

- control /R. N. Lemon //Annu. Rev. Neurosci. - 2008. - Vol.31. - P. 195-218.
- MacKay-Lyons M. Central pattern generation of locomotion: a review of the evidence /M. MacKay-Lyons //Phys Therapy. - 2002. - Vol.82, №1. - P. 69-83.
- Masdeu J.C. Gait disorders of aging: falls and therapeutic strategies / Masdeu J.C., Sudarsky L., Wolfson L. - New York: Lippincott-Raven, 1997. - 443 p.
- Massion J. Postural Control Systems in Developmental Perspective /J. Massion //Neurosci Behav. Rev. - 1998. - Vol.22, №4. - P. 465-472.
- Morton S.M. Cerebellar Contributions to Locomotor Adaptations during Splitbelt Treadmill Walking /S.M. Morton, A.J. Bastian //The Journal of Neuroscience. - 2006. - Vol.26, №36. - P. 9107-9116.
- Nashner L.M. Fixed patterns of rapid postural responses among leg muscles during stance /L.M. Nashner //Exp. Brain Res. - 1977. - Vol.30, №1. - P. 13-24.
- Neuronal constituents of postural and locomotor control systems and their interactions in cats /S. Mori, K. Matsuyama, J. Kohyama [et al.] //Brain Dev. - 1992. - Vol.14. - P. 109-120.
- Quantitative analysis of the ankle strategy under translational platform disturbance / H. Hemami, K. Barin, Y.C. Pai //IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. - 2006. - Vol.14, №4. - P. 470-480.
- Schmitz C. Early development of postural adjustments in standing with and without support /C. Schmitz, H. Forssberg, M. Hadders-Algra //Gait & Posture. - 2005. - Vol.21, Suppl. 1. - P. S2.
- Shik M.L. Neurophysiology of locomotor automatism /M.L. Shik, G.N. Orlovsky //Physiol Rev. - 1976. - Vol.56, №3. - P. 465-501.
- Site-specific postural and locomotor changes evoked in awake, freely moving intact cats by stimulating the brainstem / S. Mori, T. Sakamoto, Y. Ohta [et al.] // Brain Res. - 1989. - Vol.505, №1. - P. 66-74.
- Spatio-temporal separation of roll and pitch balance-correcting commands in humans /C. Gronberg, J. Duysens, F. Honegger [et al.] //J. Neurophysiol. - 2005. - Vol.94, №5. - P. 3143-3158.
- Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans /K. Jahn, A. Deutschlander, T. Stephan [et al.] //Prog. Brain Res. - 2008. - Vol.171. - P. 353-362.
- The influence of focal cerebellar lesions on the control and adaptation of gait /W. Ilg, M.A. Giese, E.R. Gizewski [et al.] //Brain. - 2008. - Vol.131, №11. - P. 2913-2927.
- Transmission in a locomotor-related group Ib pathway from hindlimb extensor muscles in the cat /J.P. Gossard, R.M. Brownstone, I. Barajon [et al.] // Exp. Brain Res. - 1994. - Vol.98, №2. - P. 213-228.
- Triggering of balance corrections and compensatory strategies in a patient with total leg proprioceptive loss / B.R. Bloem, J.H. Allum, M.G. Carpenter [et al.] //Exp. Brain Res. - 2002. - Vol.142, №1. - P. 91-107.
- Zehr E.P. Regulation of arm and leg movement during human locomotion / E.P. Zehr, J. Duysens //Neuroscientist. - 2004. - Vol.10, №4. - P. 347-361.

Богомаз О.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ОРГАНИЗАЦИИ ЛОКОМОЦИИ

Резюме. В результате проведенного научно-теоретического анализа отечественной и зарубежной литературы освещено состояние исследований, которые касаются нейрофизиологических механизмов организации локомоции животных и человека.

Ключевые слова: локомоция, ходьба.

Bogomaz O.V.

