

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

6 (104) 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

№ 6 (104) 2007

**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. Шамшурина**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет  
**В. М. Попов**  
**А. В. Попов**  
**Р. О. Рудченко**  
**О. А. Шамшурина**

Фото на обкладинці —  
**В. М. Попов**

*На фото:*  
Соборна площа в Одесі

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**

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

Підписано до друку 20.11.2007.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 400. Зам. 1044.

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

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ



### Теорія та експеримент

ТРАНСПОРТ ПІДАЗЕПАМУ ВЗДОВЖ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В УМОВАХ ВВЕДЕННЯ ІНДУКТОРА ТА ІНГІБІТОРА ЦИТОХРОМУ P-450 І В КОМПЛЕКСІ З ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ М. Я. Головенко, Н. В. Овчаренко, О. Б. Ліхота, І. Ю. Борисяк .....	3
ДИНАМІКА ФОСФОЛІПІДНОЇ КОМПОНЕНТИ ПЕЧІНКИ ПРИ ГАЛАКТОЗАМІНОВОМУ УРАЖЕННІ ТА ЗАСТОСУВАННІ ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТІВ В. Й. Кресюн, В. В. Годован .....	7
ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК КРЫС С. И. Доломатов, В. С. Шпак .....	13
МОЖЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАМАДОЛУ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ В. І. Опришко, В. Й. Мамчур, О. М. Поета .....	20
ЕНЕРГОТРОПНИЙ ЕФЕКТ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ В. Ю. Слесарчук .....	24
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛІВ ДОПОМІЖНОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ПЕРЕНЕСЕННІ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ЕМБРІОНІВ ПІСЛЯ ПЕРЕДІМПЛАНТАЦІЙНОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ Р. В. Соболев, О. Ю. Леонова, О. В. Гавриченко .....	26



### Клінічна практика

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ КОРВІТИНОМ ПОРУШЕНЬ ГЕМОДИНАМІКИ У ВАГІТНИХ ІЗ СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ В. М. Запорожан, С. М. Геряк .....	30
ВЕГЕТАТИВНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ І. В. Баранова .....	33
ТРИВАЛІСТЬ ПЕРЕБІГУ Й ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРО-, АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ПОЄДНАНИХ ХРОНІЧНИХ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ І ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНІВ О. М. Біловол, С. П. Шкляр .....	37



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2007



ПЕРШІ РЕЗУЛЬТАТИ ОРГАНІЗАЦІЇ МАСОВОГО СКРИНІНГУ НА ВРОДЖЕНИЙ ГІПОТИРЕОЗ У ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ О. З. Гнатейко, Г. Р. Акоюн, З. В. Осадчук, В. І. Шуварська, С. Ю. Логуш, Н. І. Кіцера, С. О. Печеник .....	42
ОБТЯЖЕНИЙ АКУШЕРСЬКИЙ АНАМНЕЗ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ЖІНОК СІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ О. А. Гончарова, І. М. Ільїна, О. В. Гавва .....	44
ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ МЕСТНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ДАКРИОЦИСТИТОМ В. Б. Лищенко .....	46



### **Новітні методи і технології**

ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ ПІРНИЧО-МЕТАЛУРГІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ М. Г. Карнаух, Т. М. Альохіна, В. О. Гапон, В. Д. Крушевський .....	51
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ІДЕНТИФІКАЦІЯ МІКОТОКСИГЕННИХ ФУЗАРІЇВ Н. Е. Кожухова, О. О. Захарова, Ю. М. Сиволал .....	54



### **Спостереження практичного лікаря**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РЕЦИДИВНОЇ ДЕСМОПЛАСТИЧНОЇ ФІБРОМИ ВУЛЬВИ У ПАЦІЄНТКИ 27 РОКІВ С. Г. Бугайцов, О. І. Марченко, А. І. Рибін, О. В. Михайленко .....	57
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ СПАЙКОВОЇ ХВОРОБИ ОЧЕРЕВИНИ В. Є. Вансович .....	59
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСУ В ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ О. К. Колоскова, Л. А. Іванова, Аль Абуд Мазен Хейро .....	61
ЗАЛЕЖНІСТЬ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ВІД СТАДІЇ ТА ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ А. К. Сервецький .....	63



