

Дроненко В.Г.**ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, КОТОРАЯ ТРЕБУЕТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Резюме. Проведен анализ заболеваемости ободочной кишки онкологического и неонкологического характера в лечении которой, главным методом является радикальное оперативное вмешательство. Установлена тенденция стремительного роста заболеваемости разными нозологическими формами указанной локализации пищеварительной трубки, особенно неопроцессами злокачественного характера. Хирургический метод в лечении таких больных, пока что, есть наиболее эффективным и доминирующим рядом с консервативными мероприятиями в разрезе доказательной медицины.

Ключевые слова: бластоматозные заболевания ободочной кишки, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, гемиколэктомия, резекция кишки.

Dronenko V.G.**CHARACTERISTIC OF INCIDENCE OF COLON DISORDERS REQUIRING RADICAL SURGERY**

Summary. The incidence of oncological and non-oncological colon disorders which require radical surgical treatment was analyzed. The tendency to rapid increase in nosological disorders of the indicated portion of alimentary canal, particularly in malignant neoplasms, was established. Surgical treatment of patients with these disorders is so far the only effective and predominant method along with conservative measures in the light of evidence-based medicine.

Key words: Blastomatous colon diseases, Crohn's disease, nonspecific ulcerative colitis, hemicolectomy, colon resection.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2012р.

© Герич О.Х., Григоренко А.П., Фещенко Н.Г.

УДК: 612.64; 618.29; 57.044; 577.15

Герич О.Х., Григоренко А.П., Фещенко Н.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, факультет післядипломної освіти, кафедра акушерства та гінекології (вул. Хотовицького, 6, м.Хмельницький, 29000, Україна)

ФЕТОПЛАЦЕНТАРНІ ЕНЗИМНІ СИСТЕМИ МЕТАБОЛІЗМУ КСЕНОБІОТИКІВ

Резюме. В огляді розглянуті ксенобіотик-метаболізуючі ензимні системи фетоплацентарного комплексу. Оскільки на ранніх термінах вагітності плід та плацента мають досить малі розміри, то їх функціонування суттєво не впливає на метаболізм хімікатів в організмі матері, але експресія цитохром Р450-залежних ензимів (переважно ізоформ СYP3A), а також UDP-глюкурозилтрансферази та сульфатази в плаценті та органах плода забезпечують їх метаболічний захист від шкідливих впливів зовнішнього середовища. Оскільки відомо, що майже всі лікарські засоби проходять через плацентарний бар'єр, знання про залежну від терміну вагітності експресію ензимів 1 та 2 фази метаболізму ксенобіотиків стануть основою раціонального застосування медикаментозного лікування матері та плода.

Ключові слова: плід, плацента, ксенобіотик, цитохром Р450.

На вагітних впливає велика кількість різноманітних хімікатів. Їх вплив обумовлений лікуванням матері, факторами стилю життя, звичками, наприклад вживанням алкоголю, наркотиків, паління, професійними та екологічними факторами, вживанням лікарських засобів (вітамінів, гіпотензивних препаратів, гормонів та ін.) [Бабанов, Агаркова, 2010; Mullynen et al., 2005]. Всі вони можуть несприятливо впливати на розвиток та функціонування плаценти, внутрішньоутробний розвиток плода.

З метою вивчення сучасних літературних даних щодо фетоплацентарних ензимних систем метаболізму ксенобіотиків зроблений огляд вітчизняних та зарубіжних повідомлень.

Чужорідна суміш може порушувати функцію плаценти на багатьох рівнях, зокрема синтезу гормонів та ензимів, транспорту поживних речовин, диференціювання, поділу та дозрівання клітин та, в кінцевому результаті, призводити до руйнування та загибелі плаценти [Mullynen et al., 2005].

Твердження про те, що плацента є непроникним бар'єром для чужорідних речовин сьогодні є помилковим. Більшість хімікатів проходять плацентарний бар'єр. Майже всі ксенобіотики, що потрапляють до материнського організму під час вагітності, потрапляють у кровоток плода шляхом пасивного транспорту, пасивної дифузії, піноцитозу, фагоцитозу, деякі потрапляють шляхом активного транспорту - завдяки транспортним протеїнам, що найчастіше локалізуються в мікроворсинках сінцитотрофобласта чи в ендотелії капілярів ворсинки і забезпечують транспорт ендогенних речовин чи ксенобіотиків через клітинні мембрани. Ці протеїни або переносять субстрати від ембріональних тканин в материнський кровоток, або навпаки сприяють накопиченню їх в ембріональній тканині [Серов и др., 1997; Syme et al., 2004; Mullynen et al., 2005, 2007; W?och et al., 2009].

