

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (111) 2009



# 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, В. С. Бітенський, 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. Трохимчук, 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 (Німеччина), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), Марія Паола Ландіні (Італія), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), С. Б. Середенін (Москва), С. Трахтенберг (США), М. Цегельський (США)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (111) 2009

## 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:  
Одеса. Площа 10 Квітня

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 25.02.2009.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 300. Зам. 1223.

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

СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ МОНО- ТА БІС-ПОХІДНИХ УРАЦИЛІВ ІЗ ПОТЕНЦІЙНОЮ ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ Ю. І. Губський, О. В. Вельчинська, Н. І. Шарикіна, В. В. Вільчинська .....	4
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР Л. В. Венгер, В. А. Ульянов .....	8
АНТИЕКСУДАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ $\gamma$ -КРОТОНОЛАКТОНУ І Zn-КАРНОЗИНУ Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регада, І. П. Патерега, О. Л. Тішин .....	11
НАГРОМАДЖЕННЯ В ОРГАНАХ І ТКАНИННИХ МАКРОФАГАХ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ ПРИ ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ ВВЕДЕННІ МИШАМ О. В. Паршиков, <u>О. В. Стефанов</u> .....	15
ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ GA-40 НА ПЕРЕБІГ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович, М. Д. Перепелюк .....	19
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ДЕЯКИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ У ПРИСУТНОСТІ ЖОВЧІ НА ГІДРОЛІЗ І ТРАНСПОРТ ГЛІЦИЛ-ГЛІЦИНУ В ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН О. В. Сторчило .....	22
СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПОРТА ЭНДОГЕННЫХ НИТРИТОВ И НИТРАТОВ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ КРЫСАМ ТИРОКСИНА И КАПТОПРИЛА А. В. Скрипниченко .....	26
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ У СИСТЕМІ «ПАРАЗИТ — ХАЗЯЇН» ПРИ ІНФІКУВАННІ <i>M. TUBERCULOSIS</i> РОДИНИ BEIJING М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, Н. А. Левицька .....	33



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2009





ДОВГОТРИВАЛІ РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ АМЛОДИПІНОМ І ЙОГО КОМБІНАЦІЯМИ З ГІДРОХЛОРТІАЗИДОМ, ПЕРИНДОПРИЛОМ І КАРВЕДИЛОЛОМ Л. В. Ануфрієва, М. І. Яблучанський .....	37
АНТИПИРЕТИКИ В ТЕРАПІЇ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАБОЛЕВАНЬ У ДІТЕЙ Н. Л. Аряев, А. А. Старикова .....	42
МОЖЛИВОСТІ ВІДЕОТОРАКОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ І ПЛЕВРИ В. В. Байдан, В. А. Мартинюк, П. П. Шипулін, В. І. Байдан, В. Є. Севергін, О. М. Козяр, С. Д. Поляк, В. В. Шевченко, О. О. Кирилук .....	45
СТАН ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ В УМОВАХ НЕЙТРОФІЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГОСТРИМ УШКОДЖЕННЯМ ЛЕГЕНІВ Л. О. Безруков, Ю. Б. Яценко, О. Г. Буряк .....	48
СТАН РЕГУЛЯТОРНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ПАЦІЄНТОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПОМІРНУ, ВЕЛИКУ І МАСИВНУ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНУ КРОВОВТРАТУ ГЕНІТАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ, ЗАЛЕЖНО ВІД СПОСОБІВ ВІДШКОДУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ОБ'ЄМУ ЦИРКУЛЮЮЧОЇ КРОВІ І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Р. С. Вастьянов .....	50
ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗНЫХ УСЛОВИЙ ЕГО ОРГАНИЗАЦИИ С. Г. Донич .....	54
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОТОМІКОЗ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РОЗЧИНУ ОКТЕНІСЕПТУ Ф. Д. Євчев, В. В. Гаєвський .....	59
ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ С. Ю. Єгорова, В. Є. Кудрявцева, Л. В. Тропко .....	61
ЧАСТОТА ВРОДЖЕНОГО ГІПОТИРЕОЗУ В ЗАХІДНИХ ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ МАСОВОГО СКРИНІНГУ НОВОНАРОДЖЕНИХ З. В. Осадчук, О. З. Гнатейко, Г. Р. Акоюн, Н. І. Кіцера .....	63
ПОРУШЕННЯ КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО МЕТАБОЛІЗМУ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ У ДІТЕЙ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧИМ БРОНХІТОМ Є. В. Рузанова .....	66
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ГАСТРОПАТІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ СУПРОВІДНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ О. С. Хухліна, Ж. А. Нечіпай, О. С. Воєвідка .....	69
ЗНАЧЕННЯ ДОБОВОГО ЕЗОФАГО-рН-МОНІТОРИНГУ ДЛЯ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ СТАРШОГО ВІКУ М. О. Шаламай .....	71
ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ РАМІПРИЛУ І ЛОЗАРТАНУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ПРОТЕОЛІЗУ В ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ Д. В. Шорікова, Є. І. Шоріков .....	75
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТИЗМУ ЗА ДАНИМИ РЕВМАТОЛОГІЧНОГО ВІДДІЛЕННЯ МКЛ № 9 ім. проф. О. І. МІНАКОВА О. О. Якименко, Л. В. Закатова, В. В. Тбілелі, Н. М. Антіпова, А. А. Серебрякова, Н. С. Тихончук .....	77



МЕТОДИКА ТОРАКОАБСЦЕССОСТОМІИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ АБСЦЕССОМ ЛЕГКОГО  
И. В. Кошарный ..... 79



**Новітні методи і технології**

ВИЗНАЧЕННЯ ШВИДКОСТІ РЕАЛІЗАЦІЇ  
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ АПТЕЧНИМИ ЗАКЛАДАМИ  
І. М. Кириченко, Г. І. Сівко ..... 81



**Профілактика. Реабілітація. Валеологія**

ОЦІНКА СТАНУ АДАПТАЦІЙНИХ РЕЗЕРВІВ ОРГАНІЗМУ  
В СУЧАСНИХ СОЦІАЛЬНО-ГІГІЄНИЧНИХ УМОВАХ ПІВДНЯ УКРАЇНИ  
Л. Г. Засипка, О. В. Козишкурт ..... 84



**Реферати**

87

**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 № 4 від 18.12. 2008 р.

© Одеський медичний журнал, 2009





УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

Ю. І. Губський<sup>1</sup>, О. В. Вельчинська<sup>1</sup>, Н. І. Шарикіна<sup>2</sup>, В. В. Вільчинська<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ МОНО- ТА БІС-ПОХІДНИХ УРАЦИЛІВ ІЗ ПОТЕНЦІЙНОЮ ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,

<sup>2</sup>Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ

Численні роботи вітчизняної та світової наукової літератури присвячені перспективним шляхам пошуку нових засобів для лікування пухлинної хвороби [1–4]. Один із таких шляхів — створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот, завдяки синтезу оригінальних біологічно активних сполук.

Раніше нами описано метод введення до аліфатичного ланцюга й ароматичного кільця фармакофорної групи  $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$  при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану [5]. Дана реакція дозволяє застосувати нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних і біологічно активних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

**Мета** даної роботи — визначення преформованих піримідинів, їхній синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і гострої токсичності, а саме: після конструювання потенційно біологічно активних структур нами розроблено новий препаративний метод синтезу оригінальних моно- та біс-похідних урацилів із використанням у

синтезі відомого інгаляційного анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану), які є перспективними для подальшого дослідження їх протипухлинної активності, оскільки близькі за хімічною будовою до протипухлинного препарату 5-фторурацилу та малотоксичні.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали моно- та біс-похідні урацилів, синтезовані на основі урацилів і фторотану.

Абсолютні розчинники одержують у такий спосіб: ацетонітрил переганяють над  $\text{P}_2\text{O}_5$ , діетиловий ефір — над металевим натрієм, диметилформамід і бензол — у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1; ГРХ проводять на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany); ІЧ-спектри записують на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). Спектри ЯМР<sup>1</sup>H записують на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник

"Varian", USA) з робочою частотою 200–132 МГц у  $\text{DMSO-d}_6$  із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Для визначення середньотоксичної дози  $\text{LD}_{50}$  синтезованих сполук використовують експрес-метод В. Б. Прозоровського [6]. Дослідження проводять на білих нелінійних мишах-самцях вагою  $(22,0 \pm 2,0)$  г; шлях введення — підшкірний.

Моно-похідні урацилів **I–XII** отримують таким чином:  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-урацил (**I**),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-урацил (**VII**).

*Приготування розчину № 1.* 0,5 г гідроксиду калію (0,0089 моль); 0,05 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С 15 хв до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту — калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,76 г (0,94 мл; 0,0089 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру.

*Приготування розчину № 2.* 1,0 г (0,0089 моль) урацилу розчиняють у 40 мл сухого диме-



тилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60–80 °С протягом 1 год (реакційна суміш мутніє та набуває червоно-коричневого забарвлення), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють розчинники. Залишок — осад промивають у 30 мл суміші діетиловий ефір — гексан (1:1), сушать у вакуумі водоструминного насоса. Кристалічний осад кремового забарвлення (**I**). Вихід 0,64 г (25 %).  $T_{\text{топл.}}$  288–290 °С. Знайдено, %: С 25,0; Н 1,21; N 9,73;  $C_6H_4BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 24,89; Н 1,39; N 9,67. Охолоджений фільтрат залишають стояти ніч, відганяють розчинники. Залишок — масло кристалізують із суміші діетиловий ефір — гексан (1:1). Осад, що випав, сушать на повітрі (**VII**). Вихід 0,47 г (20 %).  $T_{\text{топл.}}$  280–283 °С. Знайдено, %: С 27,0; Н 1,6; N 10,5;  $C_6H_4BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 26,9; Н 1,5; N 10,5.

Аналогічно синтезують сполуки:  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (**II**),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (**VIII**) із 1,54 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу;  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил (**III**),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (**IX**) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 6-метилурацилу;  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил (**IV**),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-фторурацил (**X**) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,03 г (0,0079 моль) 5-фторурацилу;  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-бромурацил (**V**),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-бромурацил (**XI**) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,51 г (0,0079 моль) 5-бромур-

цилу;  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-нітроурацил (**VI**),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-нітроурацил (**XII**) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,24 г (0,0079 моль) 5-нітроурацилу.

Сполука **II** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,76 г (32 %).  $T_{\text{топл.}}$  277–280 °С. Знайдено, %: С 26,9; Н 1,88; N 9,19; Br 26,21;  $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32.

Сполука **VIII** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,27 г (25 %).  $T_{\text{топл.}}$  272–276 °С. Знайдено, %: С 30,0; Н 2,2; N 9,9;  $C_7H_6BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0.

Сполука **III** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,73 г (31 %).  $T_{\text{топл.}}$  280–283 °С. Знайдено, %: С 27,5; Н 1,9; N 9,3; Br 26,25;  $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32.

Сполука **IX** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,16 г (15 %).  $T_{\text{топл.}}$  274–277 °С. Знайдено, %: С 30,12; Н 2,08; N 9,87;  $C_7H_6BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0.

Сполука **IV** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,04 г (43 %).  $T_{\text{топл.}}$  278–281 °С. Знайдено, %: С 23,2; Н 0,89; N 9,08; Br 26,0;  $C_6H_3BrClF_3N_2O_2$ . Обчислено, %: С 23,4; Н 0,98; N 9,10; Br 25,99.

Сполука **X** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,17 г (7,5 %).  $T_{\text{топл.}}$  275–276 °С. Знайдено, %: С 25,15; Н 1,1; N 9,77;  $C_6H_3BrClFN_2O_3$ . Обчислено, %: С 25,24; Н 1,05; N 9,81.

Сполука **V** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,22 г (42 %).  $T_{\text{топл.}}$  282–285 °С. Знайдено, %: С 19,24; Н 0,80; N 7,48;  $C_6H_3Br_2ClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 19,56; Н 0,82; N 7,60.

Сполука **XI** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,28 г (10,5 %).  $T_{\text{топл.}}$  274–

277 °С. Знайдено, %: С 20,33; Н 0,89; N 7,88;  $C_6H_3Br_2ClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 20,80; Н 0,87; N 8,08.

Сполука **VI** — кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 1,26 г (48 %).  $T_{\text{топл.}}$  269–271 °С. Знайдено, %: С 21,43; Н 0,88; N 12,34;  $C_6H_3BrClF_2N_3O_4$ . Обчислено, %: С 21,55; Н 0,90; N 12,55.

Сполука **XII** — кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 0,29 г (12 %).  $T_{\text{топл.}}$  264–268 °С. Знайдено, %: С 22,84; Н 0,86; N 13,38;  $C_6H_3BrClN_3O_5$ . Обчислено, %: С 23,09; Н 0,96; N 13,46.

Біс-похідні урацилів **XIII**, **XIV** отримують таким чином:  $N_{(1)}$ ;  $N_{(1)}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) (**XIII**).

*Приготування розчину № 1.* 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль); 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С близько 15 хв до появи на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру.

*Приготування розчину № 2.* 1,0 г (0,0089 моль) урацилу розчиняють у 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60–80 °С протягом 1 год, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок — осад промивають у 30 мл суміші діетиловий ефір — гексан (1:1) та сушать у вакуумі водоструминного насоса.

Сполука **XIII** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,6 г (37,5 %).  $T_{\text{топл.}}$  282–285 °С. Знайдено, %: С 32,80; Н 2,0; N 15,5; Br 21,85;



$C_{10}H_6BrClN_4O_4$ . Обчислено, %:  
C 33,21; H 1,67; N 15,49; Br 22,0.

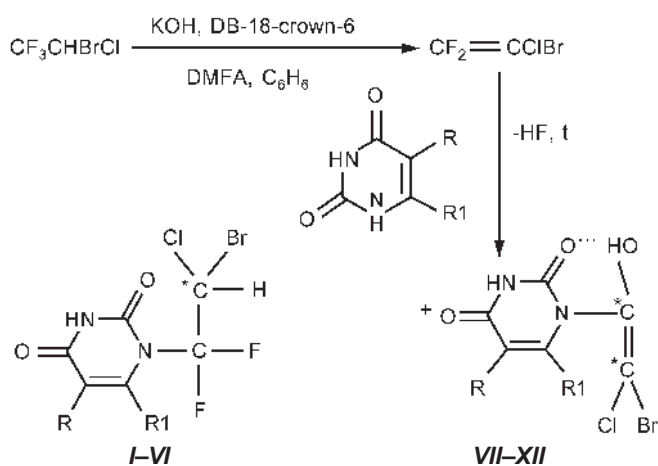
Аналогічно синтезують сполуку  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) (**XIV**) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,38 г (0,0088 моль) 5-нітроурацилу. Сполука **XIV** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 2,24 г (56,5 %).  $T_{\text{топл}}$  з осмоленням 290–295 °C. Знайдено, %: C 26,67; H 1,02; N 17,79;  $C_{10}H_4BrClN_6O_8$ . Обчислено, %: C 26,59; H 0,89; N 18,60.

### Результати дослідження та їх обговорення

За новим методом синтезу, розробленим нами, взаємодією фторотану як фторвмісного синтону й урацилів у молярному співвідношенні 1:1 в системі розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі або в іншому варіанті — у ДМСО при застосуванні прожареного поташу — синтезовано нові монопохідні урацилів **I–XII** із фармакофорними групами:  $-(HO)C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$  (рис. 1).

За допомогою методу ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії встановлено, що реакція проходить по атому водню при  $N_{(1)}$  та утворюються два типи продуктів:  $N_{(1)}$ -фтор (галоген)заміщені урацили **I–VI** та продукти їхнього гідролізу з подальшим, можливо, дефторуванням, гідрокси-похідні **VII–XII**, для кожного з яких характерна діастереотопність через наявність у молекулах асиметричного атома вуглецю. Сполуки **I–XII** дають позитивний тест при гідролізі на присутність хлор- і бром-іонів — реакцію з нітратом срібла. Сполуки **I–VI** дають позитивний, а сполуки **VII–XII** — негативний тест на присутність фтор-іонів [7].

В ІЧ-спектрах сполук **VII–XII** спостерігається інтенсивна смуга в області 3200–3400  $cm^{-1}$ , яка відповідає валентному коливанню  $\nu_{OH}$ , а в ЯМР<sup>1</sup>H-спек-



де R = R1 = H (**I, VII**); R = CH<sub>3</sub>, R1 = H (**II, VIII**); R = H, R1 = CH<sub>3</sub> (**III, IX**); R = F, R1 = H (**IV, X**); R = Br, R1 = H (**V, XI**); R = NO<sub>2</sub>, R1 = H (**VI, XII**)

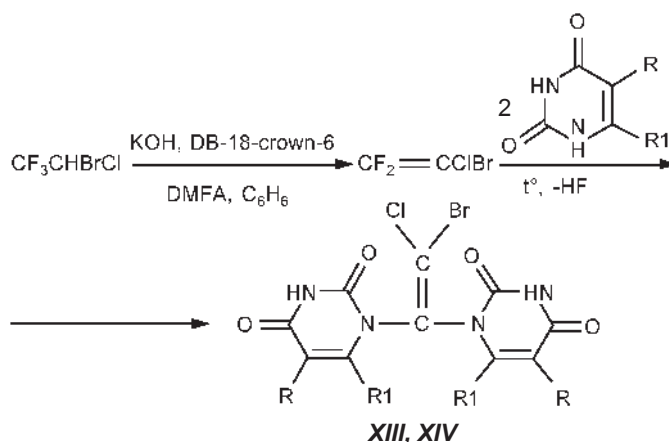
Рис. 1

рах цих сполук спостерігається синглет при 10,970–11,03 м. д., який належить до протона гідроксильної групи і зникає при розчиненні сполук у D<sub>2</sub>O [8]. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук **I–XII** ідентифіковано сигнали зв'язків C–Hal при 550–690  $cm^{-1}$ , інтенсивні сигнали карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750  $cm^{-1}$ . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів у ЯМР<sup>1</sup>H-спектрах синтезованих сполук **I–XII** підтверджує відсутність протона при атомі  $N_{(1)}$  молекули урацилу при 11,00–11,25 м. д., а також наявність протонів у положеннях  $C_{(5)}$ H та  $C_{(6)}$ H гетероциклічного ядра при 5,460 і 7,219–7,365 м. д. відповідно, а

також протонів у положенні  $N_{(3)}$ H гетероциклічного ядра при 10,562–10,810 м. д. Сигнал протона групи  $-CF_2CHBrCl$  у молекулах сполук **I–VI**, який теоретично повинен проявлятися у вигляді квартету дублетів при 5,801–5,885 м. д. ( $J^3_{H,F}$  5,4 Гц;  $J^2_{H,Cl(Br)}$  0,8 Гц), не спостерігається, оскільки заміщується на дейтерій.

Взаємодією фторотану й урацилів у молярному співвідношенні 1:2 в аналогічних умовах синтезовано нові біс-похідні урацилів **XIII, XIV** із фармакофорною групою  $=C=CBrCl$  (рис. 2).

Встановлено, що сполуки **XIII, XIV** нестійкі, при перекристалізації вони розкладаються до вихідних урацилів. В ІЧ-спектрах сполук **XIII, XIV** ідентифі-



де R = R1 = H (**XIII**); R = NO<sub>2</sub>, R1 = H (**XIV**)

Рис. 2





## Фізико-хімічні характеристики сполук I–XIV

Сполука	ІЧ-спектр (KBr), см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> TMS), δ, м. д. (J, Гц)
I	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	5,460 (H, д., J <sup>3</sup> <sub>H,H</sub> 7,3 Гц, C <sub>(5)</sub> H); 7,365 (H, д., J <sup>3</sup> <sub>H,H</sub> 7,3 Гц, C <sub>(6)</sub> H); 10,803 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H)
II	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH <sub>3</sub> -)	1,714 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,219 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,580 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H)
III	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH <sub>3</sub> -)	1,74 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,26 (H, с., C <sub>(5)</sub> H); 10,620 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H)
IV	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	7,229 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,582 (H, с., N <sub>(3)</sub> H)
V	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	7,228 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,562 (H, с., N <sub>(3)</sub> H)
VI	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 1370–1390 (γ <sup>s</sup> NO <sub>2</sub> ); 1550–1580 (γ <sup>es</sup> NO <sub>2</sub> )	7,238 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,569 (H, с., N <sub>(3)</sub> H)
VII	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (OH)	5,460 (H, д., J <sup>3</sup> <sub>H,H</sub> 7,3 Гц, C <sub>(5)</sub> H); 7,365 (H, д., J <sup>3</sup> <sub>H,H</sub> 7,3 Гц, C <sub>(6)</sub> H); 10,81 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H); 10,994 (H, с., OH)
VIII	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH <sub>3</sub> -); 3200–3400 (OH)	1,74 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,26 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,62 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H); 11,03 (H, с., OH)
IX	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH <sub>3</sub> -); 3200–3400 (OH)	1,74 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,26 (H, с., C <sub>(5)</sub> H); 10,620 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H); 11,03 (H, с., OH)
X	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (OH)	7,229 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,582 (H, с., N <sub>(3)</sub> H); 10,976 (H, с., OH)
XI	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (OH)	7,228 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,562 (H, с., N <sub>(3)</sub> H); 10,970 (H, с., OH)
XII	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (OH); 1370–1390 (γ <sup>s</sup> NO <sub>2</sub> ); 1550–1580 (γ <sup>es</sup> NO <sub>2</sub> )	7,238 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,569 (H, с., N <sub>(3)</sub> H); 10,977 (H, с., OH)
XIII	515, 615, 550–695 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	5,422 (2H, д., 2 x C <sub>(5)</sub> H); 7,403 (2H, д., 2 x C <sub>(6)</sub> H); 8,542 (2H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H in D <sub>2</sub> O)
XIV	515, 615, 550–695 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	8,861 (2H, с., 2 x C <sub>(6)</sub> H); 10,226 (2H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H)

ковано сигнали зв'язків C-Hal при 515; 615; 550–695 см<sup>-1</sup>, інтенсивні сигнали карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 см<sup>-1</sup>. Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів у ЯМР<sup>1</sup>H-спектрах сполук **XIII**, **XIV** підтверджує відсутність протона при атомі N<sub>(1)</sub> молекул урацилу при 11,00–11,25 м. д., а також наявність протонів у положеннях C<sub>(5)</sub>H гетероциклічних ядер при 5,422 м. д. та C<sub>(6)</sub>H гетероциклічних ядер при 7,403 та 8,861 м. д., 2 протонів у положенні N<sub>(3)</sub>H гетероциклічних ядер при 8,542 та 10,226 м. д., які частково дейтеруються. Дані елементного аналізу на C, H, N, Br синтезованих сполук **I–XIV** відповідають обчисленим значенням. Характеристики сигналів в ІЧ- та ЯМР<sup>1</sup>H-спектрах сполук **I–XIV** подано в табл. 1.

У центрі уваги пошуку нових сполук із зазначеною спрямованістю дії стоїть 5-фторурацил із його властивостями в процесі метаболізму утворювати інтермедіати, що включаються до структури ДНК, РНК, гальмують активність тимідилатсинтетази, яка забезпечує синтез ДНК і РНК його попередниками [9]. Для подальших досліджень біологічних властивостей нами відібрано монопохідне 5-фторурацилу (сполука **IV**), біс-похідні урацилу (сполука **XIII**) та 5-нітроурацилу (сполука **XIV**), які за хімічною будовою та наявністю фармакофорних груп є найближчими до відомого лікарського засобу — 5-фторурацилу.

Визначення одного з головних фармакологічних індексів гетероциклічних біс-похідних урацилів **XIII**, **XIV** — гострої токсичності показало, що вказані сполуки належать до малотоксичних: їх ЛД<sub>50</sub> становить 289 та 262 мг/кг відповідно. Сполука **IV** також належить до малотоксичних сполук, її ЛД<sub>50</sub> становить 177 мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 1,63 та 1,48 рази відповідно. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у літературі не описано, препаратом порівнян-

ня був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. Препарат порівняння належить до малотоксичних сполук і має середньотоксичну дозу 375 мг/кг. При введенні підшкірно вищевказаних хімічних речовин у дослідних тварин спостерігалися тонічні та кло-ніко-тонічні судоми впродовж 1–

2 год, блювання, після 3–5 год — тремор (табл. 2).

Отже, синтезовані фармакоформісні гетероциклічні моно- та біс-похідні урацилів, які є малотоксичними і за хімічною будовою близькими до відомого лікарського засобу — 5-фторурацилу, можна розглядати як потенційні лікарські протипух-



Таблиця 2

Параметри токсичності сполук IV, XIII, XIV порівняно з 5-фторурацилом

Сполука, препарат порівняння	Шлях введення	ЛД <sub>50</sub> (миші), мг/кг
$N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил (IV)	Підшкірний	177
$N_{(1)}$ , $N_{(1')}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(урацил) (XIII)	Підшкірний	289
$N_{(1)}$ , $N_{(1')}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) (XIV)	Підшкірний	262
5-фторурацил		375

лининні засоби, що відкриває нові перспективи для подальших робіт у цьому напрямку онкофармакології.

### Висновки

1. За новим методом синтезу, розробленим нами, взаємодією фторотану з урацилами (молярне співвідношення 1:1 або 1:2) в системі розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі синтезовано нові фармакофорвмісні гетероциклічні моно- та біс-похідні урацилів.

2. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії, а індиві-

дуальність — методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

3. Встановлено, що деякі з синтезованих сполук, які є найбільш близькими за хімічною будовою до препарату порівняння — 5-фторурацилу, належать до малотоксичних: значення їх ЛД<sub>50</sub> перебувають в інтервалі від 289 до 177 мг/кг.

4. Подібність хімічної будови синтезованих сполук до будови протипухлинного препарату 5-фторурацилу, значення параметрів їхньої токсичності дозволяють розглядати їх як потенційні лікарські протипухлинні засоби.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition hu-

man colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // Annals of oncology. — 2004. — Vol. 15. — P. 1025-1032.

2. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 48. — P. 265-277.

3. Longey D. B. 5-fluorouracil — mechanisms of action and clinical strategies. Nature Reviews / D. B. Longey, D. Paul Harkin, Patrick G. Jonson // Cancer. — 2003. — Vol. 3. — P. 330-338.

4. Ягупольский Л. М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л. М. Ягупольский. — К. : Наук. думка, 2006. — С. 90-105.

5. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel. V. Welchinska, B. Piecuszak, E. A. Kovalenko et al. // Мікробіологічний журнал. — 2003. — Т. 65, № 6. — С. 20-25.

6. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровский, В. М. Демченко // Фармакология та токсикология. — 1978. — Т. 41, № 4. — С. 407-509.

7. Вайбель С. Идентификация органических соединений / С. Вайбель. — М. : Изд-во иностр. литературы, 1957. — С. 269.

8. Миронов В. А. Спектроскопия в органической химии / В. А. Миронов, С. А. Янковский. — Л. : Химия, 1985. — С. 80.

9. Противоопухолевая терапия : справочник / А. М. Гарин, А. Б. Сыркин, М. Б. Бычков [и др.] ; под ред. Н. И. Переводчиковой. — М. : Медицина, 1986. — 208 с.

УДК 611.841/.846-018:612-092.9

Л. В. Венгер, В. А. Ульянов

## ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

Одесский государственный медицинский университет

Одно из перспективных направлений медицины последних десятилетий — развитие эмбриофетальной клеточной терапии. Научные исследования в этой области позволя-

ют рассматривать клеточную трансплантологию как альтернативу при неэффективности традиционных способов консервативной медикаментозной терапии [1].

Сегодня создан целый ряд препаратов, композиционной основой которых являются эмбриональные и фетальные ткани, разнородные по своему гистогенезу. Они имеют широ-



кий спектр действия: могут осуществлять заместительную функцию, влиять на обменные процессы, стимулировать компенсаторные силы организма, в чем и реализуется их защитный и общестимулирующий эффект, кроме того, им свойственна противовоспалительная активность [2]. Такое разнообразие свойств позволяет использовать клеточную трансплантацию для лечения многих заболеваний [3; 4].

Одна из главных проблем клеточной терапии — изучение действия донорского клеточного трансплантата на организм реципиента.

Однако до настоящего времени не установлены патогенетические связи между стадиями функционирования эмбриофетальных трансплантатов в организме хозяина с течением патологического процесса. В доступной литературе недостаточно четко определены критерии оценки эффективности данного метода лечения.

Все это определяет необходимость дальнейшего изучения метода трансплантации эмбриофетальных клеток при лечении заболеваний глаз.

Экспериментальные исследования в офтальмологии, как правило, проводятся на кроликах, т. к. гистологическое строение глаза кролика и его придаточного аппарата хорошо изучено (на протяжении многих десятилетий), кроме того, размеры глаза кролика близки к размерам глаза человека, что особенно важно при проведении хирургических исследований.

Однако изучение особенностей жизнедеятельности эмбриофетального трансплантата в организме реципиента целесообразнее провести на половозрелых крысах линии Вистар в связи с биологической чистотой объекта, более коротким жизненным и биологическим циклами, что дает возможность провести динамические наблюдения за более короткий

период; а также легкостью ухода за животными и меньшими экономическими затратами на исследование.

**Цель работы:** изучить гистологические особенности строения глазного яблока и придаточного аппарата глаза у интактных половозрелых крыс линии Вистар.

### **Материалы и методы исследования**

Экспериментальные исследования проведены на 7 интактных половозрелых крысах линии Вистар в соответствии с научно-практическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных и работе с ними [5], а также согласно положениям «Европейской конвенции по защите животных, которые используются для экспериментальных и научных целей». Животные содержались в условиях экспериментально-биологической клиники ОДМУ.

Гистологически исследовали бульбарную конъюнктиву, склеру, роговицу, сосудистую оболочку (радужка, цилиарное тело, собственно сосудистая оболочка сетчатки), зрительный нерв, веко, парабульбарную клетчатку, глазодвигательные мышцы, слезную железу. После забора биоматериала проводили его фиксацию в 10%-м нейтральном формалине и заливали в парафин по стандартным методикам. Готовили срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином и по Ван Гизон [6].

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Проведенные гистологические исследования показали, что у подопытных животных роговица имеет типичное строение. Передний эпителий содержит в среднем 5–6 слоев, в базальном определяются митозы. Боуменова мембрана не выделяется. Собственное вещество довольно тонкое (эпи-

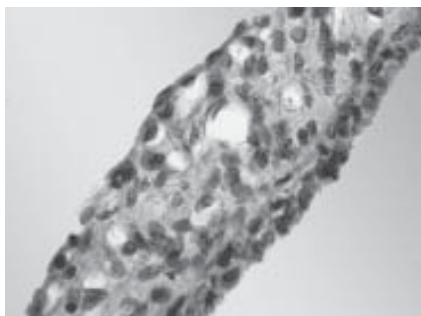
телией : собственное вещество = 1:2), обычного вида — состоит из пластинок коллагеновых волокон, клеток очень мало. Десцеметова оболочка четко определяется: светлая гомогенная блестящая. Задний эпителий представлен одним слоем плоских клеток. В области лимба видны щелевидные пространства венозного синуса. Эта зона богата клетками, среди которых определяются фибробласты, гистиоциты, лимфоциты.

Склера представлена коллагеновыми волокнами и небольшим количеством клеток с резко уплощенными и вытянутыми ядрами. В некоторых участках определяются сосуды и нервные стволы, окруженные тонкими прослойками рыхлой соединительной ткани.

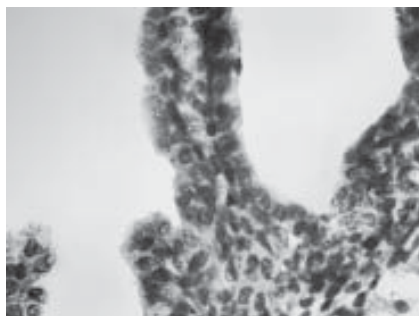
Радужка очень тонкая, беспигментная, представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, богатой клетками и сосудами (рис. 1). Клетки преимущественно фибробластического ряда со светлыми ядрами, хорошо развитыми ядрышками. Хроматин диспергирован. В сосудистом слое зияют просветы сосудов. Ядра эндотелиоцитов уплощены, светлые. Передний эпителий образован одним слоем плоских клеток, задний — кубический, состоит из двух слоев: базального (более плотного) и поверхностного, образованного относительно крупными и светлыми клетками. Мышцы радужки представлены тонкими пучками гладких миоцитов соответствующих направлений.

Цилиарное тело: цилиарное кольцо плоское, содержит тонкий пучок гладкомышечных клеток, расположенных главным образом параллельно склере. Отростки представлены преимущественно нейтральным эпителием — светлые клетки со светлыми ядрами. Соединительнотканная основа очень тонкая, сосуды зияют, пустые. В некоторых участках определяются тонкие коллаге-





*Рис. 1.* Радужка интактного животного. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 400$



*Рис. 2.* Цилиарное тело интактного животного. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 400$

новые волокна циннова пояска (рис. 2).

Собственно сосудистая оболочка очень тонкая, местами почти не визуализируется. Образована рыхлой волокнистой соединительной тканью, богатой клеточными элементами. Сосуды определяются с трудом, просветы их не выражены. Местами хорошо контурируется стекловидная пластинка (мембрана Бруха) в виде тонкой неокрашенной блестящей полоски.

Сетчатая оболочка типичного строения (рис. 3). Фотосенсорный слой без особенностей. Наружный ядерный слой довольно широкий, содержит плотно расположенные мелкие ядра с грубыми глыбками гетерохроматина, наружный сетчатый — очень тонкий. Внутренний ядерный слой состоит из светлых плотно расположенных клеток, содержащих светлые крупные ядра с диспергированным хроматином и хорошо видимыми ядрышками. На

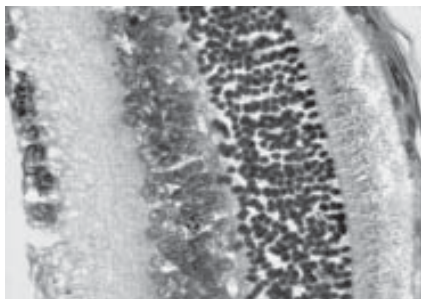
периферии сетчатки, в непосредственной близости от цилиарного тела нейроны располагаются в 2–3 слоя. По направлению к центру внутренний ядерный слой утолщается и составляет 3–4 слоя. Внутренний сетчатый слой толще наружного в несколько раз, гистологически имеет такое же строение (рис. 4). Ганглионарный слой на периферии представлен редко расположенными одиночными клетками с крупными ядрами. В центральной зоне клетки располагаются уже сплошным слоем, местами двумя. Слой нервных волокон имеет типичное строение, более толстый в центре.

Зрительный нерв (рис. 5) виден на продольном разрезе, относительно толстый, пучки нервных волокон разделены колонками нейроглиальных клеток. Ядра астроцитов светлые, с хорошо контурируемыми кариолеммой и ядрышками. Олигодендроциты — более мелкие и темные.

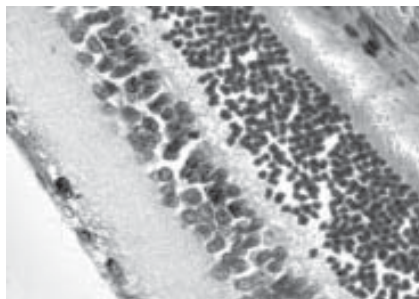
Веко имеет типичное строение, без каких-либо особенностей. Содержит скелетные поперечноисчерченные мышцы, корни волос, в кожной части типичные кожные железы. Мейбомиева железа хорошо развита, обычного строения. Пальпебральная конъюнктура покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, соединительнотканная пластинка содержит немного типичных клеток, преимущественно фибробластов.

Эпителиоциты бульбарной конъюнктуры гетероморфны: встречаются группы крупных овальных светлых клеток с гомогенной цитоплазмой и светлыми ядрами, располагающимися в промежуточном слое. Между ними — плотные, с темными, вытянутыми перпендикулярно поверхности ядрами, располагаются как бы пучками. Поверхностный слой образован преимущественно темными плотными клетками. Определяются эндотелиальные железы — как одноклеточные (бокаловидные), так и многоклеточные. Соединительнотканная пластинка содержит умеренное количество собственных ей клеток: фибробластов, гистиоцитов, единичных лимфоцитов. Микрососудистое русло развито умеренно.

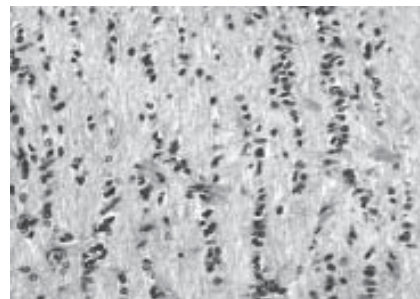
Парабульбарная клетчатка представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с хорошо развитыми сосудами. Вены дилатированы, полнокровны.



*Рис. 3.* Сетчатка интактного животного (центральная часть). Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 400$



*Рис. 4.* Сетчатка интактного животного (периферическая часть). Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 400$



*Рис. 5.* Зрительный нерв интактного животного. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 200$

Мышечная ткань — скелетная, типичного строения, с хорошо выраженной поперечной исчерченностью, содержит отдельные нервные стволы.

Слезная железа (рис. 6) хорошо развита, занимает относительно большой объем парабурбарного пространства.

Ацинусы образованы крупными светлыми конической формы клетками (10–14 клеток на поперечном срезе) с пенистой ячеистой цитоплазмой. Ядра расположены у базальной мембраны, сферические либо овальные, светлые с нежным хроматином и хорошо выраженными ядрышками. Кнаружи определяются темные вытянутые ядра миоэпителиоцитов. Разные ацинусы имеют признаки либо нормо-, либо гиперфункции. В первом случае форма клеток близка к кубической, просветы ацинусов хорошо определяются, во втором — просветы практически не контурируются, клетки очень высокие, со стертими контурами в апикальной части. Меж-

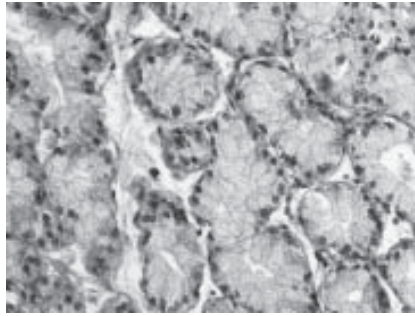


Рис. 6. Слезная железа интактного животного. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 200$

ацинарный интерстиций умеренно выражен в виде тонких рыхлых прослоек, содержит сосуды. Выводной проток железы выстлан многослойным эпителием, открывается в конъюнктивальный свод.

#### Выводы

В результате проведенных исследований определены особенности структуры оболочек глазного яблока и придаточного аппарата глаза у интактных половозрелых крыс. Полученные данные могут быть

использованы при формировании контрольных групп для исследования изменений структур глаза и придаточного аппарата при моделировании патологических процессов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Демин Ю. А. Клеточная терапия в офтальмологии / Ю. А. Демин // Международный медицинский журнал. — 2000. — № 3. — С. 53-55.
2. Грищенко В. И. Концепция клеточной терапии / В. И. Грищенко, Б. П. Сандомирский // Проблемы криобиологии. — 2000. — № 1. — С. 3-6.
3. Сухих Г. Т. Трансплантация фетальных клеток в медицине: настоящее и будущее / Г. Т. Сухих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1998. — Т. 126. — Приложение 1. — С. 3-13.
4. Цимбалюк В. И. Нейротрансплантация / В. И. Цимбалюк // Лечение и диагностика. — 2000. — № 3. — С. 15-19.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. — К. : Авіценна, 2002. — 156 с.
6. Микроскопическая техника / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. — М. : Медицина, 1996. — 544 с.

УДК 616.31-002.3-001.4-085.03.1

Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак,  
М. С. Регада, І. П. Патерега, О. Л. Тішин

## АНТИЕКСУДАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ $\gamma$ -КРОТОНОЛАКТОНУ І Zn-КАРНОЗИНУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Державний науково-дослідний контрольний інститут  
ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів

Порушення мікроциркуляції та формування набряку належать до основних «класичних» ознак запалення як реакції живої тканини на місцеве ушкодження. У формуванні гострої запальної реакції беруть участь численні медіатори та модулятори запалення (гістамін, серото-

нін, лізосомальні ферменти, простагландини, кініни, цитокініни та ін.), утворення і стадійне виділення яких відбиває не тільки характер та інтенсивність пошкодження, але і його тривалість.

Зміна співвідношення зазначених біологічно активних речовин сприяє ліквідації гострих

запальних реакцій, а у випадку ранового процесу — початку проліферативних тканинних реакцій [1].

Сьогодні досить детально вивчено метаболізм медіаторів запалення і розроблено засоби його корекції. У переважній більшості сучасних протиза-



пальних засобів механізм дії пов'язаний з пригніченням активності поліферментного комплексу (який називають простагландинсинтетазою, або циклогеназою — ЦОГ), що містить діоксигеназу, ізомеразу, редуктазу й ін., які каталізують метаболізм поліненасиченої арахідонової кислоти, утвореної під впливом ферменту фосфоліпази А2 із фосфоліпідів клітинних мембран.

Відомо, що ЦОГ є біфункціональним зв'язаним із клітинною мембраною гемопротейном, локалізованим в ендоплазматичному ретикулумі поруч із місцем вивільнення арахідонової кислоти з мембрани фосфоліпідів. Він функціонує за наявності молекулярного кисню і каталізує дві ключові реакції в метаболізмі арахідонової кислоти, які ведуть до утворення циклічних ендоперексидів:

а) окиснення з приєднанням кисню й утворенням проміжної речовини, яку називають простагландином G2;

б) конверсію простагландину G2 в H2, що є попередником усіх типів простагландинів (ПГЕ, ПГF та ін.), а також простацикліну і тромбокластів A2 та B2, які мають широкий спектр біологічної дії та високу активність.

Деякі з утворених при подальшому метаболізмі циклічних ендоперексидів простагландини (ПГ серії E) вважають найважливішими медіаторами та модуляторами запальної реакції. Вони беруть активну участь у розвитку її основних проявів: порушенні мікроциркуляції та формуванні набряку, розвитку гіпералгезії, гарячки тощо.

Важливо зазначити, що дію простагландинів у тканинах значно посилюють вільні радикали гідрокси-типу, які також утворюються при ферментативному окисненні арахідонової кислоти і спричинюють ушкодження клітинних мембран, у тому числі й лізосомальних, що супроводжується вивільненням лізосомальних ферментів [4].

Пошук протизапальних засобів базується на речовинах, які пригнічують медіатори гострої фази запалення: біогенні аміни, продукти метаболізму арахідонової кислоти, кініни, протеолітичні ферменти. Через це одним із сучасних напрямків є пошук речовин-інгібіторів ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти.

Можна констатувати, що важливими елементами корекції перебігу ексудативного запального процесу є зменшення тканинної концентрації активних форм кисню та його продуктів перекисного окиснення ліпідів, а також підвищення резистентності клітинних мембран.

На нашу думку, цікавим для експериментального і клінічного дослідження буде комплексний препарат, який являє собою композиційну суміш ефективного антибактеріального препарату та речовини з вираженими антиоксидантними й антигіпоксидними властивостями. Нами було запропоновано нову композиційну суміш похідних  $\gamma$ -кетонолактону, хелатних комплексів Zn-карнозину і суміш карбонових кислот (надалі — композиційна суміш), яка є принципово новою біологічно-активною хімічною композицією. В її основі лежать речовини природного походження, які не акумулюються в організмі, мають низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, широкий спектр фармакологічної активності [3].

Враховуючи наявність у композиційній суміші багатофункціонального компонента природного походження Zn-карнозину з вираженими антиоксидантними властивостями, було поставлено **мету** вивчити патогенез та ефективність впливу запропонованого препарату на перебіг ексудативної форми запального процесу.

#### Матеріали та методи дослідження

Нині розроблено багато моделей гострого асептичного за-

палення з вираженою фазою ексудації. Серед них є моделі, для яких вивчено їхній патогенез, що дозволяє визначити механізм антиексудативної дії нових фармакологічно активних сполук.

Протинабрякові властивості 2%-ї мазевої форми композиційної суміші вивчали на моделях карагенінового, зимозанового та формалінового набряків, індукцію яких проводили субплантарним введенням відповідно 1%-го розчину карагеніну, 2%-ї суспензії зимозану та 0,1 мл 2%-го розчину формаліну. У кожному спостереженні дослід проводили на 60 білих нелінійних щурах обох статей масою 200–220 г. Тварини були розділені на 5 груп по 12 особин у кожній.

До початку дослідів всім тваринам визначали та фіксували об'єм лапки за допомогою онкометра. За годину до введення індукційного розчину у рівній кількості на стопу тваринам 1-ї групи наносили 2%-ну мазеву форму композиційної суміші, 2-ї — основу мазевої форми композиційної суміші, 3-ї — мазь «Офлакаїн-Дарниця», 4-ї — 10%-ну метилурацилову мазь виробництва фірми «Дарниця». Тварини 5-ї групи відігравали роль нелікованого контролю. Об'єм досліджуваних лапок білих щурів визначали на початку експерименту, через 1; 2 та 4 год після введення флогену.

Активність протизапальної дії дослідних препаратів визначали за приростом об'єму лапки експериментальних тварин на вершині набряку (в умовних одиницях) порівняно з початковими даними та відображали у відсотках пригнічення набряку, який порівнювали з нелікованим контролем. Антиексудативну активність визначали за формулою:

$$A = 100 \% - \frac{P_d}{P_k} \cdot 100 \%,$$

де A — антиексудативна активність, %;



$P_d$  — приріст об'єму лапок у досліджуваних групах;

$P_k$  — приріст об'єму лапок у контрольній групі [2].

### Результати дослідження та їх обговорення

#### Визначення антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку

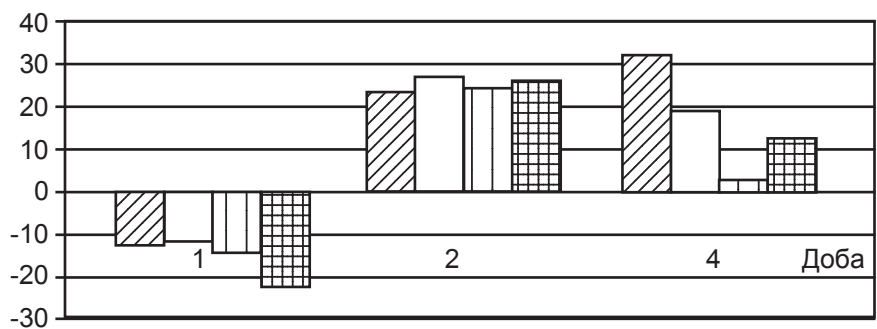
M. di Rosa et al. [5], провівши серію дослідів, встановили таку схему механізму карагенінового набряку: у перші 30–90 хв у патогенезі запалення беруть участь гістамін і серотонін; в інтервалі 1,5–2,5 год — кініни, а 2,5–5,5 год — простагландини. Враховуючи це, на першому етапі вивчення протизапальних властивостей досліджуваної композиційної суміші нами було проведено моделювання карагенінового набряку лапки у білих щурів.

Використавши отримані цифрові дані та рекомендовану формулу, нами було визначено величину антиексудативної властивості композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину на моделі карагенінового набряку та проведено порівняння її з іншими сучасними препаратами, які традиційно широко використовуються у хірургічній практиці для лікування ранових процесів м'яких тканин (рис. 1).

Антиексудативна активність суттєво змінюється впродовж усього експерименту в усіх без винятку тестованих нами фармакологічних засобах. Якщо у першій фазі карагенінового набряку мазевий препарат досліджуваної композиційної суміші не виявляв протизапальних властивостей, то, починаючи з наступної фази, його активність зростала до 23,4 %. Найбільшу активність (31,39 %) виявлено на піку набряку на 4-й год спостереження.

Необхідно зауважити, що отримані результати у дослідній групі відрізняються у позитивний бік від ефекту, який спостерігався у тварин, лікова-

Антиексудативна активність, %



- 2%-на мазева форма композиційної суміші
- основа мазі
- 10%-на метилурацилова мазь
- мазь «Офлокаїн-Дарниця»

Рис. 1. Порівняльна характеристика антиексудативної активності 2%-ї мазевої форми композиційної суміші, основи мазевого зразка композиційної суміші, 10%-ї метилурацилової мазі та мазі «Офлокаїн-Дарниця» на моделі карагенінового набряку

них препаратом основи мазевої форми. Ці дані особливо відрізняються на заключній фазі спостереження — вони є більшими у дослідній групі в 1,54 разу (антиексудативна активність основи мазі — 20,35 %).

Тобто антиоксидантну дію мазевої форми композиційної суміші можна пояснити не лише дією її основи, для якої характерна сорбційна властивість, але й її активним безпосереднім впливом на метаболізм медіаторів запалення, особливо простагландинів та їх похідних.

Також необхідно зазначити перевагу у протизапальній активності запропонованої композиційної суміші перед іншими сучасними фармакологічними препаратами. У 10%-ї метилурацилової мазі нами виявлено таку активність у 2-й фазі карагенінового набряку, коли активну роль відіграють кініни (від 26,7 до 23,4 % у дослідній групі), та її відсутність у завершальній фазі на вершині набряку.

Мазь «Офлокаїн-Дарниця» у ці терміни має таку активність: 2-га фаза — 27,0 %; 3-тя фаза — 14,91 %. Порівняно з дослідною групою, у проміжній фазі ця її активність трохи більша, але на завершальному етапі вона зменшується вдвічі.

#### Визначення антиексудативної активності на моделі зимозанового набряку

Нині встановлено, що поряд із такими медіаторами запалення, як гістамін, серотонін, кініни та простагландини, важливу роль у розвитку запального процесу, зокрема його ексудативного компонента, відіграють продукти ліпоксигеназного перетворення арахідонової кислоти — лейкотрієни.

K. Gado i G. Gigler [6] для вивчення даного механізму розвитку запалення запропонували використовувати асептичне запалення у щурів, спричинене зимозаном. Це структурний полісахарид, який є складовою клітинних оболонок дріжджів, специфічно сприяє утворенню та виділенню лейкотрієнів, провокує запальну реакцію.

Авторами зазначено, що у такій моделі високоактивними протинабряковими засобами є антигістамінні й антисеротонінні препарати. Попереднє дослідження довело відсутність таких властивостей у досліджуваній нами композиційній суміші.

У своїх дослідженнях ми використовували препарат фірми



“Sigma”. Схема досліду була аналогічною. Зимозан вводили субплантатно з розрахунку 0,1 мл на тварину у вигляді 2%-ї суспензії. Об’єм лапки вимірювали на 1; 2 та 4 год.

Завершальний елемент цього дослідження — визначення за допомогою відповідної формули антиексудативних властивостей досліджуваних речовин. Отримані дані наведені у графічній формі на момент піку набряку (1 год спостереження) — рис. 2.

Як зазначалося, антиексудативна активність мажевої форми композиційної суміші й основи, на якій вона була виготовлена, була фактично ідентичною і становила -44,45 % (відмічено збільшення набряку порівняно з контрольною групою). Пояснюється це відсутністю протизапального впливу композиційної суміші на даний вид подразнення тканин і стимулювальним впливом на його перебіг компонентів основи.

Привертає увагу результат, отриманий при застосуванні 10%-ї метилурацилової мазі, де показник антиексудативної активності дорівнює 11,12 %, що відповідає самій межі статистичної вірогідності ( $P=0,051$ ).

Досліджувана як елемент порівняння мазь «Офлокаїн-Дарниця» також не має протинабрякових властивостей при даному виді запалення. Цей показник становить -55,55 % (перевищує показник дослідної групи).

*Визначення антиексудативної активності на моделі формалінового набряку*

Враховуючи важливість стану клітинних мембран та їхньої опірності до зовнішніх подразників для визначення інтенсивності запального процесу, наступним елементом наших досліджень нами було обрано модель формалінового набряку.

За даними літератури, при формаліновому набряку пусковим моментом у розвитку ексу-

датовного запалення є білкова деструкція мембран [7]. Об’єкт дослідження — визначення величини впливу досліджуваних препаратів на стан цих мембран.

Методика цього досліду була ідентичною до попередніх експериментів, де як флокоген використовували субплантатно введений 0,1 мл 2%-го розчину формаліну. У всіх п’яти групах експериментальних тварин вимірювання об’єму лапок проводили на початку досліду та через 1; 2 та 4 год після введення подразника.

Отримані результати дали можливість обчислити антиексудативну активність досліджуваних лікарських засобів на піку набряку (2 год досліду) — рис. 3.

Як зазначалося вище, відмічено значну різницю у результатах дослідної групи та групи тварин, лікованих основою, яку застосували для виготовлення дослідного зразка композиційної суміші. Антиексудативна ак-

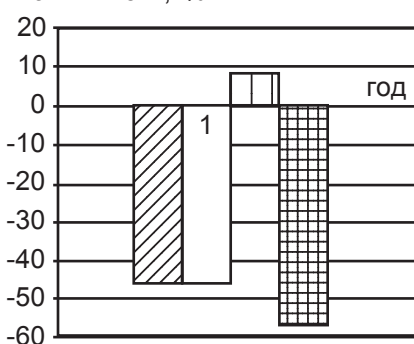
тивність у першій групі досягла рівня 24,69 %. Водночас у другій групі відмічено збільшення величини набряку й антиексудативна активність знизилася до -12,65 % порівняно з контрольною групою.

Отриманий результат дозволяє констатувати наявність протизапальних властивостей у композиційної суміші через запобігання деструкції мембранних білків, спричиненої введенням такого флокогену, як 2%-й розчин формаліну.

Позитивний у протекторному відношенні результат отримано при застосуванні 10%-ї метилурацилової мазі. Він перевершив аналогічний показник у дослідній групі майже на 15 % і становив 39,75 %. Даний показник знаходиться у межах статистично вірогідної відмінності —  $P=0,002$ .

На цій моделі ефективним виявилось також використання мазі «Офлокаїн-Дарниця». Антиексудативна активність була у межах 15,06 %, тобто між до-

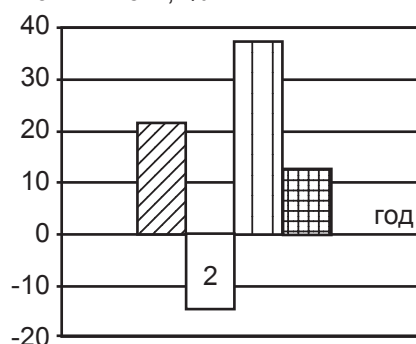
Антиексудативна активність, %



- ▨ 2%-на мажева форма композиційної суміші
- 10%-на метилурацилова мазь
- ▣ основа мазі
- ▩ мазь «Офлокаїн-Дарниця»

Рис. 2. Порівняльна характеристика антиексудативної активності 2%-ї мажевої форми композиційної суміші, основи мажевого зразка композиційної суміші, 10%-ї метилурацилової мазі та мазі «Офлокаїн-Дарниця» на моделі зимозанового набряку

Антиексудативна активність, %



- ▨ 2%-на мажева форма композиційної суміші
- 10%-на метилурацилова мазь
- ▣ основа мазі
- ▩ мазь «Офлокаїн-Дарниця»

Рис. 3. Порівняльна характеристика антиексудативної активності 2%-ї мажевої форми композиційної суміші, основи мажевого зразка композиційної суміші, 10%-ї метилурацилової мазі та мазі «Офлокаїн-Дарниця» на моделі формалінового набряку





слідною групою і групою, де для лікування використали 10%-ну метилурацилову мазь.