### **Огляди**

ОКИСНИЙ СТРЕС У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ ІЗ РОЗВИТКОМ ТЯЖКОЇ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ. ПРИНЦИПИ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ Л. О. Безруков, Ю. Б. Яценко, О. Г. Буряк .....	65
---	----



### **Ювілеї**

С ЗАБОТОЮ О ДІТЕЯХ Н. Л. Аряев .....	69
---	----



### **Реферати**

75

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету  
Протокол № 2 від 18.10. 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 615.033

М. Я. Головенко, Н. В. Овчаренко, О. Б. Ліхота, І. Ю. Борисюк

## ТРАНСПОРТ ГІДАЗЕПАМУ ВЗДОВЖ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В УМОВАХ ВВЕДЕННЯ ІНДУКТОРА ТА ІНГІБІТОРА ЦИТОХРОМУ P-450 І В КОМПЛЕКСІ З ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Всмоктування лікарських засобів, які вживають перорально, є комплексним процесом, що залежить від фізіологічного стану організму, хімічних властивостей субстанції та допоміжних речовин у складі лікарської форми.

До важливих показників належать: склад їжі, шлункова та кишкова моторика, розчинність (залежить від значення рН уздовж шлуково-кишкового тракту — ШКТ) та зв'язування зі слизом, наявність патології, швидкість току крові та лімфи, а також ліпофільність сполук, їх р<sub>ка</sub>, молекулярна маса, динаміка утворення водневих зв'язків тощо [1].

Найбільш інформативними, що об'єднують фізіологічний стан і фізико-хімічні властивості, є параметри, які характеризують розчинність сполук та їх спроможність проникати крізь біологічні мембрани. Вони, власне, і визначають швидкість і ступінь всмоктування препарату, а отже, його біодоступність [2].

Більшість експериментальних даних при аналізі біодоступності лікарських засобів, і особливо механізмів всмоктування перорально введених

препаратів, використовують такий показник, як концентрація сполуки в біологічних рідинах (плазма крові, сеча). У подальшому вони підлягають перетворенню у фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ , AUC, Cl,  $V_d$ ). Останні є традиційними показниками для відповідних концевих та висновків.

На жаль, більшість із них мають загальний недолік — відсутність даних, що характеризують особливості транспортних процесів препаратів уздовж ШКТ. Безсумнівно, вони є необхідними, особливо в тому випадку, коли мова йде про визначення механізму всмоктування в нормі та при впливі різних факторів. Окрім того, після відкриття периферичних бенздіазепінових рецепторів у таких органах, як нирки, серцевий м'яз, печінка, легені тощо, було показано [3], що висока концентрація у ШКТ зареєстрована саме у шлунку та 12-палій кишці. Слизова оболонка шлунка містить ендogenous ліганди периферичних бенздіазепінових рецепторів. Імуногістохімічним методом визначено наявність периферичних бенздіазепінових рецепторів у слизових клі-

тинах порожнини і паріетальних клітинах дна шлунка. За допомогою імуноелектронної спектроскопії доведено, що розташовані вони на мітохондріях. Зазначене свідчить про важливість вивчення транспортних процесів бенздіазепінів на окремих ділянках ШКТ.

**Метою** нашої роботи є вивчення транспортних процесів лікарських засобів (на прикладі гідазепаму) вздовж ШКТ у нормі та в умовах введення фенобарбіталу, кетоконазолу і в комплексі гідазепам-циклодекстрин.

### Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на безпородних мишах масою 18–22 г. Тварин розділили на чотири групи. Першій (контроль) перорально вводили гідазепам у дозі 40 мкмоль/кг, другій — 40 мкмоль/кг гідазепаму в комплексі з циклодекстрином (1 : 1). Третій та четвертій групам перорально вводили відповідно фенобарбітал і кетоконазол по 80 мг/кг протягом 4 діб. Потім було введено 40 мкмоль/кг гідазепаму. У всіх випадках препарат тварини отримували натще-серце.



Синтез  $^{14}\text{C}$ -гідазепаму (міченого за гідрозидним фрагментом) було здійснено згідно з описаним методом [4]. Визначення метаболітів гідазепаму методами тонкошарової хроматографії та мас-спектрометрії подається нами у [5].

