ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (101) 2007

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський державний медичний університет

Головний редактор

Академік АМН України,
лауреат Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, Г. Ю. Венгер, С. О. Гешелін, А. І. Гоженко, М. Я. Головенко, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн *(заступник головного редактора)*, О. О. Мардашко, М. М. Надворний, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова *(відповідальний секретар)*, Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, П. М. Чуєв, О. А. Шандра, О. О. Якименко

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), К. Д. Бабов (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччина), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), С. Б. Середенін (Москва), Л. Сігал (Ізраїль), О. В. Стефанов (Київ), С. Трахтенберг (США), М. Цегельський (США)

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (101) 2007

Науково-практичний журнал

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
Р. О. Рудченко
О. А. Шамшуріна

Фото на обкладинці —
В. М. Попов
На фото:
Одеський порт

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Підписано до друку 27.04.2007.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 16,0.
Тираж 400. Зам. 984.

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

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Теорія та експеримент

ДИНАМІКА ВІДНОВЛЕННЯ СТІНКИ ТОНКОЇ КИШКИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ СПАЙКОВОЇ ХВОРОБИ
В. Є. Вансович, В. О. Ульянов 4

МОРФОЛОГІЯ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПРИ ДІЇ ФІТОЗАСОБІВ НА МОДЕЛІ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОГО ДІАБЕТУ І ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ
Т. П. Гарник, О. С. Ступіна, І. В. Білоусова 6

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ЕКСТРАКЦІЇ З БІОЛОГІЧНИХ СЕРЕДОВИЩ І ВИВЧЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ В ОРГАНІЗМІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПОХІДНИХ ТІОБАРБІТУРОВОЇ КИСЛОТИ
Н. Л. Карпинчик, О. В. Жук 12

СТАН ПРОТИВІРУСНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ В УМОВАХ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ СУЧАСНИМИ АНКСІОЛІТИКАМИ БЕНЗДІАЗЕПІНОВОГО РЯДУ
О. В. Кучеренко, Я. В. Рожковський 16

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТАТИСТИЧНИХ ДАНИХ АВТОПСІЙ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ В ОДЕСІ Й ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА ДАНИМИ ОДЕСЬКОГО ОБЛАСНОГО ПАТОЛОГО-АНАТОМІЧНОГО БЮРО
М. В. Литвиненко 19

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАЄМОДІЇ *МЕЗО*-ФЕНІЛЗАМІЩЕНИХ ТЕТРАПІРОЛІВ З ЕУКАРІОТИЧНИМИ КЛІТИНАМИ
М. Ю. Русакова, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін, В. О. Іваниця, З. І. Жиліна, Ю. В. Ішков, С. В. Водзінський 21

ИММУНОМОРФОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ИММУНОГЕНЕЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ
О. В. Сивоконюк 24

ВПЛИВ ЕНАПУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТКАНИН ЛЕГЕНЬ І МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОДИНАМІЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ
Т. І. Тюпка, А. І. Березнякова 28

Одеса
Одеський медуніверситет
2007

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ БУРКУНУ НА ВМІСТ ВОДО- І ЖИРОРОЗЧИННИХ АНТИОКСИДАНТІВ І АКТИВНІСТЬ КАТАЛАЗИ У КРОЛІВ РІЗНОГО ВІКУ
Г. С. Фесюнова, С. Г. Коломійчук 31

ГІДРОФІЛЬНИЙ ЕКСТРАКТ СОЇ У ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ БІЛКОВОГО ОБМІНУ НА МОДЕЛІ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ
О. М. Шаталова, Л. М. Малоштан 35

Клінічна практика

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ЯК МАРКЕРА ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ
І. Ю. Авраменко 38

ВПЛИВ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІНСУЛІНУ І С-ПЕПТИДУ В КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ДОКЛІНІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГЛІКЕМІЇ
О. Г. Андрєєва 41

РОЛЬ ВІКОВОГО ФАКТОРА В СПРЯМОВАНОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ЖІНОК З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ
О. А. Гончарова 44

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТОВЩИНИ ІНТИМИ-МЕДІЇ СОННИХ І СТЕГНОВИХ АРТЕРІЙ З ТОВЩИНОЮ СТІНОК ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ
Є. В. Дановська, С. В. Бояршин, М. І. Яблучанський, О. В. Ігнаткіна 46

АНАЛІЗ МІНЛИВОСТІ ПРОМОТОРНИХ ДІЛЯНОК ГЕНІВ *ERα, ERβ, PR, CX26* У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ
В. П. Доменюк, К. В. Літовкін, В. В. Бубнов, Т. Г. Вербицька, С. В. Бондар 49

ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ І УСКЛАДНЕНИЙ ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ
В. М. Запорожан, В. І. Лінніков 52

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ ДАКРИОЦИСТИТЕ
В. Б. Лищенко, Г. Е. Венгер 55

ХАГЕМАН-ЗАЛЕЖНИЙ ФІБРИНОЛІЗ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ. ЕФЕКТ ЛІКУВАННЯ
Л. П. Сидорчук 58

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМ У ПАЦІЄНТОК ІЗ РІЗНИМИ ВИДАМИ ПУХЛИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ
В. Г. Дубініна 62

Новітні методи і технології

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ЛАЗЕРНО-КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ ДЛЯ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ПРОТЕЗУВАННЯ У ПСИХОГЕННО УСКЛАДНЕНИХ ГРУП ХВОРИХ
В. Г. Шутурмінський 67

Спостереження практичного лікаря

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ПЕРШОКЛАСНИКІВ КРИВОГО РОГУ ПРИ РІЗНИХ УМОВАХ НАВЧАННЯ
С. А. Риженко, А. П. Афонін, А. Ю. Лисий, К. П. Вайнер, І. М. Конельська, В. Г. Капшук, І. І. Грузін, О. Я. Мєліков, С. О. Бєрднікова, Т. Л. Дмитриченко, Т. В. Войніч, Л. І. Букач, А. А. Баутіна, А. Є. Лік, О. В. Бойко 71

Екологія

ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ В ОРГАНІЗМІ ДІТЕЙ В УМОВАХ ДІЇ РІЗНИХ ФАКТОРІВ ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ
С. О. Печеник, Н. С. Лук'яненко, Г. Р. Акопян, Н. Р. Косцик, Н. В. Віштак 76

Огляди

СУЧАСНІ МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРОГРЕСУЮЧОЇ КОРОТКОЗОРОСТІ ТА ЇХ ЕФЕКТИВНІСТЬ
С. М. Єпішева 81

Реферати

85

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 9 від 19.04. 2007 р.

До відома авторів! Постановами Президії ВАК України від 9 червня 1999 р. № 1–05/7 та 8 червня 2005 р. № 2–05/5 «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини і біології.

© Одеський медичний журнал, 2007

УДК 616-007.274-089:612-092.9

В. Є. Вансович, В. О. Ульянов

ДИНАМІКА ВІДНОВЛЕННЯ СТІНКИ ТОНКОЇ КИШКИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ СПАЙКОВОЇ ХВОРОБИ

Одеський державний медичний університет

Розвиток спайкової хвороби супроводжується не тільки ушкодженням безпосередньо листків парієтальної та вісцеральної очеревини, а й інших шарів стінки кишечнику. Спайки в черевній порожнині можуть спричинювати не лише механічний тиск на стінку кишки, а й порушення кровопостачання [1], нейрогуморальної регуляції [2]. За таких умов у ділянках кишечнику, залучених до спайкового процесу, можуть виникати функціональні розлади, які будуть сприяти спайкоутворенню. Наприклад, зрушення в іннервації м'язової оболонки можуть супроводжуватися пригніченням моторики кишечнику, що є однією з патогенетичних ланок виникнення та прогресування внутрішньочеревних зрощень [3].

З урахуванням можливості розробки шляхів профілактики спайкової хвороби важливим є з'ясування стану стінки тонкої кишки в динаміці спайкоутворення, зіставлення морфологічної перебудови стінки кишечнику з відомими періодами формування спайки як сполучнотканинного утворення. Простежити цю залежність у клінічних умовах дуже складно, щодо експериментальних умов, то нами не знайдено таких даних у літературі.

Виходячи з вищенаведеного, **метою** нашої роботи було з'ясування динаміки відновлення стінки тонкої кишки при експериментальному відтворенні спайкової хвороби.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 30 самцях щурів популяції Вістар віком 3 міс. Після загального знеболювання каліпсолом із розрахунку 10 мг на 1 кг маси виконували серединну лапаротомію, десерозували ділянку сліпої кишки розміром 1,0 × 0,5 см і ділянку клубової кишки такою ж площею на відстані 1 см від місця переходу клубової кишки у сліпу. Висікали ділянку парієтальної очеревини розміром 1,0 × 0,5 см навпроти десерозованої ділянки сліпої кишки [4]. Після ретельного контролю гемостазу черевну порожнину ушивали пошарово вузловими швами. Через 21 добу після проведеної операції під загальним знеболюванням розтинали черевну порожнину раніше прооперованих щурів і оцінювали внутрішньочеревну адгезію макроскопічно. Брали зразки тканин стінки кишечнику в зоні, ураженій спайковим процесом, і за її межами, після чого тварин виводили з експерименту. Матеріал заливали у парафін, готували зрізи, які забарвлювали гематоксилін-еозином і за ван Гізоном [5], після чого досліджували методом світлової мікроскопії.

Дослідження проведені з додержанням науково-практичних рекомендацій із утримання лабораторних тварин і роботи з ними [6] та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей».

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що на третю добу післяопераційного періоду в дослідних тварин у десерозованих ділянках тонкої кишки, за виключенням видаленої серозної оболонки, вдавалося диференціювати всі шари, а саме слизову оболонку, підслизову основу, м'язову оболонку. Дефект серозної оболонки був заповнений нашаруваннями фібрину. М'язова оболонка приблизно на дві третини була дифузно інфільтрована лейкоцитами, контури клітин м'язового шару нечіткі. Власна пластинка слизової оболонки характеризувалася різким розширенням і повнокров'ям капілярів. Підслизова основа розширена, набрякла, дифузно інфільтрована кругло-

клітинними інфільтратами. Судини підслизової основи розширені, повнокровні; виявлена периваскулярна лейкоцитарна інфільтрація тканин. Суттєвих зрушень епітеліального шару слизової оболонки не виявлено. При цьому значних змін у кількості та розташуванні колагенових волокон у стінці ділянки тонкої кишки, залученої до спайкового процесу, виявлено не було.

На 7-му добу післяопераційного періоду в зоні ушкодження тонкої кишки зберігався дефект, який був практично повністю очищений від некротичних мас. Дно дефекту виповнене шаром грануляційної тканини. З боку слизової оболонки кишки виявлене незначне її стоншення, зменшення інтенсивності секрету в клітинах, які вистеляють крипти. Об'єм власної пластинки слизової оболонки не відрізняється від такого на третю добу післяопераційного періоду; зберігається повнокров'я капілярів; виявлена периваскулярна інфільтрація тканин. Повнокров'я та дифузна інфільтрація підслизової основи і м'язової оболонки стінки кишки зберігаються в такому ж об'ємі, як і на третю добу післяопераційного періоду.

На 14-ту добу післяопераційного періоду виявлена повна мезотелізація ділянки десерозованої стінки тонкої кишки, дефект стінки заміщений сполучною тканиною, в якій знаходяться переважно колагенові волокна, оточені основною речовиною. Зменшувалася лейкоцитарна інфільтрація м'язової, підслизової оболонки, власної пластинки слизової оболонки. Епітеліальний шар слизової оболонки не відрізнявся від такого в інтактних щурів.

Нарешті, на 21-шу добу експерименту набряк, лейкоцитарна інфільтрація всіх шарів стінки тонкої кишки зникли. Дефект серозної та м'язової оболонок стінки кишки виповнений грубоволокнистою сполучною тканиною, в якій колагенові волокна розташовані в основній речовині, клітинних елементів сполучної тканини мало. При морфологічному дослідженні спайок виявлена їх васкуляризація. Ділянки ушкодженої стінки кишечнику та парієтальної очеревини вистелені мезотелієм (рисунок).

Виявлені нами морфологічні зміни в стінці тонкої кишки в післяопераційному періоді можуть бути зіставлювані з періодами формування спайки як сполучнотканинного утворення. Згідно з ними [4], упродовж 1-ї доби відбувається випадіння фібрину, з 2-ї до 7-ї — очищення від детриту. Паралельно з цим, з 4-ї до 14-ї доби розпочинається утворення сполучної тканини на місці ушкодження, відбувається епітелізація дефекту. Нарешті, з 10–14-ї до 21-ї доби завершується формування спайок і загоєння нанесеної рани, про це свідчать васкуляризація та епітелізація спайок. У нашому експерименті макроскопічно та мікроскопічно ми спостерігали наведені періоди. Але, крім цього, були виявлені суттєві зрушення і в будові практично всіх шарів стінки травмованої кишки.

На особливу увагу заслуговують, зокрема, зміни епітеліального шару слизової оболонки. Якщо на 3-тю добу не виявлено суттєвих змін, то на 7-му спостерігалося зменшення функціональної активності залоз. На нашу думку, це пояснюється збереженням розладів кровообігу в стінці кишечнику. Насторожує те, що, хоча відбувається загоєння дефекту, особливо це стає помітним на 14-ту добу післяопераційного періоду, як мінімум, протягом семи діб зберігаються чи прогресують ушкодження стінки тонкої кишки. Отже, створюються потенційні умови для виникнення чи збереження функціональних розладів кишечнику, наприклад його моторики, зі створенням умов для прогресування спайкоутворення. Не виключено, що реалізуючим фактором може бути ускладнений перебіг післяопераційного періоду, можливо, має значення вихідний стан хворого. Отже, дослідження динаміки відновлення стінки кишечнику й очеревини можуть наблизити до розуміння механізмів, які призводять до виникнення надмірного спайкоутворення.

Висновки

Динаміка відновлення стінки тонкої кишки після експеримен-

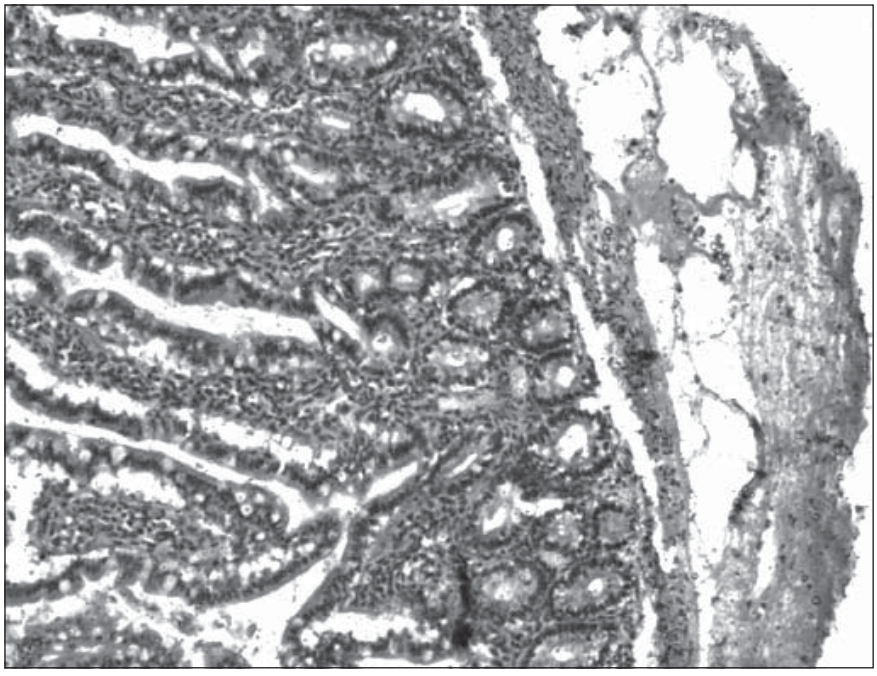


Рисунок. Зрощення стінки кишечнику зі спайкою. Забарвлення гематоксилін-еозином. × 200

тального відтворення спайкової хвороби збігається з формуванням спайки як сполучнотканинного утворення. Десерозування кишечнику призводить до морфофункціональних зрушень усіх шарів його стінки.

Перспективи подальших досліджень: необхідно з'ясувати в експериментальних умовах значення вихідного стану організму перед моделюванням спайкової хвороби для відновлення стінки тонкої кишки й очеревини в післяопераційному періоді, а також вираженість функціональних розладів, зокрема моторики, від ступеня морфологічних змін стінки кишечнику.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вансович В. Є.* Активність ацетилхолінестерази у хворих на спайкову хворобу очеревини // Вісн. Вінницького нац. мед. ун-ту. — 2004. — № 1/1. — С. 167-169.

2. *Покидько М. І., Феджага І. П.* Клінічні та експериментальні основи прогнозування спайкової хвороби очеревини // Шпит. хірургія. — 2001. — № 3. — С. 84-87.

3. *Пак В. Я., Бойко В. В.* Фактори виникнення ранньої післяопераційної непрохідності кишечнику // Клін. хірургія. — 2004. — № 11-12. — С. 80.

4. *Воробьев А. А., Бебуришвили А. Г.* Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. — Волгоград: Гос. учреждение «Издатель», 2001. — 240 с.

5. *Микроскопическая* техника / Под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.

6. *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.

УДК 616.36-002-099:611.36

Т. П. Гарник[1], О. С. Ступіна[2], І. В. Білоусова[1]

МОРФОЛОГІЯ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПРИ ДІЇ ФІТОЗАСОБІВ НА МОДЕЛІ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОГО ДІАБЕТУ І ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

[1]Медичний інститут Української асоціації народної медицини, Київ,
[2]Інститут геронтології АМН України, Київ

Цукровий діабет, метаболічний синдром, ожиріння є ланками одного ланцюга, що перебувають у центрі уваги сучасної медицини через загальну розповсюдженість цих взаємопов'язаних патологічних станів [8].

Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень ВООЗ (2003), майже 1,7 млрд мешканців планети мають надмірну масу тіла, а до 2025 р. прогнозується збільшення кількості осіб з ожирінням удвічі [3;15]. Поширеність метаболічного синдрому в загальній популяції, за різними науковими даними, становить від 10 до 25 % та близько 70–84 % — серед хворих на цукровий діабет II типу [1; 6; 13; 15; 18; 19].

В Україні відсутні статистичні дані щодо поширення метаболічного синдрому, проте, аналізуючи високу частоту виявлення цукрового діабету II типу та враховуючи тісний взаємозв'язок цих патологічних станів, можна зробити припущення про широку розповсюдженість даного синдромокомплексу.

Основою патогенезу цукрового діабету II типу та метаболічного синдрому є інсулінорезистентність — порушена біологічна відповідь периферичних тканин організму на вплив ендо- або екзогенного інсуліну [2].

Для інсулінорезистентності характерні типові ураження паренхіми печінки, а саме неалкогольна жирова дистрофія, проявами якої є неалкогольний стеатогепатоз або стеатогепатит [1; 13; 14]. Поширеність даного ускладнення становить 80–90 % у пацієнтів з діабетом II типу та 20 % — у хворих на ожиріння [14]. У свою чергу, стеатоз печінки поглиблює метаболічні порушення не тільки на рівні гепатоцитів, але й клітин інших органів і систем.

Широка розповсюдженість метаболічного синдрому, цукрового діабету II типу, ожиріння, що супроводжуються інсулінорезистентністю й ускладненнями з боку гепатобіліарної системи, зумовлює необхідність пошуку нових високоефективних стандартів лікування, що передбачають медикаментозні та немедикаментозні методи корекції метаболічних порушень. При виборі лікарських засобів необхідно враховувати їх метаболічні ефекти й органопротективну дію [9].

Питання щодо застосування лікарських засобів рослинного походження в комплексній терапії захворювань, обумовлених метаболічними порушеннями, є актуальними, особливо з позиції доказової медицини. Основне завдання для досягнення цієї мети — проведення низки досліджень на доклінічному та клінічному етапах.

Критеріями діагностики, ефективності та безпечності лікування служать результати морфологічних і гістохімічних досліджень.

Метою даної роботи було дослідження ефективності та безпечності застосування фітозасобів (квіток цмину піскового, кукурудзяних стовпчиків із приймочками, коренів цикорію, трави звіробою, квіток нагідок, трави материнки, коренів кульбаби, листя кропиви дводомної) на мо-

делі експериментальної інсулінорезистентності, ускладненої гострим гепатитом у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 30 білих щурах (самцях) лінії Вістар віком 18 міс із початковою масою 350–400 г, які утримувалися на стандартному раціоні віварію з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів» [12].

Експериментальні тварини були розподілені на п'ять груп. Контролем слугували інтактні щури — 1-ша група тварин.

Тваринам 2-ї групи протягом 13 діб підшкірно вводили дексаметазон (фірми KRKA) з розрахунку 0,125 мг на 1 кг маси тіла. Відомо, що надмірні дози глюкокортикоїдів можуть призводити до порушень секреторної функції панкреатичних β-клітин і розвитку інсулінорезистентності [12].

Тваринам 3-ї групи через 13 діб після введення дексаметазону одноразово вводили внутрішньочеревно олійний розчин (50%-й) тетрахлорметану з розрахунку 0,1 мл на 1 кг маси тіла щурів.

Тваринам 4-ї групи, починаючи з наступного дня після введення дексаметазону, щодня протягом 12 днів уводили у шлунок зондом настій лікарських рослин із розрахунку 900 мг сухої суміші трав на 1 кг маси тіла тварин. Настій готували щодня таким чином: 10 г збору трав заливали 100 мл дистильованої води, настоювали 12–14 год, потім 15 хв нагрівали на водяній бані, охолоджували, проціджували та вводили щурам.

Тваринам 5-ї групи також після введення впродовж 13 діб дексаметазону й одноразового введення тетрахлорметану внутрішньошлунково вводили водний екстракт рослин протягом 12 діб.

Тварин 1–5-ї груп одночасно декапітували під легким ефірним наркозом відповідно до «Методичних рекомендацій по виведенню тварин з експерименту».

Матеріалом для морфологічних досліджень слугували тканини печінки, нирок, підшлункової залози експериментальних тварин, проби яких відбирали з їхніх різних частин (під капсулою та глибоко в органі). Часточки органів фіксували в 10%-му водяному нейтральному розчині формаліну. Для виявлення глікогену застосовували фіксатор Шабадаша. Зневоднення та заливання в парафін проводили за загальноприйнятою методикою.

Гістологічні зрізи завтовшки 5–6 мкм готувалися на ротаційному мікротомі Мікрон-НМ-325 (Німеччина), забарвлювалися гематоксилін-еозином і реактивом Шиффа за Мак Манусом для визначення глікогену та нейтральних глікозаміногліканів. Виготовлені препарати вивчали та фотографували за допомогою світлового мікроскопа Docuval, Carl Zeiss (Jena) з відеонасадкою.

Результати дослідження та їх обговорення

У інтактних тварин 1-ї групи при малому збільшенні мікроскопа чітко визначається часточкова будова печінки, по периферії часточок у ніжних прошарках сполучної тканини розташовані нечисленні лімфоцити та міжчасточкові венозні й артеріальні судини і жовчна протока («тріада»). Центральні вени помірно повнокровні, від них у радіальному напрямку розходяться печінкові балки, між якими помітні капіляри. Клітини Купфера мають клиноподібні ядра, розташовані вздовж капілярів. Простору Діссе не помітно. При великому збільшенні чітко виявляються гепатоцити полігональної форми, які складаються попарно, формуючи печінкові балки. Цитоплазма більшості гепатоцитів світла, ядра розташовані центрально, містять ніжну базофільну сітчасту структуру хроматину; ядерця великі, добре помітні. Гепатоцити та їх ядра в різних часточках і балках мають однакові розміри й однакову інтенсивність забарвлення еозином. По периферії часточок трапляються гепатоцити зі щільнішою базофільною цитоплазмою. Глікоген виявляється в цитоплазмі гепатоцитів у всіх відділах часточки, має перинуклеарне або маргінальне розташування.

Структурною та функціональною одиницею нирки є нефрон, який у щурів 1-ї групи добре помітний. Спостерігаються клубочки округлої форми з помірно повнокровними капілярами, ендотелій яких чітко помітний, наявні соковиті ядра зі щільною сіткою хроматину. Просвіти капсул Боумена вільні, щілиноподібні. Нефротелій є видимим, має вузькі базофільні ядра. Звивисті канальці 1-го і 2-го порядку вистелені кубічним епітелієм з оксифільною цитоплазмою та базофільним ядром, розташованим у базальній частині клітин. Просвіти звивистих канальців (1-го і 2-го порядку та вставних) вільні, не розширені. Епітелій канальців Генле кубічний, має світлу цитоплазму, просвіти канальців вільні. Судини артеріального та венозного типу помірно повнокровні. Їхні стінки мають звичайну будову. Ендотелій збережений. Приносні артеріоли клубочків мають тонку стінку, юкстагломерулярний апарат чітко виражений, не гіпертрофований.

Підшлункова залоза експериментальних тварин 1-ї групи представлена у вигляді великих і дрібних острівців, розташованих у різних відділах екскреторної тканини, що вирізняються світлішим забарвленням цитоплазми клітин. Острівці складаються з інсулоцитів, які мають полігональну форму, з'єднуються в неправильної форми структури по ходу тонкостінних фенестрованих кровоносних капілярів. Інсулоцити мають світлу оксифільну цитоплазму та центрально розташоване базофільне соковите ядро. Рівномірність розподілу клітин по острівцю є однаковою.

Після введення дексаметазону тваринам 2-ї групи морфологічна та гістохімічна структура печінки зазнала незначних змін, а саме: часточкова та балкова будова збережена, прошарки спо-

лучної тканини звичайного вигляду, не потовщені. Центральні вени помірно повнокровні, від них у радіальному напрямку розходяться печінкові балки, між якими помітні капіляри, що вистелені ендотеліальними клітинами. Клітини Купфера нечисленні, мають базофільне дрібне ядро. Простір Діссе не розширений. Гепатоцити в різних відділах часточки мають однакові розміри, полігональну форму, їхня цитоплазма є слабо оксифільною, ядра базофільні (рис. 1). При забарвленні реактивом Шиффа глікоген визначається в цитоплазмі більшості клітин. Інтенсивність реакції дещо знижена.

Структура кіркового та мозкового шарів нирок тварин 2-ї групи залишилася без виражених змін. Клубочки помірно повнокровні, просвіт капсул вільний, капіляри клубочків помірно повнокровні. Система канальців має звичайний епітелій. Великі судини не змінені, помірно повнокровні.

Екскреторна частина підшлункової залози тварин 2-ї групи без особливостей. Інсулярний апарат представлений значною кількістю дрібних острівців, які складаються з розташованих тяжами інсулоцитів, цитоплазма яких є оксифільною, ядра базофільні, мають ніжну сіточку хроматину та розташовані центрально. Капіляри острівців помірно повнокровні, розширені. Сполучна тканина, що оточує острівці, не виражена (рис. 2).

Таким чином, введення дексаметазону не спричинює істотних змін структури внутрішніх органів. Лише варто зазначити зменшення інтенсивності гістохімічної реакції на глікоген у печінці, а також реакцію інсулярного апарату підшлункової залози у вигляді появи дрібних острівців інсулоцитів, які не обмежені сполучнотканинною капсулою.

Більш виражені зміни морфологічної та гістохімічної структури органів щурів спостерігаються при поєднанні моделі експериментальної інсулінорезистентності та токсичного гепатиту (3-тя група тварин). Цитоархітектоніка печінки порушена: трапляються численні осередки, в яких відсутня чітка балкова будова, більшість гепатоцитів у цих осередках дистрофічно та некробіотично змінена, клітинні мембрани в деяких клітинах відсутні, цитоплазма грубо вакуолізована, ядро лізоване; частина клітин зберігає клітинну мембрану, має помітно набряклу цитоплазму, місцями вакуолізовану, з явищами гідропічної дистрофії; ядра цих клітин набряклі, хроматин є слабо базофільним. Такі змінені клітини не формують балок, а розташовані хаотично та часто займають одну третину площі часточки; у більшості випадків осередки дистрофії виявляються посередині між центральною веною та «тріадою» (у другій зоні ацинуса), рідше — по центру часточки. У зонах ушкодження спостерігаються зміни клітин Купфера, які мають набряклу цитоплазму, рідше — частково лізовані. Подекуди в осередках ушкодження трапляються крововиливи, зрідка — скупчення лімфоцитів (рис. 3, 4).

При проведенні гістохімічної реакції за Мак Манусом в осередках гідропічної дистрофії цитоплазми дистрофічно змінених гепатоцитів глікогену не визначається (рис. 5).

Структура нефрону тварин 3-ї групи видима. Клубочки округлої форми з повнокровними капілярами, ендотелій яких чітко помітний. Просвіти капсул Боумена вільні, розширені. Епітелій звивистих канальців 1, 2-го порядку з різко набряклою, оксифільною зернистою цитоплазмою, що нерідко виступає в просвіт канальців, рідше з дрібними вакуолями

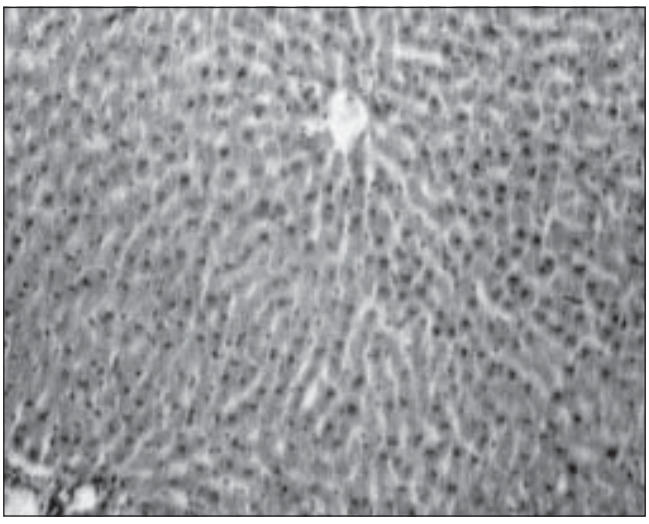


Рис. 1. Мікрофотографія тканини печінки щура при введенні дексаметазону. Структура печінки не змінена, чітко виражені печінкові балки, простір Діссе не виражений, центральна вена не розширена, цитоплазма і ядра гепатоцитів звичайного вигляду. Забарвлення гематоксилін-еозином. × 100

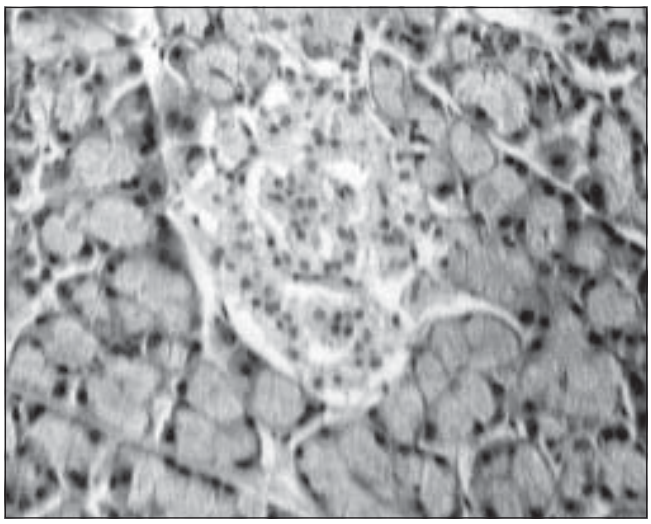


Рис. 2. Мікрофотографія тканини підшлункової залози щура при введенні дексаметазону. У центрі мікрофотографії маленький острівець складається з тяжів інсулоцитів, капіляри дещо розширені. Забарвлення гематоксилін-еозином. × 250

та десквамацією. Епітелій канальців Генле кубічної форми, має світлу цитоплазму, просвіти канальців вільні. Судини артеріального та венозного типу повнокровні.

Таким чином, дія CCl_4 на фоні введення дексаметазону спричинює розвиток глибоких деструктивних змін у печінці у вигляді осередків гідропічної дистрофії, набряку та некрозу окремих гепатоцитів. У нирках — реактивні зміни у вигляді білкової дистрофії епітелію проксимальних канальців.

Введення настою вищезазначених лікарських рослин тваринам 4-ї та 5-ї груп сприяло відновленню ушкодженої структури внутрішніх органів.

У тварин 4-ї групи структура печінки має часточкову будову. Центральні вени помірно повнокровні. Печінкові балки, що розходяться від них у радіальному напрямку, чітко простежуються та формуються з попарно розташованих гепатоцитів. Капіляри вистелені ендотеліальними клітинами з ущільненими ядрами. Клітини Купфера мають клиноподібні ядра та невиразну цитоплазму. Простір Діссе невиразний. Гепатоцити полігональної форми формують печінкові балки. У деяких випадках гепатоцити, які розташовані по периферії часточки, щільно примикають один до одного, їхня цитоплазма злегка базофільна, щільніша, ніж

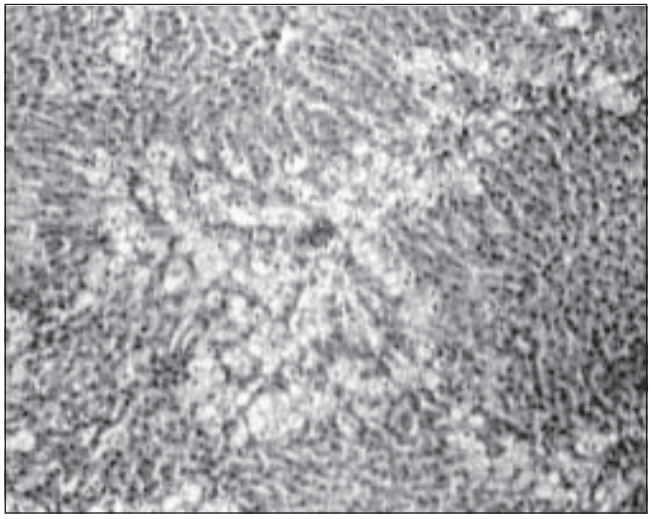


Рис. 3. Мікрофотографія тканини печінки щура при дії дексаметазону та CCl_4. Помітні ділянки зміни цитоархітектоніки тканини печінки, порушення балкової та часточкової будови, набряк. Забарвлення гематоксилін-еозином. × 100

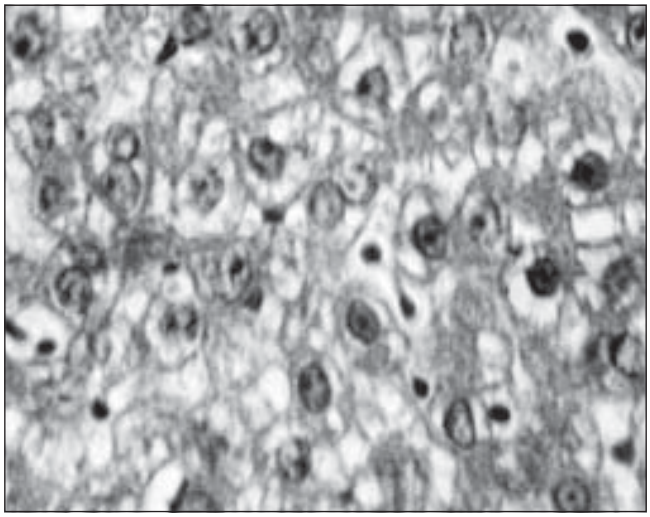


Рис. 4. Мікрофотографія тканини печінки щура при дії дексаметазону та CCl_4. Гідропічна дистрофія цитоплазми більшості гепатоцитів, простір Діссе розширений, трапляються поодинокі лімфоцити. Забарвлення гематоксилін-еозином. × 250

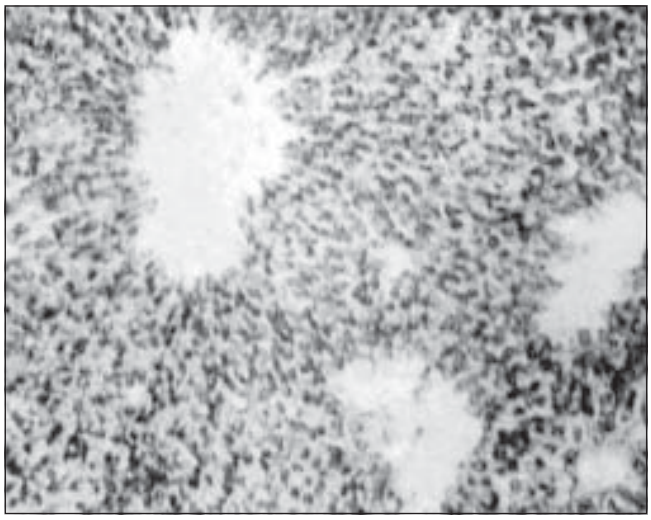


Рис. 5. Мікрофотографія тканини печінки щура при дії дексаметазону та CCl_4. Гістохімічна реакція за Мак Манусом реактивом Шиффа. × 100

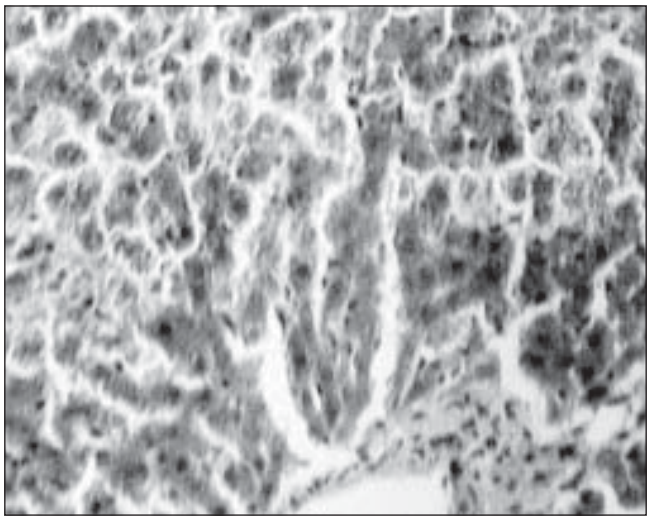


Рис. 6. Мікрофотографія тканини печінки щура при введенні дексаметазону та настою суміші лікарських рослин. По периферії часточок візуалізовані комплекси (тяжі) дрібних гепатоцитів зі щільною базофільною цитоплазмою. Забарвлення гематоксилін-еозином. × 150

цитоплазма центрально розташованих гепатоцитів. Ядра розміщені центрально, містять ніжну базофільну сіточку хроматину, ядерця великі, добре помітні. Тяжі таких базофільних гепатоцитів нерідко формують осередки по периферії часточок (рис. 6).

При проведенні гістохімічної реакції за Мак Манусом було виявлено, що в цитоплазмі гепатоцитів тварин 4-ї групи глікоген міститься у більшій кількості, ніж у щурів 2-ї групи, яким вводили дексаметазон (рис. 7).

Будова нефрону у тварин 4-ї групи збережена. Клубочки округлої форми з повнокровними капілярами, ендотелій яких чітко помітний. Просвіти капсул Боумена щілиноподібні. Нефротелій є видимим, має вузькі базофільні ядра. Епітелій звивистих канальців 1, 2-го порядку має оксифільну цитоплазму, базофільне ядро. Епітелій канальців Генле кубічний, має світлу цитоплазму, просвіти канальців вільні. Судини артеріального та венозного типу повнокровні.

Екскреторна частина підшлункової залози тварин 4-ї групи залишилася без змін. Інсулярний апарат представлений значною кількістю дрібних острівців, що складаються з розташованих тяжами інсулоцитів, цитоплазма яких оксифільна, ядра базофільні, мають ніжну сіточку хроматину та розташовані у центрі. Капіляри острівців помірно повнокровні, не розширені. Дрібні острівці інсулоцитів не обмежені сполучною тканиною.

Таким чином, введення дексаметазону та настою суміші лікарських рослин не спричинює значних змін у структурі внутрішніх органів. Разом з тим, у частині випадків слід відзначити наявність базофільних гепатоцитів, які формують балки по периферії часточок, а також інтенсивну гістохімічну реакцію на глікоген у цитоплазмі гепатоцитів як по периферії, так і в центрі часточки. У підшлунковій залозі інсулярний апарат представлений великою кількістю дрібних острівців, які не обмежені сполучною тканиною. У тварин 5-ї групи архітектоніка печінки збережена, чітко виражена часточкова будова, печінкові балки зберігають радіальний напрямок. Центральні вени помірно повнокровні, кровоносні капіляри дещо розширені. Місцями спостерігається розширення жовчних ходів. Гепатоцити полігональної форми, мають чітко визначену плазмолему, центрально розташоване сферичної форми базофільне ядро. Цитоплазма гепатоцитів дрібнозерниста, містить гранули глікогену і РНК. Разом із тим, трапляються великі, гіпертрофовані гепатоцити з великими ядрами, а також двоядерні клітини (внутрішньоклітинна регенерація). У периферичних відділах часточок виявлені шари або тяжі молодих, невеликих, щільно прилеглих гепатоцитів, цитоплазма яких багата на РНК (осередки проліферації гепатоцитів — клітинна регенерація), містить гранули глікогену та РНК. В одному із спостережень на цьому фоні в другій зоні ацинуса простежувалися ділянки, в яких цитоплазма окремих гепатоцитів дрібнокоміркова, ядра частково пікнотичні. У цих ділянках клітини Купфера мають більш округлі ядра, помітну оксифільну цитоплазму, трапляються поодинокі лімфоцити. Простір Діссе в цих ділянках розширений (рис. 8, 9). При проведенні гістохімічної реакції за Мак Манусом було виявлено, що в цитоплазмі гепатоцитів глікоген виявляється у великій кількості (рис. 10).

Будова нефрону у тварин 5-ї групи збережена. Клубочки округлої форми з повнокровними капілярами, ендотелій яких чітко помітний. Просвіти капсул Боумена щілиноподібні. Нефротелій є ви-

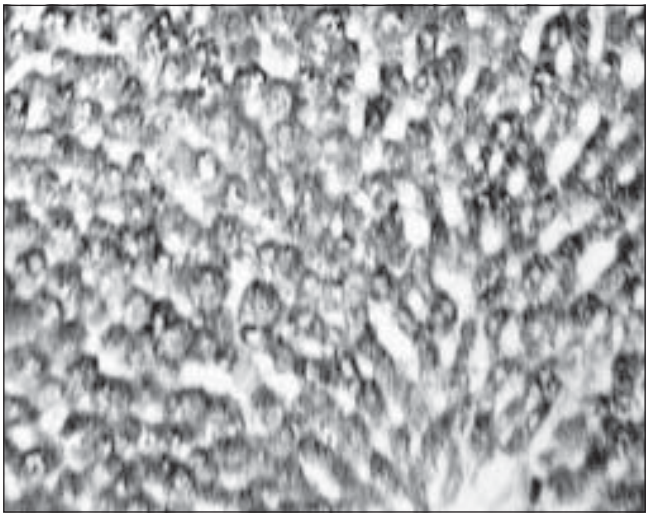


Рис. 7. Мікрофотографія тканини печінки щура при введенні дексаметазону та настою суміші лікарських рослин. Глікоген визначається у великій кількості в цитоплазмі гепатоцитів. Гістохімічна реакція за Мак Манусом. × 150

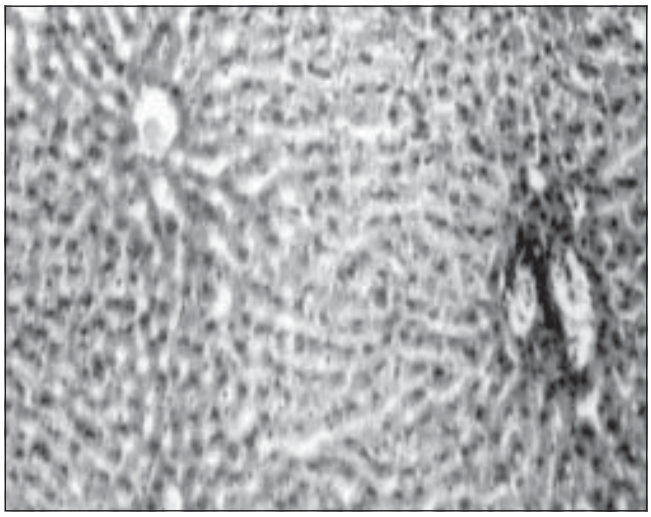


Рис. 8. Мікрофотографія тканини печінки щура при введенні настою суміші лікарських рослин на фоні дексаметазону та CCl_4. Цитоархітектоніка не змінена, збережена часточкова і балкова будова. Забарвлення гематоксилін-еозином. × 100

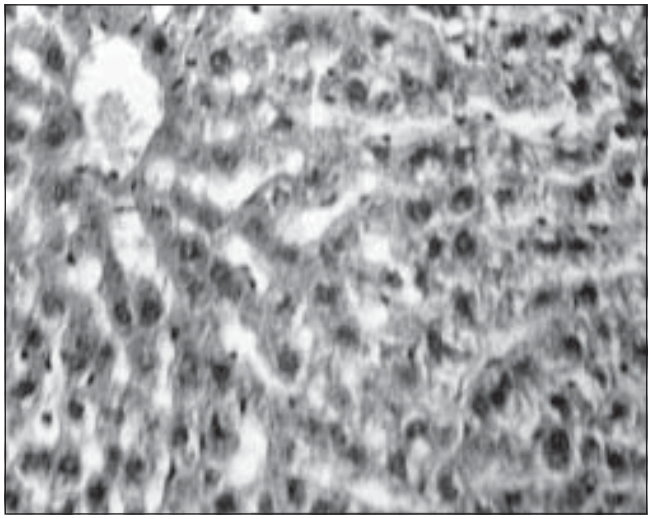


Рис. 9. Мікрофотографія тканини печінки щура при введенні настою суміші лікарських рослин на фоні дексаметазону та CCl_4. Ділянка з розширенням капілярів і простору Діссе. Гіпертрофія ядер окремих гепатоцитів. Забарвлення гематоксилін-еозином. × 150

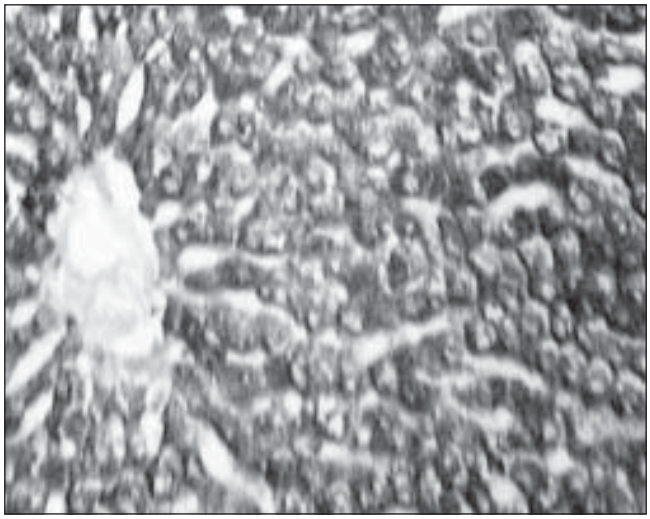


Рис. 10. Мікрофотографія тканини печінки щура при введенні настою суміші лікарських рослин на фоні дексаметазону та CCl_4. Інтенсивне забарвлення цитоплазми гепатоцитів на глікоген. Гістохімічна реакція за Мак Манусом. × 150

димим на всьому протязі, має вузькі базофільні ядра. Епітелій звивистих канальців 1, 2-го порядку має оксифільну цитоплазму, базофільне ядро. Епітелій канальців Генле кубічний, має світлу цитоплазму, просвіти канальців вільні. Судини артеріального та венозного типу помірно повнокровні.

Екскреторна частина підшлункової залози тварин 5-ї групи залишилася без змін. Інсулярний апарат представлений значною кількістю дрібних острівців, що складаються з розташованих тяжами інсулоцитів, цитоплазма яких оксифільна, ядра базофільні, розташовані центрально. Капіляри острівців помірно повнокровні, не розширені. Дрібні острівці інсулоцитів не обмежені сполучною тканиною.

Таким чином, при застосуванні настою суміші лікарських рослин на фоні введення дексаметазону і тетрахлорметану тваринам 4-ї та 5-ї груп осередків жирової та гідропічної дистрофії, а також явищ некробіозу та некрозу не виявлено. Архітектоніка печінки збережена, цитоплазма гепатоцитів звичайного вигляду. В усіх спостереженнях траплялися ряди базофільних гепатоцитів, що формували балки по периферії часточок, а також гіпертрофія ядер гепатоцитів. Інтенсивність гістохімічної реакції на глікоген у цитоплазмі гепатоцитів як по периферії, так і в центрі часточки достатньо висока. Лише в одному спостереженні траплялися групи клітин, розташовані в другій зоні ацинуса, з явищами набряку та вакуолізацією цитоплазми гепатоцитів. У нирках дистрофічних змін не виявлено.

Введення настою суміші лікарських рослин на фоні дексаметазону (5-та група тварин) сприяло регенеративним процесам, що виявлялось у вигляді проліферації базофільних гепатоцитів у першій зоні ацинуса, про це також свідчить гіпертрофія частини гепатоцитів.

У результаті дослідження отримані дані, які свідчать про те, що введення тетрахлорметану на фоні дексаметазону спричинює характерні зміни в печінці у вигляді осередків жирової та гідропічної дистрофії, місцями з ознаками некрозу окремих гепатоцитів у центрі цих осередків. Слід відзначити ознаки порушення вуглеводного обміну, що проявляються у зменшенні кількості глікогену в печінці.

При введенні дексаметазону та настою суміші лікарських рослин відсутні будь-які дистрофічні зміни в гепатоцитах. Разом із тим, відмічені адаптаційні процеси у вигляді формування рядів щільно розташованих базофільних гепатоцитів по периферії часточки.

При застосуванні настою суміші лікарських рослин на фоні введення дексаметазону та CCl_4 некротичних і грубих дистрофічних змін не виявлено. Структура печінки збережена, виражена часточкова та балкова будова. Гепатоцити в центрі часточок мали звичайну будову, по периферії — доволі часто спостерігалося формування базофільних тяжів, щільно прилеглих один до одного, гепатоцитів, що свідчить про адаптаційні процеси. Лише в одному спостереженні виявлені групи гепатоцитів з явищами дистрофії без порушення балкової структури. Таким чином, настій суміші лікарських рослин не лише запобігав розвитку дистрофічних і деструктивних процесів у печінці, а й сприяв процесам клітинної регенерації у вигляді проліферації молодих, багатих на РНК гепатоцитів, а також внутрішньоклітинної регенерації у вигляді гіпертрофії ядер.

Висновки

1. Застосування фітозасобів у щурів при моделюванні дексаметазонового діабету, ускладненого токсичним гепатитом, сприяє відновленню ушкодженої мор-

фологічної структури внутрішніх органів.

2. Лікування ураженої печінки за допомогою фітозасобів сприяє послабленню токсичної дії ксенобіотика та запобігає розвитку дистрофічних і деструктивних процесів у цьому органі.

3. Отримані результати підтверджують попередні дослідження стосовно доцільності застосування лікарських рослин у комплексній терапії цукрового діабету II типу, ускладненого стеатогепатитом [4].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бабак О. Я., Колесникова Е. В.* Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома // Укр. терапевт. журнал. — 2006. — № 3. — С. 4-8.

2. *Бабак О. Я., Колесникова Е. В.* Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4. — С. 8-12.

3. *Волков В. И., Строна В. И.* Лечение ожирения — путь к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України. — 2006. — № 7. — С. 58-59.

4. *Гарник Т. П., Білоусова І. В.* Вивчення дії фітозасобів на моделі дексаметазонового діабету та токсичного гепатиту // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 1 (33). — С. 40-45.

5. *Дороднева Е. Ф., Пугачева Т. А., Медведева И. В.* Метаболический синдром // Терапевт. архив. — 2002. — № 10. — С. 7-12.

6. *Каминский А. В.* Избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром и их лечение // Укр. мед. газета. — 2007. — № 1. — С. 16-18.

7. *Кравчун Н. О.* Стан ліпідного метаболізму та перекисне окислення ліпідів у хворих з різними виявами метаболічного синдрому // Укр. терапевт. журнал. — 2006. — № 2. — С. 39-42.

8. *Маньковский Б. Н.* Сегодня и завтра в лечении и профилактике сахарного диабета // Здоров'я України. — 2006. — № 14/1. — С. 18.

9. *Митченко Е. И.* Гендерные особенности метаболического синдрома и многофакторный подход к его лечению // Там же. — С. 38-39.

10. *Паньків В. І.* Стан ендокринологічної служби України та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією // Там же. — С. 10.

11. *Варианты* поражения гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом / Л. М. Пасиешвили, Л. Н. Бобро, Е. В. Шапкин и др. // Врач. практика. — 2002. — № 1. — С. 36-38.