### Висновки

Можна констатувати, що запропонована композиційна суміш похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину має виразні антиексудативні властивостями та впливає на різні патофізіологічні ланки запального процесу в м'яких тканинах.

Протизапальний механізм дії композиційної суміші здебільшого пов'язаний із впливом на циклогеназний комплекс метаболізму арахідонової кислоти. Завдяки виразним антиоксидантним властивостям, композиційна суміш дозволяє посилити нейтралізацію вільнорадикальних продуктів перекисного окиснення ліпідів клітинних оболонок, які особливий синергізм виявляють із такими медіаторами запалення, як простагландини.

Саме у фазі дії простагландинів спостерігалася найбільша антиексудативна активність, яка сягала 31,39 %. Дещо нижчою (23,4 %) ця активність була в попередньому періоді, коли

головну роль у розвитку запалення відіграють кініні. Також можна констатувати відсутність протизапального ефекту у композиційної суміші в початковому періоді на момент дії таких медіаторів, як гістамін і серотонін.

Встановлено, що досліджувана композиційна суміш також не впливає на ліпоксигеназний комплекс метаболізму арахідонової кислоти, продуктами якого є такі фактори, як лейкотрієни.

Виявлено, що запропонована композиційна суміш суттєво впливає на стійкість клітинних мембран, інгібуючи їхню деструкцію. Антиексудативна активність цього протинабрякового компонента сягає 24,69 %.

У порівняльному аспекті отримані експериментальні дані дозволяють стверджувати, що досліджувана композиційна суміш має не менші, а у наведених вище періодах розвитку запалення — більші антиексудативні властивості, як такі сучасні фармакологічні засоби для лікування ранового процесу, як 10%-на метилурацилова мазь і мазь «Офлакаїн-Дарниця».

### ЛІТЕРАТУРА

1. Відомча інструкція: Сучасне медикаментозне лікування ран. — Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи АМН України / під ред. О. О. Шалімова. — К., 2002. — 35 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.

3. Патент України на корисну модель № 22612, МПК (2006), А61К 31/19 (2007.01), А61К 31/34, А61Р 31/00; Пастернак Ю. Б., Огоновський Р. З., Регеда М. С. та ін. — № u 2006 12726; Заявл. 04.12.2006; Опубл. 25.04.2007. — Бюл. № 5. — 4 с.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ОАО «Издательство «Медицина»», 2005. — 832 с.

5. Di Rosa M. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine / M. Di Rosa, J. P. Giroud, D. A. Willoughby // J. Patol. — 1971. — Vol. 104, N 15. — P. 29.

6. Gado K. Zymosan inflammation: A new method suitable for evaluating new anti-inflammatory drugs / K. Gado, G. Gigler // Agent and Actions. — 1991. — Vol. 32, N 1-2. — P. 119-121.

7. Wauwe van J. P. Arabinogalactan- and dextran- induced ear inflammation in mice / van Wauwe J. P., J. G. Goossens // Agents and Actions. — 1989. — Vol. 28, N 1-2. — P. 78-82.

УДК 615.015.032.415.234.001.6

О. В. Паршиков, О. В. Стефанов

## НАГРОМАДЖЕННЯ В ОРГАНАХ І ТКАНИННИХ МАКРОФАГАХ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ ПРИ ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ ВВЕДЕННІ МИШАМ

Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ

У розробках препаратів для імунотерапії злоякісних пухлин значну увагу приділяють ліпосомальним засобам керованої доставки імунотропних агентів в органи ретикулоендотеліальної системи,

де відбуваються ключові етапи диференціації й активації клітин-ефекторів неспецифічної протипухлинної резистентності [1]. Серед відомих сьогодні переважно ліпофільних похідних мурамілдіпептиду,

що впроваджуються для застосування в лікуванні метастатичних уражень печінки та легенів [2; 3], великий інтерес викликає водорозчинний аналог глюкозамінілмурамілдіпептиду (ГМДП), який вирізняється ши-



роким спектром біологічної активності [4].

Як свідчать попередні дослідження, ГМДП у ліпосомах пригнічує метастазування та модулює функціональну активність макрофагів у мишей з експериментальними пухлинами [5]. Проте особливості фармакокінетики і питання оптимізації та стабільності ліпосомальної форми пептиду залишаються не з'ясованими.

**Мета** роботи — дослідження нагромадження в органах-мішенях і тканинних макрофагах ГМДП у фосфатидилхолінових ліпосомах після внутрішньовенного введення здоровим мишам.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на мишах-самцях масою 18–20 г лінії C57BL/6, утримуваних у стандартних умовах. Тваринам одноразово вводили в ретроорбітальний венозний синус ГМДП у ліпосомах середнього розміру (багатошарові ліпосоми з середнім розміром 500 нм — від 200 до 800 нм) у фізіологічному розчині (0,9%-й NaCl). Тварин декапітували через 5 хв і 0,5; 1; 2; 6 год після введення під легким ефірним наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Процедура приготування ліпосом з ячного фосфатидилхоліну (ЯФХ) та завантаження їх ГМДП (ліпід/пептид, 50:1 за вагою) містила спонтанну везикуляцію ліпідних плівок у фізіологічному розчині, заморожування-розморожування (3 цикли) й обробку ультразвуком (2 хв, Fisher M 300, США) згідно з методом [6].

Макрофаги з легень і селезінки мишей виділяли шляхом адгезії до пластику (1 год) після інкубації гомогенату тканин у чашках Петрі (35 мм, Corning, США) при 37 °С у середовищі RPMI 1640 із 5%-ї ембріональ-

ної сироватки корів (Sigma, США). Купферовські клітини з печінки виділяли за методом [7]. Білок у зразках визначали за методом Лоурі [8].

Для спостереження за стабільністю та розподілом в органах і клітинах ліпосомального ГМДП використовували метод подвійної ізотопної мітки. Радіоактивну похідну ГМДП-<sup>125</sup>I, синтезовану за методом [9], додавали до нерадіоактивного пептиду при відтворенні загальної дози (50 мкг/кг,  $1 \cdot 10^7$  імп/хв/кг). До складу ліпосом із ЯФХ додавали холестеринолеат-<sup>14</sup>C (ХО-<sup>14</sup>C, Amersham, Англія) як ліпідну мітку ( $1 \cdot 10^6$  імп/хв/кг відповідно).

Зразки біологічних тканин розчиняли та знебарвлювали шляхом інкубації при 54 °С у суміші сольубілізатора Protosol (NEN, США) та перекису бензоїлу (Koch-Light, Англія) і переносили у флакони з сцинтиляційною рідиною ЖС 107 (Росія). Вимірювання радіоактивності підготовлених зразків тканин і клітин проводили на рідинному сцинтиляційному β-лічильнику РакБета 1219 «Спектрал» (Turku, Фінляндія) в режимі одночасної реєстрації у двох діапазонах енергетичного спектра («вікнах» для <sup>14</sup>C та <sup>3</sup>H) з урахуванням гасіння зовнішнього стандарту [10].

У роботі використовували ячний фосфатидилхолін (ЗАТ «Біолек», Харків). Синтетичний ГМДП і похідні для синтезу ГМДП-<sup>125</sup>I були надані Т. М. Андроновою (Інститут біоорганічної хімії ім. М. М. Шемякіна і Ю. А. Овчинникова РАН, Москва).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Origin 6.1 і MS Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження наявності радіоактивної речовини (ліпідної та пептидної мітки, співвідношення <sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I) у крові мишей після одноразового внутрішньовенного введення

ГМДП-<sup>125</sup>I в ЯФХ ліпосомах-<sup>14</sup>C представлені в табл. 1. Уже на 5-й хвилині після введення питомий вміст ліпідної мітки — (33,0±4,2) % дози/мл — був більшим за такий для пептидної мітки — (12,4±2,5) % дози/мл. Рівень наявності радіоактивної речовини зі складу мембрани ліпосом (30–40 % дози/мл) залишався відносно сталим протягом 60 хв, а потім знижувався в 2–3 рази. Водночас вміст пептидної мітки невинно знижувався, а співвідношення <sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I сягало 10,3 через 6 год. Принципові відмінності в термінах розподілу і виведення ліпідної та пептидної мітки вказують на загальну тенденцію до прискореної елімінації з крові пептиду (ГМДП-<sup>125</sup>I та метаболітів) порівняно з його ліпосомальним носієм.

Відкладені зміни рівня ліпідної мітки в кровотоці на фоні зменшення вмісту пептидної мітки доцільно розглядати як наслідки тимчасової затримки та структурної трансформації ліпосом в органах-мішенях [1]. На підтвердження цього припущення свідчать дані, подані в табл. 2, щодо розподілу ліпідної та пептидної мітки в легенях, селезінці та печінці тварин після одноразового внутрішньовенного введення ГМДП-<sup>125</sup>I в ЯФХ ліпосомах-<sup>14</sup>C.

Таблиця 1  
Зміни питомого вмісту ГМДП-<sup>125</sup>I та ЯФХ ліпосом-<sup>14</sup>C у крові мишей після одноразового внутрішньовенного введення, % від введеної дози/мл,  $M \pm m$ ,  $n = 6-8$

Час після введення, хв	Вміст пептидної мітки, ГМДП- <sup>125</sup> I	Вміст ліпідної мітки, ХО- <sup>14</sup> C	Співвідношення, <sup>14</sup> C/ <sup>125</sup> I
5	12,4±2,5	33,0±4,2	2,7
30	10,8±2,8	42,2±5,8	3,9
60	8,0±1,6	34,8±3,4	4,4
120	2,9±0,3	12,8±2,6	4,4
360	1,2±0,3	12,7±2,3	10,3



Таблиця 2  
Розподіл в органах мишей  
ГМДП-<sup>125</sup>I в ЯФХ  
ліпосомах-<sup>14</sup>C,  
% від введеної дози/г,  
M±m, n = 6–8

Час після введення, хв	Вміст пептидної мітки, ГМДП- <sup>125</sup> I	Вміст ліпідної мітки, ХО- <sup>14</sup> C	Співвідношення, <sup>14</sup> C/ <sup>125</sup> I
Легені			
5	21,7±1,6	12,9±1,3	0,6
30	5,2±0,4	11,2±1,2	2,1
60	4,3±0,3	9,5±1,2	2,2
120	4,4±0,3	9,2±0,8	2,1
360	1,2±0,2	7,0±0,6	5,6
Селезінка			
5	69,6±5,3	12,0±6,1	0,2
30	21,2±2,4	18,8±2,7	0,9
60	24,3±2,5	25,2±3,4	1,0
120	20,4±5,6	20,2±2,7	1,0
360	5,8±0,7	8,8±0,7	1,5
Печінка			
5	50,9±6,2	60,3±7,4	1,2
30	17,9±2,2	42,3±3,1	2,4
60	11,1±1,4	32,1±2,6	2,9
120	12,1±2,9	30,7±5,2	2,5
360	4,7±0,3	25,3±2,3	5,4

У легенях на 5-й хвилині після введення питомий вміст пептидної мітки — (21,7±1,6) % дози/г — вірогідно перевищував рівень ліпідної мітки — (12,9±1,3) % дози/г. В інтервалі до 120 хв наявність ліпідної мітки залишалася на відносно сталому рівні (близько 10 % дози/г), а питомий вміст пептидної мітки істотно знижувався (у 4–5 разів). Надалі, через 6 год після введення, спостерігалось помірне зниження рівня ліпідної мітки (до 7 % дози/г) та виразне падіння вмісту пептидної мітки (до 1,2 % дози/г), що відображено в зростанні співвідношення <sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I до 5,6.

У селезінці диспропорція в нагромадженні пептидної (69,6±5,3) % дози/г та ліпідної мітки (12,0±6,1) % дози/г на 5-й хвилині після введення була виразнішою, ніж у легенях. Вміст

ліпідної мітки через 6 год зберігався на сталому рівні, хоча поволи зростав до 60-ї хвилини — (25,2±3,4) % дози/г. Питомий вміст пептидної мітки різко знижувався на 30-й хвилині та залишався незмінним (близько 20 % дози/г) протягом 2 год. За 6 год вміст пептидної мітки в органі знижувався в 10 разів від початкового рівня, а співвідношення <sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I залишалося близьким до 1, відповідно, показника вихідного складу ліпосомальної форми пептиду.

У печінці найбільш масоване і рівномірне накопичення ліпідної — (60,3±7,4) % дози/г — та пептидної мітки (50,9±6,2) % дози/г спостерігалось на 5-й хвилині після введення. За 6 год вміст ліпідної мітки в органі знижувався в 2,4 разу, а рівень пептидної мітки — у 10,8 разу від початкового, що супроводжувалося відповідним зростанням співвідношення <sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I до 5,4.

Загалом, отримані дані вказують на те, що характер біорозподілу ліпосомального ГМДП-<sup>125</sup>I прямо залежав від стабільності носія. Диспропорційне зменшення вмісту пептидної мітки порівняно з ліпідною в крові та органах тварин може відбуватися за рахунок вивільнення пептиду з ЯФХ ліпосом, яке становить до 90 % за 6 год.

Враховуючи відмінності фармакокінетики та біологічної активності мурамілпептидів у вільному стані та ліпосомальній формі [3; 11], слід зазначити, що вивчення кінетичного профілю подвійної радіоактивної мітки дозволило спостерігати не тільки за виходом речовини з об'єму внутрішньої водної порожнини ліпосом під впливом білків крові та фагоцитів моноцитарно-макрофагальної системи [6], але й визначити особливості доступу до певних органів і клітин. Зокрема, коливання рівня нагромадження радіоактивної речовини в легенях і печінці до певної міри доповнювали картину, яка спостерігалася в крові. Водночас розподіл радіоактивної речовини в

селезінці характеризує здатність органа [12] до вибіркової затримки ліпосом, які за розміром (об'ємом) перевершували середній показник (500 нм) для гетерогенної суспензії ліпосом (від 200 до 800 нм), використуваної для введення тваринам. Тимчасова затримка в органах ліпосом із вищим вмістом ГМДП-<sup>125</sup>I відповідно спричинювала суттєве підвищення рівня наявності пептидної мітки по відношенню до ліпідної в селезінці (протягом 6 год) і легенях (5 хв).

Разом із вивченням розподілу радіоактивної речовини в органах тварин було виявлено, що питомий вміст ліпідної та пептидної мітки в ізольованих тканинних макрофагах перевищує в 5–50 разів показники для вихідних гомогенатів тканин. Результати визначення вмісту ліпідної та пептидної мітки в макрофагах із легенів, селезінки та печінки мишей, подані в табл. 3, підтверджують можливості до-

Таблиця 3  
Нагромадження  
макрофагами з легенів,  
селезінки і печінки мишей  
ГМДП-<sup>125</sup>I в ЯФХ  
ліпосомах-<sup>14</sup>C, % від введеної  
дози/мг білка, M±m, n = 3–4

Час після введення, хв	Вміст пептидної мітки, ГМДП- <sup>125</sup> I	Вміст ліпідної мітки, ХО- <sup>14</sup> C	Співвідношення, <sup>14</sup> C/ <sup>125</sup> I
Легеневі макрофаги			
30	1,42±0,13	1,19±0,14	0,8
60	1,29±0,12	0,78±0,16	0,6
360	1,64±0,20	0,13±0,04	0,1
Селезінкові макрофаги			
30	1,03±0,08	0,62±0,07	0,6
60	1,75±0,20	0,76±0,10	0,4
360	1,16±0,14	0,39±0,05	0,3
Печінкові макрофаги			
30	0,42±0,03	0,21±0,02	0,5
60	0,65±0,05	0,38±0,02	0,6
360	0,84±0,09	0,47±0,05	0,6



ставки ГМДП-<sup>125</sup>I за допомогою ЯФХ ліпосом-<sup>14</sup>C безпосередньо в ці клітини.

У легеневих макрофагах вміст пептидної мітки перебував на сталому рівні (близько 1,5 % дози/мг білка), а вміст ліпідної мітки з часом знижувався. У клітинах, ізольованих протягом часу від 30 хв до 6 год, співвідношення <sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I змінювалося від 0,8 до 0,1. У макрофагах селезінки вміст пептидної мітки також перевершував рівень ліпідної мітки, а співвідношення <sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I зменшувалося від 0,6 до 0,3 за 6 год. Макрофаги печінки через 30 хв після введення ліпосомально-го пептиду нагромаджували радіоактивну речовину меншою мірою, ніж клітини легенів і селезінки. З часом питомий вміст ліпідної та пептидної мітки в клітинах печінки збільшувався при сталому рівні співвідношення <sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I — 0,6.

Характерною особливістю процесу поглинання радіоактивної речовини тканинними макрофагами є те, що співвідношення <sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I в клітинах переважно змінювалося в зворотному напрямку порівняно з розбіжностями в рівні наявності ліпідної та пептидної мітки, які попередньо спостерігалися в органах. Ця тенденція до нагромадження клітинами пептидної мітки узгоджується з даними про наявність у макрофагах великої кількості місць специфічного зв'язування мурамилпептидів, враховуючи цитоплазматичні PRR рецептори (pattern recognition receptors) і гістон H1 [4; 9]. З іншого боку, відносно низький рівень ліпідної мітки в макрофагах вірогідно зумовлений тим, що навантаження ліпосомальними ліпідами підвищує інтенсивність ліпідного метаболізму, пришвидшує обмін ліпідного складу мембран [7] і, відповідно, позначається на тривалості вивільнення ліпідної мітки фагоцитами.

Таким чином, затримка ЯФХ ліпосом в органах тварин і нагромадження ГМДП тканинни-

ми макрофагами створює належні передумови для розвитку захисної реакції системи неспецифічної протипухлинної резистентності, пов'язаної з активацією численних ефекторних функцій резидентних і залучених макрофагів у органах-мішенях. Тому наступним кроком на шляху до розкриття фармакологічного потенціалу запропонованої форми імуномодулятора є дослідження спільної дії ліпосом і пептиду на функціональну активність макрофагів.

## Висновки

1. При перебуванні у кровотоці та розподілі в органах мишей стабільність ЯФХ ліпосом, завантажених ГМДП-<sup>125</sup>I, поступово знижується, що може супроводжуватися виходом до 90 % пептиду з носія за 6 год.
2. Тривала затримка ліпосомального ГМДП-<sup>125</sup>I у легенях, селезінці та печінці тварин призводить до поглинання пептиду тканинними макрофагами.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors* / D. C. Drummond, O. Meyer, K. Hong [et al.] // *Pharmacol Rev.* — 1999. — Vol. 51 (4). — P. 691-737.
2. *Immunopharmacological activities and clinical development of muramyl peptides with particular emphasis on murabutide* / G. M. Bahr, E. Darcissac, D. Bevec [et al.] // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1995. — Vol. 17 (2). — P. 117-131.
3. *Asano T. Liposome-encapsulated MTP-PE: a novel biologic agent for cancer therapy* / T. Asano, E. S. Kleinerman // *J. Immunother.* — 1993. — Vol. 14 (1). — P. 286-292.
4. *Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides* / E. Meshcheryakova, E. Makarov, D. Philpott [et al.] // *Vaccine.* — 2007. — Vol. 25 (23). — P. 4515-4520.
5. *Антиметастатический эффект заключенного в липосомы синтетического аналога мурамилдипептида* / В. Ю. Уманский, А. В. Стефанов, Г. В. Лось [и др.] // *Докл. Акад. наук СССР.* — 1986. — Т. 286 (2). — С. 474-476.

6. *Lasic D. D. Liposomes: from physics to applications* / D. D. Lasic. — Amsterdam : Elsevier Science Publishers B. V., 1993. — P. 347-397.

7. *Comparative study of cytotoxicity, tumor necrosis factor, and prostaglandin release after stimulation of rat Kupffer cells, murine Kupffer cells, and murine inflammatory liver macrophages* / T. Decker, M. L. Lohmann-Matthes, U. Karck [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 1989. — Vol. 45 (2). — P. 139-146.

8. *Protein measurement with the Folin phenol reagent* / O. N. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193 (1). — P. 265-275.

9. *Muramyl peptides bind specifically to rat brain membranes* / A. A. Kaydalov, Yu. N. Utkin, T. M. Andronova [et al.] // *FEBS Lett.* — 1989. — Vol. 248 (1-2). — P. 78-82.

10. *Остерман Л. А. Исследование биологических макромолекул электрофокусированием, иммуноэлектрофорезом и радиоизотопными методами* / Л. А. Остерман. — М. : Наука, 1983. — С. 198-203.

11. *ImmTher, a lipophilic disaccharide derivative of muramyl dipeptide, upregulates specific monocyte cytokine genes and activates monocyte-mediated tumoricidal activity* / L. L. Worth, S.-F. Jia, T. An, E. S. Kleinerman // *Cancer Immunol. Immunother.* — 1999. — Vol. 48 (1). — P. 312-320.

12. *Moghimi S. M. Modulation of murine liver macrophages clearance of liposomes by diethylstilbestrol. The effect of vesicle surface charge and a role for the complement receptor Mac-1 (CD11b/CD18) of newly recruited macrophages in liposome recognition* / S. M. Moghimi, H. M. Patel // *J. Cont. Release.* — 2002. — Vol. 78 (1). — P. 55-65.



Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович, М. Д. Перепелюк

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ GA-40 НА ПЕРЕБІГ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Відомо, що гостра гемічна гіпоксія супроводжується дистрофією ниркових проксимальних каналців і порушенням головного енергозалежного процесу — реабсорбції іонів натрію [2; 3; 10]. Гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію за цього патологічного процесу спричинює активацію ренін-ангіотензинової системи з реалізацією вазоконстрикторного, колагенстимулювального впливу ангіотензину II, що сприяє формуванню хибного кола в механізмах розвитку гепаторенального синдрому [6; 13]. В ушкодженні проксимального відділу нефрону та 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки певна роль належить перекисному окисненню ліпідів, фібринолізу, протеолізу, фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ) [11; 14]. Останнім часом зростає інтерес до використання препарату GA-40 (комплекс поліпептидів, виділених з екологічно чистого рослинного матеріалу) для корекції патологічних змін через його здатність викликати збалансованість між регуляторними процесами (симпатикус — катаболізм — кислотність і парасимпатикус — анаболізм — лужність), що ймовірно запобігає ушкодженню нефроцитів і гепатоцитів [4]. Водночас захисний вплив препарату GA-40 в корекції гепаторенального синдрому за умов гострої гемічної гіпоксії практично не вивчено.

**Мета** дослідження — з'ясувати вплив препарату GA-40 у корекції гепаторенального син-

дрому за умов гострої гемічної гіпоксії.

### Матеріали та методи дослідження

В експериментах на 44 самцях білих нелінійних щурів масою 0,16–0,18 кг вивчали гепаторенальний синдром за гемічної гіпоксії, який моделювали шляхом уведення 1%-го розчину нітриту натрію підшкірно дозою 50 мг/кг одноразово, що відповідало середньому ступеню тяжкості гемічної гіпоксії [3]. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Проводили гістоензимохімічні дослідження ферментів на кріостатних зрізах печінки та нирок із визначенням активності: сукцинатдегідрогенази з нітротетразолієвим синім і лужної фосфатази методом азопоєднання нафтол AS-BI фосфату з міцним червоним TR із кількісним аналізом активності досліджуваних ферментів методом точкового тесту за Г. Г. Автанділовим [1; 7].

Показник ФНП- $\alpha$  у плазмі крові визначали імуноферментним методом [5].

Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну й азоколу (Simko Ltd. Львів) [7].

Визначали показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантних систем: вміст дієнових кон'югатів, активність глутатіонпероксидази [7].

Препарат GA-40 вводили однократно внутрішньом'язово дозою 2 мкг/кг маси тіла [4].

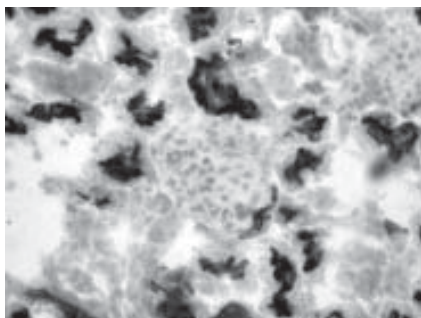
Статистичну обробку отриманих даних, включаючи регресійний аналіз проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics" та "Excel 7.0". Всі експерименти здійснено з дотриманням правил проведення робіт із використанням експериментальних тварин (1977) та положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.86 р.).

### Результати дослідження та їх обговорення

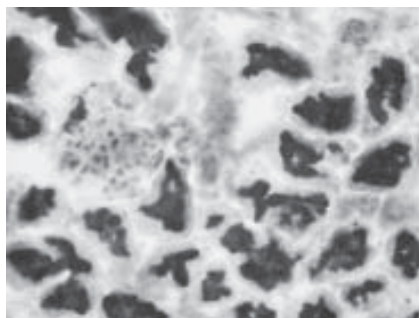
Результати дослідження засвідчили розвиток морфологічних змін, характерних для гепаторенального синдрому за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, на що вказувало гальмування активності лужної фосфатази та сукцинатдегідрогенази у кірковій ділянці нирок і печінці. Застосування препарату GA-40 чинило захисну профілактичну дію на вказані процеси у кірковій речовині нирок і печінці. Так, препарат GA-40 спричинював відновлення активності лужної фосфатази у кірковій речовині нирок і активності сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці печінкової часточки (рис. 1, 2; таблиця).

За умов гострої гемічної гіпоксії на фоні застосування препарату GA-40 встановлено пряму регресійну залежність між активністю лужної фосфатази у кірковій ділянці нирок (ЛФк — ум. од.) та активністю сукци-



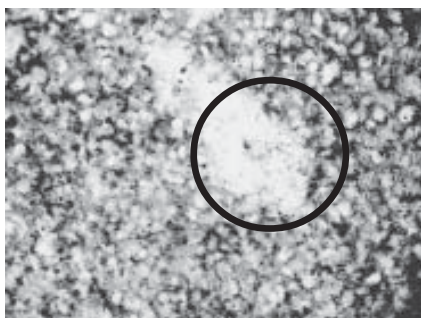


а

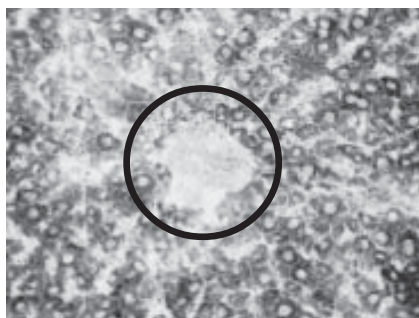


б

Рис. 1. Відновлення активності лужної фосфатази у кірковій речовині нирок за умов застосування препарату GA-40: а — гостра гемічна гіпоксія; б — гостра гемічна гіпоксія + GA-40. 36. × 56



а



б

Рис. 2. Відновлення активності сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці (усередині кола) печінкової часточки за умов застосування препарату GA-40: а — гостра гемічна гіпоксія; б — гостра гемічна гіпоксія + GA-40. 36. × 56

Таблиця

**Вплив препарату GA-40 на активність лужної фосфатази у кірковій ділянці нирок і активність сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці печінкової часточки та за умов гострої гемічної гіпоксії,  $\bar{x} \pm Sx$**

Показники	Гемічна гіпоксія, n=11	Гемічна гіпоксія + GA-40, n=11
Активність лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок, ум. од.	941,80±8,48	1637,80±19,84 P<0,001
Активність сукцинатдегідрогенази у 3-й функціональній ділянці печінкової часточки, ум. од.	608,30±4,34	951,50±12,35 P<0,001

Примітка. P — вірогідність розбіжностей порівняно з гемічною гіпоксією; n — кількість спостережень.

натдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці (СДГ<sub>3</sub> — ум. од.) печінкової часточки (рис. 3). Застосування препарату GA-40 приводило до підвищення активності глутатіонпероксидази, сумарної, ферментативної фібринолітичної активності, лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену в кір-

ковій ділянці нирок і зниження вмісту дієнових кон'югатів у печінці та концентрації ФНП-α у плазмі крові за умов гострої гемічної гіпоксії (рис. 4).

Застосування препарату GA-40, для якого відома властивість підтримувати збалансованість між регуляторними процесами (симпатикус — катабо-

лізм — кислотність і парасимпатикус — анаболізм — лужність), виявляється в захисній дії на проксимальний відділ нефрону та печінкову часточку. Це відновлює активність лужної фосфатази та сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці печінкової часточки, гальмує розвиток гепаторенального синдрому в кірковій речовині нирок і печінці за рахунок виключення вазоконстрикторного ефекту ангіотензину II, антиоксидантних властивостей препарату, його здатності знижувати концентрацію ФНП-α в плазмі крові. Захисні властивості препарату GA-40 також зумовлені його здатністю гальмувати протеоліз. Потужні самогенетичні властивості препарату GA-40 сприяли встановленню прямої регресійної залежності між активністю лужної фосфатази у кірковій ділянці нирок та активністю сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці печінкової часточки за умов гемічної гіпоксії [4; 8; 12].

**Висновки**

Препарат GA-40 в умовах розвитку гепаторенального синдрому за гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості чинить захисний вплив на збалансованість регуляторних процесів у кірковій речовині нирок і печінці, що проявляється у відновленні активності лужної фосфатази у кірковій речовині нирок і сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці печінкової часточки, антиоксидантною дією, гальмуванням активності протеолізу, нормалізацією фібринолізу та зниженням концентрації фактору некрозу пухлин альфа в плазмі крові.

**Перспективи.** З'ясування протекторного впливу препарату GA-40 на запобігання дисфункції печінки і нирок за умов хронічної гемічної гіпоксії.



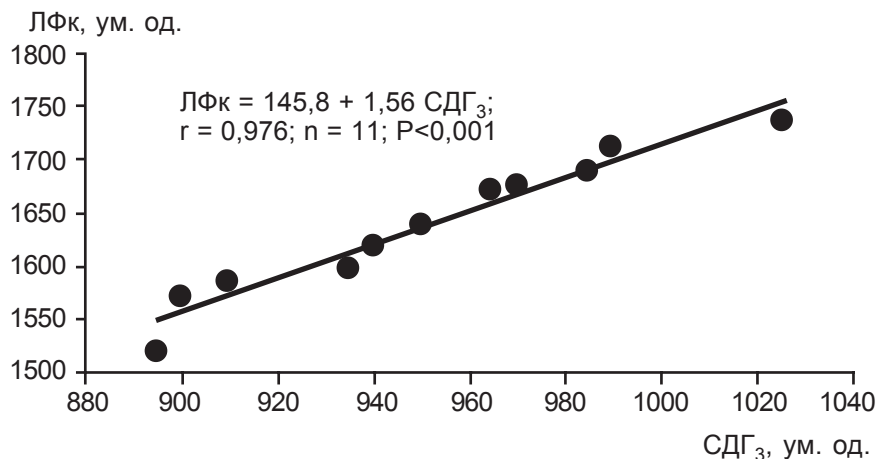


Рис. 3. Регресійний аналіз між активністю лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок (ЛФк — ум. од.) та активністю сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці (СДГ<sub>3</sub>) печінкової часточки (ум. од.) за умов гострої гемічної гіпоксії на фоні застосування препарату GA-40: r — коефіцієнт кореляції; n — кількість спостережень; P — вірогідність кореляційного зв'язку

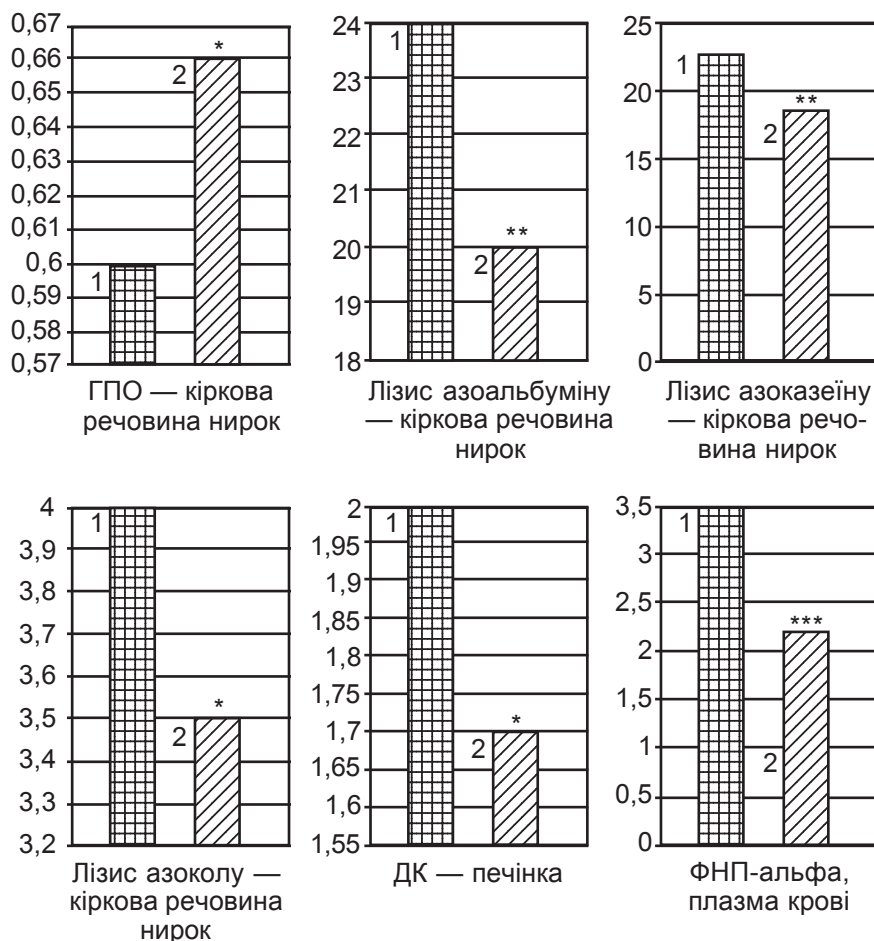


Рис. 4. Вплив препарату GA-40 на активність глутатіонпероксидази (ГПО — мкмоль/(хв·мг) білка), лізіс азоальбуміну ( $E_{440}$ /год/г), лізіс азоказеїну ( $E_{440}$ /год/г), лізіс азоколагену ( $E_{440}$ /год/г) у кірковій ділянці нирок і вміст дієнових кон'югатів (ДК — нмоль/мг білка) у печінці та концентрацію ФНП- $\alpha$  (пг/мл) у плазмі крові за умов гострої гемічної гіпоксії: 1 — гостра гемічна гіпоксія; 2 — гостра гемічна гіпоксія + GA-40. Вірогідність різниць порівняно з гострою гемічною гіпоксією: \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,02$ ; \*\*\* —  $P < 0,01$

## ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Методы измерения клеток и ядер / Г. Г. Автандилов // Морфометрия в патологии. — М.: Медицина, 1973. — 159 с.

2. Агаджанян Н. А. Классификация гипоксических, гипо- и гиперкапнических состояний / Н. А. Агаджанян, А. Я. Чижов // Физиологический журнал. — 2003. — Т. 49, № 3. — С. 11-16.

3. Гоженко А. И. Изменение функции почек при острой интоксикации нитритом натрия в эксперименте / А. И. Гоженко, А. С. Федорук, С. Г. Котюжинская // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2003. — № 1. — С. 28-30.

4. Дікал М. В. Роль препарату GA-40 в корекції тубуло-інтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі / М. В. Дікал, Ю. Є. Роговий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 14-16.

5. Дікал М. В. Роль фактора некрозу пухлин альфа в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі / М. В. Дікал, Ю. Є. Роговий // Вісник наукових досліджень. — 2007. — № 2. — С. 108-111.

6. Пат. 30727 Україна, МПК G 01 N 33/48. Спосіб визначення тканинної фібринолітичної активності / Боднар Б. М., Кухарчук О. Л., Магалаєс В. М. [та ін.]; заявник і власник Буковинський державний медичний університет. — № 98042121; заявл. 28.04.1998; опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7-11. — 2 с.

7. Пішак В. П. Універсальність ушкодження проксимального канальця при захворюваннях нирок / В. П. Пішак, В. В. Білоокій, Ю. Є. Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 72-76.

8. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-метод. посібник / В. М. Магалаєс, А. О. Міхеєв, Ю. Є. Роговий [та ін.]. — Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. — 42 с.

9. Федорук А. С. Защитное воздействие  $\alpha$ -токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии / А. С. Федорук, А. И. Гоженко, Ю. Е. Роговий // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1998. — № 4. — С. 35-38.

10. Burgess E. Renal effects of angiotensin II rezeptor antagonists / E. Burgess // Blood Press. — 2001. — Vol. 10, N 1. — P. 17-20.



11. Eckardt K. U. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K. U. Eckardt, C. Rosenberger, J. S. Jurgensen [et al.] // *Blood Purif.* — 2003. — N 21. — P. 253-257.

12. Meldrum K. K. TNF- $\alpha$ -dependent bilateral renal injury is induced by unilateral renal ischemia-reperfusion / Y. Xiao, R. R. Desrosiers, R. Beliveau // *American Journal Physiology.* — 2002. — Vol. 282, N 2. — P. 540-546.

13. Siragy Helmy. Angiotensin subtype-2 receptors inhibit renin biosynthesis and angiotensin II formation / Helmy Siragy, Chun Xue, Peter Abadir [et al.] // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45, N 1. — P. 133-137.

14. Xiao Y. Effect of ischemia-reperfusion on the renal brush-border membrane sodium-dependent phosphate co-transporter NaPi-2 / Y. Xiao, R. R. Des-

rosiers, R. Beliveau // *Can. J. Physiology and Pharmacology.* — 2001. — Vol. 79, N 3. — P. 206-212.

15. Zhu Ning. Removal of tumor necrosis factor-J and interleukin-1 by plasma exchange in patients with diffuse proliferative glomerulonephritis / Ning Zhu, Zhi-yong Zheng, Xiang-mei Chen // *J. Mod. Med.* — 2004. — Vol. 14, N 9. — P. 24-30.

УДК 616-039.71/612.322.4:612.482.4

О. В. Сторчило

## ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ДЕЯКИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ У ПРИСУТНОСТІ ЖОВЧІ НА ГІДРОЛІЗ І ТРАНСПОРТ ГЛІЦИЛ-ГЛІЦИНУ В ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Забрудненість довкілля радіонуклідами негативно впливає не тільки на дорослі статево-зрілі особини, а й на їх нащадків. Так, опромінення батьків призводить до збільшення соматичної патології у їхніх дітей, яка торкається усіх систем організму, і в тому числі — шлунково-кишкового тракту [1–3], що є відповідальним за надходження до організму радіонуклідів із продуктами харчування та водою. Тому пошук соціально адаптованих фармакологічних засобів для корекції порушень метаболічних процесів у нащадків опромінених батьків не втрачає актуальності. З огляду на це, велику увагу останнім часом приділяють фітопрепаратам і рослинним екстрактам як малотоксичним комплексним засобам із широким спектром дії та м'яким ефектом [4–7].

Для дитячого організму, який продовжує рости, дуже важливим є повноцінне харчування, що має містити як пластичний матеріал (білки та їх похідні —

пептиди й амінокислоти), так і енергетичні субстрати для його засвоєння (вуглеводи різного ступеня полімерності). У попередніх експериментах нами було показано вплив деяких фітопрепаратів на транспорт моно- та димірних вуглеводних субстратів до тонкої кишки нащадків опромінених щурів [8]. Оскільки всі нутритивні процеси в тонкій кишці відбуваються за участі жовчі, то слід було визначити її вплив на активність і спрямованість гідролітичних й абсорбтивних процесів. Виявилося, що присутність жовчі у середовищі дещо змінює параметри роботи як транспортної системи для вільної глюкози, так і ферментативно-транспортного конвеєра, який відповідає за гідроліз мальтози та транспорт утвореної при цьому М-глюкози [9], а також системи транспорту вільного гліцину [10].

Метою роботи стало визначення впливу екстрактів розторопші плямистої та календули, а також олії розторопші та легалону (відповідно як жирота водорозчинної фракції плодів розторопші) у присутності жовчі

на гідроліз субстрату білкового походження — гліцил-гліцину — та транспорт утвореного при цьому гліцину в тонку кишку нащадків опромінених самців щурів за умов *in vitro*.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 20 двомісячних щурятах-самцях лінії Вістар масою 60–70 г, що утримувалися на стандартному раціоні віварію і були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. Було використано 4 групи щурят (по 5 тварин у кожній): 2 групи інтактних щурят і 2 групи щурят-нащадків самців, одноразово опромінені голодними (18–24 год) у дозі 0,5 Гр. Опромінення самців щурів проводили одноразово на телегаммаустановці «Агат-Р-1», потужність дози — 120 рад/хв, поле 20 × 20, ВПД = 75 см, доза — 0,5 Гр, час експозиції — 32". Акумуляційний препарат слизової оболонки (АПС) виготовляли за методом О. М. Уголева і співавторів [11]. Інкубували АПС протягом 1 год при 37 °С в оксигенованому





середовищі. У контрольних групах АПС як інкубаційне середовище використовували розчин 5 ммоль/л гліцил-гліцину (що еквівалентно 10 ммоль/л гліцину), який виготовляли на розчині Рінгера рН = 7,4; в інших групах до нього додавали висушений водно-спиртовий екстракт плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.) Gaertner) або квіток календули (*Calendula officinalis* L.), виготовлені за методом [12], або легалон (70 мг/120 мл розчину субстрату), або олія розторопші (300 мг/120 мл) відповідно. До усіх середовищ для емульгування додавали по 3 краплі кролячої жовчі. Концентрацію гліцину, який утворився внаслідок гідролізу гліцил-гліцину («пептидного» гліцину), визначали за методом О. М. Уголева і Н. М. Тимофєєвої [13] колориметрично на КФК-2МП,  $\lambda=540$  нм. Статистичну обробку отриманих даних проводили з визначенням критерію Стьюдента за програмою "Primer Biostatistics".

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи дані таблиці, можна зауважити, що транспорт гліцину в АПС контрольної групи інтактних тварин у присутності жовчі був дещо вищим і більш стабільним, ніж у відповідній групі за її відсутності (63,29±3,22 проти (54,89±4,36) ммоль/л, розкиди від середнього показника становили 5 проти 7,9 %). Внесення екстракту розторопші в інкубаційне середовище за відсутності жовчі на 12 % зменшувало показники транспорту на фоні його дестабілізації (розкиди збільшувалися з 7,9 до 10 %). Натомість у присутності жовчі показники транспорту гліцину зростали на 15 % також на фоні його дестабілізації (розкиди збільшувалися майже удвічі). При цьому, якщо вихідні показники транспорту в контрольних групах майже не відрізняються (63,29 проти 54,89 ммоль/л), то у присутності в інкубаційному сере-

довищі сумарного екстракту розторопші співвідношення між показниками сягає 1,5 на фоні протилежних напрямків ефектів (73,10 проти 48,48 ммоль/л). Отже, наявність жовчі в інкубаційному середовищі приводить до деякої стимуляції транспорту «пептидного» гліцину в присутності сумарного екстракту розторопші порівняно з деяким пригніченням транспорту за відсутності жовчі. З огляду на полікомпонентний склад екстракту розторопші слід було б очікувати, що саме жиророзчинна його фракція у присутності жовчі є відповідальною за зміни характеру транспорту субстрату. Дійсно, показники транспорту гліцину за умов присутності в інкубаційному середовищі олії розторопші були дещо вищими, а розкиди — трохи меншими, ніж у присутності сумарного екстракту розторопші (див. таблицю).

Отже, завдяки емульгувальній здатності жовчі дія саме жиророзчинних компонентів розторопші стабілізує систему гід-

Таблиця

**Акумуляція гліцил-гліцину з його 5 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів у присутності екстрактів плодів розторопші, квіток календули, олії розторопші та препарату легалону,  $M \pm m$ , ммоль/(л·мг) вологої маси препарату, n=5 у кожній групі**

Група тварин	Субстрат				
	Гліцин	Гліцин + розторопша	Гліцин + олія розторопші	Гліцин + легалон	Гліцин + календула
<b>I</b>					
Інтактна група	54,89±4,36 7,9 %	48,48±4,84 10 %	—	44,20±3,31 7,5 %	40,70±3,23 P <sub>1-5</sub> = 0,031 7,9 %
Нащадки опроміненого самця	34,44±2,43 7 %	32,74±1,41 4,3 %	—	26,84±1,47 P <sub>1-4</sub> =0,028 5,5 %	31,90±1,66 5,2 %
<b>II</b>					
Інтактна група	63,29±3,22 5 %	73,10±6,81 9,3 %	77,21±5,35 6,9 %	45,23±3,09 P <sub>1-4</sub> = 0,004 6,8 %	42,22±3,76 P <sub>1-5</sub> =0,003 8,9 %
Нащадки опроміненого самця	46,97±2,34 4,9 %	82,89±2,22 P <sub>1-2</sub> <0,0001 2,7 %	51,62±2,69 5,2 %	59,70±5,95 P <sub>1-4</sub> =0,035 10 %	45,15±1,85 4 %

Примітки: 1. I — без емульгатора, дані отримано раніше [8], використано з метою зіставлення.  
2. II — в усі інкубаційні середовища додано жовч.  
3. Під показниками акумуляції наведено відсотки розкидів від середнього.



ролізу гліцил-гліцину та транспорту утвореного при цьому гліцину краще, ніж дія інших компонентів сумарного екстракту. Це припущення підкріплюється показниками транспорту гліцину при внесенні до інкубаційного середовища водорозчинної фракції розторопші — легалону: за наявності жовчі у середовищі відбувалося вірогідне гальмування транспорту порівняно з контролем ( $P=0,004$ ), при цьому абсолютні показники транспорту гліцину у цій групі майже не відрізнялися від таких за її відсутності ( $(45,23 \pm 3,09)$  проти  $(44,20 \pm 3,31)$  ммоль/л) (див. таблицю).

Отже, саме жиророзчинні компоненти розторопші сприяють активації системи гідролізу гліцил-гліцину та транспорту утвореного при цьому гліцину в інтактних тварин.

Цікаво, що внесення жовчі до інкубаційного середовища у присутності сумарного екстракту календули не впливає на активність транспорту гліцил-гліцину ( $(42,22 \pm 3,76)$  проти  $(40,70 \pm 3,23)$  ммоль/л) (див. таблицю) — в обох випадках екстракт календули спричинює вірогідне гальмування транспорту гліцину порівняно з відповідними контрольними групами ( $P=0,003$  у присутності жовчі та  $P=0,031$  — за її відсутності). Вочевидь, попри те, що екстракт календули (як і екстракт розторопші) містить мембраноактивні жиророзчинні компоненти (поліненасичені ВЖК, каротиноїди, ефірні олії, флавоноїди) [14–15], саме водорозчинні його компоненти відповідають за гальмівні ефекти сумарного екстракту в інтактних тварин. Ймовірно, що гальмівні ефекти цих компонентів екстракту календули є більш потужними, ніж можливі стимулювальні (мембранотропні) ефекти його жиророзчинних компонентів, тому сумарний ефект екстракту найчастіше є гальмівним, принаймні, в інтактних тварин за умов *in vitro* [9–10].

У щурят-нащадків опроміненних тварин у контрольній групі АПС рівень акумуляції «пептидного» гліцину в присутності жовчі був у 1,3 разу нижчим, ніж у відповідній групі інтактних тварин ( $(46,97 \pm 2,34)$  проти  $(63,29 \pm 3,22)$  ммоль/л), натомість за її відсутності це співвідношення сягало 1,6 (див. таблицю). Слід зазначити, що за відсутності жовчі в інкубаційному середовищі в контрольних групах як інтактних тварин, так і нащадків опроміненних щурів показники акумуляції гліцину були нижчими за такі в її присутності, а розкиди від середнього показника були майже однакові й становили 7,9 та 7 % відповідно. Натомість у присутності жовчі розкиди були дещо нижчими і дорівнювали по 5 % в обох групах (див. таблицю).

При внесенні в інкубаційне середовище комплексного екстракту розторопші у присутності жовчі транспорт «пептидного» гліцину в групі АПС нащадків опроміненних щурів вірогідно збільшився майже удвічі ( $P < 0,0001$ ) порівняно з контрольною групою ( $(82,89 \pm 2,22)$  проти  $(46,97 \pm 2,34)$  ммоль/л), при цьому розкиди від середнього були найменшими серед усіх досліджуваних груп (2,7 %). Отже, сумарний екстракт розторопші за цих умов сприяє виразній стимуляції системи гідролізу та транспорту гліцил-гліцину до ентероцитів і водночас стабілізації її роботи.

За відсутності жовчі транспорт гліцил-гліцину у відповідній групі був у 2,5 рази нижчим і не відрізнявся від показника контрольної групи ( $(32,74 \pm 1,41)$  проти  $(34,44 \pm 2,43)$  ммоль/л), тобто у нащадків опроміненних тварин саме наявність жовчі в інкубаційному середовищі у присутності сумарного екстракту розторопші сприяє оптимізації роботи нутритивних систем ентероцита, відповідальних за засвоєння похідного білків — гліцил-гліцину. Вочевидь, за даних умов жовч виконує функції не тільки емульгатора

жиророзчинної фракції комплексного екстракту, а й активатора його водорозчинних компонентів, які теж спричинюють репаративний ефект на ушкоджені мембрани ентероцитів нащадків опроміненних тварин. Попри велику швидкість оновлення ентероцитів (5–6 діб [16]), наявним є зниження гідролітичної здатності тонкої кишки нащадків опроміненних тварин — показники гідролізу субстратів і транспорту утворених мономерів у їх контрольних групах АПС є нижчими, ніж у відповідних групах інтактних тварин [8]. Тому потреби ушкоджених ентероцитів у пластичному матеріалі (перш за все — амінокислотах, які є джерелом синтезу білка) на фоні швидкого росту молодих (двомісячних) тварин не задовільнено. Вочевидь, саме тому оптимізовані жовчю водо- та жиророзчинні компоненти природного комплексу БАР — сумарного екстракту розторопші плямистої — найкращим чином задовольняють ці потреби, активуючи та стабілізуючи систему надходження амінокислоти до ентероцита.

Слід зауважити, що за наявності жовчі у середовищі для окремих фракцій розторопші — жиророзчинної (олії) або водорозчинної (легалону) — не виявлено подібного потужного ефекту: у присутності олії розторопші показники акумуляції гліцину в АПС щурят-нащадків опроміненних тварин майже не відрізнялися від таких у контрольній групі при подібному рівні розкидів від середнього, а в присутності легалону спостерігалось вірогідне підвищення рівня транспорту гліцину (в 1,3 разу), однак при дворазовому збільшенні розкидів від середнього. Отже, присутність в інкубаційному середовищі легалону водночас зі стимуляцією системи гідролізу та транспорту гліцил-гліцину розбалансовує її роботу: абсолютний показник транспорту гліцину в присутності легалону є в 1,4 разу меншим, ніж у присутності



сумарного екстракту розторопші, а розкиди від нього — у 3,7 разу більшими відповідно. Таким чином, за даних умов водорозчинні компоненти розторопші, активовані (чи модифіковані) жовчю, відіграють більш важливу роль у процесах травлення субстратів білкового походження, ніж її жиророзчинні компоненти. Слід звернути увагу на те, що за відсутності жовчі внесення до інкубаційного середовища легалону спричинювало зворотний ефект — вірогідне зниження рівня транспорту «пептидного» гліцину в АПС нащадків опромінених щурів ((26,84±1,47) проти (34,44±2,43) ммоль/л, P=0,028) (див. таблицю), тому активуюча роль жовчі у цьому процесі видається незаперечною.

Внесення жовчі до інкубаційного середовища у присутності сумарного екстракту календули не змінювало активності системи транспорту «пептидного» гліцину порівняно з контрольною групою (див. таблицю). Треба зазначити, що такий високий рівень транспорту субстрату в присутності екстракту календули визначено тільки у групах АПС нащадків опромінених щурів — у інтактних тварин цей екстракт сприяв вірогідному гальмуванню транспорту [8]. Вочевидь, біологічно активні компоненти календули залучаються до репарації мембран ентероцитів, ушкоджених через порушення метаболічних процесів у тонкій кишці внаслідок опромінення батьків, тимчасом як у інтактних тварин немає такої потреби в репаративних процесах.

Отже, навіть на рівні експериментів *in vitro* відбувається регуляція рівня нутритивних процесів, виходячи з принципу доцільності, тому в кишці здорових тварин біологічно активні речовини (БАР) сумарних екстрактів спричинюють гальмування транспорту нутрієнтів до організму (у випадку календули) або не змінюють його (у випадку розторопші), натомість у змінених ентероцитах нащадків уражених внаслідок опромінен-

ня тварин ці речовини, навпаки, сприяють активації надходження пластичного матеріалу до організму, який має у цьому збільшену потребу. У присутності жовчі тільки наявність в інкубаційному середовищі природного комплексу водо- та жиророзчинних БАР сумарного екстракту розторопші плямистої сприяє оптимізації роботи системи гідролізу гліцил-гліцину та транспорту утвореного внаслідок цього «пептидного» гліцину до тонкої кишки нащадків опромінених щурів.

Таким чином, жовч бере участь у процесах травлення не тільки як емульгатор жиророзчинних субстратів і активатор ліпаз, які їх розщеплюють, а і модифікує вплив водорозчинних фітопрепаратів і сумарних рослинних екстрактів на системи гідролізу та транспорту нутрієнтів, при цьому найбільш чутливими до цих ефектів є ентероцити нащадків опромінених тварин. Використання жовчі за умов *in vitro* певною мірою наближає їх до реальних фізіологічних, тому видається доцільним брати до уваги результати цих експериментів при оцінюванні фармакологічних ефектів препаратів у живому організмі при пероральному їх введенні.

### Висновки

1. У інтактних тварин внесення жовчі в інкубаційне середовище не змінювало рівень транспорту «пептидного» гліцину як у контрольних групах АПС, так і в присутності легалону або сумарного екстракту календули. Натомість наявність жовчі в присутності сумарного екстракту розторопші плямистої збільшувала його в 1,5 рази.

