лексного лікування хворих на рак молочної залози : автореф. дис. на здобуття науковоо ступення канд. мед. наук: 14.01.07 / С.І. Шпильова. - Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького. - К., 2002. - С. 18.

Энгбанг Н. Ж.-П. Пути оптимизации ранней диагностики и профилактики рака молочной железы (I-II стадии) у женщин репродуктивного возраста и старше в Республике Северная Осетия-Алания : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: 14.00.14 / Н. Ж.-П. Энгбанг. - Рост. научно-исслед. онкол. ин-т. - Ростов-на-Дону, 2009. - С. 26.

Паламарчук В.Б., Плакида А. А., Даценко Г.В.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Резюме. *Ежедневно у 50 женщин в Украине диагностируется рак молочной железы. Каждый месяц от этого заболевания умирает около 750 женщин. Рак груди довольно редко возникает у женщин в возрасте до 20 лет, а с увеличением возраста количество больных растет. Пик заболеваемости приходится на менопаузу и постменопаузальный период. В нашей стране сохраняется высокий уровень смертности от этого заболевания, что связано с отсутствием скрининговых программ обследования населения и поздним обращением женщины к врачу. В статье приведены основные этиологические факторы и методы диагностики рака молочной железы и современные взгляды на лечение этой патологии, методы профилактики.*

Ключевые слова: *злокачественные новообразования, рак молочной железы, лимфатические узлы, методы, скрининговые программы, профилактические мероприятия.*

Palamarchuk V.B., Plakida A.O., Datsenko G.V.

BREAST CANCER, ETIOLOGICAL FACTORS, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTIC METHODS, TREATMENT AND PREVENTION

Summary. *Every day 50 women in Ukraine are diagnosed with breast cancer. Every month from the disease kills about 750 women. Breast cancer rarely occurs in women under the age of 20 years, and with increasing age, the number of patients is growing. Peak incidence occurs in menopause and postmenopause. In our country is still a high mortality rate from this disease, due to the lack of screening programs for population surveys and late referral to a woman doctor. The article presents the main etiological factors and methods of diagnosis of breast cancer and modern views on the treatment of this disease, prevention methods. The purpose of the study on the basis of literature data to identify the main etiological factors, methods of diagnosis and prevention of breast cancer.*

Key words: *cancer, breast cancer, lymph nodes, methods, screening programs, preventive measures.*

Стаття надійшла до редакції 25.05.2015 р.

Паламарчук Вікторія Борисівна - викладач вищої категорії кафедри хірургії Вінницького медичного коледжу ім. акад. Д.К. Заболотного; +38 093 336-98-18

Плакида Анна Олексіївна - викладач другої категорії кафедри хірургії Вінницького медичного коледжу ім. акад. Д.К. Заболотного

Даценко Галина Василівна - к.мед.н., старший наук. співроб., науково-дослідного центру Вінницького медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 43-94-11

© Бобир В. В., Понятовський В. А., Дюжикова О. М., Широбоков В. П.

УДК: 579:57.084.1

Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Широбоков В.П.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, м. Київ, Україна (03057, Київ-57, проспект Перемоги, 34)

СПОСОБИ МОДЕЛЮВАННЯ ДИСБІОТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ

Резюме. *В оглядовій статті представлені сучасні дані про моделювання дисбіозу кишечника на лабораторних тваринах. Описані методики дозволять в експерименті оцінити терапевтичну ефективність нових пробіотичних мікроорганізмів та створених на їх основі препаратів, а також вирішити конкретні наукові завдання, пов'язані з порушенням складу нормальної мікрофлори кишечника.*

Ключові слова: *моделювання, дисбіоз, антибіотики, лабораторні тварини.*

Вступ

До актуальних проблем клінічної медицини та медичної мікробіології належать діагностика та корекція дисбіозу шлунково-кишкового тракту. Дисбіози людини є одним з найбільш поширених патологічних станів серед населення України [Незгода, Науменко, 2011]. Проблема порушення складу кишкової мікрофлори набула особливої значущості у зв'язку із зростанням хронічних захворювань органів травлення, а також широкого застосування антибіотиків.