12. *Стефанов О. В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. — К.: Видавничий дім «Авіценна», 2001. — 528 с.

13. *Ушкалова Е. Л.* Метформин: ренессанс при сахарном диабете 2 типа и перспективы при других заболеваниях, сопровождающихся инсулинорезистентностью // Здоров'я України. — 2006. — № 14/1. — С. 43-44.

14. *Фадеенко Г. Д.* «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3. — С. 9-17.

15. *Харченко Н. В., Анохіна С. В., Бойко С. В.* Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом // Там же. — 2006. — № 1. — С. 36-39.

16. *Хворостіна В. М., Моїсеєнко Т. А., Москаленко О. І.* Лікування жирової дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет 1-го типу // Врач. практика. — 2002. — № 1. — С. 43-46.

17. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практ. руководство / Пер. с англ.; Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 864 с.

18. *Groop L.* Pathogenesis of Type 2 Diabetes: the relative contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion // Intern. J. of Clin. Pract. — 2000. — Suppl. 113. — P. 3-13.

19. *Orth S.* Hyperglycemia and Dislipidemia // The Methabolic Syndrome: Improving Treatment and prognosis: Abbot Laboratories Symposium Held on the occasion of 38 th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 1 September, 2002. — Hungary, 2002. — P. 18-22.

УДК 615.033.07

Н. Л. Карпинчик[1], О. В. Жук[2]

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ЕКСТРАКЦІЇ З БІОЛОГІЧНИХ СЕРЕДОВИЩ І ВИВЧЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ В ОРГАНІЗМІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПОХІДНИХ ТІОБАРБІТУРОВОЇ КИСЛОТИ

[1]Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
[2]Опольський університет, Польща

Вступ

Серед великої кількості психотропних лікарських засобів широкої популярності набули барбітурати [1; 2]. Заміна кисню на сірку при атомі вуглецю в положенні 2 молекули барбітуратів приводить до утворення похідних тіобарбітурової кислоти. Активність і ефективність дії цієї групи ліків багато в чому залежить від таких факторів, як їхній метаболізм і фармакокінетика в організмі. Шляхи біотрансформації та розподілу в організмі похідних барбітурової кислоти достатньо вивчені [1; 3], однак практично відсутні подібні дослідження для тіобарбітурової кислоти та її похідних. Для кількісної оцінки процесів розподілу та метаболізму ліків в організмі першим кроком є виділення й ідентифікація фізіологічно активних сполук і продуктів їх біотрансформації з біосубстратів. Двофазна рідинно-рідинна екстракція є найбільш розповсюдженим методом екстракції з біологічних зразків лікарських засобів, що дозволяє виділити вихідні сполуки та їхні вільні метаболіти [4]. Для створення оптимальних умов екстракції лікарських речовин із біологічних середовищ

найчастіше використовуються модельні досліди *(in vitro)* з подальшим розрахунком метрологічних характеристик [4].

Метою даної роботи були розробка й оптимізація методів екстракції з біологічних середовищ аналогів мічених радіоактивним ізотопом [^{14}C] похідних тіобарбітуратів і вивчення процесів їх метаболізму в організмі щурів.

Матеріали та методи дослідження

Досліджувані сполуки ^{14}C-2-(β-діетиламіно)-етилмеркапто-5-ізопропіл-3,4-дигідропіримідино-6-он-4 гідрохлорид (I) і ^{14}C-5-ізопропіл-2-тіобарбітурова кислота (II) були синтезовані в ПНДЛ-5 ОНУ ім І. І. Мечникова. Питома активність I і II дорівнювала 0,77 і 1 Кі/моль відповідно. У модельних експериментах *(in vitro)* дані сполуки додавали до 1 мл нативної сечі щурів лінії Вістар, у дослідах *in vivo* щурам уводили внутрішньочеревинно сполуки дозою 50 мг/кг. Зразки сечі збирали протягом 2 діб. Додаванням ацетатного (pH 2–3), фосфатного (pH 5–6) і бікарбонатного (pH 10) буферів змінювали pH проб. Екстракцію вільних метаболітів здійснювали хлороформом при співвідношенні зразка та розчинника 1 : 3. Вимірювання загального радіоактивного матеріалу в досліджуваних пробах проводили методом рідинної сцинтиляційної фотометрії на сцинтиляційному фотометрі Cambera Pakkard Tri Carb 2700 TR (США).

Для вивчення метаболізму дані сполуки вводили щурам лінії Вістар масою 180–200 г внутрішньочеревинно дозою 200 мг/кг. Сечу збирали протягом 24 год досліду, сполуки екстрагували хлороформом при оптимальних pH і наносили на хроматографічні пластини "Silufol U-254". Після попереднього очищення проб від коекстрактивних речовин у CCl_4 хроматографуванням до нижнього краю пластинки, здійснювали зонну радіохроматографію в протилежному напрямку в системі хлороформ — спирт при співвідношенні 9 : 4. Екстракцію з хроматографічної пластинки розділених сполук виконували ацетоном і визначали структуру вихідних сполук і їхніх метаболітів на мас-спектрометрі "Varian Mat 112" (США) при енергії іонізуючих електронів 50 еВ, max емісії 1,5 мА.

Результати дослідження та їх обговорення

Для вивчення кінетики розподілу досліджуваних сполук I і II у дослідах *in vitro* між органічною та водною фазами до зразків сечі експериментальних тварин, що містять радіоактивні зразки, додавали буфер, змінюючи тим самим pH розчину, і здійснювали п'ятикратну екстракцію хлороформом. Дані дослідження дозволяють визначити оптимум pH, при якому відбувається найбільш повна (за кількісними характеристиками) екстракція вільних метаболітів і відділення їх від водорозчинних і зв'язаних із білком. Результати проведеного дослідження подано в табл. 1 і на рис. 1.

Як видно з наведених результатів, кінетика загального радіоактивного матеріалу в хлороформних екстрактах сечі щурів при кислотній і нейтральній реакції є моноекспоненціальною, процес характеризується досить високою ефективністю переходу речовин в органічну фазу. Кінетика екстракції сполук органічним розчинником при pH 10 була нелінійною та характеризувалася найменшим їх вмістом в органічній фазі.

Регресійний аналіз залежності між значенням величин вмісту препарату і кількістю екстракцій (n) визначали методом найменших квадратів зважених величин логарифмів вмісту ^{14}C-продуктів. Формальний апарат розрахунків метрологічних параметрів двофазної рідинно-рідинної екстракції наведено у роботі [4]. Цей алгоритм дозволяє визначити константу розподілу речовини між фазами (К) і кількість необхідних екстракцій (n) для 95–99%-ї екстракції сполук із водної фази при заданому співвідношенні об'ємів фаз (П). Дані аналізу подано в табл. 2.

Результати модельних експериментів показали (див. табл. 2), що оптимум pH для екстракції досліджуваних сполук лежить у межах pH 3–6. Можна виділити з водного розчину двократною екстракцією хлороформом 95 % екстрагованих сполук органічним розчинником при співвідношенні водної й органічної фази 1 : (9–15).

Модельні експерименти з одержання метрологічних характеристик процесу екстракції вихідних сполук є лише початко-

Таблиця 1

Вміст радіоактивного матеріалу у хлороформних екстрактах сечі щурів (досліди *in vitro*), С, імп·10^3/(хв·мл)

n	pH 2–3	pH 5–6	pH 10
	C	C	C
		I	
1	242,80±7,57	166,00±14,94	44,35±1,99
2	112,40±5,17	91,10±2,73	40,13±1,92
3	60,50±5,44	55,80±4,47	26,90±2,47
4	37,80±1,89	30,60±2,81	44,35±6,20
5	22,20±2,16	24,60±1,84	26,90±2,28
		II	
1	463,70±19,47	140,60±14,20	29,70±1,49
2	175,80±101,95	82,70±3,97	18,00±0,68
3	95,80±9,67	53,60±4,88	16,30±1,34
4	41,80±5,22	29,50±2,74	46,60±7,46
5	24,80±3,37	14,60±1,39	12,10±1,03

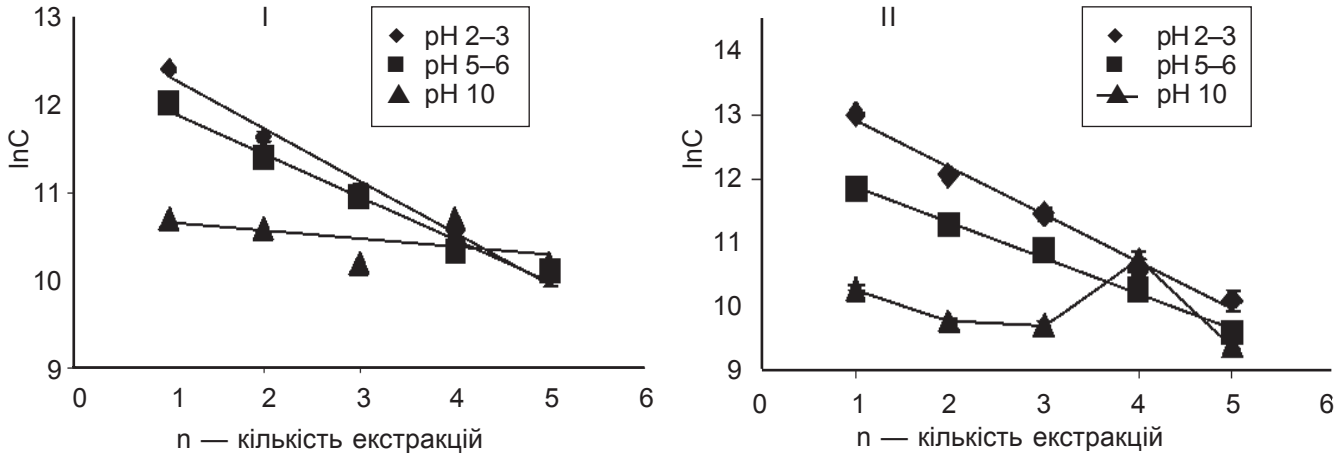


Рис. 1. Кінетика екстракції хлороформом сполук I і II залежно від pH розчину в модельних експериментах *in vitro*

Таблиця 2

Кінетичні параметри двофазної екстракції сполук I і II залежно від pH розчину в модельних експериментах *in vitro*

Кінетичні параметри	I		II	
	pH 2–3	pH 5–6	pH 2–3	pH 5–6
ln C_0	12,88±0,22	12,43±0,01	13,76±0,06	12,44±0,02
tgα	0,590±0,006	0,490±0,004	0,77±0,03	0,550±0,007
K	0,280	0,230	0,386	0,246
$n_{0,95}$ при П=3	4,91	5,76	3,88	5,42
П при n=2	12,4	15,09	8,99	14,11

вим етапом методичних розробок у фармакокінетиці. Найістотнішим фактором, що змінює фізико-хімічні характеристики вихідних сполук, є їх біотрансформація в організмі експериментальних тварин [5]. Крім того, у біологічних субстратах фазовий стан не ідентичний такому в модельних експериментах, тому наступним кроком у розробці методів були дослідження кінетики екстракції загального радіоактивного матеріалу з добової сечі щурів після введення їм досліджуваних сполук. У зв'язку з неефективністю екстракції органічним розчинником сполук при pH 10 (див. табл. 1 і рис. 1), у подальшому вивчалася кінетика процесу екстракції тільки в кислотному та нейтральному середовищі. Кінетика вмісту вихідних сполук та їхніх метаболітів у хлороформних екстрактах подана на рис. 2.

Як видно з наведених результатів на рис. 2, залежність логарифма вмісту загального радіоактивного матеріалу в хлороформних екстрактах від їхньої кількості лінійна, що дає можливість здійснити регресійний аналіз. Отримані параметри аналізу були використані для розрахунку метрологічних характеристик і здійснення оптимізації процесу екстракції. Результати розрахунків наведені в табл. 3.

На підставі метрологічних характеристик процесу екстракції було зроблено висновок про те, що оптимальними умовами для екстракції сполуки I і її метаболітів є кислотне середовище (pH 2–3) і дворазова екстракція при співвідношенні 1 : 18 біопроби й ор-

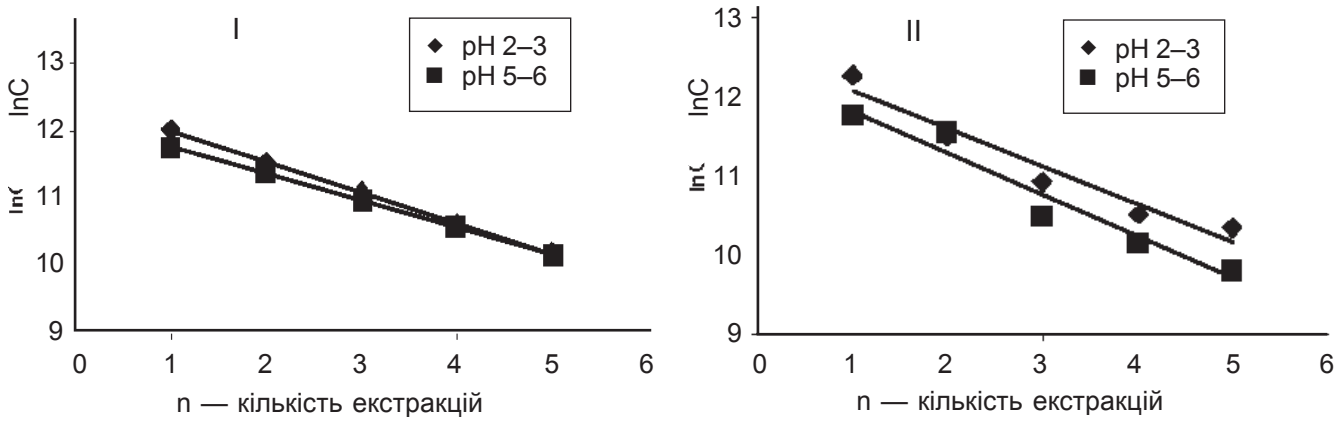


Рис. 2. Кінетика екстракції хлороформом сполук I і II залежно від pH розчину в дослідах *in vivo*

Таблиця 3

Метрологічні характеристики методу двофазної екстракції хлороформом похідних тіобарбітуратів зі зразків екстрактів сечі щурів

Кінетичні параметри	I		II	
	pH 2–3	pH 5–6	pH 2–3	pH 5–6
ln C_0	12,45±0,04	12,16±0,01	12,56±0,01	12,37±0,02
tgα	0,45±0,02	0,390±0,005	0,48±0,02	0,530±0,006
K	0,165	0,205	0,194	0,135
$n_{0,95}$ при П=3	7,43	6,24	6,51	7,50
П при n=2	21,04	16,93	18,27	26,71

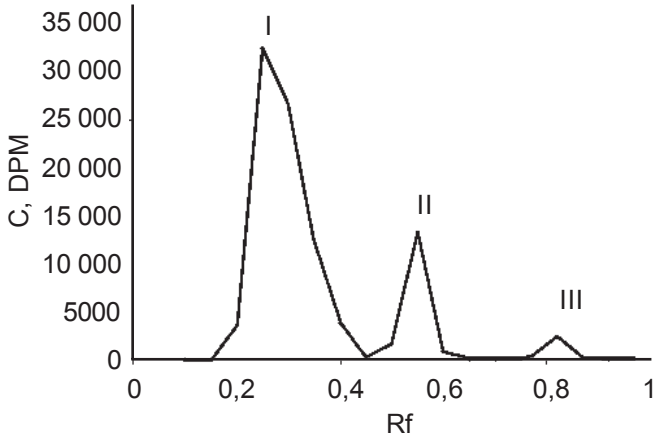


Рис. 3. Радіохроматограма хлороформних екстрактів сечі щурів у системі хлороформ — етанол (9 : 4) при введенні експериментальним тваринам ^{14}C-I

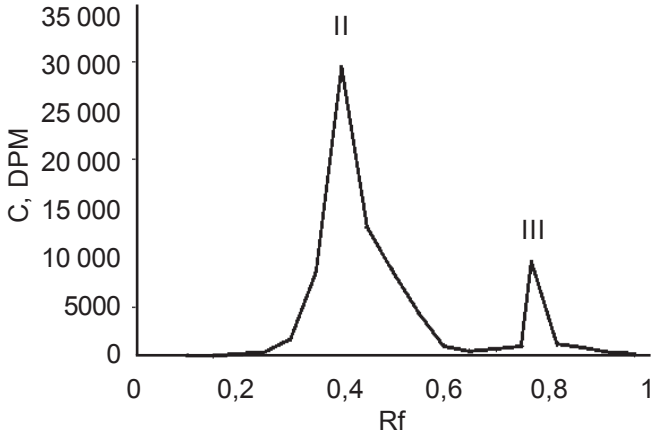


Рис. 4. Радіохроматограма хлороформних екстрактів сечі щурів у системі хлороформ — етанол (9 : 4) при введенні експериментальним тваринам ^{14}C-II

ганічного розчинника. Для сполуки II і продуктів її біотрансформації — pH 5–6 і співвідношення 1 : 17.

Наведені вище результати використовувалися в подальших дослідженнях фармакокінетики та біотрансформації досліджуваних препаратів. Використання методів екстракції, очищення від коекстрактивних речовин із подальшим розділенням та ідентифікацією структури за допомогою методів тонкошарової зонної радіохроматографії та мас-спектрометрії [6] дозволяє вивчати основні напрямки біотрансформації сполук.

Результати виділення, очищення та радіохроматографічного аналізу сполук I і II подані на рис. 3 і 4.

Радіохроматографічний аналіз (див. рис. 3) показав наявність вихідної сполуки — ^{14}C-I з Rf 0,25 і двох піків метаболітів із Rf 0,54 і Rf 0,85. Мас-спектрометричний аналіз свідчить, що метаболітами сполуки ^{14}C- I є тіобарбітурова кислота (II) і продукт її біотрансформації — 5-ізопропілбарбітурова кислота (III).

Радіохроматограма вільних метаболітів ^{14}C-II демонструє (див. рис. 4) наявність вихідної сполуки з Rf 0,38 і піка з Rf 0,77, що відповідає ізопропілбарбітуровій кислоті (III). Необхідно відзначити, що процес заміни сірки на кисень є характерною рисою процесів метаболізму похідних тіобарбітурової кислоти і тіобарбітуратів [7].

Висновки

1. Оптимальними умовами для екстракції сполуки I та її метаболітів є pH 2–3 і дворазова екстракція хлороформом при співвідношенні 1 : 18 біопроби й органічного розчинника. Для сполуки II і продуктів її біотрансформації — pH 5–6 і співвідношення 1 : 17.

2. Продуктами біотрансформації сполуки I в організмі експериментальних тварин є тіобарбітурова кислота і продукт її біотрансформації — 5-ізопропілбарбітурова кислота.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Катцунг Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология. — М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2000.

2. *Brust J.* Neurological aspects of substance abuse. — Butterworth Heinemann, 2004. — 496 p.

3. *Toxicology* secrets. / L. Ling, R. Clark, T. Erickson, J. Trestrail. — Hanley and Belfus Medical, 2000. — 303 p.

4. *Зиньковский В. Г., Головенко Н. Я., Жук О. В.* Оптимизация экстракции лекарственных веществ из биологических сред // Хим.-фарм. журнал. — 1983. — № 3. — С. 361-364.

5. *Головенко Н. Я.* Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004.

6. *Зіньковський В. Г.* Біокінетика і структура нових психотропних препаратів, їх попередників і метаболітів: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. — Одеса, 1994. — 50 с.

7. *Liquid* chromatography-mass spectrometry (LC-MS) investigation of the thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) reaction / D. Jardine, M. Antolovich, P. D. Prenzler, K. Robards // J. Agric. Food Chem. — 2002. — N 6. — P. 1720-1724.

УДК 615.214:616.45-001.1/.3

О. В. Кучеренко, Я. В. Рожковський

СТАН ПРОТИВІРУСНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ В УМОВАХ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ СУЧАСНИМИ АНКСІОЛІТИКАМИ БЕНЗДІАЗЕПІНОВОГО РЯДУ

Одеський державний медичний університет

Незважаючи на суперечливу оцінку впливу на провідні механізми резистентності організму, транквілізатори 1,4-бенздіазепінового ряду в сучасних умовах залишаються найпоширенішою та найефективнішою групою стреспротекторних лікарських засобів [7; 9; 11]. При цьому арсенал сучасних анксіолітиків зі стреспротекторною активністю невпинно розширюється переважно за рахунок створення препаратів з атиповими для цієї групи елементами ноотропної та церебропротекторної дії. Одними з таких засобів є гідазепам і циназепам, створені науковцями Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України [2]. Проте, незважаючи на численні переваги над існуючими стреспротекторами й активне клінічне (стосовно гідазепаму) та доклінічне (циназепам) вивчення, імунотропні властивості цих засобів в умовах стресу залишаються фактично не дослідженими, що, безперечно, обмежує існуючі показання до їх клінічного застосування.

Особливо актуальними є питання впливу зазначених анксіолітиків на стан противірусної резистентності організму, оскільки останнім часом у наукових колах фармакологів формується думка про негативний вплив усіх представників цієї групи психотропних засобів на зазначену ланку імунітету, та здатність додатково підсилювати негативні зміни резистентності, які спостерігаються в умовах стресу [1; 5; 6; 8; 10].

Метою дослідження стало вивчення профілактичного порівняльного впливу гідазепаму та циназепаму на провідні ланки противірусної резистентності організму на різних етапах хронічного стресу й обгрунтування доцільності їх використання за умов післястресового інфікування організму вірусною інфекцією.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на мишах лінії СВА масою 18–20 г. Хронічний стрес у стадії виснаження відтворювали шляхом 4-добової депривації парадоксального сну. Гідазепам (10 мг/кг) і циназепам (10 мг/кг) уводили щодоби, внутрішньочеревинно протягом періоду експозиції стресу. Стан клітинної ланки противірусної резистентності організму оцінювали за функціональною активністю кілерних клітин крові (К-клітини). Оскільки цитотоксична функція К-клітин є антитілозалежною, для її оцінки як клітини-мішені використовували еритроцити барана, оброблені антисироваткою різного розведення. Завись мононуклеарних клітин, виділених із периферійної крові, змішували в розчині Хенкса з клітинами-мішенями у співвідношенні 5 : 1, інкубували протягом 3,5 год при температурі 37 °С, центрифугували при 400 g протягом 15 хв і в надосадовій рідині спектрофотометричним методом при λ=414 нм вивчали оптичну густину отриманих супернатантів. Процент гемолізу розраховували за формулою

$$(E_e - E_к) / E_{мах} \cdot 100\ \%,$$

де E_e — оптична густина експерименту; $E_к$ — оптична густина контролю (суміш ефекторних клітин з еритроцитами барана, не оброблених антисироваткою); $E_{мах}$ — оптична густина за умов максимального гемолізу відповідної кількості еритроцитів.

Стан гуморальної ланки противірусного імунітету оцінювали за інтенсивністю вірусіндукованого інтерфероноутворення, яке моделювали шляхом інтраназального зараження тварин сублетальною дозою патогенного штаму вірусу грипу А 3,5 lg $ЕІД_{50}$ (0,2 мл). Відповідна доза вірусу грипу А була визначена серією попередніх дослідів із зараженням піддослідних тварин різними дозами збудника інфекції з подальшою реєстрацією загибелі заражених мишей протягом 14 діб. Зараження кожної групи тварин проводили після припинення експозиції стресу. Рівень α-інтерферону в сироватці крові визначали через 2, 4 і 7 діб після інфікування за допомогою титрування його противірусної активності загальноприйнятим методом [3; 4]. Летальність оцінювали за процентом загиблих тварин протягом 14 діб після їх зараження.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведеними дослідженнями встановлено, що вірусіндуковане інтерфероноутворення як фактор гуморального противірусного захисту максимально активується вже на початкових етапах після зараження інтактних тварин, а патогенетичне значення клітинного фактора резистентності — К-клітин крові

Таблиця

Зміна інтегральних показників протівірусної резистентності та рівня летальності у мишей, заражених сублетальною дозою вірусу грипу А на різних етапах корекції стрес-синдрому, n=144

Група тварин		Цитопатогенна активність К-клітин крові, % гемолізу				Титри α-інтерферону			Летальність, %
		До зараження	Після зараження, доба експерименту			Після зараження, доба експерименту			
			2-га	4-та	7-ма	2-га	4-та	7-ма	
Інтактні тварини		52,3±5,8	60,6±5,7	70,3±4,4	62,2±5,3	1:140	1:80	1:40	21,0
Стрес 1 доба	Без корекції	53,4±5,5	62,1±4,8	66,2±5,5	69,1±4,8	1:150	1:75	1:45	19,6
	Гідазепам	55,9±3,8	67,7±3,8	68,8±4,9	65,7±5,8	1:140	1:90	1:40	20,5
	Циназепам	54,2±5,1	63,3±6,0	71,2±6,4	60,8±6,1	1:140	1:80	1:50	20,0
Стрес 2 доби	Без корекції	67,7±6,2*	80,4±6,3*	71,3±5,1	65,0±5,4	1:180	1:120	1:70	16,2
	Гідазепам	73,0±5,9*	83,3±7,1*	85,1±6,8*	79,2±6,8*	1:170	1:110	1:70	8,5
	Циназепам	70,4±6,3*	80,8±6,9*	76,1±5,9	66,8±4,7	1:160	1:110	1:60	15,4
Стрес 3 доби	Без корекції	33,1±5,1*	28,2±3,3*	23,2±2,7*	20,3±3,4*	1:85	1:30	1:25	84,0
	Гідазепам	46,6±4,1	58,1±4,4	52,3±6,1*	44,4±4,2*	1:100	1:60	1:40	42,2
	Циназепам	38,1±4,4*	35,2±4,0*	29,0±3,0*	30,4±3,9*	1:100	1:45	1:30	62,0
Стрес 4 доби	Без корекції	17,2±3,3*	11,2±2,0*	10,0±2,1*	—	1:25	1:20	—	100,0#
	Гідазепам	37,0±3,8*	44,1±4,3*	50,2±3,9*	39,1±4,4*	1:30	1:30	1:25	88,5
	Циназепам	28,0±3,9*	25,7±4,2*	23,5±3,0*	18,1±3,7*	1:30	1:25	1:20	100,0##

Примітка. * — зміни вірогідні порівняно з інтактною групою тварин; # — усі тварини загинули протягом 5 діб після зараження; ## — усі тварини загинули протягом 12 діб після зараження.

— зростає поступово. Цитопатогенна активність К-клітин інтактних мишей досягає максимальної активності лише через 4 доби після їх зараження, тимчасом як активність інтерфероноутворення вже починає знижуватися. Летальність тварин, яку оцінювали через 14 діб після їх зараження, становила 21 % (таблиця).

На початкових етапах хронічного стресу (1-ша доба експеримента) ані сам стрес, ані профілактичне введення обох препаратів вірогідно не змінювали активності природних механізмів противірусної резистентності. Зміни інтенсивності вірусіндукованого інтерфероноутворення та цитопатогенної активності К-клітин за цих умов мали невірогідний характер.

Аплікація стресу протягом 2 діб, що відповідає стадії резистентності, призводила до відповідного підвищення активності досліджуваних факторів противірусної резистентності. Зокрема, активність К-клітин крові вірогідно зростала до (67,7±6,2) % порівняно з (52,3±5,8) % у інтактних тварин і (53,4±5,5) % у тварин, які зазнали дії стресу протягом 1 доби. Аналогічно збільшувались і титри α-інтерферону (див. таблицю). При цьому зараження мишей зазначеної групи сублетальною дозою вірусу грипу А ще більше підсилювало та пролонгувало інтенсивність інтерфероноутворення, а також уже на ранніх етапах після зараження додатково збільшувало противірусну активність К-клітин крові, яка зростала до максимального значення (80,4±6,3) %. Це супроводжувалося відповідним зниженням летальності тварин із 21,0 до 16,2 %. При цьому профілактичне введення циназепаму не впливало на характерну для стадії резистентності стресу активацію вказаних антивірусних факторів захисту, тимчасом як корекція цієї фази стресу гідазепамом сприяла ще більшому додатковому зростанню ефекторної активності кілерних клітин до найви-

щого протягом усього експерименту показника — (85,1±6,8) %, знижуючи тим самим смертність піддослідних тварин до мінімального рівня — 8,5 %.

Разом із тим, подальша пролонгація стресу до 3 діб суттєво змінювала характер противірусної резистентності: більш ніж удвічі знижувалися титри α-інтерферону та майже в 3 рази зменшувалася цитолітична активність К-клітин порівняно з відповідними показниками інтактної групи. Летальність тварин досягла 84 %. При цьому профілактичне введення транквілізаторів спричиняло захисний вплив щодо вказаних факторів резистентності, який у гідазепаму порівняно з циназепамом був більш вираженим і підтверджувався зниженням летальності стресованих тварин до 42,2 % порівняно з 62,0 % в умовах корекції стресу циназепамом.

Однак найбільш виражені патологічні зміни досліджуваних факторів резистентності нами були зафіксовані в умовах стадії виснаження хронічного стресу, яка відповідала 4-й добі його відтворення. К-клітинна цитотоксичність у тварин цієї групи знижувалася майже втричі й становила (17,2±3,3) % порівняно з (52,3±5,8) % у інтактних тварин. При цьому, на відміну від початкових етапів і стадії резистентності стресу, вірусне інфікування тварин у цей термін не тільки не стимулювало, але й супроводжувалося парадоксальним, ще більшим пригніченням ефекторної активності К-клітин крові, яка через 2 доби після зараження знижувалася з (17,2±3,3) до (11,2±2,0) %, а через 4 доби — до (10,0±2,1) %. Титри α-інтерферону також були мінімальними та дорівнювали через 2 доби після зараження 1 : 25, через 4 доби — 1 : 20, що становило лише 17,8 та 25,0 % відповідних показників інтактних тварин у цьому періоді спостережень. Отже, вірусне інфікування, що здійснюється за умов стадії виснаження стресу, не тільки не стимулює, але й додатково пригнічує противірусну резистентність організму. Як наслідок, 100%-на загибель експериментальних тварин фіксувалась уже протягом перших 5 діб після їх зараження.

Профілактика стресу циназепамом дещо поліпшувала реактивність противірусних механізмів захисту: не знижувала процент летальності, але збільшувала тривалість життя тварин максимум до 12 діб після їх зараження. Водночас у крові інфікованих тварин, котрі протягом стресу профілактично отримували гідазепам, титри α-інтерферону зберігалися на найбільш високому рівні, а зниження ефекторної активності К-клітин було значно меншим, ніж у тварин без фармакологічної корекції та після профілактичного застосування циназепаму. Особливо важливим є те, що корекція стресу гідазепамом сприяла збереженню порушеної в умовах стресу чутливості К-клітин до стимулюючого впливу вірусної інфекції. Зокрема, через 2 доби після інфікування сублетальною дозою вірусу цитопатогенна активність кілерних клітин крові у тварин, які протягом стресу профілактично отримували гідазепам, зростала з (37,0± ±3,8) до (44,1±4,3) %, а через 4 доби — відповідно до (50,2±3,9) %. Як наслідок, рівень летальності у мишей зазначеної групи, порівняно з іншими, був найбільш низьким.

Встановлений імунопротекторний ефект гідазепаму, який, з огляду на проведені дослідження, стосується передусім його впливу на фактори клітинної резистентності (К-клітинна цитотоксичність), імовірно, можна пояснити наявністю антиоксидантних ефектів у цього препарату та його здатністю до стабілізації структурно-функціональних мембран імунокомпетентних клітин, у тому числі й тих, які відповідають за ефекторну функцію [2; 5].

Висновки

1. На початкових етапах хронічного стресу профілактичне уведення гідазепаму та циназепаму не змінює активності природних механізмів противірусного захисту організму.

2. Обидва препарати не порушують природної стимуляції досліджених клітинних і гуморальних факторів противірусної резистентності, яка спостерігається у стадії резистентності стресу. При цьому на даному етапі стресу гідазепам сприяє додатковому посиленню активності клітинної ланки захисту.

3. За умов стадії виснаження введення гідазепаму та циназепаму зменшує негативний вплив стресу, зберігає реакцію К-клітин крові у відповідь на інфікування вірусом грипу А у післястресовому періоді, знижуючи летальність від вірусної інфекції. При цьому імунопротекторні властивості гідазепаму, які реалізуються насамперед унаслідок впливу на клітинну ланку противірусної резистентності (активність К-клітин крові), є більш вираженими.

4. Беручи до уваги існуючі уявлення про здатність класичних транквілізаторів бенздіазепінового ряду порушувати окремі механізми імунологічного захисту, використання гідазепаму як стрес- та імунокоректора на більш пізніх етапах хронічного стресу, ймовірно, є більш обґрунтованим.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бородин В. И.* Побочные эффекты транквилизаторов и их роль в пограничной психиатрии // Психиатрия и психофармакология. — 2000. — № 3. — С. 72-74.

2. *Гидазепам* / С. А. Андронати, Т. А. Воронина, Н. Я. Головенко и др. — К.: Наук. думка, 1992. — 200 с.

3. *Ершов Ф. И.* Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.

4. *Павлушина С. В., Орлова Т. В.* Ускоренный метод микротитрования интерферонов по задержке цитотоксического действия вируса везикулярного стоматита // Вопр. вирусологии. — 1981. — Т. 26, № 2. — С. 242-245.

5. *Кресюн В. Й., Рожковський Я. В.* Порівняльна ефективність 1,4-бенздіазепінів у корекції порушень противірусної резистентності на різних етапах хронічного стресу // Клін. фармація. — 2003. — № 4. — С. 51-55.

6. *Кресюн В. Й., Рожковський Я. В., Лук'янчук І. І.* Вплив реланіуму на механізми противірусної резистентності організму в умовах стадійного розвитку стрес-синдрому // Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. — К., 2003. — Вип. 12, кн. 2. — С. 457-461.

7. *Fava M.* Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression // Psych. Clin. North. Amer. — 1997. — Vol. 20. — P. 427-451.

8. *Griffiths R. R., Weerts E. M.* Benzodiazepine self-adminiostration in humans and laboratory animals: implications for problems of long-term use and abuse // Psychopharmacology. — 1997. — Vol. 134. — P. 1-37.

9. *Mediratta P. K., Sharma K. K.* Differential effects of benzodiazepines on immune responses in non-stressed and stressed animals // Indian J. Med. Sci. — 2002. — Vol. 56, N 1. — P. 9-15.

10. *Salzman C.* The benzodiazepine controversy: therapeutic effects versus dependence, with drawal and toxicity // Harv. Rev. Psychiatry. — 1997. — N 4. — P. 279-282.

11. *Stress*, neuropsychiatric disorders and immunological effects exerted by benzodiazepines / V. Covelli, A. B. Maffione, C. Nacci et al. // Immunopharmacology and immunotoxicology. — 1998. — Vol. 20, N 2. — P. 199-209.

УДК 616.98:578.828ВІЛ:616-091(477.74)

М. В. Литвиненко

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТАТИСТИЧНИХ ДАНИХ АВТОПСІЙ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ В ОДЕСІ Й ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА ДАНИМИ ОДЕСЬКОГО ОБЛАСНОГО ПАТОЛОГО-АНАТОМІЧНОГО БЮРО

Одеське обласне патолого-анатомічне бюро

ВІЛ-інфекція/СНІД — це інфекційне захворювання, що спричинюється вірусами імунодефіциту людини та характеризується тривалим безсимптомним періодом, лімфаденопатією, ураженням імунної та нервової систем, наявністю опортуністичних і СНІД-асоційованих захворювань, із пандемічним розповсюдженням і 100%-ю летальністю [1].

Одеська область, внаслідок свого географічного розташування, — чи не найнебезпечніша в Україні щодо інфікування населення ВІЛ. Область має інтенсивні транспортні зв'язки з багатьма країнами світу через морські, повітряні, залізничні й автомобільні шляхи, а також є курортною зоною, що притягує до себе і потенційних виробників наркотиків, і задіяних у їх транзиті осіб, і власне споживачів ін'єкційних наркотиків. Це сприяло високій інфікованості ВІЛ населення області. Саме тому область посідає одне з перших місць в Україні за рівнем захворюваності на ВІЛ/СНІД [2].

Наркоманія в Україні «помолодшала», перше знайомство з наркотиками відбувається в 14–18 років. Найвищий рівень поширеності ВІЛ серед ін'єкційних наркоманів зберігається в Миколаївській (30 %) та Одеській областях (19,6 %) [3].

Особливості ВІЛ-інфекції та СНІДу значною мірою пов'язані з належністю пацієнтів до різних груп ризику, наприклад, зменшення періоду латентного носійства, переважання вірусних опортуністичних інфекцій, найчастіше спостерігається у наркоманів. Вживання наркотиків позначилось і на скороченні перебігу СНІДу, коли хворі вмирають протягом року з моменту появи перших клінічних симптомів хвороби [4].

Мета роботи — дослідити медико-статистичні показники щодо ВІЛ-інфікованих осіб за матеріалами Одеського обласного патолого-анатомічного бюро (ООПАБ) упродовж 1998–2002 рр.

Матеріали та методи дослідження

Мета була реалізована шляхом предметного вивчення документації: карт і протоколів розтинів, даних історій хвороб. У протоколах розтинів, окрім паспортних даних, уточнювалися місце смерті, дані катамнезу й анамнезу, клінічні дані, соціальні умови життя хворих із ВІЛ-інфекцією: освіта, професія, наявність додаткових шкідливих факторів (вживання алкоголю, наркотиків).

Упродовж 1998–2002 рр., за даними ООПАБ, було проведено 17 569 розтинів померлих удома та в стаціонарах міста й області. Серед них було задокументовано 659 ВІЛ-інфікованих (3,75 %). У всіх випадках, підозрілих на інфікування ВІЛ (дані про вживання за життя наркотиків, зловживання алкоголем, асоціальний спосіб життя, виявлення під час розтину лімфаденопатії, СНІД-індикаторних хвороб), кров, отриману при автопсії, брали для аналізу щодо наявності ВІЛ. Розтини проводили у першу добу після смерті хворих, бо вважають, що виявлення сироваткових антитіл до ВІЛ можливе впродовж 24 год після настання смерті [5]. Кров об'ємом 5,0 мл брали зі стегнової вени померлих, після чого діагноз ВІЛ-інфекції був верифікований у спеціалізованому відділі ЦОВЛ із діагностикою СНІДу при обласній СЕС методом виявлення специфічних антитіл до вірусу та його окремих білків у реакції ІФА й імуноблотингу. Одержані дані обробляли методами варіаційної статистики [6].

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі даних щодо окремих соціально-побутових і професійних характеристик ВІЛ-інфікованих осіб нами встановлено, що у більшості випадків це були чоловіки — 454 (68,9 %), жінок було 205 (31,1 %). Вивчаючи показники розподілу спостережень за віком, ми задокументували значне переважання молодих працездатних осіб — у межах 20–40 років. Наймолодшому ВІЛ-інфікованому було 16 років, найстаршому — 57 років.

Серед жінок переважали особи фертильного віку, тому інфікування ВІЛ та їх смерть впливають не лише на показник смертності, а й опосередковано стосуються народжуваності. Це один бік проблеми. З другого боку, саме завдяки таким жінкам із року в рік продовжує зростати кількість ВІЛ-інфікованих немовлят. Таким чином, ми констатуємо прямі та непрямі втрати населення. У зв'язку з цим зауважимо, що передача ВІЛ від матері дитині (плоду) може відбуватися трансплацентарно, у пологах і в постнатальному періоді. Вважають [7], що ймовірність зараження плода (новонародженого) від інфікованої матері становить від 10 до 70 % (у середньому 20–40 %).

При докладному ознайомленні з медичною документацією нами з'ясовано, що серед ВІЛ-інфікованих осіб було лише 12 (1,82 %) інвалідів і 1 (0,15 %) пенсіонер. Усі інші — 646 осіб (98,03 %) — працездатні. Серед ВІЛ-інфікованих переважають люди без професії (37,6 %) і безробітні (0,3 %); значна їх частина — малоосвічені (робітники, колгоспники) — 59,5 %. Службовців було лише 17 осіб, тобто 2,58 % від загальної кількості ВІЛ-інфікованих. Таким чином, ВІЛ-інфіковані Одещини (за даними 1998–2002 рр.) представлені переважно людьми з низьким рівнем соціальної адаптації — особами без професії або ж робітниками. Певно, цей соціальний аспект слід брати до уваги при розробці будь-яких соціальних і медичних заходів протидії поширенню ВІЛ/СНІДу.

Вважаємо за доцільне проаналізувати дані про місце смерті цих хворих. Нами з'ясовано, що в Одесі всього задокументовано 606 летальних випадків ВІЛ-інфікованих осіб удома та в лікувально-профілактичних закладах. Отриманий нами фактичний матеріал свідчить про те, що значна частка ВІЛ-інфікованих помирає вдома, не звертаючись за медичною допомогою.

На наш погляд, надзвичайно важливим є той факт, що серед усіх задокументованих випадків смерті ВІЛ-інфікованих за досліджуваний період 399 (60,5 %) осіб вживали за життя наркотичні речовини, причому більшість із них — 308 (77,2 %) — були ін'єкційними наркоманами. Термін вживання наркотичних речовин, як правило, точно неможливо було встановити. Отож, стверджуємо, що ВІЛ-інфекція розповсюджена переважно серед наркоманів, які застосовують внутрішньовенне введення наркотиків. Відзначається високий рівень захворюваності у групі осіб підвищеного ризику зараження: партнери по спільному (почергово) внутрішньовенному введенню наркотиків, статеві партнери; у віковому аспекті переважна більшість — це молоді люди працездатного та репродуктивного віку.

Таким чином, наразі маємо справу з поєднанням двох чи не найстрахітливіших нині медико-соціальних проблем — СНІДу та наркоманії. Провідний прояв останнього — набута у результаті зловживання наркотиком змінена реактивність до нього. Це виражається патологічною пристрастю — тяжінням до наркотику, змінами стійкості до нього, трансформацією первинної дії наркотику на організм, виникненням абстинентного синдрому після припинення прийому наркотичної речовини.

Із 659 померлих ВІЛ-інфікованих було відібрано та докладно проаналізовано 80 випадків смерті: 60 (75 %) чоловіків і 20 (25 %) жінок (табл. 1). Наймолодшому було 23 роки, а найстаршому — 49 (табл. 2). Із 80 осіб 70 були наркоманами. За наявності у катамнезі факту наркоманії було сформовано відповідно дві гру-

Таблиця 1

Розподіл ВІЛ-інфікованих осіб, щодо яких проводилося докладне патоморфологічне дослідження, залежно від їх статі й року автопсії, n=80

Показник	Роки, стать									
	1998		1999		2000		2001		2002	
Стать	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
Кількість осіб	0	2	5	1	8	2	20	4	28	10
Усього	2		6		10		24		38	

Таблиця 2

Вікова характеристика ВІЛ-інфікованих осіб, щодо яких здійснено докладний патоморфологічний аналіз, n=80

Вік, роки	Стать		Усього
	Чол.	Жін.	
Молодий (до 20)	—	—	—
21–30	21	10	31
31–40	29	8	37
41–50	11	1	12
Старий (51)	—	—	—
Усього	61	19	80

пи: 1) ВІЛ-інфіковані без вказівок на вживання за життя наркотиків — 10 (12,5 %) осіб; 2) ВІЛ-інфіковані наркомани — 70 (87,5 %) осіб.

Наголосимо, що, як і загалом, у цій вибірці переважали безробітні особи та люди без професії. Так, зокрема у першій групі (ВІЛ-інфіковані без вказівок на вживання наркотиків), 9 осіб були безробітними і лише одна жінка працювала прибиральницею. У другій групі (ВІЛ-інфіковані наркомани) 68 осіб не працювали, один чоловік був інвалідом другої групи, а один працював кухарем. Одже, більшість ВІЛ-інфікованих (77 осіб — 96 %) — це люди, так би мовити, асоціальні. Працювали з 80 осіб лише двоє.

Висновки

За матеріалами патолого-анатомічних розтинів на базі Одеського обласного патолого-анатомічного бюро, здійснених упродовж 1998–2002 рр., кількість ВІЛ-інфікованих осіб обох статей наочно зростає з часом, віддзеркалюючи несприятливу епідеміологічну ситуацію у регіоні, а також безпосередні й опосередковані (з погляду на репродуктивний вік померлих) втрати населення. Серед жінок переважну більшість становили особи фертильного віку

ВІЛ-інфіковані Одещини (за даними 1998–2002 рр.) переважно були людьми з низьким рівнем соціальної адаптації — особами без професії або ж робітниками. Певно, на цей соціальний аспект слід зважати при розробці будь-яких соціальних і медичних заходів протидії поширенню ВІЛ/СНІДу. Значна частка ВІЛ-інфікованих помирає вдома, не звертаючись за медичною допомогою.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гранитов В. М.* ВИЧ-инфекция / СПИД, СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии. — М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — 119 с.

2. *Засипка Л. Г., Котлік Л. С., Лісецька В. І.* Дозорний епіднагляд за ВІЛ-інфекцією / СНІДом в Одеській області // Инфек. контроль. — 2003. — № 1. — С. 28-30.

3. *Кобыща Ю.* Детерминанты распространения ВИЧ среди шприцевых наркоманов на Украине // Журн. микробиологии. — 1999. — № 1. — С. 34-36.

4. *Клинико-эпидемиологические* особенности ВИЧ-инфекции и СПИДа на Украине / А. Д. Вовк, А. М. Щербинская, Н. П. Ченцова и др. // Журнал микробиологии. — 1999. — № 1. — С. 29-31.

5. *Казанцева И. А., Пермяков Н. К.* Синдромология и патологическая анатомия инфекции ВИЧ (СПИДа) // Архив патологии. — 1990. — Т. 52, № 7. — С. 3-8.

6. *Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И.* Прикладная медицинская статистика. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. — 429 с.

7. *Шлопов В. Г.* Патологічна анатомія: Підручник. — Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. — 768 с.

УДК 582.282.23.045

М. Ю. Русакова, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін, В. О. Іваниця, З. І. Жиліна, Ю. В. Ішков, С. В. Водзінський

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАЄМОДІЇ *МЕЗО*-ФЕНІЛЗАМІЩЕНИХ ТЕТРАПІРОЛІВ З ЕУКАРІОТИЧНИМИ КЛІТИНАМИ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Зростаюча кількість порфіринових фотосенсибілізаторів (ФС), які використовуються в терапії пухлин, стимулює створення простої й адекватної тест-моделі для визначення біологічної активності цих сполук [4; 8]. Морфофізіологічна характеристика дріжджоподібних грибів має високий ступінь подібності з клітинами ссавців [5]. Вони легко культивуються та можуть бути використані для досліджень, проведення яких у більш складних системах занадто важке та трудомістке. Дріжджі, наприклад, такі як *Saccharomyces cerevisiae, Kluyveromyces marxianus*, уже не раз були тест-системами при оцінці ушкоджень у разі фотоінактивації еукаріотичних клітин [9].

Мета нашої роботи — порівняння фотосенсибілізуючої активності (ФСА) фенілзаміщених ФС щодо культур *Candida albicans* і аденокарциноми Ерліха (АКЕ), а також характеристика інтенсивності нагромадження сполук.

Матеріали та методи дослідження

У роботі були використані дріжджі *Candida albicans* АТСС 18804 (Одеса, ОНУ ім. І. І. Мечникова) й аденокарцинома Ерліха (Київ, ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАНУ). Зберігання тест-культури мікроорганізмів і підтримання АКЕ здійснювали за схемами, наведеними в [1; 3].

Досліджувані ФС, синтезовані в ПНДЛ-5 ОНУ ім. І. І. Мечникова, є 5, 10, 15, 20-тетракісфенілпохідними хлорину (I) та порфірину (II), а також їх олов'яними комплексами (Sn-I і Sn-II відповідно).

Робоча концентрація тест-культур дорівнювала $1 \cdot 10^6$ клітин/мл. Попередня інкубація, активація речовин і визначення життєздатності клітин при вивченні ФСА проводилися, як вказано в [2; 9]. Діапазон концентрацій сполук становив 0,01–10,00 мкМ згідно з [7].

Наступним етапом роботи було вивчення динаміки проникнен-

ня сполук в еукаріотичні клітини. Підготовча частина експерименту була аналогічна такій для ФСА. При роботі з *C. albicans* відмиту добову суспензію переносили для попереднього культивування (протягом 3 год) у свіжу порцію живильного середовища. Потім до всіх клітин додавали розчини ФС до одержання концентрації 1,0 мкМ. Надалі використовувались осади, отримані після центрифугування (1200 об/хв, 20 хв) суспензій, які відбиралися через відповідні проміжки часу після початку сумісної інкубації.

Для визначення кількості сполук усередині дріжджів після сумісної інкубації з них видаляли клітинну стінку за допомогою 0,5 N NaOH (50 °С) і здійснювали екстракцію ФС [1]. Вміст (мкг/1·10^6 клітин) нагромаджених сполук у клітинах обох типів реєстрували за відповідною інтенсивністю поглинання на приладі Specord M-40, Німеччина [6].

За контроль (К) при визначенні ФСА та динаміки проникнення речовин правили відповідні суспензії клітин, до яких замість ФС додавали фізіологічний розчин. Для кожного похідного експеримент повторювали двічі, кількість повторів для кожної концентрації — чотири рази.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента із застосуванням програми Excel-2003.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати експерименту свідчать про те, що досліджувані фенілпохідні інтенсивно впливали на розвиток дріжджів після опромінення світлом видимої області (табл. 1). При цьому хлорини як вільна основа (I), так і олов'яний комплекс (Sn-I) у цілому виявилися більш ефективними ФС, ніж їх порфіринові аналоги. Найбільший інгібуючий вплив був властивий максимальним концентраціям усіх похідних, за винятком Sn-II, — приріст біомаси не перевищував 30 % порівняно з контролем. Що стосується Sn-II, то для 10,0 мкМ даної сполуки ефект пригнічення був менш вираженим, становлячи приблизно 50 %.

Результати, отримані при визначенні ФСА досліджуваних сполук із використанням традиційної тест-системи — АКЕ, наведені в табл. 2. Як і в культурі дріжджоподібних грибів, фенілпохідні значно змінювали життєздатність клітин, а більш ефективними ФС, у цілому, виявилися фенілпохідні хлоринів (I, Sn-I).

Максимальне зменшення частини живих клітин пухлинної культури спостерігалось у присутності 0,1 мкМ більшості похідних і становило 40–75 % порівняно з контролем. Винятком виявився олов'яний комплекс *мезо*-тетрафенілпорфірину (Sn-II), найбільш активна концентрація якого — 10,0 мкМ — сприяла 32%-му пригніченню.

Надалі в роботі було проведено вивчення динаміки нагромадження досліджуваних сполук тест-культурами. Умови попереднього культивування *C. albicans* дозволили одержати суспензію, клітини якої знаходилися в активному фізіологічному стані. Середній розмір дріжджів став мінімальним, більшість із них, що брунькувалися, — з однорідною цитоплазмою та тонкою оболонкою [1; 5]. Очевидно, тому вже через 10 хв після початку інкубації *C. albicans* у присутності речовин був виявлений істотний внутрішньоклітинний вміст похідних (рис. 1). Максимальний вміст у середньому становив 30–55 % від доданої до середовища кількості досліджуваних сполук. При цьому більш інтенсивно дріжджами поглиналися

Таблиця 1

Активність досліджуваних фотосенсибілізаторів щодо культури *Candida albicans in vitro*, M±m (A_{520}, опт. од.)

Сполука	Контроль	Концентрація сполуки, мкМ			
		0,01	0,1	1,0	10,0
I	0,120±0,010	0,058±0,002*	0,039±0,005*	0,034±0,002*	0,028±0,001*
II		0,102±0,013	0,116±0,014	0,100±0,006	0,033±0,003*
Sn-I		0,051±0,004*	0,075±0,014*	0,049±0,008*	0,033±0,002*
Sn-II		0,098±0,015	0,064±0,007*	0,070±0,005*	0,065±0,006*

Примітка. У табл. 1, 2: n=8; * — P<0,05 порівняно з контролем.

Таблиця 2

Активність досліджуваних фотосенсибілізаторів щодо культури аденокарциноми Ерліха *in vitro*, M±m (A_{540}, опт. од.)