MODERN IMAGINATIONS ABOUT NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE LOCOMOTION ORGANIZATION

Summary. As a result of the conducted scientific and theoretical analysis of the domestic and foreign research literature the state of investigations that have to do with the neurophysiological mechanisms of organization of locomotion in animals and human is reported.

Key words: locomotion, walking.

Стаття надійшла до редакції 30.09.2013 р.

Богомаз Ольга Василівна - к.б.н, доцент кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 279-97-77

© Дзись Н.П.

УДК: 611.81:611.839:612.6-055.2

Дзись Н.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова кафедра акушерства гінекології №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЖІНКИ

Резюме. В статті узагальнено результати опублікованих наукових робіт, в яких викладено сучасну точку зору з питань порушення репродуктивної функції жінки в залежності від стану нервової системи та її регуляторного впливу на організм. Тому вивчення проблеми гінекологічних захворювань, залежних від стресових факторів, в теперішній час є обґрунтованим для визначення методів діагностики психологічних розладів та розробки консервативних підходів до лікування таких пацієнток.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, психогенні фактори, біогенні аміни, стрес, непліддя, хронічні запальні захворювання геніталій.

Одним з найважливіших аспектів виникнення патологічних розладів репродуктивної системи жінки є стан центральної та вегетативної нервової системи, а також індивідуальні психологічні особливості. Поши-

реними в теперішній час є психопатологічні симптоми, які не досягають ступеню виразності, оцінюються як тимчасові та не лікуються, однак призводять до зниження індивідуальної психічної адаптації, що негативно впливає як на особисте та професійне життя, так і на становлення репродуктивної функції жінки. Тому, саме виявлення підпорогових психопатологічних симптомів у жінок, зв'язок між маніфестацією патологічного процесу та психологічним станом має надзвичайно велике значення не тільки для встановлення індивідуально-типологічних особливостей пацієнтки, але і для оцінки ступеню її адаптованості, вираженості емоційних розладів. Дана обставина відкриває можливості для нового перспективного напрямку прогнозування розладів системи репродукції у жінок. Процес репродукції у жінок регулюють складні нейроендокринні механізми, тому нормальне функціонування репродуктивної системи можливе лише за умови інтегрованого контролю нервових та гуморальних сигналів [Йен, Джаффе, 1998; Шлемкевич, Вдовіченко, 2009].

Кора головного мозку чинить регулюючий і коригуючий вплив на процеси, пов'язані з розвитком менструальної функції. Через кору головного мозку зовнішнє середовище впливає на нижче розміщені відділи нервової системи, що беруть участь в регуляції менструального циклу. Різноманітні психогенні фактори можуть спричиняти значні зміни в діяльності органів жіночої статеві системи та бути причиною порушень менструального циклу. В корі головного мозку ще не визначено точну локалізацію центрів, що регулюють менструальну функцію. Припускають, що імпульси із зовнішнього середовища та інтерорецепторів внутрішнього середовища через систему передавачів - нейротрансмітерів надходять в нейросекреторні ядра гіпоталамуса. Виділено і синтезовано класичні синаптичні нейротрансмітери: біогенні аміни - катехоламіни (дофамін, норадреналін, серотонін, індол) і клас морфіноподібних опіатів. Порушення репродуктивної функції жінки реалізуються через зміни синтезу нейротрансмітерів в нейронах мозку з подальшими змінами в гіпоталамусі при дії різних етіологічних факторів. Серед них виділяють роль стресу в етіопатогенезі захворювань репродуктивної системи жінки. Дисбаланс нейроендокринної регуляції є підґрунтям до виникнення порушень процесу дозрівання яйцеклітини та неповноцінності менструального циклу, передусім недостатності лютеїнової фази [Сидоров, 2006; Татарчук, 2008].