Для більш адекватної корекції дисбіотичних порушень у кишечнику людей доцільно в експерименті на лабораторних тварин виявити фактори і умови, що сприяють формуванню кишкового дисбіозу. Термін "кишковий дисбактеріоз" вперше введений в клінічну

практику A. Nissle у 1916 р. До нього відносили випадки бродильної і гнильної диспепсії.

З метою вивчення характеру змін, складу і властивостей кишкової мікрофлори, а також для обґрунтування раціональних підходів корекції мікроекологічних порушень, необхідна розробка адекватної моделі дисбіотичних порушень. Це тим більш важливо з огляду на те, що отримані в експерименті на лабораторних тварин результати можна в подальшому екстраполювати на організм людини як у плані профілактики, так і лікування дисбіотичних станів. На сьогодні в науковій літературі існує вкрай мало інформації щодо можливості ефективного і адекватного відтворення дисбіозу кишечника у лабораторних тварин, хоча ряд дослідників при виконанні експериментів на лабораторних тваринах спостерігали у них прояви дисбіозу кишечника.

У створенні моделі дисбіотичних порушень на лабораторних тваринах вченими використовувались різні підходи. Так, описано можливість формування експериментального дисбіозу у білих мишей шляхом їх радіоактивного опромінення в дозі 700 рентген [Боссарт, 1990]. Інші дослідники доводять ефективність розвитку експериментального постінфекційного дисбіозу у тварин (мишей лінії СВА і кроликів породи Шиншилла) в результаті підшкірного введення їм великих доз (2?109 мікробних клітин) стафілококів [Коршунов и др., 1990]. За таких умов зафіксовано розвиток маніфестної форми дисбіозу у піддослідних тварин з вираженими змінами в якісному і кількісному складі кишкової мікрофлори як при експериментальній променевої хвороби, так і при підшкірному введенні стафілококів. Проте, слід відмітити, що в обох випадках опромінені та інфіковані стафілококами тварини гинули, що не дозволяє в динаміці вивчати відновлення нормальної кишкової мікрофлори і оцінювати ефективність того чи іншого підходу в лікуванні індукованого дисбіозу кишечника піддослідних тварин. До того, ж робота на установках для опромінення лабораторних тварин може бути небезпечною для самих дослідників.

У літературі описано можливість лабораторного моделювання дисбіотичних станів кишківника у мишей лінії BALB/c, зокрема, формування у них системного кандидозу в результаті введення потужних доз імуносупресантів. В якості імуносупресантів було використано гідрокортизон [Быков, 1990]. Описані способи моделювання дисбіозу у білих щурів шляхом ентерального введення по 0,3 г (0,015 мг/г ваги) сарколізину протягом двох днів, після чого дослідники пропонують вводити ентерально суміш антибіотиків бензилпеніциліну та канаміцину сульфату по 200 мг щоденно потягом 3-х днів [Соболева, Златник, 1989].

Цікавим є спосіб моделювання дисбіозу у білих мишей шляхом видалення у них тимусу [Пинегин, 1984]. За результатами таких експериментальних досліджень вдалося встановити, що видалення тимусу викликає виражені порушення у співвідношенні мікроорганізмів - представників нормальної мікрофлори. Такі порушення характеризувались в цілому зниженням пропорції індигенної мікрофлори з одночасним збільшенням умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів. Вказані зміни спостерігались протягом семи місяців. Інші дослідники пропонують доповнювати видалення вилочкової залози у щурів попереднім проведенням анестезії гексеналом у дозі 125 мл/кг маси [Коршунов и др., 1990]. Крім того, для зменшення періоду формування дисбіотичного стану, піддослідних тварин пропонують поміщати в ізолятор з вмістом у повітрі 20% вуглекислоти (CO_2).

Сьогодні дослідники найчастіше пропонують використовувати спосіб моделювання дисбіозу кишечника у лабораторних тварин шляхом впливу антибактеріальних препаратів на кишкову мікрофлору та з подальшим визначенням кількості життєздатних мікроорганізмів на початку та наприкінці досліду [Ермоленко и др., 2009; Гороховський та ін., 2012]. Безсумнівно, серед багатьох причин, які призводять до формування і розвитку дисбіозів кишечника, антибактеріальна терапія відноситься до однієї з провідних причин, що викликають якісні та кількісні порушення нормальної мікрофлори в кишечнику, оскільки антибіотики і хіміотерапевтичні препарати є основними препаратами терапії інфекційних захворювань бактеріальної природи [Бондарева, 2009]. Разом з тим, внаслідок безконтрольного їх використання часто відзначається загибель не тільки патогенних мікроорганізмів у природних біотопах, а й представників нормальної мікрофлори людини [Бельмер, 2007].