Тварини, яким вводили гідазепам, через відповідний час були наркотизовані та декапітовані. Черевну порожнину розкривали і почергово видаляли різні відділи ШКТ (шлунок, тонка кишка, товста кишка, пряма кишка). Одержані органи зважували, потім поміщали до пробірок і заливали  $1\text{ см}^3$  мурашиної кислоти, гідролізували на водяному нагрівачі протягом 1 год. Після закінчення процедури аліквоту гомогенату ( $0,2\text{--}0,4\text{ см}^3$ ) вміщували у віали для рідинної фотометрії і добавляли  $0,4\text{--}0,6\text{ см}^3$  тритон X-100 та  $10\text{ см}^3$  толуольно-спиртового сцинтилятора. Вміст радіоактивного матеріалу визначали на фотометрі TRI CARB Canberra Packard 2700. Комплекси  $^{14}\text{C}$ -гідазепаму з циклодекстрином утворювали відповідним чином [6].

Отримані дані оброблено за допомогою статистичного пакета програми MS Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Гідазепам в організмі тварин піддається метаболізму (окисненню) з утворенням деалкільного похідного, його 3-оксиметаболіту й оксіяцетилгідрозиду. Наявність радіоактивного вуглецю ( $^{14}\text{C}$ ) у гідрозидному замісника гідазепаму дає унікальну можливість простежити шляхи транспорту тільки гідазепаму й оксіяцетилгідрозиду [4].

У мишей контрольної групи (рис. 1, а) максимальну кількість радіоактивного матеріалу у шлунку відмічено вже через 15 хв дослідження. Поступове зниження концентрації  $^{14}\text{C}$ -гідазепаму у шлунку свідчить про його спорожнення та значне всмоктування у кишечнику. Різні відділи ШКТ відрізняються вели-

чинами рН середовища, властивостями епітелію, який лежить на поверхні, складом ферментів, а отже, і здатністю до всмоктування лікарського засобу. Слід відмітити, що гідазепам належить до слабких основ, а значення рН у тонкій кишці вище, ніж у шлунку, тому всмоктування можливе саме в цьому відділі ШКТ. Про це свідчить і значно вища концентрація радіоактивного препарату в тонкій кишці протягом усього дослідження. Збільшення концентрації  $^{14}\text{C}$ -гідазепаму через 2 год у прямій кишці підтверджує факт швидкого виведення препарату.

Для того щоб регулювати процес всмоктування на певному відрізку ШКТ, використовують спеціальні допоміжні речовини, наприклад, циклодекстрини. Нами досліджено вплив циклодекстрину на всмоктування комплексу гідазепаму з циклодекстрином (1 : 1).

Інтерес до циклодекстринів пояснюється їх унікальною здатністю утворювати комплекси включення типу «гість – хазяїн» із різними речовинами. Ці комплекси дозволяють змінити фізико-хімічні властивості, а отже, і фармакологічну дію лікарських засобів. Молекули циклодекстрину формують гідрофільний щит навколо ліпофільної частини молекули  $^{14}\text{C}$ -гідазепаму, з якою вони взаємодіють. Це, взагалі, збільшує імовірну розчинність лікарського засобу у воді. Циклодекстрин також захищає хімічно нестійкі молекули препарату від потенційно небезпечних корозійних середовищ ШКТ і, зокрема, запобігає гідролізу, окисненню, рацемізації та ферментативному руйнуванню або зменшує їх. Так, відмічено (рис. 1, б) значне зниження концентрації радіоактивного препарату у шлунку порівняно з контрольною групою, що свідчить про високу швидкість всмоктування. Окрім того, високі концентрації  $^{14}\text{C}$ -гідазе-

паму протягом  $0,5\text{--}1$  год і швидке зниження рівня радіоактивного матеріалу у тонкій кишці та його підвищення у нижніх відділах ШКТ (товста та пряма кишки) демонструють значно вище, ніж у контролі, виведення.