Більшість ксенобіотиків транспортується транспортними протеїнами через плаценту. Крім того плацента,

як і її структура змінюються під час вагітності, що відбивається у зменшенні товщини бар'єру, який відмежовує материнську кров від плодової від 20-30 мікронів у першому триместрі вагітності до 2-4 - у третьому [W?och et al., 2009].

Основними властивостями, які визначають трансплацентарний транспорт є молекулярна маса, розчинність в жирах, градієнт концентрації та зв'язування з білками [Серов и др., 1997; Myllynen et al., 2007].

Практично всі жиророзчинні ксенобіотики проходять плацентарний бар'єр. Для багатьох ксенобіотиків, включаючи лікарські засоби, відомий небажаний вплив на ембріон та плід, включаючи внутрішньоутробну загибель, формування вроджених вад та функціональних розладів [Hakkola et al., 1998; W?och et al., 2009].

Встановлено, що більшість ксенобіотиків не обов'язково є ядовитими, але внаслідок ензимних перетворень в організмі їх проміжні метаболіти набувають реактивних та ядовитих властивостей [Пентюк та ін., 2004; Hakkola et al., 1998].

Плацентарні ксенобіотик-метаболізуючі ензими можуть детоксикувати або активізувати чужорідні речовини, а транспортери або збільшують або усувають їх накопичення чи проникнення через плаценту [Myllynen et al., 2005]. Плацента перешкоджає проникненню до плода чужорідних речовин внаслідок експресії ксенобіотик-метаболізуючих ензимів. Розуміння ролі плаценти в доставці та метаболізмі лікарських засобів - пролив у токсикології [Prouillac, Lescœur, 2010].

Так, відомо, що афлатоксин В1 - це найпоширеніший дієтичний забруднювач, найбільший фактор ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Доведене перетворення афлатоксину В1 до афлатоксіколу у плаценті. Цей метаболіт має менший мутагенний ефект однак канцерогенний ефект, можливо, зберігає таким самим. Тому утворення афлатоксіколу у плаценті можна розглядати як, свого роду, захисний механізм для зародка від токсичності афлатоксину В1 [Partanen et al., 2010].

Як плацента, так і зародок мають незалежні ензимні системи 1 та 2 фази метаболізму ксенобіотиків, а саме цитохром Р450 (СYP), глюкуронозилтрансферазу, сульфатазу [W?och et al., 2009]. Активність та концентрація ксенобіотик-метаболізуючих ензимів у плаценті змінюється залежно від терміну вагітності, що впливає на швидкість, з якою ксенобіотики проходять плацентарний бар'єр, та їх метаболічну активність [Hakkola et al., 1998, Syme et al., 2004].

Цитохром Р450-залежні ензими (СYP1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 і 4B1) у плаценті людини визначені на рівні мРНК, протеїну, а також ензимної активності. Достовірно відомо про активацію UDP-глюкуронозилтрансферази та її роль в плацентарній детоксикації ксенобіотиків [Syme et al., 2004].

У плаценті жінок, що палять, визначене посилення експресії СYP1A2, що може супроводжуватись збільшенням або зменшення негативних впливів суб-

стратів зазначеного ензиму (кофеїн, клозапін, теофілін, ацетанлід, фенацетин, аріламіни та гетероциклічні аміни смаженого м'яса, канцерогенні компоненти тютюнового диму) (табл. 1) [Hakkola et al., 1998; Suter et al., 2010].

У ході досліджень гомогенату плаценти визначена експресія в ній СYP3A4, 3A5 та 3A7 мРНК. Експресія цих же мРНК визначена і в амніоні та хоріодецидуї. Хоча слід зазначити, що ступінь експресії мРНК СYP3A4 був вищим в плаценті, а СYP3A5 та 3A7 - в хоріодецидуальному гомогенаті. З чого можна зробити висновок, що наявність СYP3A-активності в ембріональних тканинах є метаболічним механізмом захисту зародка від впливу ксенобіотиків [Maeszawa et al., 2010].

Серед інших форм цитохром Р450 залежних ензимів в пізньому терміні вагітності в плаценті визначена активність СYP4B1 та СYP19 (стероїд ароматаза), які також сприяють окисненню деяких ксенобіотиків. На більш ранніх термінах вагітності в плаценті, можливо, експресовані більше СYP генів, включаючи СYP2C, СYP2D6, та СYP3A7. Через малі розміри зародка, низький рівень СYP у плаценті вклад фетоплацентарного метаболізму ксенобіотиків у фармакокінетику в період гестації незначний. Але деякі ядовиті впливи були приписані саме фетоплацентарному метаболізму ксенобіотиків, включаючи асоціацію між зниженням процесів окиснення в плаценті та формуванням вад розвитку. Наприклад, тератогенів людини, що є субстратами СYP, включаючи талідомід, фенітоїн, етанол, деякі гормональні речовини [Hakkola et al., 1998].