2. У щурят-нащадків опромінених самців внесення жовчі в інкубаційне середовище сприяло більш високому рівню транспорту «пептидного» гліцину в усіх досліджуваних групах АПС порівняно з відповідними групами за відсутності жовчі: в 1,4 разу — у контролі або в присутності сумарного екстракту календули, у 2,2 — у присутності

легалону та в 2,5 — у присутності сумарного екстракту розторопші.

3. У інтактних тварин присутність жовчі в інкубаційному середовищі призводила до вірогідного гальмування транспорту «пептидного» гліцину в АПС за наявності легалону, натомість за відсутності жовчі наявність у середовищі легалону не впливала на рівень транспорту порівняно з відповідними контрольними групами. Транспорт «пептидного» гліцину в АПС інтактних тварин незалежно від наявності жовчі в інкубаційному середовищі вірогідно гальмувався в присутності сумарного екстракту календули порівняно з відповідними контрольними групами.

4. У нащадків опромінених щурів внесення жовчі в інкубаційне середовище приводило до вірогідної стимуляції транспорту «пептидного» гліцину за наявності легалону, натомість за відсутності жовчі легалон спричинював гальмування транспорту.

5. У групах АПС нащадків опромінених щурів на відміну від інтактних тварин незалежно від наявності жовчі в інкубаційному середовищі транспорт «пептидного» гліцину не гальмувався сумарним екстрактом календули.

6. Найбільший оптимізуючий ефект жовчі виявлено в групах АПС нащадків опромінених тварин у присутності сумарного екстракту розторопші: внесення жовчі до інкубаційного середовища сприяло вірогідній дворазовій активації та водночас стабілізації роботи системи гідролізу та транспорту гліцил-гліцину в тонку кишку.

7. Виявлено потужну модифікуючу дію жовчі на фармакологічні ефекти сумарних екстрактів розторопші та календули, а також легалону у нащадків опромінених щурів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Шнайдер С. А. Активність РНК-аз підщелепних слинних залоз на різних етапах онтогенезу щурів, отриманих від опромінених попередників / С. А. Шнайдер // Одеський медич-



ний журнал. — 2006. — № 3 (95). — С. 31-33.

2. *Радиация и патология* / А. Ф. Цыб, Р. С. Будагов, И. А. Замулаева [и др.] — М.: Высш. школа, 2005. — 341 с.

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

4. *Varaksin A. N.* Determining factors causing disturbance of adaptation mechanisms in residents of radiocontaminated territories in the Ural region / A. N. Varaksin, V. N. Shershnev, V. N. Chukanov // Radioprotection — colloques. — 2002, Feb. — Vol. 37, С 1. — P. 1341-1346.

5. *Изучение* фитопрепаратов в качестве средств фармакологической коррекции радиационных воздействий / Л. Н. Расина, Л. П. Ларионов, Н. М. Любашевский [и др.] // Фармация. — 2003. — № 1. — С. 30-32.

6. *Тищенко О. В.* Дія розмелених плодів розторопші плямистої на функціональний стан печінки та підшлункової залози при радіаційному токсичному ураженні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. В. Тищенко. — К., 2003. — 24 с.

7. *Исследование* БАД с антиоксидантной активностью / Т. В. Вахтерова, С. Г. Сбоева, О. Н. Давыдова, И. Н. Бардин-Денисов // Фармация. — 2005. — № 2. — С. 46-48.

8. *Сторчило О. В.* Фармакологічна регуляція функціонування систем гідролізу і транспорту димерних субстратів у тонкій кишці нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило, О. А. Багірова, В. К. Напханюк // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 6 (98). — С. 18-21.

9. *Сторчило О. В.* Модифікація жовчю впливу рослинних екстрактів на транспорт вуглеводів у нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило, О. А. Багірова // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 2 (106). — С. 13-18.

10. *Сторчило О. В.* Дослідження впливу деяких фитопрепаратів і рослинних екстрактів за участі жовчі на транспорт гліцину в ентероцити нащадків опромінених щурів / О. В. Сторчило // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 4 (108). — С. 7-11.

11. *Уголев А. М.* Аккумулирующий препарат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку / А. М. Уголев, Д. Р. Жигуре, Е. Е. Нуркс // Физиологический жур-

нал СССР. — 1970. — Т. 56, № 11. — С. 1638-1641.

12. *Декларац.* пат. на корисну модель 10460 Україна, 7 А61К35/78, А61Р1/00. Спосіб корекції функціонального стану транспортних систем тонкої кишки / Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А.; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № U 200504145; опубл. 15.11.2005, Бюл. № 11.

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

14. *Шарова О. В.* Флавоноиды цветков календулы лекарственной / О. В. Шарова, В. А. Куркин // Химия растительного сырья. — 2007. — № 1. — С. 65-68.

15. *Оценка* содержания суммы флавоноидов в настойке календулы / Е. К. Слуева, Е. Н. Жукович, Л. А. Шарикова [и др.] // Фармация. — 2003. — Т. 51, № 1. — С. 13-15.

16. *Мухина Ю. Г.* Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста / Ю. Г. Мухина, А. И. Чубарова, В. П. Гераськина // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 50-56.

УДК 616.61:546.173/175:599.323.4]-085.254

А. В. Скрипниченко

## СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПОРТА ЭНДОГЕННЫХ НИТРИТОВ И НИТРАТОВ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ КРЫСАМ ТИРОКСИНА И КАПТОПРИЛА

Одесский государственный медицинский университет

### Введение

Стимуляция системной продукции оксида азота (NO) [12; 55] — важная адаптивная реакция организма к гипертиреоидному статусу [49]. Течение экспериментального гипертиреоза характеризуется ростом концентрации в плазме крови продуктов окисления NO — эндогенных нитритов и нитратов

(NO<sub>n</sub>) [49] и усилением их реального клиренса [3]. С одной стороны, состояние почечного транспорта NO<sub>n</sub> — это физиологический механизм, обеспечивающий постоянство концентрации NO<sub>n</sub> во внеклеточной жидкости организма [20]. С другой стороны, характерная для течения гипертиреоза избыточная продукция NO<sub>n</sub> и их аккумуляция в организме может яв-

ляться важным звеном в патогенезе гипертиреоидной почки [3]. В литературе имеются единичные сведения о том, что блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) оказывают благоприятное влияние на структурно-функциональные показатели почек крыс с экспериментальным гипертиреозом [3; 33]. Однако в доступной нам литературе не найдено сведений о



влиянии блокаторов РАС на состояние почечного транспорта NO<sub>2</sub> в условиях экспериментального гипертиреоза.

**Цель** работы — изучение влияния блокатора ангиотензин-1-превращающего фермента на почечный транспорт эндогенных нитритов и нитратов в условиях однократного и продолжительного назначения крысам тироксина.

### Материалы и методы исследования

Для проведения исследований были отобраны беспородные крысы-самцы с массой тела 180–200 г. В работе использовалась натриевая соль L-тироксина (Т4) производства фирмы Берлин Хеми (Германия). Гормон вводили животным внутривенно в составе 1%-го крахмального геля в количестве 50 мкг на 100 г массы тела за 1 ч или за 24 ч до проведения функционального теста почек или по 50 мкг на 100 г массы тела в сутки в течение 7 сут. В качестве блокатора РАС был выбран ингибитор ангиотензин-1-превращающего фермента (АПФ) — каптоприл. В группах крыс, подвергавшихся однократному введению Т4, каптоприл назначали в составе питьевой воды (20 мг/л) за 24 ч до однократного введения Т4 или в течение 24 ч с момента назначения Т4. Группе крыс, получавших Т4 в течение 7 сут, каптоприл назначали в составе питьевой воды (20 мг/л) на протяжении всего срока эксперимента.

Деятельность почек животных изучали по результатам водной нагрузки [1; 5], осуществляемой путем внутривенного введения крысам воды в объеме 5 % от массы тела. Затем животных помещали в индивидуальные обменные клетки и собирали мочу в течение 2 ч. Из эксперимента крыс выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь собирали, стабилизировали гепарином и центрифугировали в течение 20 мин при

3000 об/мин. В полученных образцах мочи и плазмы крови определяли концентрацию креатинина фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 (Россия) в реакции с пикриновой кислотой и концентрацию нитритов и нитратов фотометрически на СФ-46 с использованием реактива Грисса после депротеинизации образцов мочи и плазмы крови. Содержание нитратов определяли после их восстановления до нитритов в присутствии металлического кадмия.

На основе полученных результатов были рассчитаны показатели деятельности почек животных. Расчетные показатели функционального состояния почек животных вычисляли в соответствии с ранее описанными методами [1; 5]. Параметры экскреции почками нитритов и нитратов рассчитывали на 100 г массы тела. Стандартизированные показатели экскреции веществ рассчитывали на 1 мл клубочкового филтратата (КФ).

### Результаты исследований и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты изучения почечного транспорта эндогенных нитри-

тов и нитратов в группах крыс, получавших только Т4 или Т4 на фоне предварительного назначения каптоприла. Водную нагрузку животным проводили через 1 ч после введения гормона. Установлено, что в ответ на острое введение крысам Т4, в сравнении с контрольными значениями, не наблюдается существенных изменений величины диуреза. В то же время установлено, что Т4 индуцирует существенное повышение уровня эндогенных нитритов в моче и плазме крови, а также рост абсолютных и стандартизированных показателей экскреции почками нитрит-аниона. Наряду с этим выявлено, что назначение крысам Т4 сопровождается резким увеличением показателей концентрации нитратов в моче на фоне отчетливого прироста содержания нитратов в плазме крови и темпов выделения нитратов почками. Также показано, что назначение Т4, в сравнении с контрольной группой крыс, вызывает умеренное понижение значений клиренса креатинина. В свою очередь, предварительное назначение блокатора АПФ способствует повышению диуреза и отчетливому уменьшению содержания эндо-

Таблица 1

**Влияние предварительного назначения каптоприла на изменение параметров цикла оксида азота у крыс в ответ на острое введение тироксина. Водная нагрузка, M±m**

Исследуемые показатели	Только Т4, n=10	Т4 + каптоприл, n=10
Диурез, мл/ч/100 г м. т.	1,8±0,1	2,4±0,1 P<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л	5,6±0,2	3,0±0,3 P<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м. т.	(9,9±0,4)·10 <sup>-3</sup>	(6,7±0,4)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	126,9±19,7	33,6±0,7
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м. т.	0,232±0,038	0,080±0,003 P<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	403±9	418±23
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	6,4±0,1	6,3±0,2
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	33,4±4,6	12,7±0,8 P<0,01

*Примечание.* В табл. 1–3: P — показатель достоверности межгрупповых отличий; n — число наблюдений.



генных нитритов и нитратов в моче и интенсивности выведения почками нитритов и нитратов.

Тем не менее, значения показателей, характеризующих темпы выделения почками эндогенных нитритов и нитратов в группе крыс, получавших Т4 + каптоприл, все же превышают аналогичные параметры в контрольной группе животных. Регистрируется также понижение уровня нитратов в плазме крови, однако предварительное угнетение PAC не предотвращает Т4-зависимый рост концентрации нитритов в плазме крови и снижение показателя клиренса креатинина.

Данные, характеризующие состояние почечного транспорта эндогенных нитритов и нитратов через 24 ч после однократного введения крысам Т4, представлены в табл. 2. Установлено, что в группе животных, получавших каптоприл после назначения гормона, регистрируются более высокие уровни нитритов в моче и рост экскреции почками нитритов в сравнении с крысами, получавшими только Т4. Однако не найдено статистически значимых межгрупповых отличий стандартизированных параметров экскреции почками нитритов. Привлекает внимание и тот факт, что содержание нитритов в плазме крови крыс, получавших Т4 + каптоприл превышает аналогичный показатель в группе крыс, получавших только Т4. В ходе анализа влияния каптоприла на темпы выделения почками эндогенных нитратов было установлено, что блокатор АПФ существенно не влияет на уровни нитратов в моче и темпы выделения почками нитратов. Вместе с тем, показано, что назначение каптоприла вызывает понижение показателя стандартизированной экскреции почками нитратов и сопровождается отчетливым понижением уровня нитратов в плазме крови. По нашему мнению, важно подчерк-

Таблица 2  
Влияние каптоприла на параметры цикла оксида азота через 24 ч после однократного введения крысам тироксина. Водная нагрузка, М±m

Исследуемые показатели	Т4 + каптоприл, n=10	Только Т4, n=10
Диурез, мл/ч/100 г м. т.	2,2±0,1	1,8±0,1
Нитриты мочи, мкмоль/л	2,4±0,2	1,4±0,1 P<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м. т.	(5,2±0,2)·10 <sup>-3</sup>	(2,5±0,1)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Стандартизированная экскреция нитритов, мкмоль/мл	(1,27±0,07)·10 <sup>-4</sup>	(0,93±0,07)·10 <sup>-4</sup>
Нитраты мочи, мкмоль/л	18,3±0,3	23,9±0,9
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м. т.	0,039±0,004	0,045±0,003
Стандартизированная экскреция нитратов, мкмоль/мл	(0,8±0,2)·10 <sup>-3</sup>	(1,7±0,2)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	741±32	439±19 P<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	3,9±0,2	2,2±0,3 P<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	3,4±0,2	10,1±0,5 P<0,01

нуть, что назначение каптоприла в течение 24 ч с момента введения крысам Т4 увеличивает значения клиренса креатинина в сравнении с крысами, получавшими только Т4.

В свою очередь, в условиях продолжительного комбиниро-

ванного назначения крысам Т4 и каптоприла (табл. 3), в сравнении с животными, получавшими только Т4, наблюдается усиление ренального клиренса нитритов, о чем свидетельствует повышение уровня нитритов в моче, а также увеличе-

Таблица 3  
Влияние комбинированного назначения крысам Т4 и каптоприла в течение 7 суток на параметры цикла оксида азота. Водная нагрузка, М±m

Исследуемые показатели	Т4 ± каптоприл, n=10	Только Т4, n=10
Диурез, мл/ч/100 г м. т.	2,1±0,1	2,0±0,2
Нитриты мочи, мкмоль/л	3,3±0,2	1,3±0,1 P<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м. т.	(7,1±0,3)·10 <sup>-3</sup>	(2,7±0,4)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Стандартизированная экскреция нитритов, мкмоль/мл	(1,22±0,04)·10 <sup>-4</sup>	(0,88±0,02)·10 <sup>-4</sup>
Нитраты мочи, мкмоль/л	26,7±0,7	38,5±0,9 P<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м. т.	0,053±0,003	0,079±0,004 P<0,01
Стандартизированная экскреция нитратов, мкмоль/мл	(0,9±0,1)·10 <sup>-3</sup>	(3,2±0,4)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	982±46	407±21 P<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	5,4±0,4	9,7±0,3 P<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	8,2±0,3	7,1±0,4



ние показателей абсолютной и стандартизированной экскреции почками нитритов на фоне более низкого содержания нитритов в плазме крови. Между тем, концентрация нитратов в моче и темпы выведения почками нитратов имеют более низкие величины в группе крыс, получавших T4 + каптоприл. Наряду с этим значения уровней нитратов в плазме крови не имеют выраженных статистических отличий. Подчеркнем, что в группе крыс, получавших в течение 7 сут T4 + каптоприл регистрируется существенное увеличение показателя клиренса креатинина в сравнении с животными, подвергавшимися воздействию только T4.

Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, что угнетение PAC оказывает влияние на интенсивность выделения почками эндогенных нитритов и нитратов, которые, в свою очередь, являются продуктами окисления молекулы оксида азота. Следовательно, выявленные закономерности могут отражать динамику изменений характера взаимодействия PAC и цикла оксида азота под влиянием экзогенного T4. Ранее было установлено, что блокада NO-синтаз сопровождается резким снижением ренального клиренса эндогенных нитратов [2]. С другой стороны, как уже отмечалось в тексте, нитриты и нитраты также могут быть использованы в качестве субстрата для синтеза NO [6; 7]. Поэтому учитывая, что интенсивность экскреции почками конечного метаболита NO-нитратов является широко используемым маркером системной продукции NO, целесообразно провести анализ содержания нитритов и нитратов в плазме крови и дать количественную оценку состоянию ренального транспорта физиологически активного метаболита оксида азота — нитритов в группах крыс, подвергавшихся воздействию T4.

По сути, рассматриваемый круг задач — одно из направлений исследования физиологических и патофизиологических механизмов взаимодействия PAC и цикла оксида азота. Согласно опубликованным в литературе сведениям о роли PAC и оксида азота в управлении гомеостатическими функциями почек, баланс интенсивности образования ангиотензина-II (Анг-II) и NO необходим для поддержания параметров почечного кровотока [44; 47; 52; 57], функционирования тубуло-гломерулярной обратной связи (ТГОС) [25; 46; 53], регуляции транспорта жидкости, минеральных и органических веществ канальцевым эпителием [9; 38; 43]. Кроме того, в литературе имеются единичные сообщения о том, что Анг-II и оксид азота обладают полярными эффектами в отношении темпов поглощения кислорода почечной паренхимой [8; 60]. Значительное внимание уделяется исследованию механизмов взаимного контроля внутрипочечной PAC и оксида азота [31; 35; 47]. Таким образом, краткий обзор опубликованных в литературе результатов исследований роли PAC и оксида азота в управлении гомеостатическими функциями почки подтверждает тезис о том, что соблюдение баланса активности PAC и цикла оксида азота имеет ключевое значение для эффективной работы ренальной паренхимы, направленной на обеспечение физиологических констант водно-солевого баланса организма в соответствии с темпами пищевого поступления жидкости и осмотически активных веществ [16; 23; 26; 29; 30; 38; 48].

Результаты собственных наблюдений подтверждают сведения о том, что почки — важный канал выведения из организма водорастворимых метаболитов оксида азота — нитритов и нитратов [20]. При этом необходимо учитывать, что показатели экскреции почками

данных соединений являются суммарными величинами, отражающими уровни образования оксида азота в просвете кровеносных сосудов [36; 62] и в тканях, включая почечную паренхиму [38; 42].

Считаем важным обратить внимание на тот факт, что уменьшение темпов выведения почками нитритов и нитратов в условиях ингибции NO-синтаз обусловлено не только падением системной продукции оксида азота, но и усилением реабсорбции нитритов и нитратов в канальцевом отделе нефрона, направленной на сохранение физиологических уровней нитритов и нитратов в плазме крови [20], что, по мнению авторов, свидетельствует о биологической важности соединений. Поэтому можно предположить, что, напротив, усиление экскреции почками нитратов и рост их уровня в плазме крови в группе крыс, получавших T4, — следствие стимулирующего влияния гормона на продукцию оксида азота в организме животных.

Заметим также, что одновременное повышение значений стандартизированного показателя экскреции нитратов может свидетельствовать об увеличении ренального клиренса нитрат-аниона. Данные литературы подтверждают, что в условиях гипертиреоза активность NO-синтаз возрастает [50; 59]. В свою очередь, комбинированное назначение крысам T4 и каптоприла, во-первых, уменьшает показатели экскреции почками нитратов, а во-вторых, усиливает ренальный клиренс нитритов. Вместе с тем, темпы выведения почками нитратов в группах крыс, получавших T4 + каптоприл, сохраняются на более высоком уровне в сравнении с аналогичным показателем в контроле.

Поскольку назначение крысам блокатора ослабляет стимулирующее влияние T4 на системный синтез оксида азота и способствует росту эффек-



тивности ренального клиренса метаболитов оксида азота, вполне логично предположить, что PAC в условиях эпизодического нарушения тиреоидного статуса организма под влиянием однократного введения T4, а также при экспериментальном гипертиреозе, тесно вовлечена в процессы перестройки цикла оксида азота. Важно подчеркнуть, что патофизиологические механизмы такой перестройки, скорее всего, затрагивают как аргининзависимое, так и нитрит-редуктазное звено цикла оксида азота. В пользу такого предположения свидетельствует, с одной стороны, ретенция нитрит-анионов в плазме крови крыс с экспериментальным гипертиреозом, а с другой стороны, понижение уровня нитритов в плазме крови в группе крыс, получавших T4 + каптоприл в течение 7 сут.

Анализируя динамику показателей, характеризующих состояние почечного транспорта эндогенных нитритов и нитратов в обследованных группах животных, подчеркнем, что, во-первых, наиболее стремительное повышение параметров экскреции почками NO<sub>x</sub> и отчетливое понижение величины клиренса креатинина регистрируются в первые часы после введения T4. Во-вторых, острое введение крысам T4 на фоне назначения каптоприла ослабляет темпы выведения почками нитратов, вместе с тем, предварительная ингибция PAC не предотвращает понижения уровня клиренса креатинина. В-третьих, подавление PAC предотвращает ретенцию в плазме крови нитратов (через 24 ч после назначения крысам T4) и нитритов в группе животных с экспериментальным гипертиреозом. В-четвертых, угнетение PAC способствует повышению величины клиренса креатинина в группах животных, получавших каптоприл после однократного назначения T4, а также у крыс с экс-

периментальным гипертиреозом. Использование блокатора PAC в серии исследований по изучению изменений почечного транспорта NO<sub>x</sub> в ответ на острое введение крысам T4 позволяет высказать мнение о том, что Анг-II на данном временном отрезке эксперимента усиливает стимулирующее действие T4 в отношении системной продукции оксида азота.

Действительно, опубликованные в литературе результаты содержат прямые подтверждения того, что Анг-II обладает прямым стимулирующим эффектом в отношении NO-синтаз [44]. Описанные в литературе механизмы запуска Анг-II-зависимой активации синтеза оксида азота включают в себя как опосредованные гемодинамическими параметрами реакции NO-синтазных комплексов в ответ на прирост трансмурального гидростатического давления, вызванного вазотоническим эффектом Анг-II [28], так и специфические пути усиления синтеза NO, реализуемые через AT<sub>2</sub> субпопуляцию рецепторов Анг-II [15; 39]. По нашему мнению, существенен антагонизм эффектов Анг-II и NO в управлении процесса фильтрации [44]. Рассматривая с таких позиций собственные результаты, вполне логично было бы предположить, что назначение блокатора PAC в сочетании с массивным поступлением жидкости в организм (исследования деятельности почек животных проводились в условиях 5%-й водной нагрузки) крыс с неповрежденной почкой приведет к отчетливому увеличению скорости клубочковой фильтрации [9].

Хотя в литературе имеются доказательства стимулирующего действия тиреоидных гормонов на внутрипочечную секрецию ренина [27; 32; 34], отсутствие ожидаемого эффекта блокатора PAC на величину клиренса креатинина можно объяснить стремительным уве-

личением продукции оксида азота — мощного антагониста Анг-II на сосудисто-клубочковом уровне. Возможно, возникающий в первые часы после введения T4 дисбаланс почечных регуляторных эффектов Анг-II и оксида азота и, как следствие, происходящие сдвиги в канальцевом транспорте веществ [4] допустимо рассматривать в качестве пускового механизма, способного модулировать активность ТГОС. К тому же, нельзя исключить, что неадекватный рост секреции NO, по закону обратной связи, напрямую (по ауто- и паракринному пути) инициирует ответную активацию синтеза и секреции ренина [31; 35; 47]. Подчеркнем, что в условиях острого введения T4 на фоне предварительной ингибции АПФ регистрируются достаточно умеренные изменения показателей деятельности почек, однако выявленные изменения касаются преимущественно почечного транспорта жидкости и осмотически активных веществ [4] и динамики ренальной экскреции нитритов и нитратов.

Дальнейшие наблюдения показывают, что назначение крысам каптоприла в течение 24 ч после однократного введения T4 и продолжительное комбинированное назначение T4 + каптоприл приводят к существенному увеличению значений клиренса креатинина. Возможно, в условиях резкой активации синтеза NO в первые часы после введения T4, параллельно с мобилизацией резервов субстрата для аргининзависимого звена цикла оксида азота, происходит высвобождение эндогенного блокатора NO-синтаз — асимметричного диметиларгинина (asymmetric N<sup>G</sup>,N<sup>G</sup>-dimethyl-L-arginine — ADMA) [11]. Важно отметить, что в литературе имеются единичные публикации, согласно которым у пациентов с гипертиреозом уровень ADMA в плазме крови положительно коррелирует с концентрацией T4 в то





время, как коэффициент корреляции величин концентрации в плазме крови ADMA и эндогенных NO<sub>x</sub> имеет негативные значения [24]. Сообщается, что ренальный клиренс ADMA — один из основных путей выведения вещества из организма [13; 41]. Установлено, что ADMA является одним из основных медиаторов Анг-II, ответственных за повреждение органов кровообращения [51; 54] и почек [17].

Подчеркнем, что, в сравнении с острым введением T4, через 24 ч после однократного назначения только T4 и в условиях экспериментального гипертиреоза наблюдается тенденция к понижению темпов выделения почками нитратов, а темпы выведения почками нитритов понижаются до уровней, близких к контрольным показателям. Кроме того, продолжительное комбинированное назначение крысам T4 + каптоприл предотвращает ретенцию нитритов в плазме крови животных и ослабляет темпы выделения почками нитратов, в сравнении с крысами, получавшими только T4.

На наш взгляд, обнаруженное влияние блокатора PAC на состояние почечного транспорта эндогенных NO<sub>x</sub> дает основание предположить существование более сложных механизмов взаимодействия PAC и цикла оксида азота, включающих в себя как Анг-II-зависимую стимуляцию продукции оксида азота, так и контроль со стороны PAC за состоянием ренального клиренса нитритов — основного субстрата, используемого различными органами и тканями в процессе ресинтеза оксида азота в присутствии гемоглобина [6; 19], некоторых ферментов [10; 37] и в ходе абиогенных окислительно-восстановительных реакций [56]. Заметим, что активность нитрит(нитрат)-редуктазных ферментов зависит от показателей секреции ренина [45], а интенсивность экскреции почками мо-

чевой кислоты коррелирует с уровнем активности PAC [22].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что PAC и цикл оксида азота играют важную роль в перестройке деятельности почек в ответ на нарушение тиреоидного статуса организма, включая как острую реакцию ренальной паренхимы на острое введение крысам T4, так и в более отдаленные периоды течения экспериментального гипертиреоза. Как правило, необходимость усиления контроля деятельности почек со стороны внутривисцеральных гуморальных систем контроля, в частности PAC, возникает в результате повреждения ткани почек и направлена на модуляцию параметров почечного кровотока и канальцевой реабсорбции [21; 58], запуск репаративных механизмов [14; 61], оптимизацию обменных процессов в сохранившейся ренальной паренхиме [8; 60]. Вместе с тем, большинство авторов отводят существенную роль избыточной продукции Анг-II в патогенезе ренальных дисфункций [40; 58].

Особенность патогенеза гипертиреоидной почки состоит в том, что стимуляция PAC и цикла оксида азота, происходящая уже на ранних этапах течения гипертиреоза, не обусловлена снижением массы действующей ренальной паренхимы. Следовательно, перестройка активности PAC и цикла оксида азота не адекватна функциональному состоянию органа. Тем не менее, по данным литературы, длительная активация PAC — одно из основных условий структурно-функциональных нарушений почек в более отдаленные периоды течения гипертиреоза [18; 33].

Таким образом, наблюдаемый дисбаланс ренотропного влияния PAC и цикла оксида азота, а также изменения пропорции силы регуляторных эффектов нитрит-редуктазного и аргининзависимого звеньев цикла оксида азота [3] свиде-

тельствуют о том, что сдвиги, регистрируемые на уровне систем контроля за деятельностью основного эфферентного органа, обеспечивающего поддержание параметров водно-солевого гомеостаза организма, являются ведущим патологическим механизмом, инициирующим дальнейшие патологические нарушения функционального состояния почек.

## Выводы

1. Установлено, что назначение каптоприла уменьшает значения экскреции почками нитратов во всех группах животных, получавших тироксин.

2. Показано, что назначение крысам каптоприла предотвращает ретенцию эндогенных нитритов в плазме крови животных, получавших тироксин в течение 7 сут.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. — Барнаул : Алтайское кн. изд-во, 1972. — 199 с.
2. Долломатов С. И. Влияние острой блокады NO-синтазы на деятельность почек белых крыс в условиях нагрузки солевым раствором / С. И. Долломатов, В. С. Шпак // Одесский медицинский журнал. — 2007. — Т. 103, № 5. — С. 10-13.
3. Запорожан В. Н. Роль ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки / В. Н. Запорожан, С. И. Долломатов // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 1. — С. 92-99.
4. Запорожан В. Н. Функция почек белых крыс при введении тироксина в условиях предварительной блокады АПФ и оксида азота / В. Н. Запорожан, С. И. Долломатов // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2008. — Т. 42, № 2. — С. 58-61.
5. Пахмурный Б. А. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевого обмена : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук / Б. А. Пахмурный. — Новосибирск, 1969. — 29 с.
6. Реутов В. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков / В. П. Реутов, Е. Г. Соколова, Л. П. Каюшин // Вопросы ме-



дицинской химии. — 1994. — Т. 40, № 6. — С. 31-35.

7. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин, Н. С. Косицын. — М.: Наука, 1998. — 156 с.

8. *Endothelial* nitric oxide synthase plays an essential role in regulation of renal oxygen consumption by NO / S. Adler, H. Huang, K. E. Loke [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2001. — Vol. 280, N 5. — P. F838-F843.

9. *Andersen J. L.* Volume expansion during acute angiotensin II receptor (AT<sub>1</sub>) blockade and NOS inhibition in conscious dogs / J. L. Andersen, N. C. F. Sandgaard, P. Bie // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. R1140-R1148.

10. *Berry C. E.* Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications / C. E. Berry, J. M. Hare // *J. Physiol.* — 2004. — Vol. 555, N 3. — P. 589-606.

11. *Boger R. H.* Asymmetric Dimethylarginine, an Endogenous Inhibitor of Nitric Oxide Synthase, Explains the "L-Arginine Paradox" and Acts as a Novel Cardiovascular Risk Factor / R. H. Boger // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134, N 10. — P. 2842-2847.

12. *Hyperthyroidism* enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery / E. Bussemaker, R. Popp, B. Fisslthaler [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 59, N 1. — P. 181-188.

13. *Asymmetrical* dimethylarginine plasma clearance persists after acute total nephrectomy in rats / K. A. Carello, S. E. Whitesall, M. C. Lloyd [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2006. — Vol. 290, N 1. — P. H209-H216.

14. *Role* of EGF Receptor Activation in Angiotensin II-Induced Renal Epithelial Cell Hypertrophy / J. Chen, J.-K. Chen, E. G. Neilson, R. C. Harris // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 1615-1623.

15. *International Union of Pharmacology. XXIII.* The Angiotensin II Receptors / M. de Gasparo, K. J. Catt, T. Inagami [et al.] // *Pharmacol. Rev.* — 2000. — Vol. 52, N 3. — P. 415-472.

16. *Feraille E.* Sodium-Potassium-Adenosinetriphosphatase-Dependent Sodium Transport in the Kidney: Hormonal Control / E. Feraille, A. Doucet // *Physiol. Rev.* — 2001. — Vol. 81, N 1. — P. 345-418.

17. *Asymmetric* Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease: The Mild to Moderate Kidney Disease Study / D. Fliser, F. Kronenberg, J. T. Kielstein [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 2456-2461.

18. *Involvement* of renin-angiotensin system in the reduced pressure natriuresis response of hyperthyroid rats

/ J. Garcia-Estan, N. M. Atucha, T. Quesada, F. Vargas // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 268, N 5. — P. E897-E901.

19. *Gladwin M. T.* NO Contest. Nitrite Versus S-Nitroso-Hemoglobin / M. T. Gladwin, A. N. Schechter // *Circulation Research.* — 2004. — Vol. 94. — P. 851-859.

20. *Godfrey M.* Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs / M. Godfrey, D. S. Majid // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F68-F73.

21. *Goodfriend Th. L.* Angiotensin Receptors and Their Antagonists / Th. L. Goodfriend, M. E. Elliott, K. J. Catt // *New England Journal of Medicine.* — 1996. — Vol. 334, N 25. — P. 1649-1655.

22. *Hare J. M.* Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure Insights Regarding the Role of Xanthine Oxidase and Uric Acid in Disease Pathophysiology / J. M. Hare, R. J. Johnson // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 1951-1962.

23. *NO inhibits* Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-cotransport via a cytochrome P-450-dependent pathway in renal epithelial cells (MMDD1) / H. He, T. Podymow, J. Zimpelmann, K. D. Burns // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2003. — Vol. 284, N 6. — P. F1235-F1244.

24. *Plasma* concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients / C. Hermenegildo, P. Medina, M. Peiro [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5636-5640.

25. *Herrera M.* Recent Advances in the Regulation of Nitric Oxide in the Kidney / M. Herrera, J. L. Garvin // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45. — P. 1062-1071.

26. *Hiranyachattada S.* Regulation of renal proximal fluid uptake by luminal and peritubular angiotensin II / S. Hiranyachattada, P. J. Harris // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2004. — Vol. 5, N 2. — P. 89-92.

27. *Differential* effects of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells / A. Ichihara, H. Kobori, Y. Miyashita [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 274, N 2. — P. E224-231.

28. *Transmural* pressure inhibits prorenin processing in juxtaglomerular cell / A. Ichihara, H. Suzuki, Y. Miyashita [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 1999. — Vol. 277, N 1. — P. R220-R228.

29. *Effects* of dietary salt changes on renal renin-angiotensin system in rats / C. Inger, M. Grima, C. Coquard [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2002. — Vol. 283, N 5. — P. F995-F1002.

30. *Jin X.-H.* Renal Interstitial cGMP Mediates Natriuresis by Direct Tubule

Mechanism / X.-H. Jin, H. M. Siragy, R. M. Carey // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 309-316.

31. *Angiotensin II* feedback is a regulator of renocortical renin, COX-2, and nNOS expression / M. C. Kammerl, W. Riechhammer, A. Kurtz, B. K. Kramer // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 6. — P. R1613-R1617.

32. *Thyroid* hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system / H. Kobori, A. Ichihara, H. Suzuki [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 272, N 2. — P. E227-E232.

33. *Mechanism* of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats / H. Kobori, A. Ichihara, Y. Miyashita [et al.] // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 159, N 1. — P. 9-14.

34. *Kobori H.* Thyroid Hormone Stimulates Renin Gene Expression Through the Thyroid Hormone Response Element / H. Kobori, M. Hayashi, T. Saruta // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37, N 1. — P. 99-104.

35. *Kurtz A.* Role of nitric oxide in the control of renin secretion / A. Kurtz, C. Wagner // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 6. — P. F849-F862.

36. *Plasma* nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action / Th. Lauer, M. Preik, T. Rassaf [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98, N 22. — P. 12814-12819.

37. *Characterization* of the Effects of Oxygen on Xanthine Oxidase-mediated Nitric Oxide Formation / H. Li, A. Samouilov, X. Liu, J. L. Zweier // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, N 17. — P. 16939-16946.

38. *Liang M.* Production and functional roles of nitric oxide in the proximal tubule / M. Liang, F. G. Knox // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 278, N 5. — P. R1117-R1124.

39. *Distribution* of angiotensin AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptor subtypes in the rat kidney / N. Miyata, F. Park, X. F. Li, A. W. Cowley // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1999. — Vol. 277, N 3. — P. F437-F446.

40. *Nickenig G.* The AT<sub>1</sub>-Type Angiotensin Receptor in Oxidative Stress and Atherogenesis Part I: Oxidative Stress and Atherogenesis / G. Nickenig, D. G. Harrison // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 393-397.

41. *Elimination* of Asymmetric Dimethylarginine by the Kidney and the Liver: A Link to the Development of Multiple Organ Failure? / R. J. Nijveldt, M. P. C. Siroen, T. Teerlink, P. A. M. van Leeuwen // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134, N 10. — P. 2848-2852.

42. *Nitrite-derived* nitric oxide formation following ischemia-reperfusion



injury in kidney / M. Okamoto, K. Tsuchiya, Y. Kanematsu [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, N 1. — P. F182-F187.

43. *High-Salt Diet Increases Sensitivity to NO and eNOS Expression but not NO Production in THALs* / P. Ortiz, B. A. Stoos, N. J. Hong [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 682-687.

44. *Interaction of Angiotensin II and Nitric Oxide in Isolated Perfused Afferent Arterioles of Mice* / A. Patzak, R. Mrowka, E. Storch [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 1122-1127.

45. *Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans* / T. S. Perlstein, O. Gumieniak, P. N. Hopkins [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66, N 4. — P. 1465-1470.

46. *Persson P. B. Nitric oxide in the kidney* / P. B. Persson // *Am. J. Physiol. Regulatory. Integrative Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 283, N 5. — P. R1005-1007.

47. *Mechanisms for macula densa cell release of rennin* / A. E. Persson, A. Ollerstam, R. Liu, R. Brown // *Acta Physiologica Scandinavica.* — 2004. — Vol. 181, N 4. — P. 471-474.

48. *Quan A. Endogenous angiotensin II modulates rat proximal tubule transport with acute changes in extracellular volume* / A. Quan, M. Baum // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F74-F78.

49. *Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats* / I. Rodriguez-Gomez, J. Sainz, R. Wangenstein [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, N 2. — P. 220-225.

50. *Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in hyperthyroid rats* / I. Rodriguez-Gomez, R. Wangenstein, J. M. Moreno [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288, N 6. — P. E1252-1257.

51. *Schiffirin E. L. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension* / E. L. Schiffirin, R. M. Touyz // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 287, N 2. — P. H435-H446.

52. *Schnackenberg Ch. G. Role of Nitric Oxide in Modulating the Vasoconstrictor Actions of Angiotensin II in Preglomerular and Postglomerular Vessels in Dogs* / Ch. G. Schnackenberg, F. C. Wilkins, J. P. Granger // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 26. — P. 1024-1029.

53. *Skott O. Renin* / O. Skott // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. R937-R939.

54. *Asymmetric Dimethylarginine Produces Vascular Lesions in Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mice: Involvement of Renin-Angiotensin System and Oxidative Stress* / O. Suda, M. Tsutsui, T. Morishita [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24, N 9. — P. 1682-1688.

55. *Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy* / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 8. — P. 3731-3737.

56. *Quercetin-dependent reduction of salivary nitrite to nitric oxide under acidic conditions and interaction between quercetin and ascorbic acid during the reduction* / U. Takahama, A. Yamamoto, S. Hirota, T. Oniki // *J. Agric. Food. Chem.* — 2003. — Vol. 51, N 20. — P. 6014-6020.

57. *Vallon V. Tubuloglomerular Feedback and the Control of Glomerular Filtration Rate* / V. Vallon // *News in Physiological Sciences.* — 2003. — Vol. 18, N 4. — P. 169-174.

58. *The Renin-Angiotensin System as a Risk Factor and Therapeutic Target for Cardiovascular and Renal Disease* / M. Volpe, C. Savoia, P. De Paolis [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 173-178.

59. *Effects of chronic treatment with 7-nitroindazole in hyperthyroid rats* / R. Wangenstein, I. Rodriguez-Gomez, J. M. Moreno [et al.] // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* — 2006. — Vol. 291, N 5. — P. R1376-R1382.

60. *Angiotensin-induced defects in renal oxygenation: role of oxidative stress* / W. J. Welch, J. Blau, H. Xie [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, N 1. — P. H22-H28.

61. *Yang J. Hepatocyte Growth Factor Gene Therapy and Angiotensin II Blockade Synergistically Attenuate Renal Interstitial Fibrosis in Mice* / J. Yang, C. Dai, Y. Liu // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 2464-2477.

62. *Pharmacodynamics of plasma nitrate/nitrite as an indication of nitric oxide formation in conscious dogs* / G. A. Zeballos, R. D. Bernstein, C. I. Thompson [et al.] // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91. — P. 2982-2988.

УДК 612-092.9:616-002.5:575

М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, Н. А. Левицька

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ У СИСТЕМІ «ПАРАЗИТ — ХАЗЯЇН» ПРИ ІНФІКУВАННІ *M. TUBERCULOSIS* РОДИНИ BEIJING

Одеський державний медичний університет

У патогенезі туберкульозу найважливіше значення має комплексна взаємодія факторів зовнішнього середовища, вірулентності мікроорганізму та генетично зумовлених особливос-

тей імунної відповіді, що розвивається у відповідь на інфікування. Саме результат цієї взаємодії визначає наслідки інфікування — від спонтанного виликування на ранньому етапі

інфекційного процесу без імунологічних і рентгенологічних слідів до розвитку тяжких форм туберкульозу (рис. 1).

Імунологічний контроль туберкульозної інфекції забезпе-



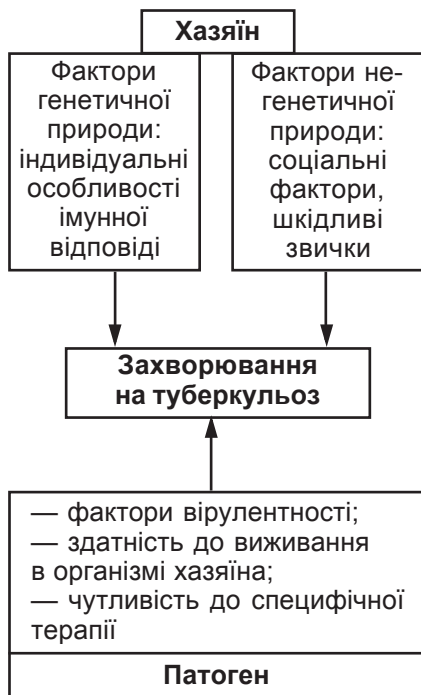


Рис. 1. Фактори, що визначають наслідки інфікування *M. tuberculosis*

чується взаємодією макрофагів і Т-лімфоцитів (гіперчутливість четвертого типу, I тип Т-клітинної реакції). Макрофаги та дендритні клітини, які фагоцитують бактерії туберкульозу, утворюють низку цитокінів (IL-12 та ін.) і стимулюють формування Т-хелперів I типу (Th 1). Цитокіни Th 1 типу активують макрофаги, це обумовлює підвищення бактерицидної активності останніх і злиття лізосом із фагосомами, що містять мікобактерії. Центральну роль у цьому процесі відіграють інтерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ) і фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ), які активують макрофаги й експресію індукбельної ізоформи NO-синтази (iNOS). Утворення NO, як показано у дослідженнях на мишах, необхідне для знищення мікобактерій внутрішньоклітинно [1]. Саме на рівні високої продукції Th 1 цитокінів, TNF- $\alpha$  та iNOS відбувається утворення гранульом, які виконують функції обмеження розмноження бактерій і розповсюдження інфекції. Спрямування імунітету в напрямку Th 2 відповіді знижує ефективність захисту.

Очевидно, що індивідуальний фенотип хазяїна, пов'язаний з особливостями імунної відповіді, впливає на чутливість до інфікування *M. tuberculosis*. У цілому, в людини відомо більше 100 генів, що беруть участь в інфекційному процесі при туберкульозі [2]. Якою мірою патогенез туберкульозу залежить від особливостей інфекційного агента, незалежно від особливостей хазяїна — один із сучасних напрямків наукових досліджень із проблеми туберкульозу. До активного впровадження методів молекулярно-генетичного типування вважалося, що мікобактерії туберкульозу є генетично високо консервативною групою з дуже обмеженим спектром фенотипних відмінностей, які можуть впливати на патогенез. Однак з'ясувалося, що сукупність циркулюючих штамів мікобактерій характеризується значною варіабельністю з наявністю високо- й маловірулентних штамів, поєднаних у різні родини на підставі кількості копій мобільного транспозон-подібного елемента IS6110 та інших генетичних особливостей.

Мікобактерія туберкульозу не продукує будь-яких екзотоксинів або ендотоксинів. Її патогенність пов'язана, в першу чергу, зі здатністю виживати в макрофагах та індукувати гіперчутливість сповільненого типу. Генетично різні штами *M. tuberculosis* стимулюють дещо відмінну імунну відповідь. Це, в свою чергу, визначає відмінності у патогенезі, отже, і в клінічних проявах захворювання. Так, у різних штаммах *M. tuberculosis* виявлена різна експресія 527 генів (15 % від загальної кількості досліджених) [3], зокрема, генів Т-клітинних антигенів, ліпідного метаболізму, сімейства PE/PPE тощо. Вивчення кореляції між генотипом штаму та патогенезом, клінічними проявами й епідеміологічними характеристиками захворювання є перспективним напрямком сучасних досліджень [4].

Одна з родин, для якої механізми високої вірулентності та трансмісивності нині активно вивчаються, є сімейство Beijing. Домінування збудників цієї родини було виявлене в 1995 р. у китайській провінції Beijing. Значне розповсюдження штамів Beijing у різних географічних регіонах та їх здатність до домінування і клонального розповсюдження дає підстави припустити, що ця філогенетична лінія має генетичні переваги над іншими лініями *M. tuberculosis* у спроможності інфікувати людину та викликати захворювання.

У дослідженнях на мишах, інфікованих штамми різних генетичних родин, показано, що бактерії родини Beijing розмножуються в легенях активніше, викликають ранню та масивну пневмонію і смерть [5]. При цьому у мишей спостерігається спочатку висока, хоч і скороминуща, експресія TNF- $\alpha$  й iNOS, що припускає ефективну активацію макрофагів на ранній стадії інфекції. Проте IFN- $\gamma$  продукується пізно і слабо, що може свідчити про швидку інактивіацію макрофагів, які стимулюють Th 1 клітини недостатньо ефективно для припинення розмноження бактерій. Це призводить до масивного ушкодження тканин і ранньої смерті. У лабораторних експериментах у мишей також відмічено більш швидке розмноження в макрофагах і активніше пригнічення апоптозу інфікованих макрофагів при інфікуванні збудниками родини Beijing.

Спостерігається зміна експресії цитокінів зі зниженням продукції IL-2, що відповідає за активацію макрофагів і запуск синтезу IFN- $\gamma$ , зменшення продукції TNF- $\alpha$ , підвищення експресії IL-10, який гальмує імунну відповідь, пригнічуючи синтез інтерферонів [6]. Такий баланс цитокінів пояснює зниження рівня IFN- $\gamma$ , який є не тільки активатором макрофагів, але й антагоністом IL-4. Для IL-4 ха-



рактерні пригнічення Th 1 імунної відповіді й індуція проліферації та диференціювання Th 2 клітин, тобто менш ефективного при туберкульозі типу імунної відповіді (рис. 2).

Дослідження рівня цитокінів у хворих на легеневий туберкульоз людей, інфікованих штамами Beijing і штамами інших родин, не показали істотних відмінностей між рівнями IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-18 [7]. Розбіжність між отриманими результатами може бути пов'язана з видовими особливостями імунної відповіді (у мишей найважливішу роль відводять реактивному кисню і радикалам азоту, тимчасом як у людини великого значення набувають перфорин у поєднанні з гранулізином) [8], а також із відмінностями між вірулентністю штамів усередині родини [9]. Не можна також виключити можливість, що при невеликій кількості обстежених хворих істотним фактором виявились індивідуальні особливості імунної відповіді (лінії мишей характеризуються високим рівнем гомозиготності).

Особливості збудника, що зумовлюють такий результат інфікування, поки що остаточно не ідентифіковані, але активно

вивчаються потенційні кандидати, одним із яких є фенольний гліколіпід PGL-tb, що продукується гіпервірулентними для мишей штамами Beijing (W4, W10, 210). У дослідженнях *in vitro* він пригнічує виділення протизапальних цитокінів макрофагами, а делеція генної ділянки *pkS* 1-15, необхідної для синтезу PGL-tb призводить до зникнення гіпервірулентного фенотипу [10].

Іншим дуже важливим моментом патогенезу є виживання в організмі хазяїна. *M. tuberculosis*, що знаходиться у гранульомі хазяїна, потрапляє у гіпоксичні анаеробні умови. Нестача кисню (як і NO) викликає експресію групи генів (регулон із 48 генів), контрольованих фактором транскрипції DosR. Ці гени беруть участь у забезпеченні анаеробного дихання та ліпідного метаболізму і необхідні на стадії латентної інфекції, а також, ймовірно, хронічної фази активного туберкульозу [11].

У мікобактерій Beijing відмічена підвищена експресія багатьох із цих генів, аж до 50-разової різниці в базовому рівні транскрипції порівняно з *M. tuberculosis* інших родин [12]. Мікобактерії родини Beijing також здатні активно акумулювати триацилгліцериди (TAG), які при нестачі поживних речовин гідролізуються, забезпечуючи мікобактерії вуглецем й енергією, як за відсутності кисню, так і у разі агресивної імунної відповіді хазяїна [13]. Ген ферменту TAG-синтази входить до складу DosR регулону, вміст транскрипту цього гена в стандартних умовах культивування у штамів Beijing у 10 разів більше порівняно з іншими родинами [12]. Здатність до нагромадження TAG в умовах, коли збудники інших родин їх не нагромаджують, дає родині Beijing додаткові переваги при трансмісії та персистуванні в організмі хазяїна, що може пояснити зв'язок інфікування штамами Beijing із невдалим лікуванням і рецидивами туберкульозу [14; 15].

Дані літератури збігаються з результатами, отриманими нами при обстеженні 110 хворих на легеневий туберкульоз, що звернулися до Одеського протитуберкульозного диспансеру. Належність збудника до родини Beijing визначали молекулярно-генетичним методом [16]. Серед хворих із вперше виявленим туберкульозом (n=87), мікобактеріями сімейства Beijing було інфіковано 23 (27,7 %) особи. Тим же часом серед ізолятів, отриманих від хворих, що раніше лікувалися неефективно, тобто з рецидивом туберкульозу або хронічною формою захворювання (n=23), до сімейства Beijing належало 10 (43,5 %). За період стаціонарного лікування (n=73) померло від туберкульозу 5/21 (23,8 %) хворих, інфікованих збудником родини Beijing, і 2/62 (3,2 %) хворих, інфікованих збудниками інших генетичних родин (RR 7,4 CI 1,55–35,24). Особливості імунної відповіді, що спостерігаються при інфікуванні штамами Beijing, дозволяє захищати інфікування цим штамом до одного із факторів несприятливого перебігу захворювання.

Виявлено тісний зв'язок між інфікуванням Beijing і розвитком позалегенового туберкульозу [17], що також може бути пов'язано зі здатністю мікобактерій родини Beijing уникати ефективної імунної відповіді у легенях. В обстеженій нами групі хворих позалегеновий туберкульоз (туберкульоз поза грудною порожниною) траплявся тільки в осіб, інфікованих збудниками родини Beijing (3/33, або 9,1 % порівняно з 0/77), проте це питання потребує подальшого вивчення у зв'язку з малою кількістю хворих (включаючи дані літератури).

Відмінностей між рентгенологічною картиною, наявністю порожнин деструкції та частотою виявлення мікобактерій бактеріоскопічним методом у хворих, інфікованих штамами родини Beijing та штамами інших родин, не виявлено як за

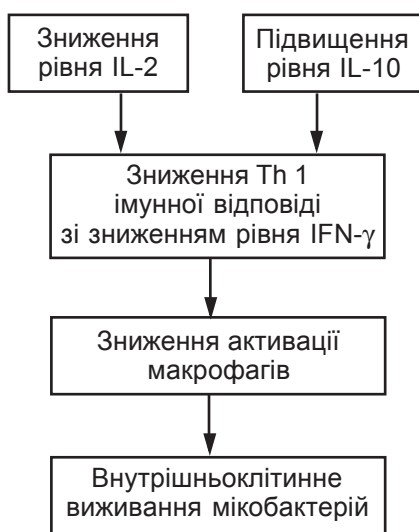


Рис. 2. Особливості імунної відповіді при туберкульозі у мишей, інфікованих штамами *M. tuberculosis* родини Beijing



даними літератури [17; 18], так і за нашими результатами. Дані стосовно наявності та тривалості гарячки у хворих є суперечливими [7; 19]. Якщо припустити, що інфікування збудниками родини *Beijing* супроводжується зниженням продукції IFN- $\gamma$ , який має ендогенний пірогенний ефект, можна очікувати зменшення частоти гарячки та її інтенсивності, але такий результат був отриманий лише у частині досліджень.

Таким чином, вивчення особливостей патогенезу захворювання, які асоціюються з генетичними особливостями збудника, і впливу цих факторів на перебіг і результат туберкульозу є важливим сучасним напрямком досліджень. Проте необхідні подальші дослідження, що передбачають одночасне вивчення генотипу як збудника, так і хазяїна.

Сучасна стратегія лікування і контролю туберкульозу базується на концепції однакової вірулентності та трансмісивності всіх штамів *M. tuberculosis*. Врахування особливостей формування імунної відповіді у системі «паразит — хазяїн» дозволить підвищити не тільки ефективність лікування хворих, але і контроль епідеміологічної ситуації в країні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *MacMicking J.* Nitric oxide and macrophage function / J. MacMicking, Q. W. Xie, C. Nathan // *Annu. Rev. Immunol.* — 1997. — N 15. — P. 323-350.
2. *Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции* / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, Ю. И. Фещенко [и др.] — Одеса : Одес. гос. мед. ун-т, 2005. — 296 с.
3. *Gene expression diversity among Mycobacterium tuberculosis clinical isolates* / Q. Gao, K. E. Kripke, A. J. Saldanha [et al.] // *Microbiology.* — 2005. — Vol. 151 (pt. 1). — P. 5-14.
4. *Mailik A. N.* Effects of genetic variability of *Mycobacterium tuberculosis* strains on the presentation of disease / A. N. Mailik, P. Godfrey-Faussett // *Lancet Infect Dis.* — 2005. — Vol. 5, N 3. — P. 174-183.
5. *A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different Mycobacterium tuberculosis genotypes* / B. Lopez, D. Aguilar, H. Orozco [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — Vol. 133, N 1. — P. 30-37.
6. *Abebe F.* The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacilli Calmette-Guerin (RCG) vaccines: is there a link? / F. Abebe, G. Bjune // *Clin. exp. immunol.* — 2006. — Vol. 145, N 3. — P. 389-397.
7. *Tuberculosis associated with Mycobacterium tuberculosis Beijing and non-Beijing genotypes: a clinical and immunological comparison* / Yong-Jiang Sun, T. K. Lim, Adrian Kheng Yeow Ong [et al.] // *BMC Infect Dis.* — 2006. — Vol. 105, N 6. — P. 1471-2334.
8. *Nicol M. P.* The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis* / M. P. Nicol, R. J. Wilkinson // *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2008. — Vol. 102, N 10. — P. 955-965.
9. *Beijing family Mycobacterium tuberculosis strains differ in their intracellular growth in Thp-1 macrophages* / S. Theus, K. Eisenach, N. Fomukong [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2007. — Vol. 11, N 10. — P. 1087-1093.
10. *Virulence of selected Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in the rabbit model of meningitis is dependent on phenolic glycolipid produced by the bacilli* / L. Tsenova, E. Ellison, R. Harbacheusky [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 192. — P. 98-106.
11. *Boshoff H. I.* Tuberculosis — metabolism and respiration in the absence of growth / H. I. Boshoff, C. E. Barry // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2005. — N 3. — P. 70-80.
12. *The W-Beijing lineage of Mycobacterium tuberculosis overproduces triglycerids and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated* / M. B. Reed, S. Gagneux, K. Deriemer [et al.] // *J. Bacteriol.* — 2007. — Vol. 189, N 7. — P. 2583-2589.
13. *A novel lipase belonging to the hormone-sensitive lipase family induced under starvation to utilize stored triacylglycerol in Mycobacterium tuberculosis* / J. Daniel, C. Deb, V. S. Dubey [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281. — P. 3866-3875.
14. *Association of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype with tuberculosis relapse in Singapore* / Y. Sun, A. S. Lee, S. Y. Wong, N. I. Paton // *Epidemiol. Infect.* — 2006. — Vol. 134, N 2. — P. 329-332.
15. *Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam* / N. T. Lan, H. T. Lien, le B. Tung [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — N 12. — P. 1633-1635.
16. *Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five 1S6110 elements in Mycobacterium tuberculosis: non-random integration in the dnaA-dnaN region* / N. E. Kurepina, S. Sreevatsan, B. B. Plikaytis [et al.] // *Tuber. Lung Dis.* — 1998. — Vol. 79. — P. 31-42.
17. *Association between Mycobacterium tuberculosis Beijing / W Lineage Strain Infection and Extrathoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of M. tuberculosis Clinical Isolates* / Y. Kong, M. D. Cave, L. Zhang [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 45, N 2. — P. 409-414.
18. *Mycobacterium tuberculosis, Beijing genotype strains not associated with radiological presentation of pulmonary tuberculosis* / M. W. Borgdorff, H. Van Deutekom, P. E. De Haas [et al.] // *Tuberculosis (Edinb).* — 2004. — Vol. 84, N 5. — P. 337-340.
19. *Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains associated with febrile responses* / R. Van Crevel, R. H. H. Nelwan, W. de Lenne [et al.] // *Emerging Infectious diseases.* — 2001. — N 7. — P. 1-4.