Модифікацій моделювання дисіботичних станів у лабораторних тварин з використанням антибактеріальних препаратів є десятки. В основному методологічні особливості обмежуються вибором антибактеріального препарату. В основному дослідники зупиняються на таких препаратах як ампіцилін та лінкоміцин, які здатні ефективно спровокувати формування дисбіозу у щурів віком 60-90 діб [Гороховський та ін., 2012]. Деякі автори демонструють можливість ефективного моделювання дисбіозу на статевозрілих білих лабораторних щурах самцях лінії Вістар (маса тіла 200-250) шляхом щоденного протягом трьох діб введення ампіциліну та метронідазолу [Ермоленко и др., 2009]. Інші дослідники з метою моделювання первинного дисбіотичного стану мишам вводили внутрішньошлунково суміш антибіотиків тетрацикліну і канамицину протягом 14 днів щодня в дозі 250 мг/кг [Хомякова и др., 2011]. Описано спосіб моделювання дисбіотичних станів шляхом введення комбінації антибіотиків (ампіциллін, неоміцин, метронідазол та ванкоміцин) [Rakoff-Nahoum et al., 2004; Sharon Kuss et al., 2011]. Вчені пропонують використовувати ці препарати перорально протягом 5 діб (щодня кожна тварина отримувала по 10 мг кожного з них) одночасно даючи тваринам дані препарати розчинені у воді (ампіциллін, неоміцин, метронідазол по 1 г/л, ванкоміцин - по 500 мг/л) протягом усього експерименту.

Для моделювання дисбіотичних порушень запропо-

новано також використовувати гентаміцін шляхом перорального введення лабораторним тваринам (1 раз на добу протягом 5 днів у дозах, що перевищують його добову терапевтичну дозу при парентеральному введенні більш ніж в 4-8 рази у мишей і в 4 рази - у морських свинок) [Дармов и др., 2013]. На думку дослідників, введений за таких умов гентаміцин матиме місцеву дію на пристінкову та просвітну мікрофлору і з часом буде здатний викликати дисбіотичний стан кишечника тварин. Цей стан може бути зафіксовано як на рівні визначення загального вмісту мікрофлори в перерахунку на 1 г фекалій, так і вмісту окремих її представників, зокрема біфідобактерій, лактобактерій та ешерихій.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, аналіз літературних даних демонструє існування різних підходів до моделювання дисбіозу у лабораторних тварин. Разом з тим, існує низка факторів, які можуть спотворювати результати таких експериментів. Враховуючи стрімкий розвиток вчення про нормальну мікрофлору, використання нових пробіотичних мікроорганізмів та тестування створених на їх основі пробіотиків, найближчим часом нагальним завданням сучасної мікробіології має стати стандартизація методології щодо формування дисбіозу у лабораторних тварин.

Список літератури

Бельмер С. В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии / С. В. Бельмер // Детские инфекции. - 2007. - Т. 6. - № 2. - С. 44-48.

Бондарева Т. А. Современное состояние и перспективы решения проблемы повышения эффективности экстренной профилактики и лечения системных бактериальных инфекций / Т. А. Бондарева // Молекулярная медицина. - 2009. - № 5. - С. 21-25.

Боссарт В. Изучение влияния препарата из лактобактерий "Салко" на выживаемость и микрофлору кишечника у облучаемых животных / В. Боссарт // Журн. микробиол. - 1990. - № 11. - С. 6-9.

Быков В. Л. Индукция кортикостероидами системного кандидоза у взрослых мышей, зараженных в неонатальном периоде / В. Л. Быков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1990. - №5. - С. 452-453.

Влияние пробиотических энтерококков на функциональные характеристики кишечника крыс при дисбиозе, индуцированном антибиотиками / Е. И. Ермоленко, В. Н. Донец, Ю. В. Дмитриева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2009. - Сер. 11. - Вып. 1. - С. 157-168.