Серед ксенобіотик-метаболізуючих ензимів протягом вагітності відбувається експресія СYP та трансфераз в печінці плода [Myllynen et al., 2009].

У печінці зародка, а також ембріона людини, досить добре розвинений метаболізм ксенобіотиків. Існують експериментальні підтвердження наявності СYP1A1, СYP1B1, СYP2C8, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4, СYP3A5 та СYP3A7 в печінці плода після ембріонального періоду (після 8-9 тижнів гестації), суттєвий метаболізм ксено-

Таблиця 1. Субстрати деяких форм цитохрому Р450 [Nakata et al., 2006; Lynch, Price, 2007; Isin, Guengerich, 2008].

Ферменти	Субстрати
СYP1A2	Кофеїн, клозапін, теофілін, ацетанлід, фенацетин, аріламіни та гетероциклічні аміни смаженого м'яса
СYP2B6	Циклофосфамід, метадон
СYP2C9 та СYP2C19	Диклофенак, ібупрофен, мелоксикам, напроксен, толбутамід, цефекоксид, варфарин, лосартан, омепразол, фенобарбітал, фенітоїн, амітриптилін
СYP2D6	Амітриптилін, кодеїн, карведілол, галоперідол, метопролол, пароксетин, рісперідон, трамадол
СYP3A4 СYP3A5	Кларитроміцин, еритроміцин, азитроміцин, хінідин, амлодипін, мідазолам, циклоспорин, діазепам, естрадіол, цізаприд, сімвастатин, сілденафіл, верапаміл, ніфедіпін, астемізол, індінавір, кокаїн, лідокаїн
СYP2E1	Ацетон, етанол, галотан, парацетамол, анілін, бензол, етанол, нітродіалкіламіни

біотиків відбувається також під час ембріогенезу (до 8 тижнів). Крім того досить високі рівні СYP-ензимів в наднирниках ембріона [Hakkola et al., 1998].

Відомо, що введення фенобарбіталу - основного протисудомного засобу, відомого індуктора ензимів першої та другої фази метаболізму ксенобіотиків - супроводжується індукцією СYP3A1 та 2D1 в ембріональній печінці щурів [Ejiri et al., 2005].

Серед основних груп лікарських засобів, що призначають вагітним полівітаміни, спазмолітики, анальгетики, антибіотики, гіпотензивні, протиастматичні, стероїди. Переважна більшість цих засобів (50 %) метаболізується цитохромом P4503A печінки, інші 35 - 40 % - СYP1A2, СYP2C19, СYP2D6, СYP3A5 СYP3A6 та СYP3A7 (табл.1) [Герич, 2011].

Як зазначено вище, у печінці плода та плаценті переважає експресія саме цих СYP залежних ензимів, залежно від терміну вагітності. Знання про активність окремих ізоформ ксенобіотик-метаболізуючих ензимів у плода дають можливість призначати раціональне медикаментозне лікування матері, одночасно зводити до мінімуму та профілакувати шкідливий вплив лікарських засобів на плід.

Отже, плацента та плід містять власні ксенобіотик-метаболізуючі системи, що є метаболічною основою захисту фетоплацентарної системи від шкідливих впливів факторів зовнішнього середовища. Таким чином, вплив хімікатів на морфофункціональний стан плаценти та плода обумовлений не лише їх наявністю та концентрацією, а також їх активних метаболітів в крові матері, ступенем проникнення через плацентарний бар'єр, але і метаболічними перетвореннями ксенобіотиків ензимними си-

стемами плаценти, плода. Як ми вже зазначили вище, плід володіє досить високою активністю ксенобіотик-метаболізуючих ензимів 1 та 2 фази метаболізму, що може слугувати свого роду захистом від шкідливого впливу факторів зовнішнього середовища та забезпечувати його нормальний ріст та розвиток.

Оскільки сьогодні плід став об'єктом медикаментозного лікування, знання про трансплацентарний транспорт, метаболізм ксенобіотиків в плаценті та тканинах і органах плода дасть можливість розширити та оптимізувати можливості фармакотерапії плода, а також прогнозувати небажаний вплив на його ріст та розвиток деяких лікарських засобів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Плід та плацента мають власні ензимні системи 1 та 2 фази метаболізму ксенобіотиків.

