIRU31, MIRU39, MIRU40 і ETR A, серед ізолятів родини *Beijing* переважали такі кластери, як 355335, 355344, 355345, 356335, 356344, 375334, 375344, 385345, 385334.

3. Ізоляти родини *Beijing* із профілями 355335, 375334 і 385334 у 100 % випадків були мультирезистентними, а також характеризувалися високою частотою одночасних мутацій у генах *katG* і *rpoB*.

4. Серед ізолятів із групи *non-Beijing* найбільш розповсюдженим виявився кластер 452242. Культури, що мали цей профіль, характеризувалися як високим рівнем мультирезистент-

ності, так і високою частотою одночасних мутацій, що вивчалися, у генах *katG* і *rpoB*.

5. Отримані профілі збудника туберкульозу у подальшому можуть бути використані для підтвердження або спростування зовнішньої реінфекції при хронізації або рецидуванні туберкульозного процесу.

Окрему подяку висловлюємо В. В. Ніколаєвському (National Mycobacterium Reference Unit, London, UK) за консультативну допомогу під час виконання даної роботи.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Использование молекулярно-биологических методов для индивидуальной характеристики штаммов M. tuberculosis / Шемякин И. Г., Степанишина В. Н., Манзенюк О. К. и др. // Журн. микробиол., эпидемиологии и иммунологии. — 2000. — № 2. — С. 6-11.*

2. *Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis in a low-incidence area / de Boer A. S., Borgdorff M. W., Vynnycky E. et al. // Tuberc. and Lung Diseases. — 2003. — Vol. 7. — P. 145-152.*

3. *Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции / Бажора Ю. И., Кресюн В. И., Фещенко Ю. И. и др. — О.: Одес. гос. мед. ун-т, 2005. — 259 с.*

4. *Ніколаєвський В. В. Оптимізація стратегії генотипування Mycobacterium tuberculosis в Одеській області України: порівняння методів споліготипування та VNTR / В. В. Ніколаєвський // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 3. — С. 32-39.*

5. *Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. / упоряд. Фещенко Ю. І., Кучугур-Кучеренко Л. В., Петренко В. М. та ін. — К., 2006. — 87 с.*

6. *Evaluation of the epidemiologic utility of secondary typing methods for differentiation of Mycobacterium tuberculosis isolates / Kwara A., Schiro R., Cowan L. S. et al. // J. Clin. Microbiol. — 2003. — Vol. 41, N 6. — P. 2683-2685.*

7. *Detection of Isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by a multiplex allele-specific PCR assay targeting katG codon 315 variation / Mokrousov I., Otten T., Filipenko M. et al. // Ibit. — 2002. — Vol. 40, N 7. — P. 2509-2512.*



8. *Allele-specific rpoB assays for detection of Rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis in Sputum Smears* / I. Mokrousov, T. Otten, B. Vyshnevskiy, O. Narvskaya // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. — 2003. — Vol. 47, N 7. — P. 2231-2235.

9. *Genotypic Analysis of Mycobacterium tuberculosis in Bangladesh*

and Prevalence of the Beijing Strain / Banu S., Stephen V. Gordon, Si Palmer et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — Vol. 42, N 2. — P. 674-682.

10. *Molecular epidemiology and prevalence of mutations conferring rifampicin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis strains from the*

southern Ukraine / Nikolayevskyy V. V., Brown T. J., Bazhora Yu. I. et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2007. — Vol. 13, N 2. — P. 129-138.

11. *Карачунский М. А. Молекулярная эпидемиология туберкулеза / М. А. Карачунский, Л. Н. Черноусова // Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2007. — № 4. — С. 3-7.

УДК 613:614.87(477.74)

Л. Г. Засипка

ВПЛИВ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ КОМПЛЕКСУ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Одеський державний медичний університет

Екологічна ситуація в Одеській області характеризується наявністю об'єктів промисловості з високим рівнем антропогенного впливу та її транспортно-географічним положенням [1–5]. Проведені екологічно-гігієнічні дослідження [5] дають підставу стверджувати, що найбільш значущими факторами довкілля, які можуть впливати на репродуктивне здоров'я населення Одеської області, є вміст нітратів у питних водах і ґрунті (перевищення до 3–5 ГДК), а також у ранній овочевій продукції (перевищення до 2 ГДК), забруднення повітря закритих приміщень радоном (перевищення до 10–12 ГДК) і високий вміст фтору в питних водах окремих районів (Тарутинський, Арцизький, Татарбунарський).

Метою дослідження була експериментальна перевірка гіпотези про можливість впливу на репродуктивне здоров'я комплексу факторів довкілля (нітрати, фториди, радон) у зонах формування антропогеохімічних аномалій.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар масою 180–

220 г. Був змодельований комплекс факторів хімічної (нітрати, фториди) та фізичної (радон-222) природи, який віддзеркалював реальну систему життєдіяльності населення досліджуваних районів. У експерименті було задіяно 12 груп тварин, із них дві — контрольні. Розподіл тварин за інтенсивністю факторів впливу наведений у табл. 1.

Нітрати та фториди тварини отримували щодня з питною водою, радон вводили їм інтраперитонеально з фізіологічним розчином натрію хлориду. Стандартні розчини радону отримували в радоновій лабораторії Лермонтовського санаторію, розведення розраховували до 192 Бк/мл на перші 2 год з моменту відбору радону з барботажного пристрою.

Дослід тривав 3 міс. Самиць і самців спарювали на 30-й день експерименту. На 30, 45 і 90-й

день експерименту третину дослідних тварин забивали під тіопенталовим наркозом. Протягом терміну експерименту досліджували масу тварин, кількість самиць, що завагітніли, і величину та характеристики приплоду. На кінцевому етапі дослідження проводили забій тварин і взяття матеріалів для виконання патоморфологічних, біохімічних й імунологічних досліджень.

Взяття крові для біохімічних й імунологічних досліджень здійснювали з надрізаних кровоносних шийних судин. Шматочки внутрішніх органів (печінки, виличкової залози та гонад) після фіксації в нестерильному формаліні та відповідної проводки поміщали в парафінові блоки. Одержані зрізи забарвлювали гематоксилін-еозинном. Глікопротеїди визначали за допомогою PAS-реакції з відповідним ферментативним контро-

Таблиця 1

Характеристика дослідних груп

Фактори впливу	№ серії										
	1 К	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Нітрати, мг/добу	—	5	50	—	—	—	—	5	50	5	50
Фториди, мг/добу	—	—	—	1	10	—	—	1	10	1	10
Радон, Бк/добу	—	—	—	—	—	192	1920	—	—	192	1920



лем [6]. Інтенсивність забарвлення оцінювали візуально порівняно з контролем.

Оцінювали кількість вагітних самиць у групі, число місць імплантації на 1 вагітність і плодів на 1 вагітну самку. Дослідження проводилися згідно з сучасними біоетичними вимогами до експериментальних робіт із використанням тварин [7].

Статистична обробка проводилася за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0 (StatSoft Inc.).

Результати дослідження та їх обговорення

Під час огляду яєчники самиць щурів лінії Вістар, яких піддавали комплексному впливу нітратів, фтору та радону, були трохи зморщені. Ступінь морфологічних змін залежав від рівнів впливу та терміну експозиції. При мікроскопічному дослідженні гонад виявлялося вогнищеве повнокров'я кровеносних судин проміжної тканини та капсул, часто з явищами стазу (рис. 1).

Місцями траплялося периваскулярне метахроматичне забарвлення. У кірковому шарі помічено деяке зменшення кількості граафових пухирців, вкритих кількома шарами гранульозного епітелію. Поряд із цим у кірковому шарі спостерігалося певне зниження кількості фо-

лікулів на різних стадіях розвитку, вкритих 1–2–3 шарами гранульозних клітин. У деяких випадках на цьому фоні траплялися атретичні фолікули. Мозковий шар звичайно відрізнявся повнокров'ям судин із помірною периваскулярною метахромазією. Вказана картина може бути розцінена як прояви гальмування овогенезу різного ступеня. При цьому максимальні порушення відзначалися наприкінці експерименту у тварин 10-ї та 11-ї серій.

Сім'яники щурів різних серій експерименту не мали виражених макроскопічних відмінностей, за виключенням дещо менших розмірів гонад у самців, при впливі максимальних концентрацій факторів патогенетичної моделі. Патоморфологічні зміни у сім'яниках щурів 11-ї групи характеризувалися повнокров'ям судин капсули та проміжної тканини, а інколи — вогнищевими крововиливами у просвіт сім'яних каналців (рис. 2). При цьому відзначалося вогнищеве розрідження клітинного складу каналців внаслідок зменшення кількості, а інколи навіть зникнення сперматид, зниження кількості сперматозитів I та II порядку за відсутності сперматогоніїв і сперматозоїдів. Поряд із цим, спостерігалися помірно виражені метахромазія, периканаклярний

вогнищевий фіброз і склеротичне потовщення капсули яєчка.

Максимальні патоморфологічні зміни було встановлено наприкінці терміну експозиції, що підтверджує наявність залежності біологічного ефекту від дози токсиканту й експозиції. Визначені патоморфологічні зміни свідчать про порушення процесів сперматогенезу за типом дрібно- чи великовогнищевої блокади сім'яної лінії.

Слід зазначити, що структурні ушкодження гонад і ступінь їх розвитку корелювали з характером гормональних зрушень в організмі самців. Таким чином, результати патоморфологічних досліджень дозволяють зробити висновок, що змодельований в експерименті комплекс екзогенних факторів (нітрати, фтор, радон-222), який характерний для геохімічних аномалій природно-техногенного характеру Одеської області, агресивно впливає на репродуктивну систему щурів.

Цей висновок підтверджується матеріалами щодо ембріотоксичної дії досліджуваних факторів (табл. 2).

Як видно з вищенаведених даних, при дії на організм радону-222 практично всі показники, що характеризують репродуктивну функцію у тварин, вірогідно відрізняються від контролю. Із наведених матеріалів

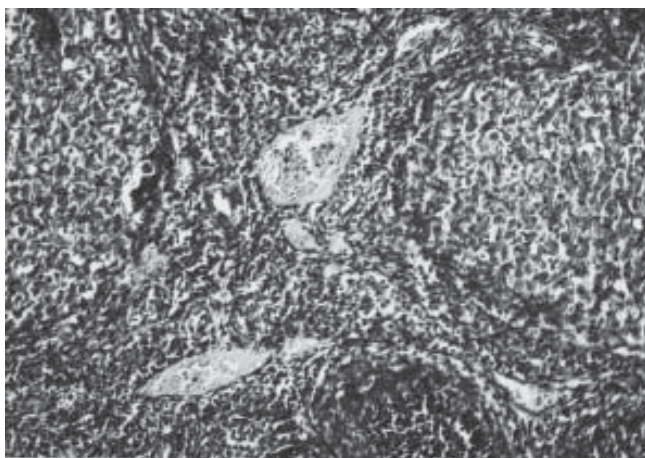


Рис. 1. Дослідна самка щура (10-та серія, 90-й день експерименту). Повнокров'я та стази у судинах яєчника. Гематоксилін-еозин. $\times 90$

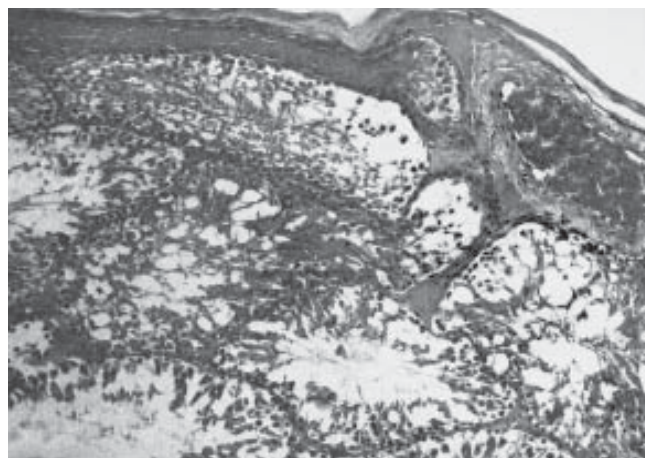


Рис. 2. Дослідний самець щура (11-та серія, 90-й день експерименту). Виражена блокада сім'яної лінії. Гематоксилін-еозин. $\times 90$

Таблиця 2

Дія комбінації факторів довкілля на репродуктивну функцію щурів

Показники	Серії тварин		
	10-та	11-та	Інтактні (1-ша)
1. Кількість вагітних самиць у групі, %	40,0	20,0	80,0*
2. Число місць імплантації на 1 вагітність	2,0	1,4	5,0*
3. Кількість плодів на 1 вагітну самку	—	—	4,2*
4. Число життєздатних плодів на 1 вагітну самку	1,6	1,2	4,0*

Примітка. * — різниця статистично вірогідна ($P < 0,05$).

видно, що процент вагітностей та кількість життєздатних плодів у цій групі були вірогідно нижчими, ніж у контрольній.

Таким чином, в умовах лабораторного експерименту нами підтверджено негативний вплив на репродуктивну систему поширеної для південної частини України комбінації факторів довкілля (нітрати, фториди, радон). На рівні природних концентрацій ці фактори спричиняли гонадотоксичний ефект. При цьому характер патомор-

фологічних змін залежав від дози, терміну й умов впливу фактора. При поєднаній дії факторів біологічний ефект перевищував той, який спостерігався при їх ізольованому надходженні в організм лабораторних тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. Репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків, які мешкають в умовах природно-антропогенної аномалії Одеського регіону / В. М. Запорожан, Н. М. Рожковська, О. М. Надворна // Буковин. мед. вісник. — 2004. — № 2. — С. 53-54.

2. Толчиев А. Г. Геоэкология: географические основы природопользования / А. Г. Толчиев. — О. : Астропринт, 1996. — 392 с.

3. Кадастры и атлас карт медико-геологических аномалий на территории Одесской области. — О., 1991. — 176 с.

4. Зелинский А. А. Некоторые вопросы взаимосвязи репродуктивной функции с качеством окружающей среды / А. А. Зелинский, В. А. Надворная // Экология и здоровье матери и ребенка. — О., 1991. — С. 131-135.

5. Колоденко В. А. К методике комплексной оценки состояния репродуктивного здоровья / В. А. Колоденко, Л. И. Засыпка, В. В. Беспоясная // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2002. — № 2. — С. 23-32.

6. Требования Международного комитета по науке по использованию в экспериментальных исследованиях лабораторных животных // Бюллетень ИКЛАС. — 1978. — № 24. — С. 4-5.

7. Perry P. The ethics of animal research : a UK perspective / P. Perry // ILAR J. — 2007. — Vol. 48 (1). — P. 42-46.

УДК 616-092.4:546.3:616.185.4

Ф. І. Костєв, Р. В. Савчук

ЕНЕРГОТРОПНИЙ ЕФЕКТ ПРЕПАРАТУ КВЕРЦЕТИНУ НА ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Одеський державний медичний університет

Порушення уродинаміки нижніх сечових шляхів супроводжують багато захворювань, і не тільки урологічні, що може впливати на перебіг патологічного процесу і результат лікувальних заходів [1]. Проте механізм формування розладів уродинаміки та роль змін детрузора сечового міхура і внутрішнього сфінктера все ще мало вивчені. Один із проявів дисфункцій сечовипускання — це

гіперактивний сечовий міхур (ГСМ), який у чоловіків і жінок є серйозною проблемою, зважаючи на свою поширеність, наявність безлічі клінічних варіантів, труднощів при лікуванні. Згідно з положенням Міжнародного товариства з утримання сечі, ГСМ визначається як симптомокомплекс поєднання ургентності з імперативним нетриманням сечі або без нього, що супроводжується частим

сечовипусканням або ноктурією. Гіперактивний сечовий міхур не є захворюванням, що загрожує життю, але істотно знижує його якість, що призводить до соціальної дезадаптації й навіть до інвалідизації [5; 6].

Згідно з останніми даними про патобіохімічні механізми розвитку ГСМ, однією з пускових причин є гіпоксія детрузора. У хворих із ГСМ гіпоксія детрузора зумовлена мітохондрі-



альною недостатністю. В одних випадках вона розвивається в результаті спонтанної мутації мітохондріальної ДНК; в інших — як наслідок розладів органного кровообігу. Розглядається роль мітохондрій в апоптозі через «оксидантний стрес» — стан, який характеризує початковий етап клінічних проявів ушкодження детрузора [4].

При гіпоксичних станах спостерігається зниження інтенсивності тканинного дихання, нагромадження коферментів у відновленому стані та недоокиснюваних продуктів метаболізму. З прогресуючим зниженням синтезу АТФ пов'язують порушення системи функціонування активного транспорту іонів Na^+ , K^+ і зменшення активності Na^+ , K^+ , Ca^{2+} -АТФ-аз [2].

Клінічна картина у таких хворих розвивається внаслідок недостатності енергетичного метаболізму та гіпоксії детрузора. Характерними ознаками подібних змін є зменшення артеріо-венозної різниці парціального напруження кисню, метаболічний ацидоз, зниження активності ферментів у тканині детрузора, що беруть участь у ключових реакціях аеробного окиснення. Виражені порушення енергетичного метаболізму детрузора призводять до порушення скоротливої активності сечового міхура і, як наслідок, до розладів уродинаміки. Помірні порушення енергетичного метаболізму призводять до зміни адаптації детрузора та гіперрефлексії з розвитком нестабільності сечового міхура й іритативних симптомів [4; 9].

Невисока ефективність або наявність численних побічних ефектів у відомих фармакологічних препаратів, недостатнє дослідження ролі енергетичних змін тканини детрузора при ГСМ зумовили пошук і вивчення енергетичних змін тканини детрузора і пошук способів їх корекції за допомогою нових лікарських препаратів. У зв'язку з цим, перспективним напрямом є включення в комплексну

терапію препаратів, які нормалізують біоенергетичний обмін і процеси пероксидації в міоцитах.

На нашу думку, такими могли б стати препарати з групи антиоксидантів і біофлавоноїдів. Одним із потужних антиоксидантів є біофлавоноїд кверцетин. Оскільки кверцетин не розчиняється у воді, була використана водорозчинна форма кверцетину з полівінілпіролідом — вітчизняний препарат корвітин. Також нам було цікаво дослідити і порівняти дію на ГСМ препарату, який використовується для лікування цієї патології, — м-холіноблокатор тропіум хлорид.

Мета нашого дослідження — визначити порушення біоенергетичних процесів тканини детрузора при гіперрефлекторному сечовому міхурі в експерименті й вивчити дію препарату кверцетин на енергетичний метаболізм у сечовому міхурі в експериментальних умовах.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на статевозрілих щурах-самках (лінія Wistar), масою 200–300г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Одеського державного медичного університету. Експериментальну модель гіперрефлекторного сечового міхура відтворювали за методом В. М. Державіна і співавт. шляхом введення резерпіну в дозі 0,3 мг/кг, протягом 4 днів внутрішньочеревинно [3].

Експериментальних тварин розділили на 4 групи: 1-ша група — інтактні тварини; 2-га група — контрольна (щури з ГСМ); 3-тя група — експериментальні тварини з ГСМ, яким вводили корвітин; 4-та група — експериментальні тварини з ГСМ, яким вводили тропіум хлорид. Корвітин вводили з розрахунку 5 мг/кг, тропіум хлорид — 0,15 мг/кг. Препарати застосовували протягом 21 доби внутрішньочеревинно, починаючи з наступного дня після відтворення експе-

риментальної моделі гіперрефлекторного сечового міхура.

У нашій роботі критеріями порушень біоенергетичних процесів у тканині детрузора й ефективності антиоксидантних і енерготропних властивостей біофлавоноїдів вибрано зміну активності окремих антиоксидантних ферментів: АТФ-ази, каталази [12], супероксиддисмутази (СОД) [10], глутатіонпероксидази (ГП) [11], визначення рівня малонового діальдегіда (МД) [13], дієнових кон'югатів (ДК) [13] у гомогенатах сечового міхура експериментальних тварин.

Статистична обробка експериментальних досліджень і їх графічне зображення виконані за допомогою стандартного пакета прикладних програм Microsoft Excel 2000.

Результати досліджень та їх обговорення

Біохімічні дослідження показали, що експериментальна модель гіперрефлекторного сечового міхура призводить до типових ішемічних порушень у тканині детрузора експериментальних тварин (табл. 1 і 2). Відзначено вірогідне підвищення у контрольній групі щодо інтактної ДК, що свідчить про активацію перекисного окиснення ліпідів. Нагромадження продуктів вільнорадикального окиснення, які можуть взаємодіяти з різними клітинними субстратами, призводить до ушкодження мембран, міжклітинного матриксу, посилює протеолітичну активність. Також відмічається зниження активності каталази, ГП, СОД, що свідчить про пригнічення головних антиоксидантних систем міоцитів.

Під дією кверцетину відбувається вірогідне збільшення активності АТФ-ази, СОД, ГП, отже, стимуляція антиоксидантної системи (АОС) організму. Також відмічається зниження продуктів перекисного окиснення ліпідів — ДК, що підтверджує стабілізацію ліпідного обміну.



Таблиця 1

**Активність АТФ-ази
та перекисного окиснення ліпідів**

Група тварин	Активність АТФ-ази, Мккат/г	Вміст дієнових кон'югатів, Моль/кг	Рівень МДА, Мкмоль/г
Інтактна, n=20	2,63±0,39	26,36±2,25	11,41±0,95
ГСМ, n=20	0,85±0,09 P<0,05	56,25±6,01 P<0,05	12,18±0,89 P>0,1
ГСМ + корвітин, n=20	4,31±0,58 P<0,05 P ₁ <0,05	35,23±4,29 P<0,05 P ₁ <0,05	9,39±0,84 P>0,05 P ₁ <0,05
ГСМ + троспіум хлорид, n=20	4,30±0,27 P<0,05 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	32,61±2,58 P<0,05 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	8,23±0,67 P<0,05 P ₁ <0,01 P ₂ >0,1

Примітка. У табл. 1 і 2: P — при порівнянні з інтактною групою; P₁ — при порівнянні з контрольною групою; P₂ — при порівнянні з групою щурів із ГСМ, яким вводили корвітин.

Таблиця 2

Активність антиоксидантної системи

Група тварин	СОД, ум. од./г	Каталаза, Мкат/кг	ГП, Мккат/кг
Інтактна, n=20	1,10±0,03	5,30±0,11	11,09±0,55
ГСМ, n=20	0,81±0,03 P<0,05	5,02±0,06 P<0,05	7,03±0,93 P<0,05
ГСМ + корвітин, n=20	1,09±0,16 P<0,05 P ₁ <0,05	4,81±0,13 P<0,05 P ₁ <0,05	9,17±1,01 P<0,05 P ₁ <0,05
ГСМ + троспіум хлорид, n=20	0,92±0,11 P<0,05 P ₁ >0,05 P ₂ >0,1	4,87±0,13 P<0,05 P ₁ <0,05 P ₂ >0,1	10,03±1,45 P>0,01 P ₁ <0,05 P ₂ >0,1

Під дією троспіуму хлориду також відзначено зниження рівня ДК і збільшення активності СОД, ГП і АТФ-ази.

Антигіпоксична дія флавоноїдів пояснюється їх антиоксидантними властивостями, які забезпечують стабілізацію ліпідного матриксу мембран і відновлення функціональної активності клітини [7; 8].

Висновки

1. Експериментальний ГСМ спричинює низку метаболічних порушень у тканині детрузора: підвищення продуктів ПОЛ, зниження активності антиоксидантної системи.

2. Застосування препарату кверцетину у тварин з експериментальним ГСМ проявляє ви-

ражений антигіпоксичний і антиоксидантний ефект, значно нормалізує біоенергетичні процеси у тканині детрузора (зниження рівня ДК, підвищення активності СОД, ГП, АТФ-ази).

3. При порівнянні дії кверцетину і троспіуму хлориду на експериментальній моделі ГСМ за показниками стабілізації біоенергетичних порушень у тканині сечового міхура троспіум хлорид потужніше впливає на сечовий міхур, ніж кверцетин. У комплексному лікуванні кверцетин застосовують для корекції біоенергетичних процесів. Зважаючи на відсутність побічних явищ, рекомендовано продовжувати дослідження кверцетину для впровадження в лікувальну програму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пирогов В. А. Применение препарата Омник в лечении больных с дисфункцией мочеиспускания различного генеза / В. А. Пирогов, Ю. Н. Бондаренко // Здоровье мужчины. — 2005. — № 3. — С. 124-127.

2. Дубініна О. Ю. Роль окисного стресу при патологічних станах нервової системи / О. Ю. Дубініна // Мед. хімія. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 5-12.

3. Державин В. М. Экспериментальное изучение патогенеза незаторженного нейрогенного мочевого пузыря / В. М. Державин, Е. Л. Вишневский, Б. С. Гусев // Урология и нефрология. — 1977. — № 4. — С. 32-34.

4. Пушкарь Д. Ю. Новый взгляд на патогенез и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Мировой опыт / Д. Ю. Пушкарь, А. Е. Вишневский // Материалы сателлитного симпозиума. — М., 2002.

5. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States / Stewart W. F., van Rooyen J. B., Cundiff G. W. et al. // World J. Urol. — 2003. — Vol. 20. — P. 327-336.

6. Standardisation of terminology of lower tract function / Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. // Report of the standardisation subcommittee of the International Continence Society Neurol. Urogy. — 2002. — Vol. 21. — P. 167-178.

7. Silva E. L. Quercetin — monoglucosides inhibit 15-lipoxygenase — induced LDL oxidation / E. L. Silva, T. Tsushida, J. Terao // Rev. farm. e bioquim. Univ. Sao Paulo. — 1998. — Vol. 34, suppl. 1. — P. 196.

8. Yochimoto T. Flavonoids potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase / T. Yochimoto, M. Furukewe, S. Yomamoto // Biochem. Biophysiol. Res. Communic. — 1983. — Vol. 116, N 2. — P. 612.

9. Van der Horst C. The aging bladder / C. Van der Horst, K. P. Junemann // Anatomy and physiology Urology A. — 2004. — N 35 (5). — P. 521-526.

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

11. А. с. 922637 СССР, МКИ в G 01. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях / В. А. Пахомова, Г. Н. Крюкова, Н. П. Козлянина (СССР). — заявл. ; опубл. 23.04.82, Бюл. № 15. — 2 с.

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

13. Стальная И. Д. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. — М. : Медицина, 1977. — С. 66-68.





УДК 612.171.7-053.2:616-073.43:681.586.48

В. М. Бешляга¹, Р. Й. Лекан²

ЕХОКАРДІОГРАФІЧНА ДІАГНОСТИКА АТРЕЗІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ З ДЕФЕКТОМ МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ

¹Національний інститут серцево-судинної хірургії АМН України
ім. М. М. Амосова, Київ,

²Одеський державний медичний університет

Анатомічні критерії атрезії легеневої артерії (АЛА) з дефектом міжшлуночкової перегородки (ДМШП) містять 5 таких компонентів:

- 1) великий ДМШП;
- 2) декстропозиція кореня аорти (Ао);
- 3) гіпертрофія правого шлуночка (ПШ) і оклюзія вихідного тракту ПШ;
- 4) комбінація атрезії клапана, стовбура і/або гілок легеневої артерії (ЛА) з порушенням сполучення ПШ з легеневим руслом;
- 5) наявність додаткових джерел колатерального кровопостачання легень: відкритої артеріальної протоки (ВАП) і великих аорто-легеневих колатеральних артерій (ВАЛКА) [1; 2].

Сьогодні АЛА-ДМШП виявляється у 3 % випадків від числа всіх вроджених вад серця (ВВС) [1; 3–5].

Передопераційне комплексне ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження проводиться для виявлення всіх вищеперерахованих компонентів цієї складної аномалії. Особливо актуальне це у новонароджених з явищами вираженої гіпоксемії з «кри-

тичною» ВАП-залежною формою вади, яким ризиковано виконувати інвазивні методи дослідження. ЕхоКГ, завдяки атравматичності процедури, надає достатньо вичерпну інформацію щодо показань до проведення невідкладного паліативного втручання. Крім анатомічних критеріїв, при ЕхоКГ необхідно оцінювати й особливості гемодинаміки у кожного конкретного хворого, у тому числі адекватність колатерального кровотоку [6–8].

Мета роботи — визначити можливості ЕхоКГ при передопераційному обстеженні хворих з АЛА-ДМШП для оцінки анатомії і гемодинаміки вади та визначення подальшої тактики хірургічного лікування.

Матеріали та методи дослідження

З 01.01.2000 по 01.01.2007 рр. під час передопераційного обстеження за даними ЕхоКГ виявлено 26 хворих з АЛА-ДМШП. Вік хворих коливався від 3 днів до 5 міс. (у середньому $(1,2 \pm 0,7)$ міс.). Дослідження виконували за стандартною методикою на апаратах Toshiba-380A

і Aloka-5500 датчиками з частотою сканування від 3,5 до 7,5 МГц у положенні хворого лежачи на лівому боці та на спині [1; 3; 6; 8]. За показаннями деяким пацієнтам проводили седацію шляхом внутрішньом'язового введення розчину кетаміну у дозі 2 мг/кг.

При двовимірній ЕхоКГ із парастернальної позиції по довгій осі вивчали розміри та локалізацію ДМШП, висхідної Ао. Парастернально у перетині по короткій осі оцінювали морфологію аортального клапана (АК), анатомію вихідного тракту ПШ, клапана, стовбура та гілок ЛА. Ступінь декстропозиції визначали при закритому аортальному клапані (АоК) під час діастолі, коли край міжшлуночкової перегородки був максимально близький до стулок АоК. У цьому разі було краще оцінити взаємовідношення ДМШП і центра закритого АоК.

Під контролем двовимірної ЕхоКГ проводили безперервнохвильову доплероєхокардіографію (БДЕхоКГ) і кольорове доплерівське картування (КДК) вихідного тракту ПШ і усіх ділянок ЛА. Оцінювали наяв-



ність антеградного кровотоку через клапан ЛА і градієнт систолічного тиску (ГСТ), наявність систоло-діастолічного колатерального кровотоку в стовбурі або гілках ЛА. Дослідження дуги і низхідної Ао виконували по довгій осі з супрастернального доступу, при КДК диференціювали персистуючий ВАП і ВАЛКА. При БДЕхоКГ за спектром ВАП розраховували тиск у ЛА і визначали ступінь легеневої гіпертензії. Додатково при КДК оцінювали наявність і ступінь недостатності АК. При одновимірній ЕхоКГ визначали кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), кінцево-діастолічний індекс (КДІ) ЛШ за формулою Teichholz, а також скоротливість фракції викиду (ФВ) [8; 9].

Результати дослідження та їх обговорення

В усіх 26 хворих із парастернальної позиції по довгій осі і верхівкової чотирикамерної позиції спостерігався великий під-аортальний ДМШП, аналогічний дефекту при тетраді Фалло. Ступінь декстропозиції Ао був різним. У 17 (65,4 %) хворих виявлено класичний правосторонній поділ кореня Ао, при якому 50 % судин відходили від ЛШ, а 50 % — від ПШ. У 5 (19,2 %) хворих значна частина кореня Ао (>50 %) відходила від ПШ. Виявлена залежність правосторонності поділу кореня Ао від величини ЛШ. У найбільш тяжких хворих із вираженим ціанозом частіше діагностувалися значно зменшені об'єми ЛШ і виражена декстропозиція Ао, що свідчить про недостатній розвиток колатерального кровотоку в ЛА або про невеликий ВАП із малим скиданням крові в ЛА, відповідно — про малий кровотік у ліві відділи серця і недовантаження ЛШ об'ємом. У 4 (15,3 %) хворих ступінь декстропозиції Ао була меншою 50 % і велика частина кореня Ао відходила від ЛШ. Порожнина ЛШ у цієї групи хворих була в межах вікової норми або незначно змен-

шеною. Як правило, ці хворі мали добре розвинуті ВАЛКА, що забезпечували відповідний легеневий кровотік.

Ширина Ао у середньому становила (18 ± 3) мм, що перевищувало вікову норму вдвічі. В усіх хворих АК був звичайний тристулковий. При КДК зворотний потік не визначався, а ГСТ у середньому становив $(5,0 \pm 0,5)$ мм рт. ст. Даний факт має велике значення для диференціальної діагностики АЛА-ДМШП і загального артеріального стовбура (ЗАС), при якому завжди спостерігається різного ступеня вираженості недостатність або стеноз Аок.

Згідно з новою класифікацією «АЛА-ДМШП», яку було ухвалено на Third International Nomenclature Conference for Pediatric Cardiac Surgery (1999) [2], усіх пацієнтів із цією ВВС розподіляють на три типи (А, В, С) та 3 рівні залежно від анатомії малого кола кровообігу. Перший рівень відповідає за наявність центральних легневих артерій (ЦЛА) і ВАЛКА; другий рівень — за характер ЦЛА, і залежить від того, чи мають вони між собою зв'язок; третій рівень вказує на присутність стовбура ЛА. Оскільки при АЛА-ДМШП внутрішньосерцева анатомія повторює тетраду Фалло, то для потреб хірургії можна використовувати скорочену класифікацію [3]. Тип «А» означає, що ЦЛА присутні, а легеневий кровотік здійснюється через ВАП, ВАЛКА відсутні. Тип «В» — присутні ВАЛКА і ЦЛА, легеневий кровотік забезпечується через ВАП і ВАЛКА. Тип «С» — відсутні ЦЛА, легеневий кровотік здійснюється виключно через ВАЛКА.

При ЕхоКГ ми прагнули візуалізувати вихідний тракт ПШ, клапан ЛА, стовбур і гілки ЛА, ВАП або ВАЛКА для максимально точного визначення типу АЛА-ДМШП.

Тип «А» виявлено у 17 (65,4 %) хворих, причому у 9 із них була лише атрезія клапана ЛА, збережені стовбур, пра-

ва і ліва гілки ЛА, а у 4 — атрезований стовбур ЛА. В усіх хворих спостерігалася гіпоплазія як стовбура, так і гілок ЛА. Діаметр стовбура ЛА — від 2 до 7 мм, у середньому $(5,0 \pm 0,6)$ мм. Клапан ЛА відсутній або сформований у вигляді мембрани з гіпоплазованим клапанним кільцем (рис. 1). За даними КДК і ДЕхоКГ, кровотік через клапан ЛА відсутній. Гілки ЛА зливні, діаметром від 2 до 6 мм, у середньому $(4,0 \pm 0,5)$ мм. При КДК у стовбурі ЛА у вигляді безперервного систоло-діастолічного турбулентного потоку, спрямованого від біфуркації до вічка ЛА, визначався колатеральний кровотік (рис. 2). В усіх випадках кровопостачання ЛА забезпечувалося ВАП. При значному ціанозі 49–72 % за пульсоксиметром і вузькому (діаметром до 3 мм) ВАП ліві відділи серця були недовантажені через мале повернення крові, КДІ становив у середньому $(26,4 \pm 4,2)$ мл/м² при задовільній скоротливості ЛШ — його ФВ дорівнювала $(60,4 \pm 4,8)$ %. У 15 новонароджених із цієї групи клінічний стан оцінювали як «критичний».