Гороховський Є. Ю. Функціональний стан клітин Панета та морфометричні показники кишкового епітелію в щурів при синдромі надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці / Є. Ю. Гороховський, Н. В. Григорова, Т. А. Сопрунова // Вісник запорізького національного університету - 2012. - № 1. - С. 91-98.

Коршунов В. М. Влияние подкожной контаминации стафилококками на состояние микрофлоры кишечника у животных / В. М. Коршунов, Е. Д. Радакова, Л. Г. Дугашева // Журн. микробиол. - 1990. - № 12. - С. 105.

Морфологические изменения слизистой оболочки тонкой и толстой кишки при первичном дисбиозе и его коррекции пробиотиками / Т. И. Хомякова, Ю. Н. Хомяков, Ю. Е. Козловский [и др.] // Материалы международной научной конференции по пробиотикам и пребиотикам. - Словакия, 2011. - С. 43.

Незгода І.І. Дисбіоз кишківника у дітей: проблемні питання, сучасні методи діагностики / І.І. Незгода, О.М. Науменко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія - 2011. - № 5 (44). - С. 29-33.

Пат. 1363291 СРСР, МПК G09B23/28. Способ моделирования дисбактериоза кишечника у крыс / С. В. Соболева, Е. Ю. Златник; заявитель и патентообладатель Ростовский научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и гигиены. - № 3940163/28-14; заявл. 30.12.87 опубл. 12.08.89, Бюл. № 48.

Пат. 1697101 СРСР, МПК G09B23/28. Способ моделирования дисбактриоза кишечника / В. М. Коршунов, Г. А. Гинодман, А. А. Ручкин, И. А. Гладко; заявитель и патентообладатель 2-й Московский государственый медицинский институт им. Н.И. Пирогова. - №4721436/14; заявл. 20.07.89 опубл. 07.12.91, Бюл. № 45.

Пат. 2477894 Российская Федерация, МПК G09B23/28. Способ моделированя дисбактериоза кишечника у лабораторных животных / Дармов И. В., Чичерин И. Ю., Ердякова А. С., Погорельский И. П., Лундовских И. А.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО "ВятГУ". - № 2011149501/14; заявл. 05.12.2011; опубл. 20.03.2013, Бюл. № 8.

Пинегин Б. В. Дисбактериозы кишечника / Б. В. Пинегин. - М.: Медицина, 1984. - С. 47-63.

Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis / Sharon K. Kuss, Gavin T. Best, Chris A. Etheredge [et al.] // Science. - 2011. - Vol. 334. - № 6053. - P. 249-252.

Rakoff-Nahoum S. Recognition of comensal microflora by toll-like receptors is intestinal homeostasis / S. Rakoff-Nahoum, J. Paglino, F. Eslami-Varzaneh, S. Edberg, R. Medzhitov // Cell. - 2004. - Vol. 118. - P. 229-241.

Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Широбоков В.П.

СПОСОБЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Резюме. *В обзорной статье представлены современные данные о моделировании дисбиоза кишечника на лабораторных животных. Представленные методики позволят в эксперименте оценить терапевтическую эффективность новых пробиотических микроорганизмов и создаваемых на их основе препаратов, а также решить многие конкретные научные задачи, связанные с нарушением состава нормальной микрофлоры кишечника.*

Ключевые слова: *моделирование, дисбиоз, антибиотики, лабораторные животные.*

Bobyr V.V., Ponyatovsky V.A., Djugikowa E.M., Shyrobokov V.P.

MODELING OF DYSBIOTIC DISORDERS WITH LABORATORY ANIMALS

Summary. *Present data about modeling of intestinal dysbiosis with laboratory animals are presented in the review article. Presented*

techniques enable to estimate therapeutic efficacy of new probiotic microorganisms and based on them new drugs during experiment, as well as solve a new scientific tasks that are associated with dislocation of inrestinal normal microflora.
Key words: *modeling, dysbiosis, antibiotics, laboratory animals.*

Стаття надійшла до редакції 27.02.2015 р.