Багаточисленні спостереження та дослідження вказують, що порушення психіки у жінок виникає не тільки при психічних але і соматичних захворюваннях. Комплексне дослідження складних психосоматичних проблем є однією з найбільш актуальних задач медичної психології та передбачає виявлення власне психологічних аспектів зв'язку психогенного та соматичного. Велике значення в дослідженні цих взаємовідносин має вивчення психологічного стресу. Психічні зміни часто

супроводжують різні хронічні захворювання. Кожна тривала хвороба призводить до порушення фізіологічних систем, які забезпечують психічні процеси, створюють фон, на якому виникають невротичні реакції. При цьому переживання хворого формують в нього внутрішню картину хвороби, яка залежить від індивідуальних особливостей людини, її інтелектуального та культурного рівня. Значення психічного фактора в етіології захворювання наочно визначається при психогенних розладах, серед яких особливе місце займають неврози. Доведено, що клінічні форми неврозів є результатом порушень в особливо значимих взаємовідносинах людини. Невроз розглядають як одну з моделей хронічного емоційного стресу, при якому провідним етіологічним фактором є психологічний. Соціально-психологічне оточення, умови проживання, виховання суттєво впливають на перебіг захворювання та його прогноз [Вашченко, 1999; Гарганеева, 2001; Александер, 2002].

У патогенезі нейроендокринних захворювань репродуктивної системи жінки, найчастіше гіпоталамічної дисфункції, має місце хронічний стрес. Експерти ВООЗ розглядають стрес як родові поняття, "поєднане із станом негативних емоцій, які виникають в умовах депривації, життєвих негараздів або при перспективах їх виникнення". У тих випадках, коли у індивіда мають місце стійкі негативні емоційні переживання, можна говорити про розвиток психоемоційного стресу. На сьогодні вже доведена патогенетична роль стресу в розвитку багатьох захворювань, у тому числі в дисфункції та передчасній інволюції репродуктивної системи. Слід зазначити, що репродуктивна система не приймає участі в адаптації до стресу. Проте, маючи пасивну позицію, вона тимчасово знижує або припиняє свою функцію, що призводить до згасання репродуктивних процесів [Вейн, 1997; Максименко, 2003].

У структурі гінекологічної захворюваності стрес-індукована патологія дисгормональних розладів, на яку припадає 45-65%, є характерною не тільки для соціально вразливих верст населення, але й для жінок з високим рівнем суспільної та професійної реалізації та репродуктивними планами. Під впливом хронічного стресу підвищується рівень вільних радикалів, що спричиняє порушення функції мітохондрій та зменшення рівня прогестерону. З іншого боку відбувається синтез із прегнандіолу не прогестерону, а кортизолу, що в свою чергу призводить до виснаження кортизолу наднирникових залоз. Через хронічний психоемоційний стрес збільшується скоротлива здатність яєчників, що негативно впливає на розмір фолікула, кровопостачання яєчника та овуляцію. Наслідком стресу є підвищення рівня пролактину, що зумовлює пригнічення синтезу гонадотропінів та порушення нормального перебігу процесів фолікулогенезу. Емоційна напруга, яка виникає при стресі, призводить до соматичних змін в організмі людини. Психосоматика - напрямок медичної психології, яке займається вивченням впливу психологічних факторів на виникнення со-

матичних захворювань. Психосоматичні реакції реалізуються при участі трьох основних структур мозку: 1) неокортекса, який відповідає переважно за процеси пам'яті, судження, мови і гальмівних реакцій; 2) гіпоталамуса - джерела емоцій, який інтегрує і координує активність вегетативної та ендокринної систем; 3) лімбічної системи, яку називають "вісцеральним мозком", що забезпечує взаємодію двох раніше названих центрів і є відповідальною за поведінкові реакції людини в конкретній життєвій ситуації. Клініцистами давно було помічено, що важкість перебігу гінекологічних захворювань і ступінь проявів соматичних розладів, а також епізоди загострень багато в чому залежать від нервово-психічного стану пацієнтки, від наявності чи відсутності значимих соціально-стресових впливів і наявності особистих психологічних проблем. Чим стабільніший психоемоційний стан жінки, яка страждає на гінекологічні захворювання, тим більш сприятливий перебіг хвороби та рідше виникнення ускладнень. В свою чергу ступінь важкості гінекологічних проблем певним чином впливає на психотипологічні та особисті особливості хворої, погіршуючи тим самим її психоемоційний стан. В структурі формування психосоматичних та соматопсихічних взаємовідношень необхідно з'ясувати, які наслідки дії гормональних препаратів на психотипологічні та особисті особливості хворих [Бройтигам, 1999; Сидоров, 2006; Татарчук, 2008].