Сполука	Контроль	Концентрація сполуки, мкМ			
		0,01	0,1	1,0	10,0
I	1,192±0,010	0,540±0,025*	0,520±0,037*	0,600±0,032*	0,640±0,025*
II		0,325±0,038*	0,300±0,041*	0,940±0,089*	0,556±0,036*
Sn-I		1,190±0,090*	0,720±0,066*	0,998±0,038*	0,732±0,044*
Sn-II		0,850±0,053	0,940±0,030*	0,875±0,005*	0,805±0,045*

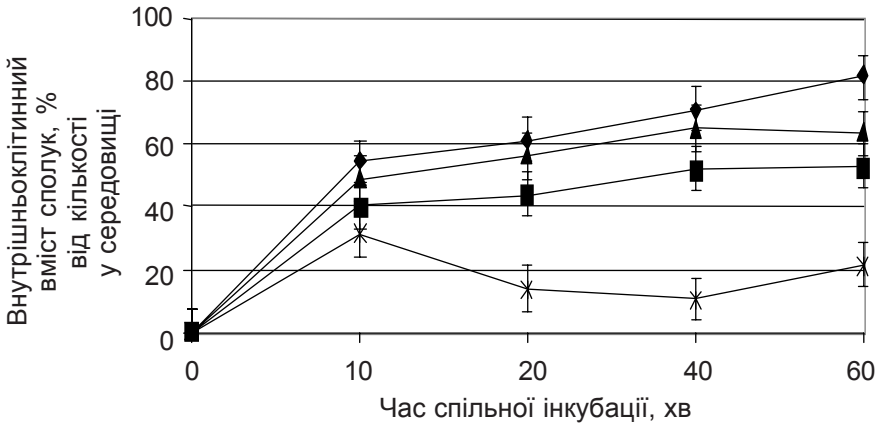


Рис. 1. Динаміка нагромадження *мезо*-фенілзаміщених порфіринів клітинами *Candida albicans*

Примітка. На рис. 1, 2: -◆- — сполука I; -■- — сполука II;-▲- — Sn-I; ✳ — Sn-II

хлоринові похідні I та Sn-I, ніж їх порфіринові аналоги (II і Sn-II).

Із часом відбувалося поступове підвищення нагромадження всіх досліджуваних похідних, за винятком олов'яного комплексу *мезо*-тетрафенілхлорину (Sn-II). Так, починаючи з 10-ї до 40-ї хв інкубації внутрішньоклітинний рівень даної сполуки знизився практично втричі. Надалі ж кількість Sn-II трохи зросла й до кінця інкубації дорівнювала 22 %. Що стосується інших речовин, то поступове поглинання клітинами *C. albicans* привело до значного (до 81%) збільшення вмісту хлоринової основи I та практично до 50 % — для похідних II та Sn-I.

Дослідження процесу нагромадження пухлинними клітинами показало, що, як і у випадку з дріжджами, відбувалося практично миттєве поглинання значної кількості сполук (рис. 2). При цьому у клітинах АКЕ через 10 хв після початку інкубації було визначено 68 і 55 % від вихідної кількості фенілхлоринів I і Sn-I у середовищі.

Щодо порфіринових похідних, то інтенсивність проникнення речовин усередину клітин виявилася більш низькою та дорівнювала лише 50 і 30 % для II і Sn-II відповідно. Надалі процеси нагромадження досліджуваних сполук проходили повільніше. Так, для хлоринів збільшення внутрішньоклітинного вмісту в проміжку від 10 хв і до закінчення інкубації дорювнювало у середньому 16 %, для порфіринів — приблизно 9 %.

Висновки

За рівнем фотосенсибілізуючої активності щодо *Candida albicans* досліджувані сполуки можна розташувати таким чином:

I > II = S-I > Sn-II,

щодо аденокарциноми Ерліха:

II > I > Sn-I > Sn-II.

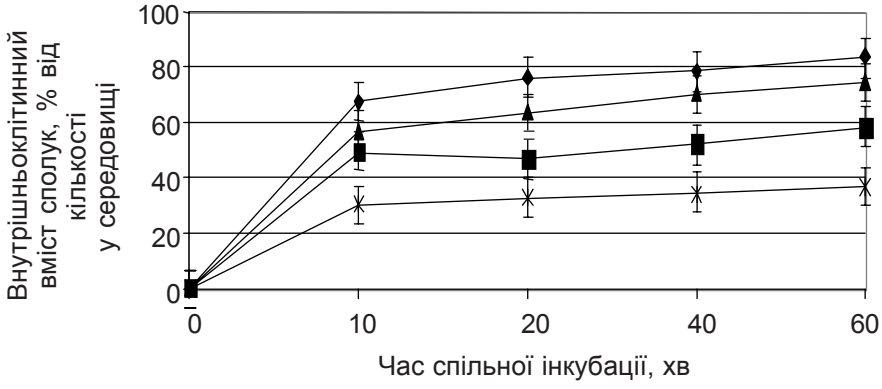


Рис. 2. Динаміка нагромадження *мезо*-фенілзаміщених порфіринів клітинами аденокарциноми Ерліха

Усі похідні протягом 60 хв спільної інкубації активно поглиналися клітинами тест-культур. Найбільший внутрішньоклітинний рівень спостерігався для 5, 10, 15, 20-тетракісфенілхлорину (I) та його олов'яного комплексу (Sn-I), мінімальний — для 5, 10, 15, 20-тетракісфенілпорфірину олова (Sn-II) як у культурі мікроорганізмів, так і пухлини. Незначні розбіжності, що були зафіксовані під час вивчення процесу нагромадження досліджуваних фотосенсибілізаторів, очевидно, пов'язані з різницею лінійних розмірів клітин.

Підсумовуючи одержані результати, можна дійти висновку щодо можливості використання культури *Candida albicans* для дослідження активності нових фотосенсибілізаторів як модельної системи, що дозволить отримати адекватні результати за короткий термін.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Квасников Е. И., Щеколова И. Ф.* Дрожжи. Биология. Пути использования. — К.: Наук. думка, 1991. — 328 с.

2. *Русакова М. Ю.* Фотосенсибілізуюча активність нових синтетичних порфіринів щодо клітин *Candida albicans* // Вісник ОНУ. Біологія. — 2004. — Т. 9, № 5. — С. 183-187.

3. *Экспериментальная* оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / З. П. Софьина, А. Б. Сыркин, А. Голдин и др. — М.: Медицина, 1980. — 296 с.

4. *Ali H., van Lier J. E.* Metal Complexes as Photo- and Radiosensitizers // Chem. Rev. — 1999. — Vol. 99, N 9. — P. 2379-2450.

5. *Botstein D., Fink G. R.* Yeast: en experimental organism for modern biology // Science. — 1998. — Vol. 240. — P. 1439-1443.

6. *Foscan* uptake and tissue distribution in relation to photodynamic efficacy / P. Cramers, M. Ruevekamp, H. Oppelaar et al. // British J. of Cancer. — 2003. — Vol. 88, N 2. — P. 283-290.

7. *Jori G.* Responses of tumor tissues to photodynamic therapy // Proc. SPIE. — 1994. — Vol. 2078. — P. 286-292.

8. *Korbelik M.* Photosensitizers in Photodynamic Therapy // Periodicum biologorum. — 1991. — Vol. 96, N 4. — P. 563-574.

9. *Lasarow R. M., Isseroff R. R., Gomez E. C.* Quantitative *in vitro* assessment of phototoxicity by a fibroblast-neutral red assay // J. of Investig. Dermatology. — 2002. — Vol. 98. — P. 725-729.

10. *Pinholster G.* Toxicity testing in animals: alternative models // Env. Health Persp. — 2002. — Vol. 1, N 4. — P. 34-50.

УДК 616.36-002-099-097-091

О. В. Сивоконюк

ИММУНОМОРФОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ИММУНОГЕНЕЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Одесский государственный медицинский университет

Иммунная система — высокоспециализированная, сложно регулируемая структура, клеточные элементы которой находятся в состоянии постоянной пролиферации. Как известно, до 5 мес эмбриогенеза плода человека печень является основным органом гемопоэза и по многим показателям определяет гистогенез лимфоидной ткани. Печень взрослого человека не участвует в кроветворении, но она — жизненно важный, многофункциональный орган. Одна из его функций — защитная — имеет прямое отношение к деятельности лимфоидной системы [1]. По данным литературы, практически любая интоксикация в той или иной степени может стать причиной нарушения иммунного статуса организма [2–5]. Патология печени сопряжена с активацией гуморального и клеточного иммунитета, но иногда сопровождается подавлением иммунной функции, особенно Т-клеточной системы.

Изучению функционального состояния иммунной системы при экспериментальном токсическом гепатите посвящено много исследований. При токсическом поражении печени происходят существенные нарушения в органах иммунной системы, которые сопровождаются подавлением иммунного ответа [4–6].

Вместе с тем, в вышеуказанных работах не дана оценка иммуноморфологических изменений в органах центрального (тимус) и периферического (селезенка, мезентериальные лимфатические узлы) иммуногенеза.

Введение экспериментальным животным четыреххлористого углерода (CCl_4) вызывает неспецифический реактивный гепатит. Ранее проведенные нами исследования [7–9] в динамике показали, что пик морфогистохимических изменений приходится на 3-и сутки острого токсического гепатита. Именно этот временной промежуток был избран нами для исследований, результаты которых изложены в данной работе.

Целью настоящей работы явилось иммуногистохимическое исследование основных клонов иммунных клеток, располагающихся в центральных (тимус) и периферических органах (селезенка и мезентериальные лимфатические узлы) иммуногенеза, и степень выраженности апоптоза в условиях острого химического повреждения печени CCl_4.

Материалы и методы исследования

Опыты проводили на 60 белых крысах линии Вистар массой 180–250 г. Животных содержали на стандартном рационе вивария в условиях свободного передвижения и доступа к воде. Работу с лабораторными животными проводили с соблюдением общепринятых нормативных и биолого-этических требований.

Были сформированы следующие опытные группы: а) интактные животные (контроль); б) животные с острым токсическим гепатитом.

Острый токсический гепатит (ОТГ) вызывали однократным внутрижелудочным введением 50%-го масляного раствора CCl_4 в дозе 5 мл / 1000 г. Животных выводили из эксперимента на 3-и сутки путем декапитации под легким эфирным наркозом. После фиксации в 10%-м растворе нейтрального формалина и спиртовой проводки кусочки тимуса, селезенки и брыжеечных лимфатических узлов заливали в целлоидин-парафин, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах непрямым методом Кунса по методике Brosman (1979). Иммунные клетки дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител (МКА) к различным типам клеток фирмы Serotec. Использовали следующие маркеры: CD95, CD8, CD4, CD3, CD45RA, ED1, IgA, IgM, IgG, C3 фракция комплемента. В качестве люминесцентной метки использовали F (ab)-2 — фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г. Г. Автандилова [13] в люминесцентном микроскопе. Апоптозный индекс рассчитывал следующим образом: среднее количество клеток в поле зрения, умноженное на 400, принимали за 100 %; среднее количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD95 в поле зрения, умноженное на 400, прини-

мали за X; X = среднее количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD95 в поле зрения, умноженное на 400, умноженное на 100, делим на среднее количество клеток в поле зрения, умноженное на 400. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики.

Результаты исследований и их обсуждение

Иммуногистохимическое исследование позволило выявить в тимусе интактных животных разные клоны иммунных клеток. Преобладали Т-лимфоциты, а именно $CD3^+$, как известно, представляющие собой общую популяцию Т-лимфоцитов (рис. 1). В обеих зонах тимуса среди них были выявлены как $CD4^+$-Т-хелперы, так и $CD8^+$-Т-супрессоры. Относительные объемы иммунных клеток в лимфоидном компоненте тимуса определяли, не выделяя отдельно показатели для коры и мозгового вещества. Результаты исследования приведены в табл. 1. Соотношение $CD4^+$/$CD8^+$ составило 1,8.

Кроме Т-лимфоцитов в тимусе отмечались также клетки, экспрессирующие рецепторы к $ED1^+$ (макрофаги и естественные киллеры), а также немногочисленные В-лимфоциты ($CD45RA^+$) и клетки-продуценты иммуноглобулинов IgM и IgG. Не отмечались клетки-продуценты IgA и С3-фракции комплемента. Если макрофаги ($ED1^+$) располагались диффузно по всей паренхиме долек тимуса, то иммунобласты, также как и В-лимфоциты, локализовались преимущественно в периваскулярных пространствах. Соотношение $CD3^+$/$ED1^+$/$CD45RA^+$ оказалось равным 20,0 : 2,5 : 1,0. Апоптозный индекс тимоцитов в группе контроля составил (23,0± ±2,5) %.

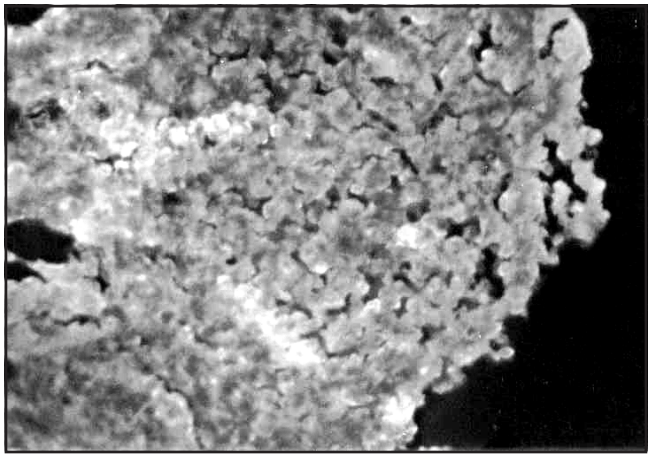


Рис. 1. Обилие CD3 лимфоцитов в тимусе контрольного животного. Непрямой метод Кунса с МКА CD3. × 120

При экспериментальном токсическом гепатите в органах иммунной системы наблюдаются выраженные гемодинамические и дистрофические нарушения. Наряду с этим, в тимусе отмечаются инволютивные изменения: диффузно-очаговое опустошение коркового слоя, размывание границ между корковым и мозговым слоями, увеличение числа телец Гассалля и появление их в корковом слое на 7-е сутки эксперимента [8–10]. С увеличением сроков развития гепатита усиливалась акцидентальная трансформация тимуса — неспецифическая реакция, развивающаяся на фоне общего адаптационного синдрома, в котором основную роль играют глюкокортикостероиды [10–12]. Опустошение коркового слоя тимуса, вероятно, обусловлено нарастающей гибелью кортизончувствительных лимфоцитов, локализующихся преимущественно в субкапсулярной зоне. Увеличение количества телец Гассалля и их нетипичное распределение в тимусе может быть результатом нарушения коммуникаций эпителиальных клеток с тимоцитами или токсического воздействия CCl^4 на эпителий тимуса как непосредственного, так и опосредованного через элементы цитокинового каскада [10–12].

На 3-и сутки ОТГ наблюдается, по сравнению с контролем, дефицит Т-лимфоцитов как в коре, так и в мозговом веществе тимуса животных с токсическим гепатитом. Несмотря на это, среди основных клонов иммунных клеток, как и в группе контроля, в ткани тимуса преобладали Т-лимфоциты ($CD3^+$). При этом, в обеих зонах

Таблица 1

Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в тимусе животных с токсическим гепатитом (Me (25 %; 75 %))

Группа	Относительные объемы основных клонов иммунных клеток, %							
	CD3	Отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов		ED1	CD45RA	Отдельные субпопуляции клеток-продуцентов иммуноглобулинов		
		CD4	CD8			IgM	IgG	С-3ФК
Контроль	82,0 (55,5; 100,0)	65,0 (46,0; 79,5)	35,0 (22,0; 47,0)	10,0 (6,0; 14,0)	4,0 (2,5; 6,0)	2,5 (1,5; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	—
ОТГ	50,0 (32,0; 69,0)*	55,0 (41,0; 69,0)*	45,0 (33,0; 57,0)*	27,0 (22,0; 33,0)*	13,0 (9,0; 17,0)*	3,5 (2,5; 4,5)	4,5 (3,5; 5,5)*	1,0 (1,0; 2,0)*

Примечание. В табл. 1–4: * — P<0,05 по сравнению с контролем.

тимуса выявлялись как CD4+-Т-хелперы, так и CD8+-Т-супрессоры. Однако относительные объемы этих клонов клеток в дольках тимуса значительно отличались от контрольных показателей (см. табл. 1). Соотношение CD4+/CD8+ уменьшилось по сравнению с контролем и приблизилось к 1 (контрольный показатель 1,8).

Так же, как и в контрольной группе, кроме Т-лимфоцитов в обеих зонах долек тимуса находились клетки, экспрессирующие рецепторы к ED1+ (макрофаги и естественные киллеры), а также В-лимфоциты (CD45RA+) и клетки-продуценты иммуноглобулинов — IgM и IgG. Кроме того, увеличилась популяция клеток-продуцентов С3-фракции комплемента, тогда как продуценты IgA не выявлялись. Макрофаги (ED1+) отмечались диффузно по всей паренхиме долек тимуса, а В-лимфоциты и плазмобласты располагались преимущественно в периваскулярных пространствах. Соотношение CD3+/ED1+/CD45RA+ оказалось равным 3,8:2,0:1,0 (в контроле — 20,0:2,5:1,0), за 1 принимается показатель CD45RA+. Вышеуказанный показатель подтверждает значительное снижение относительного объема Т-клеток в тимусе животных с токсическим поражением печени на фоне достоверного увеличения макрофагальной активности и В-лимфоидного компонента за счет опустошения лимфоидной популяции, оголения стромы, ретикулоэпителиального компонента железы, экспрессирующего рецепторы к ED1+. Увеличение этой популяции обусловлено миграцией макрофагов из крови в тимус в условиях усиленного апоптоза тимоцитов. Последнее подтверждается анализом апоптозного индекса, который составил (32,0±3,6) % и достоверно превысил контрольный показатель.

Иммуногистохимическое исследование ткани селезенки контрольных животных подтвердило известную зональность в расположении Т- и В-лимфоцитов. Преимущественно в периартериальных зонах фолликулов располагались Т-лимфоциты (CD3+, CD4+, CD8+), тогда как в светлых центрах фолликулов и их мантийных зонах преимущественно определялись В-лимфоциты (CD45RA+). В красной пульпе селезенки регистрировались как В-, так и Т-лимфоциты. Во всех зонах органа определялись макрофаги (ED1+). Преимущественно в В-зонах отмечались клетки-продуценты иммуноглобулинов, а именно IgM и IgG. Для количественной оценки основных клонов иммунных клеток нами определялись относительные объемы этих клеток на серийных срезах, обработанных соответствующими МКА. Результаты этих исследований представлены в табл. 2. Соотношение CD4+/CD8+ составило 3,0. Соотношение CD3+/ED1+/CD45RA+ оказалось равным 2,7 : 1,0 : 4,5. Апоптозный индекс лимфоцитов составил (33,0±2,0) %.

На 3-и сутки ОТГ в селезенке отмечаются выраженные пролиферативные и гиперпластические процессы с присоединением макрофагально-плазмоцитарной реакции [8–10]. При иммуногистохимическом исследовании так же, как и в группе контроля, сохранялась зональность расположения Т- и В-лимфоцитов. По сравнению с контрольной группой практически не изменился относительный объем Т-лимфоцитов, популяция макрофагов значительно увеличилась, а относительный объем В-лимфоцитов уменьшился. При этом соотношение CD3+/ED1+/CD45RA+ составило 1,5 : 1,0 : 2,0 (контрольный показатель — 2,7 : 1,0 : 4,5). Среди плазмобластов возросла популяция клеток, продуцирующих IgM, и клеток, экспрессирующих поверхностные рецепторы к С3-фракции комплемента (см. табл. 2), относительный объем плазмобластов, продуцирующих IgG, несколько снизился. Среди Т-лимфоцитов относительно увеличилась популяция Т-супрессоров (CD8+) и соответственно уменьшилось количество Т-хелперов (CD4+), поэтому значительно снизилось соотношение CD4+/CD8+, составив 1,8 (контрольный показатель — 3,0). Апоптозный индекс лимфоцитов составил (39,0±3,2) %, что достоверно выше контроля.

Иммуногистохимическое исследование в корковом слое лимфатических узлов выявило преобладание В-лимфоцитов (CD45RA+), тогда как в паракортикальной зоне отмечались преимущественно Т-лимфоциты (CD3+,CD4+,CD8+). В моз-

Таблица 2

Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в селезенке животных с токсическим гепатитом (Me (25 %; 75 %))

Группа	Относительные объемы основных клонов иммунных клеток, %							
	CD3	Отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов		ED1	CD45RA	Отдельные субпопуляции клеток-продуцентов иммуноглобулинов		
		CD4	CD8			IgM	IgG	С-3ФК
Контроль	33,0 (30,0; 36,0)	75,0 (50,0; 98,0)	25,0 (15,0; 35,0)	12,0 (8,0; 16,0)	55,0 (49,0; 61,0)	12,0 (9,0; 15,0)	16,0 (12,0; 20,0)	2,0 (1,0; 3,0)
ОТГ	34,0 (28,0; 40,0)	65,0 (38,0; 86,0)*	35,0 (29,0; 41,0)*	22,0 (19,0; 26,0)*	44,0 (40,0; 48,0)*	13,0 (9,0; 16,0)	14,0 (9,0; 19,0)	5,5 (2,0; 9,0)*

Таблица 2

Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в брыжеечных лимфатических узлах животных с токсическим гепатитом (Me (25 %; 75 %))

Группа	Относительные объемы основных клонов иммунных клеток, %							
	CD3	Отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов		ED1	CD45RA	Отдельные субпопуляции клеток-продуцентов иммуноглобулинов		
		CD4	CD8			IgM	IgG	С-3ФК
Контроль	57,0 (48,0; 63,0)	73,5 (56,0; 90,0)	27,0 (25,0; 29,0)	8,5 (4,0; 18,0)	33,0 (26,0; 40,0)	6,0 (4,0; 8,0)	9,5 (7,0; 11,0)	0,6 (0,5; 0,7)
ОТГ	44,5 (38,0; 49,0)*	66,0 (52,0; 80,0)*	33,5 (33,0; 35,0)*	26,0 (20,0; 32,0)*	30,0 (25,0; 35,0)	18,5 (15,0; 20,0)*	32,5 (18,0; 37,0)*	6,5 (6,0; 7,0)*

говом веществе локализовались как Т-, так и В-лимфоциты с преобладанием первых. Макрофаги (ED1$^+$) определялись во всех морфофункциональных зонах лимфатического узла, клетки-продуценты IgM и IgG преимущественно выявлялись в коре и мозговом веществе.

Результаты количественной оценки основных клонов иммунных клеток в виде их относительных объемов представлены в табл. 3. Соотношение CD4$^+$/CD8$^+$ составило 2,7, а соотношение CD3$^+$/ED1$^+$/CD45RA$^+$ оказалось равным 4,5 : 1,0 : 2,8. Такое соотношение основных клонов иммунных клеток в лимфатическом узле крысы подобно таковому в лимфатическом узле человека [1]. По нашим данным, в лимфатическом узле крысы группы контроля также преобладают Т-лимфоциты, составляющие 55,0 %, а количество В-лимфоцитов несколько выше — 33,0 %. Апоптозный индекс лимфоцитов составил (16,0±1,0) %.

Так же, как и в группе контроля, на 3-и сутки ОТГ в ткани лимфатических узлов сохранялась зональность расположения Т- и В-лимфоцитов. Макрофагальная реакция усилена и макрофаги (ED1$^+$) определялись во всех зонах лимфатического узла (рис. 2). Несколько усилена и реакция плазматизации, в первую очередь, вследствие увеличения популяции IgG -продуцирующих клеток (см. табл. 3). Соотношение CD4$^+$/CD8$^+$ меньше по сравнению с контролем и составляет 1,6 (в контроле 2,7). Соотношение CD3+/ED1+/CD45RA$^+$ оказалось 1,7 : 1,0 : 1,1 (в контроле 2,2 : 1,0 : 1,2), что указывает на относительное увеличение макрофагальной популяции.

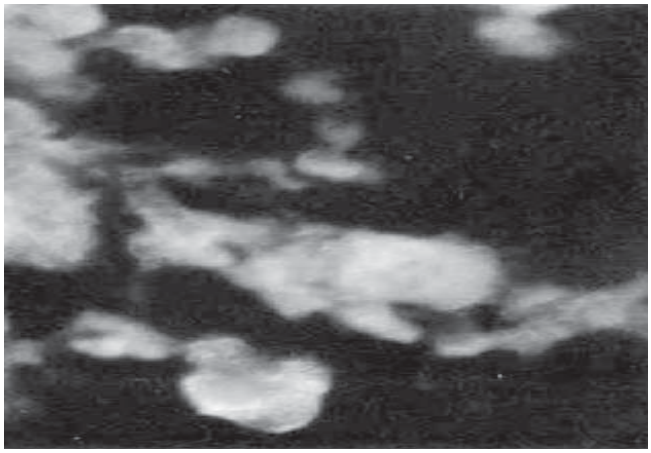


Рис. 2. Обилие макрофагов в лимфатическом узле животного с токсическим гепатитом. Непрямой метод Кунса с МКА ED1. × 900

Обращает на себя внимание достоверное увеличение степени выраженности апоптоза в лимфоидном компоненте лимфатических узлов при токсическом гепатите. Апоптозный индекс лимфоцитов составил (25,0±3,0) % (табл. 4).

Токсическое поражение печени четыреххлористым углеродом приводит к усилению гуморального и макрофагального звеньев иммунитета и угнетению клеточного звена. Ранее полученные результаты патоморфологических исследований печени, органов центрального (тимус) и периферического иммуногенеза (селезенка и мезентериальные лимфатические узлы) в сочетании с данными иммуногистохимических исследований расширяют возможность использования данной модели для доклинической оценки иммуномодулирующих и гепатопротекторных свойств фармакологических препаратов.

1. При ОТГ в ткани тимуса наблюдается снижение популяции Т-лимфоцитов, в частности Т-хелперов, и уменьшение хелперно-супрессорного индекса, а также увеличение количества В-лимфоцитов, плазмобластов и появление С3-фракции комплемента.

Таблица 4

Апоптозный индекс клеточных элементов печени и органов иммунной системы, %

Группа	Апоптозный индекс, %			
	Печень	Тимус	Селезенка	Лимфатический узел
Контроль	4,0±0,5	23,0±2,5	33,0±2,0	16,0±1,0
ОТГ	15,0±2,0*	32,0±3,6*	39,0±3,2*	25,0±3,0*

2. При ОТГ в ткани селезенки выявляются признаки активизации макрофагального звена иммунитета в виде увеличения количества макрофагов в различных функциональных зонах селезенки. Изменения со стороны Т-клеточной популяции селезенки проявляются уменьшением хелперно-супрессорного индекса. Увеличена популяция клеток-продуцентов С3-фракции комплемента, тогда как популяция клеток-продуцентов IgM и IgG существенно не изменилась.

3. При ОТГ в лимфатических узлах выявляются признаки активизации макрофагального и гуморального звеньев иммунитета в виде увеличения количества макрофагов и плазматических клеток в различных функциональных зонах узлов. Выраженные изменения со стороны Т-клеточной популяции, проявляющиеся относительным обеднением Т-зоны, с одной стороны, и уменьшением хелперно-супрессорного индекса, с другой стороны, на фоне вышеуказанной активации макрофагального и гуморального иммуногенеза, свидетельствуют о дисбалансе основных звеньев иммунитета.

4. Полученные данные будут использованы в качестве сравнения при изучении иммуногистохимических особенностей печени и органов иммунной системы на фоне ОТГ при использовании нового координационного соединения германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1) в сравнении с известными гепатопротекторами — эссенциале и гептралом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Хлыстова З. С.* Становление системы иммуногенеза плода человека. — М.: Медицина, 1987. — 254 с.

2. *Лазарева Г. А., Бровкина И. Л.* Протекторное действие регуляторов энергетического обмена и эссенциале при нитритном поражении // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2006. — № 2. — С. 21-23.

3. *Матвеева Л. В., Новикова Л. В., Мосина Л. М.* Клинико-иммунологические особенности больных хроническим алкогольным гепатитом // Соврем. аспекты теор. и клин. мед. — 2003. — № 2. — С. 70-73.

4. *Утешев Б. С., Прокопенко Л. Г., Конопля Е. Н.* Лидокаин как иммуномодулятор при токсическом поражении печени // Эксперим. и клин. фармакология. — 1997. — Т. 60, № 2. — С. 45-48.

5. *Иммунология* и иммунопатология пищеварительной системы / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева. — Одесса: ОКФА, 2001. — 190 с.

6. *Шевченко І. М., Пашолок С. П.* Функціональний стан імунної системи при експериментальному токсичному гепатиті // Одес. мед. журнал. — 2004. — № 5 (85). — С. 23-26.

7. *Сивоконюк О. В.* Імуноморфологія токсичного гепатиту на фоні корекції гепатопротекторами // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 6 (80). — С. 34-36.

8. *Сивоконюк О. В.* Патоморфологія органів імуногенезу при дії гепатопротекторів в умовах токсичного ураження // Одес. мед. журнал. — 2004. — № 3 (83). — С. 25-27.

9. *Сивоконюк О. В.* Патоморфология органов иммуногенеза при экспериментальном токсическом гепатите // Запорож. мед. журнал. — 2005. — № 3. — С. 119.

10. *Динамика* морфофункциональных изменений органов иммунной системы мышей BALB/c при экспериментальном гепатите / С. С. Обернихин, О. В. Макарова, В. В. Малайцев и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2006. — Т. 141, № 4. — С. 451-454.

11. *Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С.* Адаптационные реакции и активационная терапия. — М., 1998. — 665 с.

12. *Радченко О. М.* Кореляційні зв'язки між морфологічними показниками імунокомпетентних органів, надниркових залоз і клітинами периферичної крові при різних типах адаптаційних реакцій в експерименті // Фізіол. журнал. — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 22-25.

13. *Автандилов Г. Г.* Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 383 с.

УДК 616.24-002:616.151

Т. І. Тюпка, А. І. Березнякова

ВПЛИВ ЕНАПУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТКАНИН ЛЕГЕНЬ І МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОДИНАМІЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Вступ

Проблема набряку легень дотепер залишається актуальною, оскільки ця патологія є ускладненням багатьох серцево-судинних захворювань: мітральних і аортальних пороків, гіпертонічної хвороби, стенокардії, інфаркту міокарда, перикардиту, атеросклерозу та ін. Незважаючи на значну кількість праць, опублікованих як у вітчизняній, так і в іноземній літературі, багато сторін патогенезу цього захворювання вивчені недостатньо. Цим, значною мірою, визначається низька ефективність методів лікування, які застосовують у практичній медицині. Разом із тим, аналіз даних літератури щодо механізмів розвитку набряку легень дозволив нам зробити припущення про можливість ефективного застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) з метою корекції гемодинамічних розладів, які виникають при цій патології [1; 2].

У зв'язку з викладеним, **метою** даної роботи стало вивчення впливу інгібітора АПФ — енапу (KRKA, Slovenia) на морфофункціональний стан тканини легень і міокарда при екс-

периментальному гемодинамічному набряку легень у щурів.

Матеріали та методи дослідження

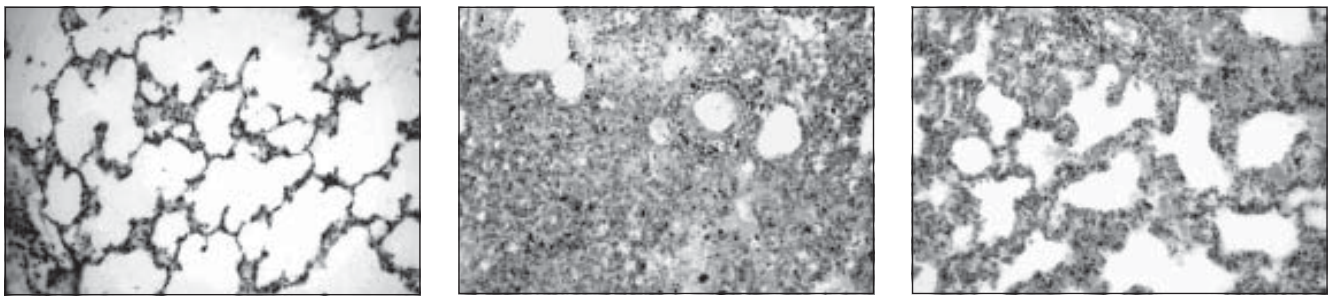
Для вивчення закономірностей розвитку набряку легень нами було обрано модель адреналінового набряку, який завжди легко і швидко відтворюється і проявляється у різко вираженій формі. Адреналіну гідрохлорид уводили внутрішньом'язово дозою 5,0 мг/кг згідно з методикою [3]. Експеримент проводили на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 190–200 г, розподілених на 3 групи: 1-ша група — інтактні тварини; 2-га група — щури з гемодинамічним набряком легень; 3-тя — щури, яким за 20 хв до моделювання гемодинамічного набряку легень був внутрішньовенно введений енап дозою 0,07 мг/кг. Попередньо наркотизованих тварин інтактної групи (етамінал-натрієм дозою 40 мг/кг) виводили з експерименту шляхом декапітації. Щури 2-ї та 3-ї груп гинули протягом 15–35 хв від гострої дихальної недостатності, зумовленої адреналіновим набряком легень. Гістологічному дослідженню піддавали тканини легень і міокарда тварин усіх груп. Шматочки тканин міокарда і легень фіксували в 10%-му нейтральному формаліні, проводили через спирти зростаючої міцності, заливали в парафін. Мікротомні зрізи завтовшки 5–6 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином. Світлову мікроскопію та фотографування мікропрепаратів здійснювали на мікроскопі "Olympus BX" (Японія) [4].

Результати дослідження та їх обговорення

У інтактних тварин у тканині легень (рис. 1, а) домінують ділянки з вільними, заповненими повітрям альвеолами. Причому нерівний контур міжальвеолярних перегородок свідчить про відсутність надмірного розтягування альвеол. Трапляються також ділянки легеневої тканини, де порожнина альвеол має щілиноподібний вигляд, що пов'язано з відсутністю участі цих альвеол в акті дихання і є фізіологічним для стану фізичного спокою. Міжальвеолярні перегородки в «дихаючих» ділянках тонкі, з поодинокими клітинами в їхній товщі (фіброцити, макрофаги, лімфоцити). Капіляри здебільшого в стані спадання, що також притаманно капілярам тварин після їх умертвіння за відсутності попередніх порушень кровонаповнення у вигляді повнокров'я. Альвеолярна вистілка добре збереглася.

При моделюванні адреналінового набряку легень розвивалася картина симпатичної гіперстимуляції (рис. 1, б). Бронхи і бронхіоли розширені. У багатьох місцях втрачена альвеолярна будова у зв'язку з вираженою набряково-геморагічною транссудацією та загибеллю альвеолоцитів. При цьому відзначається велика кількість апоптотичних тілець. Тільки термінальні бронхіоли й альвеолярні ходи залишилися «порожніми» та зберегли епітеліальну вистілку. Міжальвеолярні перегородки позбавлені альвеолярної вистілки, малопомітні, але можна спостерігати різке розширення капілярів та їх повнокров'я, діапедез еритроцитів.

У групі тварин, яким за 20 хв до моделювання набряку легень був уведений енап, у легеневій тканині (рис. 1, в) міжальвеолярні перегородки, порівняно з інтактним контролем, стовщені, набряклі, капіляри розширені, повнокровні. Спостерігається діапедез еритроцитів у тканину міжальвеолярних перегородок, але порівняно з 2-ю групою тварин (набряк легень без застосування ена-



а *б* *в*

Рис. 1. Тканина легень:

а — ділянка легеневої тканини інтактної тварини з вільно розправленими альвеолами; *б* — велика кількість набряково-геморагічного транссудату в легенях тварини з гемодинамічним набряком легень; *в* — ділянка легеневої тканини тварини з гемодинамічним набряком легень при використанні енапу: контури альвеол збережені, у міжальвеолярних перегородках судини мікроциркуляторного русла розширені, повнокровні, помітні діапедезні крововиливи; у порожнині альвевол невелика кількість транссудату.

Забарвлення гематоксилін-еозином. × 100

пу), контури більшості альвеол збережені, тобто відсутня масова загибель альвеолоцитів, яка відзначалась у попередній групі. Набряково-геморагічний транссудат у порожнині альвеол менш виражений і трапляється в меншій частині легеневої тканини.

Міокард інтактних тварин (рис. 2, а) здебільшого має чітку поперечносмугасту структуру. Ядра кардіоміоцитів овальні, помірно еухромні. Інтерстицій місцями з невеликим набряком, капіляри здебільшого порожні, тільки у венулах міститься кров, що також може бути проявом поступового вгасання серцевої діяльності тварин при забої (навіть при декапітації, коли серце продовжує скорочуватися протягом кількох десятків секунд).

У міокарді групи тварин з адреналіновим набряком легень (рис. 2, б) поперечносмугаста структура кардіоміоцитів практично відсутня, саркоплазма має зернистий вигляд. Ядра кардіоміоцитів більш тонкі та гіперхромні порівняно з групою інтактних тварин. Капіляри та венули міокарда розширені, повнокровні. При цьому в капілярах відзначається наявність сладж-синдрому, а в інтерстиції — численні діапедезні крововиливи. Стінка правого шлуночка і міжшлуночкова перегородка набряклі, а в місцях загибелі ендокарда відзначене формування внутрішньосерцевих тромбів.

У міокарді тварин, яким до моделювання гемодинамічного набряку легень уводили енап, кардіоміоцити хоча і не мають поперечної смугастості, але ядра в них здебільшого овальні, світлі (рис. 2, в). Саркоплазма — гомогенна, не зерниста, як це ми спостерігали в групі порівняння без застосування енапу. Апоптотичні тільця практично відсутні. Розширення та повнокров'я капілярів і венул зі сладж-синдромом також менш виражені, діапедезні крововиливи відсутні. Однак також виявляються набряк інтерстицію міокарда та пристінкові внутрішньосудинні тромби.

Таким чином, морфологічне дослідження тканин серця і легень, проведене нами, підтвердило розвиток гемодинамічного набряку легень при застосуванні адреналіну гідрохлориду. Головна роль у його формуванні, скоріше за все, належала розвитку гострої серцевої недостатності, яка, згідно з даними літератури, пов'язана з активацією пейсмейкерів і розвитком аритмії [5].

Вперше морфологічно нам вдалося послідовно спостерігати картину венозного застою в міокарді, що розвивався при експериментальному гемодинамічному набряку легень, і початку формування дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, вираженого інтерстиціального набряку міокарда, гіпоксичного ушкодження кардіоміоцитів. Останнє є головною ланкою патогенезу в розвитку гострої серцевої недостатності, що зумовлює появу венозного повнокров'я в системі малого кола кровообігу, розширення легеневих капілярів, підвищення їхньої проникності, формування транссудату і діапедез еритроцитів спочатку в інтерстицій, а потім у порожнину альвеол. Описані морфологічні зміни характеризують розвиток набряково-геморагічного синдрому легень.

При профілактичному введенні енапу ефективною дозою ознаки набряку міокарда і гіпоксичного ушкодження міокардіоцитів були виражені меншою мірою, що свідчило про зменшення ступеня гострої серцевої недостатності, яка при цьому розвивалася. У легеневій тканині виявлялися ознаки венозного повнокров'я, розширення капілярного русла та набряку інтерстицію, однак формування набряково-геморагічного транссудату в порожнині альвеол бу-

а *б* *в*

Рис. 2. Тканина міокарда:

а — фрагмент міокарда інтактної тварини; ядра кардіоміоцитів овальні, світлі; невеликий інтерстиціальний набряк; *б* — інтерстиціальний набряк міокарда правого шлуночка, венозне повнокров'я, пікноз ядер частини кардіоміоцитів у тварини з експериментальним гемодинамічним набряком легень; *в* — фрагмент міокарда правого шлуночка серця тварини з експериментальним гемодинамічним набряком легень після введення енапу; інтерстиціальний набряк міокарда спостерігається на фоні кращого збереження м'язової тканини; у дрібній артерії наявна кров.

Забарвлення гематоксилін-еозином. × 400 (2 *а*, *в*). × 100 (2 *б*)

ло мінімальним, домінували альвеоли з вільними порожнинами.

Відомо, що головними і першочерговими завданнями при лікуванні набряку легень є зниження тиску в легеневих капілярах і поліпшення оксигенації крові [6]. Використання енапу сприяє розширенню судин, внаслідок чого зменшується периферичний опір, що приводить до зниження систолічного і діастолічного тиску, а також тиску в легеневому стовбурі та легеневих артеріях. Отримані результати морфологічного дослідження тканин легень і міокарда щурів з експериментальним гемодинамічним набряком легень підтвердили наші припущення щодо можливого ефективного використання енапу в комплексній терапії набряку легень.

Висновки

Енап сприяє нормалізації морфофункціональних порушень у міокарді та легенях щурів із гемодинамічним набряком легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гомазков О. А.* Ангиотензин-превращающий фермент в кардиологии: молекулярные и функциональные аспекты // Кардіологія. — 1997. — № 11. — С. 58-62.

2. *Dechert R. E.* The pathophysiology of acute respiratory distress syndrome // J. Respir. Care Clin. — 2003. — Vol. 9, N 3. — P. 283-296.

3. *Сернов Л. Н., Гацура В. В.* Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 192.

4. *Автандилов Г. Г.* Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.

5. *The pathogenesis* of acute pulmonary edema associated with hypertension / S. K. Gandhi, J. C. Powers, A. M. Nomeir et al. // J. Med. — 2001. — Vol. 344, N 1. — P. 17-22.

6. *Groeneveld A. B.* Vascular pharmacology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // J. Vascul. pharmacol. — 2002. — Vol. 39, N 4-5. — P. 247-256.

УДК 615.322+07:577.1]-092.9

Г. С. Фесюнова, С. Г. Коломійчук

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ БУРКУНУ НА ВМІСТ ВОДО- І ЖИРОРОЗЧИННИХ АНТИОКСИДАНТІВ І АКТИВНІСТЬ КАТАЛАЗИ У КРОЛІВ РІЗНОГО ВІКУ

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

Зміна балансу між про- й антиоксидантами спричинює прискорення процесів вільнорадикального окиснення і може бути фактором ушкодження будови та біофізичних властивостей фосфоліпідного матриксу біомембран і внутрішньоклітинних структур, передчасного старіння організму та багатьох захворювань [1; 2]. Антиоксидантна система (АОС) організму здатна як запобігати нагромадженню вільних радикалів, так і захищати організм від їх шкідливої дії [3; 4].

Від стану АОС, важливими компонентами якої є водо- і жиророзчинні антиоксиданти (відновлений глутатіон, вітаміни Е, С та ін.), а також ферменти супероксидоксидаза, глутатіонпероксидаза і каталаза, значною мірою залежить рівень життєздатності та пристосованості організму [5; 6].

Саме тому пошук препаратів з антиоксидантною активністю, здатних сприяти нормалізації рівня перекисного окиснення ліпідів, є актуальним завданням фармакології.

Серед біологічно активних речовин, які забезпечують захист організму від наслідків прискореної ліпопероксидації, великого значення набувають препарати рослинного походження, до складу яких входять фенольні сполуки, флавоноїди, каротиноїди тощо. На відміну від штучних препаратів, вони практично не дають побічних ефектів, тому їх розробка та застосування перспективні. Екстракт буркуну (ЕБ) містить комплекс біологічно активних речовин (амінокислоти, кумарин і його похідні, біофлавоноїди з Р-вітамінною залежністю тощо).

Флавоноїди — це основні рослинні антиоксиданти, що захищають від головного фактора старіння — окисного стресу, спричиненого гіперпродукцією оксиду азоту й активного кисню шляхом запобігання пероксидації ліпідів і утворенню хелатних комплексів [7; 8]. Вважається, що флавоноїди безпосередньо інгібують вільні радикали [9; 10], оскільки їм притаманна структура, схожа з α-токоферолом — наявність ароматичних кілець із вільними гідроксильними групами [11]. Вони можуть самі регенерувати токоферол [12] і відновлювати його активність [13]. Ще одним фактором, який визначає антиоксидантну дію флавоноїдів, є здатність інгібувати деякі окси-

дазні ферменти, особливо ліпоксигенази та циклооксигенази [14], підвищення активності яких вказує на початок патологічних процесів.

Встановлено, що кумарину властивості антиоксиданта не притаманні, але він може виступати попередником агентів, які здатні інгібувати окисні процеси. Завдяки метаболічному окисненню ароматичного фрагмента молекули кумарин перетворюється на оксикумарин — умбеліферон, що виступає як антиоксидант у біологічних системах [15].

Антиоксидантна функція властива більшості вітамінів і мікроелементів, з яких слід виділити вітаміни С і Е, які в деяких аспектах структурно та функціонально близькі до кумаринів. Нескладна хімічна модифікація молекули кумарина легко приводить, з одного боку, до утворення фенольного 2,2-диметил-6 хроменолу (аналог вітаміну Е), з другого — до 3,4-діоксикумарину — представника редуктонів (аналог вітаміну С) [15]. Дані факти дозволяють вважати, що властивий кумаринам спектр дії визначається їх здатністю активувати власні захисні системи організму.

Мета роботи полягала у вивченні впливу ЕБ на стан АОС у кролів різного віку.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 30 кролях породи шиншила масою 3,6–6,0 кг, поділених на 2 вікові групи: молодих (вік — 1 рік) і старих (вік — 7 років), кожна з яких складалась із контрольної (5 тварин) і дослідної (10 тварин). Дослідним тваринам протягом 30 днів вводили підшкірно ЕБ дозою 0,5 мл/кг маси тіла. Кролі контрольної групи отримували еквівалентний об'єм фізіологічного розчину.

Вміст водорозчинних і жиророзчинних антиоксидантів визначали в крові тварин до початку експерименту, через 15 і 30 днів [16]. Принцип методу полягає в реакції відновлення α,α-дифеніл-β-пікрилгідразилу за рахунок еквівалентної кількості антиоксидантів, при цьому абсорбція розчину α,α-дифеніл-β-пікрилгідразилу при 517 нм знижується пропорційно кількості відновленого α,α-дифеніл-β-пікрилгідразилу.

Активність каталази визначали в плазмі крові до початку експерименту, через 15 і 30 днів, а в печінці — після закінчення курсу введення ЕБ (через 30 днів) [17]. Принцип методу базується на здатності ферменту каталази використовувати перекис водню як субстрат, залишок якого може утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс із реєстрацією оптичної густини при 410 нм.

При статистичній обробці отриманих даних використовували програму "Statistica 5.5" — описову статистику (M±m), непараметричний критерій Манна — Уїтні та парний критерій Уїлкоксона.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати свідчать, що у тварин із віком спостерігається виснаження АОС і зростає потреба в забезпеченні організму додатковою кількістю антиоксидантів. Крім того, виявлений дефіцит ендогенних антиоксидантів також може бути пов'язаний зі зниженням засвоєння вітамінів та інших фізіологічно активних речовин у шлунково-кишковому тракті старих тварин.

У наших дослідженнях виявлено, що вміст водорозчинних антиоксидантів у крові старих кролів (n=15) до початку експерименту був значною мірою знижений порівняно з молодими ((12,3±0,7) мекв/л крові проти (19,0±0,8) мекв/л крові) й становив 64 %. Вміст жиророзчинних антиоксидантів у крові старих тварин відносно молодих знижувався до 79,4 % — ((8,1± ±0,4) мкекв/л крові проти (10,2± ±0,6) мкекв/л крові). Активність каталази в плазмі крові 7-річних кролів (313,1±16,4) мккат/л порівняно з 1-річними — (507,5± ±27,0) мккат/л — дорівнював 62 %. Слід також зауважити, що відносний рівень каталази в печінці старих кролів відносно молодих у контрольних групах був також знижений до 69 % (табл. 1). Статистична різниця між групами вірогідна при порівнянні дослідних груп із контрольними при використанні критерію Манна — Уїтні ($P < 0,05$).

При вивченні змін біохімічних показників у крові кролів у динаміці по відношенню до вихідних даних нами встановлено, що у контрольних молодих і старих тварин відзначалися незначні коливання протягом експерименту (табл. 2).

Застосування ЕБ спричинило у молодих кролів суттєве підвищення вмісту водорозчинних і жиророзчинних антиоксидантів уже через 15 днів після введення до 118 і 109 %, через 30 днів — до 132 і 116 % відповідно по відношенню до вихідних даних. Відзначалося також вірогідне зростання активності каталази протягом експерименту, що становило через 15 і 30 днів 110 і 116 % відповідно щодо вихідного рівня.

У старих кролів на 15-й день після введення ЕБ, на відміну від молодих, не відзначалося вірогідних змін вмісту жиророзчинних антиоксидантів і активності каталази в крові, а спостерігалася лише тенденція до підвищення їх рівня. Вміст водорозчинних антиоксидантів на 15-й день спостереження підвищився до 113,7 % щодо вихідного рівня ($P < 0,01$). Через 30 днів вміст водорозчинних і жиророзчинних антиоксидантів дорівнював 130,6 і 112,5 % відповідно ($P < 0,05$), активність каталази — 132 % ($P < 0,02$) по відношенню до вихідних даних. Потрібно зазначити, що каталаза в плазмі з'являється внаслідок її виходу з внутрішніх органів. На наш погляд, підвищення її активності саме в плазмі пов'язане з дією фенольних сполук, які містяться в ЕБ, що доз-

Таблиця 1

Порівняльна оцінка вмісту водорозчинних, жиророзчинних антиоксидантів і активності каталази у крові кролів різного віку

Досліджувана тканина	Стат. показники	Вік тварин	
		1 рік	7 років
Водорозчинні антиоксиданти			
Кров	n	15	15
	Середній ранг	22,47	8,53
	Сума рангів	337,00	128,00
	U-тест	8,0	
	P	< 0,001	
Жиророзчинні антиоксиданти			
Кров	n	15	15
	Середній ранг	19,50	11,50
	Сума рангів	292,50	172,50
	U-тест	52,5	
	P	<0,02	
Каталаза			
Плазма	n	15	15
	Середній ранг	22,07	8,93
	Сума рангів	331,00	134,00
	U-тест	14,0	
	P	<0,001	
Печінка	n	5	5
	Середній ранг	8,00	3,00
	Сума рангів	40,00	15,00
	U-тест	0,00	
	P	<0,01	

Примітка. У табл. 1, 3: P — вірогідність порівняно з контролем за критерієм Манна — Уїтні.

воляє утворити антиоксидантний резерв, здатний протистояти нагромадженню перекису водню. Дані літератури свідчать саме про підвищення антиоксидантних ферментів (каталаза, СОД та ін.) у сироватці крові під впливом курсового введення біофлавоноїдів, що також трактується як посилення адаптаційно-компенсаторної реакції організму [18; 19].

При дослідженні активності каталази в печінці молодих і старих кролів після курсового введення ЕБ встановлено, що активність ферменту у старих тварин підвищувалася до 132,8 % ((35,2± ±2,2) мккат/г тканини) проти контролю — (26,5±2,3) мккат/г тканини, а у молодих — до 128,0 % ((49,4±3,2) мккат/г тканини) проти контролю — (38,6±2,8) мккат/г тканини (табл. 3).

Таким чином, отримані результати експериментальних досліджень є обгрунтуванням для подальшої клінічної апробації ЕБ як засобу, здатного сприяти нормалізації порушеного антиоксидантного статусу організму, особливо в похилому віці.

Висновки

1. Виявлено зниження вмісту жиророзчинних і, особливо, во-

Таблиця 2

Вплив курсового введення екстракту буркуну на вміст водорозчинних, жиророзчинних антиоксидантів і активність каталази у крові кролів різного віку, M±m

Досліджувані показники	Група тварин	Вихідний рівень	15 днів після введення	30 днів після введення
Вік кролів — 1 рік				
Водорозчинні антиоксиданти, мекв/л крові	Контроль	18,8±1,3	19,1±1,4	18,7±1,3
	Дослід ЕБ	19,3±1,0	22,8±1,3*	25,5±1,5*
Жиророзчинні антиоксиданти, мкекв/л крові	Контроль	10,2±0,7	9,9±0,6	10,3±0,7
	Дослід ЕБ	10,1±0,8	11,0±0,7*	11,7±0,8*
Каталаза, мккат/л плазми	Контроль	512,6±49,2	515,8±48,1	508,7±41,4
	Дослід ЕБ	502,4± 34,1*	552,4±35,4*	583,8±37,5*
Вік кролів — 7 років				
Водорозчинні антиоксиданти, мекв/л крові	Контроль	12,2±0,8	11,8±1,1	12,1±0,9
	Дослід ЕБ	12,4±1,0	14,1±1,5*	16,2±1,2*
Жиророзчинні антиоксиданти, мкекв/л крові	Контроль	8,2±0,7	8,5±0,8	8,1±0,7
	Дослід ЕБ	8,0±0,6	8,7±0,7	9,0±0,6*
Каталаза, мккат/л плазми	Контроль	310,9±28,0	302,6±28,2	306,8±25,1
	Дослід ЕБ	315,2±21,2	340,4±28,6	416,0±27,4*

Примітка. * — вірогідність порівняно з вихідним рівнем (P < 0,05) за парним критерієм Уїлкоксона.