УДК 616.12-008.331.1:616-085]-053.9

Л. В. Ануфрієва, М. І. Яблунський

## ДОВГОТРИВАЛІ РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ АМЛОДИПІНОМ І ЙОГО КОМБІНАЦІЯМИ З ГІДРОХЛОРТІАЗИДОМ, ПЕРИНДОПРИЛОМ І КАРВЕДИЛОЛОМ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Сучасною і серйозною проблемою терапії та кардіології залишається артеріальна гіпертензія (АГ) [1; 5; 7]. Для довготривалої терапії АГ у пацієнтів похилого віку рекомендуються дигідропіридинові антагоністи кальцію тривалої дії: амлодипін, лацидипін, фелодипін та ін. [2; 4; 6]. Найбільш вивченим і використовуваним у клінічній практиці є амлодипін (Амл). Переваги препарату — це висока антигіпертензивна й антиангінальна активність, безпечне використання у пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною гіпертензією, відсутність негативного впливу на ліпідний і вуглеводний обмін [1; 4–6], добра переносимість, зручний прийом, можливість використання у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (дослідження PRAISE I, II) та ін.

**Метою** роботи стало підвищення ефективності терапії пацієнтів похилого віку з АГ на амбулаторному етапі на підставі вивчення змін артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) і параметрів варіабельності серцевого рит-

му (BCP) на фоні довготривалої терапії амлодипіном і його комбінацій з тiazидним діуретиком — гідрохлортiazидом (ГХТ), інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) — периндоприлом (П) та  $\beta$ -адреноблокатором — карведилолом (К).

### Матеріали та методи дослідження

В амбулаторних умовах спостерігали 108 пацієнтів (36 чоловіків і 72 жінки) з АГ віком від 55 до 80 років, у середньому (64,3±4,3) року. Середня тривалість захворювання становила (10,2±7,4) року. У 24 пацієнтів діагностовано м'яку АГ, у 38 — помірну, у 46 — тяжку. У 63 пацієнтів встановлено II стадію АГ, у 45 — III стадію АГ. У 40 пацієнтів виявлено поєднання АГ з ішемічною хворобою серця (ІХС), у 19 пацієнтів — з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. В усіх пацієнтів діагностовано хронічну серцеву недостатність (ХСН) II–III функціонального класу (NYHA).

У дослідження не включалися пацієнти, що перенесли інфаркт міокарда чи гостре пору-

шення мозкового кровообігу, з ХСН IV функціонального класу (ФК), з ожирінням III–IV ступенів, пацієнти з вторинною АГ.

До початку обстеження пацієнти протягом 24 год не приймали кави, алкоголю та лікарських препаратів. Про клінічну ефективність терапії судили за змінами загального індексу якості життя (ЗІЯЖ), динамікою систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ, ЧСС і показників спектрального аналізу (СА) варіабельності серцевого ритму (BCP).

Оцінювали ЗІЯЖ за шкалою Ferrans&Power, що включає індекси якості здоров'я, соціального та психологічного статусу; ЗІЯЖ визначали до початку, через 4 тиж., 3 і 6 міс. терапії.

Вимірювали САТ і ДАТ за методом Короткова.

Реєстрацію ЧСС, СА BCP проводили за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "Cardiolab+" у базальних умовах у пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом і кількістю екстрасистол не більше 3 за 7 хв. Обробці піддавали середні 5 хв 7-хвилинного моніторного запису ЕКГ у II стан-



дартному відведенні. З показників ВСР вивчалися ТР — загальна потужність спектра (мс<sup>2</sup>) і LF/HF — співвідношення потужностей низько- та високочастотної областей спектра, що відображає симпато/парасимпатичний баланс. Для ідентифікації ділянок ритмограми, придатних для коректного СА ВСР та оцінки стаціонарності ВСР, використовували М-індекси (М — стійкість, М<sub>0</sub> — нелінійність і М<sub>1</sub> — фазовий рух), що базуються на обчисленні локальних показників Ляпунова [3]. М-індекси демонструють міру відхилення даної ритмограми від стану стаціонарності, вказують на напрямки цього відхилення, оцінюються знаком кожного з індексів і співвідносяться з якісними змінами в стані системи регуляції.

Показники САТ, ДАТ, ЧСС і ВСР оцінювали до початку терапії, у гострій фармакологічній пробі (ГФП) з Амл (до та через 90 хв після прийому 5 мг препарату) та через 2 і 4 тиж., 2, 3, 4 і 6 міс. терапії.

На 1-му етапі (група 1) всі пацієнти одержували Амл початковою дозою 2,5–5 мг/добу з щоденним контролем АТ у домашніх умовах і 1 раз на тиждень на прийомі у лікаря у фіксований час зі збільшенням її через 2 тиж. при недостатньому гіпотензивному ефекті до 5–10 мг/доб. На 2-му етапі (група 2) в разі не ефективності препарату протягом 4 тиж. до терапії додавали ГХТ дозою 12,5 мг/добу з оцінкою комбінованого антигіпертензивного ефекту через 4 тиж. Пацієнтам із недостатнім гіпотензивним ефектом на 3-му етапі (група 3) додавали іАПФ — П 4 мг/добу). Ефект оцінювали через 4 тиж. терапії, у разі недостатнього терапевтичного ефекту на 4-му етапі (група 4) додавали β-адреноблокатор (БАБ) — К 50 мг/добу.

Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії (математичне очікування — М і стандартне відхилення — sd).

Вірогідність розбіжностей між групами пацієнтів визначали за допомогою критерію Манна — Уїтні, розрахунок показників проводили за допомогою SPSS 10.0 для Windows.

### Результати дослідження та їх обговорення

Залежно від ефективності проведеної терапії всі пацієнти поділені на 4 групи. Група 1 — монотерапія Амл, група 2 — Амл + ГХТ, група 3 — Амл + ГХТ + П і група 4 — Амл + ГХТ + П + К. Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів груп наведена в табл. 1. Групи порівняні лише за віком пацієнтів. Істотні розходження відзначені між групою 1 та групами 2, 3, 4. Так, рівні САТ і ДАТ зростали від групи 1 до 4, кількість пацієнтів із помірною, тяжкою АГ, АГ III стадії, з ІХС і ЦД

2-го типу збільшувалася від групи 1 до 4. Кількість пацієнтів із більш тяжким ФК ХСН також збільшувалася від групи 1 до групи 4. Рівень ЗІЯЖ знижувався від групи 1 до 4.

Початковий рівень ЗІЯЖ був вищим у групі 1 і нижчим у групах 2, 3 і 4 (див. табл. 1). На фоні терапії було відзначено вірогідне зростання ЗІЯЖ у всіх пацієнтів (P<0,05). При цьому ступінь підвищення ЗІЯЖ залежав не від вибору антигіпертензивної терапії, а від початкових клініко-анамнестичних даних. Ступінь підвищення ЗІЯЖ виявився однаковим у групах 1, 2 і 3 і дорівнював через 4 тиж. терапії 5 %, через 3 міс. — 7 %, через 6 міс. — 10 %. У групі 4 був відзначений менший ступінь зростання ЗІЯЖ, що дорівнював через 4 тиж. терапії 3 %, через 3 міс. — 4 %, через 6 міс. —

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика груп пацієнтів з артеріальною гіпертензією до початку терапії, М, sd, n (%)

Показники	Група пацієнтів			
	1-ша (Амл)	2-га (Амл+ГХТ)	3-тя (Амл+ГХТ+П)	4-та (Амл+ГХТ+П+К)
Кількість пацієнтів	50 (47)	23 (21)	20 (18)	15 (14)
Вік, роки	65,1±4,8	66,1±5,3	65,7±5,6	67,3±5,8
Стать				
Ч	11 (22)#	9 (39)	8 (40)	8 (53)#
Ж	39 (78)#	14 (61)	12 (60)	7 (47)#
Давність АГ, роки	11,3±9,5#	15,1±11,5	16,2±13,2	19,8±13,8#
Рівень САТ, мм рт. ст.	158,8±8,8#	188,8±22,7#	192,8±28,3#	205,2±25,1#
Рівень ДАТ, мм рт. ст.	93,8±7,1#	102,0±12,6#	103,0±14,3#	103,0±14,0#
Ступінь АГ				
1-й	23 (46)#	1 (4)#	—	—
2-й	27 (54)#	8 (35)	3 (15)#	—
3-й	—	14 (61)#	17 (85)	15 (100)#
Стадія АГ				
II	42 (84)#	14 (61)	3 (15)#	4 (27)#
III	8 (16)#	9 (39)	17 (85)#	11 (73)#
ІХС	5 (10)#	11 (48)#	11 (55)#	13 (87)#
ЦД 2-го типу	2 (4)#	3 (13)#	5 (25)#	9 (60)#
ХСН				
II ФК	29 (58)#	16 (69)#	11 (55)#	1 (7)#
III ФК	21 (42)#	7 (31)#	9 (45)#	14 (93)#
ЗІЯЖ, бали	103,0±5,4#	99,8±5,0	98,2±4,9	90,2±4,8#

Примітка. # — P<0,05 розбіжності між групами.





**Артеріальний тиск (мм рт. ст.)  
у групах пацієнтів до та на етапах терапії,  
M, sd, n (%)**

Етапи спостереження	1-ша група (50)		2-га група (23)		3-тя група (20)		4-та група (15)	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
До терапії								
Початковий	158,8 8,8	93,8 7,1	—	—	—	—	—	—
ГФП	146,2 9,4	90,1 11,0	—	—	—	—	—	—
Етапи терапії								
2 тиж.	135,1 11,6	84,4 9,1	—	—	—	—	—	—
4 тиж.	132,6 16,2	81,3 8,7	154,3 12,4	92,3 8,2	—	—	—	—
8 тиж.	131,2 11,3 <sup>#</sup>	77,8 6,0	146,2 9,4	84,0 10,3	159,4 16,9 <sup>#</sup>	86,4 5,3	—	—
12 тиж.	130,0 14,3 <sup>#</sup>	77,5 5,8	138,3 13,0	82,3 8,8	149,6 12,9	84,6 6,7	166,1 14,7 <sup>#</sup>	85,1 7,8
16 тиж.	129,6 10,0	77,3 6,2	135,1 11,6 <sup>*</sup>	83,1 6,9	138,4 11,2	84,7 6,9	146,4 15,6	84,5 7,6
6 міс.	125,6 12,8 <sup>*</sup>	77,0 5,5 <sup>*</sup>	133,2 11,3 <sup>*</sup>	82,8 8,7	130,2 9,7 <sup>*</sup>	81,4 5,8	138,8 14,5 <sup>*</sup>	82,4 6,9

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

8 %. За підсумками терапії ЗІЯЖ становив (112,1±4,1) бала у групі 1; (109,8±3,5) бала у групі 2; (107,4±3,8) бала у групі 3; (97,2±3,9) бала — у групі 4. Початкові розбіжності в ЗІЯЖ по групах пацієнтів збереглися.

Використаний підхід у терапії АГ дозволив досягти стійкого контролю АТ у всіх групах пацієнтів.

У групі 1 у ГФП з Амл відзначене зниження САТ/ДАТ на 7,9 %/3,9 %, через 2 тиж. на 9,5 %/10,0 %, через 4 — на 16,5 %/13,3 %, через 8 — на 17,4 %/17,0 %, через 12 — на 18,1 %/17,4 %, через 16 — на 18,4 %/17,6 %, через 6 міс. — на 20,9 %/17,9 %, (табл. 2). Цільовий рівень САТ і ДАТ був досягнутий через 1 тиж. терапії.

У групі 2 антигіпертензивний ефект Амл і ГХТ дорівнював через 8 тиж. спостереження 5,9 %/9,0 %, через 12 — 10,4 %/10,8 %, через 16 — 12,4 %/10,0 %, через 6 міс. — 13,7 %/10,3 % (див. табл. 2). Цільовий рівень САТ був досягнутий через 8 тиж., а ДАТ — через 4 тиж. 2-компонентної терапії.

У групі 3 антигіпертензивний ефект Амл, ГХТ і П дорівнював через 12 тиж. спостереження 6,1 %/2,0 %, через 16 — 13,2 %/2,0 %, через 6 міс. — 18,3 %/5,8 % (див. табл. 2). Цільовий рівень САТ був досягнутий через 8 тиж. 3-компонентної терапії.

У групі 4 антигіпертензивний ефект Амл, ГХТ, П і К дорівнював через 16 тиж. спостереження — 11,9 %/1,0 %, через 6 міс. — 16,4 %/3,1 % (див. табл. 2). Цільовий рівень САТ був досягнутий через 8 тиж. 4-компонентної терапії.

На всіх етапах терапії в групах виявлене підвищення ТР і зниження LF/HF (табл. 3). У групі 1 у ГФП підвищення ТР дорівнювало 1,5 %, через 2 тиж. терапії — 4,3 %, через 4 — 8,5 %, через 8 — 11,8 %, через 12 — 12,8 %, через 16 — 13,4 %, через 6 міс. — 15,7 %. Зниження LF/HF у ГФП дорівнювало 7,1 %, через 1 тиж. терапії —

Таблиця 3

**ТР і LF/HF у групах пацієнтів  
до та на етапах терапії, M, sd**

Етапи спостереження	Група пацієнтів							
	ТР, мс <sup>2</sup>				LF/HF			
	1-ша	2-га	3-тя	4-та	1-ша	2-га	3-тя	4-та
До терапії								
Початковий	684,8 453,4	—	—	—	2,8 2,7	—	—	—
ГФП	695,3 327,2	—	—	—	2,6 2,2	—	—	—
Етапи терапії								
2 тиж.	714,6 368,4	—	—	—	2,4 2,2	—	—	—
4 тиж.	743,4 408,3	686,2 430,5	—	—	2,4 2,3	2,6 2,1	—	—
8 тиж.	765,8 356,1	684,5 328,4	678,0 390,5	—	2,2 1,6	2,4 1,9	2,6 1,7	—
12 тиж.	772,4 248,2	692,4 302,5	704,1 446,9	776,4 305,6	2,0 1,5	1,8 1,4	1,7 1,2	2,1 1,6
16 тиж.	776,4 346,8 <sup>*</sup>	696,0 314,5	710,4 301,2	812,7 243,5	1,8 1,2	1,8 1,3	1,7 1,1	1,5 1,2
6 міс.	792,3 317,7 <sup>#</sup>	696,1 314,0	716,9 391,1	996,7 315,6 <sup>#</sup>	1,7 1,3 <sup>*</sup>	1,8 1,2	1,7 1,3	1,4 1,1 <sup>*</sup>



10,7 %, через 2 — 14,3 %, через 4 — 14,3 %, через 8 — 21,4 %, через 12 — 28,4 %, через 16 — 35,7 %, через 6 міс. — 39,3 %.

У групі 2 через 8 тиж. терапії значення ТР істотно не змінилося, через 12 тиж. відзначене підвищення ТР на 1,0 %, через 16 — на 1,4 % і потім суттєво не змінювалося. Зниження LF/HF дорівнювало через 8 тиж. терапії 7,7 %, через 12 — 30,8 % і потім суттєво не змінювалося (див. табл. 3).

У групі 3 через 12 тиж. терапії відзначене підвищення ТР на 3,8 %, через 16 — на 4,8 %, через 6 міс. — на 5,7 %. Зниження LF/HF через 12 тиж. терапії дорівнювало 34,6 % і потім суттєво не змінювалося (див. табл. 3).

У групі 4 через 16 тиж. терапії відзначене підвищення ТР на 4,7 %, через 6 міс. — на 28,4 %. Зниження LF/HF дорівнювало через 16 тиж. терапії 28,6 %, через 6 міс. — 33,3 % (див. табл. 3).

Поводження М-індексів на етапах терапії в порівнюваних групах пацієнтів подано на рис. 1–3. Можна відзначити односпрямований і стабільний характер поведінки М-індексів у всіх групах пацієнтів, що свідчить про високу стійкість регуляторних впливів Амл і його комбінацій із ГХТ, П та К на ВСР на фоні терапії АГ у пацієнтів похилого віку. Однак групу 4 відрізняли найменші значення М-індексів, що свідчить про більш високий і стійкий вплив на системи регуляції терапії з приєднанням БАБ.

Знайдене нами вірогідне підвищення ЗІЯЖ пацієнтів, що не залежало від проведеної терапії, вкладається в загальну схему позитивного впливу антигіпертензивної терапії АГ на якість життя пацієнтів, описану для інших лікарських препаратів [6; 9].

Отримані результати відповідають рекомендаціям щодо ведення хворих з АГ [1; 2; 4; 8]. Так, вибраний поетапний підхід антигіпертензивної терапії дозволив досягти цільових рівнів

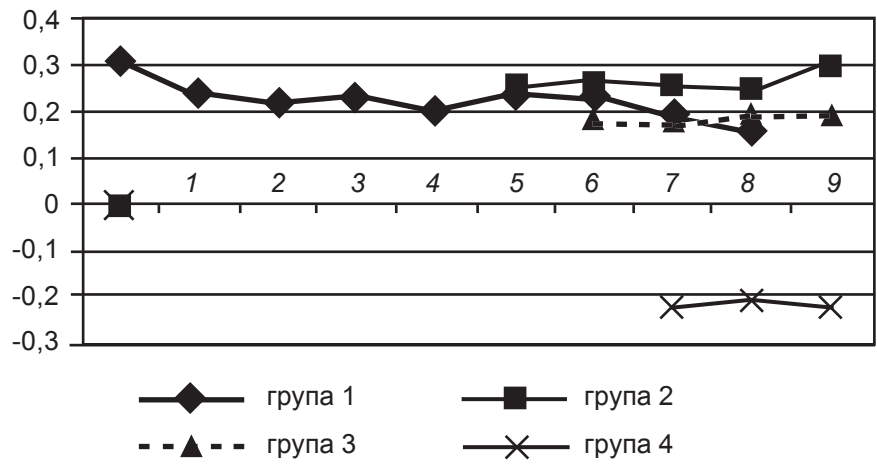


Рис. 1. Зміни М-індексу на етапах терапії: 1 — до терапії; 2 — ГФП; 3 — 1 тиж.; 4 — 2 тиж.; 5 — 4 тиж.; 6 — 8 тиж.; 7 — 12 тиж.; 8 — 16 тиж.; 9 — 8 міс.

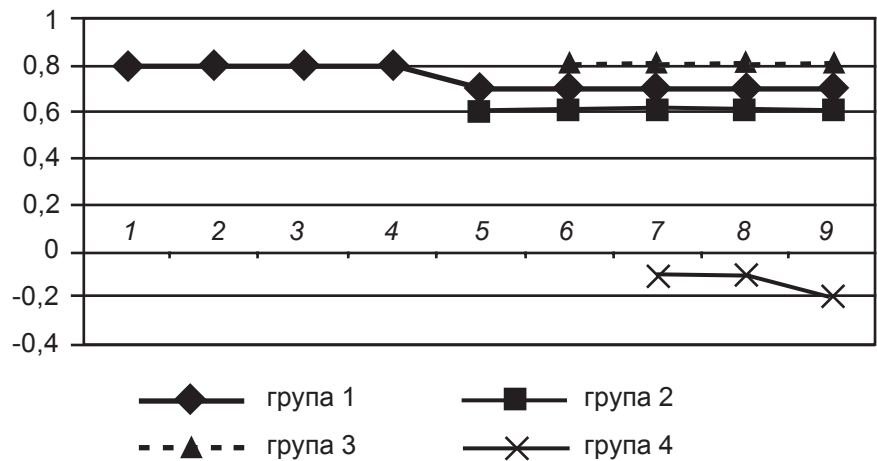


Рис. 2. Зміни  $M_0$ -індексу на етапах терапії: 1 — до терапії; 2 — ГФП; 3 — 1 тиж.; 4 — 2 тиж.; 5 — 4 тиж.; 6 — 8 тиж.; 7 — 12 тиж.; 8 — 16 тиж.; 9 — 8 міс.

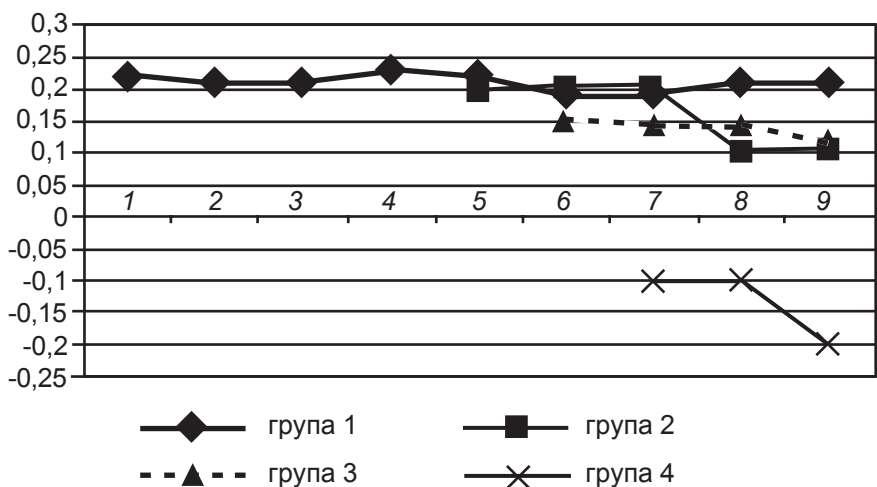


Рис. 3. Зміни  $M_1$ -індексу на етапах терапії: 1 — до терапії; 2 — ГФП; 3 — 1 тиж.; 4 — 2 тиж.; 5 — 4 тиж.; 6 — 8 тиж.; 7 — 12 тиж.; 8 — 16 тиж.; 9 — 8 міс.



АТ у всіх групах пацієнтів. При цьому монотерапія виявилася достатньою у 47 % хворих на АГ. Більшість пацієнтів цієї групи становили хворі з 1-м і 2-м ступенем АГ, з більш високим початковим ЗІЯЖ, переважно з II стадією АГ та ХСН II ФК. А от 21 % пацієнтів потребував 2-компонентної антигіпертензивної терапії. Більшу частину цих хворих становили особи з 2-м і 3-м ступенем АГ, з високим початковим ЗІЯЖ, переважно з II стадією АГ та ХСН II ФК. Хворі з 2-м і 3-м ступенем АГ (18 %), низьким початковим ЗІЯЖ, переважно з 3-м ступенем АГ, супровідними ІХС та ЦД потребували 3-компонентної терапії АГ. Комбінація з 4 антигіпертензивних препаратів була необхідна 14 % хворих із 3-м ступенем АГ, ще більш низьким початковим ЗІЯЖ, супровідними ІХС та ЦД, АГ III стадії та ХСН III ФК.

З низькою ТР і зростанням LF/HF у хворих на АГ пов'язують ризик судинних катастроф, частіші та серйозніші ускладнення [10]. Підвищення ТР і зниження LF/HF у порівняних групах спостереження може розцінюватися як позитивний вплив антигіпертензивної терапії на системи регуляції хворих на АГ.

Результати показують, що найбільшою мірою ТР підвищувалася при додаванні до терапії БАБ. Тенденція до підвищення ТР у всіх групах була відзначена вже через 4 тиж., але вірогідні зміни були відмічені тільки через 16 тиж. спостереження. При цьому вірогідних розходжень між групами пацієнтів за змінами ТР не виявлено.

З досягненням цільових рівнів САТ і ДАТ відзначається зниження LF/HF. При монотерапії Амл даний показник знижувався на 42,8 %, Амл + ГХТ — на 34,6 %, у групі Амл + ГХТ + П — на 38,4 % і при додаванні до терапії К — на 47,6 %. Найбільшою мірою його зниження відзначалося в групі БАБ і було статистично вірогідно ( $P < 0,05$ ).

Аналіз поведінки М-індексів свідчить про високу стійкість ре-

гуляторних впливів на ВСР у всіх групах пацієнтів на фоні проведеної антигіпертензивної терапії. У процесі досягнення цільових рівнів САТ і ДАТ відзначалися незначні коливання в значеннях М-індексів, однак тільки в групі БАБ було знайдене вірогідне ( $P < 0,05$ ) зменшення цих значень, що відображає високу стійкість позитивних впливів препарату на вегетативну регуляцію хворих на АГ.

## Висновки

1. Довготривала монотерапія амлодипіном та його комбінації з гідрохлортіазидом, периндоприлом і карведилолом у пацієнтів похилого віку з АГ усіх ступенів приводить до вірогідного зростання ЗІЯЖ.

2. Довготривала монотерапія амлодипіном виявилася достатньо ефективною у 47 % пацієнтів на АГ, у 21 % осіб знадобилася комбінація 2 препаратів, у 18 % — 3 препаратів, у 14 % — 4 антигіпертензивних препаратів.

3. Необхідність у комбінації антигіпертензивних препаратів визначається початковими давністю та ступенем АГ, ЗІЯЖ, супровідними ІХС та ЦД, ФК ХСН, реакцією ТР і АТ у ГФП на амлодипін.

4. Підвищення ТР, зниження LF/HF і стабільна поведінка М-індексів можуть розцінюватися як висока стійкість регуляторних впливів антигіпертензивної терапії на ВСР у пацієнтів на АГ.

5. Аналіз поведінки М-індексів підтверджує позитивний односторонній і стабільний вплив амлодипіну та його комбінацій із гідрохлортіазидом, периндоприлом і карведилолом у терапії АГ у пацієнтів похилого віку, він значніший у групі з приєднанням БАБ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дзяк Г. В. Досвід використання антагоніста кальцію пролонгованої дії амлодипіну в лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця / Г. В. Дзяк, А. А. Ха-

нюков // Український кардіологічний журнал. — 2004. — № 6. — С. 30-33.

2. Досвід застосування амлодипіну в кардіологічній практиці / Т. А. Перцева, О. Г. Черкасова, І. В. Тищенко, Н. М. Циганкова // Там же. — 2002. — № 5. — С. 63-66.

3. Досліджуємо регуляторні процеси / М. І. Яблучанський, О. В. Мартиненко, Г. С. Ісаєва [та ін.]. — Донецьк, 2005. — 156 с.

4. Жарінов О. Й. Фармакологічні властивості та клінічне застосування амлодипіну з позицій доказової медицини / О. Й. Жарінов // Український кардіологічний журнал. — 2003. — № 1 (додаток). — С. 45-54.

5. Дзяк Г. В. Опыт использования комбинированного антигипертензивного препарата экватор в лечении больных с артериальной гипертензией / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков, Т. А. Кошка // Український медичний часопис. — 2008. — № 1 (63), I/II. — С. 33-37.

6. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія / Ю. М. Сіренко. — 2002. — С. 48-49.

7. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань — проблема сучасності / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой, В. М. Корнацький [та ін.] // Український кардіологічний журнал. — 2003. — № 6. — С. 9-12.

8. American Society of Hypertension annual meeting. — San Francisco, California, 14-18 May 2005.

9. Gel'tser B. I. Assessment of the quality of life of cardiologists patients: current approach / B. I. Gel'tser, M. V. Frisman // Klin. Med. — 2002. — Vol. 80 (9). — P. 4-9.

10. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 354-381.



Н. Л. Аряев, А. А. Старикова

## АНТИПИРЕТИКИ В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Одесский государственный медицинский университет

### Актуальность темы

Лихорадка у детей — наиболее частый повод обращения родителей за медицинской помощью. На фармацевтическом рынке Украины представлено большое количество антипиретических препаратов. Именно поэтому современные подходы к дифференцированному применению жаропонижающих средств с наименьшим риском возникновения побочных реакций являются актуальной проблемой клинической педиатрии.

В педиатрической практике в силу объяснимых причин антипиретики применяются исключительно часто. Наиболее используемыми препаратами для купирования лихорадки у детей стали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): производные пиразолона — метамизол (анальгин); производное анилина — парацетамол, а также ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, нимесулид и др. Принципиально значимая задача — уточнение показаний к назначению антипиретической терапии и дифференцированное применение жаропонижающих средств. Решение состоит в использовании принципов доказательной медицины, отраженных в рекомендациях ВОЗ (WHO, 1993) и протоколах, утвержденных МЗ Украины [1; 2]. Основными побочными эффектами всех НПВС являются НПВС-гастродуоденопатии (эрозии, язвы, желудочно-кишечные кровотечения); аллергические реакции; гепато- и нефротоксичность [4; 5]. Несмотря на выраженный анти-

пиретический эффект метамизола, препарат гематоксичен, способен вызывать тяжелые осложнения, проявляющиеся развитием лейкопении, агранулоцитоза, тромбоцитопении [4]. Наиболее серьезные побочные реакции обусловлены приемом ацетилсалициловой кислоты в качестве жаропонижающего средства. Помимо возможных аллергических реакций (кожные сыпи, ринит, «аспирин-индуцированная» бронхиальная астма и др.), ацетилсалициловая кислота способствует развитию синдрома Рея (токсическая энцефалопатия и жировая дистрофия печени), в 30–40 % случаев заканчивающегося летальным исходом [5; 6]. В этой связи особую роль в педиатрической практике приобретает использование парацетамола в качестве антипиретического средства выбора. Индивидуально дифференцированная антипиретическая терапия должна назначаться с учетом причин гипертермии.

Известно, что в течение суток у здоровых детей могут наблюдаться температурные колебания, обусловленные различными причинами — физической нагрузкой, эмоциональным напряжением, приемом пищи. Субфебрильная температура (37,0–37,3 °С) с суточными колебаниями в пределах 1 °С у здоровых детей может сохраняться длительное время, не требуя лечения.

Повышение температуры в пределах 38 °С и выше в медицинской практике расценивается как лихорадка (*febris* — лихорадка; *pyrexia* — лихорадочное состояние). Лихорадка

может быть обусловлена стойкой недостаточностью теплоотдачи по отношению к теплопродукции — при перегревании ребенка (тепловой удар), эндокринной патологии (гипертиреоз, феохромоцитомы), синдроме дегидратации и др. Эти состояния не требуют назначения антипиретиков и предполагают адекватную патогенетическую терапию [7].

Один из частых симптомов многих заболеваний — это лихорадка инфекционного генеза. Патогенез ее сложен (рис. 1). Различные экзогенные пирогены, активируя фагоцитоз, стимулируют выработку эндогенных пирогенов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерфероны и др.). При непосредственном участии циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) эндогенные пирогены, оказывая прямое влияние на центр терморегуляции в гипоталамусе, способствуют продукции простагландинов группы E (ПГЕ), циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и других медиаторов воспаления. В результате происходит повышение теплопродукции, снижение теплоотдачи с последующим развитием лихорадки [3; 4].

Характер и степень тяжести лихорадки определяется соотношением процессов теплопродукции и теплоотдачи. При соответствии теплоотдачи процессу теплопродукции развивается прогностически благоприятная «розовая» лихорадка, при которой жаропонижающие препараты назначаются:

— детям первых 2–3 мес. жизни при температуре 38,0 °С и выше;



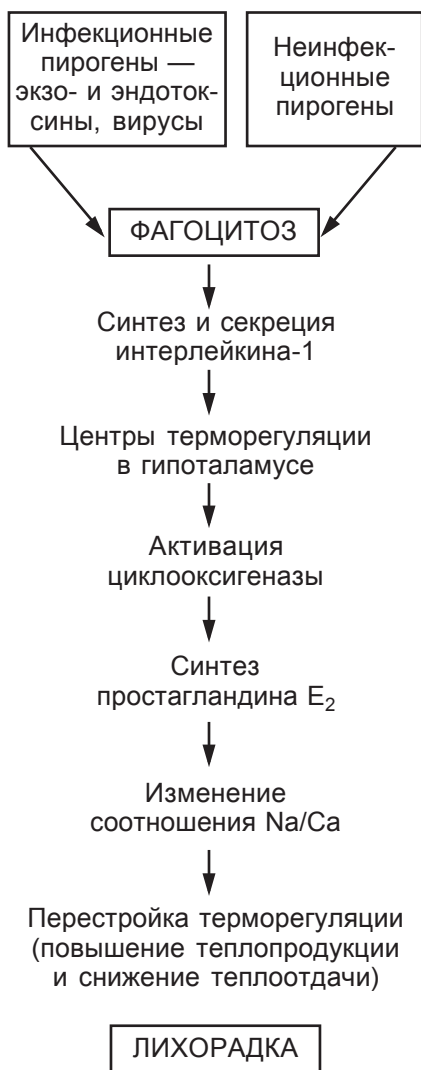


Рис. 1. Патогенез лихорадки

— ранее здоровым детям при температуре 38,5 °С и выше;

— детям с отягощенным преморбидным фоном (фебрильные судороги в анамнезе, заболевания ЦНС, патология сердечно-сосудистой системы).

При нарушении периферического кровообращения при респираторной патологии преобладают процессы теплопродукции над теплоотдачей. Детям с таким типом компенсаторно-приспособительной лихорадки показано назначение антипиретиков при температуре выше 37,5 °С в сочетании с сосудорасширяющими препаратами. Патологический вариант лихорадки — гипертермический (гиперпиретический) синдром, развивающийся у де-

тей группы риска (лихорадка выше 39,0 °С, возраст — первые 3 мес. жизни, перинатальная патология, заболевания ЦНС и сердечно-сосудистой системы). Такая категория детей требует госпитализации, проведения интенсивной терапии в связи с потенциальным риском развития нарушений гемодинамики, процессов метаболизма, расстройства функции жизненно важных органов и, прежде всего, ЦНС (нарушение сознания, судороги).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (WHO, 1993) и клиническими протоколами МЗ Украины в качестве антипиретика первого ряда для купирования лихорадки у детей рекомендуется назначение парацетамола в дозе 10–15 мг/кг массы тела при максимальной суточной дозе 60 мг/кг массы тела.

Механизм антипиретического и анальгезирующего действия парацетамола связан с подавлением синтеза простагландинов группы E за счет блокады ферментов циклооксигеназы в центре терморегуляции гипоталамуса. В отличие от других НПВС, парацетамол не оказывает периферического действия, поэтому противовоспалительный эффект его минимален [4; 7], но при этом снижается риск развития характерных для НПВС побочных эффектов, и прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта и кровеносной системы (тромбоцитопения, гемолитическая анемия). Гепато- и нефротоксическое действие парацетамола описано только при превышении суточной дозы более 60 мг/кг массы тела. Учитывая это, не рекомендуется использование парацетамола детям с нарушением функции печени и почек, а также с наследственным дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы [7; 8].

Было проведено открытое клиническое неконтролируемое исследование, целью которого стало изучение эффективности и безопасности применения препарата рапидол (произво-

дитель — «Этифарм индастриз» СА, Франция, для «Актавис») в качестве антипиретического и анальгетического средства в комплексной терапии респираторной патологии у детей. Рапидол представляет собой новую ородисперсную форму парацетамола, не требующую разведения в воде, глотания и запивания. Такая форма дает возможность, с одной стороны, ускорить терапевтическое воздействие, а с другой — снизить риск развития побочных эффектов.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением состояли 25 детей в возрасте от 6 мес. до 15 лет (средний возраст —  $7,75 \pm 3,1$  года), находившихся на лечении в педиатрическом, пульмонологическом и инфекционно-боксованном отделениях Одесской детской областной клинической больницы (ОДКБ) по поводу различных заболеваний респираторного тракта.

Критерии включения в проводимое исследование: дети с патологией органов дыхания (острая респираторная инфекция верхних дыхательных путей; острый бронхит; острая пневмония); возраст детей от 6 мес. до 15 лет; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наследственная и врожденная патология органов дыхания; дыхательная недостаточность III степени; клинически значимые пороки внутренних органов; аллергия на компоненты препарата. Комплексная терапия обследуемых больных включала назначение антибактериальных (амоксцициллина с ингибиторами пенициллиназы, цефалоспорины 2–3-го поколений, азалиды) и симптоматических препаратов соответственно клиническому варианту заболеваний респираторного тракта. Фармакологические свойства рапидола послужили основанием для назначения его в качестве симптоматического средства детям с респи-



раторной патологией, одним из симптомов которой была лихорадка 38,0–39,0 °С и наличие болевого синдрома. Препарат назначали перорально из расчета 10–15 мг/кг массы тела. Для детей до 2 лет таблетка (125 мг) растворялась в воде. Дети с 2 до 12 лет получали 250 мг, старше 12 — 500 мг на прием (диспергируемая таблетка рассасывалась в полости рта).

Верификация диагнозов проводилась на основании оценки субъективных жалоб, динамики клинических проявлений, результатов проведенного комплексного обследования (клинические и биохимические анализы, рентгенография органов грудной клетки, по показаниям — УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ и др.). Безопасность и переносимость препарата оценивали по наличию или отсутствию побочных реакций (аллергическая сыпь, дисфункция желудочно-кишечного тракта и др.), а клиническую эффективность — на основании динамики тяжести состояния, степени лихорадки и выраженности болевого синдрома. Степень купирования лихорадки и болевого синдрома оценивали в баллах в зависимости от выраженности симптомов от 0 до 3: 0 — отсутствие симптома; 1 — минимальная выраженность; 2 — умеренная выраженность; 3 — максимальная выраженность симптома. Оценка исходных параметров лихорадки по 3-балльной шкале проводилась через 10'–20'/30'–60'–2 ч–3 ч; болевого синдрома — через 30'–60'–1 ч.

Из 25 детей (15 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 6 мес. до 15 лет, находившихся на лечении в ОДКБ, 6 человек переносили острую респираторную инфекцию (ОРИ) верхних дыхательных путей; 9 — острый бронхит; 10 — острую пневмонию. Клинически ОРИ характеризовалась лихорадкой (38,0–39,0 °С), выраженными катаральными явлениями (кашель, насморк). Типичными симптомами острого бронхита были продуктивный кашель, сухие

рассеянные хрипы в легких на фоне лихорадки (37,5–38,5 °С). Острая пневмония документировалась наличием лихорадки (38,0–39,0 °С), влажным кашлем, дыхательной недостаточностью I–II степени, локальными мелкопузырчатыми хрипами в легких, очагами инфильтрации на рентгенограмме. У 8 (32 %) детей из 25 отит характеризовался лихорадкой, беспокойством — у детей младшего возраста; жалобами на боль в ушах — у старших. Диагноз отита был подтвержден отоларингологом. Четверо (16 %) детей жаловались на боль в горле; 7 (28 %) — на головную боль. Все дети поступили в ОДКБ на 2–4-й дни болезни, с лихорадкой 38,0–38,5 °С — 16 (64 %) детей; 39,0 °С и выше — 9 (36 %). Состояние 16 пациентов расценивалось как средней тяжести; тяжелое отмечалось у 9. У 19 (76 %) детей было выявлено изменение параклинических показателей (ускорение СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево — результат бактериального инфицирования на фоне вирусной инфекции). У 8 детей отмечался отягощенный преморбидный фон со стороны ЖКТ. У 2 пациентов был диагностирован гастроэзофагальный рефлюкс с типичными клиническими проявлениями, подтвержденный результатом фиброгастродуоденоскопии (ФГДС). Три ребенка наблюдались по поводу хронического

гастрита (типичные жалобы, признаки поверхностного гастрита на ФГДС); у 3 отмечалась клиническая симптоматика хронического холецистохолангита. В комплексную терапию этого контингента детей в зависимости от варианта сопутствующей патологии были включены патогенетические медикаментозные средства (антациды, прокинетики, цитопротекторы, спазмолитики и т. д.).

### Результаты исследования и их обсуждение

**Антипиретический эффект.** Антипиретический эффект после приема рапидола отмечался у всех детей. В группе больных с температурой менее 39,0 °С (16 детей) через 10 мин температура снизилась в среднем на 0,4 °С; через 20 мин — на 0,8 °С; через 1 ч — на 1,1 °С и нормализовалась через 2,5 ч после одноразового приема препарата. У детей с лихорадкой выше 39,0 °С (9 пациентов) температура через 10 мин снизилась в среднем на 0,5 °С; через 20 мин — на 0,9 °С; через 1 ч — на 1,4 °С. У 6 (24 %) детей из 25 через 60 мин отмечался повторный подъем температуры до 38,5 °С, в связи с чем препарат был назначен повторно. На рис. 2 представлена динамика купирования лихорадки у детей после одноразового приема препарата.

**Аналгетический эффект.** Учитывая наличие жалоб на головную боль (7 (28 %) чело-

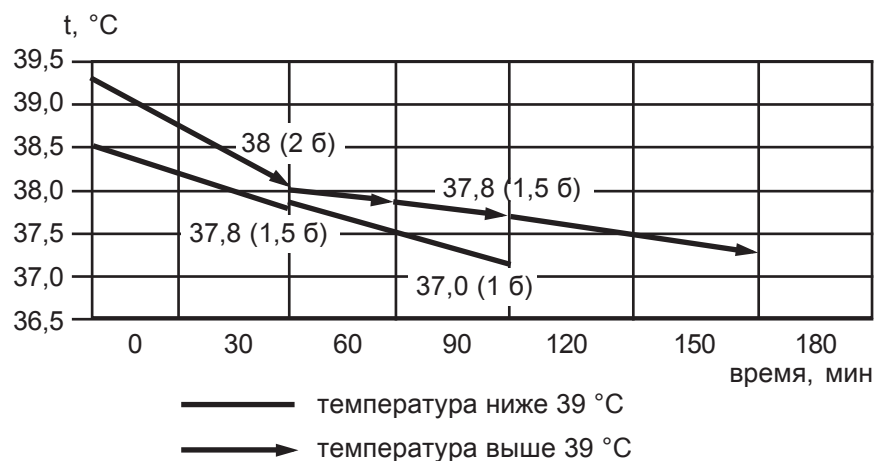


Рис. 2. Динамика купирования лихорадки у детей с респираторной патологией после одноразового приема рапидола



век), біль в ушах у 4 (16 %) дітей старшого віксту, була проаналізована ефективність анальгезуючого діяства рапідолу. Після одноразового приему рапідолу у 3 (42 %) дітей головна біль купировалась через 30 мин (0 баллов); у остальных 4 (48 %) — через 1,5 ч (0 баллов). В течение вторых суток у 3 (42 %) детей головная боль возобновилась и препарат был назначен повторно. У 4 детей старшого віксту с отитом в течение 2 ч после приема рапідолу біль в ушах несколько уменьшилась (1,5 балла), но полностью купировалась на фоне базисной терапии в течение 3 дней.

*Оценка безопасности.* Переносимость препарата была хорошей. Приверженность терапии рапідолом оказалась достаточно высокой — отказов от приема препарата не отмечалось. Аллергическая сыпь после приема рапідолу была выявлена у 1 ребенка из 25 детей. В связи с тем, что применялась комплексная терапия, определить, на какой именно препарат отмечалась аллергическая реакция, не представляется возможным.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ, в том числе и у пациентов с гастродуоденальной патологией и заболеваниями билиарной системы, отсутствовали. Таким образом, наши данные подтверждают, что рапідол не является агрессивным по отношению к органам пищеварения и может применяться в качестве симптоматического средства в комплексной терапии детей.

### Выводы

1. Рапідол — эффективное средство для быстрого купирования как гипертермического, так и болевого синдрома при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей.

2. Рапідол демонстрирует высокую безопасность при применении в педиатрической практике и показан для купирования лихорадки и боли при инфекционных заболеваниях у детей с патологией ЖКТ.

3. Быстрый терапевтический эффект и хорошая переносимость рапідолу позволяет ему стать препаратом выбора для купирования лихорадки и боли инфекционно-воспалительного генеза у детей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries, 1993 // WHO ARI 93.30.pdf.

2. Про затвердження клінічних протоколів допомоги при невідкладних станах у дітей на шпитальному та дошпитальному етапах: Наказ МОЗ України № 437 від 31.08.2004 р. — К., 2004.

3. Таточенко В. К. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей / В. К. Таточенко // Российский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 3-4. — С. 153-157.

4. Крамарев С. А. Дифференцированный подход к назначению жаропонижающих средств у детей / С. А. Крамарев // Современная педиатрия. — 2005. — № 1 (6). — С. 77-80

5. Запруднов А. М. Синдром Рея в детском возрасте. Парацетамол в педиатрической практике / А. М. Запруднов. — М.: Телер, 1994. — С. 50.

6. Reye's syndrome and salicylate use // K. M. Starco, C. G. Ray, L. B. Dominguli [et al.] // Pediatrics. — 1980. — Vol. 66, N 11. — P. 859.

7. Геппе Н. А. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии / Н. А. Геппе, О. В. Зайцева // Российский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 1 (173). — С. 31-37.

8. Granswick N. Paracetamol efficacy and children — the first 40 years / N. Granswick, D. Coghlan // Am. J. Ther. — 2000. — N 7. — P. 135-141.

УДК 617.54-089:621.397.6+616.25-089:621.397.6

В. В. Байдан, В. А. Мартинюк, П. П. Шипулін, В. І. Байдан, В. Є. Севергін,  
О. М. Козьяр, С. Д. Поляк, В. В. Шевченко, О. О. Кирилюк

## МОЖЛИВОСТІ ВІДЕОТОРАКОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ І ПЛЕВРИ

Одеський державний медичний університет,  
Одеська обласна клінічна лікарня

### Вступ

Відеоторакоскопічні операції (ВТСО) з кожним роком набувають усе більшого розповсюдження, а також поширюється спектр їх застосування. Торакальних хірургів приваблює

скорочення тривалості внутрішньогрудних операцій у два-три рази, добрий косметичний ефект і швидка реабілітація хворих [1; 3; 4; 7].

Найбільш широко ВТСО використовуються в оперативному лікуванні спонтанного пнев-

мотораксу (СП), дисемінованих процесів у легенях, ексудативних плевритів невідомої етіології, травматичних ушкоджень грудної клітки й емпієми плеври [2; 5; 6; 8-11].

Пріоритет нашої клініки та великий досвід використання



**Використання відеоторакокопічних операцій  
при захворюваннях органів грудної клітки**

Захворювання	Пацієнти		
	чоловіки	жінки	усього
1. Спонтанний пневмоторакс	252	41	293
2. Ексудативний плеврит неясної етіології	790	447	1237
3. Дисеміновані процеси в легенях неясної етіології	33	29	62
4. Травма грудної клітки	269	53	322
5. Емпієма плеври	87	46	133
6. Інші захворювання	7	10	17
Разом	1438	626	2064

ВТСО при різноманітній патології органів грудної клітки проявилися в тому, що в 2001 р. вперше в Україні та на території СНД була захищена дисертаційна робота щодо застосування ВТСО при лікуванні СП. З того часу сфера використання ВТСО значно розширилася, останні посіли одне з провідних місць у сучасній торакальній хірургії та стали практично буденними [2; 5; 6; 11].

У зв'язку з вищесказаним пропонуємо наш досвід використання ВТСО при захворюваннях органів грудної клітки.

**Матеріали та методи дослідження**

За період з 2003 по 2007 рр. у відділенні торакальної хірургії ОКЛ виконано 2064 ВТСО (табл. 1). Вік хворих коливався від 18 до 86 років. Серед них чоловіків було 1438, жінок — 626.

Характер відеоторакокопічних втручань надзвичайно різноманітний і включає різні види біопсій, резекцій із використанням як вітчизняних, так і зарубіжних зшивальних апаратів. При видаленні великого об'єму легеневої частки ВТСО доповнювалися мініторакотоміями та визначалися як відеоасистовані втручання (ВАВ) (табл. 2).

Усі ендоскопічні операції виконувалися переважно на відеостійці виробництва Казані. Проводилися ВТСО як під місцевим знеболюванням (93,4 %), так і під загальним знеболюванням (6,4 %). Слід вказати, що під загальним ендотрахеальним наркозом втручання виконувалися тільки при роздільній інтубації бронхів із відключенням оперованої легені як мінімум на основний (резекційний) етап операції. Як при місцевому, так і при загальному знеболюванні використовувалися подібні методики оперативного втручання. Перший торакопорт діаметром 10 мм для введення відеокамери встановлювали в V–VI міжребер'ї по задній пахвинній лінії. Для більш де-

**Характер оперативних втручань при захворюваннях органів грудної клітки**

Вид операції	Кількість	Конверсія
1. ВТСО + дренажування плевральної порожнини	378	86
2. ВТСО + коагуляція + плевродез	69	6
3. ВТСО + біопсія легенів і плеври	1173	—
4. ВТСО + крайова резекція легені	32	1
5. ВТСО + мініторакотомія, біопсія	13	—
6. ВТСО + видалення пухлин	17	1
7. ВТСО + декортикація, дренажування плевральної порожнини при емпіємі плеври	152	1
8. ВТСО + видалення згорнутого гемотораксу, дренажування	226	6
9. ВТСО + перикардотомія, перикардоскопія, фенестрація перикарда	6	2
10. ВТСО + ехінококетомія	6	—
11. ВТСО + мініторакотомія, видалення пухлин, атипична резекція легені	3	—
Усього	2075	103 (5 %)

тального огляду органів середостіння та широких інтраопераційних можливостей нами використовувалася скісна оптика (< 45°).

Після ретельної ревізії плевральної порожнини та виявлення патологічного осередку визначали місця для подальшого встановлення торакопортів. При операціях використовували від двох до чотирьох торакопортів залежно від патології й обсягу втручання. Другий торакопорт діаметром 5 мм для введення ножиць, біопсійних щипців і т. п. встановлювався в III–IV міжребер'ї по середній або задній пахвовій лінії, третій торакопорт

діаметром 12,5 мм для введення відсмоктувача, зшивального апарата, а також для додаткового введення відеокамери — у IV–V міжребер'ї по передній пахвовій лінії. При обмежених осумкуваннях патологічного процесу торакопорти вводили після рентгеноскопічного маркування в місцях їх локалізації. Резекції легенів виконували за допомогою вітчизняних зшивальних апаратів УО-40 і УО-60, а також зшивальних апаратів "Eticon-45" виробництва США зі знімними картриджами. Одноразові зшивальні апарати прошивають проксимальну та дистальну частки трирядним скоб-





ковим швом, який забезпечує повний аерогемостаз і не потребує додаткового укріплення.

Для використання вітчизняних зшивальних апаратів нами додатково було виконано мініторакотомію довжиною 3–4 см у проекції патологічного осередку на грудну клітку. Частіше за все мініторакотомію виконували в III–V міжребер'ях від середньої до передньої пахвинної лінії, тому що у цій зоні легеня найбільш мобільна. При цьому використовували дві методики: або зшивальний апарат вводили в плевральну порожнину через мініторакотомічний отвір, де виконували прошивання та резекцію легені під відеоконтролем, або патологічну частку легені витягали через мініторакотомічний отвір, де виконували її резекцію. Механічний шов після резекції вітчизняними зшивальними апаратами обов'язково зміцнювався додатковими вузловими швами для більш надійного аерогемостазу.

Протипоказанням до ВТСО була повна облітерація плевральної порожнини.

Всі операції закінчувалися дренажуванням плевральної порожнини двома дренажами діаметром 8–10 мм з обов'язковим підключенням останніх до системи активної аспірації на 2–4 доби.

### Результати дослідження та їх обговорення

Після проведених операцій відмічені такі ускладнення: нагноєння місць введення торакопортів (5), емпієма плеври (3), кровотеча (1).

Потреба в конверсії виникла у 103 хворих, що становить 5 % від загальної кількості операцій, і полягала в широкій торакотомії з крайовою резекцією легені (84), декортикацією легені (6), лобектомією (3), зашиванням ушкоджених органів (8), а також припиненням кровотечі, що триває (2). Притому в одного пацієнта виконували кілька ВТСО, у 4 хворих операції виконували з обох боків, у 1 хворого було виконано 5 втручань.

Летальність становила 0,05 % (1 людина померла). Фактором летального випадку стала прогресуюча дихальна недостатність на фоні ВІЛ-інфекції.

У всіх випадках резекцій і біопсій легенів і плеври була одержана морфологічна характеристика патологічного процесу (табл. 3).

Переваги ВТСО порівняно з відкритими оперативними втручаннями на грудній клітці полягали у такому: значно менший больовий синдром, для купірування якого достатньо короткочасного застосування ненаркотичних аналгетиків; добрий косметичний ефект; зниження кількості ліжко-днів ( $5,30 \pm 0,05$ ) у стаціонарі; короткі терміни реабілітації хворих у післяопераційному періоді (10–12 днів).

### Висновки

1. Відеоторакоскопічні операції є методом вибору в лікуванні травм грудної клітки, ди-

Таблиця 3

#### Характеристика морфологічного процесу після резекцій і біопсій легені та плеври

Гістологічне дослідження	Кількість
1. Неспецифічний серозно-фібринозний плеврит	670
2. Туберкульоз	335
3. Метастази раку	264
4. Фібринозно-гнійний плеврит (емпієма)	133
5. Вогнищевий пневмосклероз, антракоз	7
6. Карніфікуюча пневмонія	6
7. Фіброзуючий альвеоліт	4
8. Саркоїдоз	3
9. Лімфома	3
10. Гістіоцитоз	2
11. Лейоміоматоз легенів	2
12. Патологія сполучної тканини	2
13. ВІЛ + гриби	1
Усього	1432

семінованих процесів та ексудативних плевритів неясної етіології, спонтанного пневмотораксу, доброякісних пухлин легенів і органів грудної клітки, емпієми плеври.