Тип «В» діагностовано у 7 (26,9 %) хворих. В усіх пацієнтів були збережені права і ліва гілки ЛА. При двомірній ЕхоКГ стовбур був відсутній або мав вигляд тонкого тяжа, в якому при КДК і ДЕхоКГ кровотік не визначався. Діаметр гілок ЛА — від 2 до 5 мм, середній діаметр $(3,3 \pm 0,2)$ мм. У 2 випадках візуалізувався ВАП, у 5 — ВАЛКА як джерела кровопостачання ЛА. У хворих, у яких ВАЛКА мали діаметр 4–5 мм, ціаноз був помірним, ліві відділи серця достатньо розвинуті, КДІ ЛШ — $(38,6 \pm 5,4)$ мл/м² при добрій скоротливості ЛШ, ФВ — $(70,4 \pm 6,6)$ %.

Тип «С» визначено у 2 (7,7 %) пацієнтів. Виявлено атрезію клапана, стовбура й обох гілок ЛА (легені кровопостачалися за рахунок ВАЛКА), при ЕхоКГ структури ЛА не визначалися. Колатеральні артерії виявити



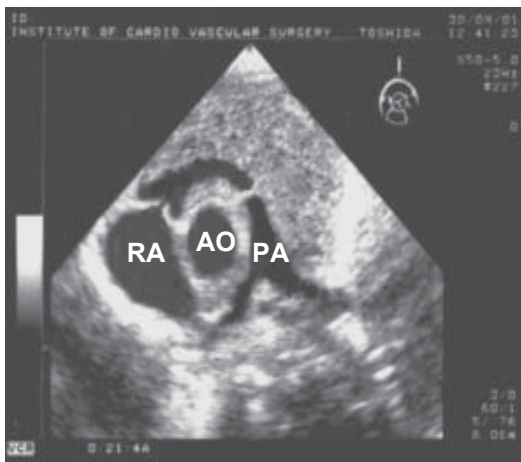


Рис. 1. Ехокардіограма хворого з АЛА-ДМШП типу «А» (атрезований клапан ЛА). Парастернальний переріз по короткій осі: АО — аорта; РА — праве передсердя; ПА — легенева артерія

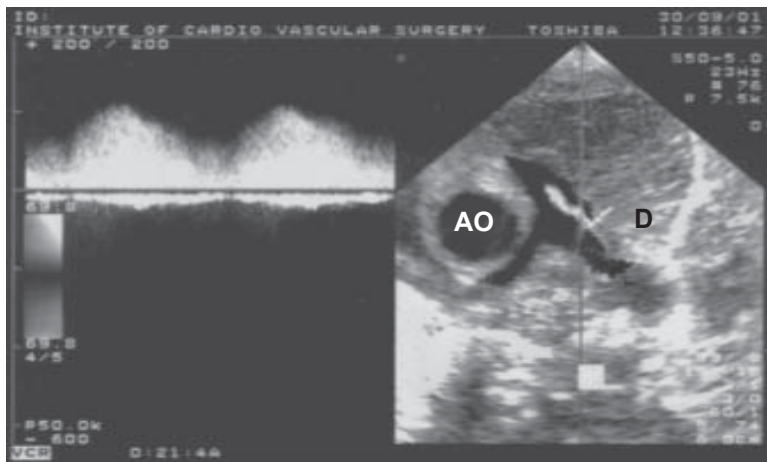


Рис. 2. Ехокардіограма хворого АЛА-ДМШП типу «А». Візуалізується атрезія вихідного тракту ПШ і клапанного кільця ЛА. Супрастернальна позиція по короткій осі. Зліва — спектр систоло-діастолічного шунта ВАП, визначений під час БДЕхоКГ. Справа — невеликий ВАП у режимі КДК: АО – аорта; D – ВАП.

при КДК також не вдавалося. У цих пацієнтів ціаноз був помірним, ліві відділи серця добре розвинуті, КДІ становив ($44,6 \pm 5,4$) мл/м² при добрій скоротливості ЛШ, ФВ — ($74,2 \pm 10,6$) %.

Таким чином, новонароджені з типом «А» перебували в критичному стані, були ВАП-залежними; для запобігання закриттю ВАП їм проводили інфузію простагландину Е₁ і виконували невідкладне паліативне хірургічне втручання. Операцією вибору було накладення системно-легеневого анастомозу [1; 3; 6].

До особливої групи належать пацієнти із застійною серцевою недостатністю, зумовленою гіперфункцією ВАЛКА з типом «В» і «С», у яких при ЕхоКГ підтверджена відсутність ЛА. Диференціальну діагностику ВАЛКА за даними ЕхоКГ ми не проводили і рекомендували ангіокардіографію для виявлення всіх можливих джерел кровопостачання легень [1; 6].

При всіх типах АЛА-ДМШП специфічною ЕхоКГ ознакою вади, яка відрізняється від ЗАС, була наявність різного ступеня гіпоплазованого або повністю атрезованого вихідного тракту ПШ.

Із описаних форм колатерального кровотоку у хворих з

АЛА-ДМШП за даними ЕхоКГ можна визначити тільки ВАП і ВАЛКА, хоча візуалізувати їх поєднання з легеневим руслом важко. Бронхіальні та медіастинальні колатеральні артерії, коронарно-легеневі фістули можна було виявити тільки під час ангіокардіографії [3; 6; 8].

Найчастішим джерелом легеневого кровотоку є ВАП і ВАЛКА, які відходять від грудної Ао. Наявність ВАП і ВАЛКА визначали із супрастернального доступу в положенні лежачи на спині, голова на валику, закинута назад. У цій позиції визначалася висхідна Ао, дуга Ао з плечоголовними судинами та ВАЛКА, які відходять із початкового відділу низхідної Ао на протязі від 2 до 6 см нижче вічка лівої підключичної артерії; ВАП і ВАЛКА диференціювали за рівнем відходження від Ао. Типовим для ВАП було відходження від дуги Ао проти лівої підключичної артерії та впадіння в біфуркацію ЛА або ближче до лівої гілки ЛА. Як правило, ВАЛКА відходили від низхідної Ао. За шириною турбулентного високошвидкісного потоку при КДК уточнені діаметри ВАП або ВАЛКА. У 5 хворих з «В» типом АЛА-ДМШП виявлену колатераль оцінювали як ВАЛКА.

Про зливний варіант гілок ЛА найкраще зробити висновок при скануванні з високою парастернальною або супрастернальною проекцією, яка забезпечує точне вимірювання діаметрів гілок ЛА при отриманні поперечних зрізів. Велика точність оцінки розмірів ЛА досягається при використанні датчиків із високою частотою сканування.

При ЕхоКГ слід пам'ятати, що у випадках, коли гілки ЛА гіпоплазовані, а їх діаметр не перевищує 3 мм і ВАП не визначається, слід шукати ВАЛКА. Якщо гілки ЛА мають зливний характер і їх розміри перевищують 3 мм, а кровотік здійснюється через ВАП, то вірогідність ВАЛКА зменшується, але не виключена зовсім.

Відтікання крові із ЛШ і ПШ відбувалося в єдину магістральну судину — Ао, в яку надходила змішана артеріальна і венозна кров, тому в усіх хворих діагностовано артеріальну гіпоксемію, ступінь якої залежав від величини колатерального кровотоку. У всіх хворих ДМШП був великим, а в ЛШ і ПШ визначався однаковий системний систолічний тиск. При КДК і БДЕхоКГ немає ГСТ між шлуночками, через систолічне перевантаження ПШ у всіх ви-

падках спостерігалася різка гіпертрофія ПШ. Співвідношення товщини передньої стінки ПШ і задньої стінки ЛШ під час діастоли становило 2 : 1. В усіх хворих при КДК визначався зворотний потік на тристулковому клапані, хоча ступінь недостатності був невеликим або помірним, тому що ПШ розвантажувався через ДМШП.

Крім анатомічних і гемодинамічних аспектів ультразвукової діагностики АЛА з ДМШП, вельми важливо уточнити, чи не ускладнена внутрішньосерцева анатомія (зміщені або «сидячі верхом» атріовентрикулярні клапани, аномальне прикріплення хорд мітрального клапана, гіпоплазія клапанних кілець МК і ТК, додаткові м'язові ДМШП). Під час ЕхоКГ необхідно виключити будь-які аномалії, особливо аномальний дренаж легеневих вен, і їх обструкцію [1; 3; 7–10].

Висновки

1. Ехокардіографічне обстеження, яке включає дослідження у двовимірному режимі, КДК

і БДЕхоКГ, — інформативний метод для діагностики АЛА-ДМШП і визначення її типу.

2. У хворих з АЛА-ДМШП типу «А» і ВАП-залежною формою колатерального кровообігу метод ЕхоКГ достатній для вибору тактики хірургічного лікування.

3. Пацієнтам АЛА-ДМШП типів «В» і «С» слід виконувати ангіокардіографію для визначення подальшої тактики хірургічного лікування вади.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Mavrodius C.* Pediatric cardiac surgery / C. Mavrodius, C. L. Backer. — 3rd ed. — Philadelphia : Mosby, Inc., 2003. — P. 25-38.

2. *Tchervenkov C. I.* Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project : Pulmonary Atresia — Ventricular Septal Defect / C. I. Tchervenkov, N. Roy // *Ann Thorac Surg.* — 2000. — Vol. 69. — P. 97-105.

3. *Pediatric cardiology* / R. H. Anderson, F. J. Macartney, E. A. Shinebourne, M. Tyhan. — Edinburgh : Churchill Livingstone, 1987. — P. 799-827.

4. *Hofmann J. I.* The incidence of congenital heart disease / J. I. Hofmann, S. Kaplan // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 1890-1900.

5. *Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect : echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome* / Vesel S., Rollings S., Jones A. et al. // *Heart.* — 2006. — Vol. 92. — P. 1501-1505.

6. *Подзолков В. П.* Атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки / В. П. Подзолков, И. В. Кокшенов, А. А. Гаджиев. — М. : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2003. — 272 с.

7. *Prevalence, treatment, and outcome of heart disease in live-born children : a prospective analysis of 91,823 live-born children* / Samanek M., Slavik Z., Zborilova B. et al. // *Pediatr Cardiol.* — 1989. — Vol. 10. — P. 205-211.

8. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике* : в 5 т. / под ред. В. В. Митькова, В. А. Сандрикова. — М. : Видар, 1998. — Т. 5. — 360 с.

9. *Echocardiographic Predictors of Aortopulmonary Collaterals in Infants With Tetralogy of Fallot and Pulmonary Atresia* / Mackie A. S., Gauvreau K., Perry S. B. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 852-857.

10. *Sanders S P.* Conotruncal malformations: diagnosis in infancy using subxiphoid 2-dimensional echocardiography / S. P. Sanders, F. Z. Bierman, R. G. Williams // *Am. J. Cardiol.* — 1982. — Vol. 50. — P. 1361-1367.

УДК 616.61-036.12-02:616.24-002.5

А. І. Гоженко, О. П. Горобець, Л. В. Клеменко, О. К. Лобанов

ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ

ДП «Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України»,

Одеський державний медичний університет

Вступ

Останніми роками у багатьох країнах, зокрема колишнього СРСР, у тому числі і в Україні, зросла захворюваність на туберкульоз легенів. Сьогодні майже третина населення на-

шої планети інфікована *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Щороку в світі кількість хворих на туберкульоз збільшується на 8–10 млн і понад 3 млн вмирають від цієї хвороби. Отже, МБТ завдає більшої шкоди, ніж будь-який інший збудник інфекції. У

країнах, які розвиваються, смертельні випадки, пов'язані з туберкульозом, становлять приблизно 25 % від загальної кількості летальних випадків, яким можна було б запобігти. На частку країн, що розвиваються, припадає 95 % хворих на туберку-



льоз і 98 % випадків смерті від цієї інфекції. Приблизно 75 % випадків туберкульозу в країнах, що розвиваються, реєструються у людей працездатного віку [5; 6]. Наявність клінічних ознак ушкодження нирок при туберкульозі легенів відзначається багатьма дослідниками [1; 3–6; 11]. Патоморфологічні дані підтверджують високу частоту цих уражень: у 70–100 % випадків виявляються порушення в нирках [2; 6; 9; 10]. Клінічні прояви залучення нирок у патологічний процес при туберкульозі легенів надзвичайно різноманітні й варіюють від стертих форм, із виявленням ниркових змін лише при патологоанатомічному дослідженні, до виражених, із розгорнутим нефротичним синдромом і/або нирковою недостатністю зі зниженням або без зниження швидкості клубочкової фільтрації [4; 6; 9; 10].

Одним з основних клінічних проявів патології нирок є наявність сечового синдрому. До його головних симптомів належать протеїнурія, циліндрурія та лейкоцитурія. Сечовий синдром є маркером захворювань нирок і вельми часто виявляється при патології різних органів і систем (захворювання легенів, печінки, серцево-судинної системи тощо). При цьому наявність сечового синдрому, й особливо протеїнурії, розглядається як результат, з одного боку, змін, що відбуваються у системі білкового гомеостазу, а з другого — дії на нирки інфекційного агента або токсичних речовин. У зв'язку з цим ступінь вираженості сечового синдрому можна вважати критерієм тяжкості розвитку основного захворювання.

Відомо також, що однією з причин, яка призводить до хронічного ураження нирок, є застосування при лікуванні туберкульозу легенів антибактеріальних препаратів — антибіотиків та інших туберкулостатиків. Тому у цих хворих часто діагностується сечовий синдром, який пов'язують як із тяжкістю та три-

валістю основного захворювання, так і з нефротоксичною дією туберкулостатичних препаратів.

Разом із тим, в останні роки нефрологи дійшли висновку, що наявність протеїнурії та сечового синдрому будь-якого генезу впродовж більш ніж 3 міс. слід розглядати як формування хронічної ниркової хвороби.

У зв'язку з цим **мета** роботи полягала у вивченні сечового синдрому у хворих на туберкульоз легенів і з'ясування причин і наслідків його розвитку.

Матеріали та методи дослідження

Нами проаналізований характер функціональних змін нирок у хворих на туберкульоз легенів, що перебували на стаціонарному лікуванні в Одеській обласній протитуберкульозній лікарні, тривалість якого становила від 3 до 12 міс. у період із жовтня 2005 р. по вересень 2006 р. Усього вивчено 47 історій хвороби. Вибірка матеріалу була проведена за допомогою розробленої анкети, яка складалася з таких розділів: паспортна частина, клінічний діагноз, суб'єктивні дані, інструментальні методи обстеження, лабораторні методи обстеження, дослідження функціонального стану нирок з урахуванням антибактеріального лікування, яке проводилося.

Про наявність сечового синдрому судили за появою білка,

еритроцитів, лейкоцитів і циліндрів у сечі. Враховували також концентрацію креатиніну та сечовини у крові.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальна характеристика групи, що вивчалася, була такою: із 47 хворих на туберкульоз легенів у віці від 20 до 30 років було 6 (13 %) пацієнтів; від 30 до 40 років — 14 (30 %); від 40 років і вище — 27 (57 %). Із них чоловіків — 37 (79 %), жінок — 10 (21 %), міських жителів — 25 (53 %), сільських — 22 (47 %).

Вперше виявлений туберкульоз у 22 хворих, що дорівнює 46 %. Рецидив захворювання зареєстровано у 5 (11 %) хворих. Хронічна туберкульозна хвороба легенів діагностована у 20 (43 %) пацієнтів.

Серед досліджуваних не було пацієнтів, в анамнезі яких містилися дані про захворювання нирок, цукровий діабет, гіпертонічну хворобу.

При оцінці функцій нирок встановлено, що наявність сечового синдрому є частим проявом туберкульозу легенів.

Так, до лікування сечовий синдром виявлений у 36 осіб, що становить 77 % від загальної кількості хворих (рис. 1). При цьому величина протеїнурії знаходилася в межах 0,033–0,297 г/л, великої протеїнурії не виявлено у жодного хворого. У 22 (46,8 %) хворих діагностовано лейко-

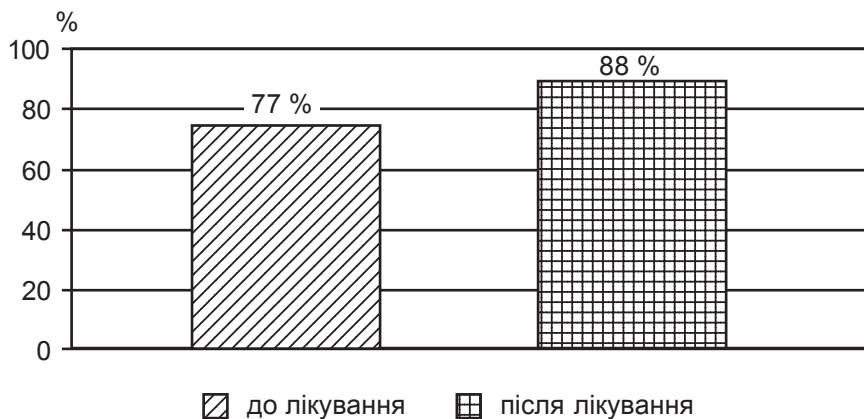


Рис. 1. Сечовий синдром у хворих на туберкульоз легенів: 1 — до лікування; 2 — після лікування



цитурію. Еритроцити в сечі виявлені у 17 (36,17 %) хворих, кількість лейкоцитів коливалася в межах 2–3–5 у полі зору. Циліндрурія відзначалася лише у 4 (8,51 %) хворих. У жодного хворого не зареєстрована азотемія за показниками концентрації креатиніну та сечовини в крові.

Отже, основним симптомом, характерним для сечового синдрому, у хворих на туберкульоз легенів була протеїнурія. У процесі лікування через 3–12 міс. при дослідженні загального аналізу сечі у 6 (12 %) хворих відмічена позитивна динаміка сечового синдрому; у 13 (28 %) хворих показники сечового синдрому залишилися без змін; у 17 (36 %) пацієнтів показники протеїнурії зросли; у 11 (24 %) хворих вперше з'явилися ознаки сечового синдрому (рис. 2). Отже, після лікування, не дивлячись на позитивну динаміку основного захворювання, сечовий синдром виявлений у 88 % хворих, причому структура його (співвідношення протеїнурії, лейкоцитурії, еритроцитурії, циліндрурії) суттєво не змінилася.

Отримані нами дані про наявність сечового синдрому у хворих підтверджують думку про те, що залучення нирок до патологічного процесу при туберкульозі легенів є частим явищем і залежить від тяжкості та тривалості захворювання, при-

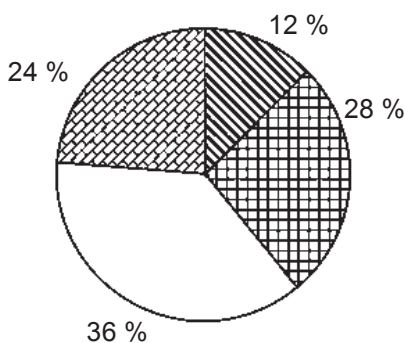


Рис. 2. Сечовий синдром у хворих на туберкульоз легенів у динаміці лікування

чому ефективність терапії туберкульозу легенів не супроводжується нормалізацією функціонального стану нирок — сечовий синдром виявляється навіть частіше, ніж до лікування.

Проаналізувавши наявність сечового синдрому при різних клінічних формах туберкульозу легенів, ми отримали такі дані: із 22 хворих, у яких вперше був виявлений туберкульоз легенів, 15 осіб сечовий синдром мали до лікування; із 5 хворих, у яких трапився рецидив захворювання, сечовий синдром відмічений у 4; із 20 хворих на хронічний туберкульоз легенів у 17 сечовий синдром виявлено до лікування. Отже, сечовий синдром частіше спостерігається при хронічному перебігу туберкульозу легенів.

Збільшення частоти наявності сечового синдрому у хворих після лікування дозволяє нам висловити припущення, що в його розвитку відіграють роль і інші фактори, окрім самого туберкульозного процесу. Одним із таких факторів можуть бути антибактеріальні препарати, оскільки багато з них має нефротоксичну дію [1; 3; 7; 8; 11].

Лікування хворих проводилося відповідно до загальноприйнятих схем із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду, канаміцину. Нами проаналізована наявність сечового синдрому залежно від проведеного лікування, зокрема зв'язок із призначенням рифампіцину. До початку лікування у 11 (23 %) хворих сечовий синдром був відсутній. Протягом лікування простежуються поява і розвиток сечового синдрому в усіх хворих, які лікувалися із застосуванням рифампіцину. У 17 хворих у процесі лікування відзначається зростання показників сечового синдрому, яке можна пояснити загальною інтоксикацією організму на фоні туберкульозу легенів і нефротоксичною дією вживаних препаратів.

Хоча у кожному конкретному випадку відповіді на питання про механізми залучення нирок у патологічний процес при туберкульозі легенів важко, проте загальним висновком може бути те, що патологічний процес у нирках набуває хронічного характеру.

Згідно з останніми даними про закономірності хронізації уражень нирок, загальним підсумком деяких ниркових і позаниркових захворювань є розвиток хронічної ниркової хвороби (ХНХ). Поняття ХНХ було введено американською асоціацією нефрологів у 2002 р. і включене у класифікацію, запропоновану Інститутом нефрології АМН України і прийняту II національним з'їздом нефрологів України (Харків, 23-24 вересня 2005 р.). Згідно з визначенням, ХНХ — це наявність ознак ураження нирок і/або зменшення швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв протягом 3 міс. і більше незалежно від тих причин, що їх спричинили [9; 10].

Ще 1959 р. Ю. Д.Шульга [4; 6] відзначав найбільш тяжкі ураження нирок, що призводять до ниркової недостатності й уремії при прогресуючому і хронічно перебігаючому первинному туберкульозі легенів. Морфологічні дослідження виявляли у цих хворих, крім дистрофічних і некротичних змін епітелію канальців, ураження інтерстиціальної тканини нирок, що закінчувалося склерозом і гіалінозом, виражені проліферативні зміни у клубочках з утворенням півмісяців. При вторинному туберкульозі в нирках переважали дистрофічні явища. У хворих на хронічний гематогенно-дисемінований туберкульоз відзначалися ураження клубочків, подібні тим, які спостерігаються при первинному туберкульозі. Результати цих досліджень підтверджували раніше отримані дані Н. М. Оцеп. Звертаючи увагу на різноманітність неспецифічних уражень нирок при



туберкульозі, автор наголошує на залежності їх характеру від клініко-анатомічної форми захворювання: переважання «параспецифічних» змін при первинному хронічно-перебігаючому і гематогенно-дисемінованому туберкульозі та дистрофічних процесів при фіброзно-кавернозній його формі [4–7]. Результати нашого дослідження підтверджують дані про високу частоту сечового синдрому у хворих на туберкульоз легенів, його залежність від тяжкості та тривалості основного процесу в легенях. Відсутність ознак азотемії свідчить про те, що кількість функціонуючих нефронів у хворих на туберкульоз легенів достатня для підтримки гомеостазу, хоча вони не є інтактними.

Таким чином, просліджувана динаміка зміни нирок у процесі лікування залежно від статі, віку, клінічних форм, тривалості захворювання, дає нам підстави вважати, що ураження нирок у хворих на туберкульоз легенів є постійним патологічним процесом, що супроводжує перебіг основного захворювання. При проведенні нами аналізу також було встановлено, що частота уражень нирок при лікуванні хворих на туберкульоз легенів не зменшується, а збільшується, хоча сам туберкульозний процес при цьому пригнічується. У зв'язку з цим слід висловити припущення про те, що ураження нирок у хворих на туберкульоз легенів протягом більше ніж 3 міс. незалежно від механізмів його розвитку (вплив інтоксикації, антибактеріальних препаратів або їх поєднання) може призвести до формування ХНХ. Залежно від тривалості основного захворювання можлива подальша хронізація ХНХ із переважанням явищ нефросклерозу, а в результаті — і виникнення хронічної ниркової недостатності.

Висновки

З вищевикладеного виходить, що нирки часто залучаються до патологічного процесу при туберкульозі легенів як у зв'язку з розвитком основного захворювання, так і в процесі його лікування. Потрібно ретельніше підбирати протитуберкульозні препарати, урахувати не тільки вплив на перебіг основного захворювання, але і ті процеси, що відбуваються при цьому в нирках, особливо у хворих, які мають прояви ниркової патології.

Застосування туберкулостатиків збільшує ступінь вираженості сечового синдрому або спричинює його появу у хворих. Це дозволяє розглядати туберкульоз легенів як один із факторів ризику розвитку ХНХ. Тому у хворих на туберкульоз легенів необхідний ретельний контроль за станом нирок. Найвність сечового синдрому більше за 3 міс. потребує уточнення діагнозу ХНХ і застосування нефротропної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вплив гентаміцину на функціональний стан нирок білих щурів* / А. І. Гоженко, М. П. Владимірова, С. І. Долматов, І. А. Кузьменко // *Одес. мед. журнал.* — 2005. — № 3. — С. 11-14.
2. *Функціональний нирковий резерв при хронічних нефропатіях* / А. І. Гоженко, С. Г. Котюжинська, Н. І. Бурлака, О. М. Слученко // *Актуальні проблеми транспорт. медицини.* — 2007. — № 1. — С. 131-134.
3. *Гоженко А. И. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс* / А. И. Гоженко // *Нефрология.* — 2005. — Т. 9, № 2. — С. 101-103.
4. *Агафонова С. Г. Туберкулез больных с терминальной хронической почечной недостаточностью* / С. Г. Агафонова, Е. И. Прокопенко // *Нефрология и диализ.* — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 108-114.
5. *Бліхар Е. І. Фтизіатрія* / Е. І. Бліхар ; Тернопіл. держ. мед. акад. ім. І. Я. Горбачевського. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. — С. 35-79.
6. *Долгова И. Б. Неспецифические поражения почек у больных туберкулезом легких* / И. Б. Долгова, Б. М. Ариэль // *Нефрология.* — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 28-34.

7. *Колесник М. О. Замісна ниркова терапія в Україні* / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова // *Укр. журн. нефрології та діалізу.* — 2004. — Т. 2, № 2. — С. 6-10.

8. *Колесник М. О. Спеціалізована допомога хворим нефрологічного профілю та шляхи її удосконалення* / М. О. Колесник // *Актуальні проблеми нефрології : зб. наук. праць ; вип. 9.* — К. : За друга, 2003. — С. 38-46.

9. *Ребров Б. А. Бессимптомная протеинурия как проявление хронической болезни почек* / Б. А. Ребров, В. Н. Смирнов // *Укр. журн. нефрології та діалізу.* — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 59-62.

10. *Смирнов А. В. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений* / А. В. Смирнов, А. М. Есяян, И. Г. Каюков // *Нефрология.* — 2002. — Т. 6, № 4. — С. 11-17.

11. *Эмануэль В. Л. Лабораторные технологии оценки мочевого синдрома* / В. Л. Эмануэль // *Нефрология.* — 2007. — Т. 11, № 1. — С. 17-27.



В. В. Грубнік, В. В. Ільяшенко, А. В. Малиновський, О. В. Медведев

ЛАПАРОСКОПІЧНІ ОПЕРАЦІЇ В ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Сьогодні провідна роль у лікуванні захворювань стравоходу належить малоінвазивним методам. Дана робота присвячена двом найбільш спірним технічним питанням лапароскопічної хірургії стравохідно-шлункового переходу: способам пластики стравохідного отвору діафрагми (СОД) при операціях із приводу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) і гриж стравохідного отвору діафрагми (ГСОД), а також способам фундоплекції при операціях із приводу ахалазії стравоходу.

Як хронічне захворювання, зумовлене кислим або лужним гастроєзофагеальним рефлюксом, ГЕРХ у більшості випадків асоційоване з ГСОД [1; 2]. Операцією вибору при ГЕРХ, що асоціюється з ГСОД, визнана пластика СОД і фундоплекція за методикою floppy Nissen, ефективність якої, за даними літератури, сягає 86–95 % при порівняно невеликій частоті ускладнень — 2–8 % [1; 3–7]. Проте деякі автори доводять, що при великих ГСОД (діаметром більше 5 см) для профілактики рецидиву грижі та ГЕРХ необхідно використовувати різні способи пластики СОД сітчастим трансплантатом [2; 8; 9]. Тому в даній роботі було виконано порівняння віддалених результатів різних методик пластики СОД при антирефлюксних операціях.

Ахалазія стравоходу — нервово-м'язове захворювання, що супроводжується дисфункцією нижнього стравохідного

сфінктера (НСС) і призводить до прогресуючої дисфагії. Нині операцією вибору в лікуванні ахалазії стравоходу II–IV стадій є лапароскопічна кардіоміотомія (ЛКМТ) за Геллером [1; 10–12]. Вона полягає у розтині м'язового шару нижньої третини стравоходу та кардіального відділу шлунка впродовж 8–10 см до слизової оболонки. Ця стандартна методика щонайкраще усуває дисфагію і характеризується мінімальним відсотком ускладнень [10; 11; 13–17]. Проте досі не вирішено питання про необхідність подальшої фундоплекції [1; 17; 18]. З одного боку, фундоплекція знижує вірогідність гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) [18–21], з другого — вона збільшує тривалість операції і, за даними багатьох авторів [10; 13; 18; 19; 22], може підвищувати частоту рецидивів, особливо у пацієнтів із IV стадією ахалазії [1; 23]. Тому дуже важливо вирішити питання: у яких же випадках необхідна фундоплекція? Для цього нами було проведено порівняння і аналіз віддалених результатів ЛКМТ без фундоплекції та ЛКМТ, доповненої різними способами фундоплекції, з подальшою розробкою диференційованого підходу до використання антирефлюксної процедури.

Матеріали та методи дослідження

Лікування пацієнтів із ГЕРХ і ГСОД

З 1994 по 2006 рр. в Одеській обласній клінічній лікарні 525 пацієнтам були виконані ла-

пароскопічні антирефлюксні операції. Показаннями до оперативного лікування були:

1) ГЕРХ, не асоційована з ГСОД, рефрактерна до стандартної консервативної терапії;

2) ГЕРХ, асоційована з ковзними ГСОД II та III ступенів і параезофагеальними грижами.

Чоловіків було 210, жінок — 315. Вік пацієнтів коливався від 22 до 78 років. Аксиальні ГСОД II ступеня виявлені у 259 хворих, III ступеня — у 149 хворих, параезофагеальні грижі — у 52 хворих; ГЕРХ, що не асоціюється з ГСОД, діагностована у 65 хворих.

Залежно від методики пластики СОД, хворі були розділені на три групи: першу групу утворили 240 пацієнтів із ГЕРХ, не асоційованою з ГСОД й асоційованою з аксіальними ГСОД II ступеня з діаметром грижового дефекту менше 5 см, яким була виконана крурорафія. До другої групи увійшли 253 пацієнти з аксіальними ГСОД II і III ступенів і параезофагеальними грижами з діаметром грижового дефекту 5–8 см, яким була виконана пластика СОД у поєднанні з крурорафією. При цьому після крурорафії до ніжок діафрагми кількома вузловими швами підшивається сітчастий трансплантат трикутної або прямокутної форми. У 214 пацієнтів із цієї групи була використана оригінальна методика — фіксація сітчастого трансплантата позаду ніжок діафрагми разом із крурорафією, що, по-перше, дозволяє зменшити кількість швів, які накладаються, а по-друге — знижує ймовірність розвитку дисфагії,



оскільки при даному способі виключається контакт трансплантата із стравоходом. До третьої групи увійшли 32 пацієнти з фіксованими аксіальними ГСОД III ступеня і парезофагеальними грижами з діаметром грижового дефекту більше 8 см. Цим хворим була виконана нена тяжна пластика СОД сітчастим трансплантатом. При цьому крурорафію не виконували і краї трансплантата фіксували до ніжок діафрагми. Фундоплікація за Ніссеном виконана у 383 пацієнтів, за Розетті — у 76, за Тупе — у 66.

Хірургічна допомога хворим з ахалазією стравоходу

З 1995 по 2003 рр. в Одеській обласній клінічній лікарні прооперовано 39 пацієнтів з ахалазією стравоходу. Чоловіків було 22, жінок — 17. Вік пацієнтів коливався від 22 до 70 років. Залежно від наявності фундоплікації, пацієнти були розділені на дві групи. У першій групі, що складалася з 23 пацієнтів (8 хворих II стадії, 8 хворих III стадії і 7 хворих IV стадії), які мали супровідні ГСОД, після кардіоміотомії виконувалася фундоплікація. У 5 пацієнтів із IV стадією виконали фундоплікацію за Тупе, у решти 18 пацієнтів — фундоплікацію за Дором. У другій групі, що складалася з 16 хворих (4 хворих із II стадією, 7 хворих із III стадією і 5 хворих із IV стадією), які не мали ГСОД, фундоплікація не виконувалася.

У всіх пацієнтів із ГЕРХ і ахалазією стравоходу при обстеженні й оцінці результатів використовували оригінальну бальну шкалу симптомів, а також рентгенологічне дослідження, ендоскопію з біопсією, добовий внутрішньостравохідний рН-моніторинг із розрахунком індексу DeMeester і стравохідна манометрія.

Початкові дані обстеження пацієнтів із ГЕРХ і ГСОД

До операції у більшості пацієнтів із ГЕРХ була печія, відрижка, за грудинні болі та симптоми екстраезофагеальних ускладнень (табл. 1). При рентге-

нологічному дослідженні, виконаному кожному пацієнтові, у всіх хворих були виявлені ознаки ГЕРХ. При ендоскопічному дослідженні, виконаному всім пацієнтам, у переважній більшості хворих був виявлений рефлюкс-езофагіт (табл. 2). Добовий внутрішньостравохідний рН-моніторинг у першій групі був виконаний 129 (53,7 %) пацієнтам, у другій групі — 141 (55,7 %) пацієнтам, у третій групі — 18 (56,2 %) пацієнтам. У першій групі середнє значення індексу DeMeester до операції становило 32,8±18,8; у другій групі — 42,4±34,3; у третій групі — 45,2±37,9.

Початкові дані обстеження пацієнтів з ахалазією стравоходу

У першій групі до початку лікування хворі скаржилися на дисфагію (у середньому (4,4±0,7) бала), за грудинні болі, регургітацію, печію (у середньому (0,5±1,3) бала). Ендоскопіч-

но у всіх хворих був виявлений езофагіт стадії А–С ступенів за Лос-Анджелеською класифікацією. Базальний тиск НСС становив у середньому (29,2±8,9) мм рт. ст. Індекс DeMeester у середньому дорівнював 14,6±9,2 (табл. 3).