З літературних даних [7] відомо, що гідазепаму властива реабсорбція в кишечнику і повторне всмоктування. Препарат, який виділяється з жовчю, у ШКТ під дією ферментів метаболізується. Крім того, слід наголосити, що гідазепам є аналогом діазепаму, який піддається N-деметилуванню і  $\text{C}_3$ -гідроксилуванню, а в його метаболізмі беруть участь форми цитохрому CYP3A4 та CYP2C19, наявні і в печінці, і в ШКТ.

З метою визначення участі гідазепаму в пресистемній елімінації (ефект першого проходження) нами були використані інгібітор та індуктор CYP450 (3A4 та 2C19), що беруть участь у його N<sup>1</sup>-деалкілуванні та  $\text{C}_3$ -гідроксилуванні.

Попереднє введення фенобарбіталу (рис. 1, в) призводить до більш швидкого всмоктування  $^{14}\text{C}$ -гідазепаму, а досягнення максимальної концентрації у тонкій кишці через 2 год демонструє наявність процесу первинного проходження через печінку, отже, і метаболізму. Фенобарбітал прискорює реакції окиснення препарату за участі монооксигеназних систем печінки, а також реакцію  $\text{C}_3$ -гідроксилування внаслідок збільшення активності НАДФ-Н-цитохром-С-редуктази. Потім спостерігається швидке зниження концентрації у тонкій кишці загального радіоактивного матеріалу ( $^{14}\text{C}$ -гідазепаму та його метаболітів) і збільшення її у нижніх відділах ШКТ (особливо після 4-ї години), що свідчить про інтенсивність елімінації, яка майже у 4,5 рази перевищує контроль.

Попереднє введення кетоконазолу (рис. 1, г) не впливає на процес всмоктування та пер-