2. З удосконаленням ендоскопічних інструментів і оперативної техніки спектр ендоскопічних втручань постійно розширюється.

3. Єдиним протипоказанням до відеоторакоскопічних операцій є повна облітерація плевральної порожнини.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Сравнительная оценка травматичности видеоассистированных доступов при хирургическом лечении неспецифического спонтанного пневмоторакса / А. С. Аллахвердян, В. С. Мазурин, С. В. Додонкин, А. А. Харьков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2005. — № 6. — С. 43–45.

2. Непосредственные результаты видеоторакоскопических и видеоассистентторакоскопических резекций легких и пневмонэктомий у больных туберкулезом легких / Д. Б. Гиллер, К. В. Токаев, М. А. Багиров [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2006. — № 8. — С. 38–42.

3. Хирургическая тактика при туберкулезном плеврите / И. Я. Мотус, П. Ф. Гапонюк, С. Ю. Красноборова [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 11. — С. 28–32.

4. Мотус И. Я. Миниинвазивные видеосопровождаемые вмешательства в торакальной хирургии [Электронный ресурс] / И. Я. Мотус, Д. Н. Голубев, А. В. Неретин // Уральский медицинский журнал. — 2007. — № 10. — С. 38. — Режим доступа: [http://urmj.ru/Chirlist=2007/List\\_4.htm](http://urmj.ru/Chirlist=2007/List_4.htm).

5. Видеоторакоскопия в лечении эмпиемы плевры / В. А. Порханов, В. Н. Бодня, В. Б. Кононенко [и др.] // Хирургия. — 1999. — № 11. — С. 40–43.

6. Фурса Е. В. Миниинвазивные операции при осложнении туберкулеза легких / Е. В. Фурса, К. Г. Жестков, О. В. Ловачева // Проблемы туберкулеза. — 2004. — № 11. — С. 22–29.

7. Ahmed Jones D. Video-assisted thoracic surgery: state of the art in the trauma care / Jones D. Ahmed // Injury. — 2004. — Vol. 35, N 5. — P. 479–489.

8. Early evacuation of traumatic retained hemothoraces using thoracoscopy: a prospective randomized trial



/ D. M. Meyer, M. E. Jessen, M. A. Wait, A. S. Estrera // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 64, N 5. — P. 1396-1400.

9. Lowdermilk G. A. Thoracoscopic evaluation and treatment of thoracic trauma / G. A. Lowdermilk, K. S. Naunheim

// Surg. Clin. North. Am. — 2000. — Vol. 80, N 5. — P. 1535-1542.

10. Indications for using video-assisted thoracoscopic surgery to diagnose diaphragmatic injuries after penetrating chest trauma / R. K. Freeman, G. Al-Dossari, K. A. Hutcheson et al.

// Ann. Thorac. Surg. — 2001. — Vol. 72, N 2. — P. 342-347.

11. Yim A. P. C. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the management of pulmonary tuberculosis / A. P. C. Yim // Chest. — 1996. — N 110. — P. 829-832.

УДК 616.24-053.31:616.15

Л. О. Безруков, Ю. Б. Яценко, О. Г. Буряк

## СТАН ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ В УМОВАХ НЕЙТРОФІЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГОСТРИМ УШКОДЖЕННЯМ ЛЕГЕНІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

### Вступ

Незалежно від етіології патологічного процесу ключову роль у розвитку запалення в легенях відіграють нейтрофіли, які акумулюються в легенях [1–3]. Ініціатором розвитку неспецифічного ураження легень є ендотеліальна легенева дисфункція, яка розвивається на фоні численних тригерних факторів. Активація нейтрофілів супроводжується інтенсивною продукцією цитокінів, які, у свою чергу, активують метаболічні процеси в ендотелії, що призводить до ушкодження клітинних структур унаслідок активації пероксидного окиснення білків (ПОБ) і ліпідів [4; 5].

**Мета** дослідження — вивчити стан пероксидного окиснення білків і нейтрофільної активації у новонароджених із гострим ушкодженням легень.

### Матеріали та методи дослідження

Було сформовано дві групи порівняння. Основна (I) група дітей — 52 новонароджених із гострою тяжкою дихальною недостатністю, що виникла внаслідок гострого ушкодження легень (ГУЛ). За нозологічною характеристикою хворих було по-

ділено на дітей із постасфіктичним синдромом (57,7 %) та з неонатальним сепсисом (42,3 %). Всі діти перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених Обласної дитячої клінічної лікарні № 1 м. Чернівці.

До II групи порівняння (контрольної) увійшли 15 практично здорових новонароджених, які перебували на лікуванні у відділенні патології новонароджених із приводу гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи легкого ступеня.

Активність нейтрофільних гранулоцитів крові оцінена за показниками фагоцитарної активності (ФА) та фагоцитарного числа (ФЧ) нейтрофілів крові [6], а їх оксидазна мікробіцидність — за даними НСТ-тесту в спонтанному та стимульованому його варіантах, за методом В. N. Park і співавторів у модифікації В. В. Клімова і співавторів [7–9].

Окисна модифікація білків вивчалася методом спектрофотометричного аналізу карбонільних груп, що утворюються при взаємодії активних форм кисню (АФК) із залишками амінокислот із використанням 2,4-динітрофенілгідрозину [10; 11].

Стан ПОБ вивчали у конденсаті повітря, що видихається (КПВ), оскільки дана методика неінвазивна, а також її з легкістю можна проводити дітям, які є тяжко хворими та знаходяться на штучній вентиляції легень [12]. Легеневі експірати збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легень (на видиху). Серед дітей контрольної групи КПВ збирали за методом Г. І. Сидоренко і співавторів (1978), використовуючи модифікований прилад [13].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методом варіаційної статистики за програмою StatSoft Statistica v.5.5 на PC.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження активності нейтрофільних гранулоцитів крові довело, що запальна реакція, яка виникає на рівні мікросудин легень у дітей із синдромом ГУЛ, є неспецифічною, вона запускається незалежно від наявності чи відсутності інфекційного агента. Це підтверджує наявна відмінність у кисневому метаболізмі за показниками спонтанного НСТ-тесту в групах порівняння:  $(35,40 \pm 5,95) \%$  (основ-



на група) проти (16,29±0,70) % (контрольна група),  $P < 0,05$ , що свідчить про метаболічну активність нейтрофілів.

Також виявлено, що між показниками стимульованого НСТ-тесту серед новонароджених із синдромом ГУЛ порівняно зі здоровими дітьми відсутня вірогідна відмінність — це свідчить, що в дітей основної групи на фоні даних патологій відбувається зниження резервних можливостей нейтрофільних гранулоцитів крові, яке несприятливо впливає на перебіг захворювання. Це підтверджується результатами порівняння показників метаболічного резерву нейтрофільних гранулоцитів за даними НСТ-тесту в групах спостереження — (10,20±±2,56) % проти (23,9±2,1) %,  $P < 0,05$ , що свідчить про виснаження метаболічних процесів у новонароджених.

Підвищення показників ФА та ФЧ — (84,2±4,8) % та (11,2±±2,2) ум. од. відповідно — серед новонароджених І групи спостереження порівняно з групою контролю — (70,9±1,4) % та (3,7±0,2) ум. од. відповідно,  $P < 0,05$  — свідчить про активацію фагоцитарної здатності нейтрофільних гранулоцитів на фоні неонатальної інфекції, яка спостерігалася майже в кожній другій дитині основної групи спостереження (42,3 %) (рисунк).

При проведенні дослідження у відповідних групах порівняння вмісту білкових карбонілів у легеневому експіраті в групі дітей із ГУЛ показник ПОВ становив (2,35±0,15) ммоль/г білка, що вдвічі більше проти групи практично здорових дітей — (1,15±0,08) ммоль/г білка,  $P < 0,001$ .

Отже, отримані результати свідчать, що у новонароджених із ГУЛ відмічається підвищення рівня окисної модифікації білків у КПВ. Це співпадає з даними літератури, які свідчать про підвищення показників ПОВ у хворих при критичних станах, та підтверджує розвиток істот-



Рисунок. Показники киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів крові: 1 — НСТ-тест спонтанний, %; 2 — НСТ-тест стимульований, %; 3 — фагоцитарна активність, %; 4 — фагоцитарне число, ум. од.; 5 — метаболічний резерв, %

Примітка: \* —  $P < 0,05$  — вірогідність відмінностей досліджуваних показників порівняно з контролем.

них порушень структури білкових молекул у цих дітей [14].

Враховуючи результати дослідження, що показали підвищення метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів крові, та сучасні уявлення про участь нейтрофілів крові в розвитку даного патологічного стану, які в активованому стані утворюють та виділяють АФК і мають пряму пошкодуючу дію на ендотеліальні клітини, нами було проведено кореляційний аналіз для визначення взаємозалежності між процесами активації ПОВ і нейтрофільної активності. Було встановлено вірогідний корелятивний зв'язок між показниками стимульованого НСТ-тесту нейтрофілів крові й активністю ПОВ у КПВ ( $r = -0,523$ ,  $P = 0,045$ ). Наявність від'ємного корелятивного зв'язку, можливо, з одного боку, свідчить про те, що в умовах нейтрофільної активації відбувається надмірне споживання активних форм нейтрофілів у легенях, а з іншого боку — про підвищену генерацію ними АФК, через що і відбувається надмірна активація ПОВ.

### Висновки

1. У новонароджених із гострим ушкодженням легень активація нейтрофілів відбувається

неспецифічно та незалежно від основного патологічного фону.

2. Під час надмірної нейтрофільної активації у новонароджених з ушкодженням легень відбувається активація процесів окисної модифікації білків.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані свідчать про доцільність дослідження шляхів корекції порушень вищенаведених гомеостатичних показників у лікуванні тяжко хворих новонароджених при гострій тяжкій дихальній недостатності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Заяць Л. М. Роль нейтрофілів у розвитку гострого пошкодження легень при експериментальному перитоніті / Л. М. Заяць // Галицький лікарський вісник. — 2004. — Т. 11, № 1. — С. 51-54.
2. Concensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation / E. Abraham, M. A. Matthay, C. A. Dinarello [et al.] // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28, N 1. — P. 232-235.
3. Neutrophils and their Fcg receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury / R. Looney Mark, Su Xiao, Jessica A. Van Ziffle [et al.] // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116 (6). — P. 1615-1623.
4. Modulation of chemokine production in lung microvascular endothelial cells by dopamine is mediated via an



oxidative mechanism / G. C. Beck, R. Oberacker, S. Kapper [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2000. — Vol. 25, N 5. — P. 636-643.

5. *Phenotypic characterization of alveolar monocyte recruitment in acute respiratory distress syndrome* / S. Roseau, P. Hammerl, U. Maus [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. 25-35.

6. *Ройтберг Г. Е. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов : учеб. пособие для студ. мед. вузов* / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. — М. : БИНОМ, 1999. — 622 с.

7. *Климов В. В. Тест восстановления нитросинего тетразолия, стимулированный пирогеналом* / В. В. Климов, Т. В. Котовкина // *Лабораторное дело.* — 1982. — № 10. — С. 48-49.

8. *Park B. H. Infection and nitrobluetetrasolium reduction by neutrophils — a diagnostic aid* / B. H. Park, S. M. Fikring, E. M. Smithwick // *Lancet.* — 1968. — Vol. 11, N 7567. — P. 532-534.

9. *Seely A. J. Science review : Cell membrane expression (connectivity) regulates neutrophil delivery, function and clearance* / A. J. Seely, J. L. Pascual, N. V. Christou // *Crit. Care.* — 2003. — Vol. 7 (4). — P. 291-307.

10. *Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения* / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов [и др.] // *Вопросы медицинской химии.* — 1995. — № 1. — С. 24-26.

11. *Ященко Ю. Б. Биомаркеры синдрому острого шока у новорожденных при сепсисе* / Ю. Б. Ященко // *Буковинський медичний*

*вісник.* — 2006. — Т. 10, № 2. — С. 86-90.

12. *Смирнов А. С. Применение метода множественной линейной регрессии для оценки повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией, по маркерам в конденсате выдыхаемого воздуха* / А. С. Смирнов, А. Д. Таганович // *БМЖ.* — 2006. — № 2 (16).

13. *Пат. 627820 СССР, МКИ А61В5/08. Дыхательная маска* / Г. И. Сидоренко, Э. И. Зборовский, Д. И. Вдовичева ; заявитель и патентообладатель Минский гос. мед. ин-т. — № 2483459/28-13 ; заявл. 28.04.77 ; опубл. 15.10.78, Бюл. № 38.

14. *Protein carbonil measurements show evidence of early oxidative stress in critical ill patients* / С. С. Winterbourn, I. H. Buss, T. P. Chap [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 143-149.

УДК 618.14-002-08:615.849

І. З. Гладчук<sup>1</sup>, О. Я. Назаренко<sup>2</sup>, Р. С. Вастьянов<sup>1</sup>

## СТАН РЕГУЛЯТОРНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ПАЦІЄНТОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПОМІРНУ, ВЕЛИКУ І МАСИВНУ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНУ КРОВОВТРАТУ ГЕНІТАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ, ЗАЛЕЖНО ВІД СПОСОБІВ ВІДШКОДУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ОБ'ЄМУ ЦИРКУЛЮЮЧОЇ КРОВІ

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

<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

З усіх гінекологічних операцій екстреного характеру більше половини абдомінальних оперативних втручань виконуються з приводу гострої гінекологічної патології, ускладненої внутрішньочеревною кровотечею [5]. Більше ніж у 90 % випадків внутрішню кровотечу у жінок спричинюють порушена трубна вагітність та апоплексія яєчника. Завдяки широкому впровадженню сучасних ендоскопічних медичних технологій у повсякденну практику, вдалося значно підвищити ефективність діагностики та покращити результати лікування у жінок з означеною патологією. Значно знизилася кількість ви-

падків масивної інтраабдомінальної крововтрати, які супроводжуються геморагічним шоком, що на сучасному етапі розвитку медицини розцінюються як значний недолік діагностичного процесу. Якщо операція виконується у випадку, коли об'єм внутрішньої крововтрати не перевищує 500 мл, хворі не потребують додаткової інфузійної терапії з метою поповнення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) [6]. Але у випадках із масивною інтраабдомінальною крововтратою реанімаційні заходи з відшкодування втраченого ОЦК посідають разом з оперативним припиненням кровотечі головне місце серед дій,

спрямованих на збереження життя й одужання жінки [1; 5].

Важливим є питання щодо визначення ефективності проведеного лікування, а саме об'єктивізації клінічного стану жінок і функціонального стану організму в цілому після лікувальних заходів. Це пояснюється малою кількістю критеріїв достатності лікувальних заходів від моменту припинення крововтрати до етапу одужання. Одним із таких додаткових критеріїв може бути аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР), який є інтегральним методом оцінки стану механізмів регуляції фізіологічних функцій організму людини. За допомо-



гою аналізу ВСР можна охарактеризувати стан нейрогуморальної системи регуляції, визначити співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи [2; 3; 7]. Дана методика дозволяє оцінити стан механізмів регуляції в організмі та виявити ступінь їхньої зміни порівняно з таким до лікування й у здорових жінок, що загалом дасть змогу оцінити ефективність і достатність лікувальних заходів [7].

**Метою** роботи є оцінка ефективності інтра- та післяопераційних реанімаційних заходів, спрямованих на відшкодування ОЦК у пацієнток із помірною, великою та масивною внутрішньочеревною крововтратою, спричиненою порушеною трубною вагітністю й апоплексією яєчника, за допомогою використання методу оцінки ВСР як додаткового критерію.

### **Матеріали та методи дослідження**

На базі кафедри акушерства та гінекології № 1 ОДМУ і в клініці гінекології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (ВМКЦ ПР) протягом останніх двох років лапароскопічно прооперовано 97 жінок репродуктивного віку з приводу порушеної трубної вагітності й апоплексії яєчника. Вік хворих коливався від 17 до 42 років (у середньому —  $(28,9 \pm 4,3)$  року).

Загальноклінічні аналізи крові та сечі проводили в ургентному порядку. При стабільній гемодинаміці передопераційний алгоритм інструментальної діагностики включав УЗД органів малого таза.

Лапароскопію виконували за загальноприйнятою методикою під ендотрахеальним наркозом із використанням моно- та біполярної електрохірургічної техніки. Всім пацієнткам інтраопераційно внутрішньовенно проводили антибіотикопрофілактику.

Після створення пневмоперитонеума і введення в черев-

ну порожнину оптики й інструментів хворій надавали положення Тренделенбурга, що забезпечувало централізацію кровообігу і дозволяло здійснити взяття рідкої частини крові з підпечінкового простору за запропонованою методикою реінфузії автокрові (Деклараційний патент України на винахід, № 51382А, UA, МПК6: А61В17/00. / Одеський державний медичний університет; І. З. Гладчук, М. А. Каштальян, О. Я. Назаренко, О. В. Якименко) [4].

При входженні в черевну порожнину у 73 пацієнток об'єм гемоперитонеума не перевищував 500 мл, у 12 жінок об'єм крові в животі становив від 500 до 1000 мл, у 9 — від 1000 до 1500 мл і понад 1500 мл крові в животі було виявлено у 3 пацієнток.

Внутрішньочеревну кровотечу в об'ємі від 500 до 1000 мл розцінювали як помірну, крововтрату від 1000 до 1500 мл — як велику, а понад 1500 мл — як масивну.

Якщо внутрішньочеревна кровотеча не перевищувала 500 мл, додаткової інфузійної терапії з метою відшкодування об'єму ОЦК не проводили. Реінфузія автокрові за описаною методикою [4] була виконана у 12 пацієнток (I група спостереження). У 4 жінок вона поєднувалася з інтра- і післяопераційним переливанням донорської крові. У 5 випадках дефіцит ОЦК відшкодовували препаратами донорської еритроцитарної маси і кровозамінниками (II група). У 7 пацієнток з об'ємом гемоперитонеума більше 500 мл дефіцит ОЦК відшкодовувався тільки колоїдними і кристалоїдними кровозамінниками розчинами (III група).

Стан організму оцінювали за показниками червоної крові (кількість еритроцитів і концентрація гемоглобіну) і даними аналізу варіабельності серцевого ритму, виконаного методом кардіоінтервалометрії (KIM) [2; 3; 7]. Дослідження ВСР проводили за стандартною методи-

кою, запропонованою розробниками програми (АОЗТ «Сольвейг», Україна).

Для аналізу змін ВСР застосовували показники, які порівнювали з відповідними у 20 умовно здорових жінок, що проходили диспансерне обстеження в клініці гінекології ВМКЦ ПР:

— SDNN — показник сумарної варіабельності, який характеризує ступінь адаптованості вегетативної нервової системи;

— RMSSD — показник активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції;

— LF — потужність симпатичних хвиль (високочастотної складової спектра);

— HF — потужність парасимпатичних хвиль (низькочастотної складової спектра);

— LF/HF — індекс співвідношення симпатичних і парасимпатичних хвиль;

— ІБ (індекс Баєвського) — показник ступеня напруження систем регуляції, який характеризує активність механізмів симпатичної регуляції [3].

Вимірювання проводили протягом місяця післяопераційного періоду. Всі отримані дані обчислювали за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу.

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

Показники червоної крові та варіабельності серцевого ритму на момент госпіталізації пацієнток із гемоперитонеумом більше 500 мл відображені в таблиці. У післяопераційному періоді динаміка концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, а також показників ВСР залежали як від об'єму інтраабдомінальної крововтрати, так і від способу відшкодування втраченого ОЦК.

Так, у першу добу після операції у пацієнток з об'ємом гемоперитонеума від 500 до 1000 мл у випадках відшкодування крововтрати методом реінфузії ав-



токрові рівень гемоглобіну і кількість еритроцитів підвищувалися і становили (107,9±8,3) г/л і (3,4±0,1) млн/л, на відміну від пацієток, у яких дефіцит ОЦК відшкодувався тільки кровозамінними розчинами. Показники червоної крові у них становили (99±7) г/л і (3,1±0,5) млн/л відповідно. На 7-му добу післяопераційного періоду концентрація гемоглобіну і кількість еритроцитів у пацієток I групи спостереження дорівнювала (110,9±8,3) г/л і (3,5±0,1) млн/л, що перевищувало аналогічні показники у пацієток III групи — відповідно (101,2±7,4) г/л і (3,2±0,3) млн/л. До моменту повернення до активної трудової діяльності (14–17-та доба) у пацієток із відшкодуванням помірної крововтрати шляхом реінфузії автокрові рівень гемоглобіну і кількість еритроцитів сягали практично нормальних значень — (119,2±7,4) г/л і (3,8±0,2) млн/л, на відміну від пацієток з аналогічною крововтратою, відшкодованою колоїдними і кристалоїдними кровозамінними розчинами — (109,7±9,2) г/л і (3,5±0,5) млн/л.

У пацієток з інтраабдомінальною крововтратою від 1000 до 1500 мл у першу добу після операції, що супроводжувалася інтраопераційною реінфузією автокрові, середній рівень гемоглобіну і кількість еритроцитів у периферичній крові зросли до (101,9±9,4) г/л і (3,2±

±0,6) млн/л, перевищуючи аналогічні показники у пацієток, яким автогемореїнфузія не виконувалася, — (91,8±5,4) г/л і (2,9±0,5) млн/л. На момент зняття післяопераційних швів (7-ма доба) показники червоної крові у пацієток I і II груп становили: (104,8±8,4) г/л, (3,32±0,5) млн/л і (98,7±8,4) г/л, (3,1±0,6) млн/л відповідно. При обстеженні на 14-ту добу післяопераційного періоду кількість еритроцитів і концентрація гемоглобіну в пацієток із великою крововтратою й інтраопераційною автогемореїнфузією (I група) дорівнювали, відповідно, (111,9±9,7) г/л і (3,5±0,8) млн/л. У цей самий період спостереження аналогічні показники у жінок із тим самим об'ємом крововтрати, де дефіцит ОЦК відшкодувався донорською еритроцитарною масою і кровозамінними розчинами (II група), були (102,2±9,3) г/л і (3,2±0,7) млн/л (P<0,05).

Через місяць після операції показники червоної крові у жінок із крововтратою від 1000 до 1500 мл відновлювалися до нормальних значень у пацієток I групи. У пацієток, яким для відшкодування великої крововтрати переливали донорську еритроцитарну масу і кровозамінні розчини, показники червоної крові залишалися нижчими за норму і в середньому становили (116,0±8,3) г/л і (3,7±0,3) млн/л.

У пацієтки, де відшкодування масивної (2000 мл) крововтрати проводилося за рахунок донорської еритроцитарної маси і кровозамінних розчинів, відновлення показників червоної крові до нормальних значень тривало більше місяця. Так, до 33-ї доби післяопераційного періоду концентрація гемоглобіну у неї дорівнювала 103,7 г/л, а кількість еритроцитів — 3,27 млн/л.

У випадках комбінованого (автогемореїнфузія + донорська еритроцитарна маса) відшкодування ОЦК при масивній інтраабдомінальній крововтраті середні показники червоної крові через місяць становили (114,0±8,5) г/л і (3,7±1,7) млн/л.

Аналіз змін основних показників ВСП у спостережуваних жінок показав, що основні доопераційні зміни досліджуваних показників у них полягали в істотному зниженні показника SDNN (у 1,9–2,6 разу), підвищенні показника індексу напруження (у 2,2–2,6 разу) і співвідношення LF/HF порівняно з умовно нормальними величинами (на 27–200 %) (P<0,05) — таблиця.

У першу добу післяопераційного періоду в пацієток з об'ємом гемоперитонеума від 500 до 1000 мл у випадках відшкодування крововтрати методом автогемореїнфузії величина SDNN мала тенденцію до відновлення і становила (84±

Таблиця

**Показники червоної крові та варіабельності серцевого ритму на момент госпіталізації пацієток із гемоперитонеумом більше 500 мл**

Об'єм внутрішньочеревної крововтрати	Концентрація гемоглобіну, г/л	Кількість еритроцитів, млн/л	Показники варіабельності серцевого ритму					
			SDNN, мс	RMSSD, мс	LF, мс <sup>2</sup>	HF, мс <sup>2</sup>	LF/HF, ум. од.	ІБ, ум. од.
Помірний, від 500 до 1000 мл, N = 12	103,2±7,4	3,3±0,3	76±9*	24±3	1700±350	900±100	1,9±0,2	170±24*
Великий, від 1000 до 1500 мл, N = 9	89±7,1	2,9±0,4	60±8**	23±3	2340±350	850±90	2,8±0,2*	202±27*
Масивний, більше 1500 мл, N = 3	78,1±5,3	2,5±0,1	56±7*	23±4	2600±350	830±84	3,0±0,4*	218±23*

Примітка. \* — P<0,05; \*\* — P<0,01 — вірогідні розбіжності порівняно з відповідними показниками в контрольних спостереженнях (умовно нормальні дані, група диспансерного спостереження; непараметричний критерій Крускал — Валіс).



$\pm 11$ ) мс, на відміну від пацієнток, у яких дефіцит ОЦК відшкодувався тільки кровозамінними розчинами — у них цей показник дорівнював ( $75 \pm 8$ ) мс. Величина індексу Баєвського була у пацієнток зазначених груп ( $154 \pm 14$ ) і ( $170 \pm 24$ ) ум. од. відповідно, що, не розрізняючись істотно з відповідними доопераційними показниками, мало відмінності за абсолютними величинами.

На 7-му добу після операції показник SDNN у пацієнток I групи спостереження становив ( $102 \pm 10$ ) мс, що на 23 % перевищувало аналогічні показники у пацієнток III групи спостереження ( $P < 0,05$ ). Міжгрупові розбіжності величин індексу Баєвського і співвідношення LF/HF у пацієнток цих двох груп на 7-му добу також істотно розрізнялися: ( $114 \pm 11$ ) проти ( $167 \pm 10$ ) і ( $1,4 \pm 0,3$ ) проти ( $2,0 \pm 0,2$ ), причому у пацієнток, дефіцит ОЦК у яких відшкодували методом автогемореінфузії, ці показники істотно розрізнялися порівняно з доопераційними ( $P < 0,05$ ).

Через 2 тиж. і через 1 міс. після операції у пацієнток із відшкодуванням помірної крововтрати методом автогемореінфузії крові величини SDNN, індексу напруження (Баєвського) і співвідношення LF/HF не розрізнялися з нормальними і дорівнювали відповідно: ( $117 \pm 11$ ) мс і ( $126 \pm 14$ ) мс; ( $101 \pm 12$ ) ум. од. і ( $92 \pm 10$ ) ум. од.; ( $1,4 \pm 0,2$ ) ум. од. і ( $1,3 \pm 0,2$ ) ум. од. Вони значно відрізнялися від аналогічних показників у пацієнток із такою самою крововтратою, відшкодованою колоїдними і кристалоїдними кровозамінними розчинами: ( $79 \pm 9$ ) мс і ( $89 \pm 8$ ) мс; ( $151 \pm 26$ ) ум. од. і ( $137 \pm 22$ ) ум. од.; ( $2,4 \pm 0,3$ ) ум. од. і ( $2,0 \pm 0,4$ ) ум. од. відповідно ( $P < 0,05$ ).

Аналіз зміни показників ВСР в організмі жінок з інтраабдомінальною крововтратою від 1000 до 1500 мл у першу добу після операції, що супроводжувалася інтраопераційною автогемореінфузією крові, показав, що

величина SDNN мала тенденцію до відновлення і становила ( $118 \pm 9$ ) мс — це істотно перевищувало аналогічний показник у пацієнток, яким автогемореінфузія крові не виконувалася — ( $62 \pm 8$ ) мс ( $P < 0,05$ ). Показники індексу напруження у пацієнток I і II груп також розрізнялися і становили ( $156 \pm 19$ ) ум. од. і ( $204 \pm 26$ ) ум. од. відповідно ( $P < 0,05$ ). Аналогічна динаміка зміни досліджуваних показників у пацієнток I і II груп зберігалася і при обстеженні на 14–15-ту і 28-му–33-тю добу післяопераційного періоду.

При обстеженні в ці інтервали часу величини показників SDNN та індексу напруження у пацієнток із великим об'ємом гемоперитонеума, дефіцит ОЦК у яких відшкодували методом автогемореінфузії та без нього, розрізнялися в середньому в 1,8–2,6 рази, що мало статистичну вірогідність ( $P < 0,05$ ).

У пацієнтки з масивною внутрішньочеревною крововтратою, дефіцит ОЦК у якої відшкодували за допомогою переливання донорської еритроцитарної маси і кровозамінних розчинів, відновлення показників ВСР до нормальних значень тривало більше місяця після оперативного лікування. Так, до 33-ї доби післяопераційного періоду показник SDNN у неї дорівнював 66 мс, співвідношення LF/HF — 3 ум. од., а індекс Баєвського — 187 ум. од.

Аналіз одержаних результатів свідчить про принципову можливість відновлення основних резервних можливостей організму жінок із крововтратою до 1000 мл протягом 14 діб і з крововтратою до 1500 мл — протягом місяця після операції у разі реінфузії автокрові. Це підтверджується нормалізацією показників червоної крові, а також зниженням тону симпатичної ланки вегетативної регуляції та відповідного підвищення активності парасимпатичної регуляції.

Аналіз даних ВСР свідчить, що в організмі жінок із помірною

і великою крововтратою, яким дефіцит ОЦК відшкодували реінфузією крові, з перших днів після операції активуються компенсаторно-адаптаційні регуляторні процеси, кінцевим результатом яких є відновлення функціональної активності регуляторних систем організму. На противагу цьому, в організмі жінок із великою і масивною крововтратою, дефіцит ОЦК у яких відшкодували введенням компонентів донорської крові та кровозамінних розчинів, протягом місяця після оперативного втручання відмічається дисбаланс захисно-адаптаційних механізмів у бік підвищення активності симпатичної ланки вегетативної регуляції.

## Висновки

Таким чином, аналіз даних ВСР дозволяє стверджувати, що у жінок із гострою внутрішньочеревною крововтратою, яка перевищує 500 мл, стан компенсаторно-адаптаційних процесів в організмі залежить як від об'єму крововтрати, так і від способу відшкодування дефіциту ОЦК.

Автогемореінфузія крові під час гострої внутрішньочеревної крововтрати є найбільш фізіологічним методом поповнення дефіциту ОЦК.

Так, ступінь функціонального напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів у пацієнток із помірною та великою крововтратою, яким інтраопераційно виконувалася реінфузія автокрові з черевної порожнини, вже через 14 діб після лікування можна вважати за такий, що відповідає нормальному стану біологічного організму.

При поповненні дефіциту ОЦК у пацієнток із помірною крововтратою тільки кровозамінними розчинами показники червоної крові та ВСР повертаються до норми протягом місяця після операції. Згідно з даними ВСР, у них триває активація симпатичного відділу та відбувається відповідне змен-



шення активності парасимпатичного відділу регуляції при певній нормалізації ступеня напруження (індексу Баєвського).

Найдовший термін нормалізації показників червоної крові та даних ВСР спостерігається у пацієнок із великою і масивною крововтратою, де дефіцит ОЦК поповнювався компонентами донорської крові та кровозамінними розчинами.

За допомогою оцінки ВСР можна об'єктивно оцінити ступінь функціональної активності регуляторних систем організму жінок із різними об'ємами внутрішньочеревних крововтрат протягом післяопераційного періоду. На нашу думку, таку оцінку можна

вважати одним із факторів об'єктивного аналізу ефективності проведеного лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Айламазян Э. К.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии / Э. К. Айламазян, И. Т. Рябцева. — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2003. — 183 с.

2. *Баевский Р. М.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. — М.: Медицина, 1997. — С. 205-214.

3. *Воскресенский А. Д.* Статистический анализ сердечного ритма и показателей гемодинамики в физиологических исследованиях / А. Д. Воскресенский, М. Д. Вентцель. — М.: Наука, 1974. — 221 с.

4. *Декларац.* патент № 22716U, UA, МПК<sup>6</sup>: А61В17/00. Спосіб реінфузії крові з черевної порожнини при лапароскопічній гінекологічній операції / І. З. Гладчук, М. А. Каштальян, О. Я. Назаренко, О. В. Якименко; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — Заявл. 18.12.2006; опубл. 25.04.07, Бюл. № 5.

5. *Запорожан В. Н.* Акушерство и гинекология: учебник / В. Н. Запорожан. — Кн. 2: Гинекология. — К.: Здоров'я, 2001. — 328 с.

6. *Ярочкин В. С.* Острая кровопотеря / В. С. Ярочкин, В. П. Панов, П. И. Максимов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 363 с.

7. *Malik M.* Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure / M. Malik, A. J. Camm // Am. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 72. — P. 821-822.

УДК 616.248-085:616-036.8-002.6

С. Г. Донич

## ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗНЫХ УСЛОВИЙ ЕГО ОРГАНИЗАЦИИ

Крымский республиканский НИИ физических методов лечения  
и медицинской климатологии им. И. М. Сеченова, Ялта

### Вступление

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, которым страдает до 8 % взрослого населения [1; 2]. Существенно, что ежегодный рост заболеваемости и смертности, связанных с БА, сохраняется, несмотря на очевидные успехи в понимании механизмов возникновения заболевания и постоянно увеличивающееся производство противоастматических средств [1; 3].

В настоящее время исход лечения БА оценивается по уровню ее контроля. При этом выделяется контролируемое течение, частичный контроль и неконтролируемое течение БА

[4–6]. Главный итог лечения БА — достижение контролируемого течения, которое предполагает отсутствие признаков заболевания на протяжении длительного периода [1; 6; 7]. К сожалению, такого исхода лечения БА во многих случаях не удается добиться. Во многом это зависит от условий реализации лечения БА [4–6; 8].

**Цель** исследования — изучение результатов лечения БА в зависимости от организационных условий его реализации.

### Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили клинические данные 221 больного БА в фазе обострения. Мужчин было 89

(40,3 %), женщин — 132 (59,7 %) человек. Возраст обследуемых варьировал от 18 до 70 лет, в среднем — (48,44±0,77) года. У 14 (6,33 %) больных возраст равнялся или был меньше 30 лет, у 30 (13,57 %) — 31–40, у 90 (40,72 %) — 41–50, у 52 (23,53 %) — 51–60, у 35 (15,84 %) человек — 61 год и старше. Для исследования отобраны больные только с легкой и средней степенью тяжести заболевания. Легкая степень тяжести диагностирована у 67 (30,3 %), средняя степень — у 154 (69,7 %) больных.

Всем больным было предложено лечение обострения в лечебно-реабилитационном центре (ЛРЦ) с последующим наблюдением и плановым лечением





на протяжении года. В ЛРЦ полностью соблюдались существующие рекомендации по лечению БА [7], а также проводились специальные мероприятия по организации лечебно-диагностического процесса. Это предложение приняли и пролечились в ЛРЦ 112 пациентов, 109 пациентов от этого оказались, лечились и наблюдались в течение года в других медицинских учреждениях.

Больным проведено трехкратное обследование: перед лечением обострения, на 10-й день после него и через год по завершении лечения обострения.

Оценка текущего состояния больных проведена по следующим клиническим критериям: тест контроля астмы [5], количество приступов удушья (ПУ) в сутки и количество ПУ в неделю в последний месяц, выраженность одышки по шкале MRC вне приступа, физическая активность в дневное время (ФАДВ), частота дыхания (ЧД), частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД).

Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась по данным спирографии, выполненной при помощи аппарата FlowScreen (фирма "Erich Jaeger", Германия). Для анализа отобраны 3 базовых функциональных показателя: объем форсированного выдоха за 1 с ( $ОФВ_1$ ), обратимость бронхиальной обструкции (ОБО) и пиковая объемная скорость выдоха ( $ПСВ_{в\text{вд}}$ ). Методом пикфлоуметрии определялась суточная изменчивость пиковой скорости выдоха ( $ПСВ_{сн}$ ). Аппаратом MicroRPM (фирма MICRO MEDICAL LTD, Великобритания) регистрировали максимальное инспираторное (MIP) и экспираторное (MEP) давление на уровне ротовой полости для определения силы дыхательной мускулатуры.

Характеристику психоэмоционального состояния больных давали путем оценки вы-

раженности депрессии по Беку [9]. Изучена приверженность пациентов к лекарственному лечению по сокращенному тесту (4 вопроса) D. E. Morisky (1986) [10].

Статистическое описание выборок давали стандартными методами оценки вариационных рядов. Достоверность различий между выборками определяли по t-критерию Стьюдента в случае соблюдения нормальности распределения или T-критерию Вилкоксона и U-критерию Манна — Уитни при ненормальном распределении признаков. Различия между относительными частотами устанавливали по t-критерию Стьюдента. Вычисления выполнялись посредством программного продукта STATISTICA 5.0 (фирма StatSoft, США).

### Результаты исследования и их обсуждение

Первое обследование больных проведено перед лечением обострения. Обострением считались эпизоды прогрессирующего затрудненного дыхания, кашля, свистящего дыхания, скованности грудной клетки или комбинация этих симптомов, характеризующиеся уменьшением потока воздуха на выдохе [7]. По конституциональным параметрам и показателям текущего состояния больных две группы не отличались между собой.

Результаты трехкратного наблюдения больных БА, которые лечились в разных медицинских учреждениях (РМУ), т. е. вне ЛРЦ, приведены в табл. 1. Сразу после лечения обострения (на 10-й день) у этих больных отмечается позитивная динамика по всем показателям исследования. Но уже через 1 год после лечения обострения клиническое состояние этих пациентов по большинству показателей не отличается от исходного уровня, что говорит о преимущественно неконтролируемом течении болезни (разная степень выраженности обост-

рения). Прежде всего, отсутствуют различия по тесту контроля астмы, затем по наличию кашля, мокроты, эозинофилов в мокроте и эозинофилии. Не различаются состояния этих больных и по некоторым базовым функциональным показателям ( $ОФВ_1$ , ОБО,  $ПСВ_{сн}$ ), хотя значения этих показателей через 1 год чуть выше, чем при исходном обследовании. Достигнутое существенное улучшение на 10-й день после лечения обострения вне ЛРЦ нивелируется через один год, о чем свидетельствуют статистически значимые различия между значениями показателей в эти сроки наблюдения.

Важным показателем, от которого может существенно зависеть исход лечения БА, является приверженность больных к лекарственному лечению. Из табл. 1 следует, что к 10-му дню лечения в РМУ больные становятся более привержены к лекарственному лечению, но через год вновь недостаточно используют лекарственные методы в силу низкой приверженности.

Совершенно другая картина вырисовывается при анализе значений показателей исследования на разных этапах лечения больных БА в условиях ЛРЦ. Здесь также на 10-й день лечения обострения наступает значительное улучшение клинического состояния больных, о чем свидетельствуют статистически значимые различия по всем показателям в этот срок наблюдения в сравнении с исходным состоянием (табл. 2). Такая позитивная динамика сохраняется и через 1 год лечения в ЛРЦ. Значения всех показателей исследования через 1 год достоверно отличаются от таковых в начале лечения. Видно и то, что правильно организованное лечение приводит не только к сохранению достигнутого клинического состояния больных на 10-й день лечения, но и к дальнейшему его улучшению — через 1 год боль-



**Динамика состояния больных бронхиальной астмой  
при лечении в разных медицинских учреждениях, M±m**

Показатели исследования	Сроки лечения			Статистически значимые различия между группами
	До лечения обострения (1)	Через 10 дней (2)	Через 1 год (3)	
Выраженность депрессии, усл. ед.	18,94±0,55	—	17,45±0,71	
Тест контроля астмы, усл. ед.	11,93±0,37	—	13,05±0,58	
ПУ в сутки, количество	3,34±0,19	1,85±0,19	2,47±0,26	1–2, 1–3
Наличие сухих хрипов, баллы	1,00±0,01	0,64±0,03	0,83±0,06	1–2, 2–3, 1–3
Наличие кашля, баллы	0,96±0,02	0,62±0,03	0,88±0,04	1–2, 2–3
Наличие мокроты, баллы	0,61±0,05	0,41±0,04	0,54±0,05	1–2, 2–3
Эозинофилия, баллы	0,64±0,05	0,35±0,04	0,54±0,05	1–2, 2–3
Эозинофилы в мокроте, баллы	0,50±0,05	0,22±0,05	0,38±0,04	1–2, 2–3
Выраженность одышки, баллы	1,24±0,08	—	1,02±0,06	1–3
ФАДВ, баллы	0,91±0,07	0,74±0,06	0,73±0,08	1–2
ОФВ <sub>1</sub> , % от ДВ	63,72±1,10	79,30±1,10	66,79±1,33	1–2, 2–3
ОБО, %	24,14±0,82	—	21,64±1,06	
ПСВ <sub>выд.</sub> , % от ДВ	64,30±1,14	80,57±1,22	68,45±1,5	1–2, 2–3, 1–3
ПСВ <sub>си.</sub> , %	29,14±0,55	20,14±0,62	27,55±1,1	1–2, 2–3
МIP, % от ДВ	89,55±1,44	—	91,44±1,49	
MEP, % от ДВ	86,37±1,50	—	89,18±1,53	
ЧД, количество в 1 мин	15,09±0,10	14,25±0,11	14,83±0,12	1–2, 2–3
ЧСС, количество в 1 мин	76,35±1,02	71,27±1,04	74,24±1,11	1–2
АД систолическое, мм рт. ст.	131,42±1,32	126,83±1,26	130,42±1,35	1–2
АД диастолическое, мм рт. ст.	84,86±1,08	81,37±1,05	83,65±1,1	1–2
Приверженность к лекарственному лечению, усл. ед.	5,25±0,26	3,73±0,20	4,29±0,28	1–2

Примечание. В табл. 1, 2: в скобках — номер группы для сравнения.

Таблица 2

**Динамика состояния больных бронхиальной астмой  
при лечении в лечебно-реабилитационном центре, M±m**

Показатели исследования	Сроки лечения			Статистически значимые различия между группами
	До лечения обострения (1)	Через 10 дней (2)	Через 1 год (3)	
Выраженность депрессии, усл. ед.	18,73±0,44	—	7,29±0,40	1–3
Тест контроля астмы, усл. ед.	11,89±0,29	—	21,71±0,28	1–3
ПУ в сутки, количество	3,34±0,13	0,65±0,18	0,12±0,02	1–2, 2–3, 1–3
Наличие сухих хрипов, баллы	1,00±0,01	0,34±0,04	0,46±0,05	1–2, 1–3
Наличие кашля, баллы	0,95±0,02	0,42±0,03	0,55±0,05	1–2, 1–3
Наличие мокроты, баллы	0,59±0,04	0,31±0,05	0,20±0,04	1–2, 2–3, 1–3
Эозинофилия, баллы	0,71±0,08	0,26±0,03	0,11±0,03	1–2, 2–3, 1–3
Эозинофилы в мокроте, баллы	0,61±0,07	0,16±0,04	0,02±0,01	1–2, 2–3, 1–3
Выраженность одышки, баллы	1,32±0,10	1,10±0,06	0,95±0,08	1–3
ФАДВ, баллы	0,98±0,08	0,55±0,05	0,29±0,04	1–2, 2–3, 1–3
ОФВ <sub>1</sub> , % от ДВ	63,34±1,12	87,59±1,10	84,79±0,87	1–2, 2–3, 1–3
ОБО, %	24,68±0,65	—	6,89±0,31	1–3
ПСВ <sub>выд.</sub> , % от ДВ	64,89±1,16	89,00±1,15	85,61±0,94	1–2, 2–3, 1–3
ПСВ <sub>си.</sub> , %	30,31±0,58	13,93±0,57	7,99±0,58	1–2, 2–3, 1–3
МIP, % от ДВ	90,22±1,47	—	97,36±1,27	1–3
MEP, % от ДВ	86,19±1,58	—	94,13±1,30	1–3
ЧД, количество в 1 мин	15,34±0,11	14,15±0,11	14,23±0,13	1–2, 2–3, 1–3
ЧСС, количество в 1 мин	77,13±1,15	71,20±1,14	71,42±1,12	1–2, 2–3, 1–3
АД систолическое, мм рт. ст.	132,61±1,38	125,31±1,28	127,21±1,34	1–2, 2–3, 1–3
АД диастолическое, мм рт. ст.	85,26±1,06	81,05±1,07	81,53±1,11	1–2, 2–3, 1–3
Приверженность к лекарственному лечению, усл. ед.	5,28±0,24	2,48±0,16	0,52±0,10	1–2, 2–3, 1–3



шинство показателей исследования имеют более выраженные благополучные значения, чем на 10-й день лечения (различия в большинстве случаев статистически значимые). Этим клиническим эффектом отличаются больные БА, лечившиеся в ЛРЦ, в сравнении с больными, которые лечились в РМУ.

Приверженность к лекарственному лечению у больных, которые лечились в ЛРЦ, также претерпела существенные изменения. Ряд организационных мероприятий, проводимых в ЛРЦ, привели не только к повышению приверженности (снижение значения показателя) к 10-му дню лечения, но и к формированию стойкого позитивного отношения к лекарственным методам лечения в течение и к концу года лечения в ЛРЦ (см. табл. 2).

Полученные клинические результаты лечения больных БА проявились и другими эффектами. Так, лечение больных БА в течение года в условиях ЛРЦ привело к формированию фазы ремиссии в 96,4 % случаев, нестабильной ремиссии — в 3,6 % случаев, а обострение болезни не выявлено ни в одном случае (рис. 1). В свою очередь, при лечении больных БА в РМУ фаза ремиссии диагностирована лишь в трети случа-

ев (34,8 %), нестабильной ремиссии — в 19,3 % случаев и обострение разной степени выраженности диагностируется почти в половине случаев (45,9 %). Как видим, отличия по этим заключениям между больными, лечившимися в разных организационных условиях, являются разительными.

Далее сопоставлен такой важный критерий, как уровень контроля астмы через 1 год лечения в зависимости от условий организации лечения, т. е. достигнутый исход лечения [4–6]. Из рис. 2 следует, что лечение больных в ЛРЦ приводит к контролируемому течению БА в 62,5 % случаев, к частично контролируемому течению — в 26,8 % случаев и к отсутствию контроля — в 11,7 % случаев. Лечение в течение года в РМУ привело лишь в 11,0 % случаев к контролируемому течению БА (в 5,7 раза меньше в сравнении с лечением в ЛРЦ;  $P < 0,001$ ), а к неконтролируемому течению — в 33,3 % случаев (почти в 6 раз чаще в сравнении с лечением в ЛРЦ;  $P < 0,001$ ). И по этому параметру различия между сформированными группами больных в зависимости от условий лечения более чем существенны.

Сопоставлены общеклинические и социальные результа-

ты лечения больных БА в течение года в зависимости от разных условий его организации (табл. 3). Лечение в ЛРЦ приводит к снижению количества обострений в год в 1,8 раза, количества госпитализаций в год — в 1,7 раза, дней пребывания в стационаре в год — в 2 раза, дней амбулаторного лечения в год — в 2,2 раза, дней нетрудоспособности в год — в 2,5 раза и вызовов скорой помощи в год — в 3,4 раза в сравнении с итогами лечения больных БА в других медицинских учреждениях. Следует отметить и то, что одним из итогов лечения больных в ЛРЦ явилось снижение числа курящих пациентов с 20,5 до 7,1 % (почти втрое,  $P < 0,01$ ), чего не наблюдалось у больных, которые лечились в других медицинских учреждениях.

### Выводы

Таким образом, при одинаковом исходном состоянии больных БА организация лечения обострения в условиях ЛРЦ приводит к выраженному улучшению их клинического состояния на 10-й день, формированию и поддержанию стойкого благополучного клинического состояния больных в течение и концу года в сравнении с пациентами, которые лечились

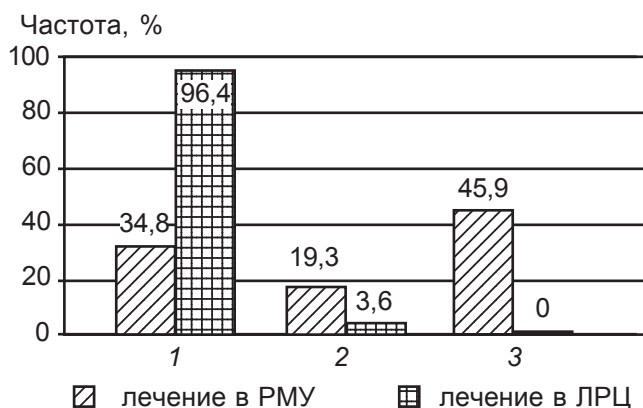


Рис. 1. Заключение о фазе бронхиальной астмы через 1 год после лечения обострения в зависимости от условий лечения: 1 — ремиссия; 2 — нестабильная ремиссия; 3 — обострение

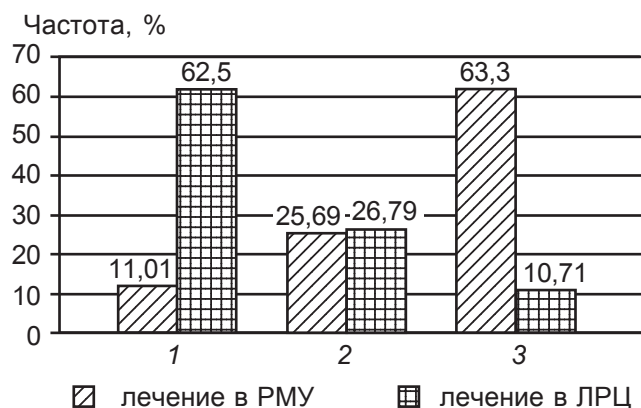


Рис. 2. Уровни контроля бронхиальной астмы через 1 год после лечения обострения в зависимости от условий лечения: 1 — контролируемое течение; 2 — частичный контроль; 3 — неконтролируемое течение



**Социальные и общеклинические итоги лечения бронхиальной астмы  
в зависимости от условий организации лечения**

Параметры	В целом по выборке до лечения, n=221	РМУ, n=109		ЛРЦ, n=112		Статистическая значимость различий после лечения, P
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Количество курящих, частота в %	25,3	30,3	25,7	20,5	7,1**	<0,01
Количество обострений в год, M±m	2,14± ±0,06	2,13± ±0,09	1,72± ±0,07***	2,14± ±0,09	0,96± ±0,07***	<0,001
Количество госпитализаций в год, M±m	0,90± ±0,04	0,89± ±0,06	0,64± ±0,05**	0,91± ±0,06	0,37± ±0,04***	<0,001
Длительность пребывания в стационаре, дней, M±m	11,56± 0,63	11,50± 0,90	7,38± 0,71***	11,62± 0,89	3,68± 0,46***	<0,001
Количество дней амбулаторного лечения, M±m	11,42± ±0,41	11,46± ±0,58	9,25± ±0,60***	11,37± ±0,57	4,25± ±0,51***	<0,001
Количество дней нетрудоспособности в год, M±m	10,27± ±0,72	10,12± ±1,01	7,12± ±0,80*	10,42± ±1,02	2,87± ±0,61***	<0,001
Количество вызовов скорой помощи в год, M±m	1,62± ±0,13	1,65± ±0,18	0,84± ±0,12***	1,58± ±0,18	0,25± ±0,06***	<0,001

*Примечание.* Статистически значимые различия в сравнении со значениями до лечения: \* — P<0,05; \*\* — <0,01; \*\*\* — <0,001.

в других медицинских учреждениях. После лечения обострения БА в ЛРЦ течение болезни через один год в 96,4 % случаев переходит в фазу ремиссии (при лечении в других медицинских учреждениях — только в 34,8 % случаев), количество обострений болезни снижается в 1,8 раза, количество госпитализаций — в 1,7 раза, дней пребывания в стационаре — в 2 раза и на амбулаторном лечении — в 2,2 раза, дней нетрудоспособности — в 2,5 раза и количество вызовов скорой помощи уменьшается в 3,4 раза в сравнении с итогами лечения больных БА в других медицинских учреждениях. При тех же условиях лечения почти втрое уменьшается количество курящих пациентов. Лечение в ЛРЦ существенно повышает приверженность больных к лекарственному лечению.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Revised 2006. [WWW-документ]. <http://www.gin-asthma.com/Guidelineitem>.
2. *Сравнительные данные про распространенность болезней орга-*

нов дыхания и медицинская помощь больным с болезнями пульмонологического и аллергологического профиля в Украине за 2001–2005 гг. / под ред. Ю. И. Феценко. — [WWW-документ]. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulm-2001-2005>.

3. *Ребров А. П.* Применение глюкокортикостероидов при обострении бронхиальной астмы / А. П. Ребров, Н. А. Короли // *Терапевтический архив*. — 2004. — № 3. — С. 83-89.

4. *Яшина Л. А.* Астма-контроль — пути достижения / Л. А. Яшина // *Украинский пульмонологический журнал*. — 2003. — № 1. — С. 11-16.

5. *Огородова Л. М.* Европейские данные в пользу использования теста по контролю над астмой АСТ: исследование AIRE / Л. М. Огородова, О. С. Федорова // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. — 2005. — № 4. — С. 46-48.

6. *Феценко Ю. И.* Достижение контроля — современная стратегия ведения бронхиальной астмы / Ю. И. Феценко, Л. А. Яшина // *Астма та алергія*. — 2007. — № 1-2. — С. 5-9.

7. *Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»*. [WWW-документ]. URL <http://www.ifp.kiev.ua>.

8. *Reddel H.* Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations / H. Reddel, D. Barnes // *Eur. Resp. J.* — 2006. — Vol. 28. — P. 182-199.

9. *Диагностические и экспертные шкалы в неврологической практике* : метод. рекомендации / сост. : Г. М. Кушнир, В. В. Могильников, Л. Л. Корсунская, А. А. Никлаев. — Симферополь : Крым. гос. мед. ун-т им. С. И. Георгиевского, 2004. — 34 с.

10. *Morisky D. E.* Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Medical Care*. — 1986. — Vol. 24 (1). — P. 67-74.



Ф. Д. Євчев, В. В. Гаєвський

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОТОМІКОЗ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РОЗЧИНУ ОКТЕНІСЕПТУ

Одеський державний медичний університет

Розлите запалення шкіри слухового проходу найчастіше спостерігається при проникненні гноєрідних, а іноді й інших бактерій. Зростання частоти стійкості патогенів до протимікробних препаратів, відсутність стандартизованого режиму терапії спонукають шукати шляхи використання нових лікарських препаратів із широким спектром дії, які не чинять токсичного ефекту.