Таблиця 3

Порівняльна оцінка впливу курсового введення екстракту буркуну на активність каталази у печінці кролів різного віку

Група тварин	Статистичні показники	Вік тварин	
		1 рік	7 років
Контроль	n	5	5
	Середній ранг	4,60	4,70
	Сума рангів	23,00	23,50
Дослід ЕБ	n	10	10
	Середній ранг	9,70	9,65
	Сума рангів	97,00	96,50
	U-тест	8,00	8,50
	P	< 0,04	< 0,05

дорозчинних антиоксидантів у крові й активності каталази в плазмі та печінці у старих кролів, що свідчить про порушення стану їх АОС.

2. Встановлено, що курсове введення ЕБ сприяє підвищенню рівня водорозчинних і жиророзчинних антиоксидантів у крові та збільшенню активності каталази в плазмі та печінці як у старих, так і у молодих кролів.

3. Отримані результати є експериментальним обгрунтуванням для подальшого впровадження ЕБ у терапевтичну і, особливо, геріатричну практику для підвищення антиоксидантного статусу організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гуськов Р. А., Виленчик М. М., Кольтовер В. К.* Роль свободных супероксидных радикалов в старении биологических объектов // Биофизика. — 1980. — Т. 25, № 31. — С. 14-27.

2. *Болдырев А. А., Куклей М. Л.* Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге // Нейрохимия. — 1996. — Т. 13. — С. 25-29.

3. *Antioxidant* defences and homeostasis of reactive oxygen species in different human mitochondrial DNA — depleted cell lines / L. Vergani, M. Floreani, A. Russell et al. // Europ. J. Biochem. — 2004. — Vol. 271, N 18. — P. 3646-3650.

4. *Арбузова С. Б.* Свободные радикалы в возникновении и клиническом проявлении синдрома Дауна // Цитология и генетика. — 1996. — Т. 30, № 2. — С. 65-70.

5. *Антиоксидантная* система, онтогенез и старение / О. Н. Воскресенский, И. А. Жутаев, В. Н. Богатырев, Ю. В. Безуглый // Вопросы мед. химии. — 1982. — Т. 28, № 1. — С. 14-27.

6. *Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И.* Ферментативные механизмы антирадикальной защиты клеток при экстремальных состояниях // Вестн. АН СССР. — 1982. — № 9. — С. 15-19.

7. *Бубенчиков Р. А.* Фитохимическое и фармакологическое изучение растений рода фиалка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Купавна, 2002. — 23 с.

8. *Георгиевский В. П., Комисаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е.* Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука, 1990. — 333 с.

9. *Structure* – activity relationships and classification of flavonoids as inhibitions of xanthine oxidase and superoxide scavengers / P. Cos, L. Ying, M. Calomme et al. // Nat. Prod. — 1998. — Vol. 61. — P. 71-76.

10. *Peroxynitritw* scavenging by flavonoids / G. Haenen, J. Paquay, R. Korthouwer et al. // Biochem. Biophys. Res. Commoun. — 1997. — Vol. 17. — P. 591-593.

11. *Антиоксидантная* активность некоторых растительных фенольных соединений / В. Н. Сыров, З. А. Хушбактова, В. М. Гукасов и др. // Хим.-фарм. журнал. — 1987. — № 1. — С. 59-62.

12. *Воскресенский О. Н., Туманов В. А.* Ангиопротекторы. — К.: Здоров'я, 1982. — 120 с.

13. *Гепатозащитное* действие горечавника бородатого / С. М. Николаев, А. В. Цыренжапов, З. Г. Самбуева и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 2001. — Т. 64, № 1. — С. 49-50.

14. *Yochomoto T., Furukewe M., Yomamoto S.* Flavonoids: potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxigenase // Biochem. Biophys. Res. Commoun. — 1983. — Vol. 116, N 2. — P. 612-614.

15. *Парфенов Э. А., Смирнов Л. Д.* Фармакологический потенциал антиоксидантов на основе кумарина // Хим.-фарм. журнал. — 1988. — Т. XXII, № 12. — С. 1438-1448.

16. *Glavind J.* Antioxidants in Animal Tissue // Acta Chem. Scand. — 1963. — Vol. 17, N 6. — P. 1635-1640.

17. *Метод* определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.

18. *Левицкий А. П., Воскресенский О. Н., Макаренко О. А.* Молекулярные механизмы лечебно-профилактического действия биофлавоноидов // Вісник стоматології. — Спец. випуск. — 2006. — № 3. — С. 16-17.

19. *Розсаханова Л. М.* Лікувально-профілактична ефективність препарату ЕКСО при експериментальному пародонтиті: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — 2005. — 27 с.

УДК 615.451.16:582.739:612.391.4:612.051.348:612.461.23

О. М. Шаталова, Л. М. Малоштан

ГІДРОФІЛЬНИЙ ЕКСТРАКТ СОЇ У ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ БІЛКОВОГО ОБМІНУ НА МОДЕЛІ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Вступ

Відомо, що практично кожне відхилення у функціональному стані організму спричиняє різноманітні зміни в метаболізмі білків. Порушення механізмів біосинтезу білка та різних рівнів регуляції активного метаболізму може бути пусковим фактором у генезі багатьох патологічних процесів і захворювань, а також супровідних симптомів і синдромів [1; 2]. Тому пошук нових фармакологічних засобів для корекції білкових порушень є актуальною проблемою сучасної фармакології та медицини.

Однією з патологічних моделей, що використовуються під час доклінічних досліджень із метою оцінки анаболічної активності, є харчова депривація [3]. При повному голодуванні у щурів спостерігаються порушення метаболічних процесів: пригнічення анаболізму та генералізоване підвищення катаболізму білків. Це клінічно проявляється симптоматичним комплексом, який характеризується різким схудненням, збудженням, а потім пригніченням, зниженням діурезу, негативним азотистим балансом [1; 3].

На кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. В. С. Кисличенко був отриманий гідрофільний екстракт з трави сої [4; 5], який умовно назвали ГЕТС. До його складу входять поліфеноли (флавоноїди, ізофлавоноїди), а також полісахариди й амінокислоти. У попередніх скринінгових дослідженнях ГЕТС проявив анаболічну активність [6].

Метою наших досліджень було вивчення впливу гідрофільного екстракту трави сої на показники анаболічної дії в умовах порушень білкового обміну на моделі харчової депривації. Для оцінки фармакологічної активності гідрофільного екстракту сої на обраній моделі визначали динаміку маси тіла, масу та масовий коефіцієнт внутрішніх органів експериментальних тварин, вміст білка у тканинах, добовий спонтанний діурез, а також вміст сечовини у сечі та крові дослідних тварин [7].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на білих щурах масою 265–320 г. Тварини протягом 5 діб знаходилися в умовах абсолютного харчового голодування при достатньому доступі води. Для оцінки анаболічної дії ГЕТС експериментальних тварин розподілили на 4 групи: перша — інтактні тварини, друга — контрольна — тварини в умовах повного голодування, третя — тварини, що перорально отримували ГЕТС дозою 100 мг/кг, четверта — тварини, яким перорально вводили референс-препарат — калію оротат (КО) дозою 100 мг/кг. У експериментальних тварин усіх груп у перший день дослідження визначали такі показники: масу тіла, добовий спонтанний діурез, вміст сечовини у сироватці крові та сечі. Протягом 5 діб експерименту оцінювали динаміку маси тіла щурів. Евтаназію тварин проводили на 5-ту добу. Перед евтаназією знову визначали діурез і концентрацію сечовини у сечі. Тварин виводили з експерименту методом декапітації під ефірним наркозом, після чого визначали масу внутрішніх органів (печінки, серця, нирок, селезінки) та їх масовий коефіцієнт. Потім вивчали біохімічні показники: вміст загального білка у м'язах і внутрішніх органах (за методом Лоурі у модифікації Міллера) [8], а також концентрацію сечовини у сироватці крові. Матеріали експерименту обробляли методом варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати впливу ГЕТС на масу тіла та внутрішніх органів щурів на фоні харчової депривації наведено у табл. 1. Їх аналіз свідчить про те, що дефіцит маси тварин в умовах повного голодування (контрольна група) становив (45,6±2,6) г, отже, голодування призводить до генералізованого катаболізму. При цьому зниження загальної маси тіла здійснюється, в першу чергу, за рахунок жирової тканини та розпаду білків скелетної мускулатури, що деякий час сприяє збереженню маси життєвоважливих органів (серця, головного мозку) [9; 10]. Однак на пізніх етапах голодування можливе зменшення маси тіла за рахунок маси внутрішніх органів, про що свідчить зниження їх

Таблиця 1

Вплив гідрофільного екстракту з трави сої на масу тіла і внутрішні органи щурів в умовах харчової депривації, M±m, n=8

Умови досліду	Динаміка маси тіла тварин, г	Відносна маса внутрішніх органів, г			
		Печінка	Серце	Нирка права	Селезінка
Інтактні тварини	+12,5±1,6	2,91±0,10	0,300±0,007	0,320±0,005	0,300±0,005
Контроль	-45,6±2,6*	2,45±0,04*	0,280±0,007	0,320±0,008	0,27±0,01*
Голод+ГЕТС, 100 мг/кг	-28,1±4,4*, **	2,85±0,10**	0,310±0,005	0,310±0,009	0,320±0,009**
Голод+КО, 100 мг/кг	-34,4±2,0*, **	2,77±0,08**	0,30±0,01	0,330±0,009	0,310±0,008**

Примітка. У табл. 1–3: * — P≤0,05 вірогідно щодо інтактних тварин, ** — P≤0,05 вірогідно щодо контролю.

відносної маси. Експериментально встановлено, що в умовах голоду в групах тварин, які отримували ГЕТС і референс-препарат — КО, відбувалося вірогідне збільшення загальної маси тіла по відношенню до контрольної групи. При цьому у тварин, які отримували ГЕТС дозою 100 мг/кг на фоні повного голодування, дефіцит маси був у 1,6 разу нижчим, ніж у щурів контрольної групи. Показники відносної маси внутрішніх органів у дослідній групі на фоні використання ГЕТС практично не відрізнялися від аналогічних у інтактних тварин і збільшувалися порівняно з контрольними тваринами. Отримані дані свідчать про протекторну дію ГЕТС дозою 100 мг/кг відносно посилення розпаду білків, спричиненого харчовою депривацією. Збільшення коефіцієнтів внутрішніх органів на даній моделі також доводить анаболічну активність ГЕТС.

Результати, одержані при визначенні загального білка в м'язах, серці, печінці (табл. 2), також свідчать, що дослідний екстракт стимулює анаболічні процеси. Під впливом ГЕТС відмічається вірогідне збільшення вмісту загального білка не тільки порівняно з контрольними, а також із інтактними тваринами. Збільшення вмісту загального білка у дослідній групі (голод+ГЕТС) у тканині печінки в середньому становить 42,0 %, у серцевому м'язі — 10,5 %, у скелетному м'язі — 43,7 %. У цей час рівень загального білка тканин внутрішніх органів щурів, які отримували референс-препарат, був значно нижчим порівняно з показниками дослідної групи.

Наприкінці експерименту (5-та доба) у тварин контрольної групи було зафіксовано вірогідне збільшення рівня сечовини у крові та сечі, що свідчить про підвищення білкової дисиміляції в період харчової депривації. У щурів дослідної групи, які отримували ГЕТС, рівень сечовини крові вірогідно не відрізнявся від вихідних даних і аналогічних показників у інтактних тварин. В умовах харчової депривації ГЕТС сприяє збереженню діуретичної функції нирок на фізіологічному рівні. Під впливом ГЕТС у сечі та крові дослідних тварин спостерігається зниження рівня сечовини порівняно з контролем (табл. 3). Таким чином, ГЕТС на моделі харчової депривації підвищує анаболічні процеси та пригнічує процеси катаболізму.

Таблиця 2

Вплив гідрофільного екстракту з трави сої на вміст загального білка у внутрішніх органах щурів в умовах харчової депривації, M±m, n=8

Умови досліду	Вміст білка, мг / 100 мг тканини		
	Печінка	Серце	М'язи
Інтактні тварини	23,20±0,65	19,6±0,5	23,90±0,69
Контроль	20,7±0,6	19,1±0,5	18,43±0,86
Голод+ГЕТС, 100 мг/кг	28,7±0,7**	21,1±0,6**	24,7±0,8**
Голод+КО, 100 мг/кг	21,7±0,7	19,5±0,5	22,9±0,6

Висновки

1. Експериментально доведено, що ГЕТС в умовах абсолютного голодування щурів перешкоджає розвитку органічних порушень білкового обміну.

2. Використання ГЕТС запобігає різкому зниженню маси тіла на фоні харчової депривації та сповільнює генералізований катаболізм, спричинений голодом у щурів.

3. Порівняно з контрольною патологією, ГЕТС сприяє значному підвищенню рівня загального білка у скелетних і серцевих м'язах і тканині печінки.

4. Під впливом ГЕТС на моделі харчової депривації зберігається на фізіологічному рівні діуретична функція нирок.

5. Отримані дані свідчать про анаболічну активність ГЕТС, яка за ступенем ефекту перевищує референс-препарат — калію оротат.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Патологическая* физиология и биохимия: Учебное пособие для ву-

Таблиця 3

Вплив гідрофільного екстракту з трави сої на діурез і вміст сечовини у крові та сечі щурів в умовах харчової депривації, M±m, n=8

Умови досліду	Добовий діурез, мл		Вміст сечовини у крові, ммоль/л		Вміст сечовини у сечі, ммоль/л	
	Початок досліду	Через 5 днів	Початок досліду	Через 5 днів	Початок досліду	Через 5 днів
Інтактні тварини	4,00±0,21	3,90±0,23	6,3±0,4	5,96±0,42	358,4±14,5	350,0±12,6
Контроль	4,40±0,27	2,50±0,15*	6,10±0,47	17,39±0,54*	350,0±10,0	1200,0±89,0*
Голод+ГЕТС, 100 мг/кг	4,60±0,22	4,90±0,23*, **	6,9±0,3	7,6±0,7**	378,0±18,5	794,0±27,9**
Голод+КО, 100 мг/кг	4,1±0,2	3,00±0,15*	6,60±0,41	12,20±0,92**	369,0±20,0	1136,0±94,6*

зов / И. П. Ашмарин, Е. П. Каразеева, М. А. Карабасава, Г. Е. Самонина — М.: Изд-во «Экзамен», 2005. — С. 16-17.

2. *Фаллер Д. М., Шилдс Д.* Молекулярная биология клетки: Рук. для врачей / Пер с англ. — М.: БИНОМ-Пресс, 2003. — С. 164-170.

3. *Яковлева Л. В., Марчишин С. М.* Дослідження анаболічної дії екстракту пирію повзучого на моделі харчової депривації // Мед. хімія. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 85-87.

4. *Патент* на корисну модель № 20253, Україна, МПК А61К 36/48 (2006.01). Спосіб одержання поліфенольного комплексу з анаболічною дією. З. № u 2006 08046. Заявл. 17.07.2006. Опубл. 15.01.2007. Бюл. № 1.

5. *Аналіз* перспективних сортів сої для застосування в фармації / В. С. Кисліченко, О. Л. Левашова, В. М. Ковальов та ін. // Тези доп. III Міжнар. наук.-практ. конф. «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія». — Ч. І. — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — С. 182.

6. *Шаталова О. М., Еременко Р. Ф., Малоштан Л. М.* Изучение влияния гидрофильного экстракта сои на физиологические показатели анаболического действия // Матеріали наук.-практ. конференції «Фармацевтичне право в системі правовідносин: виробник — лікар — пацієнт — провізор — ліки — контролюючі та правоохоронні органи». // Ліки України. — 2005. — № 9. — С. 188-189.

7. *Камышников В. С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 152, 176, 234-250.

8. *Miller G. L.* Protein determination for large numbers of samples // Anal. Chem. — 1959. — N 5. — P. 964-966.

9. *Millward D. J.* Protein turnover in skeleton muscle. The effect of starvation and catabolism of skeleton muscle proteins in comparison to liver // Clinical Science. — 1970. — N 39. — P. 74-88.

10. *Messina M., Erdman J. Jr., Setchell K. D.* Introduction to and perspectives from the Fifth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease // J. Nutr. — 2004. — Vol. 134, N 5. — P. 1205-1206.

Передплачуйте і читайте

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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

Ціна передплати на півріччя (три номери):

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

Передплатні індекси:

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

УДК 612.12-007-053.1:611-018.74:616-053.3

І. Ю. Авраменко

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ЯК МАРКЕРА ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

Інститут спадкової патології АМН України, Львів

Вступ

Дисфункцією ендотелію слід вважати порушення рівноваги між факторами, що підтримують гомеостаз судинної стінки та регулюють функцію ендотелію. Нині доведено, що ендотелію притаманна вазомоторна, антитромбоцитарна, антикоагулянтна, тромболітична, протизапальна, антиоксидантна й антипроліферативна активність. Він відіграє важливу роль у розвитку ремоделювання судин в ангіогенезі. Таким чином, дисфункція ендотелію характеризується зміною бар'єрної, продукуючої, гемостатичної, реологічної, метаболічної, транспортної та репаративної функцій, порушенням регуляції судинного тонусу. Можна стверджувати, що ендотеліальна дисфункція є попередником виникнення гладком'язових розладів із подальшими судинними змінами, що призводить до серцевої недостатності (СН). У дітей раннього віку найбільш частою причиною СН є вроджені вади серця (ВВС) [1; 2].

Одним із маркерів функціональної активності ендотелію при СН, нарівні з вазодилататором — оксидом азоту, є ендотелін-1, якому притаманна потужна вазоконстрикторна дія. Цей пептид був виділений з культури аортальних клітин свині в 1988 р. [3; 4].

Метою даної роботи було вивчення у сироватці крові дітей із ВВС функціональної активності ендотеліну-1 як маркера дисфункції ендотелію.

Завдання дослідження: проаналізувати кількісні показники синтезу ендотеліальних факторів вазоконстрикції здорових дітей і хворих із ВВС і вивчити домінуючі клінічні й діагностичні критерії ендотеліальної дисфункції при ВВС у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням було 95 дітей з ВВС, із них 54 (56,8 %) дівчинки і 41 (43,2 %) хлопчик. Вперше дітям ВВС було діагностовано у Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «Охматдит» у віці 1–6 днів на підставі огляду кардіолога, клінічних, інструментальних (ехокардіографія, електрокардіографія) та рентгенологічних методів обстеження. З метою виявлення супровідної патології чи вроджених вад розвитку інших органів і систем усім дітям було проведено загальноприйняте клініко-лабораторне дослідження. Для встановлення можливих хромосомних аберацій, які часто супроводжують ВВС, здійснювалося цитогенетичне обстеження на базі Інституту спадкової патології АМН України.

Залежно від стану легеневого кровообігу обстежувані діти умовно були поділені на дві групи: 64 (67,4 %) дитини, ВВС яких характеризувалися збагаченим легеневим кровообігом і 31 (32,6 %) — діти з ВВС зі збідненим легеневим кровообігом. У сироватці крові дітей визначали концентрацію ендотеліну-1 імуноферментним методом із використанням діагностичної тест-системи виробництва "Biomedica Medizinprodukte" (Австрія). Дослідження проводили згідно з методикою виробника.

Оскільки у здорових доношених новонароджених спостерігається транзиторна легенева гіпертензія, що зникає протягом першого місяця життя і пов'язана з поступовим зниженням опору в судинах малого кола кровообігу внаслідок початку газообміну, взяття крові та визначення ендотеліну-1 проводили двічі: у віці 3–6 днів та 1–2 міс. Контрольну групу (КГ) утворили 35 соматично здорових дітей. Матері всіх обстежених дітей дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Усі результати були статистично опрацьовані за допомогою оригінальної комп'ютерної програми Microsoft Excel. Для обчислення ймовірності результатів користувалися таблицею

Стьюдента — Фішера. Результати оцінювались як вірогідні при $P \leq 0,01$.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі даних анамнезу встановлено, що всі діти народилися доношеними (термін гестації 38–40 тиж) і 68 (71,6 %) із них оцінені за шкалою Апгар у 7–8 — 8–9 балів; у 60 (63,2 %) із них маса тіла при народженні становила 3000–3650 г. У 35 (37,8 %) пацієнтів виявлено дефіцит маси тіла при народженні (2500–2850 г). Гестоз першої половини вагітності спостерігався у 28 (29,5 %) матерів, анемія середнього ступеня тяжкості — у 17 (17,9 %), болі внизу живота під час вагітності та підвищення артеріального тиску турбували трьох (3,2 %) жінок. Четверо (4,2 %) жінок хворіли на гострі респіраторні захворювання в першій половині та 7 (7,4 %) — у другій половині вагітності. Лікувались у гінекологічних стаціонарах із приводу загрози переривання вагітності 17 (17,9 %) вагітних; у 13 (13,7 %) жінок зафіксовано передчасне відходження навколоплідних вод, а у 8 (8,4 %) — слабість пологової діяльності, що потребувало стимуляції пологів.

Відразу в пологовому будинку ВВС запідозрено на підставі характерного шуму над ділянкою серця, періорального чи акроціанозу. За тяжкістю стану, зумовленого недостатністю кровообігу другого ступеня, 14 (14,7 %) новонароджених були переведені з пологових будинків у реанімаційне відділення Обласної дитячої клінічної лікарні. Решта — 81 (85,3 %) дитина — після обстеження та консультації кардіолога і кардіохірурга з відповідними рекомендаціями виписані з пологового будинку під спостереження дільничного педіатра.

За допомогою ехокардіографії у 64 немовлят діагностовано ВВС, що супроводжувалися перевантаженням малого кола кровообігу та загрожували розвит-

Таблиця 1

Види вроджених вад серця зі збагаченим легеневим кровообігом

Вади серця	Абс. кількість	%
Повна атріовентрикулярна комунікація	19	29,6
Дефект міжшлуночкової перегородки	18	28,1
Великий дефект міжпередсердної перегородки, аномальний дренаж легеневих вен у праве передсердя	5	7,8
Відкрита артеріальна протока, дефект міжпередсердної перегородки	5	7,8
Великий дефект міжпередсердної перегородки	4	6,2
Дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки	3	4,7
Єдиний артеріальний стовбур	3	4,7
Неповна атріовентрикулярна комунікація	2	3,1
Єдиний шлуночок, дефект міжпередсердної перегородки, транспозиційний тип відходження магістральних судин від єдиного шлуночка, відкрита артеріальна протока	1	1,6
Повна атріовентрикулярна комунікація, коарктація аорти	1	1,6
Коарктація аорти, дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки	1	1,6
Транспозиція магістральних судин, повна атріовентрикулярна комунікація, гіпоплазія правого шлуночка, тотальний аномальний дренаж легеневих вен у праве передсердя	1	1,6
Транспозиція магістральних судин, дефект міжшлуночкової перегородки	1	1,6
Усього	64	100

Таблиця 2

Види вроджених вад серця зі збідненим легеневим кровообігом

Вади серця	Абс. кількість	%
Тетрада Фалло	19	61,3
Клапанний стеноз легеневої артерії	5	16,2
Гіпоплазія правих відділів серця	4	12,9
Атрезія легеневої артерії, дефект міжпередсердної перегородки, відкрита артеріальна протока	1	3,2
Єдиний правий шлуночок, атрезія стовбура, гіпоплазія гілок легеневої артерії	1	3,2
Клапанний стеноз, гіпоплазія гілок легеневої артерії, повна атріовентрикулярна комунікація	1	3,2
Усього	31	100

ком вторинної легеневої гіпертензії у подальшому (табл. 1).

У 31 новонародженого виявлено ВВС зі збідненим легеневим кровообігом (табл. 2).

У результаті проведеного дослідження виявлено, що у новонароджених із ВВС рівень ендотеліну-1 у сироватці крові був нижчим, ніж у здорових дітей, і становив (0,068±0,002) та (0,240±0,007) фмоль/мл відповідно. Суттєвої різниці між концентрацією ендотеліну-1 у новонароджених із ВВС зі збагаченим і збідненим легеневим кровообігом не виявлено. Зв'язку між зниженим вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові та тяжкістю стану, зумовленого недостатністю кровообігу, теж не виявлено.

Зниження концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові новонароджених може вказувати на те, що початок адаптаційних процесів до гіпоксії формується внутрішньоутробно. Адже якщо взяти до уваги, що всі обстежені діти народилися доношеними і 71,6 % із них оцінені за шкалою Апгар у 7–8 — 8–9 балів, то очевидним є те, що внутрішньоутробно і під час пологів більшість немовлят не зазнали тривалої гіпоксії. Це можна пояснити тим, що анатомічно та фізіологічно процеси кровообігу і дихання плода відрізняються від тих самих процесів у новонароджених. Однак після народження, з появою зовнішнього дихання, діти з ВВС починають жити в стані гіпоксії. Виявлений у них знижений рівень ендотеліну-1 сприяє зменшенню тонусу судин, тобто дилатації, збільшенню скоротливості міокарда та прискоренню частоти серцевих скорочень. Це дозволяє адаптуватися дитячому організму до зниженого газообміну в легенях і відповідно до гіпоксичного стану.

У зв'язку з СН діти з ВВС, що супроводжувалися збагаченим легеневим кровообігом, одержували серцеві глікозиди (дігоксин 10 мкг/(кг·д)) і сечогінні засоби (фуросемід, верошпірон) дозою 1–2 мг/(кг·д). З метою відстрочення легеневої гіпертензії та дилатації камер серця половина дітей одержувала капотен 0,6 мг/(кг·д) у три прийоми, а друга половина — лосартан дозою 0,5 мг/кг один раз на добу [5; 6]. Ці дози медикаментів не впливають на системний тиск, натомість знижують тиск у легеневій артерії та малому колі кровообігу, стимулюють синтез вазодилататора — оксиду азоту [7].

При повторному визначенні ендотеліну-1 у двомісячному віці виявлено зростання з віком ендотеліну-1 як у КГ, так і у досліджуваних групах. Максимальне зростання рівня ендотеліну-1 до (1,428±0,034) фмоль/мл (P<0,001) відмічено у групі хворих із ВВС, що супроводжуються збагаченим легеневим кровообігом і відповідно легеневою гіпертензією. Навпаки, лише незначно підвищилася концентрація ендотеліну-1 у групі дітей із ВВС зі збідненим легеневим кровообігом і становила (0,194±0,012) фмоль/мл (P<0,001). У КГ одержано таку концентрацію ендотеліну-1: (0,571±0,013) фмоль/мл (P<0,001). Таким чином, у двомісячному віці вміст ендотеліну-1 у сироватці крові дітей з ВВС, що супроводжуються збагаченим легеневим кровообігом, значно перевищував концентрацію ендотеліну-1 у КГ, а вміст ендотеліну-1 у сироватці крові дітей з ВВС і збідненим легеневим кровообігом був суттєво нижчим (табл. 3).

Отже, максимально високий рівень ендотеліну-1 у дітей з ВВС і збагаченим легеневим кровообігом сприяє звуженню легеневих судин, внаслідок чого зменшується площа легеневого судинного русла дитячого організму, що обмежує об'єм крові, яка потрапляє в мале коло кровообігу, а значить — відстрочує легеневу гіпертензію і є певним захисним механізмом. Оскільки в групі хворих із ВВС, що супроводжуються анатомічно меншою площею малого кола кровообігу, об'єм крові, що надходить до легень, є невеликим. Тому і рівень ендотеліну-1 у сироватці крові цих дітей у двомісячному віці вірогідно нижчий від рівня ендотеліну-1 у сироватці крові дітей КГ.

Таблиця 3

Зміна рівня ендотеліну-1 в сироватці крові у дітей з вродженими вадами серця

Досліджувані групи	Концентрація ендотеліну-1, фмоль/мл	
	3–6 днів	1–2 міс
ВВС зі збагаченим легеневим кровообігом	0,068±0,002*	1,428±0,034*
ВВС зі збідненим легеневим кровообігом	0,065±0,004*	0,194±0,012*
КГ	0,240±0,007	0,571±0,013

Примітка. * — статистична вірогідність порівняно з групою контролю, P≤0,01.

Висновки

1. У новонароджених із вродженими вадами серця синтез ендотелієм ендотеліну-1 є нижчим, ніж у здорових дітей, що пов'язано з певною генетично запрограмованою секрецією вазоконстрикторів у ендотеліоцитах.

2. Адаптація новонароджених із вродженими вадами серця до гіпоксії здійснюється за рахунок зниженого утворення ендотеліну-1 ендотелієм судинної стінки, що сприяє вазодилатації судинного русла.

3. У дітей з вродженими вадами серця зі збагаченим легеневим кровообігом високий рівень ендотеліну-1 у двомісячному віці забезпечує вазоконстрикцію легеневих судин, що приводить до зменшення площі ма-

лого кола кровообігу і, таким чином, відстрочує розвиток легеневої гіпертензії.

4. Знижена концентрація ендотеліну-1 у сироватці крові у двомісячних дітей указує на анатомічно обмежене надходження крові в мале коло і є диференційною ознакою вроджених вад серця зі збідненим легеневим кровообігом. Сповільнений синтез ендотеліну-1 у цьому разі теж сприяє пристосуванню дитячого організму до гіпоксії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Корж А. Н.* Патогенетические и терапевтические аспекты эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности // Кровообіг та гомеостаз. — 2003. — № 2. — С. 16-21.

2. *Мощич П. С., Шеф Г. Г.* Легенева гіпертензія у дітей // Мистецтво лікування. — 2003. — № 3. — С. 12-18.

3. *Cai H., Harrison D. O.* Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // Circ. Res. — 2000. — Vol. 87. — P. 840-844.

4. *Haworth S.* Pulmonary hypertension in the young // Heart. — 2002. — N 88. — P. 658-664.

5. *International* Society for Heart and Lung Transplantation: Practice Guidelines for Management of Heart Failure in Children / D. Rosenthal, M. R. K. Chrisant, E. Edens et al. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2004. — Vol. 23, N 12. — P. 1313-1333.

6. *The fourth* report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics. — 2004. — N 114. — P. 555-576.

7. *Wernovsky G., Rubenstein S. D.* Clinics in perinatology. Cardiovascular disease in the neonate. — W. B. Saunders Company, 2001. — Vol. 28, N 1. — 311 p.

УДК 616.24-002.5-07:616.154.379

О. Г. Андрєєва

ВПЛИВ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІНСУЛІНУ І С-ПЕПТИДУ В КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ДОКЛІНІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГЛІКЕМІЇ

ОКЗ «Протитуберкульозний диспансер м. Дніпропетровська»

У патогенезі розвитку доклінічних порушень глікемії (ДПГ) у хворих на туберкульоз легень значну роль відіграє дисфункція в системі гормональної регуляції вуглеводного обміну (ВО), зокрема, наявність проявів відносної недостатності функції інсулярного апарату та його нездатності на фоні активації гормональних контрінсулінових факторів, розвитку оксидативного стресу та посилення інсулінорезистентності тканин адекватно забезпечити підтримку глюкозного гомеостазу [1–3]. Даних про вплив застосування різних методів корекції ДПГ на показники, що характеризують функціональний стан інсулярного апарату у хворих на туберкульоз легень із ДПГ, нами не знайдено, а погляди щодо методів корекції ДПГ у хворих на туберкульоз досить суперечливі [4–6].

Метою роботи було вивчення впливу інсулінотерапії на динаміку концентрації інсуліну і С-пептиду, визначену під час проведення стандартного орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) у хворих на туберкульоз легень із ДПГ.

Матеріали та методи дослідження

Першу групу утворили 27 хворих із ДПГ, порівнюваних за статтю, віком і характером туберкульозного процесу, вони отримували тільки протитуберкульозну терапію. Другу групу утворили 27 хворих на активний туберкульоз легень із ДПГ (вперше виявлені процеси та рецидиви), їм протягом 3 міс у комплексну стандартизовану протитуберкульозну терапію було включено інсулін «Хумодар Р» (ЗАТ «Індар», Україна) за розробленою нами методикою, описаною в [7]. Були діагностовані ДПГ за допомогою ОТТГ з 75 г глюкози, результати якого інтерпретовані за діагностичними критеріями цукрового діабету й інших категорій гіперглікемії, рекомендованими ВООЗ (1999) [8].

У хворих обох груп на початку лікування під час здійснення ОТТГ на 0, 5, 30, 60 та 120-й хвилинах тесту методом твердофазового двостороннього ензимного імуноаналізу у сироватці крові визначали концентрацію інсуліну (набір “INSULIN ELISA KIT”, DKG Instruments HmbH, Germany) та С-пептиду (набір “C-Peptide ELISA”, DKG Instruments HmbH, Germany). Для з’ясування впливу різних видів лікування на особливості стану ланки гормональної регуляції ВО системи інсуліну під час ОТТГ проводилося повторне визначення динаміки вмісту інсуліну і С-пептиду. Термін повторного визначення концентрації гормонів становив 95 днів від початку лікування, у тому числі

5 днів після закінчення інсулінотерапії. Вищезазначені дослідження виконані також 22 здоровим особам, порівнюваним за статтю та віком, які не мали ДПГ.

Статистичний аналіз отриманих результатів виконано з використанням методів варіаційної статистики, реалізованих пакетами програм статистичного аналізу EXCEL-2000, БІОСТАТ (Практика, 1998).

Результати дослідження та їх обговорення

Вірогідне зниження базальної концентрації, а також концентрації інсуліну на 60-й і 120-й хвилинах ОТТГ відбулось у хворих II групи, що опосередковано засвідчило поліпшення чутливості тканин до дії інсуліну. Змін концентрації інсуліну в осіб, які отримували тільки протитуберкульозну терапію, після лікування не відбулося, у хворих цієї групи також збереглася різниця концентрації інсуліну на 5, 30, 60 і 120-й хвилині ОТТГ порівняно зі здоровими особами (табл. 1).

Вірогідне зниження концентрації С-пептиду після лікування відбулось у хворих усіх груп на всіх етапах ОТТГ, крім 30-ї хвилини, що теж підтверджує зниження проявів периферичної інсулінорезистентності, внаслідок чого зменшується секреторна відповідь інсулярного апарату. Особливо показовим стосовно вищевказаного було значне зниження концентрації як інсуліну, так і С-пептиду на 120-й хвилині ОТТГ, максимально виражене у хворих II групи. Так, наприклад, вміст С-пептиду на 120-й хвилині ОТТГ у хворих II групи був на 55,4 % нижчим, ніж у хворих, яким лікування інсуліном не призначалося.

Таке зниження секреторної відповіді β-клітинного апарату, особливо вмісту С-пептиду, у хворих, які отримували інсулінотерапію, свідчило про поліпшення умов тканинної утилізації глюкози, внаслідок чого зменшувалося функціональне навантаження на інсулярний апарат.

Оскільки початковим ключовим дефектом на ранніх стадіях розвитку цукрового діабету типу 2, стадіях, визначених як ДПГ, є ослаблення або відсутність I фази секреції інсуліну та згладжування і пролонгація II фази, великий інтерес становило з'ясування впливу застосованої терапії на кінетичні характеристики інсулінової відповіді, враховуючи те, що вказані порушення до початку лікування спостерігались у хворих із ДПГ [9]. За даними [10], більш повне уявлення про кінетичні характеристики відповіді інсулярного апарату, на відміну від абсолютних величин концентрації інсуліну і С-пептиду, дає такий показник, як приріст вмісту гормонів на певних хвилинах спостереження, виражений у відсотках від попереднього показника. Розраховані нами величини приросту концентрації гормонів показали вірогідне підвищення цього показника на 5-й хвилині ОТТГ порівняно з аналогічним показником до лікування у хворих обох груп, тобто це опосередковано свідчило про те, що якість I фази інсулінової секреції поліпшилася навіть під впливом антимікобактеріальної терапії туберкульозного процесу (табл. 2). Але найвищий приріст інсуліну спостерігався на цьому етапі тесту у хворих II групи зі збереженням вірогідної різниці з I групою в

Таблиця 1

Динаміка концентрації інсуліну і С-пептиду під час орального тесту толерантності до глюкози у хворих на туберкульоз легень із доклінічними порушеннями глікемії, M±m, пмоль/л

Групи	Час спостереження, хв				
	0	5	30	60	120
			Інсулін		
Здорові особи, n=22	78,3±5,7	216,7±19,1	398,3±17,3	499,8±25,9	92,8±8,1
I група, n=27					
До лікування	89,4±8,9	178,7±13,4	267,9±26,9[1]	634,4±30,7[1]	295,6±45,3[1]
Після лікування	73,5±9,4	167,7±15,1[1]	311,4±31,5[1]	585,8±34,7[1]	240,4±29,6[1]
II група, n=27					
До лікування	93,6±10,1	190,9±16,7	275,6±20,0[1]	625,4±34,8[1]	311,7±34,5[1]
Після лікування	50,1±8,7[1,3]	197,6±15,4	318,4±23,9[1]	475,4±25,0[2,3]	148,5±16,7[1,2,3]
			С-пептид		
Здорові особи, n=22	301,4±20,4	440,6±44,6	1407,4±108,9	2528,2±154,4	683,4±35,8
I група, n=27					
До лікування	546,7±37,8[1]	698,8±47,5[1]	1297,7±104,6	4297,2±160,8[1]	3014,6±150,4[1]
Після лікування	431,4±34,5[1,3]	514,0±54,9[3]	1041,4±96,4[1]	2641,6±131,5[3]	2371,4±123,7[1,2,3]
II група, n=27					
До лікування	530,5±44,3[1]	708,4±53,4[1]	1315,5±100,5	4189,1±173,4[1]	3001,5±180,1[1]
Після лікування	377,4±28,9[1,3]	441,4±44,7[3]	1270,8±78,4	3010,3±142,0[1,3]	1051,4±122,0[1,3]

Примітка. [1] — вірогідні розбіжності з показниками здорових осіб (P < 0,05); [2] — вірогідні розбіжності з показниками I групи (P < 0,05); [3] — вірогідні розбіжності з показниками до лікування (P < 0,05).

Таблиця 2

Приріст інсуліну під час орального тесту толерантності до глюкози у хворих на туберкульоз легень із доклінічними порушеннями глікемії, P±p

Час спостереження, хв	Приріст інсуліну під час спостереження, % від попереднього показника, n=27	
	I група	II група
До лікування		
5-та	99,9±6,1	103,9±8,1
30-та	49,9±7,5	44,4±6,3
60-та	136,8±10,2	127,7±8,5
120-та	–114,6±9,9	–103,5±6,3
Після лікування		
5-та	128,2±7,1[2]	294,4±15,6[1, 2]
30-та	85,7±8,4[2]	64,1±5,3[1, 2]
60-та	88,1±9,9[2]	49,3±4,3[1, 2]
120-та	–143,7±10,5[2]	–220,1±10,9[1, 2]

Примітка. [1] — вірогідні розбіжності з показниками I групи (P < 0,05); [2] — вірогідні розбіжності з показниками до лікування (P < 0,05).

бік підвищення цього показника (у хворих I групи (128,2±7,1) %; у хворих II групи (294,4±15,6) %; P<0,05). Роль раннього піка інсулінової секреції є фізіологічно важливою і полягає в негайному інгібуванні продукції глюкози печінкою, пригніченні ліполізу та секреції глюкагону, що зі свого боку обмежує постпрандіальну глікемію.

Слід також зазначити, що після лікування у хворих II групи відбулося зміщення піка приросту гормонів із 60-ї хвилини ОТТГ, де він знаходився до лікування, на 30-ту хвилину. Максимальна величина приросту у хворих I групи після лікування хоча й знизилася, але все ж продовжувала залишатися на 60-й хвилині ОТТГ.

Значне зниження концентрації інсуліну на 120-й хвилині глюкозного навантаження при одночасному зниженні глікемії у здорових осіб є фізіологічним і свідчить про адекватність функціонування регуляторних механізмів глюкозного гомеостазу. Оцінка вмісту гормонів і ступеня зниження їх концентрації саме на цьому часовому відрізку становить інтерес щодо висновків про ефективність застосованих методів корекції стану ВО.

Ступінь зниження інсуліну і С-пептиду на 120-й хвилині ОТТГ у хворих обох груп після лікування не досягла значень здорових осіб, хоча й вірогідно змінилася порівняно з вихідними показниками. При цьому максимальне зниження цього показника все ж відбулось у хворих II групи (спостерігалася вірогідна різниця з показником у хворих I групи).

Висновки

Включення в комплексну протитуберкульозну терапію інсуліну протягом 3 міс сприяє у хворих на туберкульоз легень із ДПГ покращанню показників, які відбивають функціональний стан інсулярного апарату підшлункової залози. Зміни в процесі лікування показників динаміки вмісту інсуліну і С-пептиду у хворих, які отримували інсулінотерапію, також опосередковано свідчать про більш виражене усунення проявів інсулінорезистентності та поліпшення умов для клітинної утилізації глюкози, що приводить до зниження функціонального навантаження на інсулярний апарат хворого з відновленням і поліпшенням його функції після закінчення курсу інсулінотерапії. У реалізації зазначених ефектів інсулінотерапії також неможливо виключити значення зниження тривалого, більш високого, ніж у хворих без ДПГ, рівня базальної та постпрандіальної глікемії (так званого ефекту глюкозотоксичності) [3] та пригнічення під впливом дії екзогенного інсуліну посиленого утворення глюкози печінкою (реакції глюконеогенезу та глікогенолізу).

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення ефективності застосування інсуліну у хворих на туберкульоз легень із ДПГ і дослідження механізмів його впливу на різні ланки гормональних і метаболічних механізмів розвитку порушень ВО можна вважати актуальним медичним завданням, оскільки корекція ДПГ вважається нині одним із найефективніших заходів профілактики розвитку клінічно явного цукрового діабету. Існують повідомлення про трансформацію зазначених порушень у 22 % хворих на туберкульоз, які їх мали, у явний цукровий діабет протягом кількох років спостереження [4]. Визначення впливу застосування інсулінотерапії за запропонованою методикою на показники ефективності лікування специфічного легеневого процесу також становить інтерес, оскільки в літературі існують дані про наявність негативного впливу ДПГ на клінічний перебіг туберкульозного процесу [1].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бегларян Н. Р.* Особенности течения туберкулеза легких при пограничных нарушениях углеводного обмена: Автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.26 / Центр. НИИ т-за РАМН. — М., 1992. — 24 с.

2. *Андрєєва О. Г.* Значення стану симпатико-адреналової системи в розвитку порушень вуглеводного обміну у хворих на туберкульоз легень // Матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф. «Європейська наука XXI століття: стратегія і перспективи розвитку–2006». — Т. 4. — Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. — С. 48-50.

3. *Андрєєва О. Г.* Показники глікемії і вміст інсуліну під час перорального тесту толерантності до глюкози у хворих на туберкульоз легень // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 5. — С. 14-17.

4. *Ковалева С. И.* Распространенность сахарного диабета среди боль-

ных туберкулезом // Пробл. туберкулеза. — 1982. — № 8. — С. 32-34.

5. *Мастеров Г. Д.* Туберкулез легких и функция инсулярного аппарата у больных в условиях рациональных методов антибактериальной и тканевой терапии: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26 / Ін-т фтиз. і пульм. ім. Ф. Г. Яновського. — К., 1983. — 207 с.

6. *Рання* діагностика, профілактика та лікування хворих на туберкульоз легень, поєднаний з цукровим діабетом: Метод. рекомендації / В. М. Хворостинка, С. Л. Матвєєва, Л. П. Ющенко, Г. М. Сіроштан. — Харків, 1999. — 24 с.

7. *Андрєєва О. Г.* Ефективність інсулінотерапії при лікуванні хворих на туберкульоз легень з доклінічними порушеннями вуглеводного обміну // Ендокринололгія. — 2005. — Т. 10, № 2. — С. 173-179.

8. *Report* of a WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and it's complications. — Geneva, WHO, Department of noncommunicable disease, 1999. — 59 p.

9. *Андрєєва О. Г.* Динаміка вмісту інсуліну і С-пептиду під час тесту толерантності до глюкози у хворих на туберкульоз легень з доклінічними порушеннями глікемії // Укр. мед. альманах. — 2006. — № 3. — С. 7-9.

10. *Славнов В. Н.* Радиоиммунологический анализ в клинической эндокринологии. — К.: Здоров'я, 1988. — 200 с.

УДК 616.441-002:097-07+618.17

О. А. Гончарова

РОЛЬ ВІКОВОГО ФАКТОРА В СПРЯМОВАНОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ЖІНОК З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Вступ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) зараховують до органоспецифічних автоімунних захворювань із переважно клітинною імунною відповіддю [1]. При цьому під впливом інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) Т-лімфоцити — хелпери 1-го типу (Th-1) продукують ІЛ-2 й одночасно на Т-лімфоцитах починає експресуватися рецептор до ІЛ-2. Так створюються умови для проліферації лімфоцитів і дозрівання клону специфічно активованих клітин [2]. У разі дії на Th-0 ІЛ-4, які продукуються базофілами, Th-0 диференціюються в Th-2 і продукують свій цитокіновий профіль (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13). Ці інтерлейкіни пригнічують цитотоксичну активність Т-лімфоцитів і забезпечують гуморальну імунну відповідь [3; 4]. Встановлено, що ІЛ-1 надають синергічний з ІЛ-4 ефект із посилення проліферації В-лімфоцитів щодо продукції антитіл (АТ) [2]. При АІТ спостерігається порушення і клітинної, і гуморальної ланок імунної відповіді [5]. Водночас вікові інволютивні процеси як у імунній, так і в ендокринній системах можуть модифікувати баланс між Th-1 і Th-2 напрямами імунної відповіді [6].

Мета роботи — встановити особливості клітинної та гуморальної імунної відповіді у жінок з АІТ репродуктивного і менопаузального періодів.

Матеріали та методи дослідження

У жінок з АІТ репродуктивного ((31,76±0,59) року, n = 21) і менопаузального ((51,73±0,57) року, n = 10) вікових періодів імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі АІФ-Ц-01С досліджені рівні ІЛ-1β і ІЛ-4 у сироватці крові, а також імунофенотип лімфоцитів із використанням стабільних діагностикумів на основі моноклональних АТ до $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ і $CD21^+$. Розраховані імунорегуляторні індекси (ІРІ): $CD4^+/CD8^+$, $CD4^+/CD16^+$, $CD8^+/CD16^+$. Імуноферментним методом також визначені рівні АТ до тиреопероксидази (АТ до ТПО) і тиреоглобуліну (АТ до ТГ). Контрольні групи утворили жінки без тиреоїдної патології віком (32,13±0,74) року (n = 8) і (51,43±0,99) року (n = 7). Наведений цифровий матеріал оброблений методами варіаційної статистики з використанням модифікованого t-критерію Стьюдента з роздільними оцінками дисперсій [7].

Результати дослідження та їх обговорення

У жінок з АІТ репродуктивного віку встановлено вірогідне підвищення у сироватці крові рівнів ІЛ-1β і ІЛ-4 порівняно з контрольними групами (відповідно $P < 0,01$ і $P < 0,05$) і з групами жінок менопаузального періоду ($P < 0,02$ і $P < 0,05$ відповідно). У менопаузальному періоді на фоні АІТ вірогідного зростання рівнів ІЛ-1β і ІЛ-4 не відмічено (табл. 1). Отримані дані свідчать про виражену активацію Th-1 і Th-2 лімфоцитів, відповідальних за різні напрями імунопатологічних реакцій у репродуктивному віці, і в той же час про значно меншу акти-

Таблиця 1

Рівні ІЛ-1β і ІЛ-4 у жінок з автоімунним тиреоїдитом репродуктивного та менопаузального віку

Показники	Репродуктивний період			Менопаузальний період			P
	Групи жінок	n	M±m	Групи жінок	n	M±m	
ІЛ-1β	Контроль	8	9,29±4,72	Контроль	7	11,40±7,19	
	АІТ	15	56,67±14,30	АІТ	16	19,47±5,68	<0,02
P			<0,01				
ІЛ-4	Контроль	8	8,31±3,49	Контроль	7	5,86±3,60	
	АІТ	16	55,13±21,02	АІТ	20	9,35±2,28	<0,05
P			<0,05				

Таблиця 2

Показники клітинного імунітету в жінок із автоімунним тиреоїдитом репродуктивного та менопаузального віку

Показники	Норма, %	Репродуктивний період		Менопаузальний період		P
		n	M±m	n	M±m	
CD3+	67–76	21	72,19±1,65	10	66,50±1,67	<0,02
CD4+	38–46	21	44,61±1,38	10	39,70±1,91	<0,05
CD8+	31–40	21	27,62±1,27	10	26,30±0,87	
CD16+	10–19	15	16,93±0,85	5	18,60±0,75	
CD21+	11–16	10	14,10±0,53	4	12,50±0,65	0,1>P>0,05
CD4+/CD8+		21	1,71±0,13	10	1,58±0,11	
CD4+/ CD16+		15	2,70±0,15	4	1,94±1,69	
CD8+/CD16+		15	1,63±0,12	4	1,31±0,05	<0,02

вацію і клітинної, і гуморальної ланок імунної відповіді у жінок з АІТ у постменопаузальному періоді.

Показники клітинного імунітету у жінок з АІТ (табл. 2) характеризувалися зниженням у репродуктивному і менопаузальному періодах рівня $CD8^+$. Рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$ і $CD21^+$ були в межах норми, але в групі жінок менопаузального періоду визначалися вірогідно нижчі показники зрілих Т-лімфоцитів — $CD3^+$ ($P < 0,02$) і Т-лімфоцитів хелперів-індукторів — $CD4^+$ ($P < 0,05$). Імунорегуляторні індекси в менопаузі були нижчі: $CD4^+ / CD8^+$ — на 12,7 %, $CD4^+ / CD16^+$ — на 39,2 %. Такий стан клітинного імунітету свідчить про наявність у жінок з АІТ Т-клітинного імунодефіцитного стану цитотоксично супресивного типу, більш вираженого у постменопаузі.

Рівні АТ до ТГ в обох вікових групах були підвищеними приблизно до однакового рівня, в той же час АТ до ТПО були вищими на 27,7 % у жінок в менопаузальному віці, але вірогідної різниці не зареєстровано (табл. 3).

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що при АІТ відсутнє виражене превалювання Th-1 або Th-2 спрямованості імунної відповіді, і цитокіни, властиві обом типам Th, можуть продукуватися відповідними клітинами одночасно, що відповідає даним Т. В. Глазанової і співавторів [8]. Водночас, як наслідок так званої тимусної менопаузи [6; 9], у жінок у менопаузі визначаються ознаки зниження здатності імунної системи продукувати імунокомпетентні Т-клітини. Останнє зумовлює деякі особливості імунної відповіді у хворих на АІТ у різних вікових періодах. Цей факт слід враховувати при розробці імунотропної терапії при даній патології.

Висновки

У жінок з АІТ імунна відповідь характеризується проявами Th-1 і Th-2 спрямованості, про що свідчить склад субпопуляції лімфоцитів периферичної крові, активування про- й антиза-

Таблиця 3

Рівні антитиреоїдних антитіл у жінок із АІТ у репродуктивному та менопаузальному періодах

Показники	Репродуктивний період		Менопаузальний період	
	n	M±m	n	M±m
АТ до ТГ	19	295,2±60,2	19	280,1±77,9
АТ до ТПО	20	339,59±53,18	20	470,13±130,22

пальних цитокінів і високі рівні антитиреоїдних антитіл.

У репродуктивному та постменопаузальному вікових періодах спостерігається різний ступінь вираженості імунної відповіді.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Martin A., Davies T. F.* T cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 247-261.

2. *Дранник Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 604 с.

3. *Иммунодиагностика* и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред. И. Д. Столяровой. — СПб.: Сотис, 2003. — 176 с.

4. *Довгих В. Т.* Основы иммунопатологии. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 209 с.

5. *Rapoport B., McLachlan S. M.* Thyroid autoimmunity // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 108. — P. 1253-1259.

6. *Бутенко Г. М.* Старение иммунной системы // Проблемы старения и долголетия. — 1998. — № 3. — С. 28-34.

7. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В.Чубенко, П. Н. Бабич. — 2-е изд. — К.: Морион, 2001. — 408 с.

8. *Продукция* некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Т. В. Глазанова, Л. Н. Бубнова, Е. М. Трунин и др. // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 3. — С. 31-35.

9. *Серова Л. Д., Борисова А. М.* Старение и иммунитет // Актуальные пробл. геронтологии. — М., 1999. — С. 34-41.