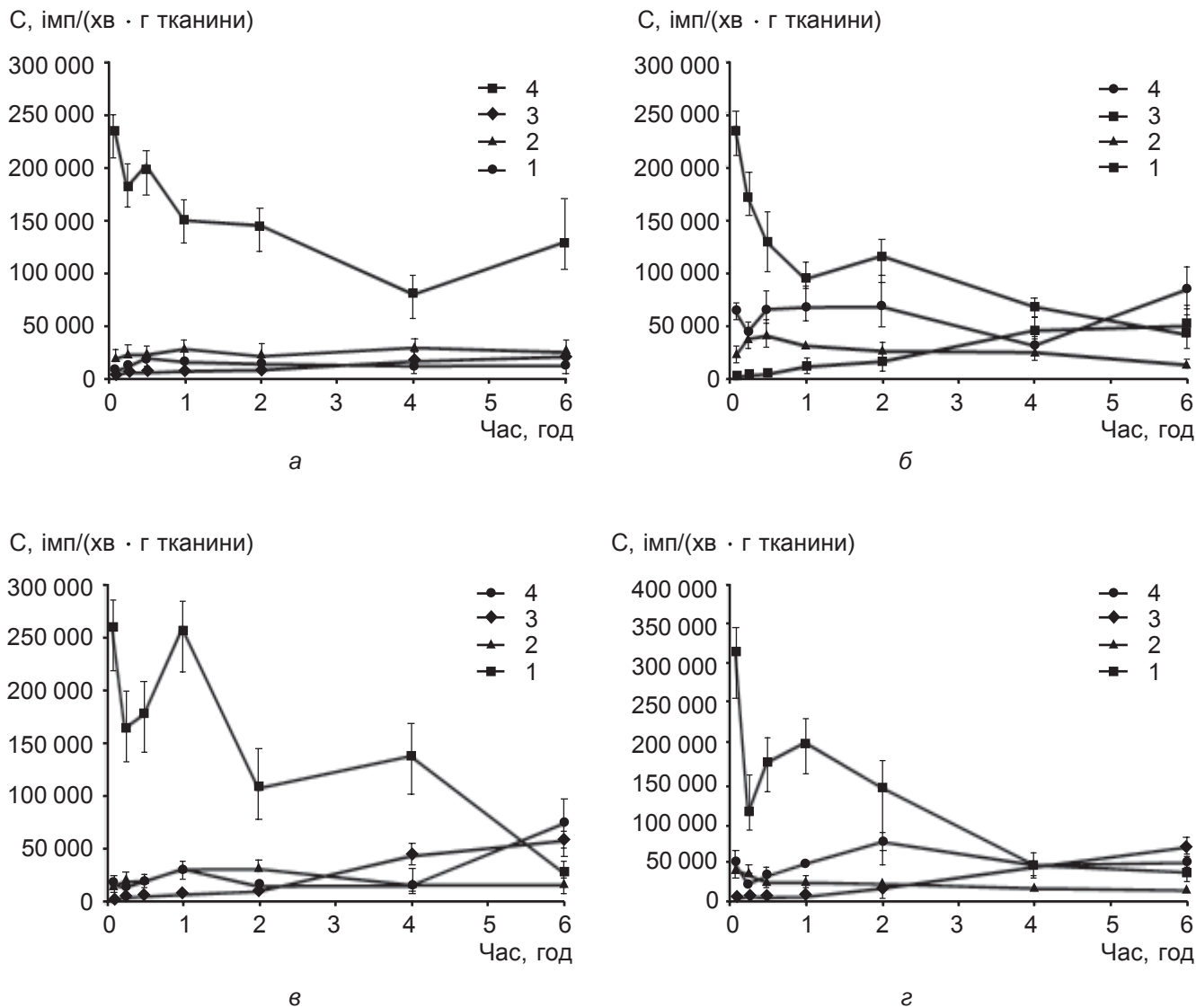


Рис. 1. Вміст <sup>14</sup>C-гідазепаму та його метаболітів у окремих відділах шлунково-кишкового тракту: 1 — шлунок; 2 — тонка кишка; 3 — товста кишка; 4 — пряма кишка; а — контроль (гідазепам); б — гідазепам + циклодекстрин (1 : 1); в — фенобарбітал; г — кетоконазол

винне проходження через печінку (отримані результати у шлунку і тонкій кишці на 2-й годині досліду практично однакові з контролем), проте оскільки кетоконазол гальмує дію ферментів CYP3A4, то існує можливість зниження метаболізму <sup>14</sup>C-гідазепаму цим типом ферментів у кишці на 4-й годині досліду вдвічі менше відносно контролю. Порівнюючи результати на 6-й годині досліду у прямій кишці у контролі та при попередньому введенні кетоконазолу (концентрація загального радіоактивного матеріалу вдві-

чі менша, ніж у контролі), можна зробити припущення, що ферменти типу CYP3A4 відіграють більшу роль у метаболізмі <sup>14</sup>C-гідазепаму (принаймні вдвічі), ніж CYP2C19.

Наявність бенздіазепінових рецепторів у цих ділянках ШКТ визначає деяку спорідненість гідазепаму до них.

Крім того, дно шлунка має найбільшу кількість місць зв'язування периферичних бенздіазепінових рецепторів, що пояснює наявність високих концентрацій у шлунку і тонкій кишці при всіх схемах введення.

Як видно з рис. 2, за 15–30 хв досліду при всіх схемах перорального введення відмічені максимальні концентрації <sup>14</sup>C-гідазепаму та його метаболітів. Значної зміни у надходженні препарату в системний кровотік (ступінь і швидкість всмоктування) при попередньому введенні фенобарбіталу чи кетоконазолу порівняно з контролем не відзначено. Це свідчить про те, що їх сумісне введення з гідазепамом не впливає на біодоступність останнього. Введення комплексу з циклодекстрином (1 : 1) приблизно вдвічі зменшує



C, імп/(хв · г тканини)