Значна частина зовнішніх отитів — це грибкові ураження. На відміну від екземи, де конституціональні моменти і реактивність організму відіграють провідну роль, для розвитку грибків важливими є вид, вірулентність збудника й умови його перебування. Сприяють розвитку цього захворювання вогкість, робота в умовах підвищеної вологості, перепади температури [1; 6; 7].

Грибкові ураження зовнішнього слухового проходу виникають частіше, ніж розпізнаються, оскільки при поверхневому ураженні вони мало турбують хворого. І лише у тому випадку, коли міцелій проростає в глибину шкірного покриву, виникають симптоми його подразнення: свербіж, посилена десквамація епідермісу, незначні серозні виділення, стінки слухового проходу набряклі, гіперемійовані, болісні [2].

Найпоширеніші збудники отомікозу — сахароміцети *Sacharomycetes* і *Oidium albicans*, а також *Penicillium* і багато видів *Aspergillus* (*niger* — чорний, *flavus* — жовтий, *fumigatus* —

сіро-зелений). У клінічній практиці при хронічних формах захворювання шкіри слухового каналу найчастіше зустрічається поліфлора.

Останнім часом безконтрольно застосовуються антибіотики широкого спектра дії, що також сприяє збільшенню кількості грибкових уражень зовнішнього вуха.

Так, у практичній оториноларингології й сьогодні застосовують традиційні засоби для лікування отомікозів: 2%-й розчин саліцилового спирту, місцево — паста Лассара, 2%-на йодна мазь, спиртово-масляний розчин прополісу, водний розчин метиленового синього, 1%-й — розчин брилліантового зеленого, антигрибковий крем міфунгар, розчин мірамістину тощо. На жаль, ці ліки мають короткочасний лікувальний ефект, тобто їхня ефективність нижча за очікувану [3–5].

Як правило, загострення реєструються вже через 3–4 міс., а у деяких хворих через безперервні виділення взагалі не вдається досягти ремісії [1; 8]. Останніми роками використовують комбіновані препарати (протигрибкові та місцеві кортикостероїди): dactacort, canesten HC та ін. На жаль, ці комбіновані препарати справляють системну токсичну дію внаслідок абсорбції через ушкоджений шкірний покрив. Тому проблема вибору ефективних засобів для лікування отомікозів залишається актуальною й нині.

**Мета** дослідження — простежити і проаналізувати ефек-

тивність лікування отомікозів із застосуванням октенісепту.

### Матеріали та методи дослідження

До групи дослідження включено 50 хворих із хронічним зовнішнім отитом, віком від 20 до 60 років (32 жінки і 18 чоловіків). Хворі розподілені на дві групи залежно від виду інфекційного ураження: I група — 34 хворих з отомікозом; II — 16 хворих зі змішаною флорою (грибкова флора, стрептококи, стафілококи). У всіх хворих спостерігалось двобічне ураження шкіри слухових проходів різного ступеня запалення.

Через те, що пацієнти тривалий час безрезультатно лікувалися різними лікарськими засобами, лікування проводилося тільки октенісептом.

Хворим зроблено бактеріологічні та мікотичні дослідження мазків із шкіри слухового проходу і кірок його епідермісу до лікування, через 2 тиж., 3 і 6 міс. після лікування. У всіх випадках визначалася чутливість флори до широкого арсеналу антибіотиків.

Лабораторна діагностика здійснювалася в бактеріологічній лабораторії 11-ї міської клінічної лікарні. Для первинної діагностики патологічний субстрат із вуха досліджували під мікроскопом (мікроскопія нативного або забарвленого за Грамом препарату). Визначали густо переплетені нитки міцелію, спори й овальні клітини. Для з'ясування роду гриба застосовували культуральні по-



сиви на середовище Сабуро, результат зазвичай отримували через 8–10 діб. Остаточний діагноз ставився на підставі мікроскопічного дослідження. Для цього матеріал, отриманий із зовнішнього слухового каналу, вміщували в середину предметного скла, на яке заздалегідь були нанесені два валики з воску. На ці валики клали скло, яке прикривало матеріал, не притискуючи його. Скло клали в чашку Петрі, що містила трохи води; за ростом грибка у цій вологій камері спостерігали під мікроскопом.

Лабораторна діагностика патогенної флори показала, що у 23 хворих висіяна флора — це дріжджоподібні гриби роду *Candida*, у 7 — цвілеві гриби (*Aspergillus*), у 4 пацієнтів — *Penicillium*. Змішана бактеріально-грибкова флора діагностована у 16 обстежуваних. Отримані дані свідчать про різноманіття природи патогенної флори при хронічних захворюваннях шкіри слухового проходу.

Методика лікування розчином октенісепту:

1) очищення слухового проходу від патологічного забруднення (промивання фізіологічним розчином і висушування);

2) аплікація шкіри слухового проходу протягом 30 хв тампоном, змоченим розчином октенісепту 1:4, тричі на добу, протягом 10 днів. У хворих із стійким перебігом захворювання лікування повторювали за 2 тиж.

### Результати дослідження та їх обговорення

Місцеве лікування хворі перенесли задовільно. Основними симптомами до лікування були: біль у вусі, оторея, свербіж і дискомфорт. При отоскопії визначалось осередкове або дифузне запалення шкіри слухового проходу з отореєю різної інтенсивності. Період клінічного спостереження за хворими становив до 24 міс. Оцінка результату лікування проводилася на підставі скарг, отоскопіч-

ної картини та даних лабораторної діагностики. Спостереження показали, що після лікування у 41 (82 %) пацієнта були відсутні скарги й ознаки хронічного захворювання шкіри слухового проходу. Вже після триденної аплікації розчином октенісепту шкіра слухового каналу була сухою, на 6-й день спостерігалися десквамація епідермісу й очищення шкіри. Слід зазначити, що реакції (подразнення шкіри слухового проходу, посилення отореї та вестибулярні порушення) на застосування розчину октенісепту не спостерігалося. У 9 хворих зі змішаною патогенною флорою до лікування через 6–8 міс. діагностовано рецидив захворювання у вигляді помірної отореї та свербіжу. Хворі пов'язували захворювання з потраплянням води в слухові канали під час купання. Повторне дослідження матеріалу зі слухового каналу виявило у цих хворих синьогнійну паличку. Цим хворим на фоні гіпосенсибілізувальної терапії здійснено повторний курс лікування розчином октенісепту. Після проведення лікування ліквідовано рецидив, але у цих хворих зберігався періодичний свербіж у вухах. Контрольні огляди і бактеріологічні дослідження зі слухових проходів через 3 і 6 міс. засвідчили відсутність рецидиву і патогенної флори (таблиця).

Із таблиці видно, що після лікування у 100 % хворих I гру-

пи мікотична флора була відсутня. У хворих II групи зі змішаною флорою мікотична флора також була відсутня у 100 %, але через 6 міс. у 9 (56,3 %) із них була діагностована синьогнійна паличка.

Отже, застосування октенісепту продемонструвало високий рівень ефективності при лікуванні отомікозів на фоні відсутності побічної дії препарату.

### Висновки

1. Застосування водного розчину октенісепту забезпечило ефективний рівень лікувальної протизапальної та фунгіцидної дії у 100 % хворих при грибковому ураженні й у 84 % хворих зі змішаною флорою ураження шкіри слухових каналів.

2. Відсутність побічних явищ, у тому числі й подразнення вестибулярного апарату, дозволяє рекомендувати застосування розчину октенісепту в клінічній оториноларингології.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Андреев В. Н. Рецидивирование наружные отиты у шахтеров / В. Н. Андреев, В. Н. Гинькут // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2004. — № 5. — С. 101.

2. Безшапочний С. Б. Морфофункціональні зміни сірчаних залоз при їх запальних процесах, викликаних грибами роду *Aspergillus* та роду *Candida* / С. Б. Безшапочний, С. В. Зачепило // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2004. — № 5. — С. 102.

3. Гафаров М. М. Использование Экзифина при лечении больных ми-

Таблиця

Результати лабораторної діагностики у хворих на отомікоз при застосуванні октенісепту

Групи хворих	До лікування	Через 2 тиж. після лікування, %	Через 3 міс., %	Через 6 міс., %
I група з отомікозом, n=34	+	— 100	— 100	— 100
II група зі змішаною флорою, n=16	++	— 100	— 100	n=9 (56,3 %) (+) n=7 (43,7 %) (—)

Примітки: 1. (+), (++) — присутність мікотичної та бактеріальної флори.  
2. (—) — відсутність патогенної флори після лікування.



козами стоп в сочетании с антимикотиком Бифосином для наружного лечения / М. М. Гафаров, Т. Л. Петрова, О. М. Капулер // Успехи медицинской микологии. — 2003. — Т. 2. — С. 43-45.

4. Гинькут В. Н. Лечение отомикозов / В. Н. Гинькут, В. Н. Андреев, А. П. Рыбалко // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. — 2008. — № 3. — С. 152.

5. Долженко В. В. Комплексное лечение пациентов с наружным отомикозом / В. В. Долженко, С. И. Гриб // X съезд отоларингологов Украины. — Судак, 2005. — С. 288-289.

6. Евдошенко Е. А. О классификации воспалительных заболеваний наружного уха / Е. А. Евдошенко, А. Т. Шевченко // Журнал ушных, носовых и

горловых болезней. — 1989. — № 6. — С. 10-12.

7. Ольховский А. М. О классификации дерматозов наружного уха / А. М. Ольховский // Вестник оториноларингологии. — 1976. — № 2. — С. 52-53.

8. Файзулина Е. В. Лечение онхомикоза / Е. В. Файзулина, Н. И. Глушко // Успехи медицинской микологии. — 2003. — Т. 2. — С. 42-43.

УДК 616-097:616.348-002:616.345/577.486

С. Ю. Єгорова, В. Є. Кудрявцева, Л. В. Тропко

## ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ

ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», Дніпропетровськ

### Вступ

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) — одна з найвагоміших проблем сучасної гастроентерології. Це зумовлено поширеністю хвороби в усьому світі, тенденцією до збільшення кількості випадків захворювань серед дорослого населення і дітей, ускладнень, які нерідко потребують хірургічного втручання, а також високою летальністю [1]. Попри значну кількість досліджень, присвячених вивченню патогенезу НВК, етіологія його залишається невідомою, а механізми розвитку — недостатньо з'ясованими [2].

Згідно сучасних уявлень, порушенням імунітету з дисбалансом цитокінової регуляції належить головна роль у патогенетичних механізмах НВК. Вважають, що пусковими факторами розвитку імунопатологічних реакцій є продукти харчування, стрес, мікроорганізми, техногенний вплив. Як потенційний тригерний агент розглядається й непатогенна кишкова флора. У результаті продукуються медіатори запалення (цитокіни), розвивається імунологічний дис-

баланс, наслідком чого є деструкція слизової оболонки кишечнику [3]. Для НВК характерне порушення вмісту мікрофлори товстої кишки, що проявляється зниженням кількості біфідо- та лактобактерій і повноцінної кишкової палички, зростанням вмісту умовно-патогенної флори і грибів роду Кандида [4]. Симбіотична мікрофлора бере активну участь у формуванні імунобіологічних реакцій організму та сприяє зменшенню проникності судинних, тканинних бар'єрів для токсичних продуктів патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів [5]. Тому дисбіотичні зміни мікробіоти інколи набувають превалюючого значення в патології.

**Мета** дослідження — охарактеризувати імунний статус хворих на неспецифічний виразковий коліт до лікування, виявити взаємозв'язки між станом імунної системи і станом мікробіоценозу товстої кишки.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 41 хворого на неспецифічний виразковий коліт. Серед обстежених жінок — 23,

чоловіків — 18, середній вік —  $(40,60 \pm 1,29)$  року. Тривалість захворювання становила в середньому  $(6,0 \pm 0,2)$  року. Імунологічне дослідження проводили до початку лікування. Залежно від отриманих даних мікробіологічного дослідження хворих розподілили на три групи: 1-ша група — 12 пацієнтів із компенсованою формою дисбіозу (I ступінь); 2-га група — 10 пацієнтів із субкомпенсованою формою дисбіозу (II ступінь); 3-тя група — 19 пацієнтів із некомпенсованою формою дисбіозу (III ступінь). Контрольною групою були 50 практично здорових осіб, порівнюваних з обстежуваними пацієнтами за віком і статтю — 21 жінка і 29 чоловіків віком від 18 до 43 років (середній вік —  $(39,1 \pm 1,1)$  року).

Моноуклеарні клітини виділяли з гепаринізованої периферичної венозної крові пацієнтів у градієнті щільності фіколу-верографіну  $1,077$  г/мл. Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали методом непрямой імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» (Москва) до кластерів: CD3+ (Т-лімфо-



**Показники клітинного імунітету  
досліджуваних хворих залежно від стану  
мікробіоценозу товстої кишки, M±m**

Показник	1-ша група, n=12	2-га група, n=10	3-тя група, n=19	Контроль, n=50
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	4,15±0,53*	5,98±0,61	5,16±0,34	5,35±0,21
Лімфоцити, %	26,33±2,38	19,17±1,28*	30,15±2,44	28,71±0,81
Лімфоцити, 10 <sup>9</sup> /л	1,09±0,14*	1,15±0,13*	1,57±0,19	1,61±0,07
CD3+, %	39,83± ±2,18*, ***	39,67± ±2,59*	34,77± ±1,24**	50,88± ±0,68
CD3+, 10 <sup>9</sup> /л	0,43±0,06**	0,45±0,06*	0,53±0,05*	0,76±0,04
CD4+, %	29,98± ±1,44**, ***	25,83± ±3,80*	25,92± ±1,08**	38,71± ±0,52
CD4+, 10 <sup>9</sup> /л	0,32±0,06*	0,30±0,05*	0,41±0,05*	0,53±0,03
CD8+, %	25,83±4,09	22,67±2,01	20,46±1,79	18,39±0,57
CD8+, 10 <sup>9</sup> /л	0,30±0,08	0,25±0,04	0,33±0,05	0,30±0,02
CD16+, %	20,33±4,61	19,00±2,37	23,46±2,52	19,07±0,90
CD16+, 10 <sup>9</sup> /л	0,23±0,06	0,23±0,04	0,39±0,08	0,31±0,02
CD19+, %	20,67±3,14	23,33±3,65*	22,31±2,47*	14,78±0,48
CD19+, 10 <sup>9</sup> /л	0,24±0,05	0,27±0,05	0,37±0,05*	0,25±0,01
CD3+/CD19+	2,12±0,28*	1,57±0,14**	1,85±0,25*	2,78±0,15
CD4+/CD8+	1,21±0,19*	1,15±0,24*	1,38±0,14*	1,97±0,07

*Примітка.* У табл. 1, 2: \* — P<0,05 — вірогідність розбіжностей порівняно з контролем; \*\* — P<0,01 — вірогідність розбіжностей порівняно з контролем; \*\*\* — P<0,05 порівняно з III ступенем дисбіозу.

цити), CD19+ (В-лімфоцити), CD4+ (Т-хелпери), CD8+ (Т-цитотоксичні лімфоцити), CD16+ (натуральні кілери), CD25+ (рецептори до IL-2), CD95+ (FAS/APO-1), HLA-DR+.

### Результати дослідження та їх обговорення

В усіх групах хворих встановлена Т-лімфопенія за рахунок зменшення кількості Т-лімфоцитів-хелперів. У 50 % хворих 1 і 2-ї груп та у 63,85 % хворих 3-ї групи за показником CD4+ спостерігали імуносупресію. Кількість В-лімфоцитів у хворих перевищувала норму. Спостерігали вірогідне (P<0,05) зниження індексу імунорегуляції, що характеризує стійкі порушення в імунній системі та хронізацію патологічного процесу. Зниження співвідношення CD4+/CD8+ спостерігали у 66,67 % хворих у 1-й групі, у 62,5 % — у 2-й, у 61,54 % пацієнтів 3-ї групи. Порушення співвідношення Т- і В-лімфоцитів (CD3+/CD19+) виявлено у 33,33 % пацієнтів 1-ї групи, у 50 % — 2-ї групи та у 53,85 % — 3-ї групи. Отримані дані мали вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою (табл. 1). Рівень Т-супресорів мав тенденцію до підвищення.

Проведено аналіз середніх показників клітинного імунітету залежно від стану мікробіоценозу товстої кишки. У пацієнтів 3-ї групи спостерігали більш суттєві зміни порівняно з хворими 1-ї групи, а саме: відхилення від норми загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, В-лімфоцитів, NK-клітин зросло пропорційно ступеню дисбіотичних порушень. Рівень Т-лімфоцитів і Т-хелперів вірогідно відрізнявся у хворих 1-ї групи порівняно з хворими 3-ї групи (P<0,05).

Для вивчення функціональної активності Т-клітин було визначено кількість лімфоцитів із рецепторами до IL-2 (CD25+), FAS/APO-1 (CD95+), HLA-DR+ (табл. 2). Рівень лімфоцитів із фенотипом CD95+ був вірогід-

но збільшеним в усіх групах пацієнтів порівняно з контролем. Підвищення рівня CD95+ лімфоцитів спостерігали у 66,67 % пацієнтів 1-ї групи, у 62,5 % — 2-ї групи, у 69,23 % — 3-ї групи. Зростання показника CD95+ мононуклеарів периферичної крові на фоні стійкого імунного дефекту є фактором ризику патологічного апоптозу, оскільки через слабку імунну відповідь

формується недостатній захисний фон для відміни апоптозу активованих імунокомпетентних клітин. При високій експресії молекул CD95 (Fas), особливо за умови наявності імунних дефектів, існує суттєва загроза апоптотичної загибелі лімфоцитів і погіршення стану хворого. В усіх групах хворих спостерігали тенденцію до підвищення кількості лімфоцитів із

Таблиця 2

**Активовані рецептори на лімфоцитах  
периферичної крові у досліджуваних хворих  
залежно від стану мікробіоценозу товстої кишки, M±m**

Показник	1-ша група, n=12	2-га група, n=10	3-тя група, n=19	Контроль, n=50
CD25+, %	25,67±3,63	26,67±3,02	26,00±1,63*	20,36±2,19
CD25+, 10 <sup>9</sup> /л	0,29±0,07	0,33±0,04	0,41±0,05	0,32±0,04
CD95+, %	26,17± ±1,14**	28,83± ±1,34**	26,54± ±1,42*	17,82± ±1,15
CD95+, 10 <sup>9</sup> /л	0,29±0,04	0,33±0,04	0,42±0,06	0,30±0,05
HLA-DR+, %	22,17±3,87	21,50±3,51	23,39±1,79	21,49±0,59
HLA-DR+, 10 <sup>9</sup> /л	0,25±0,06	0,24±0,04*	0,37±0,05	0,33±0,02





рецепторами до IL-2 та вірогідне їх підвищення у хворих 3-ї групи, що відображає гіперактивацію імунітету, зумовлену аутоімунними змінами при неспецифічному виразковому коліті. Рівень Т-лімфоцитів із фенотипом HLA-DR+ у обстежених хворих значно не відрізнявся від норми.

Порівнюючи кореляційні взаємозв'язки між показниками імунної системи у хворих на НБК із кореляційними взаємозв'язками здорових людей встановили, що у хворих 3-ї групи змінився напрямок зв'язку між Т-супресорами і В-лімфоцитами зі зворотного на позитивний ( $r=0,827$ ;  $P=0,007$ ). Отже, у хворих збільшення рівня CD8+ приводить не до зниження пулу В-лімфоцитів, як у здорових людей, а до подальшого його зростання. Аналізуючи отримані дані, виявили взаємозв'язок між дисбалансом у клітинній ланці імунітету і дисбалансом мікробіоти товстої кишки, а саме: вираженість змін субпопуляційного складу лімфоцитів співпадала з поглибленням дисбіотичних розладів.

### Висновки

1. У хворих на неспецифічний виразковий коліт виявлено вірогідні відмінності імунологічного статусу порівняно з контрольною групою, які виявлялися Т-лімфопенією, зниженням рівня Т-хелперів, зростанням рівня лімфоцитів із фенотипом CD95+, що спричинювало імунорегуляційні розлади.

2. У хворих із компенсованою та некомпенсованою формами дисбіотичних розладів встановлено вірогідні відмінності в Т-ланці імунітету, а саме — зниження кількості Т-лімфоцитів ( $P<0,05$ ) і Т-хелперів ( $P<0,05$ ).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. — Тверь : Триада, 2002. — 128 с.

2. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер ; пер. с нем. А. А. Шептулина. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 528 с.

3. Дзяк Г. В. Функціональні захворювання кишечника / Г. В. Дзяк, В. І. Залевський, Ю. М. Степанов. — Дніпропетровськ : ПП «Ліра ЛТД», 2004. — 200 с.

4. Дорофеев А. Е. Клініко-патогенетична характеристика неспецифічного виразкового коліту з позакишковими ураженнями та оптимізація його терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / А. Е. Дорофеев ; Донецький державний медичний університет. — Дніпропетровськ, 2004. — 40 с.

5. Иммунорегуляция в системе микрофлоры — интестинальный тракт / С. С. Хромова, Б. А. Ефимов, Н. П. Тарабрина [и др.] // Аллергология и иммунология. — 2004. — № 2. — С. 265-271.

УДК 616.441-008.61-053.1.-08

З. В. Осадчук, О. З. Гнатейко, Г. Р. Акоюн, Н. І. Кіцера

## ЧАСТОТА ВРОДЖЕНОГО ГІПОТИРЕОЗУ В ЗАХІДНИХ ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ МАСОВОГО СКРИНІНГУ НОВОНАРОДЖЕНИХ

ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», Львів

Вроджений гіпотиреоз (ВГ) — одне з найтяжчих захворювань дитячого віку, зумовлене зниженням функціональної активності щитоподібної залози (ЩЗ). Відсутність ранньої діагностики і пізній початок лікування ВГ призводять до порушення формування ментальних функцій, процесів росту і розвитку, до виникнення метаболічних змін, що при діагностиці ВГ на доклінічній стадії можливо лише в поодиноких хворих. Масовий скринінг — сучасне обстеження новонароджених, яке дозволяє діагно-

стувати і лікувати цю вроджену патологію протягом першого місяця життя, що значно поліпшує прогноз захворювання [1].

Систематичний неонатальний скринінг новонароджених на ВГ, успішно запроваджений у розвинених країнах світу протягом останніх 15–25 років, залишається достатньо успішним засобом усунення тяжкості наслідків цього захворювання [2].

Вроджений гіпотиреоз, який зустрічається з частотою 1:4000 новонароджених, — одна з найчастіших причин відставання в розумовому розвитку, яко-

му можна було запобігти. Рутинні скринінгові програми у розвинених країнах світу дають високоефективні результати у ранньому виявленні та лікуванні цього захворювання. Діагностика показує дисгенез ЩЗ як найбільш звичну етіологію ВГ у всьому світі поряд з ектопією ЩЗ, яка супроводжує більшість випадків дисгенезу. Інші причини пов'язані з спадковими дефектами синтезу тироксину; гіпотироїдизму поряд із гіпопітуїтизмом, із трансплацентарним переходом материнських тиротропних рецепторів блокуючих



антитіл; пізніші причини виникнення ВГ зазвичай асоціюють із транзиторним гіпотиреозом [3].

Науковці відмічають сукупність факторів, суттєво впливаючих на нервовопсихічний розвиток дітей, яким своєчасно було поставлено діагноз вродженого гіпотиреозу. Вони включають:

- 1) концентрацію  $T_4$  в крові до початку лікування;
- 2) етіологію вродженого гіпотиреозу;
- 3) скелетні зміни, виявлені в неонатальний період;
- 4) вік дитини, коли була розпочата терапія;
- 5) стартова доза левотироксину;
- 6) адекватність лікування протягом перших двох років життя;
- 7) соціально-економічний статус сім'ї [4].

Деякі дослідники пропонують покращити психоневрологічний та інтелектуальний розвиток хворих дітей шляхом якнайшвидшого початку терапії (з 2 тиж. замість 4–5 тиж.) та використанням вищих початкових доз левотироксину. Існує також думка, що запропоновані вище заходи можуть індукувати гіпертироксинемію навіть без її клінічних ознак [5].

Оскільки дослідження показують, що в середньому третина материнських тиреоїдних гормонів проходить через плаценту і може захищати плід від зниження функції ЩЗ, дуже важливо лікувати жінок із функціональним ураженням ЩЗ під час вагітності. У майбутньому бажано запровадити масовий скринінг вагітних і жінок дітородно-го віку на гіпотирозидизм і планувати лікування плодів [6].

Після належної оцінки ефективності багаторічної роботи масового скринінгу на ВГ у розвинених країнах світу Російська Федерація також запровадила цю державну програму з 1990 р. (у великих містах). До 1995 р. масовий скринінг почав давати свої результати вже у всіх регіонах Росії. Згідно з аналізом

отриманих показників, середня частота захворювання на ВГ за останні роки коливається від 1:3200 до 1:7800 в різних регіонах Російської Федерації, а в Москві — 1:5000 новонароджених [7].

Результати дослідження російських науковців свідчать про високу економічну ефективність неонатального скринінгу на гіпотиреоз. Співробітниками кафедри госпітальної педіатрії Башкирського державного медичного університету підраховано вартість виконання одного дослідження на ВГ та витрати на виявлення одного такого хворого, що довело значні втрати держави внаслідок інвалідизації хворих. Отже, економічна ефективність неонатального скринінгу визначається відсутністю необхідності соціальних виплат і сумою внутрішнього валового продукту, який виробляють ці хворі внаслідок збереженої працездатності. Вона становить і складає 5,35 крб. на кожний карбованець, вкладений у програму неонатального скринінгу [8].

**Мета роботи** — визначення орієнтовної частоти вродженого гіпотиреозу у п'яти Західних областях України за результатами масового скринінгу новонароджених.

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

Частота ВГ в областях Західної України визначалася за допомогою генетико-епідеміологічного (популяційного) методу.

Біологічним матеріалом для діагностики на ВГ були висушені на хроматографічному папері зразки капілярної крові, взятої у новонароджених на 3–5-й день життя. Дослідження проводили на діагностичній системі «Мультискан» та «Lab-systems» (Фінляндія). Концентрація тиротропного гормону (ТТГ) у сухій плямі крові, у сироватці крові новонароджених визначалась імуноферментним методом із застосуванням Neonatal h TSN EIA.

Рівень ТТГ у сухій плямі крові більше 20 мМО/л був підставою для повторного дослідження. За умов ретесту більше 5 мМО/л у Львівському міжобласному медико-генетичному центрі (ЛММГЦ) проводилося взяття венозної крові для визначення концентрації ТТГ (тиротропного гормону),  $T_3$  (трийодтироніну),  $T_4$  (тироксину) і  $FT_4$  (вільного тироксину) та ультразвукове дослідження щитоподібної залози. Такі діти консультувалися генетиками ЛММГЦ та скеровувалися до дитячих ендокринологів і педіатрів за місцем проживання для подальшого спостереження.

Повторне контрольне обстеження немовлят складалося з клінічного огляду, проведеного досвідченим педіатром, генетиком та ендокринологом, оцінки кісткового дозрівання, визначення рівнів ТТГ,  $T_4$ , тироглобуліну. Персистуюча жовтяниця немовляти, велика маса тіла при народженні, проблеми з вигодовуванням дитини та мале тім'ячко вважаються найбільш типовими ранніми ознаками ВГ, хоча більшість науковців вважає, що клінічні ознаки та симптоми ВГ є недостатньо надійними для ранньої діагностики.

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

Обчислення матеріальних витрат на один аналіз на рівень ТТГ із плями крові у ЛММГЦ, враховуючи вартість діагностичних наборів, бланк-тестів, заробітну плату лаборантів, становить незначну суму — менше 2 грн, а економічний та соціальний ефект від раннього виявлення цієї тяжкої патології є неоціненним.

Після 2000 р. масовий скринінг на ВГ був запроваджений у Східному регіоні України.

У 1998 р. співробітники Інституту спадкової патології АМН України започаткували реєстр випадків поширеної моногенної патології (фенілкетонурії (ФКУ),



муковісцидозу, спінальної м'язової атрофії, м'язової дистрофії Дюшенна) та вродженого гіпотиреозу в Західному регіоні України.

З початку 2006 р. поряд із скринінгом на ФКУ розпочато масовий скринінг новонароджених на ВГ у 5 областях Західної України: Львівській, Тернопільській, Хмельницькій, Закарпатській і Чернівецькій.

Протягом 2006 р. на базі Львівського ММГЦ було опрацьовано 69 252 бланк-тестів, відповідно до кількості новонароджених.

Охоплення скринінгом за перший рік роботи у різних областях коливалося від 89 % (Чернівецька область) до 98 % (Хмельницька), у середньому — 94 % по всіх областях сумарно.

Дефектура становила в середньому 0,69 %. Для першого року роботи масового скринінгу на вроджений гіпотиреоз вищенаведені цифри видавалися б навіть дуже добрими, якби не основні результати виявлення випадків захворювань на ВГ, заради яких і проводилася ця робота, а саме: у 2006 р. було діагностовано 5 випадків ВГ (по 2 — у Львівській і Тернопільській областях і 1 — на Закарпатті).

Об'єм проведених досліджень рівня ТТГ із плям цільної крові становив: 26 716 — у Львівській області; 8998 — у Тернопільській; 7259 — у Чернівецькій; 11 921 — у Хмельницькій та 14 358 — у Закарпатській області.

Децю покращилася ситуація за результатами скринінг-програми на ВГ у 2007 р. Протягом цього року діагностика ВГ у Тернопільській області в межах скринуючого обстеження новонароджених проводилася власними силами.

На базі Львівського ММГЦ протягом 2007 р. з 4 областей Західної України (Львівська, Хмельницька, Закарпатська та Чернівецька) було проведено 64 184 аналізи крові на ТТГ (із цільної крові плям на бланк-тес-

тах): 24 756 — у Львівській області, 17 068 — у Закарпатській, 13 568 — у Хмельницькій та 8798 — у Чернівецькій області.

Відсоток охоплення скринінгом у цих областях не дуже відрізнявся і, загалом, становив майже 97 %. Відсоток дефектури зменшився порівняно з минулим роком по всіх областях до 0,51 % (окрім Чернівецької — 219 бракованих бланк-тестів).

Результат проведеної роботи — діагностика 10 випадків ВГ у 4 областях: 3 — у Львівській, 4 — у Хмельницькій, 2 — у Чернівецькій, 1 — на Закарпатті.

Оцінка скринінгу новонароджених на вроджений гіпотиреоз у Львівській, Тернопільській, Хмельницькій, Закарпатській і Чернівецькій областях подана в табл. 1. Основні показники скринінг-програми новонароджених на ВГ продемонстрували позитивну динаміку її ефективності.

Аналіз результатів роботи у 2007 р. презентував відповідну частоту ВГ 4 Західних областях: 1:8197 — у Львівській області; 1:3381 — у Хмельницькій; 1:4290 — у Чернівецькій, 1:17 067 — на Закарпатті. Загалом, орієнтовна частота ВГ у Західному регіоні, за даними Львівського ММГЦ, становить — 1:6419. Цей показник дещо кращий, ніж минулого року, але майже вдвічі нижчий за частоту, характерну для нашого регіону.

Провівши порівняльний аналіз перших результатів роботи започаткованого у 2006 р. масового скринінгу новонароджених на ВГ, ми отримали покращання діагностики нових випадків цього тяжкого вродженого ендокринного захворювання за два роки, що відповідно позначилося на орієнтовній частоті цієї патології в Західній Україні (табл. 2).

Отже, показники, подані в табл. 2, демонструють загалом нижчу частоту ВГ порівняно з

Таблиця 1

**Параметри масового скринінгу новонароджених на вроджений гіпотиреоз у Західних областях України за 2006–2007 рр.**

Області Західної України	Охоплення скринінгом, %		Дефектура, %	
	2006 р.	2007 р.	2006 р.	2007 р.
1. Львівська	95	98	0,62	0,46
2. Закарпатська	93	95	0,89	0,50
3. Чернівецька	89	96	0,78	0,55
4. Хмельницька	98	99	0,54	0,53
5. Тернопільська	95	—	0,62	—
Усього	94	97	0,69	0,51

Таблиця 2

**Порівняльний аналіз результатів масового скринінгу новонароджених на вроджений гіпотиреоз у Західному регіоні України за 2006–2007 рр.**

Області Західної України	Випадки ВГ		Орієнтовна частота ВГ	
	2006 р.	2007 р.	2006 р.	2007 р.
1. Львівська	2	3	1:13 358	1:8197
2. Закарпатська	1	1	1:14 358	1:17 067
3. Чернівецька	—	2	—	1:4290
4. Хмельницька	—	4	—	1:3381
5. Тернопільська	2	—	1:4499	—
Усього	5	10	1:13 850	1:6419



середньопопуляційними даними у Східному регіоні України, у Росії та Європі.

Таким чином, хоча динаміка виявлення нових випадків ВГ на другому році роботи скринінг-програми і покращилася, ефективність діагностики цього вродженого захворювання у популяції Західного регіону України є недостатньою, що підтверджує необхідність продовження й удосконалення масового скринінгу та подальшого аналізу його роботи.

### Висновки

1. У результаті започаткованого у 2006 р. масового скринінгу новонароджених у Західному регіоні України за період 2006–2007 рр. проаналізовано 133 436 зразків крові на ТТГ і виявлено 15 нових випадків вродженого гіпотиреозу.

2. Орієнтовна частота ВГ в областях Західної України завдяки масовому скринінгу новонароджених у 2007 р. значно зросла — до 1:6419 порівняно з попереднім роком (1:13 850).

3. Аналіз отриманих даних масового скринінгу новонароджених у Західному регіоні України впродовж 2006–2007 рр. свідчить про необхідність продовження й удосконалення цих обстежень і доведення обсягів охоплення до рівня 100 %.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Новікова І. В. Досвід використання скринуючих програм у ранній діагностиці вродженого гіпотиреозу / І. В. Новікова, О. А. Будрейко, В. В. Самоваров // Ендокринна патологія у віковому аспекті : наук.-практ. конф. — 2007. — С. 68-69.

2. Кандрор В. І. Генетические аспекты патологии щитовидной железы / В. И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 47, № 5. — С. 3-10.

3. *Результаты* использования тест-системы для неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз / Н. С. Осип, В. Г. Помелова, С. Г. Калининкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 6. — С. 16-21.

4. Барашнев Ю. П. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей / Ю. П. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков. — М., 2004. — С. 559.

5. Фадеев В. В. // Клиническая тиреологическая. — 2004. — № 3. — С. 5-9.

6. Baloch Z., Carayon P. [et al.] // Thyroid. — 2007. — Vol. 13. — P. 3-126.

7. Новиков П. В. Состояние и перспективы медико-генетической помощи детям с наследственной патологией в Российской Федерации / П. В. Новиков, А. А. Ходунова, В. А. Кобринский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 3. — С. 20-24.

8. Малиевский О. А. Экономические аспекты неонатального скрининга на гипотиреоз / О. А. Малиевский, С. Ш. Мурзабаева, М. М. Климентьева // Проблемы эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 5. — С. 3-5.

УДК 616.233-002-036.65-008.9-053.2-085

Є. В. Рузанова

## ПОРУШЕННЯ КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО МЕТАБОЛІЗМУ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ У ДІТЕЙ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧИМ БРОНХІТОМ

Одеський державний медичний університет

Протягом останніх десятиріч хронічні та рецидивуючі захворювання органів дихання — одна з найактуальніших проблем дитячої пульмонології через свою поширеність і негативний вплив на якість життя пацієнтів.

При запальних захворюваннях бронхолегеневої системи підвищується продукція цитокінів, що негативно впливає на кістковий обмін. Інтерлейкіни IL-1 та IL-6, які беруть участь у запальному процесі при бронхіті, гранулоцит-макрофаг-стимулювальний фактор призво-

дять до кісткової резорбції внаслідок посилення проліферації та диференціювання остеокластів. У кальцій-навантажувальній пробі, що проводиться у хворих із рецидивуючим бронхітом, виявлено зміни концентрації й динаміки відновлення кальцію, паратиреоїдного гормону і кальцитоніну. Також слід враховувати і такий фактор, як гіпоксія, що, безумовно, впливає на кісткову тканину, а також обмеження фізичної активності при середньому і тяжкому перебігу захворювання [1; 3].

Отже, при довготривалих запальних захворюваннях органів дихання може знижуватися мінеральна щільність кісткової тканини і розвиватися остеопенія різного ступеня, що потребує відповідної корекції в загальному комплексі терапевтичних заходів.

**Мета** дослідження — розробити методи корекції порушень кальцій-фосфорного метаболізму у дітей при рецидивуючому бронхіті із застосуванням препарату рослинного походження.



## Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 55 дітей із рецидивуючим бронхітом віком від 12 до 16 років і 30 практично здорових дітей такого ж віку.

Визначали вміст загального й іонізованого кальцію в сироватці крові за кольоровою реакцією з ортокрезолфталейнкомплексом, рівень фосфору за відновленням фосфорно-молібденової кислоти, а також активність лужної фосфатази уніфікованим мікрометодом з п-нітрофенілфосфатом. Також визначали добову екскрецію кальцію з сечею і кальцій-креатиніновий індекс (ККО) [2].

Методом лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) реєстрували субфракційний склад сироватки крові та сечі. Лазерно-кореляційна спектроскопія здійснювалася на лазерному кореляційному спектрометрі ЛКС-03-«ІНТОКС» [4].

Структурно-функціональний стан кісткової тканини досліджували за допомогою ультразвукового денситометра «Achilles+» на п'ятковій кістці. Вивчалися такі параметри: швидкість поширення ультразвуку (ШПУ), широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ), індекс міцності кісткової тканини (ІМ), який обчислюється на основі показників ШПУ і ШОУ та характеризує структурно-функціональний стан кісткової тканини обстежуваного пацієнта відносно категорії дорослих людей 20 років (Т-критерій) і ступінь ураження кісткової тканини (Z-критерій).

## Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження довели, що у дітей із рецидивуючим бронхітом рівень загального й іонізованого кальцію вірогідно підвищений порівняно зі здоровими дітьми. Незалежно від ступеня тяжкості й тривалості захворювання у дітей порушувався гомеостаз кальцію. Можна припустити, що при цій патології від-

буваються біохімічні й імунологічні зрушення, що супроводжуються перерозподілом кальцію між його пулами. Збільшення концентрації імуноглобулінів також може впливати на зв'язування кальцію білками. Рівень лужної фосфатази пацієнтів був вірогідно підвищений, що свідчить про ускладнення у кальцій-фосфорному обміні.

Відомо, що при патологічних станах кальційурія більш схильна до коливань, ніж кальціємія. Ми провели оцінку екскреції кальцію за ККО. У пацієнтів із рецидивуючим бронхітом у 64 % випадків відзначалися патологічні зміни цього індексу, причому 45 % дітей мали знижені показники, що свідчило про брак або підвищену утилізацію кальцію організмом. Нормальні показники ККО спостерігалися лише у 36 % обстежених дітей. У здорових дітей нормальні показники ККО фіксувалися в 96 % випадків.

Дані ЛКС-спектрів сироватки крові проаналізовані за допомогою спеціально розробленої програми — «семіотичного» класифікатора. Залежно від характеру перерозподілів світлорозсіювальної здатності частинок у відзначених зонах запропонована семіотична класифікація ЛКС сироватки крові передбачає два основні напрямки порушень гомеостазу: гідролітичні порушення (інтоксикаційно-, катаболічно- або дистрофічноподібні) і макромолекулярні зрушення, найчастіше супровідні процесам алергізації й автоімунної сенсibiliзації. В обстежених хворих виявлена тенденція до переважання гідролітичних зрушень у ЛКС-спектрах (65 %), що виражалось переважно через катаболічноподібні (35 %) та дистрофічноподібні зрушення (30 %). У решті випадків (35 %) у цій групі хворих спостерігалися змішані типи зрушень у ЛКС-спектрах (алерго-інтоксикаційноподібне зрушення відзначено у 16 % обстежених, алерго-дистрофічноподібне — у 19 % випадків). Тим-

часом у здорових дітей спостерігалися переважно (80 %) макромолекулярні зрушення в ЛКС-спектрах СК. Із них алергоподібні зрушення — у 50 % та автоімунподібні — у 30 % випадків. Також у здорових дітей були виявлені змішані зрушення в ЛКС-спектрах (алерго-інтоксикаційноподібне зрушення — 6 % обстежених, алерго-дистрофічноподібне — 14 % випадків.) У використаному класифікаторі ЛКС-спектрів сечі виділені аналогічні два основні напрями зрушень, як і в сироватці крові. У обстежених хворих із рецидивуючим бронхітом нормологічний спектр був виявлений у 35 %, що відповідало II дискретній зоні й свідчило про переважання середньомолекулярних частинок. У 65 % були виявлені гідролітичноспрямовані зрушення в сечі, серед яких переважали дистрофічноподібні зрушення (70 %), що свідчило про високий рівень низькомолекулярних частинок. У практично здорових дітей у 80 % випадків переважав нормальний ЛКС-спектр, у решті 20 % були виявлені гідролітичноспрямовані зрушення.

У 55 хворих методом ультразвукової денситометрії було виявлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Початкова стадія структурно-функціональних порушень кісткової тканини (остеопенія) виявлена у 41 (74,5 %) дітей із рецидивуючим бронхітом. У решті 14 пацієнтів методом ультразвукової денситометрії патології кісткової тканини не виявлено.

При проведенні терапії всі діти були розділені на дві групи. Контрольна група отримувала препарат кальцію, що складається з карбонату кальцію (500 мг) і холекальциферолу (400 МЕ), по 1 пігулці 1 раз на добу протягом 3 міс. Основна група пацієнтів разом із препаратом кальцію отримувала препарат рослинного походження — спіруліну. Протягом останніх десятиріч цей препарат



**Біохімічні показники кісткового ремоделювання  
у дітей із рецидивуючим бронхітом**

Показник, ммоль/л	До лікування		Після лікування	
	Здорові	Хворі з рецидивуючим бронхітом	Основна група	Контрольна група
Загальний кальцій у сироватці крові	2,19±0,02	2,45±0,02*	2,25±0,02**	2,40±0,02
Іонізований кальцій у сироватці крові	1,09±0,01	1,25±0,01*	1,15±0,01**	1,22±0,01
Фосфор у сироватці крові	0,94±0,02	0,89±0,02	0,92±0,02	0,90±0,02
Лужна фосфатаза	218,21± ±8,10	255,21± ±8,10*	230,21± ±2,50**	250,3± ±2,5

*Примітка.* У табл. 1, 2: \* — P<0,05 — вірогідна відмінність у групах 1–2; \*\* — P<0,05 — вірогідна відмінність у групах 3–4.

широко застосовується в педіатрії для профілактики і лікування різних захворювань (найчастіше — *Spirulina platensis*). До складу спіруліни входить велика кількість макро- і мікроелементів. Так, вміст кальцію і фосфору в 10 г сухої речовини спіруліни становить до 10 % добової потреби організму (кальцій — 100 мг; фосфор — 90 мг) і речовини містяться у збалансованому співвідношенні. Завдяки своєму складу спіруліна — універсальний біопротектор і біокоректор системної дії. Вона також має антиоксидантні, мембраностабілізуючі антигіпоксичні властивості, що зумовлює її застосування у наших пацієнтів (1 г на добу протягом 3 міс.) [5].

Порівняльна оцінка лабораторних та інструментальних даних до і після лікування через 3 міс. засвідчила, що у пацієнтів контрольної групи вірогідної динаміки показників кісткового ремоделювання не спостерігалось. Так, рівень кальцію, фосфору, лужної фосфатази, дані ЛКС-спектрів і показники ультразвукової денситометрії знаходилися на рівні показників до лікування. Тимчасом у пацієнтів основної групи, які приймали спіруліну, спостерігалася позитивна динаміка. Рівень загального й іонізованого кальцію знизився порівняно з контрольною групою і сягав нормальних величин. Рівень фосфору залишився практично на тому ж рівні. Активність лужної фосфатази також зменшилася порівняно з контрольною групою, хоча ще не до нормальних величин (табл. 1). Дані ЛКС-спектрів сироватки крові та сечі свідчили про зменшення гідролітично-подібних зрушень порівняно з дітьми основної групи. Також спостерігалася позитивна динаміка в структурі кісткової тканини за даними денситометрії: індекс жорсткості збільшувався, а значення T- і Z-критеріїв зменшувалися порівняно з контрольною групою, хоча ще не досягали нормальних величин

Таблиця 2

**Показники кісткового ремоделювання  
за даними ультразвукової денситометрії  
у дітей із рецидивуючим бронхітом**

Показник	До лікування		Після лікування	
	Здорові	Хворі з рецидивуючим бронхітом	Основна група	Контрольна група
Індекс міцності ІМ, %	95,0±0,2	72,0±0,2*	85,0±0,2**	75,0±0,2
T-критерій, SD	0,4±0,1	2,6±0,1*	1,8±0,1**	2,2±0,1
Z-критерій, SD	0,5±0,2	1,8±0,2*	0,7±0,2**	1,5±0,2

(табл. 2). Це дозволяє зробити висновок про доцільність застосування препарату спіруліна в комплексній терапії остеопенії у дітей із рецидивуючим бронхітом.

### Висновки

1. Порушення кальцій-фосфорного метаболізму у дітей із рецидивуючим бронхітом характеризуються підвищенням рівня загального й іонізованого кальцію в сироватці крові, при цьому одним із показників дизрегуляції кальцієвого обміну є зміна ККО.

2. Одним із критеріїв ранньої діагностики структурно-функціональних порушень у дітей із рецидивуючим бронхітом є зменшення індексу міцності кісткової тканини, що встановлюється методом ультразвукової

вої комп'ютерної денситометрії.

3. Порушення кальцій-фосфорного метаболізму при рецидивуючому бронхіті у дітей реєструються змінами в ЛК-спектрах сироватки крові у вигляді гідролітичних порушень. Лазерно-кореляційна спектроскопія сироватки крові може бути використана в комплексі з традиційними методами діагностики.

4. Результати терапії свідчать про доцільність застосування препарату рослинного походження спіруліна в комплексній терапії порушень кальцій-фосфорного метаболізму у дітей із рецидивуючим бронхітом.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Щеплягина Л. А. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева // Российский пе-



диатрический журнал. — 2004. — № 1. — С. 4-11.

2. *Горинова Ю. В.* Костная минеральная плотность у детей с хроническими заболеваниями легких / Ю. В. Горинова // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 95.

3. *Храмцова С. Н.* Роль цитокинов и гормонов в формировании костной ткани / С. Н. Храмцова, Л. А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 5. — С. 25-30.

4. *Бажора Ю. И.* Лазерная корреляционная спектроскопия в медици-

не : метод. рекомендации / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. — Одесса, 2002. — С. 15-52.

5. *Купраш Л. П.* Спіруліна : метод. рекомендації / Л. П. Купраш, І. С. Чекман, Н. А. Горчакова. — Миколаїв, 2003. — С. 7-39.

УДК 616.33/.34:616.379-008.64-085.275

О. С. Хухліна, Ж. А. Нечіпай, О. С. Воєвідка

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ГАСТРОПАТІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ СУПРОВІДНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД), збільшення частоти розвитку його метаболічних і судинних ускладнень в Україні та у світі визначає актуальність даної проблеми. Чільне місце серед ускладнень ЦД типу 1 і 2, зумовлених недостатністю інсуліну або інсулінорезистентністю, посідають ураження шлунково-кишкового тракту, зокрема діабетична гастропатія (ДГ). Дистрофічні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони поглиблюють розлади вуглеводного, білкового та ліпідного обміну. Основа їх розвитку — дисметаболічні нейротрофічні зміни з розвитком «автоваготомії». Наслідком є функціональна диспепсія, розлади моторно-евакуаторної функції шлунка, порушення кровопостачання, розвиток дистрофічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ), хоча ендоскопічні зміни можуть бути відсутні. Спостерігаються істотні розлади секреторної функції шлунка, порушення травлення, які маніфестуються відповідними клінічними симптомами: постійним відчуттям переповнення, дискомфорту, іноді болю в епігастральній ділянці навіть піс-

ля вживання невеликої кількості їжі, зниженням апетиту, нудотою, відрижкою повітрям або вжитою їжею, виникненням відчуття голоду через 2,5–3 год після вживання їжі (достатньої за кількістю та калорійністю) [1; 2], тобто клінічно спостерігаються типові прояви функціональної диспепсії. Дослідження ймовірних механізмів розвитку зазначених розладів СОШ у пацієнтів із ДГ, що розвинулася на фоні ЦД типу 1 та 2, є сьогодні актуальним і своєчасним.

**Мета** дослідження — вивчення ймовірних механізмів розвитку змін СОШ у пацієнтів із ДГ, що розвинулася на фоні ЦД типу 1 і 2.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 хворих на ЦД типу 1 та 2, середньої тяжкості, субкомпенсований. Вік пацієнтів — від 37 до 63 років. Хворі були розподілені на три групи. У хворих 1-ї групи із ЦД типу 1 (50 осіб) та 2-ї групи із ЦД типу 2 (50 осіб) було встановлено порушення моторно-евакуаторної функції шлунка. Група порівняння (3-тя) — 20 хворих на ЦД типу 1 (10) та типу 2 (10) без

ознак ДГ. Діагноз ДГ встановлювали на підставі скарг на постійне відчуття переповнення, дискомфорту, іноді болю в епігастральній ділянці навіть після вживання невеликої кількості їжі, зниження апетиту, нудоту, відрижку повітрям або вжитою їжею, зниження моторно-евакуаторної функції шлунка [5; 6]. Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації. Для візуального контролю змін СОШ усім хворим виконували езофагогастродуоденоскопію з прицільною біопсією (73 % хворих) із використанням фіброгастроскопів фірми "Olympus" (Японія) за загальноприйнятими методиками з біопсією 2–3 ділянок слизової оболонки (дно, тіло, антрум). Під час дослідження проводили макроскопічну оцінку стану СОШ згідно з критеріями Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (2000) [3; 4; 10].

Ступінь ішемічних і дегенеративних змін СОШ визначали за методикою І. С. Давиденка [10]. У процесі вивчення біопсійного матеріалу зазначали вираженість запалення та ступеня активності, наявність ерозивних, атрофічних змін, кишко-



вої метаплазії та гелікобактерної інфікованості. Асоціацію з *H. pylori* верифікували під час морфологічного дослідження гастробіоптатів [8; 9]. Наявність *H. pylori* також підтверджували швидким уреазним тестом.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих на ЦД встановлено істотні зміни СОШ у 1-й та 2-й групах порівняння. Зокрема, у хворих 1-ї групи при ендоскопічному дослідженні було встановлено, що зміни СОШ при ДГ мали характер здебільшого хронічного неатрофічного гастриту (65 %), асоційованого з контамінацією *H. pylori*, у тому числі у 37 % випадків — із гастродуоденальними ерозіями й у 25 % випадків — атрофічного гастриту.

У хворих 2-ї групи ендоскопічно відмічалось переважання ознак хронічного атрофічного гастриту з елементами кишкової метаплазії (57 %) та мультифокального гастриту (29 %). У хворих 3-ї групи при ендоскопічному дослідженні змін не виявлено.

У хворих 1-ї групи спостерігалось переважне ураження антрального відділу шлунка (64 %). Більшість випадків ДГ на фоні ЦД типу 1 супроводжуються ураженням СОШ за типом хронічного неатрофічного гастриту (65 %), асоційованого з контамінацією *H. pylori* зі збереженою або підвищеною секреторною функцією шлунка, явищами гастропарезу, недостатності пілоричного замикального рефлексу з прискоренням евакуації шлункового вмісту в дванадцятипалу кишку (ДПК), дуоденогастрального рефлюксом, що корелює з вірогідним збільшенням вмісту в крові метаболітів NO й активності індукцибельної NO-синтази (iNOS).

Розлади генерації та метаболізму NO із накопиченням надмірної його кількості внаслідок істотної активації iNOS за умов декомпенсованого ЦД призво-

дять, в одних випадках, до надмірної релаксації шлунка, відсутності адекватного замикального рефлексу ПС при надходженні їжі до шлунка та прискорення евакуації неперетравленої їжі в ДПК. Цей стан є причиною розвитку частих гіпогікемічних станів, демпінг-подібного діарейного синдрому, мальдигестії та мальабсорбції, дуоденогастрального рефлюксу з потраплянням у порожнину шлунка компонентів жовчі, розвитку ерозивного гастриту. Водночас у меншій кількості хворих (25 %) на фоні адекватних змін моторики і тонуусу ПС спостерігаються явища хронічного атрофічного гастриту. У найменшій кількості випадків (10 %) виявляється мультифокальний гастрит із ділянками атрофії, кишкової метаплазії та гіперплазії епітелію СОШ.

Вивчення структурих особливостей змін СОШ, аналіз результатів гістологічного дослідження довели, що у верхніх відділах СОШ спостерігаються осередкові гемодинамічні порушення: незначне розширення та повнокров'я капілярів і вен, стовщення стінок підслизових артеріол, місцями виявляються ділянки інтерстиційного набряку, гіпертрофія ядер G-клітин. У ділянках, які межують з ерозіями, спостерігали дистрофічні та некробіотичні зміни поверхневого епітелію. У сполучній тканині пластинки слизової оболонки виявляли гемомікроциркуляторні порушення: розширення просвіту капілярів і венул, сладжування в них формених елементів крові, набряк і мікрокрововиливи в периваскулярній сполучній тканині. Слизова оболонка біоптатів була у різному ступені (вогнищево або дифузно) інфільтрована лімфоцитами, плазмощитами, макрофагами, тканинними базофілами з домішками нейтрофілів або без них. Загалом це відображало ступінь запального процесу в СОШ.

У глибших шарах пластинки СОШ виявляли гемомікроцирку-

ляторні порушення з мікрокрововиливами в периваскулярну сполучну тканину. Ці порушення часто поєднувалися з дистрофічними змінами епітелію й атрофією залоз, що у частини хворих призводило до зменшення їх кількості та розширення прошарків волокнистої сполучної тканини. У деяких ділянках власної пластинки слизової оболонки спостерігалися склеротичні зміни стінок мікросудин і помірне розростання волокнистої сполучної тканини. У ділянках слизової оболонки, що прилягала до бічної поверхні повних ерозій, на фоні структурних порушень виявляли вогнищево руйнування поверхневого епітелію, що могло бути початком формування нових ерозій.