Запальні захворювання верхнього та нижнього відділів геніталій займають не тільки провідне значення в структурі гінекологічної захворюваності, але і є найбільш частою причиною порушень репродуктивного здоров'я, створюючи тим самим медичні, соціальні та економічні проблеми в усьому світі. При хронічних захворюваннях на перший план виходять аспекти впливу на життя хворої, її психічний та соціальний статус, як у відношенні самого захворювання, так і результатів її лікування. Сформована в світовій і вітчизняній науці біопсихологічна модель розвитку захворювання доводить необхідність цілісного вивчення організму і особистості хворої людини в безперервному поєднанні його біологічних, психологічних і соціальних компонентів. Соціально-гігієнічний і психологічний "портрет" пацієнтки з хронічними запальними захворюваннями геніталій дозволяє не тільки виявити додаткові фактори ризику розвитку хронічних запальних захворювань верхнього та нижнього відділів генітального тракту. Організація "Школи молодой жінки" сприяє формуванню у пацієнток поведінки, що зберігає здоров'я за рахунок підвищення рівня їх гігієнічної грамотності і медичної активності, зниження рівня тривожності та підвищення емоційної стійкості. Розроблені диференційовані лікувальні програми з урахуванням психосоматичного статусу для пацієнток з хронічними запальними захворюваннями геніталій дозволило не тільки відновити їх репродуктивний потенціал, але й підвищити якість життя [Йен, Джаффе, 1998; Сандакова, Жуковская, 2009].

Особливе значення в психічному статусі жінки відво-

диться афективній сфері. Безпліддя жінок відноситься до тих станів, які суттєво впливають на психоемоційний статус, викликаючи стан хронічного стресу. Додатковими травмуючими факторами є сімейні, побутові, службові труднощі внаслідок затрат великої кількості часу на відвідування лікувальних закладів, фінансові затрати. Погіршується якість життя жінок з безпліддям, формується стан залежності, переважання думок про неспроможність в репродуктивній сфері. Стан тривоги та депресії визначається на всіх етапах лікування безпліддя, ідеї самозвинувачування сприяють посиленню депресивної симптоматики. В другій половині минулого сторіччя виникла проблема депресивних розладів, яка стала ключовою не тільки в психіатрії, а і в загальносоматичній практиці [Шлемкевич, Вдовиченко, 2009; Петрова, Подольхов, 2011].

За даними Шлемкевич А.М., Вдовиченко С.Ю. (2009) до особливостей граничних психічних розладів у жінок, яким проводяться програми допоміжних репродуктивних технологій характерним є переважання в клінічній картині тривожно-депресивної астеновегетативної симптоматики, що необхідно враховувати при розробці комплексу діагностичних і лікувально-профілактичних заходів. Не зважаючи на активне проведення в останнє десятиріччя біологічно орієнтованих досліджень, етіологія депресивних розладів до кінця не в'яяснена, допускається її мультифакторний генез. Більше того, без сумніву велику роль в біологічній варіабельності відіграють психологічні та соціальні фактори в якості основних причин порушення гомеостатичних механізмів центральної нервової системи. Так би мовити катехоламінова та серотонінергічна гіпотези, які визначають як постулати дефіцит моноамінів (серотоніна і норадреналіна) в синаптичній щілині та відіграють важливу роль в розумінні патофізіології депресії.