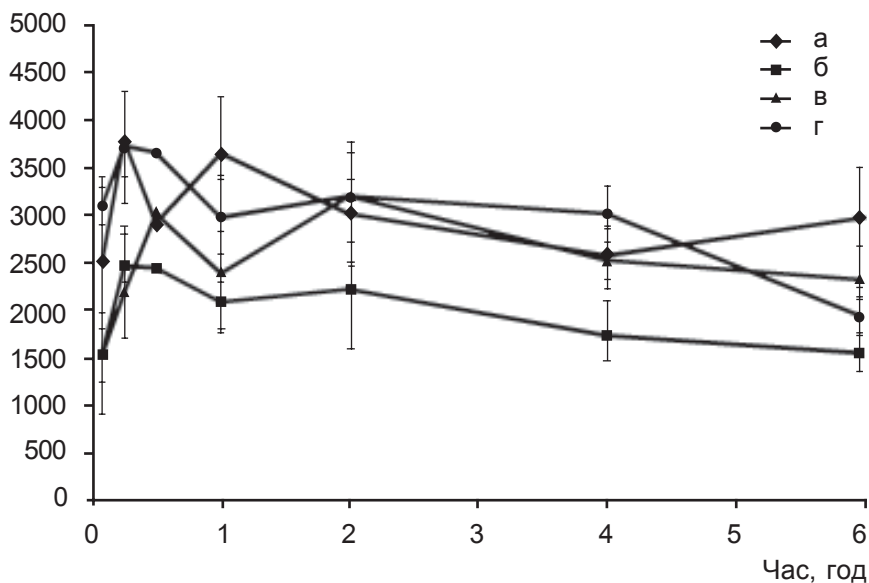


Рис. 2. Вміст  $^{14}\text{C}$ -гідазепаму та його метаболітів у плазмі крові мишей: а — контроль (гідазепам); б — гідазепам + циклодекстрин (1 : 1); в — фенобарбітал; г — кетоконазол

бідоступність, тому що тільки вільна форма лікарського засобу може проникати через ліпофільні мембрани і потрапляти у системний кровотік.

Враховуючи отримані результати та дані, опубліковані раніше [7; 8], можна констатувати той факт, що гідазепам при пероральному введенні виявляє високу біодоступність (швидко потрапляє в тонку кишку і всмоктується в ній), дає ефект первинного проходження (наявність другого піка концентрації — 2 год) та швидко виводиться (підвищення концентрації загального радіоактивного матеріалу у нижніх відділах ШКТ). При використанні циклодекстрину хімічно нестійкі молекули гідазепаму захищені від впливу рН шлунка, тому швидше потрапляють у тонку кишку, де всмоктуються, надходять у печінку, метаболізуються і знову всмоктуються та у значно вищих концентраціях потрапляють у нижні відділи ШКТ. Попереднє введення фенобарбіталу приводить до зростання метаболізму й інтенсивності екскреції препарату, а кетоконазо-

лу — до часткового зменшення метаболізму і зниження виведення загального радіоактивного матеріалу. Оскільки концентрації  $^{14}\text{C}$ -гідазепаму, які вводили, у всіх випадках були однаковими, то, порівнюючи зміну концентрацій, отриманих у прямій кишці протягом останніх годин досліду, тобто швидкість ( $\Delta C/\Delta t$ ), можна припустити, що інтенсивність транспорту через ШКТ зростає у 5 разів при комплексі з циклодекстрином 1 : 1, при використанні фенобарбіталу цей показник збільшується в 4,5 рази, а якщо вводити кетоконазол (який є інгібітором CYP3A4) — удвічі порівняно з контролем, тому що метаболізм препарату перебігає за участі CYP2C19. Таким чином, доведено, що циклодекстрини зменшують ступінь окиснення гідазепаму та його пресистемну елімінацію.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.
2. Головенко М., Борисюк І., Ларіонов В. Оптимізація допоміжними речовинами біодоступності лікарських

засобів, що належать до біофармацевтичної класифікаційної системи // Вісн. фармакол. та фармації. — 2007. — Т. 8. — С. 33-42.

3. Awad M., Gavish M. Peripheral-type benzodiazepine receptors in human cerebral cortex, kidney, and colon // Life Sci. — 1991. — Vol. 49, N 16. — P. 1155-1161.

4. Синтез  $^{14}\text{C}$ -гідазепаму та його потенційних метаболітів / М. Я. Головенко, В. І. Павловський, К. В. Преподобна та ін. // Ukrainian Bioorganic Acta. — 2007. — Vol. 1. — P. 20-23.

5. Метаболізм гідазепаму в організмі щурів / М. Я. Головенко, К. В. Преподобна, О. В. Мазепа, Н. В. Шнейдер // Клін. фармація. — 2007. — Т. 11, № 3. — С. 6-10.

6. Inclusion compound of psychotropic agents and cyclodextrins / S. Andronati, Yu. Shapiro, L. Yakubovskaya et al. // J. Ind. Phenom. — 1996. — Vol. 24. — P. 175-186.