У хворих 2-ї групи переважали ураження СОШ за типом хронічного атрофічного гастриту (з елементами кишкової метаплазії) (57 %) і мультифокального гастриту (29 %), зі зниженням секреторної та моторно-евакуаторної функцій шлунка, з наявністю стійкого пілороспазму. Перебіг ДГ у хворих на ЦД типу 2 супроводжувався вірогідним зниженням вмісту в крові метаболітів NO на 68 % та активності ендотеліальної (конституційної) NOS. При ендоскопічному дослідженні виявлено ознаки переважно атрофічного гастриту, стоншення СОШ із посиленням судинного рисунку. Гістологічне дослідження біоптатів показало ознаки атрофічних змін: виражений пікноз ядер покривного епітелію, десквамацію епітелію, зменшення кількості функціонуючих спеціалізованих клітин шлунка, атрофію пілоричних залоз, G-клітин, тонкокишкову метаплазію, низький ступінь інфільтрації нейтрофілами та плазмощитинними елементами.

Дані патоморфологічного вивчення стану СОШ свідчать про інтенсивний ріст *H. pylori* в мурцині у пацієнтів 1-ї групи (65,3 %) та порівняно незначний (14 %) — у пацієнтів 2-ї групи. Це може бути зумовлено низкою за-





гальних і місцевих факторів: зниження опірності до інфекції у хворих на ЦД, пригнічення місцевого імунного захисту, яке проявляється зменшенням кількості нейтрофілів і переважанням плазмоцитів у власній пластинці СОШ.

### Висновки

1. Серед ускладнень ЦД типу 1 та 2, зумовлених недостатністю інсуліну або інсулінорезистентністю, спостерігаються ураження шлунково-кишкового тракту з розвитком функціональної диспепсії, розладами моторно-евакуаторної функції шлунка, порушенням кровопостачання, розвитком дистрофічних змін слизової оболонки шлунка.

2. У хворих на ЦД типу 1 виявили ознаки хронічного неатрофічного гастриту (65 %), асоційованого з контамінацією *H. pylori*, у тому числі у 37 % випадків — із гастродуоденальними ерозіями, 25 % випадків атрофічного гастриту та явищ гастропарезу.

3. У хворих на ЦД типу 2 переважають ураження СОШ за типом хронічного атрофічного гастриту (з елементами кишко-

вої метаплазії) (57 %) і мультифокального гастриту (29 %), зі зниженням секреторної та моторно-евакуаторної функцій шлунка, з наявністю стійкого пілороспазму.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Волков В. С. Состояние микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертонией / В. С. Волков, Е. В. Руденко // Клиническая медицина. — 2008. — № 3. — С. 41-43.

2. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клиническая медицина. — 2008. — № 2. — С. 8-13.

3. Титов В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин / В. Н. Титов // Российский кардиологический журнал. — 2008. — № 1. — С. 71-85.

4. Єлісєєва О. П. Сучасний погляд на механізми виникнення окисного стресу у патогенезі *Helicobacter pylori*-асоційованих хвороб гастродуоденальної зони / О. П. Єлісєєва, Х. О. Семен, А. П. Черкас [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 1 (39). — С. 38-44.

5. Скибчик В. А. Взаємозв'язок інсулінорезистентності та показників системного запалення і ліпідного об-

міну у хворих з гострим інфарктом міокарду і цукровим діабетом 2-го типу / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук // Український кардіологічний журнал. — 2008. — № 1. — С. 21-25.

6. Довганюк І. Е. Діагностична і прогностична значимість морфологічного стану слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний атрофічний гастрит і пептичну виразку шлунка / І. Е. Довганюк // Вісник морфології. — 2007. — № 13 (1). — С. 17-23.

7. Прохоров Е. В. Характер морфофункціональних порушень верхнього отдела желудочно-кишечного тракта у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Е. В. Прохоров, Е. А. Толстикова, В. Л. Шевелева // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 4 (208). — С. 18-19.

8. Соловьева Г. А. Эрозии желудка — отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение / Г. А. Соловьева // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 7 (211). — С. 8-9.

9. Bjelakovic Goran. Diabetes mellitus and digestive disorders / G. Bjelakovic, A. Nogorni, I. Stamtncovic // ACTA FAC. MED. NAISS. — 2005. — № 22 (1). — P. 43-50.

10. Давиденко І. С. Напівавтоматичний кількісний комп'ютерний аналіз мікроскопічного зображення в гістопатології / І. С. Давиденко // Буковинський медичний вісник. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 165-169.

УДК 616.329-002.2:616.33-008.17-07

М. О. Шаламай

## ЗНАЧЕННЯ ДОБОВОГО ЕЗОФАГО-рН-МОНІТОРИНГУ ДЛЯ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ СТАРШОГО ВІКУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Важливий напрямок сучасної дитячої гастроентерології — вивчення питань сучасної діагностики й особливостей клінічного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей старшого віку, що

визначається її значною поширеністю. Ураженням стравохідно-гастральної зони належить одне з провідних місць у структурі захворювань дітей і підлітків. Згідно з літературними даними, питома вага ГЕРХ продов-

жує зростати [1]. Необхідність вивчення цієї патології пов'язана не тільки з її поширеністю, але й із серйозністю ускладнень, до яких ГЕРХ може призвести. Невчасно діагностована патологія стравоходу в дитинстві може



спричинити необоротні зміни в подальшому [2]. Діагностика ГЕРХ у дітей старшого віку залишається досить складною, насамперед, через існування, окрім класичного варіанту перебігу ГЕРХ, багатьох позастравохідних проявів хвороби [3]. Однак частота печії як провідного симптому ГЕРХ серед дорослого та дитячого населення нині становить 60–80 % [4]. Стандартом діагностики рефлюкс-езофагіту (РЕ) при ГЕРХ залишається ендоскопічний метод дослідження стравохідно-шлункового тракту. При цьому слід пам'ятати, що у 70 % дітей, хворих на ГЕРХ, відсутні ендоскопічні ознаки хвороби (ендоскопічна негативна форма ГЕРХ) [5]. Діагностика й оцінка ефективності застосування лікарських засобів різних груп, використовуваних для лікування ГЕРХ, потребують застосування надійного, об'єктивного діагностичного методу та розробки відповідних критеріїв ефективності проведеного лікування. Поява сучасної комп'ютерної системи внутрішньо-стравохідної рН-метрії з мобільним нагромаджувачем отриманих даних дозволяє здійснити сучасне, ретельне обстеження дітей старшого віку з різними клінічними проявами ГЕРХ і дати об'єктивну оцінку ефективності лікарських засобів, застосовуваних для лікування даної патології. Ця сучасна методика дослідження та спостереження за перебігом клінічних проявів, ефективністю лікування дітей, хворих на ГЕРХ, може бути застосована також і в амбулаторних умовах, що є дуже важливим психологічним і соціальним аспектами у дитячому віці [6].

У патогенезі ГЕРХ у дітей провідне місце належить порушенням моторики стравоходу та шлунка, зниженню тону нижнього стравохідного сфінктера (НСС), ослабленню стравохідного кліренсу, підвищенню внутрішньошлункового тиску. Тому зрозумілою стає увага до застосування групи про-

кінетиків — препаратів, які нормалізують порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Призначення лікарських засобів у стандартних дозах і режимах дозволяє швидко досягти бажаного рівня нормалізації моторики стравоходу. Але позитивна динаміка основних клінічних проявів (зменшення печії, інтенсивності болю тощо) не завжди свідчить саме про адекватність підвищення тону НСС. Тому саме добове рН-моніторингове дослідження стравоходу при ГЕРХ у дітей старшого віку дозволяє об'єктивно оцінити ефективність застосування даної групи препаратів, оскільки метод є високочутливим і специфічним [7; 8].

**Мета** роботи — визначення діагностичної цінності основних показників добового внутрішньо-стравохідного рН-моніторингу та вивчення клінічної ефективності прокінетика «Мотиліум» при лікуванні дітей старшого віку з проявами ГЕРХ.

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

На базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні нами була обстежена клінічно однорідна група з 42 дітей, які мали прояви ГЕРХ, віком від 10 до 16 років. За статтю обстежені діти основної групи розподілилися таким чином: 22 (52,38 %) дівчаток і 20 (47,62 %) хлопчиків. Середній вік дітей —  $(13,04 \pm 0,18)$  року. Групою порівняння були 20 дітей відповідного віку, у яких не виявлено захворювань органів травлення в минулому та скарг із боку травного тракту на момент проведення обстеження. Тяжкість клінічного перебігу ГЕРХ оцінювали з урахуванням скарг, анамнезу, даних об'єктивного клінічного обстеження, лабораторно-інструментальних методів дослідження. Печію різної інтенсивності відчували всі 100 % дітей основної групи (42 особи). Оцінку вираженості симптомів (печії) проводили за 3-бальною шкалою: незначна — 1 бал, по-

мірна — 2 бали, значна — 3 бали. Із даних анамнезу життя дітей було встановлено, що тривалість хвороби становила більше 1 року у 37 (88,10 %) дітей. Дітям обох груп проводили фіброгастроуденоскопію (ФГДС) і внутрішньо-стравохідний добовий рН-моніторинг за допомогою вітчизняної комп'ютерної системи рН-метрії «АГ-1рН-М», що виконує автоматичний запис замірів рН кожні 8 с протягом 24 год. Вперше ця комплексна методика дослідження застосовувалася для оцінки клінічної ефективності прокінетика «Мотиліум», який використовувався у схемі лікування дітей, хворих на ГЕРХ. Визначали наявність кореляційних зв'язків між показниками добового рН-моніторингу та клінічними симптомами ГЕРХ у дітей. Результати проведеного моніторингу оцінювали за мінімальним (min) і максимальним (max) показниками внутрішньо-стравохідного рН, показником експозиції кислоти у стравоході, кількістю епізодів рефлюксу, медіаною (Me) та модою (Mo). Враховували загальну кількість епізодів рефлюксів кислим вмістом ( $\text{pH} < 4$ ) і лужним вмістом ( $\text{pH} > 7$ ). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету «Statistica 5.5» із використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих даних.

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

За даними ФГДС у 8 (19,05 %) дітей діагностовано ГЕРХ без проявів езофагіту й у 34 (80,95 %) дітей — прояви ГЕРХ з езофагітом 1-го ступеня тяжкості. В основній групі 100 % дітей скаржилися на печію, тому через цю скаргу їх розподілили залежно від інтенсивності симптомів печії у балах. Перша група — 9 (21,43 %) дітей, які мали вираженість печії в 1 бал; друга група — 23 (54,76 %) дитини — у 2 бали; третя група — 10 (23,81 %) дітей — у 3 бали. Дискомфорт при ковтанні спо-



стерігався у 17 (40,48 %) дітей, відчуття кислого смаку в роті — у 6 (14,29 %), відрижка — у 14 (33,33 %), блювання — у 5 (11,9 %) дітей. При проведенні аналізу основних показників добового рН-моніторингу у дітей із ГЕРХ (діти з проявами РЕ 1 ст. — I група, діти без проявів езофагіту — II група) до призначення лікування отримали дані, подані в табл. 1. Всім хворим дітям призначали препарат «Мотиліум» дозою 2,5 мг на 10 кг маси тіла за 15–20 хв до їди тричі на добу, останній прийом на ніч, протягом 4 тиж.

Препарат «Мотиліум» — антагоніст периферичних допамінових рецепторів, стимулюючих моторику різних відділів шлунково-кишкового тракту. Його фармакологічні ефекти пов'язані з блокувальною дією на периферичні допамінові рецептори, розташовані в шлунку та дванадцятипалій кишці, причому посилюються тонус і перистальтика верхніх відділів стравохідно-шлункового тракту. Пре-

парат «Мотиліум» підвищує тонус нижнього стравохідного сфінктера, перешкоджає його релаксації, тим самим поліпшуючи евакуацію їжі з шлунка та сприяючи його випорожненню. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові настає через 1 год після прийому. Отже, препарат «Мотиліум» усуває основні патогенетичні фактори розвитку РЕ.

Динаміка основних показників рН-моніторингу після проведення курсу лікування (табл. 2) свідчить про зменшення часу експозиції кислоти у стравоході, частоти епізодів рефлюксу за 24 год. Вірогідно збільшувалося середнє значення внутрішньостравохідного рН після проведеного лікування, зменшувалась агресивність рефлюксату за показниками  $pH_x$ ,  $pH_{max}$ ,  $n1W > 4$ . Зміни показників стравохідного рН-моніторингу корелювали з позитивними клінічними змінами загального стану дітей, що характеризувалося зменшенням інтенсивності або

зникненням печії, неприємного відчуття при ковтанні, відрижки, больового симптому (рисунок). Але виразність клінічних ознак ГЕРХ у дітей старшого віку не завжди корелює зі ступенем тяжкості РЕ. У табл. 3 наведено середні показники стравохідної експозиції кислоти у дітей, хворих на ГЕРХ, без РЕ та ГЕРХ із РЕ 1-го ступеня тяжкості. Інтенсивність основних клінічних проявів, у тому числі й печії, корелює із загальним часом зниження рН у стравоході до рівня менше 4,0. Отже, можна стверджувати, що тривала дія соляної кислоти на слизову оболонку стравоходу — головна умова виникнення клінічних симптомів ГЕРХ у дітей старшого віку. Аналіз отриманих у нашій роботі даних доводить, що добовий рН-моніторинг стравоходу дозволяє своєчасно й адекватно оцінити ефективність дії препарату «Мотиліум», застосовуваного для лікування ГЕРХ у дітей I та II груп.

Таблиця 1

**Середні значення показників добового внутрішньостравохідного рН-моніторингу в дітей старшого віку з ГЕРХ до лікування**

Ступінь тяжкості езофагіту	Загальна кількість рефлюксів	Рефлюкс > 5 хв	Загальний час із рН<4,0, %	Me	Mo	Найдовший рефлюкс, хв
I група (ГЕРХ із РЕ I ступеня)	113,24±14,79*	7,19±0,74*	25,46±3,31*	4,06±0,14	4,47±0,18	75,48±13,64*
II група (ГЕРХ без РЕ)	110,01±12,90**	6,18±0,56**	21,91±2,66**	4,80±0,18	4,17±0,12	72,68±10,11**
Контрольна група	52,04±4,96	2,75±0,82	4,21±1,22	5,22±0,24	4,99±0,28	17,32±5,14

Примітка. У табл. 1, 2: \* — розбіжність досліджуваних показників між I групою і здоровими дітьми статистично вірогідна ( $P < 0,001$ ); \*\* — розбіжність досліджуваних показників між II групою і здоровими дітьми статистично вірогідна ( $P < 0,001$ ).

Таблиця 2

**Середні значення показників добового внутрішньостравохідного рН-моніторингу в дітей із ГЕРХ після лікування**

Ступінь тяжкості езофагіту	Загальна кількість рефлюксів	Рефлюкс > 5 хв	Загальний час із рН<4,0, %	Me	Mo	Найдовший рефлюкс, хв
I група (ГЕРХ із РЕ I ступеня)	84,56±12,36*	5,12±0,62*	17,53±2,84*	4,86±0,14	4,53±0,16	43,18±9,81*
II група (ГЕРХ без РЕ)	72,24±8,90**	4,02±0,51**	6,15±1,66**	5,02±0,13	4,80±0,14	32,13±6,61**
Контрольна група	52,04±4,96	2,75±0,82	4,21±1,22	5,22±0,24	4,99±0,28	17,32±5,14



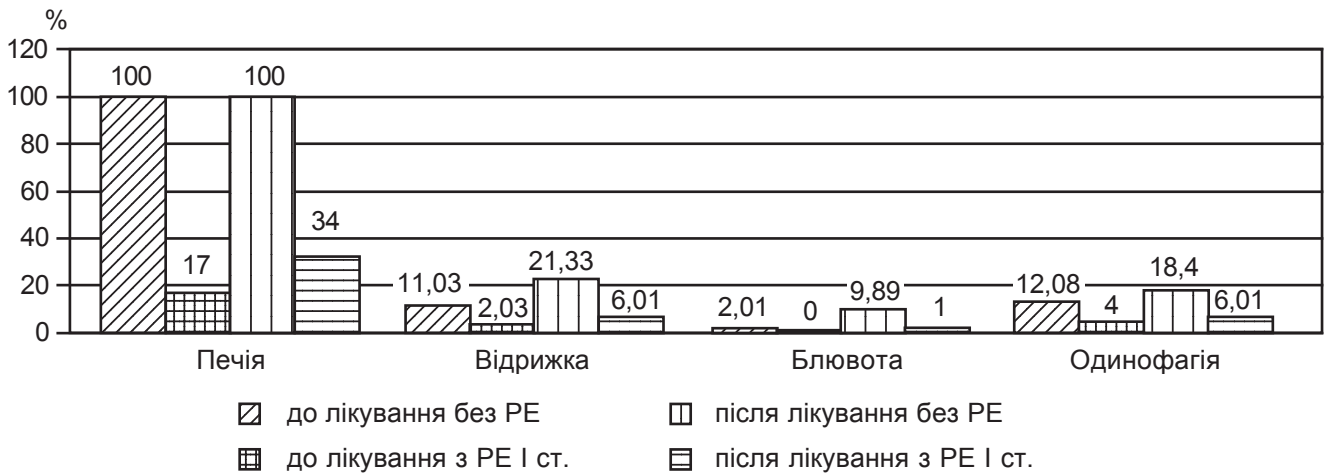


Рисунок. Динаміка клінічних симптомів ГЕРХ у дітей старшого віку до та після лікування

Таблиця 3  
Середні показники стравохідної експозиції кислоти у дітей із рефлюкс-езофагітом і без нього

Група обстежених	Кількість осіб, абс.	Показник стравохідної експозиції кислоти, %
ГЕРХ без РЕ	8	14,2±4,6
ГЕРХ із РЕ I ступеня	34	9,7±2,4

### Висновки

1. У хворих дітей із ГЕРХ відмічаються зміни показників добового рН-моніторингу стравоходу, які мають тісний зв'язок із динамікою клінічних симптомів.

2. Вираженість основних клінічних проявів ГЕРХ у дітей старшого віку та їх вплив на якість життя залежать від часу експозиції кислоти в стравоході.

3. Препарат «Мотиліум» достатньо ефективно усуває основні клінічні симптоми, зумовлені порушенням моторної функції шлунково-кишкового тракту.

4. Ефект застосування препарату «Мотиліум» при ГЕРХ у дітей старшого віку спостерігається на першому тижні лікування, не впливає на секрецію

шлунка, тому може використовуватися при різних показниках кислотності шлунка.

5. Показники добового внутрішньостравохідного рН-моніторингу дозволяють довести зв'язок між основними клінічними проявами й ендоскопічними змінами при ГЕРХ у дітей, оцінити ефективність застосування лікарських препаратів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Васильєв Ю. В. Consilium Mediamе / Ю. В. Васильєв. — 2002. — Додаток : диспепсія. — С. 3-11.
2. Передерий В. Г. Изжога. Опасно ли это? Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта и предупреждение рака пищевода в вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту : монография / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский. — Тернополь : Укрмедкнига, 2004. — С. 180.
3. Фадеенко Г. Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать? / Г. Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 3. — С. 12-17.
4. Гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба: сучасний погляд на проблему : метод. рекомендації / Г. В. Дзяк, І. І. Грищенко, Ю. М. Степанов [та ін.]. — Дніпропетровськ, 2003. — С. 26.
5. Ткач С. М. Сравнительная эффективность различных видов противорезидивного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С. М. Ткач, Ю. Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 5 (31). — С. 45-47.

6. Антонець В. А. Особливості клінічного перебігу та діагностики гастроэзофагеального рефлюксу у дітей / В. А. Антонець // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2006. — № 1. — С. 32-35.

7. Чорнобровий В. М. Досвід використання комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії шлунка в практиці гастроентеролога / В. М. Чорнобровий, С. Г. Мелешенко, С. В. Заїка // Сучасна гастроентерологія. — 2002. — № 2 (8). — С. 8-11.

8. Sibveria J. C. Cisapride versus ranitidine in the treatment and prevention of recurrent oesophagitis / J. C. Sibveria, J. Barbosa, J. Bareiros // United European Gastroenterology Week. Abstracts. — Athens, 2003. — P. 324.



Д. В. Шорікова, Є. І. Шоріков

# ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ РАМІПРИЛУ І ЛОЗАРТАНУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ПРОТЕОЛІЗУ В ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

## Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) — важлива й актуальна медична проблема. У багатьох дослідженнях доведено переваги інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) [ABCD CAPPP, STOP-2, HOPE] і сартанів [LIFE, CASTLE, VALUE] при АГ і супровідних клінічних станах [1].

Неабияке значення щодо впливу цих препаратів на прогноз у хворих на АГ зіграли їх плейотропні властивості. Зокрема, ІАПФ сприяють корекції фібринолітичного балансу шляхом зменшення концентрації інгібітора активатора плазміногена типу I [1]. Водночас вплив ІАПФ і сартанів на показники плазмового протеолізу вивчений недостатньо. Порушення співвідношення протеаз здатне призводити до прогресування росту атеросклеротичних бляшок. Це може проявлятися як у прогресуванні атеросклеротичного процесу та розвитку судинного ремоделювання, так і в дестабілізації атеросклеротичних бляшок, призводячи до розвитку гострого коронарного синдрому [2]. Вказані функції позаклітинних протеаз роблять їх цікавою терапевтичною мішенню.

**Мета** роботи — дослідити вплив інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту раміприлу та блокатора рецепторів ангіотензину II лозартану на показники системного протеолізу впродовж 12 тиж. лікування хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 45 пацієнтів на ГХ II стадії. Верифікацію діагнозу проводили з використанням критеріїв, рекомендованих Українською асоціацією кардіологів [3] і Європейським товариством гіпертензії та кардіології [4].

Протеолітичну активність плазми за лізисом азоальбуміну, азоказеїну й азоколу визначали, застосовуючи набір реактивів "Danish Ltd" (Україна).

Після первинного обстеження хворим призначали антигіпертензивну терапію: раміприл («Раміприл», MicroLabs, Індія) по 5–10 мг/добу, лозартан («Ангізар», MicroLabs, Індія) по 50–100 мг/добу залежно від рівня артеріального тиску. Обстеженню підлягало 33 пацієнти, що приймали раміприл, і 12 хворих, яким призначено лозартан. Загальна тривалість періоду спостереження — 12 тиж.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США) та програмний пакет EpiInfo 2007, версія 3.4.1. Вірогідність різниці визначали за допомогою Т-критерію Вілкоксона. При  $P < 0,05$  розбіжності вважали статистично вірогідними.

Ефективність впливу на показники плазмового протеолізу оцінювали з урахуванням наслідків лікування препаратами [5]. Визначалися абсолютний

(АЕ, %) та відносний (ВЕ) терапевтичні ефекти, терапевтична користь (різниця АЕ), а також відношення шансів (ВШ) препаратів, із розрахунком довірчих інтервалів щодо ВЕ та ВШ [5; 6].

## Результати дослідження та їх обговорення

За результатами оцінки впливу раміприлу на стан плазмового протеолізу у хворих на ГХ II (табл. 1) спостерігалось віро-

Таблиця 1

### Протеолітична активність плазми крові в динаміці лікування раміприлом і лозартаном у хворих на гіпертонічну хворобу за поєднаного перебігу з СС, $M \pm m$

Препарат	До лікування	Після лікування
Лізис азоальбуміну, мкмоль/1 мл за 1 год		
Раміприл, n=33	4,19±0,47	3,94±0,34 P<0,05
Лозартан, n=12	4,17±0,87	3,82±0,50 P>0,05
Лізис азоказеїну, мкмоль/1 мл за 1 год		
Раміприл, n=33	4,22±0,46	3,77±0,52 P<0,05
Лозартан, n=12	4,44±1,20	4,01±0,30 P>0,05
Лізис азоколу, мкмоль/1 мл за 1 год		
Раміприл, n=33	1,10±0,21	0,95±0,26 P>0,05
Лозартан, n=12	1,20±0,61	1,01±0,22 P>0,05

Примітка: P — вірогідність різниці показників у динаміці лікування.



гідне зниження лізису азоальбуміну, що характеризує розпад низькомолекулярних білків (6,34 %,  $P < 0,05$ ) та відповідну тенденцію на фоні прийому лозартану (9,16 %,  $P > 0,05$ ). Аналогічну спрямованість можна відмітити відносно лізису азоказеїну, що характеризує розпад високомолекулярних білків (див. табл. 1): на фоні прийому раміприлу відбувалося зменшення показника на 11,93 % ( $P < 0,05$ ), а також на 10,72 % у групі, де застосовувався лозартан ( $P > 0,05$ ).

Показник лізису азоколу, що відповідає колагенолітичній активності плазми, знижувався невірогідно в обох групах. Натомість встановлено лише тенденцію — зниження лізису азоколу на 15,79 % ( $P > 0,05$ ) у хворих, яким призначався раміприл, та на 18,81 % ( $P > 0,05$ ) у пацієнтів, які приймали лозартан.

Для порівняння клінічної ефективності раміприлу та лозартану враховувалися також наслідки лікування [5] з підрахунком абсолютної кількості пацієнтів, у яких було отримано очікуваний ефект, і кількості хворих, де очікуваний ефект не було отримано (табл. 2). Очікуваним результатом щодо показників плазмового протеолізу ми вважали зниження лізису азоальбуміну, азоказеїну й азоколу.

Абсолютний терапевтичний ефект відносно лізису низько-

молекулярних білків за азоальбуміном становив 58,0 % для раміприлу та 41,7 % — для лозартану, тобто терапевтична користь раміприлу дорівнює 16,3 %, також переважали ВЕ та ВШ раміприлу щодо лізису азоальбуміну (див. табл. 2).

Абсолютний терапевтичний ефект відносно лізису високомолекулярних білків за азоказеїном становив 72,2 % для раміприлу та 66,7 % — для лозартану, з терапевтичною користю раміприлу 5,5 % і перевагою ВЕ і ВШ (див. табл. 2).

Щодо колагенолітичної активності за азоколом, то абсолютний ефект для раміприлу був 61,1 %, АЕ лозартану — 54,5 %, терапевтична користь раміприлу — 6,6 %, відповідно ВЕ та ВШ також переважали на користь раміприлу (див. табл. 2).

Отже, при застосуванні раміприлу спостерігалось вірогідне зменшення деяких показників плазмового протеолізу, а саме: лізису низькомолекулярних білків за азоальбуміном і лізису високомолекулярних білків за азоказеїном, тимчасом як при застосуванні лозартану можна відмітити лише відповідну тенденцію. За результатами оцінки частоти клінічного ефекту було продемонстровано найбільшу ефективність обох препаратів відносно зменшення лізису азоказеїну, на протипагу клінічній ефективності щодо лізису азоказеїну й азоколу.

Відомо, що протеоліз міжклітинного матриксу є саме тим процесом, який пов'язує локальне запалення з наступною дестабілізацією бляшки та її розривом із розвитком гострих коронарних синдромів [7]. Цей протеоліз здійснюється металопротеїназами ММР-1, ММР-9, гранзимами, хімазою, триптазою, катепсином G. Інакше кажучи, це або тканинні АПФ, або споріднені до них ферменти, активність яких успішно пригнічується саме інгібітором АПФ з високою тканинною активністю, яким є раміприл [7].

### Висновки

1. При застосуванні раміприлу та лозартану виявлено зменшення інтенсивності системного протеолізу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

2. Призначення раміприлу, на відміну від лозартану, сприяє вірогідному зменшенню лізису низькомолекулярних білків за азоальбуміном і лізису високомолекулярних білків за азоказеїном.

3. Призначення раміприлу або лозартану відзначається вираженим абсолютним ефектом відносно лізису азоказеїну.

Цікавим для подальшого вивчення є питання щодо механізмів ендотеліопротекторного й органопротекторного впливу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту й антагоністів рецепторів ангіотензину II залежно від їх фармакологічних властивостей.

Таблиця 2

**Терапевтичні ефекти раміприлу і лозартану відносно показників системного протеолізу в хворих на гіпертонічну хворобу II стадії**

Препарат	АЕ, %	ВЕ [95 % ДІ]	ВШ [95 % ДІ]
Лізис азоальбуміну			
Раміприл	58,0	1,39	1,92
Лозартан	41,7	(0,64–3,01)	(0,35–10,84)
Лізис азоказеїну			
Раміприл	72,2	1,08	1,30
Лозартан	66,7	(0,63–1,87)	(0,17–9,97)
Лізис азоколу			
Раміприл	61,1	1,12	1,31
Лозартан	54,5	(0,58–2,15)	(0,22–7,82)

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease* // European Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — P. 1454-1470.

2. *Extracellular Proteases in Atherosclerosis and Restenosis* / A. Garcia-Touchard, T. D. Henry, G. Sangiorgi [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2005. — Vol. 25. — P. 1119.

3. *Рекомендації Української асоціації кардіологів з лікування та профі-*



лактики артеріальної гіпертензії. — К., 2004. — 83 с.

4. *Guidelines for the management of arterial hypertension 2007* // *European Heart Journal*. — 2007. — Vol. 28, N 12. — P. 1462-1536.

5. *Флетчер Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер,

Э. Вагнер. — М. : Медиа-сфера, 2004. — 352 с.

6. *Бабич П. Н.* Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // *Український ме-*

*дичний часопис*. — 2005. — Т. 46, № 2. — С. 113-119.

7. *Linstedt K.* Proteolysis of pericellular matrix: a process linking inflammation to plaque destabilization and rupture / K. Linstedt, P. Kovanen // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. — 2004. — Vol. 24. — P. 2205-2206.

УДК 616-002.72-071/.074

О. О. Якименко, Л. В. Закатова, В. В. Тбілелі,  
Н. М. Антіпова, А. А. Серебрякова, Н. С. Тихончук

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТИЗМУ ЗА ДАНИМИ РЕВМАТОЛОГІЧНОГО ВІДДІЛЕННЯ МКЛ № 9 ім. проф. О. І. МІНАКОВА

Одеський державний медичний університет,  
Міська клінічна лікарня № 9 ім. проф. О. І. Мінакова

За даними Центру статистики МОЗ України, поширеність усіх форм ревматизму (Р), тобто гострої ревматичної гарячки (ГРГ) і хронічних ревматичних хвороб серця (ХРХС), за останні 10 років зменшилася на 17,5 %, захворюваність — на 60 %, тимчасом як смертність зросла на 78,2 % [1–3].

Моніторинг поширеності й захворюваності на ГРГ і ХРХС серед населення України за останні 5 років також виявив відносне й абсолютне зменшення усіх форм Р. Показники захворюваності ГРГ і ХРХС відповідно у 6 і 41 раз нижчі за показники поширеності. Отже, відбувається нагромадження ХРХС і зростання медико-соціального навантаження даної патології на суспільство, тобто кількості ускладнень, випадків інвалідності, передчасної смертності [4–6].

Водночас із 2000 до 2004 рр. в Україні зросла питома вага захворюваності на ГРГ працездатного населення на 14,9 %, а непрацездатного (людей старших вікових груп) — на 9,7 %; збільшення поширеності відповідно — на 4,9 і 11,8 % [5; 7; 8].

Наведені дані свідчать, що ГРГ і ХРХС неможливо вважати вже розв'язаними медико-соціальними проблемами, а виявлені тенденції захворюваності та смертності необхідно враховувати у повсякденній клінічній практиці.

### Матеріали та методи дослідження

Нами проведено аналіз 101 історії хвороби пацієнтів із ХРХС, які лікувалися в ревматологічному відділенні МКЛ № 9 ім. проф. О. І. Мінакова у 2007 р.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед хворих на ХРХС переважали жінки — 70,3 %, чоловіків — 29,7 %.

Віковий діапазон хворих широкий — 23–82 роки (середній вік — (54,1±1,2) року). Із них осіб працездатного віку (23–59 років) було 67,3 % (68 хворих), непрацездатного (понад 60 років) — 32,7 % (33 хворих).

Перші прояви хвороби були виявлені у віці 3–16 років у 45,5 % (46 хворих), 17–20 років — у 13,9 % (14 хворих), 21–44 ро-

ки — у 26,7 % (27 хворих), 45–59 років — у 13,9 % (14 хворих).

Тривалість захворювання у спостережуваних хворих становила від 1 до 62 років (у середньому — (30,9±1,3) року).

Серед хворих реєстрували великий відсоток інвалідів — 76 %, у т. ч. I групи — 8,9 %, II групи — 53,5 %, III групи — 9,9 %.

Активність Р у переважній більшості хворих була мінімальною (I ст.) у 73,3 % (74 хворих), II ст. — у 5,9 % (6 хворих); у 20,8 % (21 хворого) — неактивна фаза Р.

Частота виявлених вад серця була такою: поєднані мітрально-аортальні — 51,5 % (52 особи), у т. ч. із переважанням мітральної вади — 33,7 %; ізольовані мітральні вади — 19,8 %, у т. ч. комбіновані — 7,9 %; ізольовані аортальні вади — 16,8 %, у т. ч. комбіновані — 10,9 %; поєднані мітрально-аортально-трикуспідальні вади — 11,9 %. Отже, переважали поєднані вади — 63,4 % проти 36,6 % ізольованих.

Вторинна легенева гіпертензія за даними ехокардіографії (ЕХО-КГ) була визначена у



73,3 % хворих, із них I ст. — у 24,8 %, II ст. — у 39,6 %, III ст. — у 8,9 %.

У 52,5 % (53 осіб) була фібриляція передсердь, переважно хронічна форма; у 38,6 % (39 осіб) — ознаки коронарної недостатності. Серцева недостатність (СН) у переважній більшості пацієнтів (64,4 %) була ІІА ст., у 29,7 % — ІІБ ст.

За даними ЕХО-КГ, у 35,6 % хворих була знижена фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (менше 55 % — до 34 %). Відзначався фіброз мітрального клапана (МК) різного ступеня у 58,4 % хворих (59 осіб), кальциноз — у 35,6 % (36 осіб); фіброз аортального клапана (АК) — у 55,4 % (56 осіб), кальциноз АК — у 36,6 % (37 осіб). У 9,9 % (10 хворих) у порожнині перикарда була незначна кількість рідини.

У 46,5 % хворих (47 осіб) ХРХС поєднувалася з іншими захворюваннями, що потребувало відповідної терапевтичної корекції: з гіпертонічною хворобою — у 18,8 %, нефрогенною артеріальною гіпертензією — у 4 %, ішемічною хворобою серця — у 18,8 %, цукровим діабетом — у 4 %, аутоімунним тиреоїдитом — у 6,9 %, хронічним гепатитом — у 3 %.

Значній кількості хворих (43,6 %) виконана хірургічна корекція вад у термін захворювання від 1 до 62 років.

Хірургічне лікування пацієнтів проводилось у віці 14–67 років (середній вік —  $(43,8 \pm 1,8)$  року), із них у віці 14–17 років — 2 (4,6 %) особи, 21–44 роки — 22 (50 %) особи, 45–59 років — 16 (16 %) осіб, 60–67 років — 4 (9,1 %) особи.

Операції на МК становили 35,6 % (із них комісуротомія — 22,8 %, протезування МК — 12,9 %); на АК — протезування — 9,9 %; на двох клапанах (протезування МК і АК) — 6,9 %; пластика МК, трикуспідального клапана (ТК) — 4 %; повторні операції — 6,9 %.

Інтервал після хірургічної корекції становив від 1 до 35 років (у середньому —  $(10,1 \pm 1,2)$  року).

Наводимо кілька клінічних прикладів.

1. Хвора Д., 66 років, інвалід II гр. Хворіє на Р із 5 років.

Діагноз: ХРХС, а/ф, акт. I ст. Поєднана мітрально-аортальна вада з переважанням мітрального стенозу. Мітральна комісуротомія (1986). Рестеноз II ст. Відносна недостатність ТК II ст. Хронічна фібриляція передсердь. Легенева гіпертензія II ст. СН ІІА ст. ФК ІІ.

ЕХО-КГ: ФВ ЛШ 63 %; МК — фіброз + 2–3 ст., рестеноз (площа мітрального отвору (МО) —  $2-2,1 \text{ см}^2$ ); АК — фіброз + 2 ст., кальциноз + 1 ст.

Стан хворої у цілому задовільний, працює.

2. Хвора Б., 58 років, інвалід I гр. Хворіє з 19 років.

Діагноз: ХРХС, н/фаза. Поєднана мітрально-аортальна вада з переважанням мітрального стенозу. Мітральна комісуротомія (1984, 1990). Операція протезування МК (1999). Недостатність АК II ст. Відносна недостатність ТК II ст. Хронічна фібриляція передсердь. Легенева гіпертензія I ст. СН ІІА ст. ФК ІІ.

Прооперована на серці тричі: мітральна комісуротомія у віці 34 та 41 рік, протезування МК у 50 років.

ЕХО-КГ: ФВ ЛШ 50 %.

Стан хворої відносно задовільний.

3. Хвора Ш., 82 років, інвалід II гр. Хворіє з 32 років.

Діагноз: ХРХС, а/ф, акт. I ст. Ізольована мітральна вада з переважанням стенозу. Мітральна комісуротомія (1983). Рестеноз IV ст. Відносна недостатність ТК II ст. Хронічна фібриляція передсердь. Легенева гіпертензія II ст.

ІХС. Дифузний кардіосклероз. СН ІІБ ст. ФК ІІІ.

ЕХО-КГ: ФВ ЛШ 40 %; МК — фіброз + 2 ст., кальциноз + 1 ст., площа МО —  $0,8 \text{ см}^2$ ; АК — фіброз + 2 ст.

Стан хворої середньої тяжкості, неоперабельна.

## Висновки

Наведені дані свідчать про велику медико-соціальну значущість ХРХС, яка характерна

для широкого вікового діапазону. Вона перебігає переважно з мінімальною активністю, з переважанням поєднаних вад серця, а також значним відсотком інвалідизації та питомою ваги хірургічної корекції, але спостерігається поліпшення якості й тривалості життя хворих.

Вищевикладене свідчить також про необхідність довічної диспансеризації хворих на ХРХС, удосконалення кардіоревматологічної служби, у т. ч. сімейної медицини, комплексного етіопатогенетичного лікування, а на певному етапі — своєчасної хірургічної корекції вад.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. М. Ревматологія в Україні: підсумки і перспективи / В. М. Коваленко // Український ревматологічний журнал. — 2005. — № 3. — С. 3-11.

2. Коваленко В. М. Динаміка показників стану здоров'я населення України за 1995–2005 роки: аналітично-статистичний посібник / В. М. Коваленко. — К.: ВІПОЛ, 2006. — 72 с.

3. Коваленко В. М. Ревматичні хвороби в Україні: медико-соціальна актуальність, напрямки вдосконалення діагностики та лікування / В. М. Коваленко // Пленум правління ревматологів України: тези наукових доповідей. — К., 2006. — 84 с.

4. Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращання в Україні: аналітично-статистичний посібник / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький, Т. С. Манойленко [та ін.]. — К., 2005. — 140 с.

5. Дорогой А. П. Динаміка показників поширеності гострої ревматичної гарячки і хронічних ревматичних хвороб серця серед населення України / А. П. Дорогой // Матеріали IV Національного конгресу ревматологів України. — Полтава, 2005. — С. 151-152.

6. Дорогой А. П. Тривалість життя населення України, померлого від гострої ревматичної гарячки і хронічних ревматичних хвороб серця / А. П. Дорогой. — Там же. — С. 153-154.

7. Дорогой А. П. Динаміка смертності населення України від гострої ревматичної гарячки і хронічних ревматичних хвороб серця / А. П. Дорогой. — Там же. — С. 155-156.

8. Бенца Т. М. Острая ревматическая лихорадка: диагностика и лечение / Т. М. Бенца. — Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. — 2008. — № 3. — С. 42-48.





И. В. Кошарный

## МЕТОДИКА ТОРАКОАБСЦЕССОСТОМИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ АБСЦЕССОМ ЛЕГКОГО

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Острые гнойно-деструктивные заболевания легких относятся к разряду тяжелой патологии. Лечение этой группы заболеваний представляется одним из трудных разделов хирургии. Частота встречаемости среди населения острого абсцесса и гангрены легких в нашей стране (в отличие от стран западной Европы и США, где данная патология относится к редким заболеваниям) остается значительной и на протяжении последних лет отмечена тенденция к возрастанию [1; 5; 6]. Удельный вес осложненных форм за последние годы увеличился с 15,8 до 43,6 % [3; 4].

Изучение данной патологии свидетельствует о том, что применение выработанной тактики комплексного консервативного лечения хотя и позволяет добиться хороших результатов, но не всегда эффективно у определенной группы больных [1; 2]. Часто, несмотря на весь комплекс проводимого консервативного лечения, приходится прибегать к оперативному вмешательству. Анализ результатов комплексного хирургического лечения больных острым абсцессом легкого показывает, что исход лечения этого тяжелого контингента больных остается малоутешительным, сохраняется высокая летальность, которая варьирует от 10 до 40 % [1; 4; 5]. Нет единого мнения по вопросу формирования показаний для хирургического лечения, а также методов проведения операции.

### Материалы и методы исследования

В основу исследования положен опыт комплексного ле-

чения 462 больных с острыми абсцессами легких, находившихся на лечении в гнойном торакальном отделении ГКБ № 23 им. «Медсантруд» (Москва). Из них 392 (84,8 %) пациентов пролечены консервативно с использованием приемов малоинвазивной хирургии, 70 (15,2 %) пациентам потребовалось оперативное лечение.

Не вызывает сомнений факт, что вопрос о проведении оперативного вмешательства должен решаться для каждого пациента индивидуально и целесообразен в следующих ситуациях:

— прогрессирование процесса, несмотря на проводимую консервативную терапию;  
— отсутствие положительной динамики:

а) при гангренозных абсцессах;

б) при осложнении течения заболевания прорывом абсцесса в плевральную полость, когда не удается расправить коллабировавшее легкое с помощью методов «малой» хирургии, из-за наличия активно функционирующих бронхиальных свищей;

в) при наличии гигантских полостей распада;

— легочное кровотечение или рецидивное кровохарканье.

Основная задача любого оперативного вмешательства при остром абсцессе легкого состоит в скорейшей санации гнойного очага как источника интоксикации. В то же время у определенной группы пациентов в силу тяжести общего состояния и распространенности процесса не представляется возможным проведение одномоментной радикальной опе-

рации. В данном случае операцией выбора становится наложение торакоабсцессостомии, являющейся усовершенствованной дренирующей операцией пневмотомией [1]. Торакоабсцессостомия выполнялась у 36 (51 %) пациентов из общего числа прооперированных больных.

Важный момент операции — выполнение торакотомии точно над полостью распада, что позволяет хирургу работать непосредственно в очаге деструкции, не затрагивая остальных отделов. После проникновения в полость деструкции проводится некрсеквестрэктомия. Имеющиеся бронхиальные свищи по возможности ушиваются. Не стоит стремиться максимально удалить омертвевшие ткани, так как при этом можно повредить обрывки тромбированных сосудов и вызвать кровотечение. При необходимости с целью создания оптимальных условий для проведения интра- и послеоперационных санационных некрсеквестрэктомий выполняется резекция участка одного-двух ребер. После удаления секвестров, тщательного гемостаза проводятся укрывание свободных концов резецированных ребер и формирование стомы путем прошивания легочной ткани, листков плевры и кожи, подворачивание ее вовнутрь. Полость гнойника рыхло заполняется тампонами, пропитанными мазью на водорастворимой основе. Если при проведении операции происходило нарушение барьера, ограничивающего полость деструкции от плевральной полости, то в плевральную полость устанавливался дренаж, и проведение



операции происходило по установленной методике.

Первая санация стомы проводится через 48–72 ч (к этому времени происходит достаточное ослизнение тампонов) с помощью торакоскопов с боковой и торцевой оптикой. Свободно лежащие секвестры удаляются. Полость обрабатывается раствором гипохлорита натрия, озонируется. При отсутствии бронхиальных свищей проводится ультразвуковая кавитация. Все указанные процедуры, как правило, хорошо переносятся больными. Повторные перевязки выполнялись через 24–48 ч. Полное очищение полости наблюдалось на 8–17-е сутки, появление грануляций — на 12–16-е сутки.

На фоне проводимого консервативного лечения и плановых этапных санаций полости распада и некрэктомии, уже на 4–8-е сутки после операции у больных снижалась температура тела, уменьшались симптомы интоксикации, в значительной мере купировался гнойный бронхит.

Наблюдаемые осложнения: кровотечение — 2 случая, флегмона мягких тканей — 1 — практически не влияют на течение заболевания и легко устраняются.

Из 29 оперированных больных с гангренозным абсцессом у 4 пациентов стома самостоятельно закрылась в раннем послеоперационном периоде. При этом отмечалась полная облитерация полости и формирование соединительного рубца. У 12 больных отмечалось полное очищение полости и значительное сокращение ее размеров при отсутствии активно функционирующих свищей. Этим больным в послеоперационном периоде проведено ушивание полости торакоабсцессостомы с последующей выпиской из стационара. Двум больным после очищения полости в стационаре выполнено ушивание бронхиальных свищей с торакомиопластикой; 11 пациентов были выписаны из клиники с торакоабсцессостомой. В дальнейшем 9 больным после очищения полости в сроки от 2 до 7 мес проведено уши-

вание бронхиальных свищей с торакомиопластикой. У двух больных полость торакоабсцессостомы закрылась самостоятельно.

Получение обнадеживающих результатов, хорошая переносимость данной операции больными позволили нам расширить показания к ее проведению. В нашей клинике метод наложения торакоабсцессостомы использован у 7 больных:

— у 4 больных с гигантским острым гнойным абсцессом из-за больших размеров полости гнойника дренаж был затруднен, при лечении консервативными методами положительной динамики не наблюдалось;

— у 3 больных с осложненным течением острого гнойного абсцесса легких: одному пациенту с острым кровотечением в полость абсцесса (тяжесть общего состояния на фоне кровопотери исключала возможность выполнения радикальной резекционной операции) в связи с высоким риском рецидива кровотечения операция закончена формированием торакоабсцессостомы;

— у 2 больных с эмпиемой плевры с наличием массивных гнойно-фибринозных наслоений одновременно санировать полость эмпиемы во время операции не представлялось возможным.

Вышеперечисленным 7 пациентам впоследствии выполнено: ушивание полости без выписки из стационара — 5 больных; потребовалась повторная госпитализация для выполнения торакомиопластики — 2 больных.

Несмотря на то, что операция наложения торакоабсцессостомы проводилась в основном у тяжелобольных, летальный исход отмечен только в одном случае. Больной поступил с двусторонней пневмонией, гангренозным абсцессом правого легкого, кровохарканием. Проводимое комплексное консервативное лечение не имело эффекта. По жизненным показаниям проведена вынужденная торакоабсцессостомия. Смерть наступила на 3-й день после операции от интоксикации на фоне легочной недостаточности.

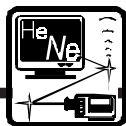
## Заключение

Таким образом, мы считаем, что метод наложения торакоабсцессостомы весьма эффективен при лечении больных с острыми абсцессами легких. Как показывает практика, операция хорошо переносится больными, даже ослабленными, которым нет возможности выполнить радикальное оперативное вмешательство и в то же время необходимо как можно скорее ликвидировать очаг гнойной интоксикации. Формирование стомы — «окна» в легком — позволяет проводить адекватную санацию полости распада, выполнять этапные некрсеквестрэктомии с применением различных модификаций (механическая, химическая, физическая). Торакоабсцессостомия — это органосохраняющая операция, позволяющая избежать обширных «калечащих» оперативных вмешательств. Техника выполнения операции проста и может быть освоена за короткий промежуток времени. Кроме того, малая продолжительность упрощает обеспечение анестезиологического пособия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Особенности* лечения больных с гангренозными абсцессами легких / В. К. Гостищев, Ю. К. Харитонов, В. А. Смоляр, С. С. Фруктов // Сб. науч. работ к 90-летию со дня рождения акад. В. И. Стручкова — М., 1998.
2. *Кошелев П. И.* Острый абсцесс легких: комплексное лечение / П. И. Кошелев // Книга отечественная. — Воронеж, 1998.
3. *Лаптев А. Н.* Диагностика и лечение гнойно-некротических деструкций легких / А. Н. Лаптев // Медицинская панорама : реценз. науч.-практ. журнал для врачей и деловых кругов медицины / ООО «Медицинская панорама». — 2006. — № 10. — С. 41–45.
4. *Яковлев С. В.* Антибактериальная терапия осложненной пневмонии / С. В. Яковлев // Consilium medicum. Пульмонология. — 2006. — Прил. — С. 40–46.
5. *Bartlett J. G.* The role of anaerobic bacteria in lung abscess / J. G. Bartlett // Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 40 (7). — P. 923–925.
6. *Factors predicting mortality of patient with lung abscess* / B. Hirschberg, M. Schir-Levi, R. Niz-Paz [et al.] // Chest. — 1999, Mar. — Vol. 115 (3).





УДК 614.27

І. М. Кириченко, Г. І. Сівко

## ВИЗНАЧЕННЯ ШВИДКОСТІ РЕАЛІЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ АПТЕЧНИМИ ЗАКЛАДАМИ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

У фармацевтичній літературі, присвяченій проблемі формування аптечного асортименту й управління ним, досить часто зустрічаються такі поняття, як швидкість руху лікарських препаратів (ЛП); константа швидкості руху ЛП; швидкість реалізації ЛП і показник швидкості руху ЛП.

Дослідження швидкості руху антигістамінних ЛП [1] дозволило авторам запропонувати шкалу для оцінювання швидкості руху ЛП. При проведенні розрахунків була використана формула:

$$K = \frac{O_k + P_c - P_c}{O_n + P_\Sigma + P_c} \quad (1),$$

де  $K$  — константа швидкості руху ЛП або швидкість його реалізації;

$O_n$  і  $O_k$  — залишки ЛП на початок і кінець досліджуваного періоду (згідно з даними інвентаризації);

$P_\Sigma$  — надходження ЛП за міжінвентаризаційний період;

$P_n$  і  $P_c$  — середньомісячні надходження та реалізація ЛП відповідно.

На підставі отриманих величин  $K$  автори поділили вивчені препарати на три групи:

1) ЛП, що мають уповільнену швидкість руху ( $0,50 < K < 1,00$ );

2) ЛП зі стійкою швидкістю руху ( $0,26 < K < 0,49$ );

3) препарати з високою швидкістю реалізації ( $0 < K < 0,25$ ).

Ця ж формула була застосована для характеристики швидкості реалізації ЛП, використовуваних для лікування інфекційних захворювань [2], та при проведенні маркетингових досліджень групи імуномодуляторів [3].

Підручник із маркетингу у фармації [4] рекомендує визначати швидкість руху ЛП за певний період часу за формулою:

$$K = \frac{3_k + H_c + P_c}{3_n + H + H_c} \quad (2),$$

де  $3_n$  і  $3_k$  — залишки ЛП на початок і кінець періоду;

$H_c$  — середньомісячне постачання ЛП;

$H$  — загальне постачання ЛП за певний період;

$P_c$  — середньомісячна реалізація ЛП.

Ця формула відрізняється від формули (1) заміною знаку мінус на плюс перед величиною  $P_c$ . Вона використовувалась у подальших дослідженнях [5; 6].

Порівняння формул (1) і (2) дозволяє стверджувати, що в їх основі лежить співвідношення кількості препарату, що залишилася на кінець досліджуваного періоду, до його кількості на початку цього періоду.

Отже, величина  $K$  характеризує частку ЛП, що залишилася в аптеці на кінець певного періоду.

Відносно термінів для величини  $K$  слід зазначити таке. Згідно з формулами (1) і (2), величина  $K$  є безрозмірною. Тому не можна надавати їй фізичний сенс швидкості руху лікарських препаратів або швидкості їх реалізації, оскільки величина швидкості будь-якого процесу завжди розраховується як зміна тієї чи іншої фізичної величини за одиницю часу. Якщо йдеться про швидкість руху (продажу) ЛП аптечним закладом, то одиницею виміру цієї величини є кількість ЛП (упаковок, блістерів, ампул тощо), реалізованих аптекою за певний час (день, тиждень, місяць, рік та ін.).

Величина  $K$  не може називатися також константою швидкості руху ЛП, оскільки вона не є величиною сталою. Крім того, можна вести мову про швидкість руху того чи іншого препа-



рату лише як про середню величину. Треба звернути увагу на той факт, що до формул (1) і (2) входять дві середньомісячні величини — постачання ЛП до аптеки та його реалізація. Отже, величина  $K$  є середньою вже згідно з методом її розрахунку.

На підставі наведеного, найбільш правильним буде використання для цієї величини такої назви, як показник швидкості руху ЛП або частка препарату, що залишилася в аптеці на кінець певного періоду.

Раніше зазначалося, що єдиною різницею між формулами (1) і (2) є знак перед величиною середньомісячної реалізації препарату. Виникає питання про вибір із цих формул найбільш вірної. Оскільки у жодній із цитованих нами статей не наводяться числові значення величини  $K$  для певних параметрів, які входять у розрахункову формулу, ми спробували розв'язати це питання.

Розроблена авторами [1] шкала величин  $K$ , використана у подальших дослідженнях, підтверджує той факт, що значення величини  $K$  від 0 до 0,25 характеризують високу швидкість руху ЛП.

Розглянемо можливість отримання нульового значення  $K$ , виходячи з формули (2). Маємо:  $(3k + Pc + Rc) / (3p + P + Pc) = 0$ , звідки  $3k + Pc + Rc = 0$ . Всі три величини ( $3k$ ,  $Pc$  і  $Rc$ ) можуть мати тільки позитивне значення. Отже, їх сума може дорівнювати нулю тільки за умови, коли кожна з величин дорівнює нулю. Величина ж середньомісячної реалізації не може приймати нульове значення. Згідно з формулою (1), рівняння  $3k + Pc - Rc = 0$  можливе тільки у випадку, коли  $3k + Pc = Rc$ .

Розглянемо тепер рівняння (1) і (2) при  $K = 1$ , що характеризує препарати з уповільненою швидкістю руху.

Для формули (1) маємо:  $Ok + Pc - Rc = On + P + Pc$ . Після перетворення отримаємо  $Rc = Ok - On - P$ . Легко показати,

що величина  $Rc$  має негативне значення, оскільки  $Ok < On$  навіть після реалізації тільки однієї упаковки ЛП.

Для формули (2) маємо:  $3k = Pc + Rc = 3p + P + Pc$ , звідки  $Rc = 3p - 3k + P$ . Це дає можливість вважати значення величини  $Rc$  позитивним.

Таким чином, інтервалами значень величини  $K$  для формули (1) є  $0 \leq K < 1$ , а для формули (2) —  $0 < K \leq 1$ .

Наявність різниці між формулами (1) і (2) дозволяє стверджувати, що величини  $K$ , отримані за формулою (2) ( $K_2$ ), будуть більшими, ніж величини  $K_1$ , отримані за формулою (1).

Розглянемо цю обставину на прикладах.