УДК 616.12-008.331.1:(611.13+616.12.007.61)

Є. В. Дановська[1], С. В. Бояршин[2], М. І. Яблучанський[1], О. В. Ігнаткіна[1]

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТОВЩИНИ ІНТИМИ-МЕДІЇ СОННИХ І СТЕГНОВИХ АРТЕРІЙ З ТОВЩИНОЮ СТІНОК ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

[1]Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна,
[2]Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці, Харків

Вступ

Відповідно до встановленого взаємозв'язку між товщиною інтими-медії (ТІМ) і серцево-судинними факторами ризику, артеріальна гіпертензія (АГ) має на останню особливий вплив, можливо, через гіпертрофію шару медії, що є специфічним для цієї хвороби [8; 9]. Оскільки наявність уражень органів-мішеней надзвичайно важлива у визначенні сумарного рівня ризику у пацієнтів з АГ, пошук цих уражень повинен проводитись особливо ретельно [1; 8]. Функціональні та гемодинамічні зміни судинної стінки асоційовані з дією різних факторів. Збільшення кров'яного тиску на судинну стінку може призвести до дисфункції ендотелію, у результаті чого зросте тонус гладких м'язів судин і відбудеться запуск процесів судинного ремоделювання, одним із проявів якого є потовщення медії — м'язового шару судини [9]. Збільшення товщини комплексу інтими-медії допомагає краще класифікувати серцево-судинний ризик та оцінити ефективність модифікації факторів ризику різними медикаментами на подальше прогресування ранніх змін в артеріальній стінці у хворих на АГ. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ) — це прояв ураження серця як органа-мішені АГ, вона прямо пропорційна рівню АТ і тривалості захворювання [8].

Робота виконана в рамках НДР Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна «Дослідження нелінійних динамічних ефектів в автономній регуляції серцевої біомеханіки» Міністерства науки і освіти України, держреєстрація № 0103U004222.

Встановлено, що структурні зміни судин виникають навіть при пограничній АГ, хоча швидше це пов'язано з факторами ризику атеросклерозу, а не впливом рівня АТ окремо [5]. Також було продемонстровано існування геометричних і функціональних змін у сонних артеріях у пацієнтів з АГ, які узгоджуються з даними, одержаними при дослідженні лівого шлуночка у цих же пацієнтів [14]. Нами не було знайдено досліджень, присвячених аналогічному вивченню стегнових артерій.

Було виявлено кореляцію між ТІМ сонних і плечових артерій і товщиною міжшлуночкової перегородки у хворих з інфарктом міокарда в анамнезі [3]. Також було встановлено, що серед рівнів кров'яного тиску пульсовий тиск є єдиним або найбільш сильним незалежним

предиктором серцево-судинного ремоделювання [13].

Нами не знайдено публікацій, у яких би проводилося комплексне дослідження стану стінок у сегментах сонних і стегнових артерій і міокарда лівого шлуночка, а також одночасне вивчення всієї сукупності зазначених параметрів у пацієнтів з АГ.

Мета роботи — одночасне дослідження стану сонних, стегнових артерій і міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріали та методи дослідження

У стаціонарних умовах на базі Центральної клінічної лікарні Укрзалізниці обстежено 55 пацієнтів (13 жінок і 42 чоловіки), які страждають на АГ I–II (із систолічним артеріальним тиском (АТ) 140–220 мм рт. ст. і/або діастолічним АТ 90–120 мм рт. ст.), відповідно до класифікації залежно від ураження окремих органів (Українська асоціація кардіологів, 2004) [1].

Пацієнтів не включали в дослідження, якщо вони страждали на злоякісну гіпертензію, цукровий діабет 1 та 2 типу, тяжкі супровідні соматичні захворювання. Використовувалася група контролю, яку утворили 5 нормотензивних пацієнтів (середній вік — (45,35±±3,01) року).

Ехокардіографія

Ехокардіографія виконувалася в положенні пацієнта на лівому боці за допомогою апарата ESAOTE TECHNOS MP фірми BIOMEDICA. Визначали товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), міжшлуночкової перегородки (ТМШП), стінки правого шлуночка (ТСПШ), а також кінцево-систолічний (КСД) і кінцево-діастолічниий (КДД) діаметр лівого шлуночка та фракцію вигнання EF %. Точність вимірювання ультразвукової техніки — 0,1 мм.

Сонографія сонних і стегнових артерій

Дослідження було виконане апаратом ESAOTE TECHNOS MP фірми BIOMEDICA. Реєстрацію сонних і стегнових артерій проводили датчиком 10 МГц. Вимірювалася ТІМ як відстань між характерною ехозоною, утвореною поверхнями просвіт-інтима, та медії-адвентиції в поперечному перетині вручну за допомогою електронного штангенциркуля [12]. Нормальною вважається ТІМ 0,77 і 0,75 мм для правої та лівої сторони відповідно [2]. Бляшка визначалася як фокальне потовщення стінки більше ніж 1,2 мм [6].Точність вимірювання ультразвукової техніки — 0,1 мм.

Артеріальний тиск

Артеріальний тиск вимірювався за допомогою механічного сфігмоманометра (Microlife). Перед вимірюванням АТ пацієнтові відводився час на короткий відпочинок протягом 3–5 хв. Вимірювання проводилося завжди на одній і тій же руці, під час першого огляду — на обох. Систолічний АТ визначали при появі тонів Короткова (I фаза), діастолічний — при повному їх зникненні (V фаза).

Статистичний аналіз проводився стандартно за допомогою програмних пакетів Excel 2002. Обчислювали: середнє арифметичне, стандартне відхилення, коефіцієнт кореляції.

Результати дослідження та їх обговорення

Середня ТІМ сонних артерій у групі з АГ перевищила ТІМ у групі контролю. Товщина інтими-медії задньої стінки загальної сонної артерії (ЗСА) та внутрішньої сонної артерії (ВСА) ліворуч більша, ніж ТІМ передньої стінки; ТІМ праворуч і ліворуч у сонних артеріях однакова; ТІМ ЗСА більша відносно ТІМ ВСА (табл. 1). Середня ТІМ

Таблиця 1

Товщина інтими-медії сонних і стегнових артерій, M±SD

Стінка артерії	Сонні артерії							
	Ділянка сканування							
	Праворуч				Ліворуч			
	ЗСА		ВСА		ЗСА		ВСА	
	Контроль	Група хворих із АГ	Контроль	Група хворих із АГ	Контроль	Група хворих із АГ	Контроль	Група хворих із АГ
Передня	0,46±0,11	0,73±0,10	0,44±0,11	0,67±0,12	0,46±0,13	0,73±0,12	0,48±0,08	0,65±0,12
Задня	0,48±0,13	0,76±0,10	0,48±0,13	0,65±0,11	0,54±0,11	0,74±0,10	0,46±0,13	0,67±0,12
Стегнові артерії								
Стінка артерії	ЗСТА				ЗСТА			
	Контроль		Група хворих із АГ		Контроль		Група хворих із АГ	
Передня	0,48±0,08		0,79±0,17		0,50±0,10		0,75±0,17	
Задня	0,50±0,10		0,81±0,19		0,48±0,10		0,80±0,17	

у стегнових артеріях у групі з АГ перевищила ТІМ у групі контролю; ТІМ задньої стінки ЗСТА у групі з АГ більша за ТІМ передньої стінки; ТІМ у стегнових артеріях більша праворуч у групі з АГ; ТІМ сонних артерій у групі з АГ менша за ТІМ стегнових артерій у цій же групі; ТІМ сонних артерій праворуч і ліворуч однакові, а ТІМ стегнових артерій праворуч більша, ніж ліворуч. Як у сонних, так і в стегнових артеріях переважає потовщення інтими-медії по задній стінці.

Дані табл. 2 демонструють ехокардіографічні параметри серця: КДД, КСД, EF і товщина стінки правого шлуночка в пацієнтів у групі з АГ залишаються в межах норми. Показники ЗСЛШ і ТМШП у пацієнтів групи з АГ значно перевищують норму. Дані табл. 3 показують середню кореляцію між показниками ТІМ сонних і стегнових артерій та ЗСЛШ. Відзначається висока кореляція між ЗСА, ВСА і ТМШП і середня кореляція між стегновими артеріями та ТМШП. Результати виконаного дослідження підтверджують збільшення ТІМ сонних і стегнових артерій при АГ [2; 5]. Отримані дані, відповідно до яких ТІМ ЗСА позитивно корелює з ТМШП (r=0,60) і товщиною ЗСЛШ (r=0,40), збігаються з даними [10], де остання ЗСА корелює з ГМЛШ (r=0,54), ТМШП (r=0,58) і товщиною ЗСЛШ (r=0,54).

Таблиця 2

Ехокардіографічне дослідження, Mean±SD

Параметри	Норма, мм	У групі хворих, мм
КДД	45,00±14,14	45,6±8,6
КСД	30,50±10,60	27,7±8,3
ЗСЛШ	8,50±3,53	14,0±5,5
EF, %	66,50±16,26	65,4±8,6
ТМШП	8,50±3,53	12,6±2,3
СПШ	3,45±4,45	0,52±0,08

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції товщини інтими-медії сонних і стегнових артерій з ехокардіографічними показниками гіпертрофії міокарда лівого шлуночка

ТІМ / Серце	ЗСА		ВСА		ЗСТА	
	Праворуч	Ліворуч	Праворуч	Ліворуч	Праворуч	Ліворуч
ЗСЛШ	0,43	0,39	0,45	0,47	0,33	0,28
ТМШП	0,60	0,60	0,58	0,60	0,44	0,48

Нами виявлено кореляцію між ТІМ ВСА та ЗСЛШ і ТМШП, а також між ТІМ загальних стегнових артерій та ЗСЛШ і ТМШП, стосовно яких дані до цього часу не були опубліковані.

Сонна артерія належить до судин еластичного типу, а стегнова — до артерій м'язового типу, де потовщення відбувається головним чином у шарі медії за рахунок гіпертрофії у відповідь на підвищення АТ [4]. Враховуючи це, у контролі АГ доцільно проводити оцінку ТІМ стегнових артерій, або краще — комплексну оцінку стану обох типів судин, особливо беручи до уваги наявність атеросклеротичних бляшок й атеросклерозу.

Висновки

1. Дослідження демонструє взаємопов'язані зміни в сонних, стегнових артеріях і серцевому м'язі у пацієнтів з АГ, які можна використати у контролі за її перебігом.

2. При АГ ТІМ сонних і стегнових артерій збільшена, причому в обох групах судин ТІМ задньої стінки ліворуч більша за ТІМ передньої стінки; ТІМ загальної сонної артерії більша за ТІМ внутрішньої сонної артерії; ТІМ сонних артерій при АГ менша від ТІМ стегнових; ТІМ сонних артерій праворуч і ліворуч однакова, а ТІМ стегнових артерій справа більша, ніж зліва.

3. Встановлена висока кореляційна залежність між ТІМ ЗСА і ТМШП, ТІМ ВСА та ТМШП. Середній ступінь кореляційної залежності виявлено між ТІМ сонних, стегнових артерій і ЗСЛШ, ТІМ стегнових артерій та ТМШП. Між іншими показниками спостерігалися низькі кореляційні залежності.

4. У контролі за перебігом АГ необхідно здійснювати комплексну оцінку стану сонних і стегнових артерій, не зупиняючись на окремих їх показниках, а також враховувати ступінь їх кореляційних зв'язків із показниками серця.

Перспектива подальших досліджень у цьому напрямі. Вважаємо за доцільне проведення дослідження на фоні тривалого лікування пацієнтів із АГ антигіпертензивними засобами.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Рекомендації* Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2004. — 85 с.

2. *Adaikkappan M.* Evaluation of Carotid Atherosclerosis by B'Mode Ultrasonographic Study in Hypertensive Patients Compared with Normotensive Patients // Ind. J. Radiol. Imag. — 2002. — Vol. 3, N 12. — P. 365-368.

3. *Intima-media* complex of both the brachial artery and the common carotid artery are associated with left ventricular hypertrophy in patients with previous myocardial infarction / Agewall Stefan a, Henareh, Loghman a, Jogestrand, Tomas b // Journal of Hypertension. — 2005. — Vol. 23, N 1. — P. 119-125.

4. *Bortel Van.* What does intima-media thickness tell us? // Journal of Hypertension. — 2005. — Vol. 1, N 23. — P. 37-39.

5. *Carola Lemne, MD* Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Borderline Hypertension // Stroke. — 1995. — N 26. — P. 34-39.

6. *Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P.* Carotid Plaque, Intima-Media Thickness, Cardiovascular Risk Factors, and Prevalent Cardiovascular Disease in Men and Women // Stroke. — 1999. — N 30. — P. 841-850.

7. *Gnasso A.* Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in

healthy male subjects // Circulation. — 1996. — N 94. — P. 3257-3262.

8. *Guidelines* committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // J. Hypertens. — 2003. — N 21. — P. 1011-1053.

9. *Hirofumi Tanaka.* Age-Related Increase in Femoral Intima-Media Thickness in Healthy Humans // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2000. — N 20. — P. 2172.

10. *Jonathan M. Sorof, Andrei V. Alexandrov, Gina Cardwell.* Carotid Artery Intimal-Medial Thickness and Left Ventricular Hypertrophy in Children With Elevated Blood Pressure // PEDIATRICS. — 2003. — Vol. 111, N 1. — P. 61-66.

11. *Rates* and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study / A. D. Mackinnon, P. Jerrard-Dunne, M. Sitzer et al. // Stroke. — 2004. — N 35. — P. 2150-2154.

12. *Intimal* plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli et al. // Circulation. — 1986. — N 74. — P. 1399-1406.

13. *Cardiac* and Vascular Remodeling in Older Adults With Borderline Isolated Systolic Hypertension / Riccardo Pini, M. Chiara Cavallini, Francesca Bencini et al. // Hypertension. — 2001. — N 38. — P. 1372.

14. *Parallel* cardiac and vascular adaptation in hypertension / M. J. Roman, P. S. Saba, R. Pini et al. // Circulation. — 1992. — Vol. 86. — P. 1909-1918.

15. Relation of hemodynamics and risk factors to ventricular-vascular interactions in the elderly: the Cardiovascular Health Study / Simone de, Giovanni a; McClelland, Robyn b; Gottdiener, John S. c et al. // Journal of Hypertension. — 2001. — Vol. 19, N 10. — P. 1893-1903.

УДК 618.19-006.55:577.212.3

В. П. Доменюк[1], К. В. Літовкін[1], В. В. Бубнов[1], Т. Г. Вербицька[1], С. В. Бондар[2]

АНАЛІЗ МІНЛИВОСТІ ПРОМОТОРНИХ ДІЛЯНОК ГЕНІВ *ERα, ERβ, PR, CX26* У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

[1]Одеський державний медичний університет,
[2]Одеський обласний онкологічний диспансер

Рак молочної залози (РМЗ) в Україні, як і в країнах Європи та Америки, посідає перше місце у структурі захворюваності та летальності від злоякісних новоутворень серед жінок. В останні роки спостерігається перехід до індивідуалізації терапії, тобто враховуються фактори прогнозу перебігу захворювання й ефекту від лікування [1].

Серед прогностичних факторів РМЗ широко відомі рецептори естрогенів і прогестеронів, наявність яких, навіть без застосування терапії, свідчить про неагресивний тип розвитку захворювання. Перспективним вважається перехід з імуногістохімічного рівня прогнозування на молекулярно-генетичний, що грунтується на зв'язку поліморфізму саме у структурі генів із розвитком РМЗ. Найбільш відомими ДНК-маркерами є поліморфні ділянки гена *BRCA, p53, bcl-2*. Перспективними для розробки вважаються маркери на гени *ER, PR*, *Cx26*. Зокрема, експресія гена *ERα* використовується у клінічній практиці як індикатор добору гормональної терапії, а її втрата асоційована з поганою виживаністю [2]. Сьогодні відомо кілька варіантів поліморфізму гена *ERα*, що змінюють функцію рецептора: поліморфізм PvuII, XbaI і (GT)n пов'язані з ризиком РМЗ [3]. Однак не можна робити прямої екстраполяції зв'язку поліморфізму з ризиком РМЗ на летальність, такі припущення потребують подальших досліджень [2; 3].

Поліморфізм гена рецептора прогестерону за довжиною фрагментів рестрикції TaqI в інтроні G був описаний у зв'язку з карциномою яєчників, а нещодавно з'явилися дані про його асоціацію зі зменшенням ризику РМЗ. Втрата гетерозиготності у хромосомному регіоні 11q22-23, де локалізований *PR*, часто спостерігалася при РМЗ, засвідчуючи присутність у цій ділянці гена-супресора пухлини. У дослідженні [4] перевірено можливість участі вказаних типів поліморфізму в розвитку РМЗ у популяції австрійок. Показано відсутність асоціації між поліморфізмом гена *PR* і клінічними даними щодо типу пухлини, її розміру, ступеня диференціації тощо.

Рівень експресії гена-супресора пухлини *Cx26* є суттєво нижчим у пухлинах порівняно з нормою (43 %) [5], що дозволяє використати цей ген як маркер для прогнозування та відбору групи високого ризику для відповідної стратегії лікування. Рівень експресії гена *Cx26* є зниженим у пухлинах РМЗ з причини метилування його промотора, найбільш частого у Sp1 сайті [6]. Однак майже немає інформації щодо генних альтерацій *Cx26* та їхнього можливого зв'язку з РМЗ.

Враховуючи викладену актуальність досліджень молекулярно-генетичного поліморфізму генів *ERα, ERβ, PR, Cx26* у зв'язку з розвитком РМЗ, зокрема в Одеському регіоні, а також недостатність існуючих сьогодні експериментальних даних, нами була запланована ця пошукова робота. **Мета** нашого дослідження — детекція по-

ліморфізму промоторних ділянок генів *ERα (A, B, C), ERβ, PR (A, B), Cx26* у хворих на РМЗ Півдня України.

Матеріали та методи дослідження

Тканину РМЗ із контрольними зразками здорової тканини отримано від 30 хворих мамологічного відділення Одеського обласного онкологічного диспансеру.

Виділяли ДНК із зразків тканини за допомогою набору "DNA purificaton kit" (Promega). Кількість та якість виділених препаратів ДНК оцінювали електрофорезом у агарозному гелі та спектрофотометрично.

ПЛР-секвенування: на першому етапі нагромаджували поліморфний фрагмент ДНК із привіском послідовності фага М13 (5′-TGT AAA ACG ACG GCC AGT-3') за допомогою праймерів, спрямованих у промоторні ділянки генів *ERα (A, B, C), ERβ, PR (A, B), Cx26* (таблиця).

Для реакції використовували суміш об'ємом 10 мкл. Склад реакційної суміші: 20–50 нг хромосомної ДНК; 4–6 рМ праймера з привіском М13; 200 мкМ dNTPs; 50 мМ KCl; 2,5 мМ $MgCl_2$; 10 мМ Tris-HCl (pH 8,3); 1,5 % DMSO; 50 мМ TMAC; 0,2 U Tfi-полімерази.

Якість ПЛР-продукту оцінювали в агарозному гелі, після чого вирізали його і здійснювали екстрагування/чистку за допомогою набору "GFXTM PCR DNA and Gel Band Purification Kit" (AmERsham Pharmacia Biotech).

На другому етапі проводили термінуючу реакцію секвенування за допомогою набору "ThERmoSequenase 7-deaza-dGTP Sequencing Kit" (AmERsham Pharmacia Biotech) з універсальним праймером М13. Умови реакції (20 циклів): 95 °С — 30 с, 54 °С — 30 с, 72 °С — 1 хв. Після реакції суміш денатурували протягом 3 хв при 72 °С у IR2 стопрозчині та наносили у 25 см секвенуючий гель. Аналізували продукти секвенування за допомогою програми "Base ImagIR 4.0". Для пошуку гомології секвенованого фрагмента в базі даних геному людини використано інтернет-програму "NCBI BLAST" (http://130.14.29.110/BLAST/).

Результати дослідження та їх обговорення

Виконано секвенування промоторних регіонів генів *ERα* у ділянках А, В, С; *ERβ; PR* (А, В), *Cx26*. У результаті аналізу для генів *ERα B, ERα C, PRA, PRB, Cx26* не виявлено відмінностей у нуклеотидних послідовностях як між генотипами, так і у межах генотипу між пухлиною та нормою. Ідентичність нуклеотидного складу порівнюваних зразків за вказаними локусами цілком відповідає даним літератури про відсутність генних альтерацій за цими локусами, пов'язаних із РМЗ.

При аналізі промоторного регіону гена *ERαA* виявлено однонуклеотидний поліморфізм (SNP) T/C у положенні 341 (послідовність праймера відокремлена |): GGA CAC GGT CTG CAC CCT GCC CGC| GGC CAC GGA CCA TGA CCA TGA CCC TCC ACA CCA AAG CAT C[T/C]G GGA TGG CCC TAC TGC ATC AGA TCC AAG G (рис. 1).

Згідно з базою даних геному людини, гаплотип «Т» є нормальною послідовністю гена естрогенового рецептора, тимчасом як гаплотип «С» є варіантом *ER*, отриманим при аналізі mRNA з тканини РМЗ.

У нашій популяції поліморфізм такого типу встановлено у

Таблиця

Нуклеотидні послідовності праймерів та умови полімеразної ланцюгової реакції

Праймер	Послідовність	Температура та тривалість гібридизації, °С, с
ERαA – f	5'-TGT AAA ACG ACG GCC AGT GGA CAC GGT CTG CAC CTG CCC GC-3'	71, 30
ERαA – r	5'-GCG GAC GGT TGA GGG GCT CCA GCT-3'	
ERαB – f	5'-TGT AAA ACG ACG GCC AGT CCC ACT GCC ATT CAT CCA GC-3'	60, 30
ERαB – r	5'-AGG AAT GTG CTC GCA TGT GCG-3'	
ERαC – f	5'-TGT AAA ACG ACG GCC AGT CTT CAC ATT CTC CGG GAC TGC-3'	61, 30
ERαC – r	5'-GAA GGC TCA GAA ACC GGC G-3'	
ERβ – f	5'-TGT AAA ACG ACG GCC AGT CTT GGA AGG TGG GCC TGG TC-3'	60, 30
ERβ – r	5'-CGC ATA CAG ATG TGA TAA CTG GCG-3'	
PRA – f	5'-TGT AAA ACG ACG GCC AGT ACG GGC TAC TCT TCC CTC G-3'	61, 30
PRA – r	5'-TGG AAT ATG CGC CCT CCA CG-3'	
PRB – f	5'-TGT AAA ACG ACG GCC AGT TGA CTG TCG CCC GCA GTA CG-3'	60, 30
PRB – r	5'-CGG CAA TTT AGT GAC ACG CG-3'	
Cx26 – f	5'-TGT AAA ACG ACG GCC AGT GAT TTA ATC CAT GAC AAA CT-3'	53, 30
Cx26 – r	5'-CCA CAC CTC CTT TGC AGC-3'	

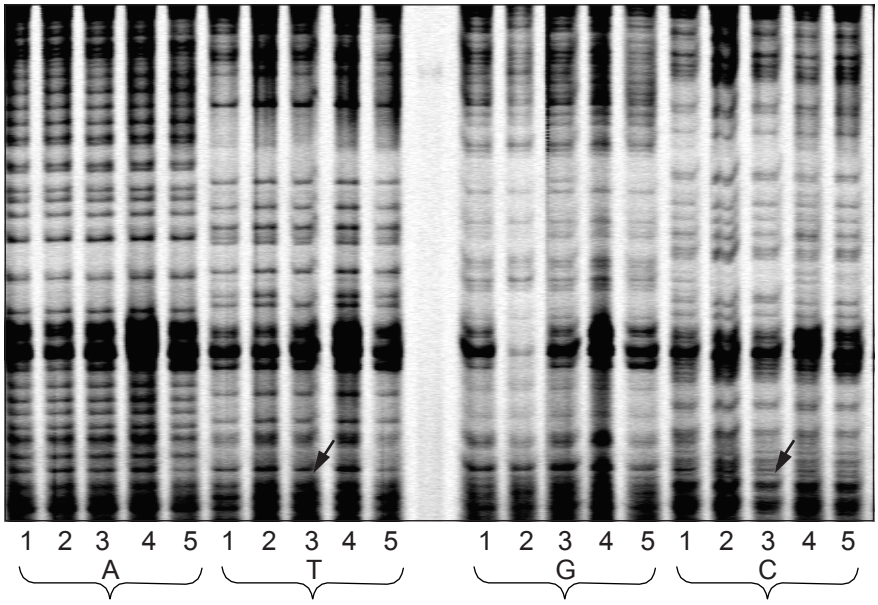


Рис. 1. Електрофореграма продуктів секвенуючої реакції промоторної ділянки гена *ERα*A

Примітка. Для полегшення порівняння зразки згруповані за реакціями термінації одного типу (окремо за A, T, G, C). Порядок нанесення зразків кожної групи однаковий: *1* — 33р, *2* — 35н, *3* — 35р, *4* — 37р, *5* — 20н, де н — зразок ДНК із норми, р — із пухлини. Стрілками показано відсутність фрагмента у зразку 35р (реакція Т) та його наявність у 35р (реакція С).

6 % випадків РМЗ. З літератури відомо кілька SNP у структурі самого гена *ERαA* [7], однак немає однозначної асоціації випадків поліморфізму поодиноких локусів із РМЗ.

Гаплотипний аналіз показав, що детектований нами SNP у поєднанні з варіантами 454–351A → G або 454–397C → T та 975C → G SNPs може бути пов'язаний зі зростанням ризику виникнення РМЗ дуктального типу. Крім того, поєднання цих гаплотипів у різних співвідношеннях інформативніші щодо ризику РМЗ для жінок із більшим індексом маси тіла [7].

У нашому дослідженні двох із цих гаплотипів не виявлено, а третій знаходився за межами секвенованого фрагмента. Враховуючи також низький відсоток зустрічальності SNP 341T/C у популяції хворих Півдня України, не можна вважати даний тип поліморфізму індикатором ризику виникнення РМЗ, але ця можливість з'являється при нагромадженні в цьому регіоні кількох відомих SNP-гаплотипів.

При аналізі промоторного регіону гена *ERβ* виявлено мутацію, ймовірно, за типом інсерції. Попередня оцінка якості вираженості та кількості отриманого продукту ампліфікації виявила наявність трьох алелів у популяції хворих із РМЗ: 123–123 п. н., 123–177 п. н., 177–177 п. н. (рис. 2). Після секвенування кожного з фрагментів окремо, виявлено їхню ідентичність до позиції 715 включно (згідно з номенклатурою GenBank, EMBL, DDBJ, PDB), після якої верхній фрагмент подовжується ще на 50 нуклеотидів. Спостерігається більша зустрічальність алеля «177–» серед зразків пухлин — 67 %, алель «177–177» та 83 % спільно з гетерозиготними генотипами «123–177». Однак висновок про певну асоціацію в успадкуванні може бути зроблений після проведення мікродисекційного розділення клітин раку та норми перед виділенням ДНК.

Здійснено пошук даних літератури щодо існування мутацій за типом інсерцій у межах гена *ERβ,* а також їхнього можливого зв'язку із ризиком виникнення РМЗ. У кількох дослідженнях [8] виявлено нову ізоформу *ERβ*, що з'являється внаслідок інсерції 54 нуклеотидів у положенні 1372, яка сьогодні відома під назвою *ERβ2*. Функцією *ERβ2* є негативна регуляція естрогенової дії. Проте виявлена нами інсерція знаходиться у позиції до 800, тимчасом як відома в літературі починається з 1372 (1374 — за іншими даними).

Висновки

У результаті дослідження, проведеного у хворих на РМЗ з популяції Півдня України, виявлена відсутність поліморфізму у локусах *ERα*, *ERβ, PR, Cx26*, асоційованого з ризиком РМЗ, що відповідає сучасним даним літератури.

В обстежених хворих нами виявлено відомий однонуклео-

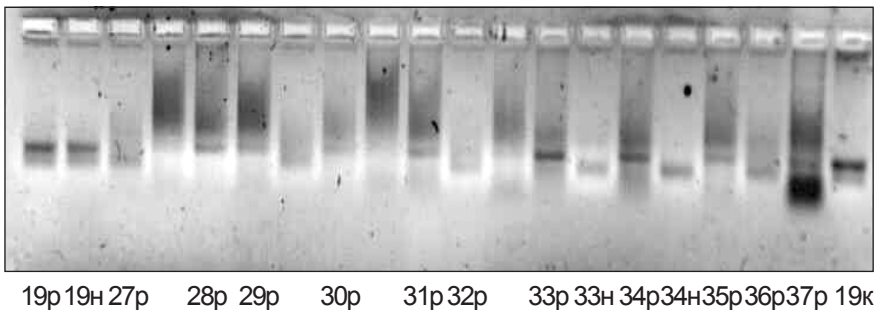


Рис. 2. Електрофореграма продуктів апмліфікації ДНК локусу ERβ

Примітка. Цифрами позначено зразки ДНК різних хворих із РМЗ. Зразки «н» — ДНК, виділена з нормальної тканини; «р» — ДНК із пухлини; «к» — ДНК із крові.

тидний поліморфізм у промоторному регіоні *ERαA*, що має певний зв'язок із розвитком РМЗ, але лише у поєднанні з кількома SNP у цьому ж регіоні. Необхідно провести подальші дослідження цієї закономірності щодо захворювання на РМЗ у жінок Півдня України.

Виявлена нами інсерція у промоторному регіоні *ERβ* (не була раніше описана в літературі) має бути досліджена детальніше на мікродисектованих зразках, оскільки можлива її асоціація з наявністю РМЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Факторы* прогноза при раке молочной железы / А. А. Божок, В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов и др. // Клин. онкология. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 1-10.

2. *Jensen E. V., Jordan V. C.* The estrogen receptor: a model for molecular medicine // Clinical Cancer Research. — 2003. — Vol. 9. — P. 1980-1989.

3. *Association* of breast cancer risk with a GT dinucleotide repeat polymorphism upstream of the estrogen receptor-α gene / Q. Cai, Y. T. Gao, W. Wen et al. // Cancer Research. — 2003. — Vol. 63. — P. 5727-5730.

4. *Human* progesterone receptor gene polymorphism PROGINS and risk for breast cancer in Austrian women / G. Fabjani, D. Tong, K. Czerwenka et al. // Breast Cancer Research and Treatment. — 2002. — Vol. 72, N 2. — P. 131-137.

5. *Li Z.* Investigate the relationship among the expression of *Cx43, Cx26, VEGF-C, ER, PR* and the clinicopathological characteristics in breast carcinoma // Chinese Electronic Periodical Services. — 2005. — Vol. 17, N 5. — P. 291-294.

6. *Tan L., Bianco T., Dobrovic A.* Variable promoter region CpG island methylation of the putative tumor suppressor gene *Connexin 26* in breast cancer // Carcinogenesis. — 2002. — Vol. 23, N 2. — P. 231-236.

7. *Oestrogen* receptor α gene haplotype and postmenopausal breast cancer risk: a case control study / S. Wedren, L. Lovmar, K. Humphreys et al. // Breast Cancer Res. — 2004. — Vol. 6, N 4. — P. 437-449.

8. *A novel* isoform of rat estrogen receptor beta with 18 amino acid insertion in the ligand binding domain as a putative dominant negative regulator of estrogen action / K. Maruyama, H. Endoh, H. Sasaki-Iwaoka et al. // Biochemical and Biophysical Communications. — 1998. — Vol. 246, N 1. — P. 142-147.

УДК 618.3-06:616.15

В. М. Запорожан, В. І. Лінніков

ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ І УСКЛАДНЕНИЙ ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ

Одеський державний медичний університет

Найважливішу роль у виникненні артеріальних і венозних тромбозів, а також тромбоемболії відіграють набуті та генетично зумовлені причини тромбофілії, до яких належать набута й генетично детермінована гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ), антифосфоліпідний синдром і генетичні мутації факторів згортання або генетично зумовлені дефіцити інгібіторів згортання: мутація фактора V Leiden, мутація протромбіну, дефіцити АТ III, протеїнів С, S та ін. Ризик тромбоемболічних ускладнень під час вагітності за наявності в анамнезі тромбофілії, підвищується в десятки разів.

Гіпергомоцистеїнемія стоїть осторонь у цьому переліку. На відміну від інших форм генетичної тромбофілії, при ГГЦ немає початкових порушень у системі гемостазу, вони розвиваються опосередковано, при розладі ферментних систем, нагромадженні гомоцистеїну в плазмі крові, розвитку окиснювального стресу тощо. При цьому ГГЦ є незалежним фактором ризику розвитку рецидивного венозного тромбоемболізму (незалежно від віку, статі, наявності мутації фактора V Leiden, протромбіну G20210A та ін.) [1; 5].

То що ж таке ГГЦ і яка її роль у розвитку основних форм акушерської патології?

Гомоцистеїн є сірковмісною амінокислотою, обмін якої нерозривно пов'язаний з обміном незамінної кислоти метіоніну та цистеїну в організмі. Гомоцистеїн бере активну участь в окисно-відновних реакціях і здатний до автоокиснення. Поза клітиною гомоцистеїн знаходиться переважно в окисненій формі (1 %) або у зв'язаному з білками стані (70 %).

У нормі концентрація гомоцистеїну в крові становить 12–14 мкмоль/л. При підвищенні концентрації гомоцистеїну слід виділяти помірну (15–30 мкмоль/л), середньої тяжкості (30–100 мкмоль/л) та тяжку (більше 100 мкмоль/л) ГГЦ [4].

В ендотеліальних клітинах ГГЦ стимулює утворення вільних радикалів у ендотеліоцитах, що призводить до зниження синтезу простацикліну. Таким чином, формується судинний компонент тромбофілії. Гомоцистеїн у підвищених концентраціях здатний спричинити склерозуючий, тромбоутворювальний і атерогенний вплив на кровоносні судини [2].

Обмін гомоцистеїну нерозривно пов'язаний з метіоніновим

циклом. Механізм виникнення ГГЦ полягає в зниженні реакції реметилування, що відновлює гомоцистеїн до амінокислоти метіоніну і таким чином зберігає його природні концентрації.

Як ранній маркер клітинного функціонального дефіциту вітамінів групи В і фолатів ГГЦ може виникнути внаслідок загального зниження інтенсивності обмінних процесів і мальабсорбції. Генетичні дефекти ферментів — учасників обміну гомоцистеїну (особливо у поєднанні з дефіцитом кофакторів) — призводять до нагромадження гомоцистеїну всередині клітини. Одним із найменш тяжких генетичних дефектів обміну гомоцистеїну, але найбільш поширених є термолабільний варіант ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Термолабільності цей фермент набув унаслідок заміни аланіну на валін і мутації MTHFR C677T.

В основі розвитку багатьох патологічних станів у акушерстві, таких як синдром втрати плода, прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) і гострі судинні ускладнення, лежить ГГЦ [3].

Мета дослідження — вивчити взаємозв'язок між ГГЦ і прееклампсією у вагітних; визначити прогностичне значення ГГЦ у розвитку прееклампсії; патогенетично обгрунтувати профілактику та лікування тромбофілічних ускладнень, які виникають при ГГЦ.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети нами було обстежено 167 жінок із прееклампсією в анамнезі віком від 18 до 45 років. Із них I група (ретроспективна) складалась із 98 жінок із прееклампсією в анамнезі. До цієї групи жінок вибирали за даними катамнезу за останні п'ять років. До II групи (проспективної) увійшли 69 вагітних. Основним клінічним критерієм відбору в обидві групи стала наявність прееклампсії в анамнезі, додатковими — обтяжена спадковість (ранні інсульти, інфаркти, тромбози і прееклампсії за материнською лінією), епізоди тромбозів в анамнезі. До контрольної групи увійшло 30 вагітних із необтяженим перебігом гестаційного процесу і легким ступенем тяжкості прееклампсії.

Клінічне дослідження всіх вагітних проводилося за такою схемою: з'ясування анамнезу (обтяженої спадковості), стан менструально-репродуктивної функції, особливості перебігу прееклампсії.

Клініко-лабораторне обстеження включало інструментальні методи: УЗД, кольорову допплерометрію, кардіотокографію в динаміці, вивчення системи гемостазу, за якого визначався рівень молекулярних маркерів тромбофілії — ТАТ, F1+2, D-димер. Обчислювали кількість тромбоцитів у периферичній крові та визначали агрегаційну активність їх на агрегометрі Payton (США) за методом Born.

Молекулярний аналіз генетичного дефекту мутації гена MTHFR C677T виконували за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і наборів "TromboTyp" (Hain Diagnostica, Німеччина). У всіх вагітних із виявленою мутацією ферменту визначали концентрацію гомоцистеїну в плазмі крові імуноферментним методом.

Результати дослідження та їх обговорення

Ретроспективне обстеження здійснено у 98 жінок із прееклампсією в анамнезі. Методом ПЛР-діагностики у цій групі виявлена мутація MTHFR C677T у 44 (44,8 %) осіб, із них гомозиготна форма — у 20 (20,4 %), гетерозиготна — у 24 (24,4 %). При виявленні в гені дефекту ферменту MTHFR усім жінкам проводили дослідження плазми крові на наявність гіпергомоцистеїнемії. З-поміж 20 жінок із гомозиготною формою мутації MTHFR C677T у 100 % була виявлена ГГЦ, а також у 24 (60 %) пацієнток із гетерозиготною формою. Проте якщо при гомозиготній формі мутації ГГЦ була середнього та тяжкого ступенів тяжкості, то при гетерозиготній — легкого та середнього.

У цій групі у 44 (44,8 %) вагітних переривання вагітності внаслідок тяжкої прееклампсії відбулося з 22-го по 35-й тиждень; у 14 (14,2 %) — ПВНРП при доношеній вагітності; у 6 (6,1 %) — пологи ускладнились еклампсією; у 28 (28,5 %) — мертвонародженням; тромбоз у післяпологовому періоді виник у 7 (7,1 %), а кровотеча в післяпологовому періоді трапилась у 4 (4 %). Із 69 вагітних, обстежених проспективно, до I групи увійшли 24 (34,7 %) жінки, що звернулися при плануванні вагітності; до II групи — 25 (36,2 %) вагітних, яким почали дослідження у першому триместрі вагітності. До III групи увійшли 20 (28,9 %) вагітних із клінічними проявами прееклампсії.

Антикоагулянтна терапія проводилася низькомолекулярним гепарином (НМГ) клексаном, який не потребує постійного лабораторного контролю. Проте застосування НМГ передбачає, як і будь-яка антикоагулянтна терапія, оцінку її ефективності. Крім клінічної картини, нами досліджувалися маркери тромбофілії. Відсутність їх підвищеного вмісту свідчила про позитивний вплив НМГ. Кількісний контроль тромбоцитів проводився до і після терапії з метою діагностики гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ 2). У кількох випадках, як правило, при поєднаних формах тромбофілії, коли тромбогенний потенціал початково був високим, доза НМГ клексану підвищувалася. У наших дослідженнях вона коливалася в межах 20–40 мг/д.

У 28 вагітних із мутацією MTHFR C677T відзначалася

збільшена концентрація гомоцистеїну: при гомозиготній формі мутації рівень гомоцистеїну був підвищений у 98 % жінок — з 35 до 45 мкмоль/л, при гетерозиготній — у 65 % у межах 15–34 мкмоль/л і у 10 % — 34–46 мкмоль/л.

Зауважмо, що в I групі з 24 (34,7 %) жінок, обстежених при плануванні вагітності, тромбофілія виявлена у 12 (17,4 %). На фоні одержуваної, починаючи з фертильного циклу, патогенетично обгрунтованої (на наш погляд) терапії аспірином у низьких дозах (50–100 мг/д), застосування поліненасиченої жирної кислоти омега-3 або епадолу по 1 капсулі тричі на добу, вітаміну Е по 200 мг двічі на добу та додатково 9 пацієнткам із ГГЦ вітамінів В6, В12, фолієвої кислоти 1–2 мг/д, а при встановленні факту маткової вагітності — НМГ клексану профілактичною дозою 20 мг один раз на добу вагітність перебігала без прееклампсії у 9 (12,6 %) жінок, а у 3 (4,8 %) — із прееклампсією легкої форми.

У II групі серед 25 (36,2 %) жінок, обстежених у першому триместрі вагітності, у 14 (20,3 %) виявлена тромбофілія, із них на фоні призначеної терапії у 11 (15,9 %) пацієнток вагітність розвивалася без ускладнень, а у 3 (4,3 %) — із легкими формами прееклампсії.

У III групі з 20 (29,1 %) вагітних у 18 (23,3 %) виявлена тромбофілія з симптомами, що характеризують середній і тяжкий ступені прееклампсії. З них на фоні проведеної терапії у 4 (5,8 %) жінок вдалося нівелювати ознаки фетоплацентарної недостатності через 2 тиж від початку лікування; у 8 (11,6 %) вагітних прееклампсія перебігала з легким і середнім ступенями тяжкості, а у 2 (2,8 %) вагітних, у яких у III триместрі вагітності спостерігалися виражені симптоми прееклампсії, було проведено оперативне розродження шляхом операції кесаревого розтину в термінах 33–35 тиж за життєвими показаннями з боку матері та плода: 1 дитина жива й 1 загинула (антенатальна загибель плода). Це підтверджує, що при тяжких формах прееклампсії єдиним ефективним методом лікування залишається переривання вагітності оперативним шляхом.

У контрольній групі (з необтяженим перебігом гестаційного процесу) гетерозиготна форма мутації MTHFR виявлена у 3 (7 %) вагітних.

Висновки

Проведене дослідження свідчить, що в абсолютної більшості пацієнток із ГГЦ і прееклампсією наявна генетична тромбофілія. Рання (з фертильного циклу та раннього терміну вагітності) терапія з використанням НМГ, вітамінів групи В, фолієвої кислоти й антиоксидантів у пацієнток із ГГЦ і генетичною тромбофілією допомагає запобігати не тільки розвитку тромбоемболічних ускладнень, але і повторним випадкам прееклампсії. Цей ефект ми пов'язуємо із впливом на ранні етапи імплантації плідного яйця, процеси інвазії трофобласта та плацентації: повноцінність цих процесів значною мірою дозволяє уникнути розвитку ендотеліозу, зниження плацентарної перфузії та виникнення хибного кола патологічних процесів, притаманних прееклампсії. Проте пізно розпочата терапія з використанням антикоагулянтів в умовах тяжкої прееклампсії, що вже розвинулася, малоефективна. Здебільшого це пов'язано, мабуть, із тим, що хибне коло вже замкнуте і єдиним способом «розірвати» його залишається переривання вагітності, а саме видалення першоджерела патологічних процесів — плацентарного та плодового кровотоків, недостатність яких, з одного боку, компенсується системним підвищенням артеріального тиску, а з другого — супроводжується ендотеліозом і прогресуванням тромбофілії, аж до розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання, а у тяжких випадках — поліорганною недостатністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Макацария А. Д., Бицадзе В. О.* Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М., 2001. — С. 499-544.

2. *Ефимов В. С., Цакалов А. К.* Атеротромбоз — проблема современности // Материалы юбилейной научной конференции. — М., 1999. — С. 34-35.

3. *Dekker G. A., van Geijn H. P.* Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives // J. Perinat. Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 99-117.

4. *Kang S., Wong P. W. K., Susmano A.* Therrmolabile methylentetrahydrofolate reductase: an interited risk factor for coronary disease // Am. J. Hum. Genet. — 1991. — Vol. 48. — P. 536-545.

5. *Rajkovic A., Catlano P. M., Malinow M. R.* Evevated homocysteine levels with preeclampsia // Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 90. — P. 168-171.

УДК 616-002.5:616-00-092.9

В. Б. Лищенко, Г. Е. Венгер

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ ДАКРИОЦИСТИТЕ

Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В. П. Филатова АМН Украины, Одесса

В настоящее время заболевания слезоотводящих путей довольно распространенная патология придатков глаза. По данным литературы, эти заболевания составляют большую группу среди больных, обратившихся к врачу-офтальмологу, — от 6,2 до 10 %. В патогенезе дакриоцистита важную роль играют эндогенные цитокин-продуцирующие механизмы, которые обеспечивают существенные изменения функциональной активности соединительнотканных клеток, изменяют интенсивность синтеза коллагена, а также интенсифицируют процессы перекисного окисления липидов [1–3]. Однако до последнего времени вопросы систематических исследований особенностей метаболизма липидов и протеогликанов в тканях слезоотводящих путей у пациентов, страдающих дакриоциститом, не проводились.

Целью настоящей работы было изучение изменений липидного обмена в мягких тканях слезного мешка в условиях применения лечения, направленного на коррекцию воспалительного процесса.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены наблюдения над 60 пациентами, у которых были показания к дакриоцисториностомии. Средний возраст составил 40–61 год, давность заболевания — 2,4–3,0 года. Исследования проведены в двух группах пациентов: после традиционной антибиотикотерапии (18 человек); после разработанного нами комплексного лечения с дополнительным включением препаратов, снижающих уровень цитокинов и обеспечивающих коррекцию обмена аминокислот (инфузии пентоксифиллина (ПТФ) 0,2 г, в/в ежедневно на протяжении 5 дней и состав «Инфезол 40» (“Berlin Chemie AG”, Германия), который применяли из расчета 1,0 г аминокислот (25–50 мл препарата) на 10 кг массы тела в сутки (42 пациента) [4; 5].

Дакриоцисториностомия проводилась по классической методике Dupuy — Dutemps — Bourguet [6]. Биоптат забирали по методике D. De Angelis [7] — при этом иссекали нижнезадний участок ткани слезного мешка вблизи его соединения со слезным каналом. В послеоперационном периоде также применяли как традиционные, так и комплексные методы разработанного лечения. В качестве сравнения использовали ткани слезного мешка практически здоровых пациентов, которым осуществляли пластику слезоотводящих путей в связи с черепно-лицевой травмой (13 пациентов).

Для проведения биохимических исследований использовали участки ткани массой 80–270 мг. Экстракцию липидов осуществляли по методу Фолча. Для разделения липидных фракций использовали метод микротонкослойной хроматографии на силикагеле [8]. Количество общих липидов (ОЛ) и отдельных фракций определяли согласно методике И. Д. Стальной [9]. Уровень уроновых кислот, гексозаминов, оксипролина (в миллиграммах на грамм сухой ткани), активность β-галактозидазы и β-глюкуронидазы определяли по методике Ю. В. Абрамова и соавторов [10].

Все результаты исследований обрабатывали статистически с применением критерия ANOVA + Newmann — Keuls.

Результаты исследований и их обсуждение

Определение содержания ОЛ в образцах ткани группы практически здоровых лиц показало, что их содержание составило (1523,7±77,8) мг / 100 г влажной ткани. Соответственно, уровень фосфолипидов, диглицеридов, холестерина, свободных жирных кислот (СЖК), триглицеридов и эфиров холестерина (ЭХ) составлял (267,4±15,3), (103,2±11,4), (133,8±9,4), (114,6±7,2), (587,4±±28,5), (241,3±16,2) мг/100 г влажной ткани.

Исследование обмена липидов в образцах ткани, полученной при хирургическом лечении дакриоцистита с применением традиционной подготовки (рис. 1), показало, что в участке патологически измененных тканей наблюдалось существенное снижение содержания ОЛ (на 39,5 %) в сравнении с аналогичным показателем в группе практически здоровых лиц ($P<0,05$). В условиях традиционной подготовки

Рис. 1. Уровень липидов в образцах ткани, полученной во время операции у пациентов с дакриоциститом, которые принимали традиционное (1) и разработанное комплексное лечение (2) в предоперационном периоде

Примечание. На рис. 1, 2 по оси абсцисс: СЖК — свободные жирные кислоты, ЭХ — эфиры холестерина; по оси ординат — исследуемые показатели в процентах по отношению к таковым в группе практически здоровых лиц (100 %). * — P<0,05 в сравнении с показателями в группе практически здоровых лиц; # — P<0,05 в сравнении с показателями в группе пациентов с традиционным лечением (ANOVA + Newmann — Keuls тест).

к проведению хирургического вмешательства также регистрировалось увеличение содержания СЖК — на 54,1 % и триглицеридов — на 44,1 % (P<0,05). Кроме того, выявлены выраженные тенденции к снижению уровня фосфолипидов (на 11,0 %), а также увеличению уровня диглицеридов (на 22,5 %), холестерина и его эфиров (соответственно на 22,0 и 21,2 %; P>0,05).

В то же время подготовка к оперативному вмешательству с помощью разработанной комплексной методики, включавшей применение ПТФ, снижающего содержание цитокинов, а также введение аминокислотного коктейля обеспечивали значительную положительную динамику исследуемых показателей липидного обмена (рис. 2). Так, в этих условиях в участках патологически измененных тканей регистрировалось значительное, в сравнении с таковым в группе с традиционным лечением, возрастание содержания ОЛ — на 38,4 % (P<0,05). Кроме того, наблюдалось снижение уровня СЖК — на 31,3 % и триглицеридов — на 26,1 % (P<0,05; см. рис. 1). Наряду с этим отмечались тенденции к возрастанию содержания фосфолипидов (на 15,4 %), уменьшению уровня диглицеридов (на 13,3 %), а также холестерина и его эфиров соответственно на 12,6 и на 15,7 % (P>0,05).

При этом следует подчеркнуть, что в сравнении с группой практически здоровых лиц ни один из исследованных показателей не имел существенных отличий (P>0,05).

В задачу следующей части исследования входило изучение динамики показателей функционального состояния соединительнотканных элементов, находящихся в участке удаленных тканей. В группе практически здоровых лиц содержание уроновых кислот составило (2,17±0,10) мг/г сухой ткани, гексозаминов, оксипролина — соответственно (3,09±0,12) и (57,8±5,4) мг/г сухой ткани. Активность β-галактозидазы и β-глюкуронидазы составляла соответственно (12,6±0,5) и (10,2±0,6) усл. ед.

При этом в условиях традиционной подготовки пациентов к хирургическому вмешатель-

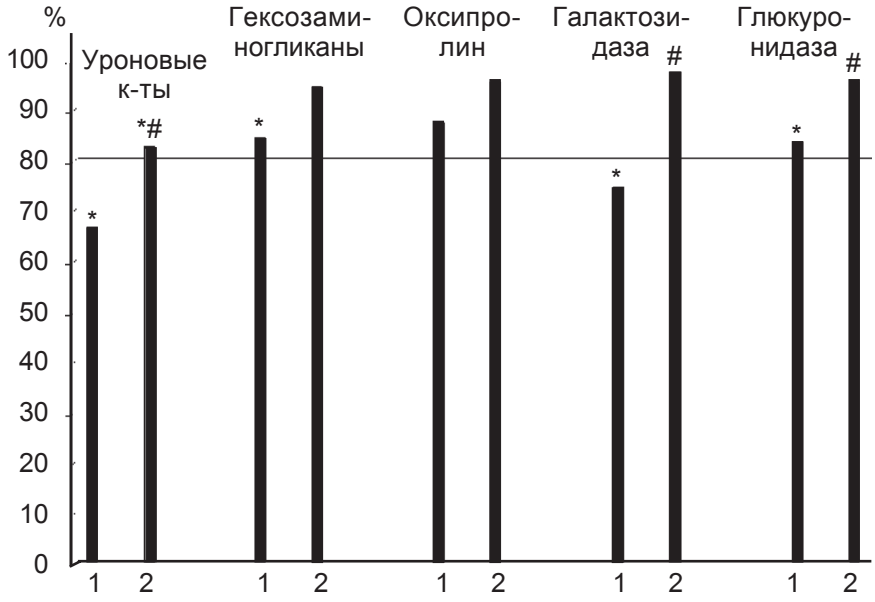


Рис. 2. Показатели функционального состояния соединительной ткани в биоптатах, полученных во время операции у пациентов с дакриоциститом, которые принимали традиционное (1) и разработанное комплексное лечение (2) в предоперационном периоде

ству отмечалось отчетливое снижение содержания уроновых кислот — на 33,6 % в сравнении с тем, которое регистрировалось в группе практически здоровых лиц (P<0,05; см. рис. 2). Кроме того, в данной группе пациентов также отмечалось снижение уровня гликозаминогликанов (на 16,0 %; P<0,05). Наблюдалось отчетливое снижение активности β-галактозидазы и β-глюкуронидазы — соответственно на 26,2 и 17,5 %, в сравнении с аналогичными показателями в группе практически здоровых лиц (P<0,05; см. рис. 2). Выявлена тенденция к уменьшению уровня оксипролина, содержание которого было сниженным на 12,9 % (P>0,05).

В то же время у пациентов, которым проводилась подготовка к оперативному вмешательству с включением в лечебный комплекс ПТФ и аминокислотного коктейля, уровень уроновых кислот в образцах иссеченных тканей был выше, чем у пациентов с традиционными методами лечения, на 23,8 % (P<0,05). Однако данный показатель оставался меньшим, чем у практически здоровых пациентов, на 17,8 % (P<0,05; см. рис. 2). Достоверно в сравнении с показателями у пациентов с традиционным лечением увеличивалась активность β-галактозидазы и β-глюкуронидазы — на 23,4 и 14,4 % (P<0,05), а также регистрировалась тенденция к увеличению уровня оксипролина — на 9,4 % (P>0,05; см. рис. 2). При этом указанные показатели не имели достоверных различий в сравнении с таковыми в группе практически здоровых лиц (P>0,05).