2. Експресія, залежна від терміну вагітності, окремих ізоформ цитохрому P450 в плаценті (СYP1A2, СYP3A4, 3A5), в ембріональній та печінці плода (СYP1A1, СYP1B1, СYP2C8, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4, СYP3A5 та СYP3A7), а також UDP-глюкуронозилтрансферази та сульфатази в тканинах фетоплацентарного комплексу, може слугувати метаболічною основою виживання та нормального розвитку плідного яйця в умовах несприятливого впливу факторів зовнішнього середовища.

Знання про експресію ксенобіотик-метаболізуючих ензимів фетоплацентарного комплексу можуть розглядатись у подальшому як метаболічна основа раціонального медикаментозного лікування плода.

Список літератури

- Бабанов С.А. Фармакотерапия в различные возрастные и физиологические периоды /С.А.Бабанов, И.А.Агаркова //Новости мед. и фармации.- 2010.- №19 (342).- С.26-28.
- Герич О.Х. Множинні механізми змін метаболізму ксенобіотиків у вагітних /О.Х.Герич //Вісник Вінницького нац. мед. університету.- 2011.- Т.15, №2.- С.381-385.
- Пентюк О.О. Цитохром P4502E1. Поліморфізм, фізіологічні функції, регуляція, роль у патології /О.О.Пентюк, С.О. Качула, О.Х.Герич //Укр. біохім. журнал.- 2004.- Т.76, №5.- С.16-28.
- Серов В.Н. Руководство по клиническому акушерству /Серов В.Н., Стрижачков А.Н., Маркин С.А.- Москва: МИА, 1997.- 436с.
- Developmental expression of drug metabolizing enzymes and transporter proteins in human placenta and fetal tissues /P.Myllynen, E.Immonen, M.Kummu [et al.] //Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.- 2009.- №5(12).- P.1483-1499.
- Ejiri N. Induction of cytochrome P450 isozymes by phenobarbital in pregnant rat and fetal livers and placenta /N.Ejiri, K.Katayama, K.Doi //Exp. Mol. Pathol.- 2005.- №78(2).- P.150-155.
- Isin E.M. Substrate binding to cytochromes P450 /E.M.Isin, F.P.Guengerich //Anal. Bioanal. Chem.- 2008.- №6.- P.1019-30.
- Lynch T. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects /T.Lynch, A.Price //Am. Fam. Physician.- 2007.- №3.- P.348-351.
- Myllynen P. Human placenta: a human organ for developmental toxicology research and biomonitoring /P.Myllynen, M.Pasanen, O.Pelkonen //Placenta.- 2005.- №26(5).- P.361-371.
- Myllynen P. The fate and effects of xenobiotics in human placenta /P.Myllynen, M.Pasanen, K.Vahakangas //Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.- 2007.- №33(3).- P.331-346.
- Nuclear receptor-mediated transcriptional regulation in Phase I, II, and III xenobiotic metabolizing systems /K.Nakata, Y.Tanaka, T.Nakano [et al.] //Drug. Metab. Pharmacokinet.- 2006.- №6.- P.437-57.
- Partanen H.A. Aflatoxin B1 transfer and metabolism in human placenta /H.A.Partanen, H.S.El-Nezami, J.M.Leppnen [et al.] //Toxicol. Sci.- 2010.- №113(1).- P.216-225.
- Prouillac C. The role of the placenta in fetal exposure to xenobiotics: importance of membrane transporters and human models for transfer studies /C.Prouillac, S.Lecoeur //Drug. Metab. Dispos.- 2010.- №38(10).- P.1623-1633.
- Suter M. In utero tobacco exposure epigenetically modifies placental CYP1A1 expression /M.Suter, A.Abramovici, L.Showalter [et al.] //Placenta.- 2010.- №31(5).- P.351-357.
- Syme M. R. Drug transfer and metabolism by the human placenta /M.R.Syme, J.W.Paxton, J.A.Keelan //Clin. Pharmacokinet.- 2004.- №43 (8).- P.487-514.
- Xenobiotic-Metabolizing Cytochrome P450

Enzymes in the Human Feto-Placental Toxicity.- 1998.- Vol.28, №1.- P.35-72.
Unit: Role in Intrauterine /J.Hakkola, Wloch S. Active and passive transport of
O.Pelkonen, M.Pasanen [et al.] // drugs in the human placenta /

S.Wloch, A.Palasz, M.Kaminski // Ginekol. Pol.- 2009.- №80(10).- P.772-777.