Варто зазначити, що сучасний патоморфоз депресивних розладів полягає в переважанні у клінічних проявах додаткових та соматичних симптомів над загальними, що частково утруднює їх своєчасну діагностику. Симптоми соматизації характерні для пацієнтів з депресією в усіх культурах, їх називають сутнісними симптомами депресії. Разом із тим, депресивні розлади настрою впливають на прояви соматичного захворювання, обмежують можливості терапії внаслідок низької комплаєнтності таких пацієнтів. Депресія скорочує тривалість життя при наявності соматичної патології. В свою чергу наявність останньої певною мірою поєднана з такими розладами психіки, як депресивні, тривожні та ендоморфні, хронобіологічні розлади. Феномен соматизації депресії є головною причиною труднощів виявлення та діагностики цих порушень. В результаті досліджень та технологічних досягнень з'являється все більше активних субстанцій, які могли б застосовуватись для лікування депресій і знання про їх механізм дії ростуть, що дозволяє розширити можливості лікування із застосуванням психофармакологічних препаратів

враховуючи індивідуальні показання для конкретних пацієнтів [Березанцев, 2001; Сидоров, 2006].

Існує п'ять основних критеріїв для діагностики депресивних розладів згідно МКХ-10: симптоматологія депресивних розладів (American Psychiatric Association WHO 2005a) - афективні симптоми - пригнічений настрій, ангедонія, тривога; психомоторні порушення - заторможеність, ажитація, втрата енергії та активності; когнітивні порушення та порушення пам'яті - відчуття провини, відчуття малоцінності, конгруентні і неконгруентні настрою маячні ідеї, утруднення концентрації, зниження пам'яті; - психовегетативні порушення та соматичні скарги - порушення сну (інсомнія, ранні пробудження), добові коливання, втрата апетиту та ваги, сексуальні дисфункції, закрепи, больові синдроми, гіпертонія, тахікардія. Депресивні епізоди поділяються на легкі, помірні або тяжкі (МКХ-10). Розподіл груп по важкості може

здійснюватись із застосуванням шкал депресій Гамільтона. Розподіл по важкості проявів хвороби має велике клінічне значення, оскільки існує єдина думка терапії легкої та помірної депресії методом психотерапії без додаткової психофармакотерапії [Чабан, Хаустова, 2006, Селицкий, 2007].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порушення репродуктивної функції жінки цілком залежить від стану нервової системи та її регуляторного впливу на органи-мішені.

Вивчення проблеми гінекологічних захворювань, залежних від стресових факторів, в теперішній час є обґрунтованим для визначення методів діагностики психологічних розладів та розробки консервативних підходів до лікування таких пацієнток.