7. Метаболізм, експериментальна і клінічна фармакокінетика гідазепаму / Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковський, Е. А. Станкевич и др. // Гідазепам. — К.: Наук. думка, 1992. — С. 20-63.

8. Головенко Н. Я., Кравченко И. А. Биохимическая фармакология пролекарств. — Одесса: Екологія, 2007. — 358 с.





В. Й. Кресюн, В. В. Годован

# ДИНАМІКА ФОСФОЛІПІДНОЇ КОМПОНЕНТИ ПЕЧІНКИ ПРИ ГАЛАКТОЗАМІНОВОМУ УРАЖЕННІ ТА ЗАСТОСУВАННІ ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТІВ

Одеський державний медичний університет

Сучасні наукові дані свідчать, що дефіцит есенціальних жирних кислот є універсальною детермінантою розвитку гострих і хронічних уражень печінки [1]. Фосфоліпіди (ФЛ), або фосфогліцериди, належать до класу високоспеціалізованих ліпідів і являють собою складні ефіри гліцерофосфорної кислоти. Їх також називають есенціальними, або незамінними, тому що вони у своєму складі містять незамінні вищі жирні кислоти, які не виробляються у нашому організмі. У цьому полягає їх значення як незамінних факторів росту та розвитку, необхідних для функції усіх без винятку клітин [2]. Разом із холестерином (ХС) вони служать структурною основою клітинних мембран і мембран органел. В організмі ФЛ виконують багато різноманітних функцій, проте головна із них полягає у формуванні ліпідного бішару клітинних мембран [3; 4].

Біологічна мембрана є основою, на якій відбуваються найважливіші процеси життєдіяльності. Порушення морфофункціонального стану мембран, як правило, є не тільки причиною, але й наслідком розвитку патологічних процесів. Згідно із загальноприйнятою нині рідинно-мозаїчною моделлю структури, біомембрани — це рідинно-кристалічний бімолекулярний шар ліпідів із гідрофобними групами ззовні та гідрофільними — зсередини, в якому вільно рухаються периферичні й інтегральні білки [5; 6]. Найбільш поширені мембранні ліпіди належать

до класу ФЛ, бішар яких стабілізується молекулами ХС, протеїнами та гліколіпідами [7]. Також відомо, що в мембранах роль ліпідної компоненти полягає у створенні відповідного гідрофобного матриксу для повноцінного функціонування ферментів, а рідинний стан самої мембрани надає їй динамічності. Якщо фермент залишається без ліпідної фази, то він стає нестабільним, агрегує і, нарешті, втрачає свою активність. Таким чином, в'язкість ліпідного бішару та склад ліпідів відіграють найважливішу роль в активності вбудованих у мембрані маркерних ферментів [8].

Вищеперераховані функції клітинних мембран надзвичайно важливі для печінки, в якій відбуваються численні біохімічні реакції з утворенням макромолекул, які використовуються іншими органами та тканинами. Для нормального функціонування гепатоцитів, у яких постійно утворюються ендоплазматичні везикули, у першу чергу, потрібні ФЛ. Ушкодження тканин, і перш за все печінки, починається з ушкодження мембрани. Вона раніше ніж інші клітинні структури стикається з ушкоджуючими агентами і захищає внутрішнє середовище клітини від їх шкідливого впливу. Багатьма дослідженнями доведено, що при всіх захворюваннях печінки в першу чергу ушкоджуються мембрани, а тому відновлення клітинних мембран є одним із найважливіших елементів лікування гепатитів, цирозу печінки тощо незалежно від етіо-

логії [9]. Провідним універсальним фактором у патогенезі гострих і хронічних уражень печінки є зменшення кількості та перерозподіл окремих фракцій ФЛ. За нашими даними, це перш за все пов'язане з активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — головного патогенетичного механізму в розвитку ушкоджень печінки [10].

Відновлення «упакування» мембран гепатоцитів ФЛ зменшує доступ до них кисню і тим самим знижує швидкість утворення вільних радикалів. У попередніх дослідженнях нами вивчено фосфоліпідний склад мембран еритроцитів. Враховуючи спільність будови плазматичних мембран різних органів і тканин організму можна припустити, що процеси, які відбуваються в мембранах еритроцитів, подібні зі змінами морфофункціонального стану інших мембран [11].