В отдаленный период наблюдения (10 мес с момента оперативного вмешательства) в группе пациентов с традиционным лечением рецидив заболевания был зарегистрирован у 4 пациентов (26,7 %), в то время как в группе пациентов с разработанной комплексной методикой лечения рецидивы отсутствовали (P<0,025).

Выводы

Представленные результаты свидетельствуют о том, что разработанный комплекс лечения, включавший воздействие на цитокин-продуцирующие механизмы тканей, а также обеспечивающий нормализацию обмена аминокислот, оказал существенный лечебный эффект в отношении нарушенных, в связи с дакриоциститом, показателей обмена липидов. Лечебное действие при этом, прежде всего, проявилось в виде нормализации уровня ОЛ, СЖК и триглицеридов. Данные изменения сочетались с тенденцией к уменьшению уровня диглицеридов, холестерина и ЭХ, возрастанием содержания фосфолипидов. Кроме того, в этих условиях происходили выраженные изменения соединительнотканных элементов, что выражалось в увеличении содержания уроновых кислот, гексозаминов, повышении активности β-галактозидазы, β-глюкуронидазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *High* incidence of autoimmune dacryoadenitis in male non-obese diabetic (NOD) mice depending on sex steroid / M. Takahashi, N. Ishimaru, K. Yanagi et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1997. — Vol. 109, N 3. — P. 555-561.

2. *Tumor* necrosis factor inhibitor gene expression suppresses lacrimal gland immunopathology in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis / Z. Zhu, D. Stevenson, J. E. Schechter et al. // Cornea. — 2003. — Vol. 22, N 4. — P. 343-351.

3. *Prophylactic* effect of IL-10 gene transfer on induced autoimmune dacryoadenitis / Z. Zhu, D. Stevenson, J. E. Schechter et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2004. — Vol. 45, N 5. — P. 1375-1381.

4. *Шишлов В. И.* Парентеральное питание в комплексном лечении осложненного хронического панкреатита у работников морского транспорта: анализ течения послеоперационного периода // Наук. вісник Ужгород. ун-ту, серія: Медицина. — 1999. — Вип. 10. — С. 232-233.

5. *Pentoxyfillin* inhibits lipopolysaccharide- induced serum tumor necrosis factor and mortality / P. Noel, S. Nelson, R. Bokulic et al. // Life Sci. — 1990. — Vol. 47. — P. 1023-1029.

6. *Zaman M., Babar T. F., Saeed N.* A review of 120 cases of dacryocystorhinostomies (Dupuy Dutemps and Bourguet technique) // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. — 2003. — Vol. 15, N 4. — P.10-12.

7. *DeAngelis D., Hurwitz J., Mazzulli T.* The role of bacteriologic infection in the etiology of nasolacrimal duct obstruction // Can. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 36, N 3. — P. 134-139.

8. *Липиды* кожи крыс при введении мелатонина / Г. А. Грибанов, Н. В. Костюк, Ю. В. Абрамов и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1999. — Т. 127, № 4. — С. 463-465.

9. *Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г.* Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — 227 с.

10. *Абрамов Ю. В., Володина Т. В., Маркина Л. Г.* Гликозаминогликаны кожи при эмоциональном стрессе // Бюл. эксперим. биологии и медицины — 1999. — Т. 127, № 2. — С. 134-136.

УДК 616.12-008.331.1:577.1

Л. П. Сидорчук

ХАГЕМАН-ЗАЛЕЖНИЙ ФІБРИНОЛІЗ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ. ЕФЕКТ ЛІКУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

За даними ВООЗ, підвищення артеріального тиску (АТ) виявляють у 15–30 % дорослого населення. Проте існують значні розбіжності даного показника в різних країнах світу: від 6 % — у країнах Африки до 30–35 % — у Скандинавських країнах [1]. Змушені пожиттєво приймати ліки 90–95 % пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ). Виникає така проблема — поява низького комплаєнсу (compliance) й адгеренсу (adherence) хворих до лікування, що, безумовно, зменшує ефективність терапії та можливості вторинної профілактики [2; 3]. Причини низької прихильності та чутливості хворих на АГ до медикаментозного і немедикаментозного лікування численні, в тому числі важливим є стан судинного гемостазу та системи фібринолізу [4]. Оскільки порушення гемокоагуляції при АГ відіграють вирішальну роль у прогресуванні захворювання, розвитку властивих їй атеротромботичних ускладнень, необхідно враховувати вплив антигіпертензивних препаратів на показники гемодинаміки та систему гемостазу [5; 6]. У низці багатоцентрових досліджень (What's What in Cardiology Trials, 2006) вивчені різні властивості основних антигіпертензивних засобів: вплив на органи-мішені, гемодинаміку, нейрогормональну активність — і розроблено рекомендації щодо їх застосування [7]. Однак дані про їх вплив на систему гемостазу обмежені.

Мета дослідження — встановити вплив лікування на потенційну активність плазміногену та Хагеман-залежний фібриноліз у пацієнтів із есенціальною гіпертензією (ЕГ).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень з участю людини (1964–2000) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень і формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (Чернівці).

Об'єктом дослідження стали 100 хворих на ЕГ 1–3-ї стадій тяжкості, відповідно до класифікації ВООЗ — МОАГ (1999) [8], середній вік — (51,43± ±9,62) року, за умов, що через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення АТ, виміряного в першій половині дня у положенні сидячи, перевищувало 140/90 мм рт. ст.; та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю (P>0,05).

Обстеження пацієнтів проводили до лікування та після лікування терміном 1 та 6 міс. Групи дослідження сформовані залежно від тяжкості ЕГ: 1-ша група — 15 хворих на ЕГ I стадії; 2-га група — 30 хворих на ЕГ II стадії; 3-тя група — 22 хворих на ЕГ III стадії та з хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) — гіпертензивною енцефалопатією II стадії; 4-та група — 33 хворих на ЕГ III стадії та серцеву недостатність II ФК (CH), NYHA. Групу контролю утворили 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі. Лікування включало призначення низькодозових комбінацій раміприлу ("Egis", Угорщина), гідрохлортіазиду (ГДХТ), метопрололу тартрату ("Egis", Угорщина) чи небівололу ("Berlin Chemie", Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз на добу. Одинадцятьом хворим на ГХ III CH II додатково призначали еубіотик біфіформ ("Ferrosan", Данія) по 2 дози 2 рази на день і пробіотик біоспорин («Дніпрофарм», Україна) по 2 капсули 3 рази на день, два тижні на квартал. Період спостереження становив 6 міс.

Офісний середній систолічний АТ (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів [8]; 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті "АВРМ" ("Meditech", Угорщина) за стандартним протоколом: активація монітора кожних 15 хв удень (06:00–22:00) і кожні 30 хв уночі (22:00–06:00). Аналіз показників здійснювали за допомогою програмного забезпечення даного апарата. Також усі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ, Ехо-КГ, РЕГ, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, мікробіологічні дослідження мікробіоценозу кишечнику, консультації офтальмолога і невропатолога.

Активність системи плазмового фібринолізу визначали за показниками потенційної активності плазміногену (ПАП), Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ), концентрацією розчинних комплексів фібрин-мономера (РКФМ), продуктів деградації фібрин/фібриногену у крові за допомогою реактивів фірми “Simko Ltd.” (Україна) [9; 10].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™ і Primer of Biostatistics® 6.05 та спеціалізованого on-line сервісу Інституту алгоритмічної медицини (США). Вірогідність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента і рангової кореляції Спірмана.

Результати дослідження та їх обговорення

У всіх хворих на ЕГ-III (33 особи), а також у 83,3 % хворих на ЕГ-II (25 пацієнтів) і в 13,3 % (2 особи) хворих на ЕГ-I виявили різні зміни видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки. Отримані дані вказують на те, що кишечник стає також органом-мішенню у хворих на ЕГ-II та ЕГ-III стадій, що може суттєво погіршити перебіг основного захворювання.

Потенційна активність плазміногену до лікування (табл. 1) мала вірогідну тенденцію до зниження відносно контролю: на 11,7 % (P<0,01) у 1-й групі, на 24,9 % (P=0,001) у 2-й групі, на 31,3 % (P<0,001) у 3-й групі та на 33,8 % (P<0,001) у 4-й групі. Хагеман-залежний фібриноліз суттєво зменшувався у пацієнтів із ЕГ-II, ЕГ-III, становлячи від контрольних величин відповідно 76,4 % (P<0,001), 68,1 % (P<0,001) та 56,2 % (P<0,001). Зауважимо, що найменша інтенсивність Хагеман-залежного лізису фібрину спостерігалася за наявності у хворих на ЕГ-III серцевої недостатності та була нижчою за таку у хворих на ЕГ-I та ЕГ-II відповідно на 37,6 % (P<0,001) та 16,3 % (P<0,001), без вірогідних відхилень у хворих на ЕГ-III ХПМК II на 9,0 % (P>0,05).

Таблиця 1

Потенційна активність плазміногену, Хагеман-залежний фібриноліз і вміст розчинних комплексів фібрин-мономера у крові хворих на есенціальну гіпертензію різних стадій до лікування, M±m

Групи хворих		ПАП, хв	ХЗФ, хв	РКФМ, мкг/мл
Контроль (практично здорові), n=20		14,30±0,42	12,93±0,20	Не визначаються
ЕГ-I стадії, n=15, 1-ша група		15,97±1,05 P<0,01	13,51±0,35 P<0,05	1,39±0,16
ЕГ-II стадії, n=30 2-га група		17,87±0,73 P=0,001 P_1<0,05	15,98±0,72 P<0,001 P_1<0,001	2,27±0,22 P_1=0,002
ЕГ-III	ХПМК II, n=22 3-тя група	18,78±0,88 P<0,001 P_1=0,001	17,05±0,82 P<0,001 P_1<0,001	4,20±0,44 P_1<0,001 P_2<0,001
	СН II, n=33 4-та група	19,13±1,07 P<0,001 P_1=0,001 P_2<0,05	18,59±0,94 P<0,001 P_1<0,001 P_2<0,001	5,30±0,60 P_1<0,001 P_2<0,001 P_3<0,05

Примітка. P — ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; P_1 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; P_2 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; P_3 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи; n — кількість спостережень.

Варто зазначити, що в усіх хворих на ЕГ у плазмі з’являлися розчинні комплекси фібрин-мономера, рівень зростання яких виявляв пряму залежність від тяжкості захворювання із вірогідними міжгруповими змінами.

Стандартне лікування обстежуваних хворих на ЕГ включало рекомендації з модифікації способу життя, дієту з обмеженням вживання солі, рідини та жирів тваринного походження і комбіновану медикаментозну терапію, починаючи з II стадії захворювання, в індивідуально підібраних дозах 1 раз на добу: стандартне — ГДХТ/раміприл і метопролол (30 пацієнтам із ЕГ-II — 1-ша група, 22 хворим із ЕГ-III ХПМК II — 2-га група та 11 хворим із ЕГ-III, СН II — 3-тя група), з використанням ГДХТ/раміприлу і небівололу (11 хворим на ЕГ-III, СН II — 4-та група) та ГДХТ/раміприлу, небівололу й бактерійних препаратів — біфіформу і біоспорину (11 хворим на ЕГ-III, СН II — 5-та група).

Після стандартного лікування терміном 1 міс (табл. 2) потенційна активність плазміногену залишалася меншою за показники контролю відповідно на 15,7 % (P<0,01) у хворих на ЕГ-II; на 26,1 % (P<0,001) у пацієнтів із ЕГ-III ХПМК II, на 29,2 % у хворих на ЕГ-III, СН II, однак зростання показника після терапії було вагомим тільки в 1-й групі (P<0,05); при додатковому застосуванні небівололу і бактерійних препаратів (4, 5-та групи) ПАП була все ще меншою за контрольні показники на 22,6 % (P<0,001) і 20,3 % (P<0,01) відповідно з вірогідною тенденцією до підвищення порівняно з показниками до

Таблиця 2

Вплив комплексного лікування тривалістю 1 міс на потенційну активність плазміногену, Хагеман-залежний фібриноліз і вміст розчинних комплексів фібрин-мономера у хворих на есенціальну гіпертензію різних стадій, M±m

Групи хворих	ПАП, хв	ХЗФ, хв	РКФМ, мкг/мл
Контроль (практично здорові), n=20	14,30±0,42	12,93±0,20	Не визначаються
ЕГ-II, n=30, 1-ша група	16,55±0,46 P<0,01 P_5<0,05	14,98±0,70 P<0,01	1,70±0,21 P_5<0,05
ЕГ-III, ХПМК II, n=22, 2-га група	18,04±0,51 P<0,001 P_1<0,05	16,46±0,85 P<0,001	2,93±0,25 P_1<0,001 P_5<0,001
ЕГ-III, СН II, n=11, після стандартного лікування, 3-тя група	18,47±0,62 P<0,001 P_1<0,05	17,35±0,69 P<0,001 P_1<0,05	3,85±0,31 P_1<0,001 P_2<0,005 P_5<0,008
ЕГ-III, СН II, n=11, після лікування з використанням небівололу, 4-та група	17,53±0,47 P<0,001 P_1=0,04 P_5<0,05	16,71±0,58 P<0,001 P_1<0,05 P_5<0,05	2,91±0,30 P_1<0,001 P_3<0,01 P_5<0,001
ЕГ-III СН II, n=11, після лікування з використанням небівололу і бактерійних препаратів, 5-та група	17,20±0,84 P<0,01 P_5<0,05	16,19±0,62 P<0,001 P_5<0,01	2,57±0,26 P_1<0,001 P_3<0,001 P_5<0,001

Примітка. P — ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; P_1 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; P_2 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; P_3 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи;P_4 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4-ї групи; P_5 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості до лікування; n — кількість спостережень.

лікування (P<0,05). Хагеман-залежний фібриноліз ефективно зростав у групах обстежуваних, де в комплексному лікуванні застосовували ГДХТ, раміприл, небіволол (4-та група) та додатково — бактерійні препарати (5-та група), відповідно на 10,1 % (P<0,05) і 12,9 % (P<0,01) без суттєвих змін після стандартного комплексу лікування. При цьому в усіх групах спостереження показник ХЗФ був усе ще суттєво повільнішим за контрольні значення (від P<0,01 до P<0,001). Застосовані терапевтичні програми вірогідно знижували концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономера в плазмі крові відповідно на 25,1 % (P<0,05) у 1-й групі, в 1,4 разу (P<0,001) у 2-й групі, в 1,4 разу (P<0,008) у 3-й групі, в 1,8 разу (P<0,001) у 4-й групі та в 2,1 разу (P<0,001) у 5-й групі зі збереженням вагомої міжгрупової різниці.

Отже, у хворих на ЕГ стандартна терапія та із додатковим застосуванням небівололу терміном 1 міс і бактерійних препаратів (2 тиж) не корегувала вагомо порушень ані потенційної активності плазміногену і Хагеман-залежного фібринолізу, ані вмісту в крові розчинних комплексів фібринових мономерів (РКФМ), однак вірогідно покращувала активність ПАП і ХЗФ і зменшувала кількість РКФМ.

Зміни системи фібринолізу під впливом довготривалої стандартної терапії терміном 6 міс (табл. 3) характеризувалися прискоренням потенційної активності плазміногену у хворих із ЕГ-II на 12,0 % (P<0,05); у хворих на ЕГ-III, ХПМК II на 9,1 % (P<0,05); у хворих на ЕГ-III, СН II на 10,9 % (P<0,001) порівняно з показниками до лікування. Додаткове призначення небівололу у хворих на ЕГ-III, СН II призвело до зростання ПАП на 15,9 % (P<0,001), а в комплексі з бактерійними препаратами — на 17,0 % (P<0,01). Вірогідність змін активності плазміногену порівняно з лікуванням терміном 1 міс спостерігалась у пацієнтів 4-ї групи (P<0,05), однак нормалізації ПАП не виявили в жодній групі.

Хагеман-залежний лізис фібрину, як і вміст РКФМ, зазнавав вірогідних змін під впливом довготривалої стандартної терапії відповідно на 13,6 % (P<0,05) і у 2,2 разу (P=0,005) у хворих на ЕГ-II; на 11,7 % (P=0,05) і в 3,2 разу (P=0,007) у пацієнтів із ЕГ-III, ХПМК II; на 15,6 % (P<0,001) і в 2,8 разу (P<0,001). При цьому стандартна терапія не нормалізувала активність ХЗФ і вмісту РКФМ у хворих на ЕГ-III, однак викликала вірогідно позитивні зміни порівняно з результатами лікування впродовж одного місяця. Включення до комплексу лікувальних заходів небівололу та поєднання з бактерійними препаратами привело до зростання інтенсивності ХЗФ і зменшення кількості РКФМ на 19,5 % (P<0,001) і в 3,5 разу (P<0,001) та на 22,7 % (P<0,001) і в 4,0 разу (P<0,001) відповідно. Крім того, концентрація в плазмі РКФМ зменшу-

Таблиця 3

Вплив комплексного лікування тривалістю 6 міс на потенційну активність плазміногену, Хагеман-залежний фібриноліз і вміст розчинних комплексів фібрин-мономера у хворих на есенціальну гіпертензію різних стадій, M±m

Групи хворих	ПАП, хв	ХЗФ, хв	РКФМ, мкг/мл
Контроль (практично здорові), n=17	14,30±0,42	12,93±0,20	Не визначаються
ЕГ-II, n=30, 1-ша група	15,72±0,71 P=0,008 P_5<0,05	13,80±0,76 P_5<0,05	1,04±0,13 P_5=0,005 P_6<0,01
ЕГ-III, ХПМК II, n=22, 2-га група	17,08±0,50 P=0,001 P_1<0,05 P_5<0,05 P_6=0,05	15,05±1,16 P<0,01 P_5=0,05	1,33±0,18 P_5=0,007 P_6<0,001
ЕГ-III, СН II, n=11, після стандартного лікування, 3-тя група	17,04±0,90 P=0,001 P_5<0,001	15,68±0,74 P<0,001 P_1<0,05 P_5<0,001 P_6<0,05	1,92±0,13 P_1<0,01 P_2<0,05 P_5<0,001 P_6<0,001
ЕГ-III, СН II, n=11, після лікування з використанням небівололу, 4-та група	16,08±0,83 P<0,01 P_5=0,001 P_6<0,05	14,97±0,83 P<0,001 P_5<0,001 P_6<0,01	1,52±0,32 P_1<0,05 P_5<0,001 P_6<0,001
ЕГ-III, СН II, n=11, після лікування з використанням небівололу і бактерійних препаратів, 5-та група	15,87±0,82 P<0,01 P_5<0,001	14,36±0,54 P<0,001 P_3<0,05 P_5<0,001 p_6<0,01	1,32±0,10 P_1<0,05 P_3<0,002 P_5<0,001 p_6<0,001

Примітка. P — ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; P_1 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; P_2 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; P_3 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи;P_4 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4-ї групи; P_5 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості до лікування; P_6 — ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості після лікування терміном 1 міс; n — кількість спостережень.

валася порівняно з такою після лікування терміном 1 міс у 1,9 разу в 4-й і 5-й групах (P<0,001) і була в 1,5 рази (P=0,002) меншою, ніж у хворих, котрі отримували стандартну терапію. Активність Хагеман-залежного лізису фібрину зросла порівняно з такою після лікування терміном 1 міс на 10,4 % (P<0,01) і 11,3 % (P<0,01) відповідно і перевищувала в 5-й групі на 8,4 % (P<0,05) активність ХЗФ у пацієнтів аналогічного ступеня тяжкості після стандартної терапії.

Таким чином, довготривале застосування раміприлу/ГДХТ і метопрололу призводить до нормалізації Хагеман-залежного фібринолізу у хворих на ЕГ-II із вагомим покращанням потенційної активності плазміногену та зниженням у крові РКФМ. У хворих на ЕГ-III (особливо ускладнену серцевою недостатністю) вищеозначений терапевтичний комплекс сприяв вірогідному зростанню ПАП і ХЗФ, що супроводжувалося зменшенням РКФМ, однак не нормалізував їх. Лікування раміприлом/ГДХТ і небівололом упродовж 6 міс і дещо краще з додаванням бактерійних препаратів викликало суттєвіше покращання активності аналізованих показників і зниження вмісту РКФМ, однак також не приводило до їх повної нормалізації.

Висновки

1. Зміни фібринолітичної активності у хворих на ЕГ-II і ЕГ-III із СН II характеризуються зменшенням потенційної активності плазміногену й інтенсивності Хагеман-залежного фібринолізу, що супроводжується нагромадженням у крові розчинних комплексів фібрин-мономера.

2. Терапія раміприлом/ГДХТ і метопрололом чи небівололом терміном 1 міс і бактерійними препаратами (2 тиж) не викликала нормалізації потенційної активності плазміногену і Хагеман-залежного фібринолізу, однак вірогідно покращувала їх інтенсивність при одночасному зменшенні вмісту в крові розчинних комплексів фібринових мономерів.

3. Довготривале (6 міс) застосування раміприлу/ГДХТ і метопрололу приводить до нормалізації Хагеман-залежного фібринолізу у хворих на ЕГ-II зі значним покращанням потенційної активності плазміногену та зниженням у крові розчинних комплексів фібрин-мономера.

4. Лікування раміприлом/ГДХТ і небівололом у хворих на ЕГ-III із СН II впродовж 6 міс і дещо краще з додаванням бактерійних препаратів викликало суттєвіше зростання активності

ПАП і ХЗФ та зниження вмісту РКФМ, однак не призводило до їх нормалізації.

Перспектива даного дослідження полягає в розробці й аналізі ефективності патогенетично обгрунтованого лікування змін рівнів месенджерних посередників регуляції коагуляційного гемостазу, фібринолізу і протеолізу у хворих на ЕГ залежно від генетичного поліморфізму та з урахуванням чутливості до обраної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Сіренко Ю. М., Горбась І. М., Смирнова І. П.* Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журнал. — 2006. — № 1. — С. 9-13.

2. *Сиренко Ю. Н.* Сартаны и их роль в лечении артериальной гипертензии // Здоров'я України. — 2006. — № 21 (154). — С. 14-15.

3. *Амосова К. М.* Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журнал. — 2006. — № 1. — С. 19-25.

4. *Endothelial* function and some haemostatic parameters in treated and untreated patients with Essential Hypertension / J. Malyszko, J. Tymcio, J. S. Malyszko et al. // J. Hypertension. — 2006. — Vol. 24 (suppl. 4). — P. 15.25. — S. 315.

5. *Lowe G. D.* Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis // Recent advances in blood coagulation / Ed. L. Poller, C. A. Ludlam. — Edinburg: Churchill Livingstone, 1997. — P. 69-96.

6. *Endogenous* tissue type plasminogen activator and risk of myocardial infarction / P. M. Ridker, D. E. Vaughan, M. J. Stampfer et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 1165-1168.

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

8. *Guidelines* Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertension. — 1999. — Vol. 17. — P. 151-183.

9. *Баркаган З. С., Момот А. П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 280 с.

10. *Сучасні* методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Метод. посібник. / В. М. Магаляс, А. О. Міхеєв, Ю. Є. Роговий та ін. — Чернівці: БДМА, 2001. — 42 с.

УДК 618.145-006:611.12-16:616.2-002

В. Г. Дубініна

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМ У ПАЦІЄНТОК ІЗ РІЗНИМИ ВИДАМИ ПУХЛИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський державний медичний університет

Вступ

У сучасній практиці лікування хворих на гінекологічні захворювання найбільший прогрес спостерігається щодо вивчення основних факторів, які ініціюють патологічний процес. Але в міру нагромадження знань з етіопатогенезу більшості актуальних гінекологічних захворювань стає очевидним, що детекції самого «маркера» патологічного процесу часто буває недостатньо для строгого прогнозування обтяженості того чи іншого зчепленого гінекологічного захворювання [1–3; 5; 7]. Причина такої невідповідності досить очевидна з позицій сучасних саногенетичних поглядів: патологічний процес, який формується, обтяжуватиме стан організму в міру того, як пригнічуватимуться адаптаційні резерви організму, що забезпечують його стійкість до даної патології. У принципі, подібне твердження практично безальтернативне ще з часів Гіппократа, який стверджував: «Людина хворіє тільки на ту хворобу, на яку може хворіти!» Визнання "de facto" правильності висунутого постулату припускає актуальність розробки і впровадження тих підходів, які дозволяють об'єктивно контролювати рівні функціональної достатності саногенетичних (таких, що зберігають здоров'я) систем, відповідальних за стійкість організму до патологічного процесу, який формується. Слід зазначити, що особливо в останні роки проблеми об'єктивної детекції систем саногенетичної регуляції помітно актуалізуються, у тому числі й у гінекологічній практиці [1; 6; 8; 9].

Так, досить широко використовуються багатотестові системи детекції порушень регуляції ендокринного, клітинного і гуморального імунопоезів, регуляторних механізмів апоптозу, цитодиференціювання та ін. Проте інтерпретація одержуваних результатів грунтується, як і раніше, на принципах лінеаризованих відмінностей від значень «абсолютної» норми. Це цілком обгрунтовано для завдань етіопатогенетичної «маркерної» діагностики, але досить суперечливо для індивідуального санотипування [2; 4; 5; 10].

Сьогодні відомо, що кожний патологічний слід в організмі супроводжується більш-менш збалансованими взаємодіями загальноорганізмових функціо-

нальних систем, які визначають адаптаційні резерви організму. У сучасній гінекологічній практиці ця проблема розв'язується за допомогою організації широкого медичного консультування з залученням фахівців із кардіології, пульмонології, загальної терапії, неврології тощо. Їх завдання — детекція супровідних захворювань, що ускладнюють перебіг основного патологічного процесу, і розробка рекомендацій, покликаних запобігти їхньому розвитку. До основних регуляторних систем, що забезпечують функціональну адаптацію організму, належать серцево-судинна, легенева та нейросенсорна системи [1; 2; 4; 6]. Оскільки в гінекологічній практиці дотепер подібні підходи не використовувалися, **метою** нашої роботи стало вивчення функціонального стану серцево-судинної і бронхолегеневої систем жінок із різними видами пухлинної патології ендометрія.

Матеріали та методи дослідження

З 2005 по 2007 рр. на базі хірургічного відділення університетської клініки Одеського державного медичного університету було обстежено 120 пацієнток репродуктивного віку з різними варіантами пухлинної патології ендометрія. Залежно від морфологічного варіанта патології слизової оболонки матки, усі жінки були поділені на чотири групи: проста гіперплазія без атипії (43 пацієнтки), складна гіперплазія без атипії (36 пацієнток), атипова гіперплазія ендометрія (21 пацієнтка) та рак ендометрія I стадії (20 пацієнток). Група контролю — 30 практично здорових жінок. Середній вік пацієнток досліджуваних груп дорівнював (41,3±5,9) року і вірогідно не відрізнявся між групами. Через анатомічний і функціональний взаємозв'язок стан кровообігу та його нейровегетативної регуляції досліджувався у складі об'єднаної дихальної та серцево-судинної систем за допомогою високоінформативного приладу «Спіроартеріокардіоритмограф» (САКР), що здійснює безперервний неінвазійний вимір артеріального тиску, реєстрацію потоків вдихуваного і видихуваного повітря, реєстрацію ЕКГ і спільний аналіз цих динамічних процесів [6]. У комплексі САКР передбачені розрахунок і збереження у базі даних 36 показників серцевого ритму, систолічного та діастолічного артеріального тиску, дихання та їх варіабельності, 8 показників патернів варіацій артеріального тиску та ЧСС у межах дихального циклу, 6 показників елементів комплексу PQRST кардіограми і 9 показників максимального дихання. Параметри варіабельності серцевого ритму, артеріального тиску і дихання визначаються на підставі розрахунків спектральної щільності потужності. Межі спектральних діапазонів і одиниці виміру обрані відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіології щодо стандартів аналізу варіабельності серцевого ритму (Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use, 1996) [6; 8].

Результати дослідження та їх обговорення

Системи регуляції скоротливості серцевого м'яза оцінювалися за 8 критеріями, прийнятими у міжнародній практиці оцінки PQRST-комплексу, реєстрованого при ЕКГ-дослідженнях. На рис. 1 наведено приклад реєстрації PQRST-комплексу, усередненого за всіма реалізаціями 2-хвилинного запису ЕКГ. У табл. 1 наведено частоти зустрічальності напружених функціональних станів за кожним критерієм PQRST-комплексу.

Згідно з наведеними результатами, можна стверджувати, що найчастіше серед дизрегуляцій спостерігаються функціонально напружені стани щодо включення передсердного комплексу і гіпонапружені стани щодо

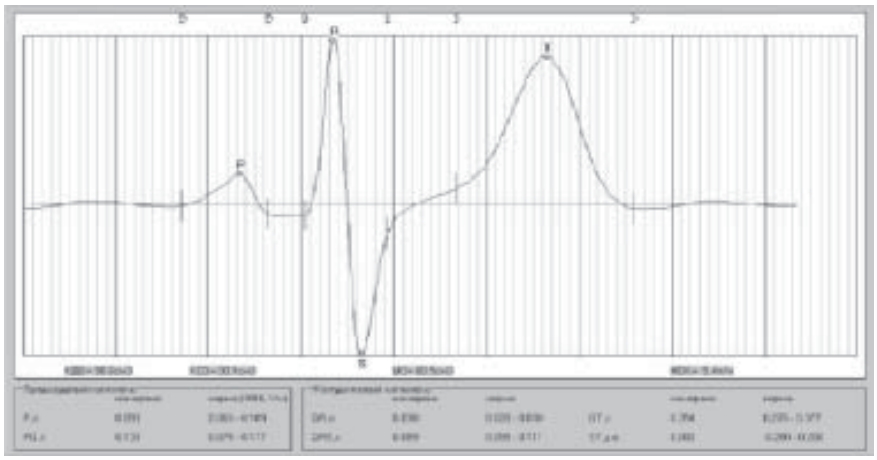


Рис. 1. Приклад реєстрації PQRST-комплексу, усередненого за всіма реалізаціями 2-хвилинного запису ЕКГ

Таблиця 1

Частота зустрічальності напружених функціональних станів за кожним критерієм PQRST-комплексу, %

Характер реєстрованих напружень	Параметри						
	ЧСС	P	PQ	QR	QRS	QT	ST
Гіпонапружені	9	0	0	3	0	0	13
Гіпернапружені	3	22	13	9	3	19	3

останньої стадії реполяризації у шлуночковому комплексі. Таке найпоширеніше сполучення обумовлює те, що брадикардичний ритм (гіпонапруження за ЧСС) трапляється втричі частіше, ніж тахікардичний.

У цілому інтегральна оцінка зрушень у PQRST-комплексі з великою вірогідністю припускає, що основним ініціюючим фактором зазначених зрушень є гіподинамічний режим лікування хворих із гінекологічними захворюваннями. Для поліпшення функціонального статусу серцевого м'яза рекомендується використання тренінгових фізіопроцедур, спрямованих на інтенсифікацію реполяризаційних процесів у м'язі серця: масаж, контрастні процедури, прогулянки, невисокої інтенсивності тренажери. Пропонований експресний метод детекції PQRST-комплексу дозволить адресно використовувати ЛФК-заходи й об'єктивно експертувати їх ефективність.

Стан регуляції серцевого ритму визначався за 5 критеріями, прийнятими у міжнародній практиці оцінки кардіоритмограм (рис. 2). У табл. 2 наведено частоти зустрічальності напружених функціональних станів за критеріями вегетативної регуляції кардіоритмів.

Таблиця 2

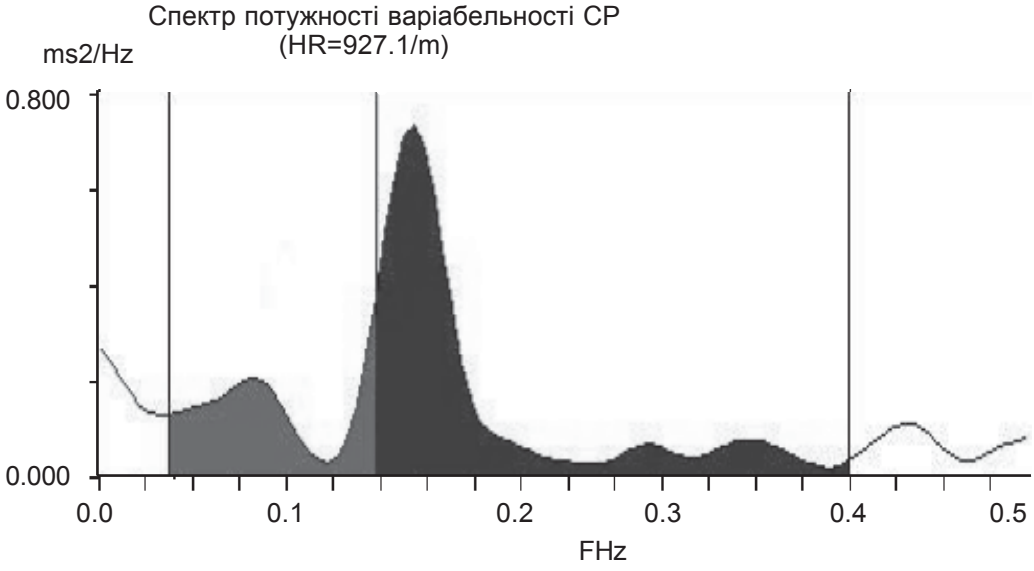
Частота зустрічальності напружених функціональних станів за критеріями вегетативної регуляції кардіоритмів, %

Характер реєстрованих напружень	Параметри				
	TP	VLF	LF	HF	LF/HF
Гіпонапружені	11	3	17	6	3
Гіпернапружені	2	2	3	3	5

Як видно з наведених результатів, функціональний статус системи регуляції серцевого ритму відзначається переважно гіподинамічним станом: спектр потужності ритмів серця (TP) при гіпофункціональних станах виявляється більше ніж уп'ятеро частіше, ніж при гіперфункціональних, причому за рахунок превалювання (більше ніж у 5 разів) парасимпатичного контуру (LF). Важливо наголосити, що зазначені гіпофункціональні зрушення, найімовірніше, не належать до патологічно значущих, оскільки співвідношення парасимпатичної та симпатичної (LF/HF) іннервації помітно зрушуються тільки у кожного 11–12-го пацієнта. Наведені результати підтверджують інформативність кардіоритмографії у клініці пухлинних процесів слизової оболонки матки щодо реєстрації преморбідних (передболісних) станів, що створює можливість їх корекції за допомогою ЛФК-терапії.

У цілому дослідження функціонального стану систем регуляції серцевої діяльності у хворих із пухлинною патологією ендометрія переконує, що найчастіше статус хворих ускладнений функціональними напруженнями, які коректуються, а не фіксованими патологічними процесами. У цьому разі експресна, динамічна електрокардіоритмографія є більш інформативною, ніж спеціалізоване кардіоконсультування, оскільки діагностує порушення на стадіях преморбідного вираження, коли вони можуть ефективно нівелюватися комплексом направлених ЛФК-заходів.

Існуючі традиційні методи вивчення функціональної достатності дихальної системи для поставленого завдання не мають необхідної інформативності. Вивчення функціонального



Параметр	ВСР
TP, ms2	307.0
VLF, ms2	33.5
LF, ms2	75.7
LFn, nu	27.7
HF, ms	168.1
HFn, nu	61.5
LF/HF, nu	61.5

Рис. 2. Критерії, прийняті у міжнародній практиці оцінки кардіоритмограм

балансу на рівні спонтанного дихання дозволяє дискримінувати варіанти дизрегуляцій на рівні преморбідних станів та у різних керуючих ланках. Саме ці умови є визначальними для обговорення проблеми дихальної обтяженості гінекологічних захворювань.

У табл. 3 наведено частоту зустрічальності напружених станів за кожним із перелічених критеріїв. Видно, що значущі частоти напружень серед обстежених нами хворих відзначаються тільки щодо наднизькочастотної та низькочастотної складових дихального спектра і тільки в бік гіпофункціональних зрушень. При цьому часові характеристики вдиху і видиху й обсяги спонтанного дихального акту не модифікуються. Отже, можна припустити, що при досліджуваних варіантах гінекологічних захворювань регуляція спонтанного дихального акту практично не порушується.

Але такий висновок не виключає можливості, що спряження процесів дихання і кровообігу може бути порушеним.

Відомо, що ступінь спряження функцій дихання, кровообігу і серцевого ритму при одночасній спіроартеріокардіоритмографії визначається на підставі пофазного аналізу усередненого дихального акту (рис. 3). Як бачимо, на початковій стадії вдиху відбувається падіння кров'яного тиску і підйом ЧСС, а на видиху встановлюється біполярне співвідношення вказаних функцій. Звідси ступінь спряження перелічених функцій може визначатися мінімальним часом зниження тиску від початку вдиху (СПТ min ADc), амплітудою зниження тиску на вдиху (СПА мм рт. ст.), максимальним часом підвищення ЧСС (СП max HRc) і максимальною амплітудою зростання ЧСС (СПНR max).

У табл. 4 наведено частоти зустрічальності напружених станів за кожним із перелічених критеріїв у хворих на гінекологічні захворювання.

Таблиця 3

Частота зустрічальності напружених станів за кожним із перелічених критеріїв, %

Характер реєстрованих напружень	Параметри							
	TP	VLF	LF	HF	LF/HF	Tinsp	Texp	Vinsp
Гіпонапружені	8	34	20	3	11	0	0	2
Гіпернапружені	0	0	0	0	0	0	2	0

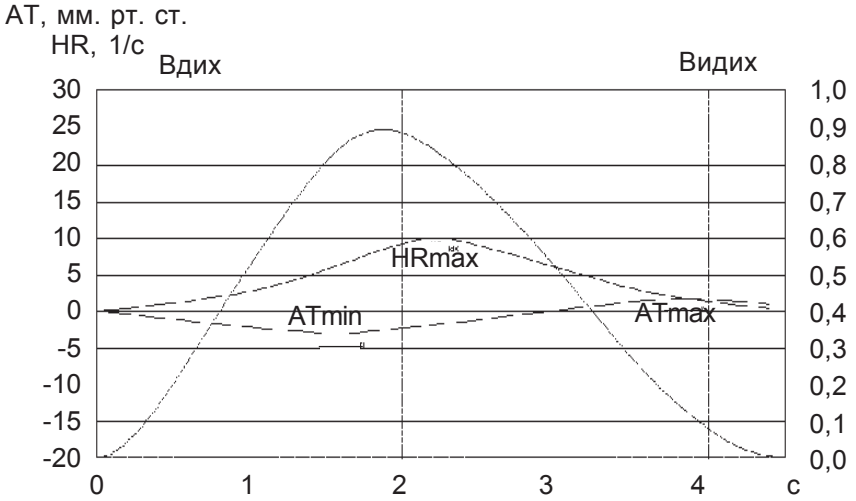


Рис. 3. Пофазний аналіз усередненого дихального акту

Таблиця 4

Частота зустрічальності напружених станів за кожним із перелічених критеріїв у хворих на гінекологічні захворювання, %

Характер реєстрованих напружень	Параметри			
	СПТ min ADc	СПА мм рт. ст.	СП max HRc	СПНR max
Гіпонапружені	8	0	28	21
Гіпернапружені	6	30	2	0

На основі наведених результатів досить обгрунтовано можна припустити, що при досліджуваних гінекологічних захворюваннях при збережувальному варіанті дихального акту чітко відслідковуються порушення сполучень регуляції периферичного кровообігу і частоти серцевих скорочень на окремих етапах дихання. Так, практично у кожного третього обстеженого різко підвищується обсяг депонованої в легенях крові (за збільшенням амплітуди тиску) і знижується час, протягом якого відбувається підвищення ЧСС. У кожного 5-го обстеженого амплітуда росту ЧСС виражено знижена.

Таким чином, мікро- і макрорівневі взаємовідношення роз'єднуються за двома механізмами: зростає периферичний опір артеріальному тиску (через що

виникає необхідність у додатковому депонуванні крові в легенях) і підвищується гіпоксична стійкість периферичних тканин (через що знижуються час максимальної активації ЧСС і амплітуда ЧСС-зрушень на дихальній хвилі). Роз'єднувальні події відбуваються у тому чи іншому ступені при залозистокістозній проліферації та злоякісній трансформації: при першому варіанті частіше виявляються гіперфункціональні зрушення в СПА мм рт. ст. (у 53 %), а при іншому варіанті майже у кожного другого обстеженого відзначається гіпофункціонально спрямоване зрушення в СП max HRc (46 %) і частіше, ніж у кожного третього (37 %), гіпофункціональне зрушення за СПНR max.

Важливо, що вказані функціональні спряження виявляються тільки на рівні одночасної безперервної спіроартеріокардіоритмографії, що свідчить про високу інформаційну значущість цього підходу в клініці гінекологічних захворювань. Практико-орієнтоване значення даного підходу полягає у тому, що на основі інтерпретацій диференціюючих напружень можна обгрунтовувати адресні методи їх корекції, які сприяють підвищенню функціональної стійкості організму в умовах формування верифікованої гінекологічної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Дизрегуляционная* патология: Рук. для врачей и биологов / Под ред. Г. Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — 632 с.

2. *Комаров Г. Д., Кучма В. Р., Носкин Л. А.* Полисистемный саногенетический мониторинг. — М: МИПКРО, 2001. — 343 с.

3. *Педагогическая* санология / В. Ф. Кривошеев, В. Р. Кучма, А. Г. Румянцев и др. — М.: МИОО, 2005. — 224 с.

4. *Меерсон Ф. З.* Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М.: Медицина, 1997. — 273 с.

5. *Неинвазивные* методы в оценке здоровья населения / Под ред. Ю. А. Рахманина. — М.: РАМН, 2006. — 316 с.

6. *Носкин Л. А., Лапин В. В.* Возможности спироартериокардиоритмографии в функциональной диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы // Материалы II Всерос. науч.-практ. конф. «Артериальная гипертония в практике врача-терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога». — С. 27-28.

7. *Инструментальный* комплекс для саногенетической оценки эффективности восстановительных мероприятий / Л. А. Носкин, В. В. Пивоваров, Л. М. Агекян и др. // Вестник восстанов. медицины. — 2006. — № 1. — С. 7-10.

8. *Полисистемная* оценка состояния саногенеза работников предприятия ядерно-топливного цикла. Анализ функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и психомоторной систем / Л. А. Носкин, В. В. Пивоваров, М. М. Хомич и др. // Радиац. биология. Радиоэкология. — 2004. — Т. 44, № 3. — С. 269-277.

9. *Диагностика* функционального состояния сердечно-сосудистой системы детского организма методом спироартериокардиоритмографии / В. В. Пивоваров, М. А. Лебедева, Н. Б. Панкова и др. // Рос. педиатр. журнал. — 2005. — № 1. — С. 8-12.

10. *Интегральные* технологии оценки саногенеза / В. Л. Эмануэль, А. А. Генкин, Л. А. Носкин, Ю. В. Эмануэль // Лаб. медицина. — 2000. — № 3. — С. 3-9.

Передплачуйте і читайте

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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

Ціна передплати на півріччя (три номери):

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

Передплатні індекси:

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

УДК 616.314-77:616.89

В. Г. Шутурмінський

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ЛАЗЕРНО-КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ ДЛЯ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ПРОТЕЗУВАННЯ У ПСИХОГЕННО УСКЛАДНЕНИХ ГРУП ХВОРИХ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Сучасна ортопедична стоматологія потребує об'єктивних тестів для визначення якості протезування. Це насамперед пояснюється введенням Протоколів виконання маніпуляцій, підвищенням ролі доказової медицини та стоматології [1], поширенням приватної практики [2; 3]. Існуючі методи діагностики дозволяють оцінювати лише один певний критерій гомеостазу порожнини рота, вони досить громіздкі чи складні у виконанні. Найскладнішою у стоматології є проблема діагностики патологічних станів при оцінці якості протезування [4]. Враховуючи той факт, що багато звернень для оцінки якості протезування припадає на групу психогенно ускладнених хворих, ми поставили за мету вивчити закономірності гомеостазу порожнини рота за допомогою методу, який дозволяє, використовуючи ротову рідину в мінімальній кількості, комплексно оцінити стан гомеостазу порожнини рота як критерію якості стоматологічного ортопедичного протезування.

Поставленим вимогам відповідає метод лазерно-кореляційної спектроскопії (ЛКС), який є досить поширеним у медичних дослідженнях [5].

Метою дослідження було вивчення закономірностей гомеостазу слизових оболонок рота при користуванні зубними протезами у психогенно ускладненої групи пацієнтів за допомогою методу лазерно-кореляційної спектроскопії в комплексі з традиційними методами об'єктивного обстеження пацієнтів для визначення його діагностичного значення в стоматологічній практиці.

Матеріали та методи дослідження

Взяття ротової рідини здійснювали натще за допомогою одноразової спеціальної піпетки. Ротову рідину поміщали до пробірки Еппендорфа і заморожували. Дослідження проводили за допомогою спеціального апарата та методики, описаної раніше [5]. Аналіз класифікованих ЛК-спектрів ротової рідини дозволяє виявити 9 семіотичних груп зрушень у 7 напрямках, які можна ідентифікувати за трьома ступенями вираженості (табл. 1). Загалом встановлюється 25 варіантів спектрів. Зазначимо, що це завдання вирішується в автоматичному режимі за допомогою лазерного спектрометра та класифікуючих програм, що значно спрощує методику комплексного аналізу гомеостазу порожнини рота [6]. Вказані обставини порівняно з іншими методами індикації характеру тканинного гомеостазу, традиційними для ортопедичної стоматології [7; 8], досить переконливо доводять переваги апробованого підходу.

Дослідження психогенно ускладненої групи хворих проводили під час їх стаціонарного лікування в Обласній психіатричній лікарні. Зважаючи на ускладнення в поведінці хворих із цією патологією, неможливо було застосувати методи традиційної функціональної діагностики через їх інвазивність чи необхідність адекватності хворого.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведено результат аналізу ЛК-спектрів ротової рідини, отриманих у 61 пацієнта зі скаргами на неякісне протезування.

Як свідчать дані табл. 1, тільки в 16 % випадків (група 0) реєструються так звані нормологічно-подібні спектри. Звідси випливає, що у 84 % спостережень методом ЛКС реєструється той чи інший характер гомеостатичних зрушень, які свідчать про наявність патологічних відхилень у тканинах порожнини рота.

На основі запропонованих обгрунтувань семіотичної класифікації ЛКС біологічних рідин для різних семіотично-змінених груп можна визначити біологічний ризик. Так, при верифікації 3-ї групи зчеплення дизрегуляторні процеси у тканинному гомеостазі визначаються як гра-

Таблиця 1

Розподіл ЛК-спектрів ротової рідини, отриманої від пацієнтів із протезним стоматитом

Група зрушень	Ступінь вираженості, кількість осіб				Сумарний, %
	Початковий	Помірний	Виражений	Кількість	
0 — норма	10	—	—	10	16
1 — алергізація	2	—	1	3	5
2 — інтоксикація	2	3	1	6	10
3 — дистрофія	3	3	5	11	18
4 — автоімунні процеси	3	4	10	17	28
5 — катаболічні процеси	1	2	—	3	5
6 — алергічні + інтоксикаційні процеси	1	—	—	1	1,5
7 — алергічні + автоімунні процеси	1	—	—	1	1,5
8 — дистрофічні + автоімунні процеси	9	—	—	9	15
Усього	32	12	17	61	100

нично дистрофічно-направлені, що прогнозує можливість атопічних форм стоматиту.

У тому ж напрямку, проте з менш вираженою реакцією, інтерпретуються інтоксикаційно-направлені (2-га група) і катаболічно-направлені (5-та група) варіанти.

При верифікації 4-ї групи зчеплення дизрегуляторні процеси направлені в бік активної автоімунної проліферації. У тому ж напрямку, але з меншою вираженістю, прогнозуються варіанти, що ідентифікуються в 1-й семіотично зчепленій групі. Варіанти, які потрапили до 6, 7, 8-ї семіотично зчеплених груп, визначають помітно ослаблений контроль диференціювання, що прогнозує найбільшу інваріантність тканинозамісних процесів (наприклад, фіброзних).

З вищенаведеного видно, що найчастіше в обстеженій групі хворих прогнозуються гіперпроліферація автоімунного характеру (28 %) й атопічні варіанти дизрегуляцій (28 %). Майже вдвічі рідше (в 15 %) прогнозуються ускладнюючі тканинні трансформації. За іншими напрямками варіанти трапляються з помітно меншою частотою (від 1 до 5 %).

До узагальненої в табл. 1 групи входили пацієнти з неускладненим (24 спостереження) й ускладненим психосоматичним статусом (37 спостережень).

У табл. 2 і 3 наведено порівняння варіантів семіотичних зрушень у цих групах. Основна різниця між ними помітна в 1-й та 8-й групах семіотичного зчеплення: при психічних розладах знижується частота реєстрації змішаних дизрегуляторних станів, які прогнозують тканинозамісні процеси.

За даними опублікованих досліджень, при порушеннях нейропсихічних процесів зростає частка так званої психогенної непереносимості протезів, при якій основний клінічний комплекс симптомів включає виражені суб'єктивні скарги, а на протезному ложі гранично слабо помітні ознаки алерго-інтоксикаційного запального процесу [9–11]. З цих позицій наші результати, здається, не свідчать про наявність патології, оскільки тканинозамісні процеси рідко супроводжуються вираженими ознаками запалення. З іншого боку, досить упевнено мож-

Таблиця 2

Розподіл результатів ЛКС за семіотичними групами у психічно-здорових протезоносіїв

Група зрушень	Ступінь вираженості, кількість осіб				Сумарний, %
	Початковий	Помірний	Виражений	Кількість	
0 — норма	7	—	—	7	28
1 — алергізація	2	—	—	2	8
2 — інтоксикація	—	3	—	3	12
3 — дистрофія	2	1	1	14	16
4 — автоімунні процеси	1	—	5	6	24
5 — катаболічні процеси	—	1	—	1	4
6 — алергічні + інтоксикаційні процеси	1	—	—	1	4
7 — алергічні + автоімунні процеси	—	—	—	—	0
8 — дистрофічні + автоімунні процеси	1	—	—	1	4
Усього	14	5	6	25	100

Таблиця 3

Розподіл результатів ЛКС за семіотичними групами у протезоносіїв із ускладненим психосоматичним статусом

Група зрушень	Ступінь вираженості, кількість осіб				Сумарний, %
	Початковий	Помірний	Виражений	Кількість	
0 — норма	3	—	—	3	8
1 — алергізація	—	—	1	1	3
2 — інтоксикація	2	—	1	3	8
3 — дистрофія	1	2	4	7	19
4 — автоімунні процеси	2	4	5	11	30
5 — катаболічні процеси	1	2	—	3	8
6 — алергічні + інтоксикаційні процеси	—	—	—	—	0
7 — алергічні + автоімунні процеси	1	—	—	1	2
8 — дистрофічні + автоімунні процеси	8	—	—	8	22
Усього	18	8	11	37	100

на припустити, що нейропсихічні дизрегуляції помітно ослаблюють контроль клітинного диференціювання в різних тканинах організму, у зв'язку з чим психічні розлади часто супроводжуються нейротрофічними порушеннями [12].

Саме така ситуація реєструється в наших спостереженнях, що доводить високу зумовленість саногенетичних механізмів гомеостазу щодо обтяжування формування патологічного сліду [13].

Деяку частину варіантів непереносимості протезів зараховують до тимчасових тільки через те, що на протезному ложі не виявляються активні ознаки запалення. Слід відмітити, що на основі традиційних підходів подібна закономірність виявляється й у психогенно-ускладненій групі.

У табл. 4 наведено частоти зустрічальності ускладнюючих ознак патологічного запалення, на яких базується обгрунтування проблеми, що дискутується. При аналізі традиційного методу об'єктивного обстеження — проби Шиллера — Писарева — визначається зростаюча вираженість запалення тканин пародонта у представлених реферативних групах. Виражені форми такого запалення трапляються тільки в 1/3 спостережень і збігаються за частотою з варіантами, що характеризуються відсутністю запалення. Це свідчить про значну обтяженість пародонтитами у даних хворих.

Привертає увагу той факт, що в половині спостережень реєструвався виражений кандидамікоз. Спонтанна ініціалізація кандидамікозу припускає ослаблений контроль тканинної резистентності до цього збудника.

Нарешті, при морфологічних дослідженнях тільки в кожного п'ятого пацієнта визначалися виражені порушення у структурі епітелію. В усіх 11 пацієнтів це виявлялося значною перевагою вмісту парабазальних елементів — найменше диференційованою фракцією епітеліоцитів порівняно з проміжними та поверхневими варіантами. Інакше кажучи, за цитологічною картиною дану групу хворих можна вважати досить ареактивною (за критерієм ініціації трансформованих клітинних варіантів).