У другій групі до початку лікування хворі скаржилися на дисфагію (у середньому (4,3±0,6) бала), за грудинні болі, регургітацію. Скарг на печію хворі не висловлювали. У всіх пацієнтів був виявлений езофагіт стадії А–С. Базальний тиск НСС становив у середньому (28,8±8,7) мм рт. ст. Індекс DeMeester у середньому склав 11,7±2,9 (табл. 4).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати лапароскопічних антирефлюксних операцій

Хворі добре переносили антирефлюксні операції, починали ходити на другу добу після-

Таблиця 1

Клінічні прояви ГЕРХ

Симптоми	До операції, n=525		Після операції, n=473	
	Кількість пацієнтів	%	Кількість пацієнтів	%
Печія	498	94,8	21	4,4
За грудинні болі	407	77,5	18	3,8
Відрижка	514	97,9	25	5,3
Дисфагія	220	41,9	10	2,1
Екстраезофагеальні симптоми				
респіраторний синдром	73	13,9	16	3,4
кардіальний синдром	52	9,9	13	2,7
Оториноларингофарингеальний синдром	42	8	9	1,9

Таблиця 2

Вираженість езофагіту за даними ендоскопічного дослідження (за Лос-Анджелеською класифікацією)

Ступінь езофагіту	До операції, n=525		Після операції, n=473	
	Кількість пацієнтів	%	Кількість пацієнтів	%
0	46	8,7	388	82
A	155	29,5	38	8
B	177	33,7	29	6,2
C	105	20	16	3,4
D	42	8,1	2	0,4



Таблиця 3

**Динаміка симптомів і об'єктивних даних
у хворих I групи**

Показники	Початкові дані, n=23	Через 6 міс., n=21	Через 12 міс., n=21	Через 48 міс., n=21
Симптоми				
дисфагія, бали	4,4±0,7	0,7±0,7	0,9±0,9	1,0±0,9
болі, бали	3,8±0,8	0,2±0,4	0,3±0,5	0,3±0,5
регургітація, бали	3,9±0,7	0,2±0,4	0,3±0,5	0,4±0,7
печія, бали	0,5±1,3	0	0	0
Базальний тиск НСС, мм рт. ст.	29,2±8,9	13,2±4,8	12,7±4,5	12,9±4,9
Індекс DeMeester	14,6±9,2	11,5±2,7	12,8±2,3	11,9±2,5

Таблиця 4

**Динаміка симптомів і об'єктивних даних
у хворих II групи, n=16**

Показники	Початкові дані	Через 6 міс.	Через 12 міс.	Через 48 міс.
Симптоми				
дисфагія, бали	4,3±0,6	0,6±0,7	0,9±0,9	1,0±0,9
болі, бали	3,7±0,7	0,2±0,4	0,2±0,5	0,3±0,5
регургітація, бали	3,8±0,6	0,2±0,4	0,2±0,5	0,3±0,6
печія, бали	0	0,2±0,7	0,1±0,5	0,2±0,7
Базальний тиск НСС, мм рт. ст.	28,8±8,7	13,8±4,5	11,1±3,0	11,9±2,9
Індекс DeMeester	11,7±2,9	13,1±4,7	12,3±2,9	13,0±4,8

операційного періоду, приймати рідку їжу на третю добу. Болювий синдром був помірним і не потребував призначення наркотичних анагетиків. Конверсія проведена у 2 (0,4 %) пацієнтів першої та третьої групи. Середній ліжко-день у першій групі становив (4,2±1,5) доби, у другій групі — (4,1±1,7) доби, у третій групі — (5,7±1,4) доби. Середня тривалість операції у першій групі дорівнювала (70±15) хв, у другій групі — (87±23) хв, у третій групі — (95±34) хв. Інтраопераційні ускладнення відмічені у 5 (1 %) пацієнтів усіх трьох груп: 1 випадок ушкодження селезінки і 4 випадки медіастинальної емфіземи. Післяопераційні ускладнення зареєстровані у 5 (1 %) пацієнтів трьох груп: 1 випадок інфаркту міокарда, 1 випадок піддіафрагмального абсцесу і 5 випадків післяопераційної пневмонії.

Віддалені результати простежено у 473 (90 %) із 525 пацієнтів у середньому впродовж 5 років (від 1 до 12 років). У першій групі віддалені результати простежені у 211 (87,9 %) пацієнтів, у другій групі — у 233 (92 %) пацієнтів, у третій групі — у 29 (90,6 %) пацієнтів. У більшості осіб в обох групах вірогідно зменшилася частота симптомів ГЕРХ (див. табл. 1). Явища рефлюкс-езофагіту повністю зникли або значно зменшились у більшості пацієнтів кожної з груп (див. табл. 2). Добовий внутрішньостравохідний рН-моніторинг у першій групі був виконаний 115 (54,5 %) пацієнтам, у другій групі — 137 (54,1 %), у третій групі — 17 (53,1 %). У хворих першої групи середнє значення індексу DeMeester знизилася з 32,8±8,8 до 12,7±8,4 (P<0,05), у другій групі — з 42,4±34,3 до 9,5±7,2 (P<0,05), у третій групі

— з 45,2±37,9 до 10,4±6,3 (P<0,05).

У першій групі рецидив грижі відмічений у 11 (5,2 %) пацієнтів, що було встановлено рентгенологічно, ендоскопічно, а також інтраопераційно. У 7 з цих пацієнтів згодом була виконана лапароскопічна реконструктивна пластика стравохідного отвору діафрагми сітчастим трансплантатом із добрим результатом. Решта пацієнтів відзначила істотне зменшення скарг і явищ езофагіту після прийому інгібіторів протонної помпи.

У другій і третій групах отримані кращі результати. У кожній з цих груп рецидив відмічений у 1 (0,4 %) пацієнта, що було встановлено рентгенологічно, ендоскопічно, а також інтраопераційно. Цим пацієнтам згодом були виконані повторні реконструктивні лапароскопічні операції з добрим результатом.

*Результати
лапароскопічної
кардіоміотомії*

У першій групі серйозних ускладнень не спостерігалось. Випадків конверсії та перфорації слизової оболонки стравоходу не було. Тривалість операції у середньому становила 68±15 хв. Наступного дня після операції пацієнти починали ходити і приймати рідку їжу. Зі стаціонару хворих виписували на 3-тю–5-ту добу після операції. Обов'язково проводили рентгеноскопію стравоходу і манометрію. Середній ліжко-день становив (4,6±1,5) доби.

Віддалені результати вивчені у 21 (91,3 %) хворого у терміни 6, 12 і 48 міс. Віддалені результати у першій групі характеризувалися зниженням середніх показників частоти симптомів і базального тиску НСС; скарг на печію, відрижку пацієнти не висловлювали. У 1 (4,7 %) хворої (з IV стадією ахалазії), що перенесла фундоплекцію за Дором, через 48 міс. після операції трапився рецидив помірної дисфагії. Базальний тиск



НСС у цьому випадку становив 17,8 мм рт. ст. Індекс DeMeester у всіх хворих за весь період спостереження залишався в межах норми (див. табл. 3). Пацієнтці з рецидивом було виконано 2 сеанси балонної дилатації з добрим результатом.

У другій групі серйозних ускладнень також не спостерігалося. Випадків конверсії та перфорації слизової оболонки стравоходу не було. Інтраопераційна крововтрата становила 20–30 мл. Тривалість операції дорівнювала в середньому (35 ± 12) хв і була вірогідно нижчою за тривалість операції з фундоплікацією ($P < 0,05$). Наступного дня після операції хворі починали ходити і приймати рідку їжу. Середній ліжко-день становив ($4,5 \pm 1,7$) доби.

Віддалені результати досліджені в усіх 16 хворих у терміни 6, 12 і 48 міс. і також характеризувалися зниженням середніх величин частоти симптомів і базального тиску НСС. У 1 (6,25 %) хворої з III стадією через 28 міс. після операції з'явилися скарги на печію, відрижку й об'єктивні ознаки ГЕР: індекс DeMeester сягав 17,8; ендоскопічно був виявлений рефлюкс-езофагіт ступеня В. Пацієнтці було проведено 2 курси інгібіторів протонної помпи з добрим результатом. У решти хворих за весь період спостереження індекс DeMeester залишався в межах норми (див. табл. 4).

Обговорення результатів лапароскопічних антирефлюксних операцій

Причинами рецидиву ГЕРХ, що відмічається у 4–14 % випадків лапароскопічних антирефлюксних операцій, є: порушення цілісності фундоплікаційної манжети; широка манжета, що зісковзує на дно шлунка, і рецидив ГСОД [7; 8; 24–27]. Причому найбільш частим механізмом є рецидив ГСОД, що трапляється в основному при великих розмірах гризового дефекту [25–27]. Традиційним спо-

собом пластики СОД є круорографія. Проте низкою робіт було доведено, що при гризовому дефекті діаметром більше 5 см (найчастіше це аксіальні ГСОД III ступеня і параезофагеальні грижі) при використанні круорографії часто виникають рецидиви ГСОД [4; 7–9]; це підтверджується і нашими результатами. Тому була запропонована методика пластики СОД сітчастим трансплантатом, яка ефективніше запобігає можливості рецидиву ГСОД [4; 8; 9]. У нашій роботі кращі результати отримані при використанні пластики СОД сітчастим трансплантатом: у другій і третій групах частота рецидивів становила по 0,4 % порівняно з першою групою, в якій частота рецидивів дорівнювала 5,2 %. Існує два основних способи пластики СОД сітчастим трансплантатом:

1) фіксація трансплантата в комбінації із круорографією;

2) ненатяжна фіксація країв трансплантата до ніжок діафрагми без круорографії.

При діаметрі гризового дефекту більше 8 см кращими результатами характеризується ненатяжна пластика СОД [2; 28], що підтверджується і даними нашого дослідження. Проте ненатяжна пластика СОД технічно складніша, ніж фіксація трансплантата в комбінації з круорографією, тому використання її при діаметрі гризового дефекту від 5 до 8 см ми вважаємо недоцільним. Отримані нами результати підтверджують цей висновок.

Обговорення результатів лапароскопічної кардіоміотомії

Високою ефективністю характеризується ЛКМТ: відмінні та добрі віддалені результати отримані нами у 35 (94,6 %) із 37 хворих, а серед хворих із IV стадією — у 14 (93,3 %) із 15 хворих, що поступається результатам тільки деяких досліджень, описаних у літературі [11; 23; 29].

Результати ЛКМТ оцінюються за двома головними критеріями: рецидив дисфагії та ГЕР. Частота рецидивів, за даними літератури, коливається в межах 0–11 % [10; 11; 13; 17]. При цьому у разі використання фундоплікації рецидиви спостерігаються частіше на 1–5 % [10; 13; 18; 19; 22]. Частота ГЕР, за даними літератури, коливається в межах 2–17 % [4; 18–20]. При цьому застосування фундоплікації зменшує частоту ГЕР [4; 11; 18–20].

Проте, як свідчать дані S. Lyass, D. Thoman et al. [18], після ретроспективної оцінки більше 600 ЛКМТ, виконаних у різних клініках із 1990 по 2001 рр., різниця між частотою рефлюксу в групах із фундоплікацією і без неї не така вже й велика: відповідно 7,9 і 10 % (за даними рН-моніторингу). Таким чином, у значній кількості пацієнтів, незважаючи на відсутність фундоплікації, не виникає ГЕР [11; 17–20; 30], тому немає необхідності виконувати фундоплікацію всім хворим. Фундоплікація має виконуватися за строгими показаннями; до того ж вона може сприяти рецидивам і збільшує час операції. Ми дійшли висновку, що такими показаннями є ГСОД, з якими асоційована ахалазія стравоходу. За даними літературних джерел частота розвитку ахалазії стравоходу при ГСОД досягає 18 % [1]. Таким хворим показана антирефлюксна операція: у II–III стадіях — фундоплікація за Дором, у IV стадії — фундоплікація за Тупе, що забезпечує ефект розтягування країв розітнутої м'язової оболонки, або фундоплікація за Дором [16; 18; 29]. Хворим, що не мають ГСОД, фундоплікація не показана. Використовуючи цей підхід, ми дістали такі результати. У групі пацієнтів, яким була виконана фундоплікація, ГЕР не був виявлений у жодному випадку. Лише у 1 (4,7 %) хворої з IV стадією після фундоплікації за Дором спостерігався рецидив, що цілком закономірно і



відповідає даним літератури. У групі хворих, яким фундоплекція не виконувалася, рецидивів не спостерігалось, а час операції був значно меншим. Лише у 1 (6,25 %) хворої з III стадією був виявлений помірний ГЕР, що також відповідає даним літератури. Таким чином, за допомогою диференційованого підходу до використання фундоплекції нам вдалося знизити частоту рецидивів і ГЕР, отже, поліпшити результати лікування ахалазії стравоходу.

Висновки

За результатами лапароскопічних антирефлюксних операцій:

1. Лапароскопічні антирефлюксні операції високоефективні в лікуванні ГЕРХ, асоційованої з ГСОД, добре переносяться пацієнтами і характеризуються невеликим відсотком ускладнень, що дозволяє визнати їх операціями вибору в лікуванні даної патології.

2. При діаметрі грижового дефекту від 5 до 8 см найбільш оптимальним способом пластики СОД є фіксація трансплантата в комбінації з крурорафією.

3. При діаметрі грижового дефекту більше 8 см найбільш ефективним способом є ненатяжна пластика СОД з фіксацією країв трансплантата до ніжок діафрагми без крурорафії.

За результатами лапароскопічної кардіоміотомії:

1. Лапароскопічна кардіоміотомія високоефективна в лікуванні ахалазії стравоходу, зокрема в IV стадії, і характеризується невеликим відсотком ускладнень, що дозволяє визнати її операцією вибору в лікуванні цього захворювання.

2. У пацієнтів з ахалазією стравоходу, асоційованою з ГСОД, а також з іншими факторами, що сприяють розвитку ГЕР у післяопераційному періоді (виразкова хвороба, дуоденостаз, ожиріння та ін.) кардіоміотомію потрібно доповнювати фундоплекцією: у хворих із II стадією — за Дором, з III–IV стадією —

за Тупе або Дором. Це є надійним заходом профілактики ГЕР і не підвищує частоту рецидивів.

3. У пацієнтів без вказаних факторів фундоплекція повинна виконуватися тільки у разі ризику перфорації слизової оболонки стравоходу в післяопераційному періоді. Така тактика дозволяє уникнути виникнення рецидивів і скоротити тривалість операції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Видеоэндоскопическая хирургия пищевода* / под ред. В. И. Оскреткова. — Барнаул: Аз Бука, 2004.

2. *Long-term results of laparoscopic antireflux surgery: surgical outcome and analysis of failure after 500 laparoscopic antireflux procedures* / Granderath F. A., Kamolz T., Schweiger U. M. et al. // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16. — P. 753-757.

3. *Outcomes of laparoscopic Toupet compared to laparoscopic Nissen fundoplication* / Fernando H. C., Luketich J. D., Christie N. A. et al. // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16. — P. 905-908.

4. *Effectiveness of esophageal manometry in predicting the outcome of children with primary GER after floppy Nissen-Rossetti wrap* / Mattioli G., Gentilino V., Caponcelli E. et al. // *Surg. Endosc.* — 2004. — Vol. 18. — P. 1504-1508.

5. *Long-term outcome of laparoscopic repair of paraesophageal hernia* / Mattar S. G., Bowers S. P., Galloway K. D. et al. // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16. — P. 745-749.

6. *Laparoscopic Nissen fundoplication: cost, morbidity, and outcome compared with open surgery* / K. F. Richards, K. S. Fisher, J. H. Flores, B. J. Christensen // *Surg. Endosc.* — 1996. — Vol. 6. — P. 140-143.

7. *Laparoscopic fundoplication short- and long-term outcome* / Valiati W., Fuchs K. H., Freys S. M. et al. // *Arch. Surg.* — 2000. — Vol. 385. — P. 324-328.

8. *Методы лапароскопической фундопликации в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* / В. В. Грубник, В. В. Ильяшенко, А. В. Грубник, А. В. Малиновский // *Клін. хірургія.* — 2007. — № 5–6. — С. 24.

9. *Huntington T. R. Laparoscopic mesh repair of the esophageal hiatus* / T. R. Huntington // *J. Am. Coll. Surg.* — 1997. — Vol. 184. — P. 399-400.

10. *Laparoscopic cardiomyotomy and anterior partial fundoplication for achalasia* / R. Ackroyd, D. I. Watson,

P. Devitt, G. Jameison // *Surgical Endoscopy.* — 2001. — Vol. 15. — N 7. — P. 683-686.

11. *The laparoscopic Heller-Dor operation remains an effective treatment for esophageal achalasia at a minimum 6-year follow-up* / Costandini M., Zaninotto G., Guirroli E. et al. // *Surgical Endoscopy.* — 2005. — Vol. 19. — P. 345-352.

12. *Выбор метода лечения больных ахалазией пищевода* / В. И. Оскретков, В. М. Казарян, В. А. Ганков, А. Г. Климов // *Вестник хирургии.* — 2003. — Т. 162. — С. 32-35.

13. *Six year of experience in laparoscopic surgery of esophageal achalasia* / Fernandez A. F., Martinez M. A., Ruiz J. et al. // *Surgical Endoscopy.* — 2003. — Vol. 17. — P. 153-156.

14. *Лапароскопические операции при ахалазии пищевода* / В. В. Грубник, О. Н. Загороднюк, П. П. Шипулин, А. В. Грубник // *Клін. хірургія.* — 2003. — № 7. — С. 42-46.

15. *Эндохірургічний аспект лікування ахалазії кардії* / Саєнко В. Ф., Тивончук О. С., Лаврик А. С. та ін. // *Харків. хірург. школа.* — 2005. — Т. 17. — С. 73-75.

16. *Шалимов А. А. Хирургия пищевода* / А. А. Шалимов, В. Ф. Саєнко, С. А. Шалимов. — М.: Медицина, 1975. — С. 67-91.

17. *Шулутко А. М. Эндоскопическая хирургия в лечении ахалазии пищевода* / А. М. Шулуто, А. Ю. Моисеев, А. М. Казарян // *Эндоскоп. хірургія.* — 2001. — № 5. — С. 16-20.

18. *Current status of an antireflux procedure in laparoscopic Heller myotomy* / S. Lyass, D. Thoman, J. P. Steiner, E. Phillips // *Surgical Endoscopy.* — 2003. — Vol. 17, N 4. — P. 554-558.

19. *Wound healing of laparoscopic esophageal myotomy with or without an added gastric patch* / Azevedo J. L. M. C., Kozu F. O., Azevedo O. et al. // *Surgical Endoscopy.* — 2005. — Vol. 19, N 10. — P. 1320-1324.

20. *Objective analysis of gastroesophageal reflux after laparoscopic heller myotomy: An anti-reflux procedure is required* / Burpee S. E., Mamazza J., Schlachta C. M. et al. // *Surgical Endoscopy.* — 2005. — Vol. 19, N 1. — P. 9-14.

21. *Heller myotomy vs Heller myotomy plus Dor fundoplication. Cost-utility analysis of a randomized trial* / A. Torquati, R. Lutfi, L. Khaitan, K. W. Sharp // *Surgical Endoscopy.* — 2006. — Vol. 20, N 3. — P. 389-393.

22. *Long-term results of laparoscopic Heller myotomy with partial fundoplication for the treatment of achalasia* / Bonatti H., Hinder Ronald et al. // *American Journal of Surgery.* — 2005. — N 12. — P. 9-12.



23. *Laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for the treatment of achalasia : assessment in relation to morphologic type* / Omura N., Kashiwagi H., Ishibashi Y. et al. // *Surgical Endoscopy*. — 2006. — Vol. 20, N 2. — P. 210-213.

24. *Видеоендоскопические операции в хирургии и гинекологии* / В. Н. Запорожан, В. В. Грубник, В. Ф. Саенко, М. Е. Ничитайло. — К. : Здоров'я, 2000.

25. *Soper N. J. Anatomic fundoplication failure after laparoscopic anti-*

reflux surgery / N. J. Soper, D. Dunnegan // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 229. — P. 669-677.

26. *A mesh in the hiatus : a controversial issue* / Targarona E. M., Benda-han G., Balague C. et al. // *Arch. Surg.* — 2004. — Vol. 17. — P. 372-374.

27. *Waring J. P. Postfundoplication complications: prevention and management* / J. P. Waring // *Gastroenterol. Clin.* — 1999. — Vol. 28. — P. 1007-1019.

28. *Comparison of laparoscopic versus open repair of paraesophageal her-*

nia / Schauer P. R., Ikramuddin S., McLaughlin R. H. et al. // *Am. J. Surg.* — 1998. — Vol. 176. — P. 659-665.

29. *Results of laparoscopic Heller-Toupet operation for achalasia* / J. M. Perrone, M. M. Frisella, K. M. Desai, N. J. Soper // *Surgical Endoscopy*. — 2004. — Vol. 18, N 10. — P. 1565-1571.

30. *Методи лапароскопічної фундоплекції в ліченні гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби* / В. В. Грубник, В. В. Ільяшенко, А. В. Грубник, А. В. Малиновський // *Клін. хірургія*. — 2007. — № 5-6. — С. 24.

УДК 616-005.3:616.12-008.300

О. О. Гунаєва-Кручина

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЯХ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна,
Центральна клінічна лікарня «Укрзалізниці», Харків

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з актуальних проблем загальної терапії та кардіології [1–6]. Інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктази, більш відомі як статини, — видатне досягнення фармакотерапії атеросклерозу наприкінці ХХ ст. Сьогодні антиатеросклеротична терапія статинами розглядається як довготривала стратегія первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань і тяжких ішемічних подій (раптової коронарної смерті, інфаркту міокарда, інсульту) [1–4; 9]. Лікарські препарати даного класу ефективно впливають на зниження смертності від серцево-судинних ускладнень, добре переносяться хворими та дійсно безпечні. Ран-

домізоване плацебо контрольоване дослідження MIRACL показало, що агресивне раннє лікування аторвастатином у дозі 80 мг на добу після гострого коронарного синдрому сприяє зниженню ризику повторних гострих коронарних і некоронарних подій впродовж усього 16-тижневого періоду спостереження за пацієнтами [8].

Подібні результати відмічені у дослідженні AVERT, в якому порівнювали ефективність ангіопластики та терапії аторвастатином у дозі 80 мг на добу у пацієнтів із рекомендаціями щодо ангіопластики. У групі аторвастатину ішемічні події спостерігалися в 13 % осіб і в групі ангіопластики — у 21 % [9]. Активне зменшення рівня ліпідів внаслідок терапії аторвастатином знижує ризик ішемічних подій, робить значно пізнішою ймо-

вірність першої ішемічної події, позитивно впливає на показники життя та відкладає, або навіть запобігає необхідності реваскуляризації серця [7].

У дослідженні (RITA-II) доведено, що медикаментозна терапія аторвастатином у хворих на стенокардію I–II функціонального класів зменшувала ризик фатальних і нефатальних ІМ однаковою мірою з ангіопластиком коронарних артерій, проте остання приводила до кращого антиангінального ефекту.

Нами не знайдено робіт, автори яких описують динаміку клінічного стану пацієнтів на фоні терапії аторвастатином без інвазивних втручань на вінцевих артеріях. Наша робота виконана в рамках НДР «Дослідження нелінійних динамічних ефектів в автономній регуляції серцевої біомеханіки» № держ-



реєстрації 0103U004222 МОН України.

Мета дослідження — вивчення клінічних показників стану здоров'я хворих з ІХС без інвазивних втручань на вінцевих артеріях на фоні прийому аторвастатину для підвищення ефективності їх лікування.

Матеріали та методи дослідження

Амбулаторно спостерігалися 35 пацієнтів з ІХС без перенесених інвазивних втручань на коронарних артеріях, із них 8 жінок і 27 чоловіків. Середній вік досліджуваних становив (54±9) років. Усі пацієнти за виявленими порушеннями ліпідного обміну були розділені на дві групи: група 1–2А тип дисліпідемії (20 пацієнтів), група 2 — 2В тип дисліпідемії (15 пацієнтів). В анамнезі всі пацієнти перенесли інфаркт міокарда, 20 із них проведена коронарографія та виявлено ураження більше ніж двох вінцевих артерій. Після включення у дослідження всі пацієнти отримували аторвастатин у дозі 10 мг на ніч. Клінічну оцінку стану досліджуваних проводили під час амбулаторних оглядів за функціональними класами (ФК) стенокардії (СТ) і ФК серцевої недостатності (СН) до, через 3 і 6 міс. після лікування аторвастатином з урахуванням змін ліпідного спектра крові. Результати обробляли статистичними методами, визначали частоту розповсюдженості різних ФК СТ і ФК СН, вірогідність їх змін на етапах терапії. Використовували методи параметричної та непараметричної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні дані пацієнтів з ІХС без втручань на вінцевих артеріях серця наводяться у таблиці. Група пацієнтів 1 складалася з 20 пацієнтів (5 жінок і 15 чоловіків), в анамнезі вони перенесли інфаркт міокарда; 15 хворим на стаціонарному етапі лікування проведена діагностична коронарографія, за результатами якої виявлено

ураження двох вінцевих артерій. У всіх пацієнтів до включення в дослідження була діагностована стабільна стенокардія напруження: у 5 осіб — II ФК, у 15 — III ФК. У 15 хворих діагностована СН II-A стадії, у 5 — I стадії зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. 3-поміж пацієнтів із СН до прийому аторвастатину один хворий мав I ФК, а 18 — II ФК, ще 1 — III ФК (NYHA). Через 3 міс. на фоні терапії аторвастатином ФК стенокардії у 10 пацієнтів із 15 змінився з III на II, у 5 осіб залишився III ФК. Серед пацієнтів із СН у 5 хворих виявлено I ФК, у 15 — II ФК. Через 6 міс. відмічена оптимізація показників ФК стенокардії: у 2 пацієнтів досягнутий I ФК і у 18 — II ФК. За даними дослідження, 7 пацієнтів із СН досягнули I ФК, а 13 — II ФК.

У групі 2 (15 пацієнтів) було 3 жінки, 12 чоловіків. Також усі вони в анамнезі перенесли інфаркт міокарда, 5 хворим проведена коронарографія, у 5 виявлено ураження двох вінцевих артерій. У всіх 15 пацієнтів діагностована стабільна стенокардія напруження: у 10 осіб — II ФК і у 5 — III ФК. У 11 хворих виявлена СН II-A стадії, у 4 — I стадії зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. У 2 пацієнтів із СН до включення у дослідження зареєстровано ФК I, у 11 — ФК II, у 2 — ФК III (NYHA). Через 3 міс. прийому аторвастатину ФК стенокардії у 1 із 10 пацієнтів змінився на I ФК, у 12 — на II ФК, і у 2 залишився III ФК. Також відмічено зміни ФК у пацієнтів із СН: у 5 осіб — I ФК, у 10 — II ФК. Через 6 міс. прийому аторвастатину у 1 пацієнта досягнутий I ФК стенокардії, у 14 — II ФК. За даними вивчення ФК пацієнтів із СН, не відзначалося негативної динаміки порівняно з 3-місячним терміном терапії.

За результатами нашого дослідження показники пацієнтів з ІХС без інвазивних втручань на вінцевих артеріях відбивають вагомий внесок терапії, спрямованої на зниження ступеня дисліпідемії, у загальний

Таблиця
Результати клінічного дослідження пацієнтів з ішемічною хворобою серця без інвазивних втручань

Клінічні показники	Групи пацієнтів (класи дисліпідемії)	
	1 (2A)	2 (2B)
Тип дисліпідемії	1 (2A)	2 (2B)
Кількість пацієнтів	20	15
Середній вік, роки	54±9	
Стать		
Чоловіча	15	12
Жіноча	5	3
ІМ в анамнезі:	20	15
Стадія СН (NYHA)		
I	5	4
II-A	15	11
Коронарографія		
Кількість пацієнтів	15	5
Виявлений стеноз 2 вінцевих артерій	15	5
ФК стенокардії		
До прийому аторвастатину		
0 ФК	—	—
I ФК	—	—
II ФК	5	10
III ФК	15	5
Через 3 міс. після прийому аторвастатину		
0 ФК	—	—
I ФК	—	1
II ФК	15	12
III ФК	5	2
Через 6 міс. від початку лікування аторвастатином		
0 ФК	—	—
I ФК	2	1
II ФК	18	14
III ФК	—	—
ФК із СН		
До прийому аторвастатину		
I ФК	1	2
II ФК	18	11
III ФК	1	2
Через 3 міс. після прийому аторвастатину		
I ФК	5	5
II ФК	15	10
III ФК	—	—
Через 6 міс. від початку лікування аторвастатином		
I ФК	7	5
II ФК	13	10
III ФК	—	—



стан хворих і швидкість прогресування атеросклеротичного процесу. Через 3 міс. на фоні терапії аторвастатином виявлено поліпшення клінічного стану пацієнтів обох груп у вигляді відсутності або зменшення нападів стенокардії зі зниженням ФК стенокардії та оптимізації ФК у пацієнта із СН.

Отримані результати схожі з даними [4–6; 8; 9]. Вони доводять доцільність обов'язкового включення аторвастатину в терапію пацієнтів з ІХС незалежно від виявленого під час коронарографії ураження вінцевих артерій.

Терапія аторвастатином закріплює та покращує результати клінічного стану як за ФК стенокардії, так і ФК із СН, підвищує якість життя пацієнтів. Дослідження також показує ефективність використання аторвастатину в дозі 10 мг на добу.

Висновки

1. Дослідження підтвердило доцільність призначення й обов'язкового прийому аторвастатину у пацієнтів з ІХС із високими ФК стенокардії та ФК пацієнта із СН незалежно від кількості уражених вінцевих артерій.

2. Прийом аторвастатину сприяв зниженню ФК стенокардії та ФК пацієнта із СН уже з 3-го місяця терапії із закріпленням досягнутих результатів до 6 міс.

3. Проведене дослідження доводить доцільність призначення аторвастатину в дозі 10 мг на добу для очікуваного ефекту, а також його тривалого застосування в профілактиці атеросклерозу.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо доцільним порівняти отримані результати з даними лікування пацієнтів з ІХС із стабільною стенокардією після перенесених оперативних втручань на вінцевих артеріях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г. П. Статины и острый коронарный синдром : мы на пороге нового стандарта лечения / Г. П. Арутюнов // Сердце. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 44-46.

2. Пархоменко А. М. Применение статинов у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST на электрокардиограмме : от теории к клинической практике / А. М. Пархоменко, Я. М. Лутай // Доктор. — 2004. — № 3. — С. 64-67.

3. Ольбинская Л. И. Современные аспекты применения статинов и фибратов у больных с нарушениями липидного обмена / Л. И. Ольбинская,

В. А. Захарова // Междунар. мед. журнал. — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 139–143.

4. Рекомендации Европейского кардиологического общества по проведению перкутанных коронарных вмешательств. — К., 2006. — С. 84.

5. Сорокин Е. В. Факторы риска ИБС. Когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов / Е. В. Сорокин // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 19. — С. 1041-1045.

6. Яблучанский Н. И. Атеросклероз больше чем воспаление / Н. И. Яблучанский // Медицинская газета "Medicus Amicus". — 2002. — № 1. — С. 1-3.

7. Davis B. R. Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / B. R. Davis // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 1967-1975.

8. For the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study : A randomized controlled trial / Schwartz G. G., Olsson A. G., Ezekowitz M. D. et al. // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 1711-1718.

9. For the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes / Cannon C. P., Braunwald E., McCabe C. H. et al. // N. Eng. J. Med. — 2004.

УДК 616.12-008.331.1:616.12-07

А. Ю. Єгорова, М. І. Яблучанський

ГІПЕРТЕНЗИВНИЙ ТИП ОРТОСТАТИЧНОЇ РЕАКЦІЇ СИСТОЛІЧНОГО І ДІАСТОЛІЧНОГО ТИСКУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Існує три основних типи реакцій артеріального тиску (АТ) в ортостатичних пробах: підвищення, відсутність змін і зниження [4; 5].

Особлива увага приділяється ортостатичній гіпотензії (ОГ), що має важливе клінічне зна-

чення [2; 4; 8]. Згідно з даними багатоцентрових клінічних досліджень, вона є незалежним предиктором смертності від судинної патології [9], фактором ризику розвитку інсульту [10], коронарного синдрому [9], інших ускладнень [1; 6; 7].

Що стосується клінічної й прогностичної значущості ортостатичної артеріальної гіпертензії (ОГР), є дані про її негативний вплив на так звані німі інсульти [3].

Робота виконана в рамках НДР «Дослідження нелінійних



динамічних ефектів в автономній регуляції серцевої біомеханіки» № держреєстрації 0103U004222 МОН України.

Визначити клінічну й прогностичну значущість ОГР неможливо без установлення її частоти в здоровій популяції. Однак таких досліджень у літературі нам знайти не вдалося.

Мета даної роботи — визначити частотний розподіл ОГР за змінами систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ у здорових добровольців.

Матеріали та методи дослідження

В амбулаторних умовах обстежено 218 здорових добровольців (93 чоловіки й 125 жінок) віком ($20,8 \pm 2,1$) роки.

Дослідження проводилося вранці. За 24 год до початку дослідження добровольці не вживали кави, алкоголю й не приймали лікарських препаратів, за 30 хв — обмежувалося фізичне навантаження.

Вимірювали АТ за методом Короткова за допомогою апарата-«автомата» фірми Microlife. Вимірювання здійснювалося в умовах кліностазу після 5-хвилинного відпочинку й через 3 хв після переходу в ортостаз. За збільшенням САТ і ДАТ при переході з кліностазу в ортостаз виділяли 3 типи ортостатичних реакцій (ОР) окремо для САТ і ДАТ: гіпертонічний, ізотонічний і гіпотонічний типи. У дослідженні брали участь особи з ізотонічними типами ОР. Водночас група добровольців з ізотонічним типом ОР служила контролем. Критеріями ізотонічного типу ОР було відхилення САТ або ДАТ від установленого в ортостазі не більше ніж на 5 мм рт. ст., а гіпертонічного — їхнє підвищення на 10 мм рт. ст. і більше. Виділені 5 груп добровольців із гіпертонічним типом ОР САТ і ДАТ, підвищення у них зареєстровано на 6–10; 11–15; 16–20; 21–25 мм рт. ст. і понад 25 мм рт. ст.

Вивчався розподіл добровольців за ступенем підвищен-

ня АТ як у цілому по групі, так і у чоловіків і жінок.

Дані заносилися в базу Microsoft Excel. Для статистичної оцінки результатів використовувалися параметричні критерії (середнє значення M і стандартне відхилення sd). Вірогідність різниці між групами визначали за допомогою критерію Пірсона, розрахунок показників проводили за допомогою SPSS 10.0 для Windows.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наводяться результати вивчення розподілу здорових добровольців на групи ОР САТ з урахуванням факторів віку й статі. При переході з кліностазу в ортостаз у 53,7 % добровольців відзначалося підвищення САТ, у 2,7 % — САТ не змінювалося, а у 43,6 % зареєстровано зниження САТ. Гіпертонічний тип реакції САТ у чоловіків (45,2 %) траплявся рідше, ніж у жінок (60,0 %). Гіпотонічний тип був менш розповсюджений і у чоловіків (48,4 %) спостерігався частіше, ніж у жінок (40,0 %). Ізотонічний тип ви-

явився найменш розповсюдженим: у 6,9 % чоловіків і в 0 % — у жінок.