Список літератури

- Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение /Александр Ф.; пер. с англ. С.Могилевского. - М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. - 352 с.
- Березанцев А.Ю. Психосоматические и соматоформные расстройства (аналитический обзор, часть II) /А.Ю.Березанцев //Рос. психiatr. журн. - 2001. - №4. - С. 51-62.
- Бройтигам В. Психосоматическая медицина /В.Бройтигам, П.Кристиан, М.Рад; пер. с нем. - М.: Гэотар Медицина, 1999. - 376 с.
- Ващенко Ю.А. Личность и психосоматическое заболевание (Психоаналитическая точка зрения) /Ю.А.Ващенко //Журн. практич. психолога. - 1999. - №1. - С. 35-43.
- Вейн А.М. Клинические аспекты эмоционального стресса. Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты /Вейн А.М.; под ред. К.В.Судакова, В.И.Петрова. - Волгоград, 1997. - С. 138-148, 154-157.
- Гарганеева Н.П. Психосоматическая ориентация в общей врачебной практике /Н.П.Гарганеева, Ф.Ф.Тетенев //Клин. мед. - 2001. - Т.79, №8. - С. 60-63.
- Йен С.С.К. Репродуктивная эндокринология [Т.1] /С.С.К.Йен, Р.Б.Джаффе. - М.: Медицина, 1998. - 701 с.
- Максименко С.Д. Медицинская психология - практикующему врачу /С.Д.Максименко //Доктор. - 2003. - №5. - С. 81-82.
- Милнаципран (иксел) в лечении тревожно-депрессивных и сексуальных расстройств у больных с невоспалительным синдромом хронической тазовой боли /Г.В.Селицкий, А.Д.Каприн, С.Б.Извозчиков [и др.] //Терапевт. архив. - 2007. - №5. - С. 81-84.
- Петрова Н.Н. Особенности психического состояния и личностно-психологические характеристики женщин с бесплодием, подвергающихся лечению методом ЭКО /Н.Н.Петрова, Е.Н.Подольхов //Журн. акушерства и жен. болезней. - 2011. - Т. LX, Вып. 3. - С. 115-121.
- Сандакова Е.А. Особенности социального и психосоматического статуса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий /Е.А.Сандакова, И.Г.Жуковская //Здоровье женщины. - 2009. - №6(42). - С. 129-131.
- Сидоров П.И. Психосоматическая медицина : руководство для врачей /Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А.; под ред. акад. РАМН П.И.Сидорова. - Москва: МЕДпресс-информ, 2006. - 564 с.
- Татарчук Т.Ф. Нові підходи в лікуванні жінок зі стрес-індукованою недостатністю лютеїнової фази /Т.Ф.Татарчук, О.В.Булаченко, О.В.Бурлака //Репродуктивное здоровье женщины. - 2008. - №3(37). - С. 166-168.
- Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств /Доклад рабочей группы СІNP на основе обзора доказательных данных. - Киев, 2009. - 15 с.
- Чабан О.С. Депресія: пошук ефективної антидепресивної терапії триває /О.С.Чабан, О.О.Хаустова //Медицина світу. Спец. випуск: психіатрія (додаток). - 2006. - С. 34-40.
- Шлемкевич А.М. Пограничные психические расстройства у пациенток в процессе лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий /А.М.Шлемкевича, С.Ю.Вдовиченко //Здоровье женщины. - 2009. - №6(42). - С. 187-188.

Дзись Н.П.

РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ОБЕСПЕЧЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИНЫ

Резюме. В статье обобщены результаты опубликованных научных работ, в которых изложена современная точка зрения по вопросам нарушения репродуктивной функции женщины в зависимости от состояния нервной системы и ее регуляторного воздействия на органы - мишени. Поэтому изучение проблемы гинекологических заболеваний, зависящих от стрессовых факторов, в настоящее время является обоснованным для определения методов диагностики психических расстройств и разработки консервативных подходов к лечению таких пациенток.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, психогенные факторы, биогенные амины, стресс, бесплодие, хронические воспалительные заболевания гениталий.

Dzisz N.P.

THE ROLE OF CENTRAL AND AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN ENSURING FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION

Summary. This article summarizes the results of published research papers which set out the modern view on female reproductive disorders depending on the state of the nervous system and its regulatory effects on target organs. Thus the study of dependence of

gynecological diseases on stress factors in the present time is reasonable to determine methods for diagnosis of psychological disorders and the development of conservative treatment approaches for these patients.

Key words: reproductive health, psychogenic factors, biogenic amines, stress, infertility, chronic pelvic inflammatory diseases.

Стаття надійшла до редакції 16.10.2013 р.

Дзись Наталія Петрівна - д.м.н., доц. кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 27-25-49

© Йолтухівський М.М.

УДК: 616.61:547.466:575

Йолтухівський М.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ ЦИСПЛАТИНУ

Резюме. Широке використання цисплатину, як високоефективного цитостатичного препарату, часто обмежується його побічною дією. Одним з ускладнень терапії цисплатином є нефротоксичність. Проведені за останні роки дослідження молекулярних механізмів ураження нирок цисплатином дали змогу вивчити можливі шляхи корекції цього ускладнення. У даній статті представлені основні патогенетичні аспекти розвитку нефротоксичності цисплатину і шляхи її корекції потенційними нефропротекторами. Випробовування більшості запропонованих засобів протекції обмежується експериментальними дослідженнями, тому остаточне вирішення даного питання надалі залишається актуальним.