Слід наголосити, що описаний характер обтяженості групи хворих, що вивчається, за ознаками запальних реакцій помітно контрастує з результатами загальноклінічних висновків, які визначають кінцеву ефективність протезування. Так, повне сприйняття протезів встановлено тільки в 13 % спостережень, а найбільша кількість скарг при регулярному користуванні протезами відзначалася протягом року спостережень у 40 % випадків (тобто втричі частіше). У решти пацієнтів був наявний ускладнений варіант звикання до протезів (часті скарги протягом першого місяця носіння протеза — 47 %).

Прикладом ефективності запропонованого підходу можуть бути результати спостережень за 9 пацієнтами в динаміці, серед яких у чотирьох випадках відмічали незадовільний варіант адаптації до протезів (часті

Таблиця 4

Частота зустрічальності окремих симптомів серед хворих із супровідними нейропсихічними розладами

Метод дослідження	Частота зустрічальності за ступенем вираженості, %		
	1	2	3
Проба Шиллера — Писарева	35	29	36
Обсіменіння порожнини рота грибом *Candida alb*.	31	16	53
Морфологія епітелію	60	18	22

скарги протягом року — 44 %), а у 2 (22 %) випадках зареєстровано повний клінічний ефект. У 3 (33 %) випадках відмічали скарги на несуттєві вади адаптації, які зникали протягом одного місяця носіння протеза. Слід відзначити, що в 4 спостереженнях із ускладненим епікризом у динаміці досліджень були наявні різнонаправлені гомеостатичні зрушення (початково алергонаправлені зрушення трансформувалися в бік інтоксикаційно-направлених), а у разі сприятливих клінічних прогнозів визначалися стійкі, однонаправлені гідролітичні зрушення.

Висновки

Комплексне дослідження пацієнтів із супровідними психічними розладами виявило значну невідповідність між об'єктивно виявленими ознаками порушень у слизовій оболонці порожнини рота й кінцевою ефективністю протезування.

Результати ЛКС-досліджень дозволяють визначити можливу причину встановленої невідповідності: у хворих нейропсихічного профілю часто (у 3–4 рази частіше, ніж у популяції) трапляються варіанти ослабленого контролю процесів тканинного диференціювання в протезному ложі, що помітно ускладнює процес адаптації слизової оболонки до користування знімними зубними протезами.

Водночас більш чітка аргументація обгрунтованості запропонованих позицій може бути здійснена тільки на основі динамічних ЛКС-спостережень, оскільки лише в такому разі можлива об'єктивна оцінка функціональних можливостей динамічного тканинного гомеостазу.

Звичайно, обсяг цих досліджень не такий значний, щоб критично обгрунтувати критеріальні оцінки потенцій тканинного динамічного гомеостазу. Водночас початкові етапи динамічних досліджень до певного ступеня роблять перспективними ті ж напрямки подальших досліджень для об'єктивної оцінки, яка зможе дати важливий практично-орієнтований результат: персоніфікація методів протезування для досягнення оптимального сприйняття зубних протезів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Toshio Morizane.* Evidence-based Medicine and Evidence-based Dentistry // The Bulletin of Kanagawa Dental College. — 2006. — Vol. 34. — N 1. — P. 19-22.

2. *Волкова А. С., Анашкин В. В., Камчатый Г. И.* Организационно-правовые основы частной стоматологической деятельности — Х.: Курсор, 2003. — 400 с.

3. *Гризодуб В. И., Жуков Н. В.* К вопросу повышения биологической индифферентности съемных протезов // Вісник стоматології. — 1997. — № 3. — С. 409-412.

4. *Данилов Е. О.* Правовые основы стоматологической практики. — СПб.: Санкт-Петербург. ин-т стоматологии, 2002. — С. 122-125.

5. *Бажора Ю. И., Носкин Л. А.* Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. — Одесса: Друк, 2002. — 400 с.

6. *Лазерная* корреляционная спектроскопия в биологии / А. Д. Лебедев, Ю. Н. Левчук, А. В. Ломакин и др. — К.: Наук. думка, 1987. — 266 с.

7. *Чулак Л. Д.* Клинические, лабораторные исследования и особенности протезирования больных, страдающих непереносимостью к акриловым зубным протезам. — Одесса: ОКФА, 1998. — 135 с.

8. *Павленко А. В.* Усовершенствованная технология изготовления зубных съемных пластиночных протезов из акриловых пластмасс: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1981. — 17 с.

9. *Лісова І. Г., Ткач Т. В.* Психоемоційний стан хворих на хронічні запальні захворювання слинних залоз // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Епідеміологія основних стоматологічних захворювань». Івано-Франківськ, 15-17 квітня 2004. — Івано-Франківськ, 2004 — С. 60-61.

10. *Матвєєв В. Ф., Климов Б. А.* Клінічні особливості психогеній у стоматологічній практиці // Журнал невропатології й психіатрії. — 1990. — № 5. — С. 84-86.

11. *Насибуллин Б. А., Шутурминский В. Г., Брунич С. Н.* Возможность исследования морфологического диагностического исследования слизистой оболочки полости рта у лиц, пользующихся протезами и имеющими нарушения ЦНС, как диагностического критерия атрофии альвеолярных отростков челюстей // Вісник морфології. — 2004. — № 10. — С. 100-106.

12. *Энтин Д. А.* Нервно-трофический фактор в патологии органов полости рта // Нервная трофика в теории и практике медицины. Сб. 2 / Под ред. А. Д. Сперанского. — М., 1936. — С. 57-64.

13. *Здоровье* и его полифункциональная оценка / Г. И. Крыжановский, Л. Е. Курнешова, В. В. Пивоваров и др. // Інтегр. антропологія. — 2003. — № 1 (2). — С. 46-51.

УДК 613.955(477.63)

С. А. Риженко[1], А. П. Афонін[3], А. Ю. Лисий[2], К. П. Вайнер[1],
І. М. Конельська[3], В. Г. Капшук[2], І. І. Грузін[2], О. Я. Мєліков[3],
С. О. Бєрднікова[2], Т. Л. Дмитриченко[2], Т. В. Войніч[2],
Л. І. Букач[2], А. А. Баутіна[2], А. Є. Лік[2], О. В. Бойко[2]

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ПЕРШОКЛАСНИКІВ КРИВОГО РОГУ ПРИ РІЗНИХ УМОВАХ НАВЧАННЯ

[1]Дніпропетровська обласна санітарно-епідеміологічна станція,
[2]Криворізька міська санітарно-епідеміологічна станція,
[3]Криворізький державний педагогічний університет

Вступ

Стан здоров'я (СЗ) дитячого населення — критерій соціальної зрілості будь-якого суспільства, об'єктивний показник оцінки соціального захисту дітей.

Постанова Кабінету Міністрів України від 10.01.2002 р. № 14 «Про затвердження Міжгалузевої комплексної програми "Здоров'я нації" на 2002–2011 рр.» та інші керівні документи передбачають широке коло заходів, основним завданням яких є поліпшення умов і режимів життєдіяльності дитячого населення.

Новим законом України «Про загальну середню освіту» з 2001 р. впроваджено 12-річне навчання дітей. Залишається триступенева система, проте цикл навчання ділиться на початкову школу (4 роки), основну, або базову (5 років), і старшу школу (3 роки) [1]. Даний закон передбачає обов'язкове навчання дітей з шестирічного віку.

Серйозною сучасною проблемою є визначення готовності 6-річних дітей до систематичного навчання у школі. За результатами досліджень, 46,4 % шестирічних учнів перших класів функціонально не готові до систематичного навчання у школі, серед семирічних учнів — 22,5 %. З-поміж семирічних учнів у динаміці навчання не відзначаються ознаки стомлення у 22,9 %, серед шестирічних — лише у 10,7 % [2].

Проблема навчання шестирічних дітей у загальноосвітній школі (ЗОШ) чи дитячому дошкільному закладі (ДДЗ), зокрема раціональна організація навчального режиму, створення оптимальних умов виховання і навчання, збереження та зміцнення фізичного розвитку (ФР) і СЗ дітей, сьогодні особливо актуальна. Динамічне спостереження за ФР і СЗ дитячих контингентів у одній і тій же місцевості дозволяє встановити зміни СЗ і науково обгрунтувати профілактичні й оздоровчі заходи [3].

Метою роботи було вивчення динаміки і взаємозв'язку морфофункціональних показників і СЗ першокласників (ПК), що навчаються з 6 років за різних умов навчання. Робота доповнює попередні дослідження [4].

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 220 ПК 6-річного віку: 112 хлопчиків і 108 дівчаток у стандартних умовах їх росту та розвитку, які проживають у різних районах міста. У ДДЗ навчалося 136 дітей, у ЗОШ — 84 дитини. Оцінювали ФР за загальноприйнятою методикою [5; 6], а також використали центильний метод [7]. При виконанні роботи застосовувалися санітарно-гігієнічні, психофізіологічні та статистичні методи дослідження.

Вивчали СЗ ПК за даними заповнених (розроблених нами) «Протоколів обстежень». Протоколи мають 5 розділів (антропометричні показники; соматоскопічні показники; фізіометрія; ступінь біологічного розвитку; розрахункові індекси), які включають 46 питань.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати оцінки основних антропометричних даних ПК наведені в табл. 1. Встановлено, що середні величини тотальних розмірів тіла у хлопчиків і дів-

чаток різних районів міста істотно не відрізняються один від одного (P>0,05).

При порівнянні показників ФР дітей різних регіонів України відмічається вірогідне їх збільшення у дітей Кривого Рогу (табл. 2).

При індивідуальній оцінці показників ФР дітей спостерігалася різна частота їх значень — залежно від рівня соматичного розвитку як у дівчаток, так і у хлопчиків (табл. 3). Однак у дівчаток частіше виявлялася довжина тіла, яка належить до дуже високого рівня соматичного розвитку (35,1 %). Водночас маса тіла й окружність грудної клітки частіше реєструвалися при середньому рівні соматичного розвитку і становили відповідно 33,3 і 36,1 % випадків.

Аналогічна направленість цих величин спостерігається і в групі хлопчиків і становить відповідно 33,6; 27,4 і 41,5 % випадків.

Таблиця 1

Показники соматичного розвитку у 6-річних дітей Кривого Рогу, M±m

Район проживання дітей	Довжина тіла, см		Маса тіла, кг		Окружність грудної клітки, см	
	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка
Дзержинський	125,00±1,66	125,00±2,08	24,50±1,17	24,00±0,92	589,80±1,24	59,7±1,1
Жовтневий	123,70±2,06	123,60±1,74	24,50±0,99	24,60±0,90	61,50±0,92	60,30±0,76
Тернівський	125,10±1,83	124,30±1,29	25,40±1,12	23,50±0,79	61,70±0,87	57,90±0,81
Усього по місту	124,60±1,83	124,30±1,73	24,80±1,08	24,03±0,87	61,00±1,01	59,30±0,89
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Примітка. Середні величини показників залежно від статі та місця проживання дітей не вірогідні (P>0,05).

Таблиця 2

Показники соматичного розвитку у 6-річних дітей різних областей України, M±m

Місце проживання дітей	Довжина тіла, см		Маса тіла, кг		Окружність грудної клітки, см	
	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка
Кривий Ріг	124,60±1,83*	124,30±1,73*	24,80±1,08*	24,03±0,87*	61,0±1,0*	59,30±0,89*
Донецьк	118,30±0,31	—	21,20±0,28	—	55,15±0,24	—
Київ	118,37±0,45	118,00±0,51	21,38±0,25	21,23±0,29	58,91±0,27	57,68±0,29
Житомирська обл.	115,62±0,33	—	20,37±0,22	—	56,91±0,17	—

Примітка. * — вірогідність відмінностей величин, які порівнюються; дані про фізичний розвиток дітей різних регіонів України наведені у збірнику Українського гігієнічного центру (Випуск № 1,Тернопіль, 2000 р.).

Таблиця 3

Індивідуальна оцінка рівня фізичного розвитку у 6-річних дітей Кривого Рогу (центильний метод)

Рівень фізичного розвитку	Показники											
	Довжина тіла				Маса тіла				Окружність грудної клітки			
	Хлопчики		Дівчатка		Хлопчики		Дівчатка		Хлопчики		Дівчатка	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дуже низький	-	-	1	0,93	-	-	-	-	-	-	2	1,85
Низький	2	1,5	1	0,93	-	-	-	-	4	3,54	1	0,93
Нижче середнього	2	1,5	1	0,93	2	1,5	3	2,78	3	2,65	1	0,93
Середній	22	19,47	19	17,5	31	27,43	36	33,3	47	41,59	39	36,1
Вище середнього	17	15,0	24	22,2	24	21,2	21	19,4	27	23,89	27	25,0
Високий	31	27,4	25	23,15	28	24,78	26	24,0	17	15,0	27	25,0
Дуже високий	38	33,6	38	38,19	27	23,89	22	20,3	14	12,39	11	10,19

Рівень розвитку тотальних розмірів тіла нижче середніх значень відмічався в поодиноких випадках, незалежно від статі.

Таким чином, рівень ФР ПК 6-річного віку міста Кривого Рогу, в основному, відповідає стандартам соматичного розвитку даної статево-вікової групи та вимогам, які пред'являються до фізичної зрілості дітей молодшого шкільного віку.

Отримані результати оцінки ФР школярів 6-річного віку можна, на нашу думку, пояснити залученням компенсаторно-пристосувальних механізмів організму дітей у відповідь на вплив несприятливих факторів навколишнього середовища (НС). На наявність негативної тенденції, що виражається в динамічному погіршенні екологічної ситуації в регіоні, вказано нами раніше [8].

Оцінка ФР проводилася також і за функціональними показниками: індексом Робінсона, або індексом подвійного добутку (ІПД), індексом Руф'є (ІР), Кетле (ІК), дихальним (ДІ) та силовим індексами (СІ).

Оцінка динаміки показників функції серцево-судинної системи (ІПД) під впливом фізичного навантаження показала допустиму реакцію. Індекс Робінсона у хлопчиків значно відрізняється від стандартних показників (72,8±4,8 при нормі 82,8±4,7), у дівчаток — у межах норми (75,94±4,70). Фізична працездатність, згідно з ІР, оцінюється як задовільна як у дівчаток, так і у хлопчиків.

Показники ДІ при навантаженні у хлопчиків і дівчаток значно менші від стандартних (36,37±3,20 при нормі 53,9±3,4 у хлопчиків і 34,94±3,60 при нормі 55,6±3,7 у дівчаток). Значно менший від норми також СІ як у дівчаток, так і у хлопчиків (39,82±5,70 проти 50,5±4,9 у хлопчиків і 34,52± ±6,20 проти 47,3±7,3 у дівчаток).

У хлопчиків ІК у межах задовільного, а у дівчаток — низький (16,38±4,20 у хлопчиків і 15,87± ±3,60 у дівчаток відповідно).

Крім загальної оцінки ФР, проводилося порівняння показників ПК, які навчаються на базі ДДЗ та ЗОШ (табл. 4).

У результаті порівняння соматичних і функціональних показників виявлено деякі істотні відмінності.

Середні показники довжини тіла хлопчиків і дівчаток, які навчаються на базі ДДЗ, менші від показників довжини тіла ПК ЗОШ (123,6±1,8 проти 125,3± ±2,3 у хлопчиків, 123,5±1,9 проти 124,4±2,0 у дівчаток). Такі ж відмінності спостерігаються й за масою тіла (23,8±1,2 проти 25,6±1,1 у хлопчиків і 23,1±1,3 проти 25,1±1,0 у дівчаток).

Показники ІК істотно не відрізняються у хлопчиків і дівчаток, які навчаються на базі різних навчальних закладів. Дихальний індекс у хлопчиків і дівчаток, які навчаються на базі ДДЗ, перевищують показники ПК обох статей, які навчаються на базі ЗОШ. Та ж картина і з показниками СІ.

Фізична працездатність згідно з ІР оцінюється як задовільна і не відрізняється у хлопчиків і дівчаток, які навчаються на базі різних навчальних закладів.

У хлопчиків і дівчаток, які навчаються у ЗОШ, ІПД перевищують показники хлопчиків і дівчаток, які навчаються на базі ДДЗ. Це, на наш погляд, пояснюється меншими стресогенними умовами навчання на базі ДДЗ.

Таблиця 4

Середні морфофункціональні показники у 6-річних дітей, що навчаються на базі дошкільних закладів і загальноосвітніх шкіл Кривого Рогу

Показники	На базі дошкільних закладів		На базі загальноосвітніх шкіл	
	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка
Зріст, см	123,6	123,57	125,26	124,44
Маса, кг	23,84	23,16	25,65	25,06
ОГК, см	61,27	59,82	60,91	59,81
АТС, мм. рт. ст.	84,7	81,15	96,46	83,85
АТД, мм. рт. ст.	60,74	58,8	60,55	59,14
Динамометрія лівої руки	9,50	7,90	9,47	8,24
Динамометрія правої руки	9,52	7,92	9,50	8,48
ЖЄЛ	925,75	845,52	854,22	774,97
ЧСС у спокої	87,83	89,70	92,46	93,20
ЧСС при навантаженні	117,90	124,25	129,33	129,04
ЧСС через 3 хв	93,51	95,11	96,52	99,08
ДІ	40,73	39,09	34,04	32,93
СІ	42,24	36,12	38,60	34,02
ІПД	71,14	72,72	79,78	77,55
ІК	15,64	16,19	16,76	16,21
ІР	9,87	11,27	12,17	12,31

За СЗ ПК розподілені на 3 групи здоров'я. До групи абсолютно здорових дітей зарахували 26,7 % обстежених ПК, до II групи здоров'я — 60,1 %. Серед хлопчиків часто хворіючі становлять 18,2 %, серед дівчаток — 22,7 %. До III групи здоров'я увійшли 13,2 % обстежених ПК. Слід наголосити, що питома вага часто хворіючих ПК, які навчаються на базі ДДЗ, нижча, ніж у тих, які навчаються у ЗОШ (12,9 і 17,6 % відповідно).

Як відомо, в Криворізькому регіоні, порівняно з містами менш індустріальних областей, реєструються вищі ступені забруднення НС, зокрема атмосферного повітря.

Тому, на думку О. В. Бердник і співавторів [9], яку ми поділяємо, в регіоні підвищується роль і внесок антропогенних факторів у формуванні патології й відповідно знижується частка захворювань, обумовлена впливом медико-біологічних і соціальних факторів. Зокрема, у місті ризик виникнення частих гострих захворювань серед дітей зі зниженою резистентністю у 1,29 разу вищий, ніж у аналогічної групи дітей у Київській області й у 1,94 разу — ніж у Хмельницькій. Ще більш значна різниця виявлена при визначенні показників ризику у групах дітей, які не мають відхилень у показниках резистентності: ризик частих захворювань у таких дітей у Дніпропетровській області перевищує аналогічний показник у Хмельницькій у 17,49 разу, а в Київській — у 14,28 разу. Відносний ризик формування частих гострих захворювань (тобто ризик захворювань на гострі хвороби більше 4 разів на рік) для Кривого Рогу дорівнює 22,50 [9].

Перебудова, що відбувається в організмі дитини в процесі навчання, і включення адаптаційних механізмів потребують створення оптимальних санітарно-гігієнічних умов навчання та виховання [3]. З точки зору окремих авторів [10], яка збігається з нашою, незалежно від режиму навчання (на базі ДДЗ чи у ЗОШ), програми першого класу ЗОШ зумовлюють погіршення СЗ і сповільнення ФР. Найбільш виражені зміни спостерігаються у дітей, які навчаються на базі школи.

Наявність значно нижчих показників довжини та маси тіла у хлопчиків і дівчаток, які навчаються на базі ДДЗ, на нашу думку, можна пояснити усвідомленим вибором батьків ДДЗ — у зв'язку з ослабленим здоров'ям дітей, за рекомендаціями педіатрів.

У той же час у ПК, які навчаються на базі ДДЗ, кращі показники дихального та силового індексів, що зумовлено більш сприятливими умовами адаптації до навчального процесу, хоча збільшення навантаження все-таки сприяє тенденції до погіршення гемодинаміки (показники індексів Робінсона і Руф'є).

Оскільки в ДДЗ створені більш сприятливі умови для навчання та виховання дітей, необхідно рекомендувати навчання ослаблених дітей на базі ДДЗ.

Висновки

1. За результатами оцінки основних антропометричних даних ПК Кривого Рогу встановлено, що середні величини тотальних розмірів тіла у хлопчиків і дівчаток різних районів міста істотно не відрізняються.

2. Рівень ФР ПК 6-річного віку, що проживають у місті, в основному, відповідає стандартам соматичного розвитку даної статево-вікової групи та вимогам, які висуваються до фізичної зрілості дітей молодшого шкільного віку.

3. При порівнянні показників ФР дітей різних регіонів України відмічається вірогідне їх збільшення у дітей індустріально розвинутого Криворіжжя.

4. Отримані результати оцінки ФР ПК 6-річного віку пояснюються залученням компенсаторно-пристосувальних механізмів організму дітей у відповідь на вплив несприятливих факторів НС регіону.

5. Середні показники довжини тіла ПК, які навчаються на базі ДДЗ, менші від показників довжини тіла ПК ЗОШ (123,6± ±1,8 проти 125,3±2,3 у хлопчиків, 123,5±1,9 проти 124,4± ±2,0 у дівчаток). Такі ж відмінності спостерігаються і за масою тіла (23,8±1,2 проти 25,6±1,1 у хлопчиків і 23,1±1,3 проти 25,1±1,0 у дівчаток).

6. Показники ІК істотно не відрізняються у ПК, які навчаються на базі різних навчальних закладів. У хлопчиків і дівчаток, які навчаються на базі ДДЗ, ДІ перевищують показники ПК обох статей, які навчаються на базі шкіл. Та ж картина і з показниками СІ.

7. Фізична працездатність згідно з ІР оцінюється як задовільна і не відрізняється у хлопчиків і дівчаток, які навчаються на базі різних навчальних закладів.

8. У хлопчиків і дівчаток, які навчаються у ЗОШ, ІПД перевищують показники хлопчиків і дівчаток, які навчаються на базі ДДЗ. Це пояснюється меншими стресогенними умовами навчання на базі ДДЗ.

9. За СЗ обстежені ПК розподілені на 3 групи здоров'я. Групу абсолютно здорових дітей утворили 26,7 %, II групу здоров'я — 60,1 %, III групу здоров'я — 13,2 % обстежених ПК.

Серед хлопчиків часто хворіючих було 18,2 %, серед дівчаток — 22,7 %. Питома вага часто хворіючих ПК, які навчаються на базі ДДЗ, нижча, ніж у тих, які навчаються у ЗОШ (12,9 і 17,6 % відповідно).

10. Перебудова в організмі дитини в процесі навчання і включення адаптаційних механізмів потребують створення оптимальних санітарно-гігієнічних умов навчання та виховання. Незалежно від режиму навчання, програми першого класу ЗОШ зумовлюють погіршення СЗ і сповільнення ФР. Най-

більш виражені зміни спостерігаються у дітей, які навчаються на базі школи.

11. Оскільки в ДДЗ створені більш сприятливі умови для навчання та виховання дітей, необхідно рекомендувати навчання ослаблених дітей на базі ДДЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Закон* України «Про загальну середню освіту» від 23.06.1999 р.

2. *Наукові* здобутки відділу гігієни дитинства у 2001–2005 роках / Н. С. Полька, О. В. Бердник, Н. Я. Яцковська і ін. // Довкілля та здоров'я. — 2006. — № 3 (38). — С. 32-36.

3. *Берзінь В. І., Бевз Р. Т., Стасюк Л. А.* Гігієнічне та психофізіологічне забезпечення підготовки дітей до навчання в школі // Гигиена населенных мест. — Вып. 35. — К., 1999. — С. 510-517.

4. *Проблеми* валеологічного виховання молодших школярів в умовах промислового центру / І. М. Конельська, А. П. Афонін, О. Я. Мєліков та ін. // Зб. матеріалів 2-ї міжнар. конф. «Валеологія: сучасний стан, перспективи». — Харків, 2005. — С. 15-18.

5. *Методические* указания по динамическому наблюдению за состоянием здоровья и физическим развитием детей и подростков. — К., 1987.

6. *Скринінг*-тестування здоров'я дітей шкільного віку та підлітків: Метод. рекомендації. — Харків, 1996. — 23 с.

7. *Рост* и развитие ребенка / В. В. Юрьев и соавт. — 2-е изд. — СПб.: Питер, 2003. — С. 156-177.

8. *Лысый А. Е., Артюх В. М., Рыженко С. А.* Экология Кривбасса: социально-гигиенические проблемы и перспективы оздоровления: Монография. — Кривой Рог, 2002. — 226 с.

9. *Бердник О. В., Зайковська В. Ю., Сєрих Л. В.* Порівняльна оцінка ризику формування порушень в здоров'ї дітей, що проживають у різних екологічних умовах // Гигиена населенных мест. — К., 2000. — Вып. 37. — С. 466-469.

10. *Гігієнічна* оцінка динаміки фізичного розвитку та стану здоров'я першокласників при різних режимах навчання / М. І. Мізюк, З. Б. Суслик, С. І. Галачак та ін. // Там же. — С. 478-480.

Передплачуйте і читайте

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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

Ціна передплати на півріччя (три номери):

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

Передплатні індекси:

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

УДК 612.014.4:577.15.025:575.113.2]:616.053.2

С. О. Печеник, Н. С. Лук'яненко, Г. Р. Акопян, Н. Р. Косцик, Н. В. Віштак

ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ В ОРГАНІЗМІ ДІТЕЙ В УМОВАХ ДІЇ РІЗНИХ ФАКТОРІВ ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ

Інститут спадкової патології АМН України, Львів

Екологічна ситуація в нашій державі характеризується комплексним забрудненням із наявністю територій з підвищеним рівнем радіації після чорнобильської катастрофи, а також зон із високими концентраціями хімічних факторів антропогенного походження. Все це створює реальну загрозу для здоров'я людей і, насамперед, дітей, які через свої анатомо-фізіологічні особливості є більш чутливими до дії ксенобіотиків [1].

Процес біотрансформації ксенобіотиків поділяється на три фази. У I фазі чужорідні для організму речовини активуються за допомогою цитохромів Р450 із приєднанням модифікуючих функціональних груп (–OH, –SH, $–NH_3$). У процесі II фази проміжні метаболіти з'єднуються з ендогенними лігандами, що сприяє їх виведенню з організму. У цій фазі задіяні N-ацетилтрансфераза, глутатіон-S-трансфераза, глюкуронозилтрансфераза, епоксидгідролаза та метилтрансфераза. У III фазі відбувається евакуація ксенобіотиків шляхом їх екскреції в жовч або кров за допомогою специфічних транспортних сполук — Р-глікопротеїнів [2].

Ефективність детоксикації ксенобіотиків в організмі залежить, таким чином, від функціональної повноцінності ферментних систем, що відповідають за їх біотрансформацію. Продукція цих ферментів кодується відповідними генами. Наявність у генотипі певних алелів може спричиняти зниження активності ферменту, що робить носіїв таких алелів більш чутливими до несприятливого екзогенного впливу [3; 4].

Іншою причиною зниження ферментативної активності може виявитися безпосередній вплив ксенобіотиків на ферментні системи, що відповідають за їх метаболізацію. Відомо, що самі токсичні компоненти можуть стати потужними індукторами чи інгібіторами цих ферментів і змінювати тим самим швидкість біотрансформації ендо- й екзогенних хімічних сполук [5]. У зв'язку з цим вивчення активності ферментів, що забезпечують детоксикацію ксенобіотиків, набуває першочергового значення в оцінці ризику для здоров'я дітей, які постійно проживають на забруднених територіях.

Важливу роль серед сполук, що беруть участь у II фазі, відіграє фермент глутатіон-S-трансфераза (GST). Детоксикація за допомогою глутатіону забезпечує резистентність клітин до дії вільних радикалів, перекисного окиснення ліпідів, алкілування білків і запобігає поломкам ДНК. Принципово важливою є присутність глутатіон-S-трансфераз в еритроцитах. Це відкриває можливість детоксикації екзогенних гідрофільних сполук уже на перших етапах їх проникнення в організм [6]. Недостатність GST може збільшувати ризик онкологічних захворювань, оскільки в цьому разі зростає чутливість до окремих хімічних канцерогенів [7].

На території Івано-Франківської області знаходяться два райони з високим рівнем забруднення довкілля — Галицький і Снятинський [8]. У першому інтенсивність забруднення зумовлена викидами в атмосферу Бурштинської електростанції. Щільність викидів становить 212,4 т на 1 км^2. У структурі викидів 59,3 % сірчистого ангідриду, 9,0 % — вуглеводнів без легких органічних сполук, 7,4 % — окислів азоту. Сланцева зола становить 96,8 % об'єму всіх твердих викидів. Снятинський район належить до зони радіаційного забруднення після чорнобильської катастрофи. Щільність забруднення території радіонуклідами становить за цезієм — 4,60 Кі/км^2, за стронцієм — 0,31 Кі/км^2. Для порівняння, у Верховинському районі тієї ж області щільність викидів становить 34 кг на 1 км^2,

тобто в 6000 разів менша, ніж у Галицькому районі. Забруднення радіонуклідами становить за цезієм — 1,3 Кі/км^2, за стронцієм — 0,8 Кі/км^2, що в чотири рази менше, ніж у Снятинському районі.

Мета роботи — встановити особливості розподілу алелів генів, які кодують глутатіон-S-трансферазу, визначити її біохімічну активність у дітей з несприятливих регіонів та порівняти з показниками дітей з незабрудненого регіону для можливого використання виявлених особливостей у системі прогнозування екопатологічних станів.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 67 дітей із хімічно забрудненого регіону (дослідна група 1, Галицький район) і 66 дітей з регіону з підвищеним радіаційним фоном (дослідна група 2, Снятинський район). Групу контролю утворили 39 дітей з незабрудненого Верховинського району. Всі діти були віком від 6 до 16 років. Кількість обстежених дівчаток була трохи більшою в дослідних групах. Усім дітям, крім клінічного огляду педіатром, гастроентерологом, нефрологом, неврологом, офтальмологом і стоматологом, проводили УЗД внутрішніх органів і щитоподібної залози.

Активність ферментів і розподіл алелів генів GSTM1 та GSTT1 визначали у 39 зразках крові дітей з хімічно забрудненого регіону, 36 зразках крові дітей з регіону з підвищеним радіаційним фоном і 36 зразках крові дітей з екологічно чистого регіону (ЕЧР).

Визначення активності GST проводили за методом W. H. Habig [9]. Розподіл алелів генів GSTM1 і GSTT1 визначали за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції [10].

Результати дослідження та їх обговорення

У групах дітей із забруднених регіонів відмічено високу частоту скарг, характерних для синдрому загальної інтоксикації; зокрема, на частий головний біль — у 51–57 %, зниження апетиту — у 50–56 % обстежених. У цих групах, на відміну від контрольної, відмічалися скарги на болі в нижніх кінцівках. Вірогідно частіше, ніж у контролі, реєстрували скарги на часті болі в животі.

Загальний стан усіх обстежених оцінено як задовільний. У дітей із забруднених регіонів вірогідно частіше реєструвалися блідість шкірних покривів, мікрополіаденіт, приглушені тони серця при аускультації, болючість при пальпації живота, позитивний симптом Пастернацького.

При ультразвуковому обстеженні дітей звертали увагу на стан щитоподібної залози та внутрішніх паренхіматозних органів. Оскільки контрольну групу утворили діти, що проживають в одному з гірських районів, частота ультразвукових ознак зоба 1–2-ї стадії у них виявилася підвищеною. Частота зоба 1–2-ї стадії у групі дітей з регіону з підвищеним радіаційним фоном виявилася вірогідно вищою, ніж у контролі. Не виявлено відмінностей між частотою цієї ознаки в групах дітей з хімічно забрудненого регіону та в контролі. У групі дітей зі Снятинського району (радіаційний характер забруднення) виявлено вищу, ніж у контролі, частоту ознак запального стану нирок.

Проаналізовано частоту захворювань, виявлених за допомогою анамнезу, клінічного й ультразвукового дослідження дітей, а також огляду, проведеного стоматологами. Відмічено підвищену частоту ураження нирок, щитоподібної залози та зубів у дітей, які постійно проживають в екологічно несприятливих регіонах (табл. 1).

Хоча в ЕЧР було виявлено високу частоту зоба 1–2-ї стадії серед обстежених дітей, частота цієї патології у дітей із забруднених регіонів виявилася вірогідно вищою від контрольної групи. Звертає на себе увагу висока частота патології нирок серед обстежених дітей зони радіаційного контролю. Вона вірогідно відрізнялась як від частоти в контролі, так і в групі з регіону з переважно хімічним типом забруднення.

Високу частоту хронічного тонзиліту (52–68 % обстежених дітей дослідних груп) можна розглядати як маркер імунологічної недостатності. Виснаженням механізмів імунологічного захисту можна пояснити також вірогідно вищу частоту захворюваності дітей із забруднених

Таблиця 1

Частота захворювань, виявлених у групах дітей, за даними анамнезу, клінічного й ультразвукового обстеження

Виявлені захворювання	Частота *q* виявлених захворювань у групах		
	Дослідна група 1 (Галицький р-н), n=67	Дослідна група 2 (Снятинський р-н), n=66	Контрольна група, n=39
Нефропатії	0,27	0,51**	0,23
Зоб 1–2-ї стадії	0,67**	0,74*	0,38
Часті ГРЗ	0,51**	0,65**	0,24
Гіпоплазія емалі зубів	0,21	0,54*	0,15
Хронічний тонзиліт	0,52*	0,68*	0,08
Патологія ЖВШ/ШКТ	0,24	0,35	0,20

Примітка. * — вірогідна різниця показника порівняно з контрольною групою; P<0,01; ** — вірогідна різниця показника порівняно з контрольною групою; P<0,05.

регіонів на гострі респіраторні інфекції.

За даними огляду стоматолога, більш як у половини дітей з дослідних груп реєструвались ознаки гіпоплазії емалі зубів (ГЕЗ), що може свідчити про порушення в них метаболізму кальцію.

Для виявлення факторів, що можуть сприяти маніфестації захворювань дітей, пов'язаних з інтоксикацією, в умовах тривалої дії генотоксичних факторів, нами проаналізовано активність ферменту глутатіонтрансферази, який відіграє суттєву роль у детоксикації ксенобіотиків. З'ясування ролі коливань активності цього ферменту в організмі дітей, які постійно проживають в умовах забрудненого довкілля, на нашу думку, дасть можливість ефективно прогнозувати розвиток екопатології.

Проведено аналіз особливостей розподілу алелів генів GSTM1 і GSTT1 у 38 дітей з регіону з переважно хімічним типом забруднення, 30 дітей із зони радіаційного контролю та у 29 дітей з ЕЧР. Визначали частоту алелів GSTM1 0/0 і GSTT1 0/0, при яких не виробляються функціонально повноцінні ферменти.

У 21 % дітей з Галицького району з переважно хімічним типом забруднення виявлено алель GSTT1 0/0, алель GSTM1 0/0 — майже у половини обстежених. Поєднання обох «нульових» алелів зареєстровано в 11 % випадків. У групі дітей з радіаційно контрольованого Снятинського району алель GSTT1 0/0 виявлено у третини дітей, GSTM1 0/0 — більш як у половини, а поєднання GSTM1 0/0 і GSTT1 0/0 — у 23 % обстежених. В ЕЧР (Верховинський район) частота реєстрації алелів GSTM1 0/0 і GSTT1 0/0 була однаковою — 31 % обстежених, а їх поєднання виявили у 10 % випадків. Не виявлено статистично вірогідних відмінностей між частотою реєстрації алелів GSTT1 0/0 і GSTM1 0/0 або їх поєднання в групах дітей, які проживали в ЕЧР і забрудненому регіоні.

Проаналізовано біохімічну активність ферменту глутатіонтрансферази залежно від особливостей генотипу. Для цього порівнювали активність GST у підгрупах дітей із забруднених регіонів, розподілених залежно від наявності «нульових» алелів GSTT1 0/0 і GSTM1 0/0 або їх поєднання (табл. 2). Виявлено такі закономірності. У контрольній групі активність ферменту в підгрупах дітей — носіїв «нульових алелів» — GSTT1 0/0, GSTM1 0/0 і поєднання GSTT1 0/0 і GSTM1 0/0 була вірогідно нижчою, ніж у підгрупах носіїв алелів GSTT1 AB, GSTM1 AB, GSTT1 AB і GSTM1 AB, адже саме ці алелі забезпечують продукцію функціонально повноцінного ферменту. У дослідних групах (як із переважно хімічним, так і радіаційним типом забруднення) цього не спостерігалося — не виявлено вірогідних відмінностей в активності ферменту залежно від особливостей генотипу (див. табл. 2).

У групі дітей, які постійно проживають в умовах інтенсивного забруднення повітря (Галицький район), активність GST вірогідно відрізнялась у бік зниження, порівняно з мешканцями Снятинського району з радіаційним типом забруднення. Найбільш виражену статистичну різницю активності ферменту відмічено в підгрупах носіїв алелів GSTT1 AB, GSTM1 AB та їх поєднання (див. табл. 2). На нашу думку, це може бути результатом виснаження біохімічних механізмів продукції GST в умовах масивного хімічного забруднення довкілля.

Не відмічено вірогідних відмінностей активності глутатіонтрансферази в підгрупах носіїв алелів GSTT1 0/0, GSTM1 0/0 та їх поєднання, що проживали в ЕЧР чи в умовах забруднення довкілля (див. табл. 2). Носії алелів GSTT1 AB, GSTM1 AB та їх поєднання з Галицького району мали вірогідно нижчу активність GST, ніж носії цих алелів із ЕЧР. Знижену активність ферменту порівняно з контролем відмічено також у підгрупах носіїв GSTM1 AB та поєднання GSTT1 AB і GSTM1 AB зі Снятинського району з переважно радіаційним типом забруднення. Підсумовуючи наведені дані, можна виділити спільну тенденцію. Діти з генетичними передумовами до виробления функціонально повноцінного ферменту демонстрували зниження його активності в умовах проживання на територіях з ознаками хімічного та радіаційного забруднення.

Біохімічна активність глутатіонтрансферази за середніми значеннями в дослідній групі 1 (хімічне забруднення) була вірогідно нижчою, ніж у групі контролю та групі 2 (радіаційне забруднення):

$M_1 \pm m_1$ = (0,65±0,04) ОД/мл, $M_K \pm m_K$ = (1,67±0,14) ОД/мл, $P<0,001$;

$M_1 \pm m_1$ = (0,65±0,04) ОД/мл, $M_2 \pm m_2$ = (1,33±0,15) ОД/мл, $P<0,001$.

Активність глутатіонтрансферази в сироватці крові дітей із зони радіаційного контролю не відрізнялася вірогідно від активності в контрольній групі:

$M_2 \pm m_2$ = (1,33±0,15) ОД/мл, $M_K \pm m_K$ = (1,67±0,14) ОД/мл, $P>0,05$ (рис. 1).

Активність GST у групах коливалась у широкому діапазоні значень — від 0,15 до 3,26 ОД/мл. Виділено підгрупи осіб, в яких активність ферменту була нижчою 1 ОД/мл, знаходилася в інтервалі від 1 до 2 ОД/мл і була вище 2 ОД/мл. У дослідній групі 1 (хімічне забруднення) 87 % обстежених дітей мали низький рівень активності GST — <1 ОД/мл. У дослідній групі 2 дітей з низьким рівнем активності було 48 %. У контролі низький рівень активності зареєстровано лише у 26 % дітей. У групі дітей з ЕЧР переважали особи з середнім і високим рівнем активності — по 37 %, усього — 74 %. У дослідній групі 1 осіб із висо-

Таблиця 2

Аналіз активності глутатіонтрансферази залежно від особливостей генотипу, ОД/мл, M±m

Групи дітей	GSTT1 0/0 генотип	GSTT1 AB генотип	Вірогідність різниці, P	GSTM1 0/0 генотип	GSTM1 AB генотип	Вірогідність різниці, P	GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0 генотип	GSTT1 AB + GSTM1 AB генотип	Вірогідність різниці, P
Дослідна група 1 (Галицький район)	0,66±0,10	0,65±0,04	>0,05	0,75±0,08	0,59±0,04	>0,05	0,80±0,23	0,60±0,04	>0,05
Дослідна група 2 (Снятинський район)	1,38±0,32	1,39±0,17	>0,05	1,46±0,23	1,30±0,21	>0,05	1,25±0,29	1,20±0,15	>0,05
P_{1-2}	>0,05	<0,01		<0,01	<0,01		>0,05	<0,01	
Контрольна група (Верховинський район)	0,94±0,10	1,85±0,18	<0,01	0,98±0,11	1,89±0,18	<0,01	0,94±0,22	2,18±0,16	<0,01
$P_{1-к}$	>0,05	<0,01		>0,05	<0,01		>0,05	<0,001	
$P_{2-к}$	>0,05	>0,05		>0,05	<0,05		>0,05	<0,001	

кою активністю GST не виявлено, а дітей із середнім рівнем активності було лише 13 %. У дослідній групі 2 також переважали діти з низькою активністю ферменту, осіб із високою активністю було лише 13 % (рис. 2). Слід відмітити, що за середніми значеннями активність GST у підгрупі <1 ОД/мл дослідної групи 1 була вірогідно нижчою від активності в однойменній підгрупі контрольної групи:

$M_1 \pm m_1$ = (0,57±0,03) ОД/мл,
$M_к \pm m_к$ = (0,80±0,06) ОД/мл,
P<0,01.

Відмічено також вірогідну різницю в підгрупах від 1 до 2 ОД/мл між групами з переважно хімічним забрудненням і контролем:

$M_1 \pm m_1$ = (1,16±0,08) ОД/мл,
$M_к \pm m_к$ = (1,44±0,06) ОД/мл,
P<0,05.

Загалом у групах із забруднених регіонів переважали особи зі зниженим рівнем активності глутатіонтрансферази, а осіб із високим рівнем або не було, або їх відсоток був утричі нижчим від контрольної групи.

Таким чином, зареєстровано виражене зниження активності глутатіонтрансферази в групі дітей з регіону з інтенсивним забрудненням повітря. Показники активності вірогідно відрізнялись як від даних контролю, так і від 2-ї групи (радіаційне забруднення). На нашу думку, це може бути зумовлене виснаженням механізмів адаптації в умовах довготривалого впливу ксенобіотиків на організм дітей, хоча не можна виключити пряму інгібуючу дію комплексу хімічних факторів — складових викидів електростанції. Хоча за середніми значеннями не виявлено вірогідних відмінностей активності GST між групами з радіаційним забрудненням і контролем, у дослідній групі переважали особи з низькою активністю ферменту.

На нашу думку, дослідження рівня активності GST — ферменту, що відіграє важливу роль у процесах детоксикації, в комп-

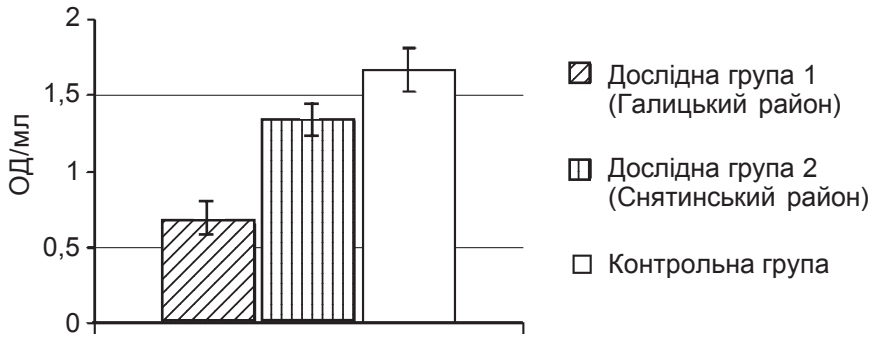


Рис. 1. Активність глутатіонтрансферази в групах дітей

Рис. 2. Розподіл підгруп із різною активністю GST у групах дітей

лексі з іншими інформативними маркерами можна використовувати для прогнозування виникнення захворювань у дітей, пов'язаних з екопатогенними впливами.

Висновки

1. У дітей із забруднених регіонів вірогідно частіше, ніж у контрольній групі, реєстрували ознаки ураження сечовидільної системи, зоба 1–2-ї стадії, гіпоплазії емалі зубів ($P<0,05$).

2. Біохімічна активність глутатіонтрансферази в підгрупах дітей із генетичними передумовами до нормальної продукції ферменту із забруднених регіонів була низькою та не відрізнялася від активності у носіїв алелів GSTT1 0/0, GSTM1 0/0 та їх поєднання. У контрольній групі активність GST у носіїв алелів GSTT1 AB, GSTM1 AB була вірогідно вищою, ніж у носіїв «нульових» алелів ($P<0,01$).

3. Відмічено зниження активності глутатіонтрансферази в групі дітей із регіону з інтенсивним забрудненням повітря. Показники активності були вірогідно нижчими як від показників контролю, так і від даних 2-ї групи ($P<0,001$). Хоча за середніми значеннями не виявлено вірогідних відмінностей активності GST між групами з радіаційним забрудненням і контролем, у дослідній групі переважали особи з низькою активністю ферменту.

4. Перспективи подальших досліджень пов'язані з пошуком нових маркерів екологічної дезадаптації, а також шляхів корекції екопатологічних станів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Трахтенберг И. М.* Приоритетные аспекты фундаментальных исследований в токсикологии // Тез. докл. I съезда токсикологов Украины. — К., 2001. — С. 5-6.

2. *Геном* человека и гены предрасположенности (Введение в предиктивную медицину) / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев. — СПб.: «Интермедика», 2000. — 272 с.

3. *The Role* of Genetic Polymorphisms in Environmental Health / N. Samir, I. Kelada, L. David et al. // Environ Health Perspect. — 2003. — N 111. — P. 1055-1064.

4. *Полиморфизм* в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / В. А. Спицын, С. В. Макаров, Г. В. Пай, Л. С. Бычковская // Вестник ВОГиС. — 2006. — Т. 10, № 1. — С. 97-105.

5. *Тутельян В. А.* Изучение метаболизма действия ксенобиотиков: значение для оценки безопасности жизни // Вестник АМН СССР. — 1984. — № 8. — С. 94-98.

6. *Hayes J. D., Strange R. C.* Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences // Pharmacology. — 2000. — N 61. — P. 154-166.

7. *Glutathione* S-Transferase Theta 1 Gene (GSTT1) null genotype is associated with an increased risk for acquired aplastic anemia in children / U. Dirksen, K. A. Moghadam, C. Mambetova et al. // Pediatric Research. — 2004. — N 55. — P. 466-471.

8. *Довкілля* Івано-Франківщини: Статистичний збірник / За ред. Л. О. Зброй. — 2004. — 133 с.

9. *Habig W. H., Pabst M. J., Jakoby W. B.* The first enzymatic step in mercapturic acid formation // J. Biol. Chem. — 1974. — Vol. 249. — P. 7130-7139.

10. *Multiplex* Polymerase Chain Reaction for the simultaneous analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler et al. // Analytical Biochemistry. — 1996. — N 236. —P. 184-186.

УДК 617.753.2-08

С. М. Єпішева

СУЧАСНІ МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРОГРЕСУЮЧОЇ КОРОТКОЗОРОСТІ ТА ЇХ ЕФЕКТИВНІСТЬ

Одеський державний медичний університет

Короткозорість нині — одна з головних причин сліпоти та інвалідності за зором, причому є тенденція до збільшення частоти цього захворювання. Тому лікування міопії — важлива проблема сучасної офтальмології. Через низьку ефективність консервативних методів останніми роками при прогресуючій короткозорості широко застосовують хірургічне лікування, спрямоване на зміцнення склери.

Експериментальне обгрунтування зміцнення склери при короткозорості зроблене М. М. Шевельовим (1930), а в клініці перші склерозміцнюючі операції були виконані J. Maebran (1954), B. J. Curtin (1960), А. П. Нестеровим і Н. Б. Лібенсоном (1967) [1]. Сьогодні розроблено чимало різних способів операцій та запропоновані різноманітні види пластичного матеріалу. Для склерозміцнення застосовують: широку фасцію стегна (автофасція), гомо- й алосклеру, силіконову гумку, тверду мозкову оболонку, гомогенізовані алохрящ й алосклеру, автохрящ, алоамніон, умбілікальну алотканину, плаценту, автокров із гідрокортизоном, компоненти крові, полімерні матеріали — пеногель, штучні тканини [1; 2].

За технікою виконання склеропластичні операції поділяють на кілька груп.

До першої групи операцій зараховують склеропластику зі зміцненням заднього полюса ока X- та Y-подібними трансплантатами, що створюють своєрідний бандаж поблизу місця виходу зорового нерва.

Н. О. Пучковська і співавтори [3] застосували X-подібний клаптик гомосклери з фіксацією його поблизу місця прикріплення нижнього косого м'яза. Автори відзначають стійку стабілізацію міопічного процесу у більшої частини з 192 оперованих хворих (204 ока). Стабілізація міопічного процесу протягом року після операції спостерігалась у 100 %, через 2 роки — у 96,6 %, через 3–4 роки — у 96 %, через 5 років — у 83,4 %, через 10 років — у 75 % хворих. Проте ці операції складні у виконанні, в післяопераційному періоді можуть спостерігатися такі ускладнення, як стискання вортикозних вен і зорового нерва, неповне прилягання трансплантата до склери [4]. Схожі результати відмічалися після проведення більш ніж 2000 операцій бандажуючої Y-подібної склеропластики [5].

Друга група операцій — такі, де використовують метод інтраламелярного й екваторіального накладання трансплантатів без заведення за задній відділ ока [6]. Однак відзначаються ускладнення, наприклад, розвиток трофічних виразок рогівки.

Сьогодні широко застосовують спрощений метод склерозміцнюючої операції клаптиками гомосклери, розташованими в чотирьох меридіанах, запропонований М. М. Пивоваровим і співавторами [7]. Слід відзначити не тільки його простоту та доступність, а й високу ефективність (за даними автора, 95 %). Існують модифікації цього методу. Так, А.-Г. Д. Алієв і співавтори запропонували робити бокові розтини трансплантатів, що забезпечує їх тісний контакт зі склерою, та дуплікатуру алогенного матеріалу в ділянці заднього полюса ока для уповільнення його резорбції [8].

Ще більш спрощені методики умбіліковазосклеропластики, але ефективність цих методів у віддалені терміни значно нижча — від 33 до 78 % [9].

До третьої групи належать операції зміцнення склери в ділянці жовтої плями. При одноклаптевому склеробандажі за Snyder — Thompson склеральний гомотрансплантат у вигляді смуги укладають на склеру між місцем прикріплення нижнього косого м'яза та зоровим нервом, фіксуючи його кінці швами до склери поблизу місця прикріплення верхнього та нижнього прямих м'язів. Віддалені результати свідчать про стабілізацію міопії в 93 % випадків [10]. Н. Н. Нурмамедов, Г. К. Атамередова для одноклаптевої склеропластики використовували трансплантат із твердої мозкової обо-

лонки з дублікатурою в місці проекції жовтої плями [11]. Ю. А. Чеглаков і співавтори наводять віддалені результати ксеносклеропластики заднього полюса ока за допомогою дископодібного імпланта з перикарда великої рогатої худоби. Через 4 роки стабілізувальний ефект дорівнював від 88,3 до 92,6 % залежно від ступеня міопії [12].

До четвертої групи склерозміцнюючих операцій належить метод ретросклеропломбажу, що останніми роками набув значного поширення. Вперше його запропонували М. С. Ремізов і А. І. Грязнов [13]. Через чотири розрізи кон'юнктиви та тенонової оболонки між прямими м'язами на відстані 7–8 мм від лімба під тенонову оболонку вводять загнуту голку зі шприцом, проводять її кінець до заднього полюса ока й вводять завись сухої й роздрібненої тканини алосклери або алохряща. За даними авторів, стабілізація міопії відбувалась у 95 % випадків.

Рамі Нтефе зміцнювала задній відділ ока зависсю плаценти [14], Е. С. Аветисов і співавтори — піногелем із полімерів [1], О. С. Новохатський і співавтори [15] — автокров'ю з гідрокортизоном. В. С. Бєляєв і співавтори розробили способи хондропластики та брефохондропластики, при яких ретробульбарно вводиться субстанція з реберного хряща донора чи фетальних хрящів [5]. Ці методи застосовують у дітей і підлітків при повільному прогресуванні короткозорості, їх ефективність у віддалені терміни, за даними авторів, становить від 50 до 100 %. Останніми роками для ретросклеропломбажу з високими результатами використовують клітинні препарати [16–18].