Бобир Віталій Васильович - кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; vitalibobyr@ukr.net
Понятовський Вадим Анатолійович - кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; +38 066 423-90-56
Дюжикова Олена Михайлівна - кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; +38 067 598-65-83
Широбоков Володимир Павлович - академік НАН та НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; +38 067 789-36-85

© Холодкова О.Л., Бадьїн І.Ю., Цюрупа О.В.
УДК: 616.711-018.3-002.28-085.462-092.9
Холодкова О.Л., Бадьїн І.Ю., Цюрупа О.В.
Одеський національний медичний університет (Валіховський провулок 2, м. Одеса, 65000, Україна)

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ КЛІТИННИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОСТЕОХОНДРОЗІ

Резюме. *У роботі представлений огляд результатів ефективності застосування клітинної терапії при експериментальному остеохондрозі. Розглянуті можливості лікування експериментального остеохондрозу з використанням мезенхімальних стовбурових клітин, а також різних способів їх введення в пошкоджені тканини. Крім того, обговорюються приклади ефективної терапії експериментального остеохондрозу з використанням збагаченої тромбоцитами плазми у вигляді ін'єкції й у формі гідрогелевих мікросхем. Були розглянуті питання, пов'язані зі зниженням активності мезенхімальних стовбурових клітин та їх кількості в організмі пацієнта з віком або в зв'язку з хворобою. Використання клітинної терапії є перспективним методом у лікуванні остеохондрозу, але потребує вирішення низки найважливіших проблем, пов'язаних з технікою проведення трансплантації клітин для впровадження його в клініку.*
Ключові слова: *клітинна терапія, остеохондроз, мезенхімальні стовбурові клітини, збагачена тромбоцитами плазма.*

Вступ

В останні два десятиліття вчені усього світу активно вивчають регенеративний потенціал стовбурових клітин та можливості використання клітинної терапії у різних галузях медицини. У 1999 році Science визнав відкриття ембріональних стовбурових клітин третьою за значимістю подією у біології після розшифровки подвійної спіралі ДНК та виконання програми "Геном людини" [Bloom, 1999]. У засобах масової інформації з'явилися заяви про можливе вилікування широкого спектру захворювань та "омолодження" організму. Низка публікацій підтверджує позитивний вплив стовбурових клітин у лікуванні різних захворювань серцево-судинної системи [Руденко, 2007], радіаційних уражень [Симонова, 2006], цукрового діабету [Тронько, Пастер, 2007], в травматологічній та ортопедичній практиці [Климовицкий, 2008]. Клітинна терапія має перевернути уявлення про можливості сучасної медицини, особливо в терапії невиліковних та хронічних захворювань, наприклад таких як остеохондроз хребта.

Поширеність остеохондрозу хребта (у зарубіжних джерелах - "дорсопатії") в розвинених країнах за даними ВООЗ має характер пандемії. Близько 84 % людей хоча б раз у житті відчували біль у спині, в 90 % випадків викликану дистрофічними змінами у хребті різного ступеня вираженості [Бобрик, 2013]. В Україні щорічно близько мільйона людей звертаються по медичну допомогу в зв'язку з остеохондрозом хребта, більш ніж, 16 тисяч з них стає інвалідами [Аль-Замиль, Мосейчук, 2008]. Частота захворювання збільшується з віком, сягаючи 97 % у 40-50 років та 100 % у осіб старіше за 60 років [Крадинов з співавт., 2012; Бобрик, 2013]. Стандартизовані методи лікування остеохондрозу є недостатньо ефективними. Вони не відновлюють анатомічну та функціональну цілісність міжхребцевих дисків (МХД), залишаючи питання пошуку нових методів лікування відкритим.

Метою нашого дослідження стало з'ясування питання про ефективність застосування клітинної терапії при експериментальному остеохондрозі.

У доклінічних дослідженнях для уповільнення перебігу дегенеративних процесів використовується один з трьох біологічних підходів: стимуляція анаболічних процесів, гальмування катаболічних процесів та забезпечення появи нових клітин. Останній підхід є досить ефективним, оскільки одина з основних ознак дегенерації МХД - це зменшення кількості життєздатних та функціонуючих клітин, та старіння значної частини існуючих клітин. Мікрооточення, яке створює механічний та осмотичний тиск, має значний вплив на клітини МХД, що характеризуються низкою проліферативною активністю.