У табл. 2 подано результати вивчення розподілу здорових добровольців на групи ОР ДАТ з урахуванням факторів віку й статі. При переході з кліностазу в ортостаз у 82,1 % добровольців відзначалося підвищення ДАТ, у 3,7 % ДАТ не змінювався і в 14,2 % зареєстровано зниження ДАТ. Гіпертонічний тип реакції ДАТ у чоловіків і жінок виявляється майже з однаковою частотою у 82,8 і 81,6 % відповідно. Гіпотонічний тип менш розповсюджений, у чоловіків (12,9 %) реєструється рідше, ніж у жінок (15,2 %). Ізотонічний тип найменш розповсюджений, у чоловіків (4,3 %) відзначається частіше, ніж у жінок (3,2 %).

У табл. 3 представлені результати вивчення розподілу здорових добровольців із гіпертонічною ОР САТ і ДАТ по всій групі, а на рис. 1, 2 — з урахуванням статі. У третини добровольців (САТ — 23,8 %, ДАТ — 33,5 %) підвищення АТ відбувається в діапазоні від 6 до 10 мм рт. ст.,

Таблиця 1

Розподіл здорових добровольців на групи ортостатичних реакцій САТ з урахуванням віку й статі (n, %, $M \pm sd$)

Показники	Групи пацієнтів за типом ОР САТ		
	гіпертонічний	ізотонічний	гіпотонічний
Усього добровольців, n (%)	117 (53,7)	6 (2,7)	95 (43,6)
Чоловіки, n (%)	42 (45,2)	6 (6,4)	45 (48,4)
Жінки, n (%)	75 (60,0)	0 (0,0)	50 (40,0)
Вік, роки	$20,8 \pm 2,1$	$20,5 \pm 2,1$	$20,7 \pm 2,1$

Таблиця 2

Розподіл здорових добровольців на групи ортостатичних реакцій ДАТ з урахуванням віку й статі (n, %, $M \pm sd$)

Показники	Групи пацієнтів за типом ОР ДАТ		
	гіпертонічний	ізотонічний	гіпотонічний
Усього добровольців, n (%)	179 (82,1)	8 (3,7)	31 (14,2)
Чоловіки, n (%)	77 (82,8)	4 (4,3)	12 (12,9)
Жінки, n (%)	102 (81,6)	4 (3,2)	19 (15,2)
Вік, роки	$20,9 \pm 2,1$	$20,1 \pm 2,1$	$20,3 \pm 2,1$



Таблиця 3

Розподіл здорових добровольців із гіпертонічною ортостатичною реакцією САТ і ДАТ за приростом АТ

Приріст АТ, мм рт. ст.	Кількість добровольців			
	ОР САТ		ОР ДАТ	
	п	%	п	%
Ізотонічна реакція				
1–5	42	35,9	46	25,7
Гіпертонічна реакція				
6–10	28	23,8	60	33,5
11–15	27	23,1	37	20,7
16–20	11	9,4	20	11,2
21–25	5	4,3	6	3,3
Більше 25	4	3,5	9	5,0

ще у третини (САТ — 32,5 % і ДАТ — 31,9 %) — від 11 до 20, у решти (САТ — 7,8 % і ДАТ — 8,3 %) — більше 21 мм рт. ст.

Даній проблемі приділяється увага у світовій і вітчизняній літературі. Але більш виявленими й вивченими є ефекти гіпотонічної ОР. Так, наприклад, відомо, що ОГ — це незалежний предиктор смертності від судинної патології [1; 3], фактор ризику розвитку інсульту [2], коронарного синдрому [6; 7], що має виражене негативне прогностичне значення [8–10]. З віком частота ОГ збільшується. Нагадаймо, що гіпертонічна ОР поки що не вивчена. Хоча з позиції фізіологічної відповіді на ортостаз, така реакція також має значення. Наприклад, за існуючими даними, гіпертонічна ОР у людей з артеріальною гіпертензією (АГ) є фактором ризику німих інсультів [3]. У літературі ми не знайшли описів гіпертонічних ОР як САТ, так і ДАТ, так само як і критеріїв гіпертонічної ОР САТ і ДАТ. Сьогодні можна стверджувати, що, як показали наші дані, у здорових осіб існує три типи ОР: гіпо-, ізо- і гіпертонічний, причому переважає саме гіпертонічний тип. Гіпертонічний тип ОР САТ у чоловіків (45,2 %) виявлявся рідше, ніж у жінок (60,0 %), ОР ДАТ у чоловіків й у жінок відзна-

частота, %

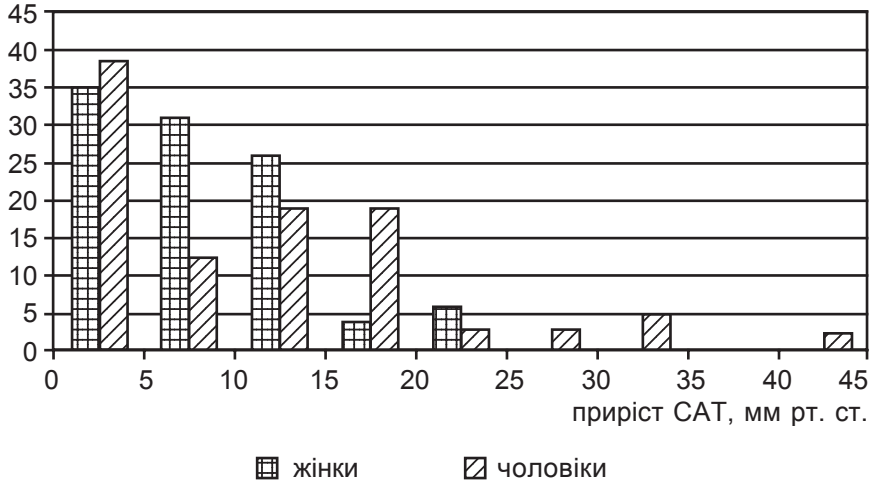


Рис. 1. Розподіл здорових добровольців залежно від ортостатичної реакції САТ з урахуванням статі

частота, %

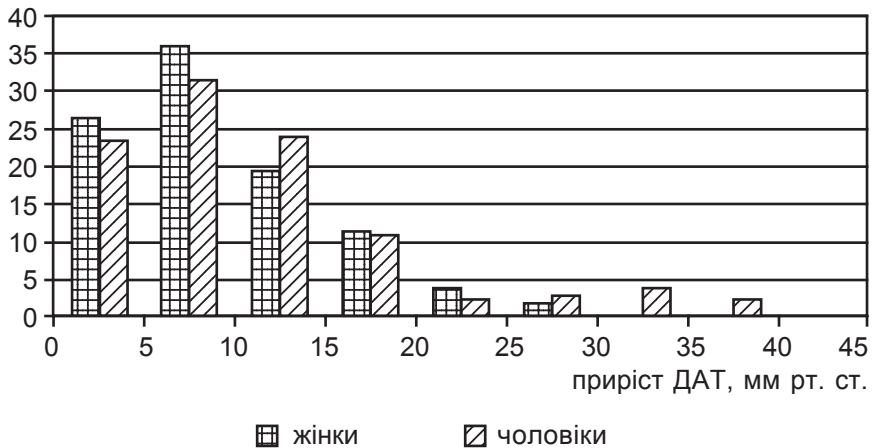


Рис. 2. Розподіл здорових добровольців залежно від ортостатичної реакції ДАТ з урахуванням статі

чався однаково часто (82,8 і 81,6 %, відповідно). Згідно з отриманими результатами, у третини добровольців зареєстроване підвищення АТ ОР у діапазоні від 11 до 20 мм рт. ст., у незначної кількості добровольців — підвищення АТ у діапазоні більше 25 мм рт. ст., що потребує подальшого їх спостереження й вивчення даної проблеми. Обмеженням результатів даної роботи є те, що досліджено невелику популяцію. Безумовно, потрібне проведення більш масштабних реєстрів із наступним тривалим спостереженням, що й планується нами надалі.

Висока частота зустрічальності гіпертонічного типу ОР і відносно більша частка осіб із високими ОР САТ і ДАТ потребують ґрунтовного вивчення як фізіологічної норми, так і патологічних станів, пов'язаних із порушенням АТ.

Висновки

1. У здорових добровольців існують три основних типи ортостатичної реакції АТ: гіпертонічний (53,7 %), ізотонічний (2,7 %) і гіпотонічний (43,6 %).

2. Типи ОР наявні як у САТ, так і у ДАТ: частота гіпертонічної ОР САТ у чоловіків (45,2 %) менша, ніж у жінок (60,0 %), час-

тота гіпертонічної ОР ДАТ однакова у чоловіків і жінок.

3. Більшість здорових добровольців мають підвищений АТ (САТ — на 23,8 %, ДАТ — на 33,5 %) у діапазоні від 6 до 10 мм рт. ст., деякі з досліджуваних (САТ — 32,5 % і ДАТ — 31,9 %) — від 11 до 20 мм рт. ст.

4. Частота підвищення АТ (САТ — 7,8 % і ДАТ — 8,3 %) більше 21 мм рт. ст. є високою і потребує спеціального дослідження.

Перспективи наступних досліджень у даному напрямку. Уявляється доцільним вивчення гіпертонічної ортостатичної реакції систолічного й діастолічного АТ у пацієнтів з АГ, оскільки є дані про її негативний вплив на так звані німі інсульты.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Eigenbrodt M. L.* Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the

atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987–1996 / M. L. Eigenbrodt, K. M. Rose, D. J. Couper // *Stroke*. — 2000, Oct. — Vol. 31 (10). — P. 2307–2313.

2. *Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension* / Goldstein D. S. et al. // *Neurology*. — 2003. — Vol. 60. — P. 1327–1332.

3. *U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives* Orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor in clinical study. 10 December 2001 / Kazuomi Kario, Kazuo Eguchi, Satoshi Hoshida et al. // Available online. — 29 June 2002.

4. *Cardiovascular response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome* / LaMaca et al. // *Clin. Physiol*. — 1999. — Vol. 19. — P. 111–120.

5. *Evidence for a vestibulo-cardiac reflex in man* / Radke A. et al. // *The Lancet*. — Vol. 356. — 736–737.

6. *Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study* / Rose K. M., Eigenbrodt M. L., Biga R. L. et al. // *Circulation*. — 2006, Aug. 15. — Vol. 114 (7). — P. 630–636. Epub 2006 Aug 7.

7. *Rose K. M.* Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / K. M. Rose, H. A. Tyroler, C. J. Nardo // *Am. J. Hypertens*. — 2000, Jun. — Vol. 13 (6, Pt 1). — P. 571–578.

8. *Sahni M.* A clinical physiology and pharmacology evaluation of orthostatic hypotension in elderly / M. Sahni, D. T. Lowenthal, J. Meuleman // *International Urology and Nephrology*. — 2005. — Vol. 37. — P. 669–674.

9. *Orthostatic hypotension* / Timothy C. Hain et al. // *Proceedings of National Institute of Health*. — 2003. — Vol. 5.

10. *A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension* / Wright R. A. et al. // *Neurology*. — 1998. — Vol. 51. — P. 120–124.

УДК 618.36:616-006.36-055.26

О. Л. Карякіна

ГЕМОДИНАМІЧНІ ЗМІНИ В СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» У ВАГІТНИХ ІЗ МІОМОЮ МАТКИ

Одеський державний медичний університет

Міома матки є однією з найбільш поширених доброякісних пухлин жіночої репродуктивної системи, яка діагностується у 20–40 % жінок репродуктивного віку [1; 2]. Сьогодні з приводу міоми матки виконується близько 50–70 % усіх оперативних втручань у гінекологічних стаціонарах. При цьому діагностика міоми матки на ранніх стадіях захворювання є складною, у зв'язку з чим хворі не завжди своєчасно звертаються по медичну допомогу [1–3].

Останнім часом суттєво зростає частота виявлення міоми матки під час вагітності [7–12].

Це, по-перше, пояснюється тим, що нині все більше жінок відкладають народження дитини до віку 30–35 років, коли, як правило, частіше трапляються гормональні порушення та виявляється різноманітна екстрагенітальна патологія. При вагітності у міометрії, особливо у тканинах міоми, підвищується вміст епідермального фактора росту, кількість рецепторів до естрадіолу та прогестерону, що може стимулювати ріст міоматозних вузлів [1; 9; 10]. По-друге, в останні 10–15 років значно підвищився рівень чутливості та специфічності методів

діагностики, які використовуються для верифікації діагнозу міоми, зокрема ультрасонографічних технологій.

Плацентарна дисфункція виявляється у 3–46 % випадків, перинатальна смертність становить від 24,2 до 40 %, а захворюваність досягає 73,8–80,2 % [2; 3; 5]. Для нормального перебігу вагітності має значення наявність адекватного матково-плацентарного кровотоку. У нормі у II триместрі вагітності (16–18 тиж.) у басейні маткової артерії формується низькорезистентний кровотік. Відбуваються друга хвиля інвазії цитотро-



фобласта, трансформація спіральних артерій матки в матково-плацентарні судини. Ендотеліальний та гладком'язовий шар спіральних артерій повністю замінюються ендovasкулярним трофобластом. Втрачаючи м'язово-еластичну структуру, новоутворені плацентарні судини втрачають здатність до скорочення [3]. В основі механізму, що забезпечує стабільність матково-плацентарного кровотоку при прогресуванні вагітності, є зниження преплацентарного опору течії крові. Гемодинамічні розлади функціональної системи «мати-плацента-плід» є провідним патогенетичним механізмом порушення стану та розвитку плода при різних ускладненнях вагітності [3], що зумовлює актуальність дослідження матково-плацентарно-плодового кровотоку у вагітних із міомою матки.

Мета дослідження — вивчення матково-плацентарно-плодового кровотоку у вагітних із міомою матки та після проведеної консервативної міомектомії й оцінка цих показників на фоні лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося протягом 2005–2007 рр. Обстежено протягом гестації 125 жінок: I групу утворили вагітні з міомою матки — 60 жінок; II групи — вагітні після проведеної прегравідарної міомектомії — 35 жінок і III групу — практично здорові вагітні з необтяженим соматичним й акушерським анамнезом. Усі жінки були обстежені згідно з Наказом № 503 МОЗ України від 28.12.2002 р., рубрика В: «Стандартне обстеження жінок під час вагітності».

Ультразвукове дослідження виконане за загальноприйнятими методиками на апаратах «SIEMENS-SL-250» (Німеччина) і «Aloka SSD-680» (Японія), з доплерометричним датчиком 3,5–5 МГц. Допплерометричне дослідження матково-плацентар-

но-плодового кровообігу проводили у положенні вагітної на боці (для профілактики синдрому стискання порожнистої вени), під час апное та рухового спокою плода. Досліджували криві швидкостей кровотоку в маткових артеріях (МА), двох артеріях пуповини (АП), аорті плода (Ao), спіральних артеріях (СА) та середній мозковій артерії (СМА) з подальшим якісним аналізом систоло-діастолічного відношення (С/Д), індексу резистентності (ІР), пульсаційного індексу (ПІ). УЗ-дослідження з доплерометрією проводилося у терміни 20–22 та 28–32 тиж., а також у 37–40 тиж. вагітності.

Статистична обробка одержаних результатів проведена методом дисперсійного аналізу. Відмінності вважалися вірогідними при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежуваних суттєво не відрізнявся і становив серед жінок I та II груп ($34,84 \pm 1,57$) та ($36,57 \pm 1,33$) років відповідно, у III групі — ($30,86 \pm 0,71$) року ($P > 0,05$). Віком 30 років і молодше було 28,9 % обстежуваних жінок. Більшість жінок була у віковому діапазоні від 31 до 40 років, що становило 64 %, а 7,2 % жінок були віком 40–42 років.

Перебіг вагітності на фоні плацентарної дисфункції спостерігався у жінок I групи у 65 % випадків, II групи — у 57,1% і III групи — у 43,3 % (табл. 1, 2).

Для корекції гемодинамічних розладів призначалися лікувально-профілактичні заходи згідно з існуючими рекомендаціями, що включали призначен-

Таблиця 1

Показники матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних обстежуваних груп у терміні 37–40 тиж.

Показники	Група вагітних		
	I	II	III
Маткові артерії			
С/Д	$2,20 \pm 0,05^*$	$1,97 \pm 0,12^*$	$1,98 \pm 0,20$
ПІ	$1,41 \pm 0,07^{**}$	$1,49 \pm 0,07^{**}$	$0,63 \pm 0,10$
ІР	$0,49 \pm 0,10$	$0,53 \pm 0,07$	$0,48 \pm 0,05$
Спіральні артерії			
С/Д	$2,50 \pm 0,05^{**}$	$2,10 \pm 0,13^{**}$	$1,68 \pm 0,05$
ПІ	$0,54 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,04$	$0,57 \pm 0,03$
ІР	$0,35 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,03$
Артерії пуповини			
С/Д	$2,80 \pm 0,07^*$	$2,56 \pm 0,11$	$2,46 \pm 0,08$
ПІ	$1,01 \pm 0,01^{**}$	$1,04 \pm 0,02^{**}$	$0,72 \pm 0,03$
ІР	$0,61 \pm 0,20^*$	$0,67 \pm 0,06$	$0,58 \pm 0,20$
Аорта плода			
С/Д	$4,9 \pm 0,1$	$3,40 \pm 0,12^{**}$	$4,87 \pm 0,16$
ПІ	$1,67 \pm 0,03^*$	$1,44 \pm 0,06$	$1,33 \pm 0,02$
ІР	$0,77 \pm 0,10$	$0,70 \pm 0,07$	$0,81 \pm 0,01$
Середня мозкова артерія плода			
С/Д	$5,15 \pm 0,10$	$5,05 \pm 0,20$	$4,88 \pm 0,10$
ПІ	$1,45 \pm 0,04$	$1,38 \pm 0,04$	$1,35 \pm 0,05$
ІР	$0,77 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,02$

Примітка. У табл. 1 і 2: * — відмінності з контрольною групою вірогідні з вірогідністю 95 % ($P < 0,05$); ** — відмінності з контрольною групою вірогідні з вірогідністю 99 % ($P < 0,01$).



Таблиця 2

Показники матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних обстежуваних груп після лікування в терміні 37–40 тиж.

Показники	Група вагітних		
	I	II	III
Маткові артерії			
С/Д	2,00±0,05	1,99±0,15	1,98±0,21
ПІ	1,11±0,04**	1,12±0,03**	0,63±0,05
ІР	0,38±0,03	0,39±0,04	0,35±0,05
Спіральні артерії			
С/Д	2,0±0,04*	2,0±0,1*	1,74±0,05
ПІ	0,54±0,02	0,56±0,04	0,58±0,04
ІР	0,35±0,03	0,31±0,03	0,32±0,04
Артерії пуповини			
С/Д	2,55±0,05	2,37±0,11	2,25±0,05
ПІ	0,92±0,04*	0,94±0,03*	0,82±0,02
ІР	0,61±0,20*	0,69±0,06*	1,12±0,10
Аорта плода			
С/Д	4,8±0,1	4,20±0,11**	4,83±0,09
ПІ	1,38±0,03*	1,41±0,04	1,35±0,03
ІР	0,75±0,10	0,72±0,07	0,75±0,02
Середня мозкова артерія плода			
С/Д	5,02±0,08	5,03±0,09	4,94±0,22
ПІ	1,45±0,04	1,41±0,04	1,43±0,03
ІР	0,79±0,02	0,79±0,02	0,84±0,02

ня препаратів антиагрегантної дії, токолітики, антиоксидантну терапію та ін. Профілактику плацентарної дисфункції починали у 16–18 тиж. із призначення вазоактивного препарату тренталу, по 0,1 г тричі на добу протягом 3 тиж. та препарату метаболічної дії мілдронату по 0,25 г тричі на добу протягом 2–3 тиж.

Лікувально-профілактичні заходи вагітним продовжували у 28–32 і 35–37 тиж. гестації. За показаннями призначали увесь спектр препаратів і переходили на парентеральне введення. Тривалість терапії визначалась індивідуально, залежно від клінічного ефекту під контролем актографії, кардіотокографії, доплерометрії.

При оцінці ультрасонографічної картини встановлено, що частота порушень гемодинаміки у системі «мати-плацента-плід» була порівнюваною, що свідчить про загальну високу частоту плацентарної дисфункції у популяції. Втім, у вагітних

із міомою гемодинамічні порушення були більш вираженими, а їх інтенсивність підвищувалася зі збільшенням терміну гестації. Описувані відмінності були статистично вірогідними ($P < 0,05$).

Зокрема, було виявлено вірогідне підвищення ІР і С/Д в артеріях матки у жінок I та II клінічних груп, порівняно з контролем, що може бути пов'язане з наявністю компенсаторно-адаптаційних реакцій до зниженої васкуляризації на ділянці міоматозного вузла. Водночас у багатьох жінок із поодинокими

ми та, особливо, множинними вузлами спостерігалось суттєве розширення артерій пуповини й аорти плода. Описані зміни свідчать про високий ризик розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода та про необхідність її корекції медикаментозними і немедикаментозними засобами.

Кількість вагітних із проявами плацентарної дисфункції у I та II групах була значно більшою, ніж у контролі, причому ці порушення реєструвалися вже у терміні 20–24 тиж. вагітності, що дозволяє рекомендувати проведення ультразвукового дослідження з доплерометрією вагітним із міомою матки у цей термін.

При вивченні доплерограм визначені певні гемодинамічні відмінності між порушеннями у різні терміни вагітності (рис. 1–4). В усіх випадках зі зростанням терміну гестації відзначалося прогресування плацентарної дисфункції.

Найбільш ранньою ознакою порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку є зниження діастолічного компонента кровотоку в МА, що супроводжується підвищенням С/Д до 3,5 [1] та свідчить про збільшення периферичного судинного опору. При прогресуванні патологічного процесу гемодинамічні порушення виникають і в аорті. Вони мають вторинний характер і свідчать про зниження центральної гемодинаміки плода як відповідь на зменшення плацентарної перфузії [8]. Вищезазначені гемодинамічні порушен-

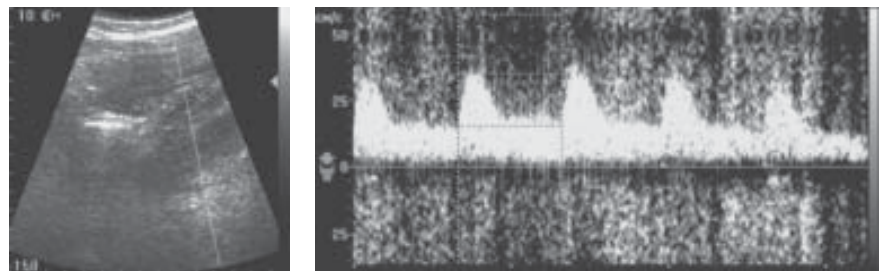


Рис. 1. Допплерограма маткової артерії при фізіологічному перебігу вагітності, 26 тиж.



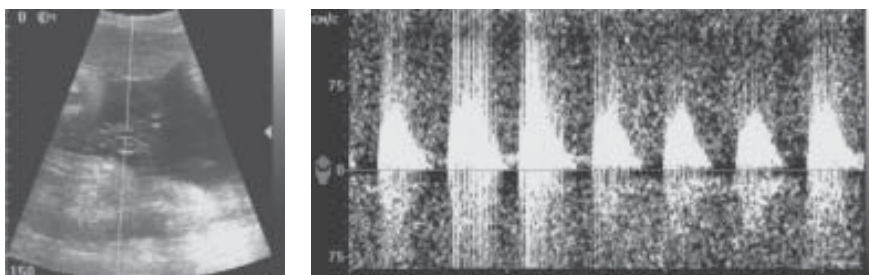


Рис. 2. Допплерограма (вагітність на фоні міоми матки, 39 тиж.).
Порушення гемодинаміки II ступеня (артерія пуповини, нульовий діастолічний кровотік)

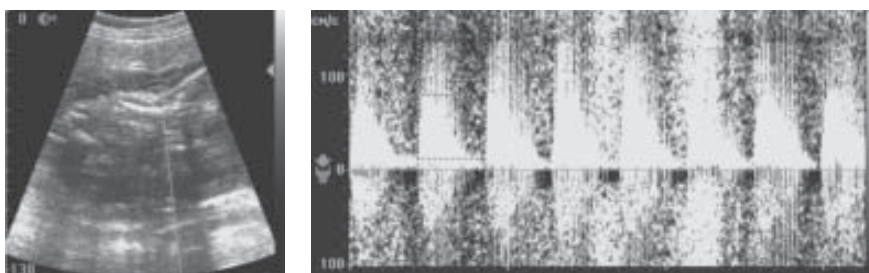


Рис. 3. Допплерограма (вагітність на фоні міоми матки, 27 тиж.).
Порушення гемодинаміки I ступеня (маткова артерія)

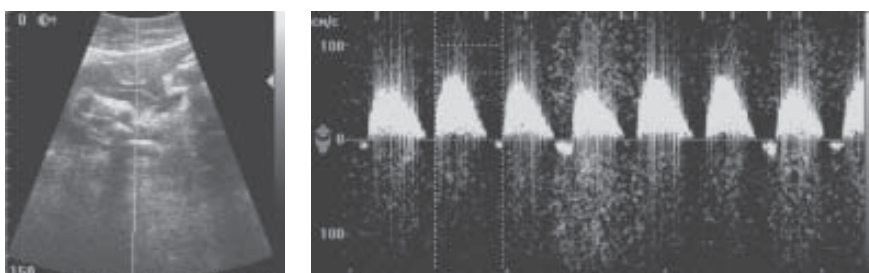


Рис. 4. Допплерограма (вагітність на фоні міоми матки, 37 тиж.).
Маловоддя. Порушення гемодинаміки II–III ступеня (нульовий діастолічний і реверсний кровотік)

ня призводять до розвитку дистресу плода.

Під час дослідження показників гемодинаміки у системі «мати-плацента-плід» у вагітних із міомою матки в II та III триместрі відзначалося підвищення індексів судинного опору в маткових і спіральних артеріях, що свідчить про відсутність фізіологічного зниження швидкості та збільшення опору кровотоку в цих судинах.

У вагітних із міомою матки виявлено підвищення індексу резистентності в спіральних артеріях порівняно з показниками у жінок II і III груп. При локалі-

зації плаценти у проекції міоматозних вузлів пульсаційний та резистентний індекси в маткових і спіральних артеріях були вірогідно вищими за наявності множинної міоми матки.

При доплерометричному дослідженні після лікування гемодинамічних порушень виявлялося зниження індексів судинного опору в маткових і спіральних артеріях, артеріях пуповини, аорті плода та нормалізація їх у середніх мозкових артеріях плода, що дозволило пролонгувати вагітність до терміну пологів і знизити перинатальні втрати в обстежуваних

групах вагітних. При ехографічному дослідженні після корекції гемодинамічних розладів плацента набувала більш однорідної структури та більшої звукопровідності.

Перебіг вагітності на фоні пізнього гестозу у жінок I та II груп призвів до розвитку декомпенсованого стану фетоплацентарного комплексу, що характеризувалося зниженням резистентності у середній мозковій артерії плода, критичним станом плодово- та матково-плацентарної гемодинаміки (поява нульового діастолічного кровотоку в артеріях пуповини, реверсний кровотік), які реєструвалися при доплерометрії (рис. 7), що стало показанням до кесаревого розтину (по одному випадку в I та II групах вагітних). Слід зазначити, що ці порушення розвинулися за доношеної вагітності. Ці жінки були розроджені з допомогою операції кесаревого розтину. Діти народилися в стані асфіксії середнього та тяжкого ступенів (оцінка за шкалою Апгар 5–6 та 2–3 бали відповідно). Під час антенатального моніторингу у другому випадку відзначались ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку плода II ступеня, маса дитини при народженні становила 2260 г. Реанімаційні заходи були успішними, але в ранньому неонатальному періоді дитина була переведена до реанімаційного відділення Обласної дитячої лікарні.

Висновки

1. У вагітних із міомою матки реєструються гемодинамічні порушення у системі «мати-плацента-плід», інтенсивність яких збільшувалася пропорційно терміну гестації.

2. Порушення кровообігу у системі «мати-плацента-плід» реєструвалися вже у терміні 20–24 тиж. вагітності, що дозволяє рекомендувати проведення УЗД із доплерометрією вагітним із міомою матки у цей термін.

3. Найбільш несприятливи щодо виникнення розладів матково-плацентарної, плодово-плацентарної та поєднаних порушень гемодинаміки і несприятливих перинатальних наслідків є розташування плаценти повністю або частково в проекції міоматозних вузлів. У цьому разі значно зростає ризик розвитку тяжких форм плацентарної дисфункції та передчасного відшарування плаценти.

4. Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні можливостей поєднання ультразвукового дослідження з доплерометрією після 20-го тижня вагітності та розробки диференційних підходів у лікуванні гемодинамічних розладів, що сприятиме зниженню частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Іванюта Л. І.* Лейомиома матки (причини виникнення, діагностика, принципи лікування) / Л. І. Іванюта, С. О. Іванюта // Діагностика та лікування. — 2002. — № 3. — С. 44-48.

2. *Калашников С. А.* Диагностическое и прогностическое значение доплерометрии кровотока в системе мать-плацента-плод у беременных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Калашников. — М., 1994. — 22 с.

3. *Милованов А. П.* Патология системы мать-плацента-плод : рук. для врачей / А. П. Милованов. — М. : Медицина, 1999. — 312 с.

4. *Особенности маточно-плацентарно-плодового кровообращения у беременных с лейомиомой матки* / Коломийцева А. Г., Диденко Л. В., Жабченко Н. Я. и др. // Здоровье женщины. — 2004. — Вып. 17, № 1. — С. 11-13.

5. *Савельева Г. М.* Плацентарная недостаточность / Г. М. Савельева, М. В. Федорова. — М., 1998. — 212 с.

6. *Сидорова И. С.* Цветовое доплеровское картирование у больных миомой матки / И. С. Сидорова, И. Н. Капустина, С. А. Леваков // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. — 1999. — № 7 (4). — С. 308-311.

7. *Тихомиров А. Л.* Патогенетическое обоснование ранней диагностики, лечения и профилактики миомы матки : дис. ... д-ра мед. наук / А. Л. Тихомиров. — М., 1998. — С. 12-14.

8. *Deckner C.* Diagnostik uteriner Gefassfehlbildung mittels Dopplersonographie / C. Deckner, M. Schiesser, G. Bastert // Ultraschall Med. — 2004. — B. 25 (2). — S. 141-143.

9. *Three dimensional power Doppler in the evaluation of painful leiomyomas and focal uterine thickening in pregnancy* / Degani S. et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2007. — Vol. 99 (2). — P. 122-126.

10. *Parker W. H.* Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas / W. H. Parker // Fertil Steril. — 2007. — Vol. 87, N 4. — P. 725-736.

УДК 616.248-053.2-097:577.1

С. І. Прунчак, І. Ф. Прунчак

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ БАЗИСНОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ТИПАМИ АЦЕТИЛЮВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Одним із пріоритетних напрямків сучасної алергології є пошуки адекватного базисного лікування бронхіальної астми у дітей. Вирішення даного питання залишається головним завданням педіатрів й алергологів, оскільки сприятиме зменшенню частоти госпіталізацій та покращанню якості життя таких пацієнтів [1].

Однак наразі не існує універсального засобу, який розв'я-

зав би проблему контролю над бронхіальною астмою. У сучасних міжнародних рекомендаціях щодо менеджменту бронхіальної астми вказується на доцільність застосування з вищевказаною метою антагоністів лейкотрієнових рецепторів [2]. Окремі дослідники віддають перевагу препаратам групи мембраностабілізаторів, проте більшість усе ж таки переконується у необхідності використання інгаляційних глюкокортикостероїдів, особливо за тяжкого

неконтрольованого варіанта перебігу захворювання [3].

Водночас слід зазначити, що проблема, яка постає перед практичним лікарем щодо адекватного призначення базисної протирецидивної терапії бронхіальної астми, досить складна, оскільки необхідно застосувати індивідуальний підбір медикаментозного лікування. Вибір препарату має ґрунтуватися на засадах максимальної безпечності для пацієнта, легкості при використанні та дотриманні



принципу «витрати-ефективність» [4].

Таким чином, проблема контролю над бронхіальною астмою у дітей, особливо при тяжкому перебігу захворювання, остаточно ще не розв'язана, що потребує подальшого вивчення із врахуванням, на нашу думку, індивідуальних, генетично детермінованих, особливостей організму.

Мета дослідження — розробити оптимальні підходи до призначення базисної протирецидивної терапії на підставі вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу бронхіальної астми у дітей з різними типами ацетилювання.

Матеріали та методи дослідження

В умовах пульмонологічного відділення ОДКЛ № 1 (Чернівці) проведено комплексне клініко-параклінічне й імунологічне обстеження I–II рівня 117 дітей шкільного віку. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету: визначали киснезалежний метаболізм еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові за тестом із нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) у спонтанному та стимульованому пірогеналом варіантах із виявленням його резерву, а також кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, вмісту в сироватці крові імуноглобулінів класів А, М, G, інтерлейкіну-4 (IL-4) та загального IgE. Окрім того дітям, хворим на бронхіальну астму, проводили визначення генетичного маркера — типу ацетилювання за методом Пребстінг — Гаврилова в модифікації Тимофєєвої з використанням як тест-препарату сульфадимезину. Із загальної когорти хворих було виділено 49 дітей із тяжким перебігом захворювання, які залежно від типу ацетилювання сформували клінічні групи порівняння. До I клінічної групи (з повільним типом ацетилювання), у якій середній відсоток ацетильованого сульфадимезину становив

65,8 %, увійшли 33 пацієнти; II клінічну групу утворили 16 дітей зі швидким типом ацетилювання та виходом ацетильованого сульфадимезину, у середньому, на рівні 82,1 %.

За основними клінічними характеристиками групи спостереження були порівнюваними. Так, хлопчиків у I групі було 72,7 %, а у II групі — 81,2 % ($P > 0,05$). Середній вік пацієнтів I групи дорівнював 11,1 року, а представників II — 12,4 року ($P > 0,05$). За місцем проживання дітей також суттєвої різниці виявлено не було, зокрема, частка міських мешканців у I групі сягала 36,4 %, а у II — 56,2 %.