Герич Е.Ф., Григоренко А.П., Фещенко Н.Г.

ФЕТОПЛАЦЕНТАРНЫЕ ЭНЗИМНЫЕ СИСТЕМЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ

Резюме. В обзоре рассмотрены ксенобиотик-метаболизирующие энзимные системы фетоплацентарного комплекса. Так как на ранних сроках беременности плод и плацента имеют достаточно небольшие размеры, их функционирование не может оказывать существенное влияние на метаболизм химикатов в организме матери, но экспрессия цитохром P-450-зависимых энзимов (преимущественно изоформ CYP3A), а также UDP-глюкуронозилтрансферазы и сульфатазы в плаценте и органах плода обеспечивают их метаболическую защиту от вредных влияний окружающей среды. Так как известно, что все лекарственные средства проходят через плацентарный барьер, знания о зависимой от срока беременности активации энзимов 1 и 2 фазы метаболизма ксенобиотиков станут основой рационального медикаментозного лечения матери и плода.

Ключевые слова: плод, плацента, ксенобиотик, цитохром P450.

Gerych O.H., Grigorenko A.P., Feschenko N.G.

FETOPLACENTAL ENZYMES SYSTEMS OF METABOLISM OF XENOBIOTICS

Summary. In a review the enzymes systems of metabolism of xenobiotics in fetoplacental complex is considered. On the short terms of pregnancy a fetus and placenta have small enough sizes, then their functioning substantially does not influence on metabolism of chemicals in the organism of mother, but expression cytochrome P450 enzymes (mainly isoforms of CYP3A), and also UDP glutathione-S-transferase and sulphatases in a placenta and organs of fetus provide them metabolic protecting from harmful influences of external environment. As it is known that almost all medications pass through a placenta barrier, knowledge about the dependency upon the term of pregnancy activating of enzymes 1 and 2 phases of metabolism of xenobiotics will become basis of rational application of medicinal treatment of mother and fetus.

Key words: fetus, placenta, xenobiotics, cytochrome P450.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2012 р.

© Король Т.М.

УДК: 618.3-06:616-007.5-071

Король Т.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЛАЦЕНТИ ТА РОЛЬ КЛІТИН КАЩЕНКО-ГОФБАУЕРА (ККГ) ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОМУ ІНФІКУВАННІ З РОЗВИТКОМ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Резюме. При вивченні плацентарної недостатності, що виникла внаслідок антенатального інфікування, особливе місце займають захисні механізми, які можуть компенсувати дію патогенних факторів. За допомогою літературних даних проаналізовано роль плацентарних макрофагів та основні ультраструктурні зміни плаценти при ФПН.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність (ФПН), клітини Кащенко-Гофбауера (ККГ), електронно-мікроскопічне дослідження, ультраструктурні зміни, плацента, ворсини хоріона.

Вступ

Фетоплацентарна недостатність - одна з найважливіших проблем акушерства, неонатології та патологічної анатомії хвороб анте- та перинатального періоду, оскільки функціональна неспроможність цього органу призводить до загрози переривання або невиношування вагітності, затримки росту і розвитку плода або його загибелі [Белинская, Калашникова, 1992].

При вивченні плацентарної недостатності особливе значення мають захисні механізми (клітинні та гуморальні), які можуть компенсувати дію патогенних факторів. Серед клітинних агентів особливе значення відіграють плацентарні макрофаги, або клітини Кащенко-Гофбауера (ККГ), але в літературних джерелах інформації про них недостатньо [Глуховец, Глуховец 1997].

Метою нашого дослідження було відслідкувати за літературними даними ультраструктурні зміни плацен-

ти при антенатальному інфікуванні, що призвело до розвитку фетоплацентарної недостатності, а також роль клітин Кащенко-Гофбауера в компенсаторно-приспосувальних процесах в системі "мати-плацента-плід".

Вперше великі овальні клітини в стромі плацентарних ворсин спостерігав і 1885 р. наш співвітчизник М.Ф.Кащенко, який назвав їх "блукаючими клітинами". У 1905 році Дж. Гофбауер опублікував детальний опис цих клітин в ворсинах плаценти людини в нормі, і в подальшому їх стали називати "клітинами Гофбауера". У вітчизняній літературі вживається термін клітини "Кащенко-Гофбауера". Походження цих клітин та їх функції в літературі ще й досі є предметом дискусій. Вважалося що вони походять з децидуальної тканини матері, або із синцитіотрофобласту ворсин, що свідчило про проліферативний ріст, оскільки ККГ завжди виявляють-