Ключові слова: цисплатин, нирки, нефротоксичність, корекція.

Вступ

Цисплатин (ЦП, цис-дихлородіамінплатина (II), $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$) є протипухлинним препаратом, який використовується в лікуванні раку багатьох органів, у тому числі голови, шиї, легенів, сім'яників, яєчників, молочної залози тощо. До побічних ефектів препарату відносять ототоксичність, гастротоксичність, мієлосупресію і алергічні реакції [Arapu, 2003]. Але основним обмежуючим дозу побічним ефектом є нефротоксичність ЦП [Sastry et al., 2005]. Нефротоксичність препарату була визнана з моменту його впровадження біля 30 років тому. Тим не менш, незважаючи на активні зусилля протягом цих десятиліть, знайти менш токсичні, але не менш ефективні альтернативні препарати не вдається, тому ЦП і досі широко використовується в клінічній медицині. Нефротоксичність є досить серйозним і обмежуючим дозу ЦП побічним ефектом. Дане ускладнення розвивається внаслідок потрапляння в епітеліальні клітини нирок ЦП, який викликає пошкодження ядерної та мітохондріальної ДНК, оксидативний стрес, виражені запальні та імунні реакції, апоптоз і некроз, що в свою чергу призводить до загибелі значної кількості клітин. Досі окремі моделі нефропротекції, випробувані на тваринах, як правило забезпечували неповноцінний захист нирок. Поглиблене вивчення механізмів нефротоксичності дає змогу визначити нові метаболічні мішені для дії засобів корекції даного ускладнення.

Прояви нефротоксичності цисплатину

Нефротоксичність ЦП може перебігати з різними проявами (табл. 1), однак найбільш серйозним і одним з найчастіших проявів є гостраниркова недостатність (ГНН).

Ранні клінічні дослідження показали дозозалежну ЦП-індуковану ГНН у 14-100% хворих [Madias et al., 1978].

З того часу, коли почали використовувати сольову гідратацію та стимуляцію діурезу, частота ГНН, індукованої ЦП, зменшилася до 20-30% [Hartmann et al., 1999]. Як правило, виникнення ниркової недостатності починається через кілька діб після введення ЦП і проявляється збільшенням у сироватці крові рівня креатиніну та сечовини. Діурез, як правило, не змінюється (олігурія не спостерігається), а сеча може містити глюкозу й невелику кількість білка, що свідчить про дисфункцію проксимальних каналців. Зустрічається також гіпомagneмія, особливо після повторного введення ЦП, навіть при відсутності падіння швидкості клубочкової фільтрації. Відновлення функції нирок зазвичай відбувається протягом 2-4 тижнів, але є повідомлення про відсутність її відновлення і навіть прогресування після тривалого курсу лікування ЦП, незважаючи на профілактичні заходи [Santoso et al., 2003].

Нефротоксичність зростає зі збільшенням дози, частоти прийому й сумарної дози ЦП [Madias et al., 1978]. Також визначено, що факторами ризику є: жіноча стать, похилий вік, тютюнопаління [de Jongh et al., 2003]. Уже існуючі порушення функції нирок збільшують ризик виникнення ГНН. Цукровий діабет знижує ризик нефротоксичності ЦП в моделях на тваринах [Scott et al., 1989], але клінічні дослідження не виявили ніякого впливу діабету на нефротоксичність у людей [Gogas et al., 1996]. Пацієнти з поліморфізмом, обумовленим місценс-мутаціями в гені OAT2 (англ. organic cation transporter 2, білок-транспортер ЦП в клітинах нирок), також можуть мати менший ризик розвитку нефротоксичності ЦП [Ciarimboli et al., 2010].

Корекція нефротоксичності цисплатину

Введення 0,9% розчину натрію хлориду (гідратація)