Клінічне визначення важкості бронхообструкції проводили в динаміці за бальною оцінкою. Тяжкість перебігу захворювання та лікувальну тактику наступного періоду оцінювали згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу GINA-2004 та наказом МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. Відповідно до вказаних протоколів призначали засоби протизапальної терапії для зменшення тяжкості та частоти рецидивів загострення захворювання. Так, при легкому перистуючому перебігу захворювання в окремих випадках застосовували мембраностабілізуючі препарати (інтал по 5 мг по 1–2 інгаляції 2–4 рази на добу впродовж не менше 3 міс.). Також призначали інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) у низьких дозах (у перерахунку за беклометазоном до 200 мкг/добу). За їх неефективності, особливо при середньотяжкому та тяжкому персистуючому перебігу астми, з цією метою використовували ІГКС-препарати в режимі середніх доз (у перерахунку по беклометазону 200–400 мкг/добу при середньотяжкому перебігу та більше 400 мкг/добу при тяжкій астмі впродовж не менш як 3 міс.).

Статистична обробка одержаних результатів виконувалася на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм "Statistika 5.0".

З позицій клінічної епідеміології визначали атрибутивний (AP) і відносний ризик (BP), а також співвідношення шансів (CS). Ефективність проведеного лікування оцінювали за зниженням атрибутивного та відносного ризиків з урахуванням необхідної кількості хворих, яким потрібно виконати лікування для отримання одного позитивного результату. Дослідження проведені з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведення аналізу отриманих даних, враховуючи фрагментарне призначення мембраностабілізаторів, що пов'язане з недостатнім розповсюдженням цих препаратів на фармацевтичному ринку України, та зважаючи на те, що найкращими виявилися результати при використанні ІГКС, нами проведений аналіз частоти їх застосування з профілактичною метою пацієнтам груп порівняння.

Було відмічено, що у I клінічній групі частота призначення ІГКС, згідно з рекомендаціями глобальної ініціативи з бронхіальної астми (GINA-2004), становила 61,7 % випадків, а у хворих II групи — 52,0 % ($P_{\varphi} > 0,05$). Водночас, за тяжкої астми в хворих із повільним типом ацетилювання вірогідно частіше застосовували дані препарати, що становило 75,7 % випадків, а в групі порівняння — 50,0 % ($P_{\varphi} < 0,05$).

Враховуючи наведені результати, проаналізовано вплив проведеної протирецидивної терапії на частоту нападів астми та госпіталізації пацієнтів груп порівняння з тяжкою бронхіальною астмою впродовж останнього року (таблиця).

Таким чином, наведені результати показали, що частота нападів астми на фоні призначення базисної терапії у пацієн-



**Показники частоти госпіталізації
та нападів астми впродовж року серед пацієнтів
груп порівняння з тяжкою астмою
з урахуванням протирецидивної терапії ІГКС, M±m**

Показники	Клінічні групи / тип ацетилювання		
	I група — повільний тип	II група — швидкий тип	P
Частота госпіталізацій за рік використання ІГКС без застосування ІГКС	3,0±0,3 3,1±0,2	2,5±0,3 3,1±0,3	>0,05 >0,05
Частота нападів астми за рік використання ІГКС без застосування ІГКС	7,3±0,4 7,6±0,5	7,3±0,8 8,1±0,5	>0,05 >0,05

тив груп порівняння однакова. Разом із тим, у хворих із повільним типом ацетилювання напади астми були тяжчими, можливо, внаслідок стимуляції нейтрофільних лейкоцитів крові, які загалом визначали тип запалення дихальних шляхів у цих хворих, що потребувало частішого стаціонарного лікування [5]. Показники ризику зменшення частоти госпіталізацій до 2,5 рази на рік при призначенні ІГКС як протирецидивної терапії пацієнтам зі швидким типом ацетилювання по відношенню до повільних «ацетиляторів» становили: ВР=1,6 (95 % ДІ: 0,9–4,8); ВШ=1,8 (95 % ДІ: 1,1–6,7).

Визначені показники ефективності застосування ІГКС як базової протирецидивної терапії у хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом по відношенню до пацієнтів із повільним типом ацетилювання свідчили про зниження АР на 11,0 % і ВР повторних госпіталізацій — на 25,0 % (95 % ДІ: 9,8–36,7) при мінімальній кількості хворих, яким необхідно провести лікування для отримання позитивного результату, 9,0 (95 % ДІ: 2,1–16,4).

Водночас, за відсутності застосування ІГКС як основних препаратів протирецидивної терапії, у хворих I клінічної групи напади астми відмічалися рідше, ніж у дітей групи порівняння. Даний феномен, можливо, пов'язаний з особливостями запального процесу в бронхах у

пацієнтів із повільним типом ацетилювання та відсутністю стимулювального впливу цих медикаментів на нейтрофільні гранулоцити крові у цієї категорії хворих, а також їх впливом на апоптоз еозинофілів — медіаторних клітин запалення у дітей зі швидким ацетиляторним фенотипом [6].

Таким чином, оцінка базисного протирецидивного лікування показала, що використання ІГКС виявилось найефективнішим у дітей зі швидким ацетиляторним фенотипом, що відбивалося у показниках АР і ВР частоти госпіталізацій цих хворих. Зниження показників вказує на доцільність застосування даних препаратів. Поряд із цим, у пацієнтів із повільним типом ацетилювання протирецидивне лікування ІГКС виявилось менш ефективним, що, на нашу думку, пов'язано як з особливостями перебігу запального процесу бронхів при тяжкому варіанті астми, так і з реалізацією стимулювального впливу цих препаратів на нейтрофільні гранулоцити, які беруть участь у розвитку запального процесу в дихальних шляхах [7]. Виходячи з цього, нами зроблено припущення про необхідність інших варіантів протизапальної терапії в даних пацієнтів. Так, можливо, замість підвищення дози ІГКС слід використати їх комбінацію з β_2 -агоністами тривалої дії чи поєднувати з призначенням низьких доз метилксанти-

нів або використовувати нестероїдні протизапальні препарати (кромони), що знижують активність нейтрофілів. Проте не виключається вірогідність і комбінації ІГКС з антагоністами лейкотрієнових рецепторів, що пов'язано з особливостями активності метаболічних процесів у дітей з низькою активністю N-ацетилтрансферази [8].

Висновки

1. Використання інгаляційних глюкокортикостероїдів як засобів базисної протирецидивної терапії виявилось найбільш ефективним у пацієнтів зі швидким типом ацетилювання.

2. Показники ризику зменшення частоти госпіталізацій до 2,5 рази на рік при застосуванні ІГКС у пацієнтів зі швидким типом ацетилювання по відношенню до повільних «ацетиляторів» становили: відносний ризик дорівнював 1,6 (95 % ДІ: 0,9–4,8) при відношенні шансів 1,8 (95 % ДІ: 1,1–6,7).

3. Про ефективність застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів у пацієнтів зі швидким типом ацетилювання також свідчило зниження атрибутивного ризику на 11,0 % і відносного ризику повторних госпіталізацій — на 25,0 % (95 % ДІ: 9,8–36,7) при мінімальній кількості хворих, яким необхідно провести лікування для отримання позитивного результату, 9,0 (95 % ДІ: 2,1–16,4).

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці найбільш раціональних схем індивідуальної базисної протирецидивної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Сучасні можливості вибору оптимальної базисної терапії бронхіальної астми у дітей* / Л. В. Беш, В. І. Бергтрам, І. З. Мушак, О. І. Мацюра // *Современная педиатрия*. — 2006. — Т. 4, № 13. — С. 24–26.

2. *Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma* / Bisgaard H.,



Zielen S., Garcia-Garcia M. L. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 171. — P. 315–322.

3. Недельская С. Н. Опыт применения препарата «Беклазон-эко легкое дыхание» у детей, больных бронхиальной астмой / С. Н. Недельская // *Современная педиатрия.* — 2006. — Т. 4, № 13. — С. 28–31.

4. Оптимизация терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей с позиции анализа «затраты/эффективность»

/ Петров В. И., Смоленов И. В., Пономарева Ю. В. и др. // *Аллергология.* — 2003. — № 1. — С. 3–10.

5. McDougall C. M. Neutrophil airway inflammation in childhood asthma / C. M. McDougall, P. J. Helms // *Thorax.* — 2006. — Vol. 61. — P. 739–741.

6. Mann B. S. Blood neutrophil activation markers in severe asthma: lack of inhibition by prednisolone therapy / B. S. Mann, K. F. Chung // *Respir. Research.* — 2006. — № 7. — P. 59–69.

7. Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy in mild asthma / Nguyen L. T., Lim S., Oates T. et al. // *Respir. Med.* — 2005. — Vol. 99. — P. 200–207.

8. Генотипический и фенотипический полиморфизм N-ацетилтрансфераз в роли предикторов бронхолегочных заболеваний / Яковлева О. А., Косован А. И., Дякова О. В. и др. // *Пульмонология.* — 2003. — № 4. — С. 115–121.

УДК 616.314-089.28

М. В. Розуменко

ВПЛИВ ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ «ЛІЗОМУКОЇДУ» І ГЕЛЮ «ШАВЛІЄВОГО» НА СТУПІНЬ ДИСБАКТЕРІОЗУ Й АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ ІНДЕКС ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ПЕРЕПРОТЕЗУВАННІ СУЦІЛЬНОЛИТИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ

Одеський державний медичний університет

Вступ

В осіб, що потребують протезування, а також післяпротезування, спостерігаються суттєві зміни саливації [1] і мікробіоценозу [2; 3], що призводять до розвитку запально-дистрофічних захворювань пародонта й слизової оболонки порожнини рота [4; 5]. Особливо вираженими є зміни після 1–3 років користування незнімними конструкціями [6].

Такі пацієнти мають потребу в постійному застосуванні засобів, що сприятливо впливають на саливацію, мікробіоценоз і функціональний стан тканин порожнини рота.

Одними з таких засобів є зубний еліксир «Лізомукоїд», що містить лізоцим, інгібітор протеаз овомукоїд й активатор лізоциму цетавлон (цетримід) [7], і гель «Шавлієвий» з екстрактом шавлії [8].

Мета дослідження полягала у вивченні стану мікробіоцено-

зу порожнини рота й рівня маркерів запалення в ротовій рідині у пацієнтів до протезування, перед перепротезуванням, після перепротезування за використання «Лізомукоїду» і гелю «Шавлієвого».

Матеріали та методи дослідження

Клінічні спостереження проведено на 15 пацієнтах, що потребували перепротезування. Вік пацієнтів становив від 31 до 49 років; досліджувані були розподілені за статтю (6 жінок і 9 чоловіків); із групи дослідження ми виключили осіб із хронічними захворюваннями травного тракту, що мали випадки дисбактеріозу в анамнезі, хворих на цукровий діабет.

Усі пацієнти були протезовані суцільнолитими мостоподібними протезами з керамічним облицюванням.

Досліджувані були поділені на дві групи: перша — група порівняння (без застосування

медикаментозних засобів) включала 7 осіб, друга — основна група (із застосуванням зубного еліксиру «Лізомукоїд» і гелю «Шавлієвого») — 8 осіб.

Пацієнти обох груп звернулися в клініку зі скаргами на дефекти керамічного облицювання, біль при накушуванні на опорні зуби, гіперемію ясен у ділянці проміжної частини мостоподібних протезів.

Зубний еліксир «Лізомукоїд» (ТУ В 24.13903778-37-2005, гігієнічний висновок МОЗ України № 05.03. 02-04/29065 від 04.07.05 р.) застосовувався для полоскань порожнини рота в розведенні 1–2 чайні ложки на 50 мл води 3–5 разів на день після їди протягом 1–2 хв.

Гель «Шавлієвий» (ТУ В 02012102-001-2001, гігієнічний висновок МОЗ України № 5 04 03/ 4156 від 29.01.2001 р.) застосовувався для масажу ясен у ділянці протезного поля двічі на день.

Контролем служили 12 здорових осіб. Вони були протезо-



**Біохімічні показники слини
до й після перефіксації суцільнолитих
комбінованих мостоподібних протезів
із використанням «Лізомукоїду» і гелю «Шавлієвого»**

Група	Уреаза, мкмоль/л	Лізоцим, ОД/мл	ЗПА, мкат/л	Каталаза, мкат/л	МДА, мкмоль/л
Здорові протезоносії, n=12	2,80±0,37	0,062±0,006	5,5±0,6	0,22±0,02	0,23±0,03
Група порівняння, n=7					
До перефіксації	11,8±1,4	0,029±0,004	18,9±1,6	0,14±0,02	0,45±0,06
Р	P<0,001	P<0,01	P<0,001	P<0,05	P<0,05
Через 1 тиж.	8,8±0,7	0,042±0,006	9,4±1,1	0,21±0,02	0,31±0,03
Р	P<0,001	P<0,05	P<0,05	P>0,3	P>0,05
Через 1 міс.	5,1±0,6	0,051±0,004	5,8±0,7	0,23±0,03	0,27±0,04
Р	P<0,05	P>0,05	P>0,3	P>0,3	P>0,3
Основна група, n=8					
До перефіксації	9,6±1,1	0,038±0,005	15,8±1,9	0,11±0,02	0,38±0,05
Р	P<0,001	P<0,05	P<0,001	P<0,01	P<0,05
Через 1 тиж.	3,5±0,5	0,064±0,008	3,2±0,5	0,29±0,03	0,20±0,03
Р	P>0,1	P>0,5	P<0,05	P>0,05	P>0,4
Через 1 міс.	2,9±0,4	0,078±0,007	3,9±0,5	0,33±0,04	0,16±0,02
Р	P>0,7	P>0,1	P>0,05	P<0,05	P>0,05

Примітка. У табл. 1 і 2: Р — показник вірогідності порівняно з групою 1.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 подаються результати визначення біохімічних показників слини здорових осіб і пацієнтів двох груп (основної і контрольної) до протезування, після перепротезування, через тиждень й 1 міс. після перефіксації протезів. Як видно з представлених даних, в осіб, що потребують перепротезування або перефіксації, різко збільшені активність уреаз, ЗПА й концентрація МДА на фоні зниження активності лізоциму й каталази.

Після перефіксації активність уреаз знижується вже через тиждень, причому в основній групі практично до норми. Знижується також і ЗПА (в основній групі навіть нижче норми). Повертається до норми й вміст МДА. Активність лізоциму й каталази після перефіксації, навпаки, зростає, причому більшою мірою — в основній групі.

У табл. 2 наведені результати обчислення СД й АПІ в ротовій рідині. Із цих даних випливає, що у всіх пацієнтів до протезування різко збільшений СД. В основній групі цей показник знижується до норми вже

Таблиця 2
Ступінь дисбактеріозу й антиоксидантно-прооксидантний індекс порожнини рота у пацієнтів до й після перефіксації суцільнолитих комбінованих мостоподібних протезів із використанням терапії «Лізомукоїдом» і гелем «Шавлієвим»

Група	СД	АПІ
Здорові протезоносії, n=12	1,0±0,1	9,60±0,09
Група порівняння, n=7		
До перефіксації	8,9±0,9	3,10±0,04
Р	P<0,001	P<0,001
Через 1 тиж.	4,8±0,4	6,80±0,06
Р	P<0,001	P<0,05
Через 1 міс.	2,2±0,2	8,5±1,0
Р	P<0,01	P>0,3
Основна група, n=8		
До перефіксації	5,8±0,6	2,90±0,03
Р	P<0,001	P<0,001
Через 1 тиж.	1,2±0,2	14,5±1,3
Р	P>0,3	P<0,05
Через 1 міс.	0,9±0,1	20,6±1,9
Р	P>0,5	P<0,001

через тиждень. Індекс АПІ, навпаки, є зниженим у пацієнтів до перефіксації й істотно підвищеним після протезування, причому вірогідно вищий в основній групі. До речі, застосування зубного еліксиру «Лізомукоїду» і гелю «Шавлієвий» сприяє істотному підвищенню АПІ — навіть вище рівня у здорових осіб.

Висновки

Таким чином, проведене перепротезування поліпшує стан мікробіоценозу порожнини рота й знижує запально-дистрофічні процеси в ротовій порожнині. Використання зубного еліксиру «Лізомукоїду» і гелю «Шавлієвий» дозволяє швидко й ефективно усунути дисбактеріоз і патологічні явища в ротовій порожнині, спричинені тривалим користуванням незнімними суцільнолитими протезами.

ЛІТЕРАТУРА

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



2. Сравнительный анализ адгезии к базисным пластмассам микробной флоры полости пациентов с послеоперационными дефектами челюстей / Агапов В. С., Арутюнов С. Д., Царев В. Н. и др. // Рос. стоматол. журнал. — 2004. — № 3. — С. 33-36.

3. Паненко І. А. Частота розповсюдження знакових уражень слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів із знімними зубними протезами / І. А. Паненко, Ю. Г. Романова // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 3. — С. 84-86.

4. Романенко Н. В. Анализ отдаленных результатов внутрикостной имплантации / Н. В. Романенко, Е. А. Кузнецов, В. Н. Царев // Рос. стоматол. журнал. — 2008. — № 3. — С. 6-8.

5. Перепелова Т. В. Клінічні та біохімічні показники в ротовій порожнині в осіб із мостоподібними протезами / Т. В. Перепелова // Укр. стоматол. альманах. — 2006. — № 2. — С. 37-39.

6. Raustia A. M. Complications and primary failures related to fixed metal

ceramic bridge prostheses made by dental student / A. M. Raustia, R. Napankangas, A. M. Salonen // J. Oral. Rehabil. — 1998, Sep. — Vol. 25 (9). — P. 677-680.

7. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. — О. : КП ОГТ, 2005. — 74 с.

8. Майер Ю. Г. Влияние различных видов зубных протезов на уровень слюноотделения у лиц с гипосаливацией / Ю. Г. Майер, Л. Д. Чулак, А. П. Левицкий // Вестник стоматологии. — 2006. — № 3. — С. 66-69.

9. Левицкий А. П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова // Вестник стоматологии. — 2005. — № 2. — С. 7-8.

10. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили

// Современные методы в биохимии. — Л. : Медицина, 1977. — С. 66-68.

11. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. — 1996. — Спец. вып. — С. 49-50.

12. Королюк М. Ф. Метод определения активности каталазы / М. Ф. Королюк, Л. И. Иванова, М. Г. Майрова // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.

13. Левицкий А. П. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга. — К. : ГФЦ, 2005. — 30 с.

14. Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними елексирами / А. П. Левицкий, В. М. Почтарь, О. А. Макаренко, Л. І. Тридінал // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 6. — С. 22-25.

УДК 616.34-002.1-053.2/5

Ю. П. Харченко, І. В. Юрченко, С. В. Кашинцев,
С. Я. Лаврюкова*, Л. С. Котлік**, Н. П. Ісакова**

ОСОБЛИВІСТЬ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ (ЗА ДАНИМИ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ)

Одеський державний медичний університет,

*Одеська міська інфекційна лікарня,

**Централізована імуно-вірусологічна лабораторія
із діагностикою СНІДу Одеської облСЕС

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) посідають провідне місце в інфекційній патології дитячого віку, поступаючи лише грипу та гострим респіраторним захворюванням. В Україні на гострі кишкові інфекції щороку хворіє понад 50 тис. дітей, а за частотою у структурі дитячої інфекційної патології діареї посідають третє місце після респіраторної інфекції та вітряної віспи.

Актуальність цієї проблеми зумовлена не тільки високою

частотою захворюваності, тяжким перебігом ГКІ та схильністю до генералізації процесу, але й створенням несприятливого преморбідного фону, що може обтяжувати перебіг інших захворювань, високою часткою летальності.

На сучасному етапі змінилися уявлення щодо етіологічного фактора ГКІ у дітей. Найчастіше кишкові інфекції у дітей, особливо раннього віку, перебігають у вигляді секреторної

діареї (або «водянистої» діареї без метеоризму).

Встановлено, що значну кількість саме цих діарей викликають віруси. Найбільш поширеною причиною тяжких гострих діарей вірусної етіології вважають ротавірус. Щороку у світі госпіталізують понад 2 млн дітей у віці до 5 років із тяжкою дегідратуючою діареєю, спричиненою ротавірусом. Більш ніж 440 тис. випадків смерті серед цих дітей пов'язують саме



з цією хворобою [1; 2]. Проте специфічного противірусного лікування ротавірусної інфекції не існує. Основна патогенетична терапія полягає в ліквідації водно-електролітних порушень, які швидко розвиваються у дітей, хворих на гострі гастроентерити.

У країнах, які розвиваються, діарея є однією з провідних причин дитячої захворюваності та летальності — близько 3 млн летальних випадків за рік, з яких майже 20 % належать ротавірусній інфекції [3; 4].

У країнах Європи ротавірус є причиною більше 40 % нозокоміальних набутих діарей. За даними інших дослідників, ротавірус вважають етіологічним агентом нозокоміальних діарей у 31–87 % випадків, часом спостерігається асоціація з іншими вірусами [5].

Клінічна картина ротавірусного гастроентериту не має специфічних ознак, може перебігати як асимптоматична форма, а в тяжких випадках — супроводжуватися розвитком тяжкої дегідратації. Типовим є поєднання гастроентериту, інтоксикації та симптомів ураження верхніх дихальних шляхів.

Ротавіруси належать до родини *Reoviridae*, яка об'єднує велику кількість вірусів, що мають схожу морфологію й антигенну структуру, викликають гастроентерит у людини та тварин. Геном ротавірусів складається з 11 фрагментів. До складу вірусу входять чотири антигени. За групоспецифічними антигенами всі ротавіруси поділяють на п'ять груп: А, В, С, D, Е. Більшість ротавірусів людини і тварин належать до групи А.

Джерелом інфекції є інфіковані люди з маніфестною або асимптомною формами хвороби. Найчастіше джерело інфекції для дітей першого року життя — це матері та медичний персонал, інфіковані ротавірусом.

Верифікація діагнозу здійснюється за допомогою сучасних вірусологічних, серологічних методів. Сьогодні найбільш поширеними є дослідження фекалій за допомогою методу по-

лімеразної ланцюгової реакції, імуноферментного аналізу, реакцій непрямой гемаглютинації, латекс-аглютинації, імунохроматографічного аналізу.

Метою нашого дослідження було вивчення поширеності та особливостей клінічного перебігу ротавірусної інфекції у дітей Одеси, хворих на гостру діарею, яке проводилося вперше.

Матеріали та методи дослідження

Нами було проаналізовано результати клінічного та лабораторного обстеження 303 дітей у віці від 20 днів до 5 років із гострим гастроентеритом, які знаходилися на лікуванні в Одеській міській інфекційній лікарні за період із грудня 2006 р. по вересень 2007 р. Серед захворілих дітей першого року життя було 28,4 %, другого року — 30,4 %; хлопчиків — 53,1 %, дівчаток — 46,9 %. 3-поміж госпіталізованих переважали діти, які проживають в Одесі, а дітей із сільської місцевості було лише 14,8 %. Практично в усіх дітей захворювання мало спорадичний характер.

У стаціонарі всім дітям було проведено комплексне клініко-епідеміологічне обстеження. Серед лабораторних методів діагностики використовували такі: загальний аналіз крові, сечі, копрограми. Усім дітям виконували бактеріологічне дослідження фекалій на *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* та на умовно-патогенну флору. Також досліджували кал щодо наявності ротавірусу. Антиген ротавірусу групи А у випорожненнях визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем IDEIA Rotavirus.

Особливу подяку висловлюємо Європейському регіональному Бюро ВООЗ за надання умов для проведення дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

На стаціонарному лікуванні за період із грудня 2006 р. по вересень 2007 р. перебували 869 дітей, хворих на ГКІ. У 303

(34,9 %) дітей виявлено антиген ротавірусів. Протягом вказаного часу дослідження спостерігалось коливання позитивного результату на наявність ротавірусу від 23,3 до 45,5 %. Найбільше дітей, хворих на гострий гастроентерит ротавірусної етіології, зареєстровано нами у лютому–травні (38,8–45,5 %) і найменше — у літні місяці року (23,3–28,3 %).

Переважна кількість захворювань відзначалась у дітей віком від 20 днів до 2 років (58,7 %). Практично всі випадки захворювання мали спорадичний характер. У 56,8 % хворих дітей з ротавірусною інфекцією відзначено несприятливий преморбідний фон. Найчастіше виявлялась анемія I ступеня (35,7 %), а у 23,4 % дітей — алергічні прояви.

Клінічна картина захворювання характеризувалась гарячкою, симптомами інтоксикації, блюванням, діарейним і катаральним синдромом й ознаками дегідратації при тяжкій формі хвороби.

Гострий початок трапився у 92,3 % дітей, що примусило батьків звернутися за медичною допомогою майже у половині випадків (45,2 %). Проте протягом першої доби захворювання було госпіталізовано лише 28,1 % дітей. Більшість дітей надійшли до стаціонару на 2-гу–3-тю добу від початку хвороби, 13,9 % — на 4–5-ту добу хвороби, пізня госпіталізація відмічена у 4,9 % дітей (пізніше 5-ї доби від початку хвороби).

Майже у всіх дітей виявлено зниження апетиту (98,7 %), млявість (72,4 %), блідість шкіри (53,2 %). Підвищення температури тіла спостерігалось у 247 (81,5 %) дітей, при цьому протягом першої доби недуги вона утримувалась у 58,3 % хворих, до 3 днів хвороби — у 36,4 % дітей, до 4–5 днів — у 10 (4 %) дітей, і лише 1,2 % хворих мали підвищену температуру тіла більше ніж 5 днів.

Рясні рідкі водянисті випорожнення спостерігались у 275 (90,8 %) дітей, які виникали в 1-шу–3-тю добу захворювання. Решта хворих (9,2 %) мали од-



норазові кашкоподібні випорожнення у першу добу хвороби. Частота випорожнення коливалася до 5 разів на добу у більшості дітей (57,4 %), до 10 разів — у 23,8 %, більше ніж 10 разів — у 1 %; 54 (17,8 %) дитини мали рідкі випорожнення 1 раз на добу. Тривалість діарейного синдрому становила від 3 до 8 днів.

Блювання відмічено нами у 255 (84,2 %) дітей. У переважній кількості дітей (74,1 %) воно траплялося до 5 разів на добу, у 22 % дітей — до 6–10 разів, а у 3,9 % — більше 10 разів на добу. У 63,5 % дітей блювання тривало протягом першої доби захворювання, у 30,9 % — 2–3 доби, у 5,5 % — до 5 днів хвороби.

Катаральний синдром спостерігався у 67,3 % дітей у вигляді закладеності носа, малопродуктивного кашлю, гіперемії піднебінних дужок і задньої стінки глотки.

Перебіг хвороби розцінено як середньотяжкий у 76,3 % випадків, легкий — у 22,4 %. У 72,9 % дітей розвинувся ексикоз, переважно I ступеня. Ексикозу III ступеня виявлено не було. Проте клінічна симптоматика та наявність ознак дегідратації зумовили, разом із оральною дегідратацією, призначення інфузійної терапії в 95,7 % випадків. Тривалість інфузійної терапії становила 2–3 дні.

При копрологічному дослідженні у 30,2 % дітей були виявлені запальні зміни, збільшення кількості неперетравленої клітковини (75,3 %), крохмалю (58,4 %), м'язових волокон (9,9 %). Змін в аналізі сечі в жодному випадку виявлено не було. У гемограмі 45,3 % дітей нами відмічено лейкоцитоз на фоні зростання швидкості осідання еритроцитів (15,8 %), причому у 32,3 % дітей у загальному аналізі крові спостерігалося зрушення лейкоцитарної формули вліво.

Висновки

1. Майже у 1/3 дітей, госпіталізованих у зв'язку з гострим гастроентеритом, діагностовано ротавірусну інфекцію.

2. Підйом захворюваності на ротавірусну інфекцію спостерігається у зимовий період, проте випадки захворювання на ротавірусний гастроентерит реєструються протягом року (від 23,3 до 45,5 %).

3. Переважно хворіють діти перших двох років життя

(58,7 %). У клінічній симптоматиці переважають симптоми ураження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту та катаральний синдром. Здебільшого спостерігаються легкі та середньотяжкі форми хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Burden of Rotavirus Diseases in European Union Countries* / M. Soriano-Gabarro, J. Mrukowicz, T. Vesikari, Th. Verstraeten // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. — 2002. — Vol. 25, N 1. — P. 7-11.

2. *Global illness and deaths caused by Rotavirus disease in children* / Parashar V. D., Hummelman E. G., Bresee J. S. et al. // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 9. — P. 565-572.

3. *Nosocomial Rotavirus Infection in European Countries. Burden of Rotavirus Diseases in European Union Countries* / Gleizes O., Desselberger U., Tatochenko V. et al. // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. — 2003. — Vol. 25, N 1. — P. 12-21.

4. *Cunliffe N. Epidemiology of rotavirus diarrhea, a review to assess the need for rotavirus immunization* / N. Cunliffe, P. Kilgore, J. Bresee // *Bulletin of the World Health Organization*. — 1998. — Vol. 75, N 5. — P. 525-537.

5. *Mpabalwani M. Rotavirus gastroenteritis in hospitalized children with acute diarrhea* / M. Mpabalwani, H. Oshitani, F. Kasolo // *Annals of Tropical Pediatrics*. — 1995. — Vol. 15. — P. 39-43.

УДК 616.24-008.4-053.31

Ю. Б. Яценко, О. Г. Буряк

СТАН ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ТЯЖКОЮ ДИХАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

При різних захворюваннях проблема визначення інтенсивності внутрішньотканинної клітинної деструкції полягає в необхідності дослідження локаль-

них змін активності ліпопероксидації [1]. Запалення супроводжується акумуляцією фагоцитуючих клітин й активацією їх кисневого метаболізму, що призводить до збільшення продукції активних форм кисню

(АФК) і місцевого посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Однією з причин виникнення окисного стресу у новонароджених із дихальною недостатністю (ДН) є взаємодія оксиду



азоту (NO) з супероксидним аніоном з утворенням пероксинітриту. Вважають, що саме з пероксинітритом ONOO⁻ пов'язана ушкоджуюча дія NO на біологічні макромолекули, перш за все, на білки та ліпіди, під впливом якого утворюється проміжний продукт ланцюгової реакції ПОЛ — малоновий діальдегід (МДА); саме з нього утворюються кінцеві продукти ПОЛ [2–4].

Мета дослідження — вивчити стан оксидативного та нітросидергічного стресу в новонароджених при гострій ДН на фоні різної неонатальної патології.

Матеріали та методи дослідження

Було сформовано дві групи спостереження. До I групи увійшли 45 дітей з дихальною недостатністю, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених обласної клінічної лікарні № 1 (Чернівці). За нозологічною характеристикою новонароджені розподілялися так: 16 дітей з постасфіктичним синдромом унаслідок тяжкої асфіксії у пологах, 16 новонароджених із внутрішньоутробним інфікуванням, 4 дитини з травматичним ушкодженням унаслідок тяжкої пологової травми, 2 дитини з гемолітичною хворобою новонароджених. Змішана нозологічна патологія спостерігалась у 7 дітей.

До II групи порівняння увійшли 15 практично здорових дітей, які знаходилися на реабілітаційному лікуванні у відділенні патології новонароджених із приводу гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи.

Під час дослідження ПОЛ й антиоксидантного захисту застосовували конденсат повітря, що видихається (КПВ), оскільки біологічні молекули, які формуються при випаровуванні рідини, потрапляють безпосередньо з бронхіального й альвеолярного аерозолів і належать до ендотеліальної вистілки. Ле-

геневі експірати збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легенів (на видиху). Серед контрольної групи дітей легеневий експірат збирали за методом Г. І. Сидоренко і співавторів (1980), використовуючи модифікований прилад.

Оцінку стану ПОЛ проводили спектрофотометрично за визначенням вмісту МДА, а також за оцінкою стану ферментів антиоксидантного захисту — каталази [5–7]. Вміст метаболітів NO в легеневих експіратах визначали методом фотометрії, використовуючи реактив Грейса, який дає малинове забарвлення за наявності метаболітів NO в рідині [8; 9].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методом варіаційної статистики за програмою StatSoft Statistica v5.5 на PC.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження ПОЛ показало, що у новонароджених при критичних станах із розвитком ДН відбувається активація процесів ПОЛ у легенях. Це підтверджується результатами вивчення в КПВ вмісту МДА, рівень якого у новонароджених I групи спостереження був збільшений більше ніж удвічі порівняно з групою здорових дітей — (1,35±0,10) і (0,60±0,03) нмоль/мг білка відповідно (P<0,001), що

свідчить про істотні ушкодження структури ліпідів. Надлишок утворення продуктів ПОЛ при недостатньому функціонуванні антиоксидантної системи призводить до різних порушень ланцюгів гомеостазу, що створює передумови для активації окисного стресу.

Зміни ферментативної ланки антиоксидантної системи (рівень каталази у дітей I групи втричі перевищував аналогічний показник у групі здорових дітей — (36,8±2,7) і (9,51±0,94) мкмоль/(хв·мг білка) відповідно (P<0,001) зумовлені, на нашу думку, надлишком утворення продуктів ПОЛ, що активує систему антиоксидантного захисту (рисунок).

Враховуючи, що до основної (I) групи входили діти з різними нозологічними характеристиками, було вирішено дослідити дані показники в більш однорідних групах порівняння, у результаті чого основну групу було поділено та сформовано дві підгрупи.

Підгрупу А утворили 22 новонароджених із постасфіктичним синдромом, підгрупу Б — 21 новонароджений з неонатальним інфікуванням (неонатальний сепсис, вроджена пневмонія, неонатальний сепсис на фоні постасфіктичного синдрому).

За результатами наших досліджень, у новонароджених із ДН на фоні як постасфіктично-

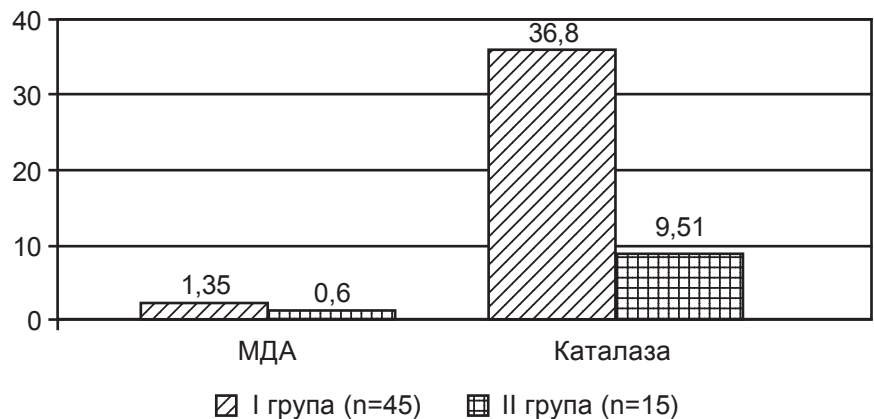


Рисунок. Показники ПОЛ й антиоксидантної системи у новонароджених



го синдрому, так і неонатального інфікування відмічено підвищення рівня МДА у КПВ порівняно з контролем — $(1,42 \pm 0,12)$ і $(1,29 \pm 0,19)$ нмоль/мг білка відповідно проти $(0,60 \pm 0,03)$ нмоль/мг ($P < 0,01$). Також було виявлено активацію ферментативної ланки антиоксидантного захисту при окисному стресі у новонароджених (рівень каталази у КПВ у дітей підгрупи А і Б становив $(38,69 \pm 3,96)$ і $(34,38 \pm 3,61)$ мкмоль/(хв·мг білка) відповідно, контрольна група — $(9,51 \pm 0,94)$ мкмоль/(хв·мг білка) ($P < 0,001$), що вказує на активацію антиоксидантної системи за надлишкового виділення продуктів ПОЛ у новонароджених при окисному стресі. Отримані результати свідчать, що розвиток тяжкої ДН при критичних станах відбувається неспецифічно та незалежно від основної патології та є проявом системної запальної відповіді, яка може ініціюватися як при сепсисі, так і при тяжкій асфіксії. Дані патофізіологічні зміни можуть призводити до розвитку паренхіматозної ДН, що збігається з даними інших дослідників [10].