Припустимо, що величина середньомісячної реалізації препарату  $Z$  становила 90 упаковок. Згідно з даними літератури [7], цей препарат належить до таких, що мають високу швидкість реалізації. У разі, коли продаж цього препарату вівся протягом 5 міс. і за цей час не було нових надходжень його до аптеки, залежно від кількості упаковок препарату, що знаходилися в аптеці на початку періоду (величина  $3p$ ), маємо значення для  $K$ , наведені у табл. 1.

Ці дані свідчать про залежність величини  $K$  від величини залишку ЛП на початок періоду його продажу. Водночас розрахунки, виконані за цими формулами, дають величини  $K$ , що значно відрізняються для кожного значення  $3p$  ( $On$ ). Відповідно до результатів використання формули (1), препарат  $Z$  має стійку швидкість руху, а формули (2) — уповільнену.

Нехай середньомісячна швидкість реалізації препарату  $X$  дорівнює 2 упаковкам, а його продаж в аптеці тривав 8 міс. Тоді залежно від початкової його кількості за формулами (1) і (2) отримаємо значення  $K_1$  і  $K_2$ , наведені у табл. 2.

Цей приклад також ілюструє зростання величини  $K$  відповідно до зростання величини  $On$ . Й у цьому випадку маємо біль-

Таблиця 1  
Величини  $K_1$  і  $K_2$  залежно від початкової кількості упаковок препарату  $Z$

Зп, уп.	$K_1$	$K_2$
200	-0,35	0,55
300	0,10	0,70
400	0,33	0,78
500	0,46	0,82

Таблиця 2  
Величини  $K_1$  і  $K_2$  залежно від початкової кількості упаковок препарату  $X$

Зп, уп.	$K_1$	$K_2$
25	0,12	0,28
30	0,27	0,40
35	0,37	0,49
40	0,45	0,55
45	0,51	0,60

ші величини  $K$  при проведенні розрахунків за формулою (2). Отримані величини  $K$  дозволяють відносити препарат  $X$  до препаратів із високою швидкістю руху, з стійкою швидкістю або навіть до препаратів, що мають уповільнену швидкість руху.

Отже, отримані результати значно зменшують інтерес до розглянутих формул.

Слід зазначити, що визначення аптечними установами середньомісячної швидкості реалізації будь-якого ЛП із використанням комп'ютерної техніки — достатньо проста справа. Ці дані значно спрощують проведення розрахунків таких параметрів, як максимальний залишок ЛП без ризику його списання й імовірний залишок препарату, що характеризується ризиком списання. Методичні підходи для виділення таких препаратів і для проведення контролю за їх реалізацією на підставі розрахунків величини  $K$  були запропоновані О. С. Кондрахіною і Г. Т. Глембоцькою [1].

На нашу думку, у разі, коли протягом періоду продажу ЛП не відбувалося його постачання до аптечного закладу, максимальний залишок препарату



без ризику списання можна розрахувати за такою формулою:

$$Z_{\max} = V_c \cdot Z_{\text{СПп}} \quad (3),$$

де  $V_c$  — середньомісячна швидкість реалізації;

$Z_{\text{СПп}}$  — залишок строку придатності ЛП, що знаходився в аптеці на початку досліджуваного періоду.

Якщо протягом цього періоду відбувалося постачання ЛП до аптеки, то цю величину слід підраховувати за рівнянням:

$$Z_{\max} = V_c (Z_{\text{СПп}} + Z_{\text{СП}_1} + Z_{\text{СП}_2} + \dots + Z_{\text{СП}_n}) \quad (4),$$

де  $Z_{\text{СП}_1}, Z_{\text{СП}_2}, \dots$  — залишки строку придатності ЛП першого,

другого та подальших надходжень до аптеки.

Розрахунок імовірного залишку ЛП, що має ризик списання через перевищення строку придатності, у загальному випадку має вигляд:  $Z_{\text{рс}} = Z_{\text{п}} - Z_{\text{тах}}$ , де  $Z_{\text{п}}$  — залишок препарату, наявний в аптеці на початку періоду.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Кондрахина О. С. Методические подходы к формированию оптимального ассортимента антигистаминных лекарственных препаратов / О. С. Кондрахина, Г. Т. Глембоцкая // Фармація. — 1994. — № 2. — С. 53-54.
2. Мнушко З. М. Формування оптимального асортименту лікарських пре-

паратів за показником руху / З. М. Мнушко, І. А. Шевченко // Вісник фармації. — 1997. — № 2 (16). — С. 88-91.

3. [www.provisor.com.ua/archive/1998/№23/mark\\_iss.htm](http://www.provisor.com.ua/archive/1998/№23/mark_iss.htm). 17 к.

4. Мнушко З. М. Менеджмент та маркетинг у фармації. Ч. 2 / З. М. Мнушко, Н. М. Діхтярьова. — Харків : Основа, 1999. — 288 с.

5. Мнушко З. Н. Критерий врачебного выбора лекарственных средств / З. Н. Мнушко, И. А. Грекова, Е. В. Шуванова // Провизор. — 2000. — № 8. — С. 20-22.

6. [www.provisor.com.ua/archive/2000/№18/tacis/htm](http://www.provisor.com.ua/archive/2000/№18/tacis/htm).

7. Тюренков И. Н. Использование оборотных средств при формировании товарных запасов / И. Н. Тюренков // Новая аптека. — 2002. — № 9. — С. 2-8.





УДК 613.11:612.6+614.87

Л. Г. Засипка, О. В. Козишкурт

## ОЦІНКА СТАНУ АДАПТАЦІЙНИХ РЕЗЕРВІВ ОРГАНІЗМУ В СУЧАСНИХ СОЦІАЛЬНО-ГІГІЄНИЧНИХ УМОВАХ ПІВДНЯ УКРАЇНИ

Одеський державний медичний університет

Екстенсивний шлях розвитку соціально-трудоного потенціалу Півдня України призвів до формування на території північно-західного Причорномор'я унікальних антропоєкологічних систем. Ці системи відрізняються надзвичайно високим рівнем антропогенного навантаження на довкілля, що веде до суттєвого погіршення рівня екологічної безпеки для проживання населення [1–3].

Існує необхідність використання деяких інтегральних показників, які характеризують рівень функціонування організму в умовах сучасного антропогенного навантаження. До них належать, насамперед, показники репродуктивного здоров'я і стану адаптаційних резервів організму [4].

Одними з найважливіших є показники імунореактивності організму, широко використовувані у практиці донозологічної діагностики [5]. В останні роки лише незначна кількість досліджень була присвячена оцінці впливу комплексу факторів довкілля на стан реактивності організму осіб, які мешкають у сільській місцевості Півдня України [3; 6].

**Мета** дослідження — оцінка впливу несприятливих умов

мешкання на стан адаптаційних резервів організму.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено протягом 2005–2007 рр. у сільських районах Одеської області. Було сформовано дві групи порівняння загальною чисельністю 104 особи. До контрольної групи увійшли 53 особи віком від 18 до 49 років, які мешкали у Біляївському районі Одеської області, що характеризується відносно сприятливою екологічною ситуацією. До дослідної групи увійшла 51 доросла особа, мешканці Саратського району, що характеризується несприятливим сольовим складом питних вод і загальним дефіцитом питної води [7] та високим рівнем забруднення —  $(245,0 \pm 12,4)$  Бк/м<sup>3</sup> — природним радоном закритих приміщень. Середній вік обстежених у контрольній групі —  $(33,9 \pm 2,4)$  року, у дослідній —  $(32,7 \pm 3,1)$  року ( $P > 0,05$ ). В обох групах переважали жінки (відповідно 54,7 і 58,8 %).

Всі особи, які взяли участь у дослідженні, були обстежені відповідно до уніфікованого протоколу. Проводили оцінку мік-

робиоценозів шкіри і кишечника, у тому числі визначали бактерицидну активність шкіри за Н. І. Клемпарською. Виконували загальний клінічний аналіз крові, визначали фагоцитарну активність лейкоцитів крові (К. Лебедев, І. Понякіна, 1990). Методом радіальної дифузії (за Манчині, 1965) визначали вміст імуноглобулінів IgG, IgM, IgA [8].

Статистичну обробку проводили за допомогою електронних таблиць Excel [9].

### Результати дослідження та їх обговорення

Характерною особливістю стану здоров'я дослідної групи є зниження реактивності організму. Такий висновок базується на матеріалах дослідження мікрофлори кишечника і бактерицидності шкіри. Як видно з даних табл. 1, більший рівень поширеності серед населення дослідного району дисбактеріозів кишечника (46,3 % проти 30,9 % у контрольній групі) та зниження бактерицидних властивостей шкіри (51,3 % проти 38,6 %) свідчить про порушення місцевого імунітету.

Про функціональну недостатність системи клітинного імунітету серед населення дослід-



ного району свідчать і дані, що характеризують фагоцитарну активність лейкоцитів. Статистично вірогідна ( $P < 0,05$ ) більшість обстежених осіб із низьким рівнем фагоцитарної активності лейкоцитів у дослідному районі свідчить про наявність агресивних факторів довкілля, що впливають на резистентність організму. Це підтверджує відому загальнобіологічну залежність між ефектом і терміном впливу агресивних факторів.

Цей висновок підтверджується і відмінностями гематологічних показників у населення, що мешкає в зоні антропогеохімічної провінції. Як видно з табл. 2, для дослідної групи характерним є лейкоцитоз і зсув лейкоцитарної формули вправо, що свідчить про недостатній рівень регенераторної активності ретикуло-ендотеліальної системи.

Статистично вірогідне перевищення рівня імуноглобулінів класу А та М у сироватці крові обстежених із дослідного району відносно референтної групи (рисунок) свідчить про наявність хронічних запальних процесів у організмі цієї групи людей.

Цей висновок збігається з результатами аналізу лейкограми в обстежених. Отже, наявність змін на рівні гуморального та клітинного імунітету збігається з характерними змінами у гемограмі населення дослідного району. Втім, зазначені зміни мають неспецифічний характер.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про тенденцію до загального зниження адаптаційних резервів організму осіб, що мешкають в екологічно несприятливій зоні у сільській місцевості Півдня України. Хронічний вплив малих доз радону і токсичних компонентів мінерального залишку питної води веде до дисбіотичних змін у складі мікробіоценозів шкіри і кишечника, явищ помірного імунодефіциту. Не можна виключити, що

Таблиця 1  
Показники реактивності організму населення, що мешкає в різних за рівнем еколого-гігієнічної безпеки районах

Показники реактивності, %	Групи дослідження	
	Дослідна, n=51	Контрольна, n=53
Дисбактеріоз кишечника	46,3±8,2	30,9±7,6
Зниження бактерицидності шкіри	51,3±4,2*	38,6±6,3*
Зниження фагоцитарної активності	32,5±2,1*	17,5±3,4*

Примітка. У табл. 1, 2: \* — відмінності є вірогідними ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2  
Розподіл обстежених відносно середньопопуляційних рівнів гематологічних показників, % від чисельності групи

Показники	Групи порівняння					
	Дослідна, n=53			Контрольна, n=59		
	Норма	Підвищення	Зниження	Норма	Підвищення	Зниження
ШОЕ	3,7± ±1,2	22,5± ±1,2	74,0± ±2,7	22,0± ±1,1	23,5± ±1,3	56,5± ±2,1
Нв	77,5± ±3,4	2,0± ±0,8	20,5± ±3,2	68,0± ±2,2	0,0	32,0± ±3,1
Еритроцити	98,0± ±4,7	0,0	2,0± ±0,9	94,0± ±1,3	0,0	6,0± ±0,8
Лейкоцити	37,5± ±4,2*	32,5± ±3,3*	30,0± ±1,5	61,5± ±4,1*	3,5± ±1,1*	35,0± ±3,1
Еозинофіли	32,0± ±1,7	34,0± ±2,1	34,0± ±1,4	19,0± ±3,3	55,0± ±2,3	26,0± ±4,2
Сегментоядерні нейтрофіли	56,5± ±3,1*	24,5± ±3,4	19,0± ±2,1*	43,0± ±3,2	29,5± ±1,2	32,5± ±1,3*
Паличкоядерні нейтрофіли	61,0± ±4,8	26,0± ±4,2	13,0± ±3,1	25,0± ±1,6	34,0± ±3,0	41,0± ±2,7
Лімфоцити	36,5± ±2,8	31,5± ±2,1	32,0± ±2,7	30,5± ±4,3	37,5± ±2,7	32,0± ±2,1
Моноцити	52,5± ±1,2	13,5± ±1,7*	34,0± ±3,1	52,0± ±2,5	3,5± ±0,3	44,5± ±3,1

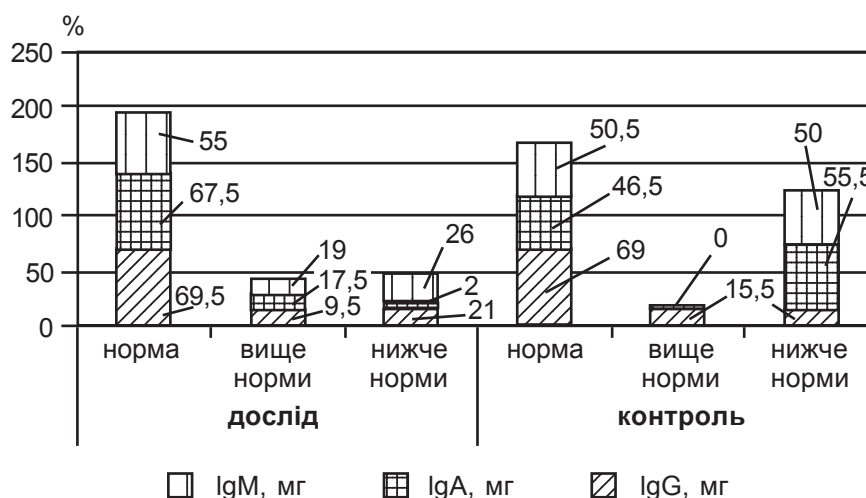


Рисунок. Розподіл обстежених за рівнем вмісту імуноглобулінів у сироватці крові



у осіб із зазначеними змінами можуть із високим ступенем вірогідності виникати інфекційні й інфекційно-алергічні захворювання, у тому числі з боку органів репродуктивної системи. Для перевірки цієї гіпотези необхідні додаткові дослідження.

#### 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 // Буковинський медичний вісник. — 2004. — № 2. — С. 53-54.
2. *Про стан здоров'я населення в одній з антропо-екологічних провінцій*

Одеської області / В. О. Колоденко, Л. Г. Засипка, П. С. Ніков [та ін.] // Довкілля та здоров'я. — 2003. — № 2. — С. 73.

3. *Засыпка Л. И.* Оценка санитарных условий проживания населения в зоне западного Причерноморья и обоснование гигиенических рекомендаций по их оздоровлению : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : 14.02.01 / Л. И. Засыпка. — Одесса, 1994. — 21 с.

4. *Репродуктивное здоровье у девушек-подростков в социально-гигиеническом мониторинге* / Н. И. Латышевская, Г. П. Герусова, С. В. Вдовин [и др.] // Гигиена и санитария. — 2001. — № 5. — С. 74-75.

5. *Кошелев Н. Ф.* Проблема гигиенической донозологической диагностики в современной медицине / Н. Ф. Кошелев, М. П. Захарченко, Г. В. Се-

люжицкий // Гигиена и санитария. — 1992. — № 11. — С. 14-17.

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

7. *Ворохта Ю. М.* Регіональні особливості водопостачання у населених пунктах Одеської області / Ю. М. Ворохта // Довкілля та здоров'я. — 2005. — № 4 (35). — С. 31-36.

8. *Руководство по клинической лабораторной диагностике* / под ред. М. А. Базарновой, А. И. Воробьева. — Т. 1-2. — К., 1991. — С. 352-356, 365-370.

9. *Лапач С. Н.* Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2002. — С. 120-126.

*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 547.854.4+547.431.4+547.96  
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ НОВЫХ МОНО- И БИС-ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛОВ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Ю. И. Губский, Е. В. Вельчинская, Н. И. Шарыкина, В. В. Вильчинская

Описан новый препаративный метод синтеза гетероциклических моно- и бис-производных на основе урацилов и фторотана при катализе 18-краун-6-комплексом. Строение и состав синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии. Установлено, что некоторые из синтезированных соединений относятся к малотоксичным: значения их ЛД<sub>50</sub> находятся в интервале от 289 до 177 мг/кг. Близость химического строения синтезированных соединений к строению противоопухолевого препарата 5-фторурацила, значения параметров их токсичности позволяют рассматривать данные соединения как потенциальные лекарственные противоопухолевые средства.

**Ключевые слова:** урацил, фторотан, катализ, опухоль.

УДК 611.841/846-018:612-092.9  
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

Л. В. Венгер, В. А. Ульянов

В работе представлены результаты гистологических исследований и определены особенности структуры оболочек глазного яблока и придаточного аппарата глаза у интактных половозрелых крыс.

Полученные данные могут быть использованы для формирования контрольных групп в целях исследования изменений структур глаза и придаточного аппарата при моделировании различных патологических процессов.

**Ключевые слова:** глазное яблоко, придаточный аппарат глаза, гистологические особенности.

УДК 616.31-002.3-001.4-085.03.1  
АНТИЭКССУДАТИВНЫЕ СВОЙСТВА КОМПОЗИЦИОННОЙ СМЕСИ ПРОИЗВОДНЫХ  $\gamma$ -КРОТОНОЛАКТОНА И Zn-КАРНОЗИНА

Р. З. Огоновский, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регада, И. П. Пастерега, А. Л. Тишин

На основе проведенных экспериментальных исследований установлено, что 2%-я мазевая форма композиционной смеси производных  $\gamma$ -кроднолактона и Zn-карнозина обладает выраженными антиэкссудативными свойствами и влияет на различные патофизиологические звенья воспалительного процесса в мягких тканях. Противовоспалительный механизм действия композиционной смеси в основном связан с влиянием на циклогеназный комплекс метаболизма арахидонової кислоты. Благодаря выраженным антиоксидативным свойствам, композиционная смесь усиливает нейтрализацию свободнорадикальных продуктов перекисного окисления липидов клеточных оболочек, которые особый синергизм проявляют с такими медиаторами воспаления, как простагландины.

**Ключевые слова:** рана, антисептик,  $\gamma$ -кроднолактон, Zn-карнозин.

УДК 615.015.032.415.234.001.6  
НАКОПЛЕНИЕ В ОРГАНАХ И ТКАНЕВЫХ МАКРОФАГАХ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ МЫШАМ

А. В. Паршиков, А. В. Стефанов

Исследовали распределение по органам и накопление в макрофагах иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида в липосомах из фосфатидилхолина с использованием метода двойной (<sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I) изотопной метки. Установлено, что выход пептида из липосом в крови составлял до 90 % за 6 ч. При этом липосомальный пептид постепенно выводился из крови, задерживался в печени, селезенке и легких, а также накапливался в макрофагах этих органов.

**Ключевые слова:** биораспределение, глюкозаминилмурамилдипептид, липосомы, макрофаги.

УДК 616.36+616.61:612.22-085.275  
ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА GA-40 НА ТЕЧЕНИЕ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Ю. Е. Роговый, А. Б. Попович, М. Д. Перелелюк

В опытах на 44 самцах белых нелинейных крыс массой 0,16–0,18 кг с гепаторенальным синдромом при острой гемической гипоксии средней степени тяжести выявлено защитное профилактическое влияние препарата GA-40, что проявляется антиоксидантным действием, снижением активности протеолиза, концентрации фактора некроза опухоли альфа в плазме крови, восстановлением активности щелочной фосфатазы в корковом веществе почек, а также активности сукцинатдегидрогеназы в 3-м функциональном участке печеночной доли, связанных между собой положительной корреляционной связью с уравнением регрессионного анализа: щелочная фосфатаза (корковое вещество почек) = 145,8±1,56, сукцинатдегидрогеназа; r = 0,976; n = 11; P < 0,001.

**Ключевые слова:** острая гемическая гипоксия, гепаторенальный синдром, препарат GA-40, щелочная фосфатаза, сукцинатдегидрогеназа.

УДК 616-039.71/612.322.4:612.482.4  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕКОТОРЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ В ПРИСУТСТВИИ ЖЕЛЧИ НА ГИДРОЛИЗ И ТРАНСПОРТ ГЛИЦИЛ-ГЛИЦИНА В ТОНКОЙ КИШКЕ ПОТОМСТВА ОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

О. В. Сторчило

Показано, что присутствие желчи в инкубационной среде способствует более высокому уровню гидролиза и транспорта глицил-глицина в тонкой кишке крысят-потомков облученных самцов во всех исследуемых группах. Наилучший оптимизирующий эффект желчи для кишечных препаратов потомства облученных животных обнаружен в присутствии суммарного экстракта расторопши пятнистой: отмечена достоверная двукратная стимуляция поступления глицил-глицина в кишку с одновременной стабилизацией процесса. Установлено модифицирующее действие желчи на фармакологические эффекты суммарных экстрактов расторопши и календулы и легалона у потомства облученных крыс.

**Ключевые слова:** желчь, фитопрепараты, глицил-глицин, потомство облученных животных.

УДК 616.61:546.173/175:599.323.4]-085.254  
СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПОРТА ЭНДОГЕННЫХ НИТРИТОВ И НИТРАТОВ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ КРЫСАМ ТИРОКСИНА И КАПТОПРИЛА

А. В. Скрипниченко

Цель работы — изучение влияния блокатора ангиотензин-I-превращающего фермента на почечный транспорт эндогенных нитритов и нитратов в условиях однократного и продолжительного назначения крысам тироксина. Каптоприл (блокатор ангиотензин-I-превращающего фермента) назначали крысам в виде водного раствора (20 мг/л) в составе питьевой воды за 24 ч или в течение 24 ч с момента однократного введения T4 (по 50 мкг/100 г массы тела), или в сочетании с тироксином на протяжении 7 сут. Установлено, что назначение каптоприла уменьшает значения экскреции почками нитратов во всех группах животных, получавших тироксин. Показано, что назначение крысам каптоприла предотвращает ретенцию эндогенных нитритов в плазме крови животных, получавших тироксин в течение 7 сут.

**Ключевые слова:** крысы, тироксин, каптоприл, цикл оксида азота.

УДК 612-092.9:616-002.5:575  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ «ПАЗАРИТ — ХОЗЯИИ» ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ *M. TUBERCULOSIS* СЕМЕЙСТВА BEIJING

М. М. Чеснокова, Ю. И. Бажора, Н. А. Левицкая

В патогенезе туберкулеза важнейшее значение имеют генетически обусловленные особенности иммунного ответа, обусловленные как хозяином, так и патогеном. Инфицирование штаммами *M. tuberculosis* семейства Beijing характеризуется сниженной продукцией IL-2, повышенным уровнем IL-10 и, соответственно, снижением экспрессии IFN- $\gamma$  и менее эффективным иммунным ответом. Анализ исхода заболевания у 110 больных легочным туберкулезом показал значительно более высокий уровень смерти от туберкулеза у больных, выделяющих микобактерии семейства Beijing, что позволяет отнести инфицирование этими штаммами к факторам неблагоприятного течения туберкулеза.

**Ключевые слова:** *M. tuberculosis* семейства Beijing, иммуннопатогенез туберкулеза, исход туберкулеза.





UDC 616.36+616.61:612.22-085.275  
INFLUENCE OF MEDICATION GA-40 ON THE COURSE OF HEPATORENAL SYNDROME UNDER THE CONDITION OF ACUTE HEMIC HYPOXIA

Yu. Ye. Rohovyy, G. B. Popovych, M. D. Perepelyuk

In the experiments carried out on the 44 male white nonlinear rats with body weight of 0.16–0.18 kg with hepatorenal syndrome under the condition of the acute hemic hypoxia of the moderate degree, the defensive prophylactic influence of the medication GA-40 has been established, which reveals in antyoxydative action, lowering activity of protelyolysis, in the concentration of the tumour necrosis factor alfa in plasma, the resumption of the activity of alkaline phosphatase in cortical area of the kidneys and the activity of succinate dehydrogenase in the third functional region of the liver lobule, connected together with the positive correlative bound with the equation of regressive analysis: alkaline phosphatase (cortical region of the kidneys) =  $145,8 \pm 1,56$  succinate dehydrogenasa;  $r = 0,976$ ;  $n = 11$ ;  $P < 0,001$ .

**Key words:** acute hemic hypoxia, hepatorenal syndrome, medication GA-40, alkaline phosphatase, succinate dehydrogenase.

UDC 616-039.71/612.322.4:612.482.4  
PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF SOME PHYTOAGENTS IN THE BILE PRESENCE ON THE HYDROLYSIS AND TRANSPORT OF GLYCIL-GLYCINE IN THE IRRADIATED RATS POSTERITY SMALL INTESTINE

O. V. Storzhilo

It was shown that the presence of bile in the incubation medium leads to the higher level of the glycil-glycine hydrolysis and transport into the small intestine of the irradiated rats posterity. The best effect of the bile in the optimisation of the glycil-glycine transport was detected in the presence of the summary extract of milk thistle fruits: in this case the level of substrate transport was 2 times as much than in the control group simultaneously with the stabilization of the process. The modificative activity of bile on the pharmacological effects of milk thistle and calendula summary extracts and legalon in the irradiated rats small intestine posterity was detected.

**Key words:** bile, phytoagents, glycil-glycine, irradiated rats posterity.

UDC 616.61:546.173/175.599.323.41-085.254  
CONDITION OF THE RENAL TRANSPORT OF ENDOGENOUS NITRITES AND NITRATES AGAINST A BACKGROUND OF COMBINED CAPTOPRIL AND THYROXIN ADMINISTRATION TO THE RATS

A. V. Skripnichenko

The aim of the work was study of influence of angiotensin-I-converting enzyme bloker on (the renal transport of endogenous nitrites and nitrates) in conditions of the single and long-term prescription of thyroxin to the rats. Rats were administered captopril (angiotensin-I-converting enzyme bloker) as water solution (20 mg/l) in composition of baking soda 24 hours before or during 24 hours from the moment of single introduction of T4 (50 mkg/100 g of body weight), or in combination with thyroxin within 7 days. Captopril was determined to decrease value of renal excretion of nitrates in all groups of animals that were administered thyroxin. Administration of captopril to the rats was shown to prevent retention of endogenous nitrites in blood plasma in animals that were given thyroxin within 7 days.

**Key words:** rats, thyroxin, captopril, nitrogen oxide cycle.

UDC 612-092.9:616-002.5:575  
PATHOGENETIC PECULIARITIES OF HOST-PATHOGEN INTERACTIONS IN CASE OF *M. TUBERCULOSIS* BEIJING GENOTYPE INFECTION

M. M. Tchesnokova, Yu. I. Bazhora, N. A. Levitzka

Peculiarities of immune response, which are genetically determined by both host and pathogen, have a crucial role in pathogenesis of tuberculosis. Infection by Beijing family strains exhibit diminished production of IL-2, elevated levels of IL-10, and low expression of IFN $\gamma$  with less effective immune response. Analysis of the outcome of pulmonary tuberculosis in 110 patients has revealed that death from tuberculosis is observed more frequent in case of Beijing strain infection, so it is a risk factor for poor outcome of the disease.

**Key words:** *M. tuberculosis* Beijing strain, tuberculosis immunopathogenesis, outcome of tuberculosis.

UDC 547.854.4+547.431.4+547.96  
SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF THE PROPERTIES OF NEW MONO- AND BIS-DERIVATIVES OF URACILS WITH POTENTIAL ANTITUMOUR ACTIVITY

Yu. I. Gubsky, O. V. Velchinska, N. I. Sharykina, V. V. Vilchinska

A new convenient method for the preparation of heterocyclic mono- and bis-derivatives on the base of uracils and forotan with 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure and composition of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and NMR<sup>1</sup>H-spectra. It was discovered that some of compound which synthesized applies to a little toxic preparations: value of their LD<sub>50</sub> are from 289 to 177 mg/kg. Image of chemical structure of the compounds which synthesized to structure of antitumour drug 5-fluorouracil, values of their toxicity parameters allows to consider these compounds as potential medical antitumour facilities.

**Key words:** uracil, forotan, catalyses, tumour.

UDC 611.841/.846-018:612-092.9  
HISTOLOGICAL PECULIARITIES OF STRUCTURE OF EYEBALL AND ITS ADDITIONAL APPARATUS IN RATS OF VISTAR LINE

L. V. Venger, V. A. Ulyanov

The results of histological investigations of structure peculiarities of the eyeball and its additional apparatus in intact puberty rats of Vistar line are presented in this work.

The findings that were obtained may be used for forming the control groups in order to examine the eyeball structure changes and its additional apparatus in modeling different pathological processes.

**Key words:** eyeball, additional apparatus of the eye, histologic peculiarities.

UDC 616.31-002.3-001.4-085.03.1  
ANTIEXUDATIVE COMPOSITION MIXTURE PROPERTIES OF  $\gamma$ -CROTONOLAKTON AND Zn-CARNOZINE DERIVATIVES

R. Z. Ogonovsky, Yu. B. Pasternak, M. S. Regega, I. P. Pateraga, O. L. Tishyn

On the basis of the conducted experimental researches it is established that 2 % ointment of composition mixture of  $\gamma$ -krotonolaktone and Zn-carnozine derivatives has pronounced anti-exudative properties and influences the different physiopathological links of inflammatory process in the soft tissues.

The anti-inflammatory mechanism of composition mixture effect is mainly connected with arachidonic acid metabolism influence on the cyclogenesive complex. Due to pronounced antioxidant activity, composition mixture strengthens neutralization of free-radical products of lipid peroxidation of cell membraines, which have special synergism with inflammatory mediators as prostaglandin.

**Key words:** wound, antiseptic,  $\gamma$ -crotonolaktone, Zn-carnozine.

UDC 615.015.032.415.234.001.6  
LIPOSOMAL GLUCOSAMINYLMURAMYL DIPEPTIDE ACCUMULATION IN ORGANS AND TISSUE MACROPHAGES AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN MICE

O. V. Parshykov, O. V. Stefanov

Biodistribution in organs and accumulation in macrophages of GMDP entrapped in phosphatidylcholine liposomes were studied by method of double isotopic tracer (<sup>14</sup>C/<sup>125</sup>I). Peptide release from liposomes in blood was established up to 90 % for 6 hours. At the same time, liposomal peptide eliminated gradually from blood, retained in the liver, spleen and lungs and accumulated in macrophages of these organs.

**Key words:** biodistribution, glucosaminylmuramyl dipeptide, liposomes, macrophages.



УДК 616.12-008.331.1:616-085]-053.9  
ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРЕКЛОННОГО ВОЗРАСТА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ АМЛОДИПИНОМ И ЕГО КОМБИНАЦИЯМИ С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ, ПЕРИНДОПРИЛОМ И КАРВЕДИЛОЛОМ

Л. В. Ануфриева, Н. И. Яблчанский

Исследовали долговременные (до 6 мес.) результаты терапии амлодипином и его комбинаций с гидрохлортиазидом (ГХТ), периндоприлом (П) и карведилолом (К) у 108 пациентов с артериальной гипертензией I–III ст. на амбулаторном этапе. Оценивали общий индекс качества жизни (ОИКЖ), уровень систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), общую мощность спектра (ТР), соотношение низко- и высокочастотной составляющей (LF/HF) и М-индексы стационарности вариабельности сердечного ритма до, в острой фармакологической пробе с амлодипином и на этапах терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия.

УДК 618.14-002-08:615.849  
СОСТОЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ УМЕРЕННУЮ, БОЛЬШУЮ И МАССИВНУЮ ВНУТРИБРЮШНУЮ КРОВОПОТЕРЮ ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБОВ ВОСПОЛНЕНИЯ ДЕФИЦИТА ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ

И. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Р. С. Вастьянов

В статье представлены данные анализа эффективности лечебных мероприятий у 24 пациенток, лапароскопически оперированных по поводу острой гинекологической патологии, осложненной внутрибрюшным кровотечением объемом более 500 мл. Дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК) восполнялся реинфузией аутокрови, введением компонентов донорской крови и кровезамещающих растворов. Показано, что реинфузия аутокрови при острой внутрибрюшной кровопотере — наиболее физиологический метод восполнения дефицита ОЦК.

**Ключевые слова:** гемоперитонеум, внематочная беременность, апоплексия яичника, компенсаторно-адаптационные механизмы, вариабельность сердечного ритма, аутогемореинфузия.

УДК 612.2-053.2:6/5.212.3  
АНТИПИРЕТИКИ В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Н. Л. Аряев, А. А. Старикова

В статье изложены современные принципы дифференцированной антипиретической терапии в зависимости от причины лихорадки. Освещены побочные реакции наиболее часто применяемых антипиретиков. Выявлена хорошая переносимость, безопасность и эффективность парацетамола.

**Ключевые слова:** лихорадка, антипиретики, дети, парацетамол.

УДК 616.248-085:616-036.8-002.6  
ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗНЫХ УСЛОВИЙ ЕГО ОРГАНИЗАЦИИ

С. Г. Дониц

Лечение обострения бронхиальной астмы (БА) в условиях лечебно-реабилитационного центра (ЛРЦ), где соблюдались все существующие нормативные требования и осуществлялись специальные организационные мероприятия, приводит к выраженному улучшению клинического состояния больных на 10-й день, к формированию и поддержанию их стойкого благополучного клинического состояния в течение года в сравнении с пациентами, которые лечились в других медицинских учреждениях. Лечение в ЛРЦ существенно повышает приверженность больных к лекарственному лечению и уменьшает почти втрое количество курящих пациентов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, организация лечения, исход.

УДК 617.54-089:621.397.6+616.25-089:621.397.6  
ВОЗМОЖНОСТИ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И ПЛЕВРЫ

В. В. Байдан, В. А. Мартынюк, П. П. Шипулин, В. И. Байдан, В. Е. Севергин, О. Н. Козьяр, С. Д. Поляк, В. В. Шевченко, А. А. Кирилук

В статье приведены современные методы лечения заболеваний грудной клетки с применением видеоторакоскопической техники у 2064 больных. Описана методика проведения различных видеоторакоскопических вмешательств под местным и общим обезболиванием. Особое внимание уделено таким вмешательствам в зависимости от вида патологии, а также особенностям их анестезиологического обеспечения. Показано преимущество эндоскопических операций перед традиционными открытыми на органах грудной клетки. Летальность после эндоскопических операций составила 0,05 %.

**Ключевые слова:** видеоторакоскопические операции, спонтанный пневмоторакс, экссудативный плеврит, диссеминированные процессы легких, эмпиема плевры, травма грудной клетки.

УДК 616.288-002.72  
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОТОМИКОЗОМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАСТВОРА ОКТЕНИСЕПТА

Ф. Д. Евчев, В. В. Гаевский

Авторы изучили патогенную флору при хронических наружных отитах, проанализировали эффективность использования различных лекарственных средств. В качестве лечебного препарата использовали раствор октенисепта в разведении 1:4. Наблюдения в течение двух лет показали, что у 100 % больных с грибковым поражением и у 82 % больных со смешанной флорой наступило выздоровление.

**Ключевые слова:** отомикозы, лечение.

УДК 616.24-053.31:616.15  
СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В УСЛОВИЯХ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЛЕГКИХ

Л. А. Безруков, Ю. Б. Ященко, А. Г. Буряк

В клиническом исследовании 52 новорожденных с острым повреждением легких проведено изучение активности нейтрофильных гранулоцитов крови и состояние перекисного окисления белков в конденсате выдыхаемого воздуха. Выявлены активация нейтрофилов крови, а также накопление продуктов окислительной модификации белков у новорожденных при остром повреждении легких.

**Ключевые слова:** острое повреждение легких, перекисное окисление белков, нейтрофильные гранулоциты крови, новорожденные.

УДК 616-097:616.348-002:616.345/577.486  
ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ

С. Ю. Егорова, В. Е. Кудрявцева, Л. В. Тропко

Исследованы показатели клеточного иммунитета периферической крови у 41 больного неспецифическим язвенным колитом. Установлены достоверные отличия параметров Т-звена иммунитета в зависимости от степени дисбиотических нарушений.

**Ключевые слова:** иммунитет, дисбиоз, неспецифический язвенный колит.



UDC 618.14-002-08:615.849

REGULATORY SYSTEMS ACTIVITY OF THE PATIENTS AFTER MODERATE, BIG AND MASSIVE GENITAL INTRAPERITONEAL BLEEDING DEPENDENCE UPON THE METHOD OF CIRCULATING BLOOD VOLUME RESTITUTION

I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko, R. S. Vastyanov

Article deals with the estimation of efficacy of intra- and postoperative treatment of 24 patients who were operated laparoscopically because of the intraperitoneal bleedings volume more than 500 ml. Circulating blood volume (CBV) in these patients was restituted by blood autohaemoreinfusion, donors' blood and blood-substituting compounds injection. Red blood cells and hemoglobin content together with heart rate variability (HRV) indexes were taken as the markers of the patients' organism functional condition and rehabilitation efficacy estimation. Autohaemoreinfusion during acute intraperitoneal bleeding was shown to be the most physiologic method of the CBV restitution.

**Key words:** haemoperitoneum, extrauterine pregnancy, ovarian apoplexy, compensatory-adaptative mechanisms, heart rate variability, autohaemoreinfusion.

UDC 616.12-008.331.1:616-085]-053.9

LONG LASTING EFFECTS OF AMLODIPINE THERAPY AND ITS COMBINATION WITH HYDROCHLOROTHIAZID, PERINDOPRIL AND CARVEDILOL IN ELDERLY PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION AT OUT-PATIENT PHASE

L. V. Anufrieva, N. I. Yabluchansky

Long lasting (up to 6 month) effects of amlodipine therapy and its combination with hydrochlorothiazid (H), an perindopril (P) and carvedilol (C) were investigated in 108 patients with arterial hypertension I-III stage at out-patient phase. They evaluated the general quality of life index (QL), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), total power (TP) and the ratio of low and high frequency (LF/HF) and M-indices of stationary variability of heart rhythm before, in an acute pharmacological test and at therapy stages.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive therapy.

UDC 616.248-085:616-036.8-002.6

OUTCOMES OF BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT IN DEPENDENCE ON DIFFERENT CONDITIONS OF ITS ORGANIZATION

S. G. Donich

Treatment of bronchial asthma (BA) exacerbation in conditions of the medical-rehabilitation center (MRC) where all existing normative requirements were kept and special organizing actions were carried out, leads to more expressed improvement of patients clinical state on the 10-th day and to formation and maintenance of their stable favourable clinical state within a year in comparison with patients who were treated in other medical institutions. Treatment in MRC essentially increases patients adherence to medicinal treatment and almost 3 times reduces the amount of smoking patients.

**Key words:** bronchial asthma, organization of treatment, an outcome.

UDC 612.2-053.2:6/5.212.3

USAGE OF ANTIPIRETTICS IN RESPIRATORY DISEASES TREATMENT IN CHILDREN

N. L. Aryayev, A. A. Starikova

The article presents modern principles of differentiated antipyretic therapy depending on the reason of fever. Side-effects of most often applied antipyretics are highlighted. Good tolerance, safety and efficiency of paracetamol is revealed.

**Key words:** fever, antipyretics, children, paracetamol.

UDC 616.288-002.72

ESTIMATION OF OTOMYCOSIS TREATMENT EFFICIENCY AT APPLICATION OF OKTENISEPT SOLUTION

F. D. Yevchev, V. V. Gaevsky

Authors studied a pathogenic flora at chronic external otitis, analysed efficiency of different medications. Octenisept solution was used as medical preparation in dilution of 1:4. Two-year supervisions proved that 100% of patients with mycotic lesions and 82% patients with mixed flora recovered.

**Key words:** otomycosis, treatment.

UDC 617.54-089:621.397.6+616.25-089:621.397.6

POSSIBILITIES OF VIDEOTHORACOSCOPIC OPERATIONS IN MEDICAL TREATMENT OF DISEASES OF ORGANS OF THORAX AND PLEURA

V. V. Baydan, V. A. Martynyuk, P. P. Shypulin, V. I. Baydan, V. Ye. Severgin, O. M. Kozyar, S. D. Polyak, V. V. Shevchenko, O. O. Kyrylyuk

The article presents the modern methods of operative medical treatment of diseases of the thorax with the usage of videothoracoscopic technique in 2,064 patients. The method of performing different videothoracoscopic interferences both under the local and general anaesthesia is described in details. The special attention is paid to such interferences depending on the type of pathology, and also features of their anaesthetic providing. Advantages of endoscopic operations over the traditional open operations on the thoracic organs are indicated. Lethality after endoscopic operations made up 0.05%.

**Key words:** videothoracoscopic operations, spontaneous pneumothorax, exudative pleuritis, disseminated processes of the lungs, pyothorax, trauma of the chest.

UDC 616-097:616.348-002:616.345/577.486

THE IMMUNOREACTIVITY IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AND CHANGES OF INTESTINAL MICROFLORA

S. Yu. Yegorova, V. Ye. Kudryavtseva, L. V. Tropko

Immunological examination of 41 patients with ulcerative colitis has been carried out. The connection between degree of intestinal disbiosis and disorders of cellular immunity was established.

**Key word:** immunity, disbiosis, ulcerative colitis.

UDC 616.24-053.31:616.15

THE STATE OF OXIDIZING PROTEIN MODIFICATION UNDER CONDITIONS OF NEUTROPHILIC ACTIVATION IN NEWBORNS WITH ACUTE PULMONARY DISORDERS

L. O. Bezrukov, Yu. B. Yashchenko, O. G. Buriak

52 newborns with acute pulmonary disorders were clinically examined concerning activity of neutrophilic blood granulocytes and the state of protein peroxide oxidation in the expiratory air condensate. The activation of blood neutrophils as well as accumulation of the products of oxidizing protein modification in newborns with acute pulmonary disorders were found.

**Key words:** acute pulmonary disorders, protein peroxide oxidation, neutrophilic granulocytes of blood, newborns.



УДК 616.441-008.61-053.1.-08  
ЧАСТОТА ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА В ЗАПАДНЫХ ОБЛАСТЯХ УКРАИНЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МАССОВОГО СКРИННГА НОВОРОЖДЕННЫХ

З. В. Осадчук, О. З. Гнатейко, Г. Р. Аюлян, Н. И. Кицера  
Авторы проанализировали результаты работы скрининг-программы в пяти областях Западной Украины за 2006–2007 гг. С помощью диагностированных случаев врожденного гипотиреоза удалось определить частоту этого заболевания в Западном регионе Украины.

**Ключевые слова:** дети, врожденный гипотиреоз, массовый скрининг, щитовидная железа.

УДК 616.12-008.331.1:616.12-005.4]-085.22:577.1  
ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ РАМИПРИЛА И ЛОЗАРТАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ПРОТЕОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

Д. В. Шорикова, Е. И. Шориков

Исследовано влияние рамиприла и лозартана на показатели лизиса азоальбумина, азоказеина и азокола плазмы крови через 12 нед терапии у больных гипертонической болезнью II стадии. Установлено, что при назначении рамиприла наблюдается достоверное уменьшение средних показателей лизиса азоальбумина и азоказеина, в отличие от лозартана.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, протеолиз, рамиприл, лозартан.

УДК 616.233-002-036.65-008.9-053.2-085  
НАРУШЕНИЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХИТОМ

Е. В. Рузанова

Изучены особенности кальций-фосфорного метаболизма у детей с рецидивирующим бронхитом. Биохимическими и инструментальными методами исследования сыворотки крови и мочи у 2/3 пациентов были выявлены нарушения кальций-фосфорного метаболизма. При проведении лазерно-корреляционной спектроскопии сыворотки крови и мочи обнаружены преимущественно гидролитические сдвиги в ЛК-спектрах, а именно дистрофически-подобные сдвиги в ЛК-спектрах, что также свидетельствует о дисрегуляции обмена кальция в организме детей с рецидивирующим бронхитом. Проведена терапия препаратом кальция и препаратом природного происхождения спиролина. Получены положительные результаты, что делает применение данной схемы лечения целесообразным.

**Ключевые слова:** дети, рецидивирующий бронхит, кальций-фосфорный метаболизм, лазерно-корреляционная спектроскопия, ультразвуковая денситометрия, спиролина, препарат кальция.

УДК 616-002.72-071/.074  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЗМА ПО ДАННЫМ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГКБ № 9 им. проф. А. И. МИНАКОВА

Е. А. Якименко, Л. В. Закатова, В. В. Тбилели, Н. Н. Антипова, А. А. Серебрякова, Н. С. Тихончук

Проведен анализ 101 истории болезни больных ревматизмом. Изучена поло-возрастная характеристика больных, продолжительность заболевания, степень активности, структура клапанных пороков, виды и сроки их хирургической коррекции, процент инвалидизации. Отмечено увеличение удельного веса хирургической коррекции ревматических пороков, улучшение качества и продолжительности жизни больных.

**Ключевые слова:** ревматизм, ревматические пороки, хирургическая коррекция.

УДК 616.33/.34:616.379-008.64-085.275  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ГАСТРОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА СОПУТСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

О. С. Хухлина, Ж. А. Нечипай, О. С. Воевидка

Статья посвящена исследованию слизистой оболочки желудка у больных с диабетической гастропатией.

В результате обследования 120 больных с диабетической гастропатией обнаружены изменения слизистой оболочки желудка. У больных сахарным диабетом типа 1 наблюдались признаки хронического неатрофического гастрита с гастродуоденальными эрозиями, у больных сахарным диабетом типа 2 — хронический атрофический гастрит.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гастропатия, неатрофический гастрит, атрофический гастрит.

УДК 14.00.27  
МЕТОДИКА ТОРАКОАБСЦЕССОСТОМИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ АБСЦЕССОМ ЛЕГКОГО

И. В. Кошарный

Продемонстрирован опыт применения торакоабсцессостомии в комплексном лечении больных острым абсцессом легкого. Описана тактика ведения данных больных в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** абсцесс легкого, торакоабсцессостомия, полость распада, торакомиопластика.

УДК 616.329-002.2:616.33-008.17-07  
ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНОГО ЭЗОФАГО-рН-МОНИТОРИНГА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

М. А. Шаламай

Представлены показатели суточного рН-мониторинга пищевода, эндоскопическое исследование нижнего отдела пищевода, особенности основных клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей старшего возраста. Показано изменение основных показателей рН-метрии пищевода при назначении препарата «Мотилиум» и зависимость выраженности эзофагита от экспозиции кислоты в пищеводе. Многочасовой внутрипищеводный рН-мониторинг позволяет объективно доказать связь клинических симптомов, эндоскопических изменений и проводимого лечения.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рН-метрия, дети.

УДК 614.27  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНЫМИ УЧРЕЖДЕНИЯМИ

И. Н. Кириченко, А. И. Сивко

Проведено сравнение результатов расчета значений величины, называемой скоростью движения, скоростью реализации либо константой скорости движения препаратов, полученных при использовании двух видов расчетной формулы, в зависимости от величины остатка лекарственного препарата на момент начала его продажи аптекой.

Показано, что наиболее верным и обоснованным является использование для ее названия понятия — показатель скорости движения препарата, а использование величины среднемесячной скорости реализации препарата, измеряемой числом упаковок препарата, проданных аптекой в течение месяца, позволяет производить расчеты максимального остатка лекарственного препарата в аптеке (без риска его списания) при условии поставок препарата в расчетный период либо при их отсутствии.

**Ключевые слова:** скорость движения препарата, показатель скорости, скорость реализации препарата.



UDC 616.12-008.331.1:616.12-005.4]-085.22:577.1

THE PECULIARITIES OF RAMIPRIL AND LOZARTAN EFFECTS ON THE INDICES OF SYSTEM PROTEOLYSIS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF THE II STAGE

D. V. Shorikova, Ye. I. Shorikov

The Ramipril and Lozartan influence on the indices of lysis of azaalbumin, azokazein and azokol of blood plasma was studied during 12 weeks therapy of patients suffering from arterial hypertension at the II stage. It is established that there was the reliable diminishing of mean quantity of indeces of lysis of azaalbumin and azokazein during the administration of ramipril in contrast to Lozartan.

**Key words:** arterial hypertension, proteolysis, ramipril, lozartan.

UDC 616.441-008.61-053.1-08

THE FREQUENCY OF CONGENITAL HYPOTHYREOSIS IN WEST UKRAINIAN REGIONS ACCORDING TO NEWBORNS SCREENING-PROGRAM

Z. V. Osadchuk, O. Z. Gnateyko, G. R. Akopyan, N. I. Kitsera

The authors have analysed the results of newborns screening-program for 2006–2007 years in the five West Ukrainian regions. According to diagnostic cases of congenital hypothyreosis, the disease prevalence in this region of Ukraine was revealed.

**Key words:** children, congenital hypothyreosis, mass screening, thyroid gland.

UDC 616-002.72-071/.074

PECULIARITIES OF RHEUMATISM COURSE ACCORDING TO RHEUMATOLOGICAL DEPARTMENT OF MUNICIPAL HOSPITAL N 9 NAMED AFTER PROF. O. I. MINAKOV

O. O. Yakymenko, L. V. Zakatova, V. V. Tbileli, N. M. Antipova, A. A. Serebryakova, N. S. Tykhonchuk

The analysis of 101 case reports of rheumatism is carried out. The sex-age characteristic of patients, duration of disease, a degree of activity, structure of valve defects, kinds and terms of their surgical correction, percent of invalidisation are studied. The increasing in relative density of surgical correction of rheumatic defects, improvement of patients' life quality and duration of their life are noted.

**Key words:** rheumatism, rheumatic valve defects, surgical correction.

UDC 616.233-002-036.65-008.9-053.2-085

VIOLATION OF CALCIUM-PHOSPHORIC METABOLISM AND ITS CORRECTION AT CHILDREN WITH A RECURRENT BRONCHITIS

Ye. V. Ruzanova

Children's calcium-phosphoric metabolism features with a recurrent bronchitis has been studied. Biochemical and instrumental methods of research of blood serum and urine revealed violations of calcium-phosphoric metabolism in 2/3 patients. During conducting laser-correlation spectroscopy of blood serum and urine mainly hydrolysis changes in LK-spectrums are discovered, namely dystrophic-like changes in LC-spectrums, which is evidence of calcium exchange disregulation in an organism of children with a recurrent bronchitis. Therapy with preparation of calcium and preparation of natural origin spirulina has been conducted. Positive results have been got, which means that the above-mentioned scheme of treatment is correct.

**Key words:** children, recurrent bronchitis, calcium-phosphoric metabolism, laser-correlation spectroscopy, ultrasonic densitometry, spirulina, preparation of calcium.

UDC 14.00.27

THE METHOD OF THORACOABSCCESSOSTOMY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE LUNG ABSCESS

I. V. Koshanyy

The experience of using thoracoabscsessostomy in complex treatment of patients with acute lung abscess is shown. The lactic of cure this group of patients in postoperative period is described.

**Key words:** lung abscess, thoracoabscsessostomy, cavity of disintegration, thoracomyoplasty.

UDC 616.33/34:616.379-008.64-085.275

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH ACCORDING TO THE CONCOMITANT TYPE OF DIABETES MELLITUS

O. S. Khukhlina, Zh. A. Nechipay, O. S. Voevidka

The article is dedicated to examination of the mucous membrane of the stomach in 120 patients suffering from diabetic gastropathy.

The changes of the mucous membrane of the stomach were detected in 120 patients suffering from diabetic gastropathy. The patients suffering from diabetes mellitus type 1 had the signs of chronic non-atrophic gastritis with gastroduodenal erosions; the patients suffering from diabetes mellitus type 2 had chronic atrophic gastritis.

**Key words:** diabetes mellitus type 1 and 2, diabetic gastropathy, chronic non-atrophic gastritis, atrophic gastritis.

UDC 614.27

HOW TO DETERMINE THE OPTIMUM RATE OF FARMACY DRUG SUPPLY

I. M. Kyrychenko, G. I. Sivko

Comparison of the results of a metric relating to the rate of sale of a drug that maintains constant sale verses overstocking that leads to the discarding of expired drugs on the basis of constant sale. Two methods were used to determine the rate of sale. One is based on the residual drug at some time period and the other is determined by the actual rate of the sale of the drug (RS). We determine that the most effective method to determine the amount of the drug supply that ensures a constant sale of the drug while avoiding the loss of money due to overstocking issues based on the RS method described above. It is shown that the mean value for the rate of sale of the drug determined by the depletion of the drug containers allows to find the best value of drug storage to maintain the effective sales rate.

**Key words:** the rate of sale of a drug, effective sales rate, drug supply.

UDC 616.329-002.2:616.33-008.17-07

THE ROLE OF TWENTY-FOUR HOURS INTRAESOPHAGEAL PH-MONITORING IN DIAGNOSIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND ASSESSMENT OF DRUG EFFECTIVENESS IN CHILDREN

M. O. Shalamay

The article presents the results of comparing the data on the twenty-four hours intraesophageal pH-monitoring, the esophagus investigation and the expressiveness of gastroesophageal reflux disease clinical manifestations. It has been shown that both the esophagitis presence and symptomatics severity depend upon the time of acid exposure in the esophagus. The multihour intraesophageal pH-monitoring allows to objectively prove the connection of clinical symptoms and endoscopic changes with pathologic gastroesophageal reflux.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, pH-monitoring, children.



УДК 613.11:612.6+614.87  
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ  
ОРГАНИЗМА В СОВРЕМЕННЫХ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕС-  
КИХ УСЛОВИЯХ ЮГА УКРАИНЫ

Л. И. Засыпка, Е. В. Козишкурт

Цель исследования — оценка влияния неблагоприятных условий проживания на состояние адаптационных резервов организма. Установлено, что при хроническом воздействии малых доз радона и токсических компонентов минерального остатка питьевой воды возникают дисбиотические изменения в составе микробиоценозов кожи и кишечника, сопровождающиеся явлениями умеренного иммунодефицита.

**Ключевые слова:** адаптационные резервы, микробиоценозы кожи и кишечника, радон, питьевая вода.

UDC 613.11:612.6+614.87  
THE EVALUATION OF THE ADAPTIVE CAPABILITIES OF THE  
ORGANISM IN THE MODERN SOCIAL-HYGIENIC CONDITIONS OF  
THE SOUTH UKRAINE

L. G. Zasyпка, O. V. Kozishkurt

This study was aimed to assess the influence of unfavorable conditions of living on the state of adaptative reserves of the organism. There was established that the chronic action of the low doses of radon and toxic components of the mineral residuum of drinking water causes the dysbiotic changes in the microbiocenosis of the skin and intestine which are followed with the manifestations of the moderate immunodeficiency.

**Key words:** adaptative reserves, microbiocenoses of the skin and intestine, radon, drinking water.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Повновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

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 підрахунком 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 (шири-



на полі: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;
- л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули 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 сут-**

**тєво 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 кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word 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

Одеській обласній клінічній 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**