П'ята група склерозміцнювальних операцій — це комбіновані методи склеропластики, метою яких є не тільки припинення прогресування міопії, а й підвищення зорових функцій і зменшення ступеня рефракції. А. В. Свирін модифікував склеропластику за А. П. Нестеровим, додавши до неї реваскуляризацію й ослаблення зовнішнього та внутрішнього прямих м'язів [19]. В. Н. Голичев і співавтори запропонували спрощену склеропластику з реваскуляризацією та мікродіатермокоагуляцією [20].

Для зменшення рефракції ока В. І. Савіних [22] запропонував метод зміцнення склери з вкороченням осі ока рифленням і заднім пломбуванням. Прооперовано 85 хворих на високу міопію. Ступінь її зменшився, в середньому, на 8,25 дптр. У віддалені терміни спостереження (5 років) ослаблення рефракції зберігалося [21].

Склерозміцнюючі операції виконувалися в комбінації з інтерламелярною кільцюватою, тонельно-кільцюватою, фрагментарно-кільцюватою кератопластикою, а також з екстракцією ускладненої катаракти, при цьому у хворих одержані високі функціональні результати [5].

Слід зазначити, що майже всі склеропластичні операції при міопії орієнтовані на зміцнення заднього відділу ока, тимчасом як розтягнення склери може відбутися не тільки в задній, а й у передній її частині. Маючи це на увазі, С. М. Єпішева і Г. Ю. Венгер розробили новий спосіб склерозміцнювальної операції за допомогою лавсанових стрічок, які заводяться до заднього полюса ока, в комбінації з рифленням склери попереду екватора [22]. Автори одержали позитивний лікувальний ефект у 97 % хворих на прогресуючу міопію, причому досягалася не тільки стабілізація короткозорості, а й зменшення сили рефракції на 1,0–3,0 дптр.

Вітчизняні вчені Н. М. Сергієнко і Ю. М. Кондратенко розробили принципово новий метод хірургічного лікування прогресуючої короткозорості: після склеропластики проводили мікрогіпотензивне втручання — трабекулотомію. Запропоновано також поєднувати ретросклеропломбаж з ультразвуковою стимуляцією фільтрувальної зони кута передньої камери. Стабілізація була досягнута в 98,3 % хворих у терміни спостереження більше 3 років [23].

Останніми роками для покращання результатів склеропластики застосовують різні способи обробки трансплантатів та експлантів: плазмову обробку [24], обробку інгібітором трипсину [25], а також віскопротектори під час склеропластики [26]. Створено нові синтетичні трансплантати: Н. О. Пучковською і співавторами розроблений синтетичний біоінертний матеріал із поліефірних ниток — Тексплант [27], який Н. М. Бушуєва застосовувала для склерозміцнювальних операцій у вигляді чотирьох смужок завдовжки 10 мм, або Х-подібного чи одноклаптевого кругового трансплантатів. У жодного хворого не спостерігали тканинної несумісності, алергічної реакції чи відторгнення трансплантата. При термінах спостереження 1–2 роки стабілізація процесу відзначалась у 100 %, 5–6 років — у 96,2 %, 7–10 років — у 84 % хворих [4]. Запропонований трансплантат із ниток мерсилену, а також комбінований трансплантат із мерсилену й колагену. Він ефективно закріплює склеру завдяки проростанню за синтетичним каркасом сполучної тканини, що активно формується під дією продуктів розпаду колагену, а також покращує гемодинаміку й трофіку у тканинах ока [28].

Сьогодні накопичено чималий досвід хірургічного лікування короткозорості, проаналізовано результати великої кількості склерозміцнювальних операцій, що дозволило створити патогенетично обгрунтовані технології лікування хворих на короткозорість. Е. С. Аветисов, Є. П. Тарутта, аналізуючи результати більше 2000 склеропластичних операцій і понад 3500 склерозміцнювальних ін'єкцій, дійшли висновку щодо їх високої ефективності [28]. Вивчення при-

чин незадовільних результатів дозволило обгрунтувати доцільність і терміни проведення повторних хірургічних втручань, тобто розробити систему склерозміцнювального лікування, що складається з різних комбінацій повторних склерозміцнювальних втручань.

Є. П. Тарутта і співавтори [29] провели оцінку віддаленого впливу комплексу лазерних і повторних хірургічних склерозміцнювальних втручань на прогресування міопії й розвиток її ускладнень у дітей і підлітків. Встановлено, що повторні склерозміцнювальні втручання зменшили середню швидкість прогресування міопії вчетверо порівняно з контрольною групою.

Г. Ю. Венгер і С. М. Єпішева довели, що при терміні спостереження 3–5 років склерозміцнювальні операції привели до стабілізації міопічного процесу у 88 % хворих, тимчасом як консервативне лікування — лише у 42 % [30].

Відзначаючи великий позитивний вплив на перебіг міопічного процесу наведених вище операцій, слід, однак, зазначити, що склеропластика може призвести до різноманітних ускладнень, особливо в післяопераційному періоді. Це можуть бути: реакція тканинної несумісності, підтверджена імунологічними дослідженнями; стискання вортикозних вен і зорового нерва з його подальшою атрофією; відторгнення трансплантата; відшарування сітківки; алергійний набряк кон'юнктиви; неповне прилягання трансплантата до склери; іридоцикліт, ендофтальміт; геморагічний увеїт; теноніт; косоокість; диплопія; крововиливи поблизу диска зорового нерва в макулярній і парамакулярній зонах [3; 4], що потребує подальшого вдосконалення хірургічних технологій.

Аналіз літератури свідчить, що склерозміцнювальні операції — найбільш поширений, ефективний і патогенетично обгрунтований засіб лікування прогресуючої короткозорості. Перспективним є широке впровадження штучних матеріалів для склеропластики, які не спричинюють імуноалергічних реакцій, добре стерилізуються, виключають можливість ураження інфекційними хворобами. Залишається актуальною розробка нових ефективних, безпечних і простих засобів оперативного лікування прогресуючої короткозорості та визначення показань для їх застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аветисов Э. С.* Близорукость. — М.: Медицина, 1999. — 239 с.

2. *Хирургическая* профилактика прогрессирующей близорукости и ее коррекция / В. С. Беляев, В. В. Кравчинина, В. И. Барашков и др. — М., 1992. — 153 с.

3. *Эффективность* хирургического лечения прогрессирующей миопии у детей и подростков / Н. А. Пучковская, А. С. Сенякина, Г. Г. Меликов, Н. Н. Бушуева // Офтальмол. журнал. — 1984. — № 8. — С. 449-453.

4. *Бушуева Н. Н.* О показаниях и эффективности методов хирургического лечения прогрессирующей близорукости // Там же. — 1998. — № 1. — С. 1-8.

5. *Беляев В. С., Душин Н. В.* Отдаленные результаты хирургической профилактики и коррекции прогрессирующей близорукости // Вестн. офтальмологии. — 2001. — № 6. — С. 3-7.

6. *Ерошевский Т. И., Панфилов Н. И.* Интраламеллярная склеропластика — новый метод в лечении прогрессирующей близорукости // Вестн. офтальмологии. — 1971. — № 4. — С. 41-44.

7. *Пивоваров Н. Н., Приставко Э. Ф., Ширшиков Ю. К.* Простой метод хирургической профилактики прогрессирования близорукости // Материалы 1 Всесоюзной конференции по вопросам детской офтальмологии. — М.,1976. — Т. 1. — С. 141-146.

8. *Алиев А.-Г. Д., Шамхалова Э. Ш., Исмаилов М. И.* Возможности оптимизации хирургической профилактики прогрессирования близорукости // Вестн. офтальмологии. — 1999. — № 3. — С. 8-10.

9. *Шкромида М. И., Сенюк И. Н., Стовбенко Б. С.* Сравнительная оценка результатов склеропластических операций с использованием пупочного канатика и гемостатической губки при прогрессирующей близорукости // Офтальмол. журнал. — 1994. — № 5. — С. 291-293.

10. *Захаров В. Д., Кагермазова Н. Х.* Профилактика прогрессирования близорукости методом склеропластики // Там же. — 1979. — № 7. — С. 485-488.

11. *Нурмамедов Н. Н., Атамередова Т. К.* Метод хирургического лечения высокой прогрессирующей близорукости // Вестн. офтальмологии. — 1981. — № 3. — С. 24-26.

12. *Отдаленные* результаты ксеносклеропластики заднего полюса глаза при лечении пациентов с прогрессирующей миопией / Е. А. Чеглаков, И. Э. Иошин, Ю. В. Чеглаков и др. // Там же. — 2006. — № 6. — С. 18-21.

13. *Ремизов М. С., Грязнов А. И.* Способ хирургического лечения прогрессирующей близорукости // Там же. — 1981. — № 3. — С. 26-29.

14. *Рами Нтефе.* Применение ретросклеропломбажа взвесью плаценты при близорукости и дегенеративных заболеваниях сетчатки и некоторые стороны механизма его действия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08. — Одесса, 1991. — 17 с.

15. *Результаты* клинических испытаний нового метода профилактики прогрессирования миопии / А. С. Новохатский, В. И. Сердюченко, В. А. Новак, Р. В. Куйв // Офтальмол. журнал. — 1992. — № 4. — С. 206-209.

16. *Эффективность* применения малых доз клеток кордовой крови (ГЕМОКОРД) при некоторых заболеваниях органа зрения / А. М. Солдатова, В. Н. Косаковская, Н. В. Кресюн и др. // X з'їзд офтальмологів України: Тези доповідей. 28-30 травня 2002 року. — Одесса: Астропринт, 2002. — С. 227-228.

17. *Демин Ю. А.* Клеточная терапия в офтальмологии // Междунар. мед. журнал. — 2000. — № 3. — С. 53-55.

18. *Патент* № 58893А Україна, МПК A61F9/00,F61K35/16 Спосіб лікування ускладненої міопії / П. А. Бездетко, А. О. Цуцаєва, А. Ю. Савельєва, О. В. Кудокоцева. Публ. 15.08.03. Бюл. № 8. — С. 4.40.

19. *Свирин А. В.* Модификация операции склеропластики при высокой прогрессирующей близорукости // Тезисы докладов V Всесоюз. съезда офтальмологов. — М., 1979. — Т. 1. — С. 152-153.

20. *Голычев В. Н., Морозова И. В.* О сочетании склеропластики с интрасклеральной реваскуляризацией при миопической болезни // Офтальмол. журнал. — 1989. — № 3. — С. 160-162.

21. *Савиних В. И.* Комбинированная склеропластическая реконструкция

глаз с высокой близорукостью // Там же. — 1980. — № 8. — С. 480-483.

22. *Єпішева С. М., Венгер Г. Ю.* Новий спосіб склерозміцнюючої операції при прогресуючій короткозорості // Одес. мед. журнал. — 1998. — № 4. — С. 23-25.

23. *Кондратенко Ю. Н.* Лечение и профилактика прогрессирующей близорукости на основании гипотезы рефрактогенеза человеческого глаза: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08. — К., 1990. — 209 с.

24. *Склеропластика* с использованием плазменно-модифицированных гомосклеральных трансплантатов в эксперименте (морфологическое исследование) / Л. Д. Андреева, Е. П. Тарутта, Е. Н. Иомдина и др. // Вестн. офтальмологии. — 2000. — № 5. — С. 43-44.

25. *Абу-Арифе Шариф, Бушуева Н. Н., Думброва Н. Э.* Эффективность хирургического лечения прогрессирующей миопии у больных с использованием синтетического биоинертного экспланта с ингибитором трипсина (экспериментально-клинические исследования) // Укр. мед. альманах.— 2002. — Т. 5, № 3. — С. 7-10.

26. *Гусев Ю. А., Трубилин В. Н., Филатова Г. П.* Вискосклеропластика — новая хирургическая техника лечения прогрессирующей миопии // Глаз. — 2003. — № 4. — С. 12-14.

27. *Бушуева Н. Н.* Эксплантат для укрепления склеры при хирургическом лечении прогрессирующей близорукости // Офтальмол. журнал. — 1992. — № 2. — С. 70-73.

28. *Аветисов Э. С., Тарутта Е. П.* Патогенетически обоснованное лечение и профилактика прогрессирующей миопии и ее осложнений // Рус. офтальм. журнал. — 2000. — № 1. — С. 8-12.

29. *Тарутта Е. П., Иомдина Е. Н., Ахмеджанова Е. В.* Прогрессирующая миопия у детей: лечить или не лечить // Вестн. офтальмологии. — 2005. — № 2. — С. 5-8.

30. *Венгер Г. Е., Епишева С. Н.* Сравнительный анализ эффективности хирургического и консервативного лечения прогрессирующей близорукости в зависимости от возраста пациента // Тези III науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідизуючою очною патологією», 4–6 жовтня 2006 г. — Євпаторія, 2006. — С. 65-66.

Передплачуйте і читайте

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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

Ціна передплати на півріччя (три номери):

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

Передплатні індекси:

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

УДК 616-007.274-089:612-092.9

ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ СТЕНКИ ТОНКОЙ КИШКИ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ

В. Е. Вансович, В. А. Ульянов

В работе в экспериментальных условиях исследована динамика востановления стенки тонкой кишки после нанесения операционной травмы. Установлено, что морфологические изменения стенки травмированной кишки могут быть сопоставлены с периодами формирования спайки как соединительнотканного образования. Установлено, что десерозирование стенки кишечника приводит к морфофункциональным нарушениям во всех ее слоях.

Ключевые слова: спаечная болезнь, стенка кишечника.

УДК 616.98:578.828ВІЛ:616-091(477.74)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ АУТОПСИЙ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ В ОДЕССЕ И ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ ПО ДАННЫМ ОДЕССКОГО ОБЛАСТНОГО ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОГО БЮРО

М. В. Литвиненко

Проанализирована медицинская документация на 80 умерших с диагнозом ВИЧ-инфекция, с использованием качественных и количественных характеристик. Установлено, что число ВИЧ-инфицированных в Одесской области увеличивается со временем, отображая угрожающую эпидемиологическую ситуацию в регионе, а также непосредственные утраты населения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, наркомания, статистика.

УДК 616.36-002-099:611.36

МОРФОЛОГИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА МОДЕЛИ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОГО ДИАБЕТА И ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Т. П. Гарник, А. С. Ступина, И. В. Белоусова

В эксперименте на крысах при моделировании дексаметазонового диабета в сочетании с токсическим гепатитом проведены морфологические и гистохимические исследования тканей печени, поджелудочной железы, почек.

Применение лекарственных растений на экспериментальных животных способствует ослаблению токсического действия ксенобиотика и предотвращает развитие дистрофических и деструктивных процессов, способствует восстановлению поврежденной морфологической структуры тканей внутренних органов.

Ключевые слова: сахарный диабет, гепатит, фитосредства, морфология.

УДК 582.282.23.045

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ *МЕЗО*-ФЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАПИРРОЛОВ С ЭУКАРИОТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ

М. Ю. Русакова, Т. О. Филиппова, Б. Н. Галкин, В. А. Иваница, З. И. Жилина, Ю. В. Ишков, С. В. Водзинский

В работе впервые был определен уровень фотосенсибилизирующей активности *мезо*-фенилпроизводных хлорина и порфирина, а также их оловянных комплексов, в культурах *Candida albicans* и аденокарциномы Эрлиха. Проведено сравнение соответствующих клеточных реакций, а также интенсивности накопления исследуемых соединений.

Ключевые слова: фотосенсибилизатор, дрожжи, аденокарцинома Эрлиха, фотосенсибилизирующая активность, накопление.

УДК 615.033.07

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕД И ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА В ОРГАНИЗМЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Н. Л. Карпинчик, О. В. Жук

Осуществлена разработка методов извлечения *in vitro* и *in vivo* ^{14}C-2-(β-диэтиламино)-этилмеркапто-5-изопропил-3,4-дигидропиримидино-6-он-4 гидрохлорида (I) и ^{14}C-5-изопропил-2-тиобарбитуровой кислоты (II). На основании метрологических характеристик процесса экстракции были определены оптимальные условия (pH и соотношение биопробы и органического растворителя) извлечения изучаемых соединений. Радиохроматографический и масс-спектрометрический анализ показал, что метаболитами соединения ^{14}C-I являются тиобарбитуровая кислота и продукт ее биотрансформации — 5-изопропилбарбитуровая кислота.

Ключевые слова: тиобарбитуровая кислота, ее производные.

УДК 616.36-002-099-097-091

ИММУНОМОРФОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ИММУНОГЕНЕЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

О. В. Сивоконюк

Проведено иммуногистохимическое исследование основных клонов иммунных клеток, располагающихся в центральных (тимус) и периферических (селезенка и мезентериальные лимфатические узлы) органах иммуногенеза у крыс в условиях острого химического повреждения печени четыреххлористым углеродом (CCl_4). Показано, что токсическое поражение печени приводит к дисбалансу основных звеньев иммунитета. Это сопровождается активизацией макрофагального и гуморального звеньев в виде увеличения количества макрофагов и плазматических клеток в различных функциональных зонах иммунных органов. Выраженные изменения со стороны Т-клеточной популяции проявляются относительным обеднением Т-зоны и уменьшением хелперно-супрессорного индекса.

Ключевые слова: иммуноморфология, токсический гепатит.

УДК 615.214:616.45-001.1/.3

СОСТОЯНИЕ АНТИВИРУСНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА СОВРЕМЕННЫМИ АНКСИОЛИТИКАМИ БЕНЗДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА

О. В. Кучеренко, Я. В. Рожковский

Изучено сравнительное профилактическое воздействие гидазепама и циназепама на изменение интегральных показателей антивирусной резистентности организма в условиях хронического стресса. Оба препарата не нарушают природной стимуляции факторов антивирусной защиты на начальных этапах и в стадии резистентности стресса; в стадии истощения они уменьшают негативное действие стресса на интенсивность вирусиндуцированного интерферонообразования, сохраняют цитопатогенную активность К-клеток крови при инфицировании вирусом гриппа А в послестрессовом периоде, снижая тем самым летальность от вирусной инфекции; но более целесообразно при хроническом стрессе применение гидазепама из-за его более выраженных иммунопротективных свойств.

Ключевые слова: хронический стресс, антивирусная резистентность, гидазепам, циназепам.

УДК 616.24-002:616.151

ВЛИЯНИЕ ЭНАПА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГКИХ И МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОМ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ

Т. И. Тюпка, А. И. Березнякова

Проведен микроскопический анализ легочной ткани и миокарда крыс с экспериментальным гемодинамическим отеком легких, а также при условии профилактического введения энапа. Установлено, что внутривенное введение энапа за 20 мин до моделирования отека легких уменьшает количество отечно-геморрагического транссудата в альвеолах, а также признаки ишемического повреждения миокарда, что способствует нормализации морфофункционального состояния легких и сердца.

Ключевые слова: морфология, гемодинамический отек легких, энап.

UDC 616.98:578.828ВІЛ:616-091(477.74)

COMPARATIVE ANALYSIS OF STATISTICAL AUTOPSYS OF HIV-INFECTED IN ODESSA AND ODESSA REGION ACCORDING TO THE ODESSA REGIONAL PATHOLOGICAL ANATOMICAL BUREAU

M. V. Lytvynenko

A medical document is analysed on 80 dead persons with the diagnosis of HIV-infection, with the use of qualitative and quantitative features. It is established that number of HIV-infected in Odessa region increased in course of time, representing a threatening epidemiological situation in the region, and direct losses of population as well.

Key words: HIV-infection, drug addiction, statistics.

UDC 582.282.23.045

THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF TETRAPYRROLE PHENYLDERIVATIVE INTERACTION WITH EUKARYOTIC CELLS

M. Yu. Rusakova, T. O. Philipova, B. N. Galkin, V. O. Ivanitsa, Z. I. Zhilina, Yu. V. Ishkov, S. V. Vodzinskiy

Photosensitizing activity level of chlorine and porphyrin *meso*-phenylderivatives and their tin complexes in *Candida albicans* and Ehrlich adenocarcinoma cultures was determined in this work for the first time. The comparison of appropriate cell reactions and also accumulation intensity of researched compounds are carried out.

Key words: photosensitizer, yeast, Ehrlich adenocarcinoma, photosensitizing activity, accumulation.

UDC 616.36-002-099-097-091

IMMUNOMORPHOLOGY OF THE ORGANS OF THE CENTRAL AND PERIPHERAL IMMUNOGENESIS DURING EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

O. V. Sivokonyuk

Immunohistochemical research of basic clones of immune cells, that are situated in the central (thymus) and peripheral organs (spleen, mesenterial lymph nodes) of the immune system in the rats was conducted during experimental acute toxic hepatitis induced by carbon tetrachloride. It was shown that toxic liver's affection leads to disbalance of basic components of immunity. This makes more active macrophagial and humoral components of immune system, which is manifested in increasing of amount of macrophages and plasmatic cells in different functional zones of immune organs. Expressed changes of T-cellular population are characterized by relative impoverishment of T-zone and decreasing of helper-suppressor index.

Key words: immunomorphology, toxic hepatitis.

UDC 616.24-002:616.151

INFLUENCE OF ENAP ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PULMONARY TISSUE AND MYOCARDIUM AT EXPERIMENTAL HEMODYNAMIC EDEMA OF LUNGS

T. I. Tyupka, A. I. Bereznyakova

The microscopic analysis of the lung tissue and myocardium of the rats with experimental hemodynamic edema of lungs, as well as under condition of preventive introduction of enap have been carried out. At was established that intravenous introduction of enap 20 min before modeling lungs edema reduces quantity of a hydropic-hemorrhagic transudate in alveolus as well as myocardium ischemic damage features that promotes normalization of morphofunctional state of the lungs and heart.

Key words: morphology, hemodynamic edema of lungs, enap.

UDC 616-007.274-089:612-092.9

DYNAMICS OF THE REPARATION OF INTESTINE WALL AFTER THE EXPERIMENTAL PERITONEAL COMMISSURES

V. Ye. Vansovitch, V. O. Ulyanov

It was investigated the dynamics of reparation of the intestine wall after causing on operative trauma in experimental terms. It is set that the morphological changes of wall of the injured intestine can be compared with the stages of commissures forming, as connective tissue formation. It was established that the operative trauma of serous tunic of the intestine wall is the result of the structural changes of all layers of its wall.

Key words: peritoneal commissures, intestine wall.

UDC 616.36-002-099:611.36

MORPHOLOGY OF INTERNAL ORGANS AT THE ACTION OF PHYTOPREPARATIONS ON THE MODEL OF DEXAMETHASONE DIABETES AND TOXIC HEPATITIS

T. P. Garnik, O. S. Stupina, I. V. Byelousova

Morphological and histochemical exams of the liver, pancreas and kidneys tissues were conducted in the experiment on rats when modeling dexamethasone diabetes in combination with toxic hepatitis.

Application of phytopreparations on experimental animals assists weakening of the xenobiotic's toxic action and prevents the development of dystrophic and destructive processes, contributes to the renewal of the damaged morphological structure of internal organs' tissues.

Key words: diabetes mellitus, hepatitis, phytopreparations, morphology.

UDC 615.033.07

DEVELOPMENT OF METHODS OF THIOBARBITURIC ACIDS EXTRACTION FROM BIOLOGICAL MEDIUMS AND ITS METABOLISM IN AN ORGANISM OF EXPERIMENTAL ANIMALS

N. L. Karpinchik, O. V. Zhuk

Development of methods of extraction *in vitro* and *in vivo* ^{14}C-2-(β-diethyloamino)- ethylmercapto-5-izopropyl-3,4-dihydropyrimidine-6-on-4-hydrochloride (I) and ^{14}C-5-izopropyl-2-thiobarbituric acids (II) is carried out. On the basis of metrological characteristics of the extraction process optimum conditions (pH and a ratio of bioassay and organic solvent) substance extraction have been studied. The radiochromatografic and mass-spectrometer analysis has shown that metabolites of ^{14}C-I are thiobarbituric acids and product of its biotransformation — 5-izopropylbarbituric acids.

Key words: thiobarbituric acid, its derivatives.

UDC 615.214:616.45-001.1/.3

THE CONDITION OF ANTIVIRAL RESISTANCE OF ORGANISM UNDER THE CONDITION OF CORRECTION OF CHRONIC STRESS SYNDROME WITH MODERN BENZODIAZEPINE ANXYOLYTICS

O. V. Kutcherenko, Ya. V. Rozhkovsky

It was studied different prophylactic action of Hydazepam and Cynazepam on changes in integral signs of antiviral resistance of an organism by the condition of the chronic stress syndrome. It was established that the both drugs didn't destroy natural stimulation of antiviral defense at the beginning and at the resistance stage of stress. In the end stage of stress these drugs led to decreasing of its negative influence on the intensity of viral inducted interferon genesis, reserved the cytopathogenic activity of K-cells of blood by the condition of grippe A infection in poststress period and decreasing mortality from this viral infection.

Key words: chronic stress, antiviral resistance, Hydazepam, Cynazepam.

УДК 615.322+07:577.1]-092.9

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ДОННИКА НА СОДЕРЖАНИЕ ВОДО- И ЖИРОРАСТВОРИМЫХ АНТИОКСИДАНТОВ И АКТИВНОСТЬ КАТАЛАЗЫ У КРОЛИКОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Г. С. Фесюнова, С. Г. Коломийчук

Установлено, что введение экстракта донника способствует повышению уровня водо- и жирорастворимых антиоксидантов в крови и активности каталазы в крови и печени как старых, так и молодых кроликов.

Полученные результаты экспериментальных исследований являются обоснованием клинической апробации экстракта донника в качестве средства, способного нормализовать антиоксидантный статус организма, в особенности у лиц преклонного возраста.

Ключевые слова: экстракт донника, антиоксиданты, активность каталазы.

УДК 616.441-002:097-07+618.17

РОЛЬ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА В НАПРАВЛЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

О. А. Гончарова

У женщин с аутоиммунным тиреоидитом репродуктивного и постменопаузального возраста исследованы уровни про- и антивоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-4), иммунофенотип лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD21+) и антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Установлены проявления Th-1 и Th-2 звеньев иммунного ответа с различной степенью выраженности в рассмотренных возрастных группах.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, направленность иммунного ответа, возрастной аспект.

УДК 615.451.16:582.739:612.391.4:612.051.348:612.461.23

ГИДРОФИЛЬНЫЙ ЭКСТРАКТ СОИ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА НА МОДЕЛИ ПИЩЕВОЙ ДЕПРИВАЦИИ

О. М. Шаталова, Л. Н. Малоштан

Экспериментально доказано, что гидрофильный экстракт сои в условиях пищевой депривации способствует уменьшению дефицита массы тела крыс, увеличивает количество общего белка в ткани скелетных мышц, печени, сердца, положительно влияет на функциональную деятельность почек и нормализует азотистый баланс. Полученные результаты свидетельствуют, что гидрофильный экстракт листьев сои проявляет анаболическую активность на модели пищевой депривации и превышает по эффективности референт-препарат — калия оротат.

Ключевые слова: соя, анаболическая активность, пищевая депривация, общий белок, мочевина.

УДК 616.12-008.331.1:(611.13+616.12.007.61)

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТОЛЩИНЫ ИНТИМЫ-МЕДИИ СОННЫХ И БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ С ТОЛЩИНОЙ СТЕНОК ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е. В. Дановская, С. В. Бояршин, Н. И. Яблучанский, Е. В. Игнаткина

В стационарных условиях обследовано 55 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I–II. Сонография и эхокардиография были выполнены аппаратом ESAOTE TECHNOS MP BIOMEDICA. Установлены изменения толщины левого желудочка, ТИМ сонных и бедренных артерий при АГ. Найдена корреляция между ТИМ сонных и бедренных артерий с толщиной левого желудочка. Сделан вывод, что в контроле за течением АГ необходимо проводить комплексную оценку состояния сонных и бедренных артерий, не останавливаясь на отдельных показателях, а также учитывая степень их корреляционных связей с показателями сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, толщина интимы-медии сонных и бедренных артерий, гипертрофия миокарда левого желудочка.

УДК 612.12-007-053.1:611-018.74:616-053.3

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 КАК МАРКЕРА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

И. Ю. Авраменко

Дисфункция эндотелия — это нарушение равновесия между факторами, которые поддерживают гомеостаз сосудистой стенки и регулируют функцию эндотелия. Установлено, что эндотелин-1 является маркером дисфункции эндотелия и сердечной недостаточности. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови новорожденных с врожденными пороками сердца ниже, чем в контрольной группе. В возрасте двух месяцев концентрация эндотелина-1 у детей с врожденными пороками сердца, что сопровождаются легочной гипертензией, существенно выше, чем в контрольной группе. При врожденных пороках сердца и обедненном легочном кровотоке уровень эндотелина-1 в сыворотке крови ниже, чем у здоровых младенцев.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, врожденные пороки сердца, эндотелин-1.

УДК 618.19-006.55:577.212.3

АНАЛИЗ ИЗМЕНЧИВОСТИ ПРОМОТОРНЫХ УЧАСТКОВ ГЕНОВ *ERα, ERβ, PR, CX26* У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. П. Доменюк, К. В. Литовкин, В. В. Бубнов, Т. Г. Вербицкая, С. В. Бондар

Изучена вероятность ассоциации полиморфизма промоторных участков генов *ERα (A, B, C), ERβ, PR (A, B), Cx26* с риском возникновения рака молочной железы. По исследованным локусам *ERαB, ERαC, PRA, PRB, Cx26* не выявлены различия в нуклеотидных последовательностях. В промоторе гена *ERαA* детектирована однонуклеотидная мутация. В промоторном участке гена *ERβ* обнаружена инсерция после позиции 715, гомозиготное состояние которой выявлено у 67 % генотипов с исследуемой онкопатологией, а гетерозиготное состояние — у 83 % пациентов. Учитывая высокую частоту данного типа мутации в опухолевых образцах, можно считать ее потенциальным маркером рака молочной железы.

Ключевые слова: промоторный полиморфизм, SNP, секвенирование, рак молочной железы.

УДК 616.24-002.5-07:616.154.379

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНСУЛИНА И С-ПЕПТИДА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ДОКЛИНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ГЛИКЕМИИ

Е. Г. Андреева

Изучено влияние применения инсулина (фармацевтическое название «Хумодар Р») на динамику концентрации инсулина и С-пептида в крови во время проведения орального теста толерантности к глюкозе у 27 больных туберкулезом легких с доклиническими нарушениями гликемии. Установлено положительное влияние включения инсулина в комплексную противотуберкулезную терапию на показатели, характеризующие функциональное состояние инсулярного аппарата у этих больных.

Ключевые слова: доклинические нарушения гликемии, инсулин, туберкулез.

УДК 618.3-06:618.15

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В. Н. Запорожан, В. И. Линников

Проанализировано влияние гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на развитие и течение преэклампсии. Обследовано 167 женщин с преэклампсией в анамнезе при предыдущих беременностях (98 ретроспективно и 69 проспективно) на мутацию фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) — генетической формы ГГЦ. Мутация MTHFR в ретроспективной группе обнаружена у 44 (44,8 %) женщин, из них у 34 (77,3 %) выявлена ГГЦ. В проспективной группе из 69 женщин у 28 (40,6 %) определялись повышенная концентрация гомоцистеина и высокие уровни молекулярных маркеров тромбофилии — ТАТ, F1+2, D-димера. Проведение патогенетической терапии ГГЦ и тромбофилии фолиевой кислотой, витаминами группы В и клексаном с фертильного цикла и первого триместра беременности позволило предупредить развитие тромботических осложнений и преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, метилентетрагидрофолатредуктаза, гипергомоцистеинемия, фолиевая кислота, клексан.

UDC 616.441-002:097-07+618.17

AGING FACTOR ROLE IN THE DIRECTION OF IMMUNE RESPONSE IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

O. A. Goncharova

In reproductive and menopausal age women with autoimmune thyroiditis cytokines IL-1β and IL-4; lymphocytes immunophenotype (CD3, CD4, CD8, CD16 и CD21) and antithyroid antibody were studied. It was revealed manifestations of Th1 and Th2 links of immune response with different extent of manifestation in examined aging groups.

Key words: autoimmune thyrodititis, the direction of immune response, aging aspect.

UDC 615.322+07:577.1]-092.9

INFLUENCE OF COMMON MELILOT EXTRACT ON THE CONTENTS OF AQUAOUS- AND FAT-SOLUBLE ANTIOXIDANTS AND CATALASE ACTIVITY IN RABBITS OF DIFFERENT AGE

G. S. Fesyunova, S. G. Kolomiytchuk

It is established that introduction of Medilot extract promotes increase in aqueous- and fat-soluble antioxidants level in blood and also catalase activity in blood and liver both in old and young rabbits.

The received results of experimental studies are substantiation of clinical approbation of common melilot extract as means capable to normalize the antioxidant status of the organism, in particular, in persons of old age.

Key words: common melilot, antioxidants, catalase activity.

UDC 616.12-008.331.1:(611.13+616.12.007.61)

THE RELATIONSHIP OF INTIMA-MEDIA THICKNESS OF CAROTID AND FEMORAL ARTERIES WITH THE THICKNESS OF POSTERIOR WALL OF LEFT VENTRICLE, INTERVENTRICULAR SEPTUM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Ye. V. Danovska, S. V. Boyarshin, M. I. Yabluchansky, O. V. Ignatkina

55 patients with arterial hypertension (AH) of I–II stages were examined during their medical treatment. Sonographygraphy and echocardiography was performed using ESAOTE TECHNOS MP BIOMEDICA scanner. Changes in left ventricular thickneses, intima-media thickness (IMT) of carotid and femoral arteries in patients with AH were found. Correlation between IMT of carotid and femoral arteries with echocardiographic findings was also found. The conclusion was made about necessity of complex estimation of carotid and femoral arteries condition, taking into account correlation extent between arteries condition and echocardiographic indices, without paying attention at some indices.

Key words: arterial hypertension, intima-media thickness of carotid and femoral arteries, left ventricular hypertrophy.

UDC 615.451.16:582.739:612.391.4:612.051.348:612.461.23

HYDROPHILIC SOY-BEAN EXTRACT IN PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF PROTEIN METABOLISM DEFECTS ON FOOD DEPRIVATION MODEL

O. M. Shatalova, L. M. Maloshtan

Experimentally it was proved that hydrophilic soy-bean extract under food deprivation conditions promotes decreasing of body mass deficit, increases total protein content in the tissue of the skeletal muscles, liver, heart, positively effects functional activity of kidneys and normalizes nitrogenous balance. The results obtained demonstrate that hydrophilic extract of soy leaves exhibits anabolic activity on food deprivation model and exceeds in efficacy reference-medicine — potassium orothat.

Key words: soy, anabolic activity, food deprivation, total protein, urea.

UDC 618.19-006.55:577.212.3

ERα, ERβ, PR AND *CX26* PROMOTER POLYMORPHISM ANALYSIS IN BREAST CANCER PATIENTS

V. P. Domenyuk, K. V. Litovkin, V. V. Bubnov, T. G. Verbitska, S. V. Bondar

We searched for genetics polymorphism in promoter region of *ERα (A, B, C), ERβ, PR (A, B), Cx26* genes in breast cancer patients using direct DNA sequencing. The results demonstrated that *ERαB, ERαC, PRA, PRB, Cx26* have sequence variation neither among genotypes, nor among different samples (cancer and normal tissue) of the same patient; these findings are in accordance with previously published observations.

A single nucleotide mutation was detected in the promoter region of the *ERαA* gene. An insertion was detected in the *ERβ* gene promoter next to the 715 nucleotide position. It was present in 83 % of breast cancer patients, in 67 % of them at homozygous state. Due to high frequency of the 715 insertion in the studied population we regard it as a potential marker for breast cancer.

Key words: promoter polymorphism, SNP, sequencing, breast cancer.

UDC 612.12-007-053.1:611-018.74:616-053.3

THE ROLE OF ENDOTHELIN-1 AS MARKER OF THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN NEONATES WITH CONGENITAL HEART DISEASES

I. Yu. Avramenko

Present studies reveal that endothelial dysfunction depends on balance of the factors of vessels homeostasis. The author shows that endothelin-1 is a marker of the endothelial dysfunction and of the heart failure: its level is low in the serum of newborn infants with congenital heart diseases both with increased and decreased pulmonary circulation. Significant increasing of endothelin-1 concentration in 2-month old infants with pulmonary hypertension is noted. On the other hand, patients of the same age with poor pulmonary circulation are characterized by low concentration of endothelin-1 in the serum.

Key words: endothelin-1, endothelial dysfunction, congenital heart diseases.

UDC 618.3-06:616.15

THE HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND COMPLICATED COURSE OF PREGNANCY

V. M. Zaporozhan, V. I. Linnikov

The influence of hyperhomocysteinemi**a** (HHC) on development and course of preeclampsia are analysed. At the end of the course 167 women with preeclampsia in anamnesis at previous pregnancies (98 retrospective and 69 prospective) on the mutation of enzyme of methylenetetrahydrofolat reductase (MTHFR) — a genetic form of HHC were inspected. In a retrospective group the MTHFR was discovered. Mutation was in 44 (44,8 %) women, in 34 (77,3 %) of them HHC was exposed. In a prospective group from 69 women in 28 (40,6 %) the promoted concentration of homocysteine and high levels of the molecular markers of trombophilia — TAT, F1+2, D-dimer were determined. Conducting of pathogenetic therapy by HHC and thrombophilic folic acid, by the vitamins of group B and clexane from the fertile cycle and first trimester of pregnancy allowed to prevent development of thromboembolism complications and preeclampsia.

Key words: preeclampsia, methylenetetrahydrofolatreductase, hyperhomocysteinemia, folic acid, clexane.

UDC 616.24-002.5-07:616.154.379

THE INSULIN THERAPY INFLUENCE ON INSULIN AND C-PEPTIDE CONCENTRATION DYNAMICS IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH PRECLINICAL GLYCAEMIA DISTURBANCES

O. G. Andreyeva

The insulin therapy (pharmaceutical name — Humodarum R) influence on insulin and C-peptide concentrations dynamics during glucose tolerance oral test in 27 pulmonary tuberculosis patients with preclinical glycaemia disturbances was investigated. The positive effect of insulin in complex treatment of tuberculosis on functional reserves of the insular system in these patients is established.

Key words: preclinical glycaemia disturbances, tuberculosis, insulin.

УДК 616-002.5:616-00-092.9

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ ДАКРИОЦИСТИТЕ

В. Б. Лищенко, Г. Е. Венгер

У пациентов с хроническим дакриоциститом, которым осуществляли традиционную подготовку к оперативному вмешательству по поводу пластики слезоотводящих путей, в образцах извлеченных тканей наблюдалось снижение уровня общих липидов на 39,5 %, повышение содержания свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (соответственно на 54,1 и 44,1 %), снижение уровня уроновых кислот и гексозаминов — на 33,6 и 16,0%, а также активности β-галактозидазы — на 26,2 % и на 17,5 % β-глюкуронидазы по сравнению с контролем. Дооперационная подготовка с использованием пентоксифиллина, а также инфузий аминокислотного коктейля (Инфезол-40) на протяжении 5 суток обеспечивала нормализацию исследуемых показателей.

Ключевые слова: дакриоцистит, слезный канал, липиды, протеогликаны, пластическая хирургия, перекисное окисление липидов, цитокины.

УДК 613.955(477.63)

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПЕРВОКЛАССНИКОВ КРИВОГО РОГА ПРИ РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ ОБУЧЕНИЯ

С. А. Рыженко, А. П. Афонин, А. Е. Лысый, Е. П. Вайнер, И. Н. Конельская, В. Г. Капшук, И. И. Грузин, О. Я. Меликов, С. А. Бердникова, Т. Л. Дмитриченко, Т. В. Войнич, Л. И. Букач, А. А. Баутина, А. Е. Лик, О. В. Бойко

Обследовано 220 первоклассников 6-летнего возраста: 112 мальчиков и 108 девочек, проживающих в разных районах города. В детских дошкольных учреждениях (ДДУ) училось 136, в общеобразовательных школах — 84.

Сделан вывод, что, поскольку в ДДУ созданы более благоприятные условия для обучения и воспитания детей, необходимо рекомендовать обучение ослабленных детей на базе ДДУ.

Ключевые слова: первоклассники, физическое развитие, состояние здоровья.

УДК 616.12-008.331.1:577.1

ХАГЕМАН-ЗАВИСИМЫЙ ФИБРИНОЛИЗ У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ЭФФЕКТ ЛЕЧЕНИЯ

Л. П. Сидорчук

Изучено влияние лечения на потенциальную активность плазминогена (ПАП) и Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ) у больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ). У пациентов с ЭГ-II и ЭГ-III, осложненной сердечной недостаточностью II ФК, уменьшается активность ПАП и интенсивность ХЗФ, что сопровождается накоплением в крови растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ). Терапия рамиприлом, гидрохлортиазидом и метопрололом или небивололом длительностью 1 мес и бактерийными препаратами (2 нед) не вызывает нормализации ПАП и ХЗФ, но достоверно улучшает их активность при одновременном уменьшении в крови количества РКФМ.

Ключевые слова: гипертензия, фибринолиз, лечение.

УДК 612.014.4:577.15.025:575.113.2]:616.053.2

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ

С. О. Печеник, Н. С. Лукьяненко, Г. Р. Акопян, Н. Р. Косцик, Н. В. Виштак

Исследовали активность глутатионтрансферазы у детей, проживающих в условиях интенсивного загрязнения воздуха и в зоне радиационного контроля. Проанализировали распределение аллелей генов GSTM1 и GSTT1. Активность GST у носителей аллелей GSTT1 AB, GSTM1 AB из загрязненных регионов была сниженной и не отличалась от активности у носителей GSTT1 0/0, GSTM1 0/0 и их комбинации. В контроле активность GST у носителей аллелей GSTT1 AB, GSTM1 AB была достоверно выше, чем у носителей «нулевых» аллелей. В группах детей из загрязненных регионов преобладали лица со сниженным уровнем активности GST.

Ключевые слова: дети, загрязнение среды, активность ферментов, экопатология.

УДК 618.145-006:611.12-16:616.2-002

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ

В. Г. Дубинина

Проведен анализ основных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем женщин репродуктивного возраста с различными видами опухолевой патологии эндометрия с помощью «Спироартериокардиоритмографа». Показано, что при опухолевых процессах эндометрия при сохранном варианте дыхательного акта четко отслеживается нарушение сопряжений регуляции периферического кровообращения и частоты сердечных сокращений на отдельных этапах дыхания. На основе интерпретаций дифференцирующих напряжений можно обосновывать адресные методы их коррекции для повышения функциональной устойчивости организма в условиях формирования опухолевой патологии эндометрия.

Ключевые слова: опухолевые процессы эндометрия, спироартериокардиоритмография, сердечно-сосудистая система, бронхолегочная система, функциональное состояние, диагностика.

УДК 617.753.2-08

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ БЛИЗОРУКОСТИ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

С. Н. Епишева

Представлены современные методы хирургического лечения прогрессирующей близорукости путем склеропластики и их эффективность. В большинстве случаев укрепление склеры с помощью эксплантов или ретросклеропломбажа предотвращало прогрессирование миопии и развитие ее осложнений.

Ключевые слова: прогрессирующая миопия, склеропластика, ретросклеропломбаж.

УДК 616.314-77:616.89

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЛАЗЕРНО-КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПСИХОГЕННО ОСЛОЖНЕННЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ

В. Г. Шутурминский

Работа посвящена разработке и внедрению метода лазерно-корреляционной спектроскопии (ЛКС) в практику стоматологии, ортопедической стоматологии в частности. В репрезентативные группы автор включил группу психически больных. Среди приводимых выводов, кроме определения метода как наиболее объективного и показательного в сравнении с ранее доступными, метод ЛКС позволяет персонифицировать методы протезирования для достижения оптимального восприятия зубных протезов. Доказаны также значительные отличия в составе исследуемой ротовой жидкости у психически больных.

Ключевые слова: лазерно-корреляционная спектроскопия (ЛКС), психически больные, зубные протезы.

UDC 613.955(477.63)

HYGIENIC ESTIMATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT AND STATE OF HEALTH OF FIRST-CLASS BOYS OF KRIVOY ROG UNDER CONDITION OF DIFFERENT TEACHING

S. A. Ryzhenko, A. P. Afonin, A. Ye. Lisiy, K. P. Vayner, I. M. Konelska, V. G. Kapshuk, I. I. Gruzin, O. Ya. Melikov, S. O. Berdnikova, T. L. Dмitrichenko, T. V. Voynitch, L. I. Вukatch, A. A. Bautina, A. Ye. Lik, O. V. Boyko

220 first-class children (FC) of 6 years old are inspected: 112 boys and 108 girls, in different boroughs. 136 studied in children' preschool establishments (CPE), at general schools (GS) — 84 FC.

A conclusion is done, that, as in CPE more favourable conditions are created for teaching and education of children, it is necessary to recommend teaching of weakened children on the base of CPE.

Key words: first-class, physical development, state of health.

UDC 612.014.4:577.15.025:575.113.2]:616.053.2

PECULIARITIES OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE ACTIVITY IN CHILDREN UNDERGOING DIFFERENT POLLUTANTS' INFLUENCE

S. O. Pechenyk, N. S. Lukyanenko, H. R. Akopyan, N. R. Kostsyk, N. V. Vishtak

We studied glutathione-S-transferase activity and allele distribution of GSTM1 & GSTT1 genes in children suffering from severe air pollution and living in radiation-contaminated territory. Activity of GST in GSTT1 AB and GSTM1 AB carriers from the polluted territories was decreased and didn't differ from the activity in GSTT1 0/0 and GSTM1 0/0 carriers. In control the GST activity in GSTT1 AB and GSTM1 AB carriers was significantly higher than in "null" allel carriers. Individuals with decreased GST activity dominated among children, living in polluted regions.

Key words: children, environmental pollution, enzyme's activity, ecologically determined diseases.

UDC 617.753.2-08

THE MODERN METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF PROGRESSIVE MYOPIA AND THEIR EFFICACY

S. M. Yepisheva

The article gives the modern methods of surgical treatment of progressive myopia with scleroplasty and its efficacy. In most cases sclera supporting by the explants or retroscleroseal ing prevented the progress of myopia and development of complications.

Key words: progressive myopia, scleroplasty, retroscleroseal ing.

UDC 616-002.5:616-00-092.9

PECULARITIES OF LIPID METABOLISM DURING CHRONIC DACRYOCYSTITIS

V. B. Lishchenko, G. Ye. Venger

The total level of lipids decreased down to 39,5 % in tissue samples gathered during operative intervention in patients suffering from chronic dacryocystitis under conditions of traditional treatment of patients before operation. At the same time the level both of free fatty acids increased up to 54,1 % and thriglycerides — to 44,1 %, comparing with the patients with facial plastics. Also the reduction of uronic and hexosamines (down to 33,6 and 16,0 % correspondently) as well as the reduction of β-galactosidase activity down to 26,2 % and β-glucoronidase to 17,5 % were noticed. Administrations of pentoxyphylline and aminoacid cocktail "Infezol-40" during 5 days before the operation caused normalization of the investigated indices.

Key words: dacryocystitis, lacrimal channel, lipids, proteoglycans, plastic surgery, lipid peroxidation, cytokines.

UDC 616.12-008.331.1:577.1

HAGEMAN-DEPENDENT FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION. EFFICACY OF TREATMENT

L. P. Sydorchuk

Influence of treatment on potential plasminogen activity (PPA) and Hageman-dependent fibrinolysis (HDF) in essential hypertensive patients (EH) was investigated. In EH-II and EH-III stages patients complicated with heart failure II the activity of PPA and the intensiveness of HDF decreased, with following soluble fibrin-monomer blood complex (SFMC) accumulation. The therapy of Ramipryl, Hydrochlorothiazide and Metoprolol or Nebivolol during 1 month and bacterium drugs (2 weeks) administration didn't cause PPA and HDF normalization, but significantly improved their activity with simultaneous blood amount of SFMC reducing.

Key words: hypertension, fibrinolysis, treatment

UDC 618.145-006:611.12-16:616.2-002

CARDIOVASCULAR AND BRONCHOPULMONARY SYSTEMS FUNCTIONAL STATE IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH VARIOUS VARIANTS OF THE ENDOMETRIAL TUMORS

V. G. Dubinina

Analysis of the basic indices of cardiovascular and bronchopulmonary systems state in reproductive age women with various variants of the endometrial tumors with the help of high informative device "Spiroarteriocardiorythmograph" was carried out in the article. It was shown that breach of peripheral blood circulation and heart contractions rate regulation is clearly revealed when presenting the endometrial tumors with saved version of breathing act. On the grounds of the differentiating voltages it's possible to base the address methods of their correction assisting to increase the organism functional steadiness in conditions of the endometrial tumors formation.

Key words: endometrial tumors, spiroarteriocardiorythmography, cardiovascular system, bronchopulmonary system, functional state, diagnosis.

UDC 616.314-77:616.89

APPLICATION OF LAZER-CORRELATION SPECTROSCOPIC METHOD FOR EVALUATION OF DENTURE QUALITY IN THE GROUP OF PSYCHOGENIC PATIENTS

V. G. Shuturminsky

The study covers development and introduction of the method of laser-correlation spectroscopy (LCS) into dentistry, in particular, in orthopedic dentistry. The author included a group of mental patients into the representative groups. Besides determination of the method to be most objective and indicative in comparison with the earlier available method, there was made a conclusion that LCS allows to personify prosthesis methods by achieving optimal adjustment of dental prosthesis. There were also proved significant differences in the content of oral fluid studied in mental patients.

Key words: laser-correlation spectroscopy (LCS), mental patient, dental prosthesis.

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. Поновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Донедавна журнал розповсюджувався лише через вільний продаж. Починаючи з № 4 (48) 1998 року, його розповсюдження проводиться й за передплатою — окремою для індивідуальних передплатників і підприємств й організацій.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Ціна передплати на півріччя (три номери):

— для індивідуальних передплатників — 30 грн;

— для підприємств і організацій — 60 грн.

Передплатні індекси:

— для індивідуальних передплатників — 48405;

— для підприємств і організацій — 48717.

Звертаємо увагу авторів на те, що до друку в журналі приймаються матеріали, автор яких (або хоча б один з авторів, якщо стаття написана кількома особами) є передплатником журналу, що повинно підтверджуватися ксерокопією квитанції про передплату.

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок: огляди — до 10 сторінок; оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю або повідомлення, перелік літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляд», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкриту публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);

в) назва статті;

г) повна назва установи, де виконано роботу;

д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання мети статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обгрунтуванням 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 ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожну 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

2007

	Січень					Лютий					Березень				
Пн	1	8	15	22	29	5	12	19	26		5	12	19	26	
Вт	2	9	16	23	30	6	13	20	27		6	13	20	27	
Ср	3	10	17	24	31	7	14	21	28		7	14	21	28	
Чт	4	11	18	25		1	8	15	22		1	8	15	22	29
Пт	5	12	19	26		2	9	16	23		2	9	16	23	30
Сб	6	13	20	27		3	10	17	24		3	10	17	24	31
Нд	7	14	21	28		4	11	18	25		4	11	18	25	

	Квітень					Травень					Червень				
Пн	2	9	16	23	30	7	14	21	28		4	11	18	25	
Вт	3	10	17	24		1	8	15	22	29	5	12	19	26	
Ср	4	11	18	25		2	9	16	23	30	6	13	20	27	
Чт	5	12	19	26		3	10	17	24	31	7	14	21	28	
Пт	6	13	20	27		4	11	18	25		1	8	15	22	29
Сб	7	14	21	28		5	12	19	26		2	9	16	23	30
Нд	1	8	15	22	29	6	13	20	27		3	10	17	24	

	Липень					Серпень					Вересень				
Пн	2	9	16	23	30	6	13	20	27		3	10	17	24	
Вт	3	10	17	24	31	7	14	21	28		4	11	18	25	
Ср	4	11	18	25		1	8	15	22	29	5	12	19	26	
Чт	5	12	19	26		2	9	16	23	30	6	13	20	27	
Пт	6	13	20	27		3	10	17	24	31	7	14	21	28	
Сб	7	14	21	28		4	11	18	25		1	8	15	22	29
Нд	1	8	15	22	29	5	12	19	26		2	9	16	23	30

	Жовтень					Листопад					Грудень					
Пн	1	8	15	22	29	5	12	19	26		3	10	17	24	31	
Вт	2	9	16	23	30	6	13	20	27		4	11	18	25		
Ср	3	10	17	24	31	7	14	21	28		5	12	19	26		
Чт	4	11	18	25		1	8	15	22	29	6	13	20	27		
Пт	5	12	19	26		2	9	16	23	30	7	14	21	28		
Сб	6	13	20	27		3	10	17	24		1	8	15	22	29	
Нд	7	14	21	28		4	11	18	25		2	9	16	23	30	

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