Оскільки процес ПОЛ при окисному стресі виникає під дією АФК, було вирішено дослідити вміст метаболітів NO у КПВ. Оксид азоту в умовах окисного стресу при ДН під дією супероксид радикала перетворюється в пероксинітрит (АФК), здатний ушкоджувати альвеолярний епітелій та легеневий сурфактант, призводячи до руйнування білків і ліпідів мембран [11]. Отже, NO є однією з ключових ланок у патофізіології вільнорадикального окиснення.

Під час наших досліджень було відмічено зростання рівня метаболітів оксиду азоту у відповідних групах порівняння (постасфіктичний синдром і неонатальна інфекція) порівняно зі зростанням показників ферментативної активності антиоксидантної системи (рівень каталази). Так, рівень метаболітів NO в легеневих експіратах становив $(1,51 \pm 0,16)$ мкмоль/л у групі

дітей з постасфіктичним синдромом проти контрольної групи дітей — $(1,2 \pm 0,2)$ мкмоль/л ($P > 0,05$) та $(1,91 \pm 0,22)$ мкмоль/л у групі новонароджених із неонатальною інфекцією проти групи практично здорових дітей — $(1,2 \pm 0,2)$ мкмоль/л ($P < 0,05$) із відповідним зростанням рівня каталази в КПВ — $(38,69 \pm 3,96)$ та $(34,38 \pm 3,61)$ мкмоль/(хв·мг білка) відповідно проти $(9,51 \pm 0,94)$ мкмоль/(хв·мг білка) ($P < 0,001$). Це може бути пов'язано з конкурентними змаганнями каталази й оксиду азоту за супероксид радикал. Можливо, зростання активності каталази і конкуренція за супероксид радикал може бути однією з причин нагромадження NO. Утворення пероксинітриту може виявитися тим ключовим моментом, в якому відбуваються порушення одночасно двох процесів — синтезу оксиду азоту і ферментативної активності каталази. Отримані нами дані збігаються з дослідженнями інших авторів, які також вказують на зростання рівня ферментативної активності антиоксидантної системи у відповідь на посилення процесів пероксидації в організмі [12].

Висновки

1. У новонароджених при критичних станах із розвитком паренхіматозної дихальної недостатності відбувається активація процесів пероксидного окиснення ліпідів і нітросигенації, що підтверджується збільшенням вмісту в КПВ рівнів МДА та метаболітів NO.

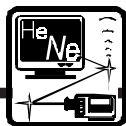
2. Дослідження у КПВ вмісту МДА та метаболітів NO доцільно використовувати як маркер ДН паренхіматозного типу.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати свідчать про доцільність дослідження ефективності медикаментозної корекції процесів ПОЛ й активації антиоксидантного захисту при критичних станах у новонароджених із розвитком тяжкої ДН паренхіматозного типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ступницька Г. Я.* Інтенсивність ліпопероксидації і антиоксидантної активності конденсату видихуваного повітря у хворих на хронічний обструктивний бронхіт із супутньою системною артеріальною гіпертензією / Г. Я. Ступницька // Клін. та експеримент. патологія. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 78-82.
2. *Аляви А. Л.* Состояние обмена оксида азота при включении N-ацетилцистеина в комплексную терапию больных внебольничной пневмонией / А. Л. Аляви, Г. А. Курбанова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 9. — С. 20-24.
3. *Перекисное окисление липидов в раннем послеоперационном периоде при реконструктивных операциях на аорте / Андрианова М. Ю., Палулина М. В., Морозов Ю. А. и др. // Вестник интенсив. терапии. — 2007. — № 1. — С. 45-51.*
4. *Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / Рябов Г. А., Азизов Ю. М., Пасечник И. Н. и др. // Вестник интенсив. терапии. — 2002. — № 4. — С. 4-12.*
5. *Метод определения активности каталазы / Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и др. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16-18.*
6. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
7. *Федотов О. В.* Ріст та каталазна активність штамів гриба *Pleurotus* (Fr.) Kunt / О. В. Федотов, Г. В. Гавриленко // Ученые записки Таврич. нац. ун-та. — 2001. — Т. 14 (53), № 1. — С. 54-56.
8. *Основы аналитической токсикологии / Фланган Р. Дж., Брейтуэйт Р. А., Браун С. и др. — ВОЗ, Женева, 1997. — 7 с.*
9. *Яценко Ю. Б.* Біомаркери гострого пошкодження легень у новонароджених при асфіксії / Ю. Б. Яценко // Буковин. мед. вісник. — 2006. — Т. 10, № 3. — С. 101-104.
10. *Суліма О. Г.* Асфіксія при народженні / О. Г. Суліма // Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходження новонароджених: наук.-практ. школа-семінар: матеріали. — Судак, 2005. — С. 10-18.
11. *Alexander R. W.* Nitric oxide and peroxynitrite Hypertension / R. W. Alexander. — 1995. — Vol. 25. — P. 155-161.
12. *Оксид азота і супероксиддисмутаза при інтенсивній хіміотерапії онкологічних больных / Зубрихина Г. Н., Горожанская Э. Г., Добровольская М. М. и др. // Вестник интенсив. терапии. — 2007. — № 2. — С. 14-18.*





УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, О. В. Жук*, В. Г. Зіньковський*, В. Й. Кресюн

АПРОБУВАННЯ НОВИХ МЕТОДІВ ПОЗАМОДЕЛЬНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ПРОФІЛЮ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна,

*Опольський університет, Ополь, Польща

Поряд із фармакодинамічним аналізом при створенні та впровадженні в медичну практику нових (інноваційних) лікарських засобів (ЛЗ) необхідним елементом є вивчення їхніх фармакокінетичних властивостей (всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення) [1]. Вони дають можливість виявити деякі сторони механізму дії біологічно активних речовин (БАР) та їх можливу небажану дію, наприклад, кумулятивні ефекти. Вивчення фармакокінетичних властивостей БАР — процес трудомісткий і дорогий у виконанні, який потребує великої кількості експериментів на тваринах [2]. Тому, з позицій біоетики, пріоритетним стає розробка нових підходів, що ґрунтуються на позамодельному аналізі процесів фармакокінетики і дозволяють мінімізувати кількість експериментальних тварин. Крім того, відомі методи визначення фармакокінетичних параметрів ЛЗ не позбавлені недоліків. Зокрема, загальноприйнятий у фармакокінетиці розподіл організму на компартменти дещо умовний, а вірогідність математичного аналізу в рамках класичних камерних моделей залежить від багатьох факторів (часу, кількості та властивостей компартментів, «чистоти» експерименту тощо) і не завжди може дати справжню

інформацію про фармакокінетичний профіль речовини [3].

Крім цього, традиційні існуючі методи не дозволяють отримати повну характеристику фармакокінетики БАР, зокрема, кількісно оцінити тропність сполуки до певної тканини, здатність її незворотного або зворотного зв'язування тканинами, провести узагальнену оцінку «поведінки» сполуки у біосистемі [4]. Для вирішення всіх цих питань нами були розроблені нові підходи до визначення фармакокінетичних параметрів розподілу та виведення ЛЗ з організму на підставі їх позамодельного (non compartmental) аналізу. Таким чином, в основу даної роботи покладено аналіз фармакокінетичного профілю похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів із метою апробування цих методів та оцінки їх ефективності.

Матеріали та методи дослідження

Вміст синтезованих БАР класу оксіетилідендифосфонатогерманатів із різними біолігандами (з ніотиновою кислотою — нікогерм, нікотинамідом — гермамід, з магнієм — гермакорд) в органах і тканинах щурів був визначений раніше за описаною у нашій лабораторії методикою при їх одноразовому внутрішньоочеревинному вве-

денні з розрахунку 37,5 мг германію на 1 кг маси [5]. Параметри розподілу БАР обчислювали з використанням методів позамодельного аналізу [6; 7]. Площі під фармакокінетичними концентраційними кривими розраховували за методами трапецій і статистичних моментів [3; 8]. Для визначення констант елімінації термінальної ділянки концентраційної кривої та констант рівноваги використовували лінійний регресійний аналіз зважених величин [9]. Особливості процесів розподілу та виведення БАР вивчалися за допомогою розроблених нами методів позамодельного аналізу, обґрунтування та розробка яких наведені у раніше опублікованих роботах.

Результати дослідження та їх обговорення

На підставі проведеного дослідження було продемонстровано ефективність запропонованих нами нових регресійних методів позамодельного аналізу параметрів розподілу та виведення нових БАР з організму. Для визначення параметрів розподілу БАР в організмі розроблено новий метод кількісної оцінки тропності БАР до тканини (константу рівноваги, показник швидкості обміну сполуки між кров'ю й органом) [10], який виявив вірогідні відмінності роз-



поділу оксіетилідендифосфонатогерманатів між органами і тканинами. Так, для нікогерму характерна пропорційність вмісту в системі «кров ↔ тканина» і лише для екскреторних органів (печінка, нирки) спостерігаються швидкі, порівняно з іншими тканинами, процеси елімінації (середній час утримання — MRT — становить 7 год); для решти досліджуваних органів цей показник коливається від 13 до 17 год. Для гермамиду виявлена більш висока «тропність» до всіх органів і тканин порівняно з нікогермом, причому для деяких тканин (нирки, жирова тканина, головний мозок) спостерігалася непропорційна щодо плазми зміна його вмісту в досліджуваному інтервалі часу. Для гермакорду виявлена більш виразна нелінійність процесів. Для деяких органів (серцева тканина, печінка, селезінка) MRT даної речовини становить 25–60 год, що значно перевищує показники в інших органах.

Для якісної та кількісної оцінки процесів зв'язування ЛЗ у досліджуваних органах і тканинах розроблено новий формальний апарат позакамерного моделювання, що дозволяє провести точний аналіз ефективності процесів зв'язування [11]. За цим методом кінетика нікогерму характеризувалася високою швидкістю елімінації сполуки, відсутністю його накопичення і зв'язування у вивчених біосубстратах. Незважаючи на виявлені особливості розподілу гермамиду і гермакорду в організмі тварин, проведений аналіз дозволив встановити також відсутність незворотного зв'язування цих сполук тканинами: 99,2–99,9 % речовин, які надходили в досліджувані тканини і органи, елімінували з них назад у плазму крові.

Розроблено новий фармакокінетичний метод, який ґрунтується на оцінці статистичних моментів і є подальшим розвитком уже існуючого математичного апарату позамоделних методів аналізу розподілу ліків. Ґрунтуючись на припущенні про існування нескінченно складної

біосистеми (досліджувана тканина є її частиною), ми проаналізували загальні закономірності зміни моментів розподілу ліків у кінетичних моделях різних типів. У результаті розроблено універсальний критерій оцінки складності кінетичної кривої, який дозволяє кількісно оцінити вплив усієї кінетичної схеми розподілу речовини в біосистемі, з урахуванням співвідношення основних параметрів його розподілу (MRT і дисперсії концентрації ЛЗ у часі — VAR) у тест-об'єкті й, таким чином, точно описати вплив усіх кінетичних відсіків на загальну кінетичну схему розподілу БАР в організмі тварин [12]. За допомогою цього методу встановлено, що, незважаючи на різну хімічну структуру оксіетилідендифосфонатогерманатів, складність їхньої кінетичної схеми розподілу в організмі практично ідентична, що свідчить про наявність загальних закономірностей їхнього масопереміщення в біосистемі.

На підставі розробки формального апарату аналітично-дискримінаційного аналізу оцінки складності кінетичних схем розподілу БАР в організмі запропоновано новий критерій (дискримінаційний критерій — ДК) визначення типу кінетичних моделей розподілу БАР і ЛЗ в організмі [13]. Це дозволило встановити, що кінетика похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів оптимально описується простими моделями — одно- або двочастинними. Причому кінетична схема розподілу синтезованих сполук між кров'ю (центральною відсіком) і тканинами (периферичними відсіками) для більшості органів була аналогічною. Використання цього аналізу тканинної фармакокінетики виявило істотний вплив гістогематичного бар'єру на процеси надходження гермамиду в головний мозок, а також можливість накопичення гермакорду в жировій тканині.

Вперше запропоновано критерій доступності ЛЗ до тканин організму (W_{aj}), а також розроблено формальний апарат для визначення цієї величини у ком-

плексі з основними параметрами тканинної фармакокінетики: рівноважною константою розподілу (K_{pi}), швидкістю процесу масопереміщення (k_{ij}), величинами інтегралів концентрації ЛЗ в інтервалі часу досліду від 0 до $+\infty$ в «*i*-тому» компартменті ($iAUC_{0-\infty}$) [14]. Це дозволило визначити особливості фармакокінетики похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів [15], які корелюють із даними вищевикладених досліджень. Найвищою абсолютна біологічна доступність гермамиду виявилася до екскреторних органів (нирки та печінка). Причому величина $iAUC_{0-\infty}$ для жирової, м'язової та легеневої тканин більша, ніж для печінки, однак високе значення W_{aj} для печінки свідчить про більш інтенсивний обмін гермамиду між цим органом і кров'ю. Істотні відмінності в швидкостях дифузійних потоків гермамиду з крові в тканини значно вищі, ніж відмінності в часі утримання речовини різними тканинами організму, що передбачає перший тип фармакокінетичної гетерогенності в організмі. Показники тканинної фармакокінетики гермамиду і нікогерму практично аналогічні, що може бути пов'язане зі структурною схожістю (біоліганд у нікогермі — нікотина кислота, у гермаміді — її метаболіт нікотинамід). Для гермакорду виявлені інші закономірності: для процесів його розподілу між плазмою крові й серцевим м'язом характерним був значний вплив часу його утримання у цьому органі, на відміну від процесів розподілу між кров'ю і головним мозком, де швидкість його надходження з крові й швидкість зворотного процесу істотно не відрізнялися, що й зумовлювало незначний рівень БАР у головному мозку.

Для визначення параметрів виведення ліків з організму розроблено новий спосіб регресійного аналізу параметрів екскреції БАР (констант швидкості екскреції (k_e), кількості виділеного продукту при нескінченній експозиції ($B_{0-\infty}$)), який дозволяє оцінити MRT всієї біосистеми і не залежить від величини інтер-



валу збирання екскретів [16]. На підставі цього встановлено вірогідний вплив відмінностей хімічної структури похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів на превалювання того або іншого шляху екскреції (ренального або гепатопортального): для нікогерму характерна рівнозначність виділення з сечею і калом, для гермамиду — переважання екскреції з калом, а для гермакорду — із сечею [17]. Таким чином, у процесі метаболізму нікогерму утворюється приблизно однакова кількість водорозчинних і ліпофільних продуктів біотрансформації, гермамиду — переважання ліпофільних метаболітів, а гермакорду — водорозчинних.

Розробка нових підходів для визначення фундаментального показника фармакокінетики — MRT всієї біосистеми — продемонструвала, що, незважаючи на відмінності у хімічній структурі цих сполук, середній час їх вмісту становив близько 30 год, а практично повне виведення комплексних сполук та їх метаболітів відбувалося протягом 5 діб (89–92 % введеної дози). Необхідно наголосити, що визначення періоду напівелімінації сполук класичними методами дає досить занижені показники (у межах 20,4–22,1 год) [18]. У цілому, зіставлення отриманих даних за допомогою запропонованих нами методів позамоделного аналізу з результатами раніше проведеного дослідження фармакокінетики похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів традиційними методами свідчить про те, що розроблені підходи не тільки відкривають нові сторони фармакокінетичного профілю цих сполук, але й дають можливість більш точно і детально встановити основні їх фармакокінетичні параметри.

Таким чином, запропоновані нами нові методи позакамерного аналізу розподілу та виведення БАР і ліків, базуючись на нині існуючих традиційних методах, їх удосконалюють і розширюють можливості дослідницької діяльності. Перевагою нових методів є те, що вони не

залежать від факторів часу, визначення тих чи інших параметрів, а також властивостей і кількості компартментів. Мабуть, найголовнішим є те, що вони дозволяють визначити ті фармакокінетичні параметри, які неможливо розрахувати існуючими методами, наприклад, доступність до певної тканини тощо. Крім цього, за допомогою розроблених методів можна розрахувати параметри розподілу і виведення БАР тоді, коли відсутні дані деяких дослідів (не витримано інтервал часу взяття матеріалу, невдалий дослід). Таким чином, запропоновані методи підвищують точність і вірогідність фармакокінетичних досліджень, здешевлюють їх собівартість і розширюють можливості вивчення фармакокінетики як нових, так і відомих лікарських речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — О. : Астропринт, 2004. — 720 с.
2. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакокинетика : практика дозирования лекарств / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. — М. : Литтерра, 2005. — 286 с.
3. Boroujerdi M. Pharmacokinetics : Principles and Applications / M. Boroujerdi. — McGraw-Hill Professional Publishing, 2002. — 327 p.
4. Gabrielsson J. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concepts and Applications / J. Gabrielsson, D. Weiner. — 2nd ed. — Stockholm : Swedish Pharmaceutical Press, 1998. — 269 p.
5. Пат. на корисну модель 38285А Україна, МПК (2001) А61 13 5/00. Спосіб визначення мікрокількостей германію в тканинах тварин / В. Й. Кресюн, Е. Ф. Шемонаєва, А. Г. Видавська, С. В. Щербаков. — № 2000063521 ; заявл. 13.06.2000 ; опубл. 15.05.01, Бюл. № 4. — 8 с.
6. *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design* / Smith D. A., van de Waterbeemd H., Walker D. K. et al. — John Wiley & Sons, 2000. — 288 p.
7. *Development of a whole body physiologically based model to characterise the pharmacokinetics of benzodiazepines. 1 : Estimation of rat tissue-plasma partition ratios* / Gueorguieva I., Nestorov I. A., Murby S. et al. // *J. Pharmacokinetic Pharmacodyn.* — 2004. — N 31 (4). — P. 269-298.
8. Соловьев В. Н. Фармакокинетика : руководство / В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филов. — М. : Медицина, 1980. — 223 с.

9. *Cornish-Bowden A. Fundamental of enzyme kinetics* / A. Cornish-Bowden. — Portland Press, 2004. — 523 p.

10. Пат. 19966 Україна, МПК (2006) А61В 10/00. Спосіб визначення параметрів розподілу лікарських засобів у крові, органах і тканинах організму / Годован В. В., Зінковський В. Г., Жук О. В. та ін. ; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № u200605324 ; заявл. 15.05.2006 ; опубл. 15.01.07, Бюл. № 1. — 8 с.

11. Годован В. В. Оцінка процесів зв'язування нових похідних дифосфонатогерманатів в організмі тварин / В. В. Годован // *Вісник психіатрії та психофармакотерапії.* — 2007. — № 1. — С. 54-58.

12. Годован В. В. Аналіз фармакокінетики нових похідних дифосфонатогерманатів, заснований на оцінці статистичних моментів їх розподілу в організмі тварин / В. В. Годован, О. В. Жук, В. Г. Зінковський, С. І. Щукін // *Одес. мед. журнал.* — 2006. — № 4. — С. 36-42.

13. Годован В. В. Оцінка складності кінетичних моделей процесів розподілу похідних дифосфонатогерманатів на основі нового комбінованого підходу / В. В. Годован, В. Г. Зінковський, О. В. Жук // *Мед. перспективи.* — 2007. — Т. XII, № 2. — С. 14-22.

14. Пат. 29084 Україна, МПК (2006) А61В 10/02. Спосіб оцінки абсолютної доступності лікарських засобів до тканин організму / В. В. Годован, В. Г. Зінковський, О. В. Жук, В. Й. Кресюн ; заявники та патентовласники Одес. держ. мед. ун-т і Опольськ. ун-т. — № u200703780 ; заявл. 05.04.2007 ; опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1. — 6 с.

15. Годован В. В. Критерії оцінки абсолютної біодоступності нових похідних дифосфонатогерманатів до тканин тварин / В. В. Годован, В. Г. Зінковський, О. В. Жук // *Укр. мед. альманах.* — 2007. — Т. 10, № 2. — С. 46-50.

16. Пат. 25717 Україна, МПК (2006) А61В 10/02. Спосіб визначення параметрів процесів екскреції лікарських засобів з організму / В. В. Годован, В. Г. Зінковський, О. В. Жук, В. Й. Кресюн ; заявники та патентовласники Одес. держ. мед. ун-т і Опольськ. ун-т. — № u2006/11546 ; заявл. 02.11.2006 ; опубл. 27.08.2007, Бюл. № 13. — 8 с.

17. Годован В. В. Вивчення процесів виведення похідних дифосфонатогерманатів з організму тварин за допомогою нових методів позакамерного аналізу / В. В. Годован // *Клін. фармація.* — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 11-16.

18. Видавська Г. Г. Фармакокінетика нових біологічно активних речовин на основі оксіетилідендифосфонату германію з нікотиною кислотою, нікотинамідом і магнієм : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — О., 2003. — 19 с.





УДК 578.827.1

В. Г. Дубініна, Н. Г. Кузева

ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка)
Одеського державного медичного університету

Щороку в Україні реєструється близько 5 тис. уперше виявлених випадків раку шийки матки (РШМ). За даними національного Канцер-реєстру України, з 1997 по 2001 рр. зросла кількість жінок, хворих на РШМ: у віці 20–24 років — з 1,7 до 2,9 випадків на 100 тис. населення, у віці 30–34 років — з 14,6 до 18,5 випадків на 100 тис. населення. У структурі загальної онкологічної захворюваності жінок в Україні РШМ становить 6 %. Серед злоякісних новоутворень органів репродуктивної системи РШМ посідає третє місце після раку молочної залози і раку ендометрія [3; 4].

У світі РШМ посідає друге місце за поширеністю серед злоякісних новоутворень у жінок (близько 500 тис. нових випадків захворювання на рік); третє місце — після раку молочної залози і раку легень як основних причин смертності жінок від онкопатології. Щороку у світі РШМ уперше діагностують у 500 тис. жінок, а 250 тис. від нього помирають [12]. В Україні щороку помирає від цього тяжкого захворювання 2 500 тис. жінок. В усіх країнах світу РШМ є медичною, психологічною і

соціальною проблемою жінок, оскільки більшість захворілих на РШМ — фертильного і максимально працездатного віку [3]. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість смертей у 2015 р. зросте до 320 тис., а у 2030 р. — до 435 тис.

Ще у 70-ті роки у поглядах учених на проблему етіології та патогенезу РШМ відбувся переворот: спочатку виникли припущення, а потім з'явилися очевидні докази взаємозв'язку вірусу папіломи людини (ВПЛ) і РШМ. Сьогодні ключовою концепцією етіопатогенезу цього серйозного захворювання визнана вірусна гіпотеза, основне місце в якій належить ВПЛ.

Генітальна папіломавірусна інфекція (ГПВІ) сьогодні посідає провідне місце серед захворювань, що передаються статевим шляхом, і є найбільш поширеною у світі. Обумовлено це високою контагіозністю і стрімкою її поширеністю серед населення. За даними Р. Rayz, у 1997 р. у 30–35 % жінок дитородного віку були виявлені ознаки інфікування ВПЛ — генітальні бородавки. Деякі дослідники вважають, що у 15–

28 % жінок із наявністю ДНК ВПЛ (навіть при нормальних показниках цитологічного дослідження шийки матки) протягом двох років розвивається цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН). У жінок із відсутністю ДНК ВПЛ захворювання розвивається в 1–3 % випадків [9]. У Франції частота пухлин, пов'язаних із ВПЛ-інфекцією, оцінюється приблизно у 30 % [10]. За даними F. X. Bosch (2003), 300 млн жінок старше 15 років є вірусоносцями ВПЛ [11]. За останні 10 років число осіб, інфікованих ВПЛ, зросло більше ніж у 10 разів [1; 2].

І все ж чимало вчених схиляються до точки зору, що РШМ не є неминучим наслідком ВПЛ-інфекції, оскільки у більшості випадків інфекція має транзиторний характер. Вважають, що на кожний мільйон інфікованих жінок тільки у 10 % (або 100 тис.) наявні передпухлинні зміни шийки матки, а з них приблизно у 8 % (8 тис.) виникає початкове злоякісне переродження поверхневих шарів епітелію (карцинома *in situ*). Лише у 1600 із цих жінок розвивається інвазивний РШМ [3]. Внаслідок нормальної імунної реакції ор-



ганізму у відповідь на проникнення вірусу, у 50–70 % випадків виявляється самостійна елімінація ВПЛ через певний проміжок часу, який може тривати від кількох місяців до кількох років. Але у деяких клінічних ситуаціях — таких, наприклад, як інфікування високоонкогенними серотипами ВПЛ, персистенція інфекції, наявність кофакторів, висока генетична схильність до новоутворень — можлива максимальна реалізація онкогенних властивостей ВПЛ, що призведе до передпухлинних змін епітелію шийки матки. Раніше перенесена ВПЛ-інфекція у жінок не забезпечує формування специфічного імунітету, який захищав би від повторного інфікування, і не знижує ризику виникнення персистуючої ВПЛ-інфекції [3].

Як член сімейства *Papovaviridae*, ВПЛ характеризується тропністю до епітеліальних клітин, а також здатністю ініціювати в них патологічну трансформацію. Встановлено, що папіломавірусам притаманна тканино- і типоспецифічність, тобто кожен тип ВПЛ уражає свою тканину-мішень. Сьогодні ідентифіковано більше 150 серотипів ВПЛ, з яких близько 30 видів асоціюються з ураженнями шкіри та слизових оболонок аногенітальної ділянки. Вивчення ВПЛ-асоційованих онкологічних захворювань дозволяє виділити низку пухлин, прямо пов'язаних із ВПЛ: РШМ (для розвитку якого ВПЛ є однією з необхідних умов); рак анальної ділянки; рак вульви, піхви, статевого члена; рак гортані та ротової порожнини. За даними результатів досліджень доведено, що ДНК ВПЛ виявлено майже у 95 % випадків РШМ (у всіх правильно взятих біопсіях пухлини), відсутність ДНК вірусу у клітинах дехто з авторів розцінює як дефект діагностичної процедури [1].

За здатністю ініціювати формування передпухлинної патології (дисплазії) та РШМ серотипи ВПЛ поділяють умовно на

групи відповідно до виразності онкогенного потенціалу: високо-, низькоонкогенні типи; деякі автори виділяють серотипи із середнім ступенем виразності онкогенних властивостей. Остання група визначена формально: є дослідники, які вважають типи даної групи високоонкогенними. За даними Міжнародного агентства дослідження раку (IARC), офіційно серотипи 31, 33, 35 оголошені «можливими канцерогенами», а типи 16 і 18 — «потенційними канцерогенами». У зв'язку зі специфічністю ВПЛ об'єднали у групи шкірних і генітальних типів відповідно до локалізації викликаних ними уражень. Генітальні типи частіше інфікують епітелій слизових оболонок, але у деяких випадках їх можна виявити також у шкірних покривах (таблиця).

Геном ВПЛ у клітинах може бути у двох формах: *епісомальній* та *інтегральній*. У нормальній (ще здоровій) епітеліальній клітині геном ВПЛ перебуває в епісомальній формі, його проникнення у хромосоми призводить до пухлинної трансформації. Деякі вчені дотримуються думки, що ВПЛ інфікують

базальний шар багат шарового плоского епітелію (БПЕ), при цьому найбільш «уразливими» є незрілі, ще не диференційовані у зрілий БПЕ клітини перехідної зони (зони трансформації, метаплазії). Крім того, існує думка, що ВПЛ має здатність тривалий час персистувати у проміжному шарі БПЕ шийки матки, з чим пов'язана висока частота рецидивів інфекції.

Першою умовою запуску механізмів патологічної трансформації епітелію шийки матки є потрапляння в організм ВПЛ — інфікування при статевому контакті. Ураження ВПЛ превалює серед жінок 15–25 років, зменшуючись із віком, паралельно з цим саме до 30–45 років відзначається пік неоплазій та РШМ. За оцінками світових експертів, ВПЛ-носіями у США є 9,2 млн сексуально активних підлітків і молоді віком від 15 до 24 років, а частота інфікування учнів коледжів становить 43 % [13]. Разом із тим зазначається, що у підлітків і молодих жінок відбувається швидка спонтанна елімінація вірусів і регресія клінічних проявів ВПЛ-асоційованої патології порівняно з жінками старшого віку. У 10–30 % випад-

Таблиця

Типи вірусів папіломи людини і викликані ними хвороби (R. C. Reichman, 1987)

Тип вірусу	Захворювання
1	Підошовні та долонні бородавки
2	Звичайні бородавки
3, 10, 28, 29	Плоскі бородавки
4	Підошовні та звичайні бородавки
5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36, 39, 40	Бородавчаста епідермодисплазія
6, 11	Гострі кондиломи, неоплазія шийки матки, папіломатоз гортані
7	Звичайні бородавки у людей, що контактують із м'ясом і тваринами
13, 32	Фокальна гіперплазія епітелію (хвороба Хека)
16, 18, 31, 33, 35	Генітальна дисплазія і карциноми
26, 27	Бородавки у хворих з ослабленим імунітетом
30, 34, 37, 38	Окремі випадки доброякісних і злроякісних новоутворень



ків відбувається спонтанна регресія збудника протягом 3–8 міс. (за даними CDC, 1999, середній термін елімінації ВПЛ у підлітків становить у середньому 8 міс.), швидкість процесу залежить від імунореактивності організму хазяїна. Цей факт закликає лікарів-клініцистів до більш щадної тактики супроводу підлітків, інфікованих ВПЛ. Слід віддавати перевагу спостереженню, а не деструктивним методам лікування. У разі «фіксації» вірусу розвивається персистуюча ПВІ, що запускає процеси неопластичної трансформації епітеліальних клітин шийки матки. У жінок старшого віку наявність ВПЛ підвищує ризик розвитку цервікальних неоплазій, тому ці жінки обов'язково мають проходити ДНК-тестування. Оскільки регресія захворювання у даної категорії жінок спостерігається не так часто, як у молодих, тактика їх супроводу повинна бути більш активною [8].

Результати досліджень різних наукових шкіл демонструють, що при ЦІН I у більшості випадків відбувається спонтанна регресія. Показники регресії, персистенції й прогресування до карциноми *in situ* становлять 57, 32 та 11 % відповідно. За даними російських авторів, у більшості випадків ЦІН I регресує самостійно, лише 25 % прогресує у більш тяжку форму: 10 % трансформуються в карциному *in situ* і тільки 1 % ЦІН I переходить в інвазивний рак. Для ЦІН II ці показники виглядають так: у 43 % випадків спостерігається спонтанна регресія, у 35 % — персистенція вірусу, у 22 % — захворювання прогресує до карциноми *in situ*. Ситуація з ЦІН III виглядає трохи інакше у зв'язку з неможливістю забезпечувати довгострокові спостереження за пацієнтками з вищевказаною патологією: терапевтична програма при тяжких дисплазіях не припускає очікувальної тактики, а потребує на першому етапі приступати до хірургічного лікування [9].

Передпухлинна трансформація спостерігається як в епітеліальному шарі БПЕ, у клітинах циліндричного епітелію, так і на ділянках плоскоклітинної метаплазії. Дослідження тканин, одержаних при конусоподібній ексцизії, дозволило виявити, що найбільш уразливою для ВПЛ є зона трансформації — ділянка заміщення циліндричного епітелію плоским. Очевидно, це зумовлено тим, що тут містяться незрілі клітини епітелію, які є мішенню для впливу екзогенних та ендогенних факторів [2]. На ділянках метаплазії на першому етапі спостерігаються зміни в зоні трансформації, які потім поширюються на піхвову частину шийки матки та/або цервікальний канал. Угадати напрямок поширення і прогресування патологічної трансформації неможливо. Дисплазія може розвиватись одночасно на кількох ділянках шийки матки, при цьому зміни можуть мати різний ступінь виразності [9].

Підвищення частоти виявлення патології шийки матки, асоційованої з ВПЛ, за останні роки зумовлене не тільки високою контагіозністю даної інфекції та значним поширенням серед населення, але й удосконаленням методів діагностики. До методів, що дозволяють діагностувати ВПЛ, належать: молекулярно-біологічні; цитологічний, ендоскопічний (кольпоскопія) та гістологічний. Клінічні форми ПВІ визначаються візуально.

Умовно розрізняють дві клінічні форми ПВІ — *ендофітну* та *екзофітну*. Екзофітна форма ПВІ представлена кількома видами генітальних бородавок: гострі конділоми, кератотичні, папульозні, плоскі бородавки:

— *гострі конділоми* — фіброепітеліальні утворення на поверхні шкіри та слизових оболонок на тонкій ніжці, рідше — на широкій основі у вигляді самотнього вузлика або у формі множинних виростів, що нага-

дують цвітну капусту або півнячі гребені;

— *кератотичні бородавки* — зроговілі на вигляд, часто нагадують цвітну капусту або себорейний кератоз; звичайно розташовуються на сухій шкірі;

— *папульозні бородавки* — куполоподібної форми діаметром 1–4 мм, гладенької поверхні;

— *плоскі бородавки* — плямисті або злегка підняті, звичайно невидимі для неозброєного ока; розташовуються на частково або цілком зроговілому епітелії.

Поверхня конділом покрита багат шаровим плескати́м епітелієм, у підлягаючій стромі розташовуються судини. У деяких випадках у стромі запалення виникають розлад мікроциркуляції та набряк, які сприяють приєднанню вторинної інфекції. При кольпоскопії гострі конділоми являють собою утворення неправильної форми з пальцеподібними виступами, що піднімаються над поверхнею слизової оболонки. При слабкому зроговінні можна побачити судини. Локалізація генітальних конділом може бути різною: малі статеві губи, піхва, шийка матки, вічко уретри, клітор, ділянка ануса, а також прилеглі шкірні покриви. Зовнішній отвір уретри у жінок буває уражений у 4–8 % випадків, більш глибоке ураження сечовипускального каналу викликає явища довготривалого уретриту. Хворі скаржаться на неприємні відчуття при сечовипусканні, біль унизу живота та зовнішніх статевих органів. Інкубаційний період коливається від 1 до 12 міс., становлячи у середньому 3 міс. Плоскі конділоми звичайно знаходяться в товщі епітелію, їх практично не видно неозброєним оком. Перехід плоских конділом у злоякісні з атипією до ступеня інтраепітеліального раку розвивається у 4–10 % жінок протягом 2 років, тимчасом як перехід у злоякісну звичайної конділоми без атипії



спостерігається у 5 % випадків протягом 60 міс. [2].

Вагоме значення у діагностиці ПВІ належить *молекулярно-біологічним методам* діагностики, націленим на виявлення найдрібніших частинок ДНК вірусу папіломи у біоматеріалі (з цервікального каналу, з поверхні ектоцервіксу, екзофітних кондилом).

За допомогою цих методів можна визначити субклінічний і латентний перебіг ПВІ. Методи виявлення ВПЛ ґрунтуються на здатності ДНК до гібридизації. Денатурована нагріванням ДНК вірусу стає одноланцюжковою і при додаванні спеціально виготовленої ДНК і РНК вона здатна комплементарно зв'язуватися і добудовуватися відповідно до нуклеотидної послідовності. У нашій країні найбільш поширеним є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням типоспецифічних і видоспецифічних праймерів, що дозволяють виявляти вірусні послідовності у геномі клітин пухлин шийки матки у 95–100 % випадків. Слід зазначити, що в деяких пацієнтів із клінічно очевидною ПВІ (тест на ВПЛ негативний) це розцінюють як дефект діагностики. Крім того, встановлення факту наявності ВПЛ у тканинах не має особливого клінічного значення, оскільки 70 % вірусносійства спонтанно дозволяються і зробити прогноз перебігу ПВІ на основі ПЛР неможливо. Останнім часом розроблено методи, що дозволяють визначити активність ВПЛ і вірусне навантаження. Це, у свою чергу, свідчить про необхідність удосконалення і подальшого розвитку методів діагностики ВПЛ, а також використання двократного типування на ВПЛ. Нині у розвинутих країнах упроваджено метод, який дозволяє визначити вірусне навантаження, — ВПЛ Digene-тест, що має безсумнівні переваги, оскільки дозволяє не тільки виявити 13 високоонкогенних типів ВПЛ, але й визначи-

ти клінічно значущу концентрацію ДНК у тканині, що може служити прогностичним критерієм розвитку захворювання і визначити тактику лікаря у кожній конкретній ситуації. Крім того, перевагою ВПЛ Digene-тесту є можливість одночасного використання зразків для цитологічного дослідження. Це зручно для пацієнток і знижує навантаження на медичний персонал [2; 6]. У США його схвалено організацією з контролю за якістю лікарських і харчових засобів (РОВУ) і визнано як скринінговий метод для ВПЛ. Для проведення Digene-тесту можна використовувати такі зразки біоматеріалу: клітинний матеріал, взятий за допомогою щіточки-ендобрашу; скло з нанесеним матеріалом для цитологічного дослідження; зразок біопсійного матеріалу [9]. Але поки що цей метод не набув значного поширення у клінічній практиці через його високу вартість.

Важливе значення у діагностиці ПВІ має ендоскопічний метод — *кольпоскопія*. Клінічні форми ПВІ (екзофітні кондиломи) не викликають труднощів у діагностиці. Кольпоскопічно вони мають характерний вигляд пальцеподібних випинань із наявністю петлі судини у кожному з них. На ранніх стадіях розвитку екзофітні кондиломи варто диференціювати з гіперплазованим циліндричним епітелієм. У цьому разі важливою є проба з 3%-ю оцтовою кислотою, оскільки, на відміну від циліндричного епітелію, кондилома звичайно різко білішає, реагуючи на кислоту. Великі труднощі в кольпоскопії виникають у діагностиці субклінічних форм ПВІ та виявленні кольпоскопічних ознак, що характеризують вірусні ураження слизової оболонки шийки матки, піхви і вульви. Розширена кольпоскопія є найбільш чутливим методом визначення субклінічної форми ПВІ. Чутливість кольпоскопії при діагностиці інтраепітеліальних неоплазій становить 60–70 %.

При доброякісних ураженнях шийки матки, а також при цервікальних неоплазіях, поєднаних із ВПЛ, можуть траплятися різні кольпоскопічні зміни, а також їх сполучення: ацетобілий епітелій, мозаїка, пунктуація, атипозна зона трансформації. Виразність і поширеність патологічних кольпоскопічних картин слід враховувати під час проведення біопсії шийки матки.

Чутливість цитологічного дослідження, за даними різних авторів, становить 47–62 %, специфічність — 60–95 % [6]. У нашій країні для цитологічного скринінгу використовують методику забарвлювання препарату за Папаніколау. Найбільш специфічними морфологічними критеріями ПВІ вважають *койлоцити*. Койлоцити утворюються у тканинах внаслідок цитопатичного ефекту ВПЛ; це клітини БПЕ проміжного типу з дещо збільшеними ядрами, нерівною складчастою мембраною та гіперхроматозом. Цитоплазма зберігається лише у периферичних відділах клітини з характерною великою навколоядерною зоною просвітління внаслідок дегенеративних змін і некрозу зруйнованих цитоплазматичних органел, складається з однієї чи кількох порожнин. Виявлення ДНК ВПЛ при ЦІН і РШМ, а також наявність койлоцитів, специфічних для цитопатичної дії ВПЛ, у більшості зразків дозволяє зарахувати ці захворювання до ВПЛ-асоційованих.

Другою за специфічністю клітиною, характерною для ураження ВПЛ, є *дискератоцити*. Дискератоцити — це дрібні клітини БПЕ з пікнотичними ядрами різної форми і величини та інтенсивною еозинофільною цитоплазмою, що розташовуються комплексами у поверхневих шарах епітелію. Типовою морфологічною ознакою ПВІ є наявність койлоцитів і дискератоцитів у поєднанні з гіперплазією базального і парабазального шарів епітелію, акантозом і паракератозом [2].



За даними російських патоморфологів, структура ВПЛ-асоційованої патології у 16,9 % випадків представлена плоскими й гострими кондиломами; у 28,2 % — різними змінами метепластичного або плоского епітелію шийки матки за наявності поодиноких клітин із койлоцитозом; у 16,9 % випадків — ЦІН у поєднанні з плоскою кондиломою; у 27,4 % випадків — ЦІН різного ступеня тяжкості без койлоцитів; у 10,4 % спостережень — РШМ. Не викликає сумнівів наявність прямого зв'язку між виявленням високоонкогенних типів ВПЛ у тканинах шийки матки та високим ступенем тяжкості ЦІН. Цитологічний скринінг визнаний класичним методом із високою ефективністю і рекомендований ВООЗ для проведення у масштабах національних програм [7]. У жінок віком від 25 до 64 років з інтервалом п'ять років цей метод може знизити смертність на 84 %, а з інтервалом один рік — на 90–93 % [6].

Сьогодні у світі створені та впроваджені принципово нові автоцитологічні системи для вивчення і приготування цитопрепаратів — метод так званої *рідинної цитології (РЦ)*: Auto-CytePrep (CytoRich), Cytoscreen, LABONORD Easy Prep, Thin Prep. Важливою технологічною особливістю методу РЦ, що поліпшує якість дослідження, є те, що досліджуваний матеріал зберігають у спеціальному стабілізуючому розчині; це забезпечує його збереження без руйнування і втрати клітин. При цьому весь клітинний матеріал зберігає без зміни своєї морфологічні та імуноцитохімічні властивості. Використання технології РЦ дозволяє знизити частоту помилкових результатів дослідження завдяки комбінованому використанню стабілізуючого розчину і спеціального інструмента для взяття матеріалу — щіточки Cytoperp. Швидке кон-

сервування дозволяє уникнути бактеріального засмічення зразка, ушкодження клітин внаслідок їх висихання, зберігає зразок в оптимальних умовах для подальшого його транспортування в лабораторію з метою дослідження. Отримані препарати можна також успішно використовувати для проведення молекулярно-біологічних досліджень, проведення ВПЛ-тесту. Проблема впровадження нової технології в клініко-діагностичні лабораторії медичних установ лімітується лише економічною складовою [5; 6; 9].

Сьогодні найбільш надійною є первинна профілактика ПВІ та РШМ за допомогою специфічних вакцин. За допомогою генної інженерії з використанням найбільш імуногенних вірусних білків були створені вакцини проти РШМ. Ці вакцини не містять ДНК, тобто не здатні самостійно викликати інфекційний процес.

Підсумки вивчення двох вакцин (квадривалентної та бівалентної) у великих рандомізованих плацебо-контрольованих, подвійних сліпих дослідженнях за участі дівчат-підлітків і молодих жінок продемонстрували добрі результати.

Зокрема, комбінований аналіз результатів дослідження і наступного 4-річного спостереження показав таке:

— 100-процентну ефективність щодо цервікальної інфекції, персистуючої протягом мінімум 12 міс. (бівалентна вакцина — «Церварікс», GSK);

— 100-процентний захист від розвитку CIN 2/3 і Ca *in situ*, VIN 2/3, VaIN 2/3 (квадривалентна вакцина — «Гардасил®», MSD) — термін спостереження більше 5 років.

Максимальна виразність імунної відповіді спостерігалася одразу після закінчення курсу вакцинації. Антитіла зберігалися протягом 4 років подальшого спостереження після введення першої дози.

Грунтуючись на результатах проведених клінічних досліджень, квадративалентна вакцина проти ВПЛ 6, 11, 16, 18-го типів, що містить ад'ювант алюмінію гідроксифосфат-сульфат аморфний («Гардасил®», MSD), уже зареєстрована у США, Канаді, Росії, країнах Євросоюзу (усього більше 50 країн) і перебуває в процесі реєстрації ще приблизно у 40 країнах. Бівалентна вакцина проти ВПЛ 16-го та 18-го типів, що містить ад'ювант AS04 («Церварікс», GSK), зареєстрована на території України і подана на реєстрацію у США, країнах Євросоюзу та в Росії [6].

Останнім часом зареєстровано великий прорив у вивченні етіології та патогенезу РШМ: було доведено й обґрунтовано, що провідним етіологічним агентом передпухлинних захворювань і РШМ є ВПЛ, а також створені й впроваджені у практичну роботу вакцини для профілактики РШМ. Нові відкриття тягнуть за собою подальший пошук відповідей на безліч питань. Для практикуючого лікаря-гінеколога проблеми діагностики ВПЛ, визначення вірусного навантаження, нюанси органозберігаючого лікування передпухлинної патології шийки матки, розробка критеріїв диференційованого підходу з урахуванням етіологічного агента при лікуванні даної категорії хворих залишаються цікавими і дискусійними.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аполіхіна І. А. Папілломавірусная інфекція геніталій у жінок / под ред. В. І. Кулакова / І. А. Аполіхіна — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 112 с.
2. Бебнева Т. Н. Некоторые клинические аспекты папилломавирусной инфекции / Т. Н. Бебнева // Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 21-25.
3. Воробьева Л. И. Цитологический скрининг рака шейки матки / Л. И. Воробьева // Здоров'я України. — 2008. — № 2/1. — С. 18-20.



4. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев, О. И. Киселев. — СПб. ; М. : Роза мира, 2003.

5. Комплексне органозберігаюче лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій та початкового раку шийки матки у молодих пацієнток : метод. рекомендації / Воробйова Л. І., Лігирда Н. Ф., Воронцова А. Л. та ін. — К., 2004. — 21 с.

6. Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии : (клин. лекция) / В. Н. Прилепская // Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 30-36.

7. Про затвердження галузевої програми «Скринінг патології шийки

матки на 2005–2010 роки»: наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 677.

8. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение. Заболевания шейки матки : клин. лекции / С. И. Роговская. — М., 1997. — С. 46-51.

9. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки : рук. для практ. врача / С. И. Роговская. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 144 с.

10. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective / Munoz N., Bosch F. X., Castellsague X. et al. // Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 111, N 2. — P. 278-285.

11. Bosch F. X. Epidemiology of human papillomavirus infection: new options for cervical cancer prevention / F. X. Bosch // Salud. Publica Mex. — 2003. — Vol. 45, suppl. 3. — P. 326-339.

12. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix : a phase II study of the Gynecologic Oncology Group / Schilder R. J., Blessing J. A. et al. // Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 76. — P. 204-207.

13. Franco E. L. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer / E. L. Franco, T. E. Rohan, L. L. Villa // J. Nat. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P. 506-551.

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





УДК «467.1»061.75 Серков Ф. Н.:612

АКАДЕМИК ФИЛИПП НИКОЛАЕВИЧ СЕРКОВ

*Дорогому Учителю посвящается с любовью
и благодарностью*

9 октября 2008 г. исполняется 100 лет Филиппу Николаевичу Серкову.

Весь творческий путь Филиппа Николаевича можно определить словами: от научного студенческого кружка к вершинам научного олимпа. После окончания школы в 1926 г. он поступил в Смоленский медицинский институт, где на кафедре нормальной физиологии под руководством профессора Д. С. Воронцова начал заниматься в научном студенческом кружке, изучать продолжительность торможения в мотонейронах спинного мозга лягушки в ответ на раздражение чувствительных нервов. С небольшим перерывом (работал заведующим сельской участковой больницей в Калужской области после учебы и служил в армии) пятнадцать лет науч-

ной деятельности Филиппа Николаевича связаны с профессором Д. С. Воронцовым. Вместе с ним он трудился после окончания Смоленского медицинского института сначала в Казанском медицинском университете, затем в Киевском медицинском институте — так в свое время поступил П. А. Спиро, который вслед за учителем И. М. Сеченовым переехал в Одессу, оставив работу в медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге. Филипп Николаевич всегда с любовью и глубоким уважением рассказывал о работе с Д. С. Воронцовым, сохранил некоторые его приборы, привезенные им в Одессу, а в его кабинете висел портрет учителя. Под руководством профессора Д. С. Воронцова выполнена кандидатская диссертация (1937) на тему

«Электрофизиологические исследования процессов возбуждения, торможения и сокращения в мышцах ракообразных», через 4 года — докторская диссертация (1941) — «Физиология изолированного поперечно-полосатого мышечного волокна».

Диссертацию Филипп Николаевич защитил 20 мая, а через месяц, 22 июня, началась Великая Отечественная война. С первых же дней войны в составе 5-й армии Юго-Западного фронта он воевал в должности врача. Ему было оказано высокое доверие: в апреле 1944 г. ученый был отозван из армии и направлен на работу по восстановлению Винницкого медицинского института. К этому времени у доктора наук Ф. Н. Серкова уже был опыт организационной, научной и учебно-методической работы, так



как еще до войны, начиная с 1938 г., он работал доцентом кафедры нормальной физиологии Киевского медицинского института и одновременно заведовал экспериментальной лабораторией Киевского психоневрологического института, параллельно проводя большую научно-исследовательскую работу.

За период работы в Винницком медицинском институте с 1944 по 1953 г. Ф. Н. Серков проявил свои организаторские способности и талант научного руководителя. Работая в должности заведующего кафедрой нормальной физиологии, а затем декана факультета и заместителя директора института по научной работе, Филипп Николаевич в трудных условиях военного и послевоенного времени сумел организовать учебную, учебно-методическую и научную работу в институте. Во время работы в Винницком медицинском институте ему было присвоено звание профессора (1946). На кафедре нормальной физиологии он создал электрофизиологическую лабораторию, оснащенную современной по тому времени аппаратурой. Это дало возможность продолжить исследования в области нервно-мышечной физиологии, а также приступить к изучению функций мозга с использованием электрофизиологической методики.

С 1953 г. начинается одесский период жизни и творчества ученого. В сентябре 53-го он возглавил кафедру нормальной физиологии Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова. Обязанности заведующего кафедрой профессор Серков сочетал с работой в деканате лечебного факультета и с должностью проректора по научной работе. На кафедре его трудами и заботой тоже была создана электрофизиологическая лаборатория.

Мое знакомство с Филиппом Николаевичем датируется с 1955 г., когда после окончания



Филипп Николаевич Серков за рабочим столом.
Кафедра нормальной физиологии
ОМИ им. Н. И. Пирогова

Одесского медицинского института я была оставлена в аспирантуре. Кафедру нормальной физиологии для прохождения аспирантуры выбрала сама, так как в это время студенты уже знали о профессоре Серкове как ученом, занимающимся электрофизиологией центральной нервной системы и создавшем для этой цели электрофизиологическую лабораторию. В этот послевоенный период в научном мире и за рубежом, и в Советском Союзе наблюдался «бум» по изучению электрической активности мозга. Ученые стремились к раскрытию и объяснению механизмов его работы. К этому времени появились более совершенные электроэнцефалографы фабричного производства в отличие от приборов, существовавших ранее.

В электрофизиологической лаборатории на кафедре нормальной физиологии регулярно обновлялась электрофизиологическая аппаратура в соответствии с развитием электрофизиологической техники исследований функций мозга. Сформировался коллектив опытных педагогов-физиологов и квалифицированных научных работников. На кафедру пришло немало молодежи, привлеченной к научно-иссле-

довательской работе новыми направлениями в физиологии, а именно исследованиями электрической активности центральной нервной системы. Многие сотрудники, выполнившие под руководством Филиппа Николаевича кандидатские и докторские диссертации, возглавили научные и учебные коллективы в Одессе и других городах Советского Союза. В Одессе В. В. Руссев руководил электрофизиологической лабораторией в институте им. В. П. Филатова, Л. И. Алейникова — кафедрой госпитальной терапии ОМИ, Р. Ф. Макулькин — кафедрой патологической физиологии в ОГМУ, Г. И. Федорович — кафедрой нормальной физиологии, которую затем возглавила Н. В. Община, О. Д. Гаске — физиологической лабораторией в НИИ курортологии, А. М. Михайлова — кафедрой детских болезней в Черновцах, а затем заведовала кафедрой детских инфекций в ОМИ, В. Д. Тараненко — кафедрой физиологии человека и животных в ОГУ, К. В. Кованов — кафедрой физиологии в Тернополе, В. Н. Казаков — такой же кафедрой сначала в Кемерово, а затем в Донецке, М. Б. Штарк — электрофизиологической лабораторией в Новосибирске, И. Г. Паламарчук — кафедрой



нормальной физиологии в Запорожском медицинском институте и др.

Ф. Н. Серков, развивая научные традиции, сложившиеся на кафедре, направил исследования на изучение корково-висцеральных взаимоотношений и механизмов работы мозга с использованием электроэнцефалографической методики. Так, изучена роль сенсорных систем в формировании альфа-ритма и реакции десинхронизации различных образований головного мозга. Приоритетными признаны данные о механизме реакции пробуждения, возникающей без участия ретикулярной формации ствола мозга, полученные совместно с сотрудниками кафедры Р. Ф. Макулькиным и В. В. Руссевым. опыты проведены на котах с мезенцефальной перерезкой ствола мозга на различных уровнях. Показана роль в филогенезе этих реакций заднего гипоталамуса и других структур лимбической системы на кроликах и голубях (в гиппокампе и гиппокампальной коре, соответственно, — у птиц), а также представительство в этих структурах различных сенсорных систем (Е. А. Айримян, О. Д. Гаске, Н. В. Фролова (Община)). Совместно с Г. И. Федорович получены данные о характере условно-рефлекторной деятельности собак и электрической активности мозга после гемисферэктомии.

Результаты исследований позволили Ф. Н. Серкову сформулировать важные для нейрофизиологии и клинической неврологии положения о билатеральном представительстве в коре больших полушарий животных сенсорных и эффекторных функций, о дублированном формировании рефлекторных дуг разнообразных условных рефлексов, о фиксации жизненно важной информации, дублированной в обоих полушариях. Совместно с Н. В. Общиной впервые показана функцио-

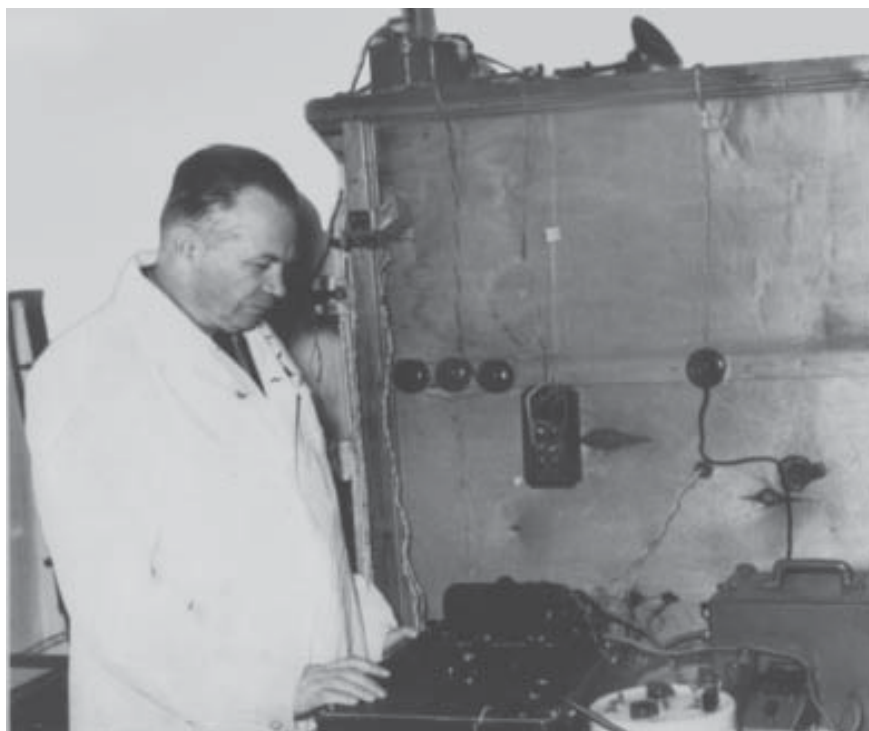
нальная асимметрия интактного мозга, формирующаяся уже на ранних этапах филогенеза (у голубей). В сотрудничестве с Н. В. Общиной и Т. Е. Орловой методом изучения электрических реакций показано наличие в теменной коре представительства внутренних органов.

В одесский период профессор Серков и его ученики продолжили ранее начатые исследования по изучению особенностей электроэнцефалограммы при различных заболеваниях у взрослых и детей (А. М. Михайлова, А. Н. Новиков, Л. И. Олейникова и др.) и изменений ЭЭГ мозга животных под влиянием воздействий на разных уровнях филогенеза (черепахи, голуби, кролики — Н. В. Община; кролики, кошки — Р. Ф. Макулькин, Т. Е. Орлова, Г. И. Федорович, В. В. Руссев, В. Д. Тараненко, Е. А. Айримян и др.). В этот же период на кафедре продолжают исследования по изучению регуляторной роли центральной нервной системы при анафилаксии (О. Д. Гаске). Получены данные о плас-

тичности и компенсаторных возможностях мозга (совместно с Р. Ф. Макулькиным, Г. И. Федорович, Д. Н. Тычиной).

В Одесском медицинском институте Ф. Н. Серков проявил себя не только как талантливый ученый-исследователь и руководитель, организатор и воспитатель школы нейрофизиологов, но и как блестящий лектор и педагог, на лекции которого приходили не только те, для кого он их читал, — студенты второго курса, но и учащиеся других курсов, и молодые врачи. Влюбленный в физиологию и в научно-исследовательскую работу, эмоциональный, ершистый и требовательный, он умел увлечь слушателей и заинтересовать их внешне, казалось бы, не очень ярким предметом в ряду других дисциплин, преподаваемых в медицинских вузах.

Филипп Николаевич, как никто другой, умел возбудить дискуссию по проблемам диссертационных работ своих учеников и по вопросам, освещаемым в научных физиологических журналах, развивать науч-



Филипп Николаевич Серков проводит эксперимент на своей кафедре в Одессе



ные споры на заседаниях Одесского филиала Всесоюзного общества физиологов, бессменным председателем которого он был в течение всех лет работы в Одессе.

Дискуссии возникали не только на научных заседаниях, но и в перерывах между лекциями и практическими занятиями. В коридоре стоял диван, на котором любил «отдыхать» Филипп Николаевич, окруженный сотрудниками кафедры, а также диссертантами с других кафедр. Шли оживленные беседы на темы научных интересов диссертантов, кафедральной научно-исследовательской работы, по проблемам изучения функций мозга, обсуждались достижения, которые уже сделаны в мире в этом направлении. Так «отдыхали» весь коллектив кафедры и гости. Благодаря Филиппу Николаевичу, научная мысль буквально «кипела» всегда там, где он появлялся, к нему тянулись люди, равнодушные к науке. Это была такая школа для всех участников этих «посиделок»! Эта атмосфера привлекала молодых ученых, они восхищались научными идеями учителя и его умением осмысливать результаты своих научных исследований. Это было полезно для всех: и для тех, на кого непосредственно была направлена его забота, и для тех, кто случайно оказался рядом с Филиппом Николаевичем.

В 1966 г. Ф. Н. Серков переходит на работу в системе Академии наук Украины и переезжает в Киев. Он работает в Институте физиологии им. А. А. Богомольца в должности заведующего отделом электрофизиологии и заместителем директора по научной работе.

Киевский период работы Ф. Н. Серкова посвящен исследованиям нейронной активности слуховой коры, взаимодействию возбуждения и торможения в коре больших полушарий. Он разработал схему нейронной организации переключающих ядер таламуса и обосновал

концепцию о пяти нейронных механизмах, которые регулируют прохождение афферентной импульсации в кору головного мозга. Им изучено также участие системы специфических тормозных интернейронов в пространственном и временном распределении основных процессов в коре головного мозга.

За цикл работ по изучению нейронных и синаптических механизмов торможения в коре больших полушарий Ф. Н. Серкову была присуждена премия им. И. М. Сеченова АН СССР.

Ф. Н. Серков возглавлял Одесский филиал Всесоюзного

общества физиологов им. И. П. Павлова, был членом Центрального совета этого общества, председателем Киевского отделения Украинского физиологического общества и членом редколлегии «Физиологического журнала СССР», с 1978 по 1987 гг. он возглавлял научный совет по проблеме «Физиология человека и животных» при Президиуме АН УССР, был членом Бюро Отделения физиологов, биохимии и теоретической медицины, главным редактором «Физиологического журнала» АН УССР, членом редколлегии «Физиологического журнала СССР им. И. М. Сеченова» и журнала «Нейрофизиология».



Ученики академика Ф. Н. Серкова приехали в Киев поздравить его с 80-летним юбилеем

Слева направо: 1 ряд — проф. В. М. Мороз (ректор Винницкого медицинского института им. Н. И. Пирогова), проф. Н. В. Братусь (заведующая кафедрой нормальной физиологии Винницкого медицинского института), академик Ф. Н. Серков, доц. Е. Ф. Леонова (жена юбиляра), доц. Н. В. Община (и. о. заведующего кафедрой нормальной физиологии Одесского государственного медицинского университета); 2 ряд — доц. Д. Н. Тычина (кафедра нормальной физиологии ОГМУ), проф. А. С. Буйко (заведующий лабораторией НИИ глазных болезней им. В. П. Филатова), проф. Р. Ф. Макулькин (заведующий кафедрой патологической физиологии ОГМУ), проф. В. Д. Тараненко (заведующий кафедрой физиологии животных Одесского национального университета им. И. И. Мечникова), аспирант профессора Н. В. Братусь.

На стене портрет профессора Д. С. Воронцова, учителя Ф. Н. Серкова, на шкафу — аппаратура, с которой начинались электрофизиологические исследования в Винницком и Одесском медицинском институтах.





Доцент Н. В. Община в гостях у академика Ф. Н. Серкова в Киеве (1988 год)



Академику Ф. Н. Серкову 98 лет

В 1967 г. Ф. Н. Серков был избран членом-корреспондентом, а в 1978 г. — академиком АН Украины.

За заслуги в области научной, научно-организационной и учебно-воспитательной деятельности, а также за трудовое участие в Великой Отечественной войне, Филипп Николаевич отмечен высокими правительственными наградами: в 1947 г. — медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», в 1961 г. — медалью «За трудовую доблесть», в 1976 г. — орденом «Знак почета», в 1981 и 1986 гг. — орденами Трудового Красного Знамени и многими другими наградами. В 1984 г. ему присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки УССР, в 1978 г. Ф. Н. Серкову и группе соавторов присуждена Государственная премия УССР за работу «Комплексное исследование физиологии органа слуха и вестибулярного аппарата, разработка и внедрение в медицинскую практи-

ку методов и средств диагностики и реабилитации слуховой системы человека», а в 1982 г. Ф. Н. Серкову и В. Н. Казакову присуждена премия им. А. А. Богомольца АН УССР за книгу «Нейрофизиология таламуса».

Крупный ученый с мировым именем, академик Серков — страстный любитель изобразительного искусства, собрал коллекцию картин, о которых, как и об их авторах, может долго, интересно и с увлечением рассказывать.

Филипп Николаевич Серков общителен, прост в обращении с людьми разного ранга, отзывчив и доброжелателен, большой души человек, безотказен в помощи любому, кто к нему обращается. В то же время Филипп Николаевич проявляет высокую принципиальность и в повседневной жизни, и в научно-исследовательской работе, всегда следует принципам, позаимствованным у своего учителя Д. С. Воронцова, уважение и любовь к которому ученики уже самого Филиппа

Николаевича всегда ощущали и ощущают: «Четкое обоснование задачи, точность и адекватность методов, тщательный и беспристрастный анализ полученных данных, логичность и обоснованность выводов». Этому всегда учил и продолжает учить Ф. Н. Серков своих учеников.

День рождения Учителя — 9 октября — всегда помнят многочисленные ученики Ф. Н. Серкова. Где бы они ни находились, с любовью, признательностью и уважением спешат поздравить своего Учителя и пожелать ему здоровья и еще долгих лет творческой работы. Несмотря на то, что сегодня юбиляру уже 100 лет, он так же бодр, энергичен и активен, сохранил такое же ясное критическое, четкое мышление. Мы, его ученики, всегда ощущали и ощущаем тепло его щедрого сердца.

Н. В. Община,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры
нормальной физиологии





ПАМ'ЯТИ ПЕТРА НИКОЛАЕВИЧА ЧУЕВА



19 сентября сего года ушел из жизни заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии нашего университета, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Петр Николаевич Чуев.

Из 64 лет его жизни 46 были связаны с нашим университетом. Он окончил Одесский медицинский институт им. Н. И. Пирогова в 1968 году. До 1970 года служил старшим врачом воинской части Симферополь-28. В 1970–1972 годах — анестезиолог Одесской областной клинической больницы. В 1972–1974 годах учился в специальной клинической ординатуре на кафедре анестезиологии и реаниматологии Одесского медицинского института. В 1975 году защитил кандидатскую диссертацию «Церебральная гипотермия и управляемая артериальная гипотензия при нейрохирургических вмешательствах». В 1975–1977 годах П. Н.

Чуев работал анестезиологом — ведущим специалистом при посольстве СССР в Республике Чад в госпитале г. Сар. Возвратившись из заграничной командировки, он с 1977 года работает ассистентом, затем доцентом на кафедре анестезиологии и реаниматологии ОМИ, преподает на только что созданных профессорами В. П. Стасюнасом курсах первичной специализации и повышения квалификации анестезиологов-реаниматологов. Одновременно выполняет организаторскую работу в должности заместителя декана факультета усовершенствования врачей, а с 1982 года он становится руководителем этих курсов. В 1987 году Петр Николаевич защитил докторскую диссертацию «Гипербарическая оксигенация в лечении и профилактике гнойно-септических заболеваний» и возглавил организованную им кафедру анестезиологии и реаниматологии ФУВ. В 1995 го-

ду обе кафедры анестезиологии (для обучения студентов и ФУВ) были объединены воедино, и П. Н. Чуев стал заведовать этой объединенной кафедрой.

Диапазон научных интересов Петра Николаевича был очень широкий. Прежде всего это гипотермия, методы которой активно разрабатывались им в 70-е годы совместно с лабораторией применения холода в медицине Одесского института холодильной промышленности и внедрялись в практику анестезии и интенсивной терапии, особенно в области нейрохирургии и нейротравматологии. Значительное место среди научных поисков П. Н. Чуева занимала гипербарическая оксигенация. Более чем 15-летний опыт использования ГБО в клинике послужил предпосылкой к созданию в 1993 году в Одессе одного из двух в Украине региональных центров по подготовке кадров, мето-



дического и технического обеспечения службы ГБО.

Значительное место в жизни П. Н. Чуева занимала общественная работа. Не прекращая трудовую деятельность на кафедре, он в периоды 1981–1984 и 1986–1987 годов работал заместителем декана созданного в институте факультета усовершенствования врачей. С 1987 года занимал должность проректора по лечебной работе, а в течение 1994–2002 годов — проректора по учебной работе. В 2002–2004 годах он был начальником управления здравоохранения Одесской облгосадминистрации.

П. Н. Чуев известен как автор и соавтор более 300 научных публикаций, в том числе монографий «Клиническая фармакология цефалоспоринов» (1997), «Гіпербароокситерапія»

(1999), «Очерки истории высшей медицинской школы в Одессе» (1999), «Анестезіологічне забезпечення ендоскопічних втручань» (2004), учебных пособий «Інтенсивна терапія невідкладних станів» (2000, 2006), «Французско-русского словаря неврологических терминов» (2000), «Intensive care in emergency» (2005), учебников «Интенсивная медицина» (2003), «Intensive care medicine» (2006), а также научного издания «Анестезиология в лицах» (2008), которое он успел увидеть при жизни, будучи уже очень тяжело больным.

Петр Николаевич был членом редакционных коллегий «Одеського медичного журналу» и серии книг «Бібліотека студента-медика», издаваемой в Одесском медуниверситете.

Под руководством П. Н. Чуева выполнено 6 кандидатских и 1 докторская диссертация. Он выступил инициатором и организатором проведения в Одессе ряда конференций, IV Всесоюзного съезда анестезиологов и реаниматологов (1989), а также III Национального конгресса анестезиологов Украины (2000), на котором Петр Николаевич избирался президентом конгресса.

П. Н. Чуев был заслуженным деятелем науки и техники Украины, членом правления Ассоциации анестезиологов Украины, членом Проблемной комиссии «Анестезиология и интенсивная терапия» МЗ и АМН Украины.

Светлый образ Петра Николаевича навсегда сохранится в сердцах его коллег, учеников и благодарных больных.

***Редакционный совет и редакционная коллегия
«Одеського медичного журналу»,
друзья, коллеги, ученики***





УДК 591.185.6
СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ MORFOFУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКИХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА КРЫС

Р. Е. Булык

Рассматриваются результаты исследований морфофункционального состояния нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс в условиях разной длительности светового режима. Установлено, что у животных, подвергшихся длительной экспозиции освещением, существенно нарушался суточный ритм морфофункциональной активности нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса. Большую их активность, в отличие от крыс, находящихся при обычном освещении, регистрировали в дневной период наблюдения.

Ключевые слова: супрахиазматическое ядро, морфофункциональное состояние, стресс.

УДК 615.214.22:615.212
ОБЕЗБОЛИВАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ БРОМКРИПТИНА В КОМБИНАЦИИ С НЕНАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

О. В. Макаренко

В работе проанализировано теоретическое и экспериментальное решение возможной обезболивающей терапии с применением антипаркинсонического средства из группы агонистов дофаминовых рецепторов (бромкриптин) в комбинации с распространенными ненаркотическими анальгетиками (диклофенак, нимесулид, целекоксиб, рофикоксиб, парацетамол и метамизол). Установлено, что бромкриптин и его комбинации с анальгетиками способны влиять на формирование центрального и периферического компонента ноцицептивного ответа у интактных животных.

Ключевые слова: обезболивание, паркинсонический синдром, бромкриптин и анальгетики.

УДК 612.349.8.014.481:612.67
ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО R-ОБЛУЧЕНИЯ НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Е. Н. Горбань, Н. В. Осипов, Н. В. Топольникова

Через 2 сут после однократного R-облучения у взрослых крыс, в отличие от старых, наблюдалось достоверное повышение уровня инсулина в плазме крови по сравнению с контролем. Уровень глюкозы в крови взрослых и старых облученных крыс не отличался от уровня в контроле. Через 3 сут после R-облучения индекс HOMA достоверно повышался, а индекс Matsuda снижался у взрослых и старых крыс, что свидетельствует о повышении инсулинорезистентности. Через 30 сут после R-облучения установлено повышение уровня гликозилированного гемоглобина в крови взрослых крыс по сравнению с контролем.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, инсулин, ионизирующее излучение, старение, глюкоза.

УДК 616.31-002.3-001.4-085.03.1
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕМО- И ПРОТЕИНОГРАММ ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛИРУЕМЫМИ АСЕПТИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОМНЫМИ РАНАМИ И ЛЕЧЕНИЕМ ИХ МАЗЕВОЙ ФОРМОЙ КОМПОЗИЦИОННОЙ СМЕСИ ПРОИЗВОДНЫХ γ -КРОТОНОЛАКТОНА И ZN-КАРНОЗИНА

Р. З. Огоновский

На основе проведенных экспериментальных исследований установлено, что 2%-я мазевая форма композиционной смеси производных γ -кроднолактона и Zn-карнозина имеет выраженные противовоспалительные, мембранопротекторные свойства и может быть применена при лечении ран мягких тканей.

Ключевые слова: рана, антисептик, γ -кроднолактон, Zn-карнозин.

УДК 616.24-056.3-084.5
НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ В КРОВИ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ АЛЬВЕОЛИТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

О. А. Ковалишин, В. И. Кресюн, М. С. Регада

В работе показано, что на 34-е и 44-е сутки экспериментального аллергического альвеолита (ЭАА) наблюдается возрастание продуктов перекисидного окисления липидов в крови (ПОЛ) и активность ферментов антиоксидантной системы (АОС). На 14-е и 24-е сутки заболевания содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида находится на уровне контрольных показателей. Применение тиотриазолина имеет корригирующее влияние на процессы ПОЛ и активность АОС при ЭАА.

Ключевые слова: аллергический альвеолит, прооксидантная и антиоксидантная системы.

УДК 616-003.96:616.329-002.2
АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Л. А. Пономаренко, Е. А. Лихолат, А. А. Пономаренко

Изучены адаптационные особенности организма крыс при развитии оксидативного стресса при экспериментальном эрозивно-язвенном поражении гастродуоденальной зоны. Выявлена глубокая депрессия антиперекисных систем в ткани печени и головного мозга крыс в отдаленный период после прекращения действия патогенных факторов на фоне тканеспецифичных дискретных изменений показателей свободнорадикальных процессов и активности антиоксидантных ферментов.

Ключевые слова: оксидативный стресс, адаптация, гастродуоденальная зона, эрозивно-язвенные поражения.

УДК 616.311.2-002:616.314-002:612.014.46
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ ЦИТРУСОВЫХ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС В ПАРОДОНТЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ

А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. П. Дзулит

В десне крыс при моделировании перекисного пародонтита установили повышение уровня маркеров воспаления: концентрации малонового диальдегида, общей протеолитической активности, активности кислой фосфатазы и содержания растворимых белков. Полоскания полости рта крыс экстрактами из корочек цитрусовых (апельсин, мандарин, грейпфрут) приводило к полной нормализации уровня маркеров воспаления, кроме содержания растворимых белков.

Ключевые слова: пародонтит, перекиси, маркеры воспаления, экстракты цитрусовых.

УДК 616.329-002-018
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ ИМПЛАНТАТОВ В ЛЕЧЕНИИ СМОДЕЛИРОВАННЫХ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

И. В. Шкварковский

В экспериментальном исследовании, проведенном на 70 животных с воспроизведенной моделью грыж пищевода от отверстия диафрагмы, изучены процессы регенерации тканей диафрагмы при условии экспериментального применения разработанного способа пластики проленовым имплантатом (Декларационный патент Украины № 17368). Патогистологическое исследование биоптатов, полученных в разные сроки послеоперационного периода, доказало эффективность предложенного метода.

Ключевые слова: грыжа диафрагмы, полимерный имплантат.





UDC 615.214.22:615.212
ANAESTHETIC ACTIVITY OF BROMOCRYPTINE IN COMBINATION WITH NONNARCOTIC ANALGESICS

O. V. Makarenko

In the work the theoretical and experimental solution of possible anti-Parkinson's disease anaesthetic therapy was analysed from the group of dopamin's receptors agonists (Bromocryptine) in combination with widespread nonnarcotic analgesics (sodium-diclophenak, nimesulide, celecoxibe, rofecoxibe, paracetamol and methamizol). It was established that Bromocryptine and its combinations with analgesics are able to influence the forming of central and peripheral component of nociceptive response in intacting animals.

Key words: anaesthetizing, Parkinsonian syndrome, Bromocryptine and analgesics.

UDC 591.185.6
STRESS-INDUCED CHANGES OF THE MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF NEURONS OF THE RATS HYPOTHALAMUS' SUPRACHIASMATIC NUCLEI

R. Ye. Bulyk

The paper deals with the results of studies of the morphofunctional condition of neurons of the rats hypothalamus' suprachiasmatic nuclei (SCN) under conditions of diverse duration of the photoperiod. It has been established that the diurnal rhythm of the morphofunctional activity of neurons of the hypothalamic SCN subjected to a prolonged exposure to light was essentially violated. Their higher activity, in contrast to rats exposed to ordinary lighting, was registered during the day light observation.

Key words: suprachiasmatic nuclei, morphofunctional condition, stress.

UDC 616.31-002.3-001.4-085.03.1
COMPARATIVE ANALYSIS OF HEMO- AND PROTEINOGRAMMES IN ANIMALS WITH SIMULATED ASEPTIC DERMATOMICAL WOUNDS AND TREATMENT BY THE OINTMENT FORM OF COMPOSITION MIXTURE OF γ -CROTONOLAKTON AND ZN-CARNOZINE DERIVATIVES

R. Z. Ogonovsky

According to conducted experimental researches it was established that a 2% ointment form of composition mixture of γ -crotonolactone and Zn-carnosine derivatives has promoted anti-inflammatory, membrane protective properties and can be applied at treatment of wounds of soft tissues.

Key words: wound, antiseptic, γ -crotonolactone, Zn-carnosine.

UDC 612.349.8.014.481:612.67
INFLUENCE OF SINGLE X-RAY IRRADIATION ON INSULINE RESISTANCE OF RATS OF DIFFERENT AGE

Ye. M. Gorban, M. V. Osipov, N. V. Topolnikova

A real increase of insulin level in plasma as compared with control was noticed 2 days after single X-ray irradiation in adult rats in contrast to old ones. Glucose level in plasma was the same in irradiated adult and old rats, as compared with control. In 3 days after X-ray irradiation insuline resistance increased (index HOMA increased, index Matsuda decreased). Since 30 days after X-ray irradiation glycated hemoglobin level in plasma increased in adult rats as compared with control.

Key words: insuline resistance, insulin, X-ray irradiation, aging, glucose

UDC 616-003.96:616.329-002.2
ADAPTATION RESOURCES OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEMS OF THE RATS WITH EROSIVE-ULCER PATHOLOGY IN GASTRODUODENAL ZONE

L. A. Ponomarenko, O. A. Lykholat, O. A. Ponomarenko

The adaptation mechanisms of prooxidant-antioxidant systems in the rat's tissues with erosive-ulcer pathology in gastroduodenal zone were investigated. The deep depression of antiperoxidation system of the rats' brain and liver in long term period after stoppage of pathogenic factors influence at the background of tissue-specific discrete changes of free radical processes and antioxidant enzymes indexes was detected.

Key words: oxidative stress, adaptation, gastroduodenal zone, erosive-ulcer pathology.

UDC 616.24-056.3-084.5
THE DISTURBANCE OF FUNCTIONAL CONDITION OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN GUINEA PIGS BLOOD, IN EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND THEIR CORRECTION BY TIOTRIASOLIN

O. A. Kovalyshyn, V. Y. Kresyun, M. S. Regeda

The work demonstrates that on the 34-th and 44-th days of experimental allergic alveolitis (EAA) the growth of peroxide lipid oxidation products (PLO) in the blood and antioxidant system (AOS) ferments activity are observed. Before — on the 14-th to 24-th days of the disease — the content of dien conjugates (DC) and the malonic dialdehyde (MD) was on the level of control indexes. The application of Tiotriasolin renders correating influence on PLO processes and AOS activity in EAA.

Key words: allergic alveolitis, prooxidant and antioxidant systems.

UDC 616.329-002-018
EXPERIMENTAL USE OF POLIMERIC IMPLANTS IN THE TREATMENT OF SIMULATED HERNIAS OF THE ESOPHAGEAL OPENING

I. V. Shkvarkovsky

The course of the diaphragm tissue regeneration processes has been studied by means of an experimental research carried out on 70 animals with a recreated model of hernias of the esophageal opening (HEO) under conditions of using of an elaborated method of HEO repair with a prolene implant (Patent of Ukraine N 17368). A pathohistological study of the biopsy materials obtained at different stages of the postoperative period proved the efficacy of the proposed technique.

Key words: diaphragmatic hernia, polimeric implant.

UDC 616.311.2-002:616.314-002:612.014.46
THE INFLUENCE OF CITRUS EXTRACTS ON THE INFLAMMATORY PROCESS IN PERIODONTIUM AT THE EXPERIMENTAL PERIODONTITIS

A. P. Levytsky, O. A. Makarenko, I. P. Dvulit

At the gum of rats at the simulation of peroxide periodontitis the increase of the level of inflammation markers were found: the concentration of malonic dialdehyde, the general proteolytic activity, the activity of acid phosphatase and the contents of soluble proteins (SP). The rinsing of rats' oral cavity with the extracts of the citrus peels (orange, mandarin, grapefruit) resulted in the complete normalization of the level of markers of inflammation, except the contents of SP.

Key words: periodontitis, peroxides, inflammation markers, citrus extracts.



УДК 616-002.5-079.4:577.21:615.015.8
ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА
В. И. Кресюн, К. О. Антоненко
Целью исследования было получить генетические профили микобактерий путем определения шести локусов VNTR (MIRU10, MIRU26, MIRU31, MIRU39, MIRU40, ETR A) и определить особенности генотипа медикаментозно-резистентных штаммов микобактерий у больных туберкулезом.
Локусы MIRU10, MIRU26, MIRU40 и ETR A выявили высокий полиморфизм в группе *non-Beijing*, локусы MIRU26 и MIRU31 — в семействе *Beijing*. Среди изолятов семейства *Beijing* преобладали такие кластеры, как 355335, 355344, 355345, 356335, 356344, 375334, 375344, 385345, 385334. Кластеры 355335, 375334 и 385334 имели высокий уровень мультирезистентности и мутаций в генах *katG* и *rpoB*. Среди изолятов из группы *non-Beijing* самым распространенным кластером был 452242, который характеризовался высоким уровнем мультирезистентности и высокой частотой одновременных мутаций в генах *katG* и *rpoB*.
Ключевые слова: туберкулез, VNTR, *Beijing*, резистентность.

УДК 613:614.87(477.74)
ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КОМПЛЕКСА ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ
Л. И. Засыпка
В условиях лабораторного эксперимента подтверждено негативное влияние на репродуктивную систему комбинации факторов окружающей среды (нитраты, фториды и радон). На уровне природных концентраций эти факторы вызывали гонадотоксический эффект. При этом характер патоморфологических изменений зависел от дозы, срока и условий влияния фактора. При сочетанном воздействии факторов биологический эффект превышал эффект от изолированного воздействия на организм лабораторных животных отдельных факторов.
Ключевые слова: репродуктивное здоровье, экспериментальное исследование, нитраты, фториды, радон.

УДК 616-092.4:546.3:616.185.4
ЭНЕРГОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА КВЕРЦЕТИНА НА ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Ф. И. Костев, Р. В. Савчук
Нарушение уродинамики нижних мочевых путей сопровождают многие заболевания, и не только урологические, что может влиять на течение патологического процесса и исход лечебных мероприятий. Согласно последним данным о патобиохимических механизмах развития гиперактивного мочевого пузыря, одним из пусковых факторов служит гипоксия детрузора. Применение препарата кверцетина у животных с экспериментальным гиперактивным мочевым пузырем проявляет выраженный антигипоксический и антиоксидантный эффект, значительно нормализует биоэнергетические процессы в ткани детрузора.
Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, гипоксия, биоэнергетика, кверцетин.

УДК 612.171.7-053.2:616-073.43:681.586.48
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АТРЕЗИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ
В. М. Бешляга, Р. И. Лекан
Целью данной работы было определение возможности эхокардиографии (ЭхоКГ) в диагностике 26 больных атрезией легочной артерии (АЛА) с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) для оценки анатомии, гемодинамики порока и принятия решения тактики хирургического лечения. С помощью двухмерной ЭхоКГ проводили непрерывноволновую доплероэхокардиографию и цветное доплеровское картирование выходного тракта правого желудочка и всех видимых участков легочной артерии. Это информативный метод для диагностики АЛА-ДМЖП и определения ее типа, достаточный для выбора неотложного хирургического вмешательства у новорожденных с открытым артериальным протоком.
Ключевые слова: врожденный порок сердца, атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки, эхокардиография, диагностика.

УДК 616.61-036.12-02:616.24-002.5
ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
А. И. Гоженко, О. П. Горобец, Л. В. Клеменко, А. К. Лобанов
Установлено, что наличие мочевого синдрома служит частым проявлением туберкулеза легких. Вовлечение почек в патологический процесс при туберкулезе легких зависит также от тяжести и длительности заболевания, причем эффективность терапии туберкулеза легких не сопровождается нормализацией функционального состояния почек — мочевого синдром выявляется даже чаще, чем до лечения. Следовательно, применение туберкулостатиков увеличивает степень выраженности мочевого синдрома или его появление у больных. При наличии мочевого синдрома более 3 мес. следует уточнить диагноз хронической почечной болезни и необходимость применения нефротропной терапии.
Ключевые слова: хроническая болезнь почек, мочевого синдром, туберкулез легких, туберкулостатики.

УДК 616.329-009.12-072.1
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА
В. В. Грубник, В. В. Ильяхенко, А. В. Малиновский, О. В. Медведев
При диаметре грыжевого дефекта от 5 до 8 см наиболее оптимальный способ пластика пищевода отверстия диафрагмы — фиксация трансплантата в комбинации с крурорафией. Если диаметр грыжевого дефекта превышает 8 см, то наиболее эффективный способ — ненатяжная пластика пищевода отверстия диафрагмы с фиксацией краев трансплантата к ножкам диафрагмы без крурорафии. При ахалазии пищевода, ассоциированной с грыжей пищевода отверстия диафрагмы, лапароскопическая кардиомиотомия должна дополняться фундопликацией для профилактики рефлюкса. В других случаях фундопликация не показана.
Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ахалазия пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, пластика пищевода отверстия диафрагмы, лапароскопическая кардиомиотомия, фундопликация.

УДК 616-005.3:616.12-008.300
ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЯХ
О. А. Гунаева-Кручина
Амбулаторно наблюдали 35 больных ИБС без перенесенных инвазивных вмешательств на коронарных артериях. Все пациенты по выявленным нарушениям липидного обмена были разделены на две группы: группа 1 — 2А тип дислипидемии — включала 20 пациентов, группа 2 — 2В тип дислипидемии — 15 пациентов. Все пациенты в анамнезе перенесли инфаркт миокарда, 20 из них проведена коронарография и выявлено поражение более двух коронарных артерий. Все пациенты на протяжении наблюдения получали аторвастатин в дозе 10 мг на ночь. Результаты показали оптимизацию клинического состояния пациентов в виде уменьшения функционального класса стенокардии и функционального класса больных с сердечной недостаточностью.
Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аторвастатин.

УДК 616.12-008.331.1:616.12-07
ГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ТИП ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ
А. Ю. Егорова, Н. И. Яблучанский
Изучено частотное распределение гипертонической ортостатической реакции по изменениям систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления во время перехода из клиностаза в ортостаз у здоровых добровольцев. В амбулаторных условиях обследовано 218 здоровых добровольцев (93 мужчины и 125 женщин) в возрасте (20,8±2,1) лет.
При переходе из клиностаза в ортостаз у 53,7 % добровольцев отмечалось повышение САД, у 2,7 % — САД не изменялось и у 43,6 % — отмечалось снижение САД; у 82,1 % добровольцев отмечалось повышение ДАД, у 3,7 % добровольцев ДАД не изменялось и у 14,2 % — отмечалось снижение ДАД.
Ключевые слова: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, ортостатические реакции.



UDC 616.61-036.12-02:616.24-002.5
FORMING OF CHRONIC RENAL DISEASE FOR PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

A. I. Gozhenko, O. P. Gorobets, L. V. Klemenko, O. K. Lobanov
It is established that presence of urinary syndrome is the frequent display of tuberculosis. Kidneys involving into the pathological process in tuberculosis depends also on severity and duration of the disease, thus efficiency of therapy of tuberculosis is not accompanied with normalization of the renal function — the urinary syndrome is revealed even more frequently than before treatment. Application of tuberculostatics promotes the severity of the urinary syndrome or its appearance. With the urinary syndrome course duration for more than 3 months one should clarify diagnosis of CRD and necessity in therapy.

Key words: chronic renal disease, urinary syndrome, tuberculostatics, tuberculostatics.

UDC 616-002.5-079.4:577.21:615.015.8
VALUE OF *M. TUBERCULOSIS* GENOTYPING

V. Y. Kresyun, K. O. Antonenko

The aim of present study was to obtain genetic profiles of Mycobacterium through detection of six VNTR-loci and determine the peculiarity of the genotype of drug-resistant strains.

Loci MIRU10, MIRU26, MIRU40 i ETR A have exhibited high polymorphism in group *non-Beijing*, while loci MIRU26 and MIRU31 — in *Beijing* family. Among *Beijing* family isolates there were such clusters as 355335, 355344, 355345, 356335, 356344, 375334, 375344, 385345, 385334. Clusters 355335, 375334 and 385334 have had high level of multi-resistance and mutations in *katG* and *rpoB* genes. The most spreading cluster among *non-Beijing* isolates was 452242, that have had high level of multi-resistance and mutations in *katG* and *rpoB* genes.

Key words: tuberculosis, VNTR, *Beijing*, resistance.

UDC 616.329-009.12-072.1
LAPAROSCOPIC SURGERY OF ESOPHAGO-GASTRIC JUNCTION

V. V. Grubnik, V. V. Ilyashenko, A. V. Malynovsky, O. V. Medvedyev

The optimal method of repair of hiatal hernia of 5–8 cm is combined mesh alloplasty and cruroraphy. The best method of repair of hiatal hernia more than 8 cm is tension-free mesh alloplasty. Adding an antireflux procedure is necessary in patients with esophageal achalasia associated with hiatal hernia. No antireflux procedure is advisable in remaining patients for prevention of recurrence and reduction of surgery time.

Key words: gastroesophageal reflux disease, esophageal achalasia, hiatal hernia, mesh alloplasty, fundoplication, laparoscopic cardiomyotomy.

UDC 613:614.87(477.74)
INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION

L. G. Zasyпка

The negative influence of environmental factors (nitrates, fluorides and radon) was proved under conditions of laboratory experiment. These factors caused the gonadotoxic effect at the level of natural background concentrations. The pattern of the pathomorphological changes was dependent on the dose, exposure and its conditions. When the factors influenced in the combination, the biological effect on the laboratory animals was higher than for isolated exposure.

Key words: reproductive health, experimental study, nitrates, fluorides, radon.

UDC 616-005.3:616.12-008.300
THE INFLUENCE OF ATORVASTATIN ON THE CLINICAL COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENTS WITHOUT SURGICAL INTERVENTION ON CORONARY ARTERIES

O. O. Gunayeva-Kruchina

35 out-patients suffering from IHD without surgical intervention on the coronary arteries were investigated. According to the lipid metabolism abnormalities the patients were divided into two groups: group 1 — 2A type of dislipidemia — 20 patients, group 2 — 2B type of dislipidemia — 15 patients. All patients had myocardial infarction in the anamnesis, in 20 patients from 35 coronarography was done, founding 2 or more large coronary arteries affected. On the moment of inclusion into the investigation all patients were obtaining atorvastatin in a dose of 10 mg before sleep during the whole observation period. The results showed the optimization of patients' clinical condition that revealed in decreasing of stenocardia FC, and HF FC in two groups of patients.

Key words: ischemic heart disease, atorvastatin.

UDC 616-092.4:546.3:616.185.4
ENERGOTROPIC EFFECT OF THE QUERCETINE PREPARATION AT OVERACTIVE BLADDER IN EXPERIMENT

F. I. Kostyev, R. Y. Savchuk

Many diseases are followed by infringement of lower urinary tract urodynamics and not only of urological nature which in its turn can effect the course of pathological process and result of medical measures. According to the latest data on pathological biologically chemical mechanisms of overactive urine bladder development one of the starting factors is the detrusor hypoxo. Application of the quercetine preparation in animals with experimental overactive bladder manifests strongly marked antihypoxical and antioxidant effect significantly normalizing biologically energetic processes in the detrusor tissues.

Key words: overactive urine bladder, hypoxo, bioenergetic, quercetine.

UDC 616.12-008.331.1:616.12-07
HYPERTONIC TYPE OF SYSTOLIC AND DIASTOLIC BLOOD PRESSURE ORTHOSTATIC REACTION IN HEALTHY VOLUNTEERS

A. Yu. Yegorova, M. I. Yabluchansky

Hypertonic orthostatic reaction (OR) subdivision frequencies based on systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) changes in healthy volunteers during the tilt test was studied. 218 healthy volunteers (93 males and 125 females), with average age (20.8±2.1) years, were investigated in the outpatient conditions.

During the tilt test in 53.7 % of volunteers SBP elevated, in 2.7 % — SBP did not change and in 43.6 % — SBP dropped; in 82.1 % of volunteers DBP elevated, in 3.7 % — DBP did not change and in 14.2 % — DBP dropped.

Key words: systolic blood pressure, diastolic blood pressure, orthostatic reactions.

UDC 612.171.7-053.2:616-073.43:681.586.48
ECHOCARDIOGRAPHIC DIAGNOSTICS OF PULMONARY ATRESIA WITH VENTRICULAR SEPTAL DEFECT

V. M. Beshlyaga, R. Y. Lekan

The purpose of our study was to determine the reliability of echocardiography (ECHO) in the diagnosis of 26 patients with pulmonary atresia (PA) with ventricular septal defects (VSD) for estimation of anatomy and degree of hemodynamics disturbances of this anomaly for determination of indications to operative treatment. We performed two-dimensional ECHO, continuous wave Doppler examination and color Doppler mapping of the right ventricle outflow tract and all visible structures of the pulmonary artery. ECHO is the informative method for preoperative diagnostics of PAA with VSD and determination its type. On the basis of ECHO we determined indications to urgent surgical intervention in newborns with PAA type «A», when patients have truncus and branches of pulmonary artery and lungs supply with blood only through PDA (patent ductus arteriosus).

Key words: congenital heart disease, pulmonary atresia with ventricular septal defect, echocardiography, diagnosis.



УДК 618.36:616-006.36-055.26
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» У БЕРЕМЕННЫХ С МИОМОЙ МАТКИ
О. Л. Карякина
Цель исследования — изучение маточно-плацентарно-плодового кровообращения у беременных с миомой матки и после проведенной консервативной миомэктомии, а также оценка этих показателей на фоне лечебно-профилактических мероприятий. У беременных с миомой регистрируются гемодинамические нарушения в системе «мать-плацента-плод», интенсивность которых увеличивается пропорционально сроку гестации.
Нарушение кровообращения в системе «мать-плацента-плод» обнаруживаются уже в сроке 20–24 нед беременности, что позволяет рекомендовать проведение УЗИ с доплерометрией беременным с миомой матки в этот срок.
Ключевые слова: беременность, плацентарная дисфункция, доплерометрия.

УДК 616.24-008.4-053.31
СОСТОЯНИЕ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
Ю. Б. Яценко, А. Г. Буряк
У 45 новорожденных с дыхательной недостаточностью исследована активация процессов липопероксидации, нитроксигемации и антиоксидантной защиты на уровне аэрогематического барьера. Показано, что при паренхиматозной дыхательной недостаточности в легочных экспиратах повышаются уровни малонового диальдегида и метаболитов оксида азота, что можно использовать для диагностики дыхательных расстройств легочного происхождения.
Ключевые слова: пероксидное окисление липидов, дыхательная недостаточность, конденсат выдыхаемого воздуха, антиоксидантная защита, новорожденные.

УДК 616.248-053.2-097:577.1
ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ
С. И. Прунчак, И. Ф. Прунчак
На основании комплексного исследования 117 детей, больных бронхиальной астмой, было отмечено, что использование ингаляционных глюкокортикостероидов оказалось наиболее эффективным у пациентов с быстрым типом ацетилирования и характеризовалось такими показателями эффективности лечения, как снижение атрибутивного риска на 11,0 % и относительного риска повторных госпитализаций на 25,0 % (95 % ДИ: 9,8–36,7) при минимальном количестве больных, которым необходимо провести лечение для получения положительного результата, — 9,0 (95 % ДИ: 2,1–16,4).
Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, тип ацетилирования, глюкокортикостероиды.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36
АПРОБИРОВАНИЕ НОВЫХ МЕТОДОВ ВНЕМОДЕЛЬНОГО АНАЛИЗА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
В. В. Годован, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский, В. И. Кресюн
Представлены результаты разработки новых методов внемоделльного анализа фармакокинетических параметров распределения и выведения лекарственных веществ из организма экспериментальных животных, дана оценка их эффективности. На основе анализа фармакокинетического профиля производных оксизетилидендифосфонатогерманатов показано, что предложенные методы не только позволяют более точно и достоверно оценить процессы распределения и выведения биологически активных соединений, но и вычислить те параметры, которые не возможно рассчитать при использовании существующих традиционных методов. Тем самым расширяются возможности фармакокинетических исследований и, что немаловажно, их себестоимость.
Ключевые слова: оксизетилидендифосфонатогерманаты, животные, распределение, выведение, внемоделльный анализ.

УДК 616.314-089.28
ВЛИЯНИЕ ЗУБНОГО ЭЛИКСИРА «ЛИЗМУКОИДА» И ГЕЛЯ «ШАЛФЕЙНОГО» НА СТЕПЕНЬ ДИСБАКТЕРИОЗА И АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНЫЙ ИНДЕКС ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПЕРЕПРОТЕЗИРОВАНИИ ЦЕЛЬНОЛИТЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ
М. В. Розуменко
Работа посвящена актуальной проблеме — профилактике и лечению осложнений, вызванных наиболее распространенным на сегодняшний день видом протезирования — цельнолитыми комбинированными несъемными конструкциями.
Автором была изучена степень дисбактериоза и антиоксидантно-прооксидантный индекс полости рта при различных методах устранения травматических локальных стоматитов, вызванных длительным использованием цельнолитыми мостовидными протезами.
Ключевые слова: дисбактериоз, цельнолитой комбинированный мостовидный протез, стоматит, гель «Шалфейный», «Лизмукоид».

УДК 578.827.1
ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
В. Г. Дубинина, Н. Г. Кузева
Рассмотрена проблема взаимосвязи вируса папилломы человека (ВПЧ) и рака шейки матки (РШМ). Сегодня ВПЧ — это ведущая причина развития предопухоловой патологии и РШМ. Изложены основные аспекты эпидемиологии папилломавирусной инфекции, ВПЧ-ассоциированных заболеваний, проведен сравнительный анализ современных методов диагностики и профилактики ВПЧ.
Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, эпидемиология, кольпоскопия, цитология.

УДК 616.34-002.1-053.2/5
ОСОБЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (ПО ДАННЫМ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО И ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)
Ю. П. Харченко, И. В. Юрченко, С. В. Кашинцев, С. Я. Лаврюкова, Л. С. Котлик, Н. П. Исакова
Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 869 детей, госпитализированных с острым гастроэнтеритом. У 303 (34,9 %) детей методом иммуноферментного анализа выявлен антиген ротавируса. Изучена частота и особенности клинического течения ротавирусной инфекции у детей.
Ключевые слова: острый гастроэнтерит, дети, ротавирусная инфекция.



UDC 616.24-008.4-053.31

THE STATE OF LIPID PEROXIDE OXIDATION AND THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN NEWBORNS SUFFERING FROM SEVERE RESPIRATORY FAILURE

Yu. B. Yashchenko, O. G. Buriak

45 newborns suffering from respiratory failure were examined for the activation of the processes of lipoperoxidation, nitroxigenation and antioxidant defense on the level of arohematic barrier. It was found that in case of parenchymal respiratory failure the levels of nitrogen oxide increased in the lung expirates, which can be used to diagnose respiratory disorders of pulmonary origin.

Key words: lipid peroxide oxidation, respiratory failure, air expiratory condensate, antioxidant defense, newborns.

UDC 618.36:616-006.36-055.26

HEMODYNAMICS IN THE SYSTEM "MOTHER-PLACENTA-FETUS" IN PREGNANT WOMEN WITH UTERINE MYOMA

O. L. Karyakina

The study was aimed to learn the uterine-placental-fetal blood circulation in the gravida with myoma uteri and after the conservative myomectomy and to evaluate the indices at the background of curative and preventive measures. Pregnant women with leiomyoma have hemodynamic disorders in the system "mother-placenta-fetus" which intensity is increased proportionally to the term of gestation. These disorders were registered since 20–24 weeks of pregnancy. Thus ultrasonic examination with dopplerometry should be recommended in those gestation terms.

Key words: pregnancy, myoma uteri, placental insufficiency, dopplerometry.

UDC 547.419.5:577.164.15:616.36

APPROBATION OF NEW METHODS OF OUT-MODEL ANALYSIS OF PHARMACOKINETIC TYPE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

V. V. Godovan, O. V. Zhuk, V. G. Zinkovsky, V. Y. Kresyun

The results of development of new methods of out-model analysis of pharmacokinetic parameters of distributing and elimination of medicinal matters from the organism of experimental animals are represented in the article; estimation of their efficiency is given. It is shown on the basis of analysis of pharmacokinetic type of oxyethylidendiphosphonategermanates derivatives that the offered methods allow not only to estimate the processes of distributing and elimination of biologically active compounds more precisely and truthfully but also to calculate those parameters, which is not possible with the usage of available traditional methods. It promotes to improvement of pharmacokinetics researches and their cost price.

Key words: oxyethylidendiphosphonategermanates, animals, distribution, elimination, out-model analysis.

UDC 616.248-053.2-097:577.1

WAYS OF OPTIMAZATION OF BASIC ANTI-INFLAMMATORY THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH DIFFERENT TYPES OF ACETYLATION

S. I. Prunchak, I. F. Prunchak

On the basis of a complex examination of 117 children suffering from bronchial asthma it was found out that the use of glucocorticosteroids inhalation turned out to be the most effective in patients with the rapid type of acetylation and was characterized by such indices of treatment efficacy as a decrease of an attributive risk by 11.0% and a relative risk of repeated hospitalizations by 25.0% (95% CI:9.8–36.7) with a minimum number of patients who had to be treated in order to obtain a positive result — 9.0 (95% CI:2.1–16.4).

Key words: children, bronchial asthma, acetylation type, glucocorticosteroids.

UDC 578.827.1

PAPPILOMA VIRUS INFECTION: A CONTEMPORARY ASPECT OF THE PROBLEM

V. G. Dubinina, N. G. Kuzyeva

The article concerns the problem of interrelation of the human papilloma virus (HPV) and cervical cancer (CC). HPV is now a leading course of the pretumour pathology and CC. The article presents the basic aspects of papilloma virus infection epidemiology, HPV-associated diseases. A comparative analysis of modern methods of HPV diagnosis and prevention was carried out.

Key words: human papilloma virus, papilloma virus infection, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, epidemiology, colposcopy, cytology.

UDC 616.314-089.28

INFLUENCE OF "LIZOMUKOID" AND SAGE GEL ON THE LEVEL OF DYSBACTERIOSIS AND API-INDEX OF ORAL CAVITY AMONG PATIENTS DURING REPROSTHESIS WITH WHOLE PIECE DENTAL PROSTHESIS

M. V. Rozumenko

Work is dedicated to a topical problem — precautions and treatment of complications that appeared after using the most widespread method of prosthesis for today — one-piece combined nonremovable prosthesis.

The author has studied the level of dysbacteriosis and API-index in the oral cavity during different removal methods of local traumatic stomatitis that were produced by long-term usage of one-piece bridge prosthesis.

Key words: dysbacteriosis, one-piece combined dental bridge, stomatitis, sage gel, "Lizomukoid".

UDC 616.34-002.1-053.2/5

SPECIAL CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE ROTAVIRAL INFECTION IN CHILDREN (CLINICAL, EPIDEMIOLOGIC AND LABORATORY FACTS)

Yu. P. Kharchenko, I. V. Yurchenko, S. V. Kashintsev, S. Ya. Lavryukova, L. S. Kotlik, N. P. Isakova

Clinical-epidemiologic investigation was implemented in 869 children hospitalized with acute gastroenteritis. The antigen of rotavirus was evaluated in 303 (34,9 %) children by the immune enzyme method. The frequency and clinical characteristics of the Rotaviral infection was studied in children.

Key words: acute gastroenteritis, children, rotaviral infection.



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, чий 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.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 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 загальною 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 друківаних літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

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 друківаних матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word for Windows;

— 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



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (104) 2007



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (107) 2008

Одеський обласний клінічний лікарні — 60 років



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (106) 2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (108) 2008



2009

Січень

Лютий

Березень

Пн	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30
Вт	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Ср	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25
Чт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26
Пт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27
Сб	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Нд	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29

Квітень

Травень

Червень

Пн	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Вт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Ср	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Чт	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Пт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Сб	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Нд	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28

Липень

Серпень

Вересень

Пн	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Вт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Ср	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Чт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Пт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Сб	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Нд	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27

Жовтень

Листопад

Грудень

Пн	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Вт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Ср	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Чт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Пт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Сб	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Нд	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**