**Метою** роботи було вивчення впливу токсичного ураження печінки галактозаміном на фосфоліпідний спектр гепатоцитів і можливості його корекції за допомогою нових біологічно активних речовин (БАР) — похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів.

## Матеріали та методи дослідження

Досліди з вивчення динаміки вмісту фосфоліпідних фракцій у мембранах гепатоцитів проводилися на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, які утримувались у стандартних умовах віварію. Тварини у кіль-



кості 270 особин були розподілені на 6 груп: 1-ша група (10 тварин) — контрольна; 2-га (70 тварин) — із нелікованим галактозаміновим гепатитом; 3-тя, 4-та, 5-та та 6-та (190 особин) — із галактозаміновим гепатитом на фоні профілактично-лікувального введення МІГУ-4, 5, 6 і препарату порівняння — гептралу. Кожна група цієї серії експериментів розподілялася на підгрупи по 10 тварин залежно від часу відновлення показників.

Досліди з вивчення вмісту загального холестерину та загальних фосфоліпідів, а також їх співвідношення, були проведені на 235 щурах, які були розподілені на 6 груп аналогічно попереднім дослідом. Галактозаміновий гепатит спричинювали методом, описаним раніше [12]. Досліджувані БАР і препарат порівняння гептрал вводили внутрішньочеревинно у раніше відпрацьованих дозах: МІГУ-4 — 17,0 мг/кг, МІГУ-5 — 28,0 мг/кг, МІГУ-6 — 18,5 мг/кг, гептрал — 10,0 мг/кг маси за профілактично-лікувальною схемою: 7 діб до введення гепатотоксину та 7 діб після його застосування. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин у відповідному об'ємі.

Важливими структурними компонентами, які регулюють динамічний стан бішару мембран, є ФЛ і ХС. Їх вміст визначали у ліпідних екстрактах, виділених з 200 мг тканини печінки за методом J. Folch et al. [13]. Екстракт фільтрували і випарювали у вакуумі при 37 °С у струмі азоту. Фракціонування ФЛ проводили методом одномірної висхідної тонкошарової хроматографії на пластинах "Silufol-UV-254" [14]. Осад розчиняли в 0,2 мл суміші хлороформ-метанол (1:1) і у кількості 0,02 мл наносили на попередньо активовані (30 хв при 110 °С) пластини розміром 150 × 150 мм. Розподіл фосфоліпідних фракцій проводили у хроматографічній камері в системі розчинників хлороформ-метанол-амі-

ак (65 : 25 : 5), виявляли плями, ненасичені парами йоду, ідентифікували їх за відомими значеннями R<sub>f</sub>, забарвленими реакціями і фосфоліпідами-маркерами [14]. Вміст окремих фосфоліпідів — лізофосфатидилхоліну (ЛФХ), сфінгомієліну (СФМ), фосфатидилхоліну (ФХ), фосфатидилетаноламіну (ФЕА) і фосфатидилсерину (ФС) — оцінювали методом «згорання» плям за допомогою 72%-ї хлорної кислоти при 200 °С до їх повного знебарвлення з наступним етапом — визначенням ліпідного фосфору [15]. Вміст фосфору розраховували за допомогою калібрувального графіка, побудованого за стандартним розчином КН<sub>2</sub>РО<sub>4</sub>, і виражали в мікрограмах Р<sub>n</sub> на 1 г тканини печінки. Вміст загальних ФЛ розраховували за сумою окремих фракцій.

Як відомо за даними літератури, сума неорганічного фосфору, визначеного у ЛФХ, СФМ, ФХ, ФЕА і ФС, приблизно становить 75–80 % фосфору від решти фосфоліпідів і фосфатних кислот [16].

Паралельно у ліпідних екстрактах тканини печінки визначали вміст загального ХС і загальних ФЛ у міліграмах на грам і розраховували їх співвідношення, яке виражали коефіцієнтом ХС/ФЛ [17].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою IBM із використанням програм "Statgraf".

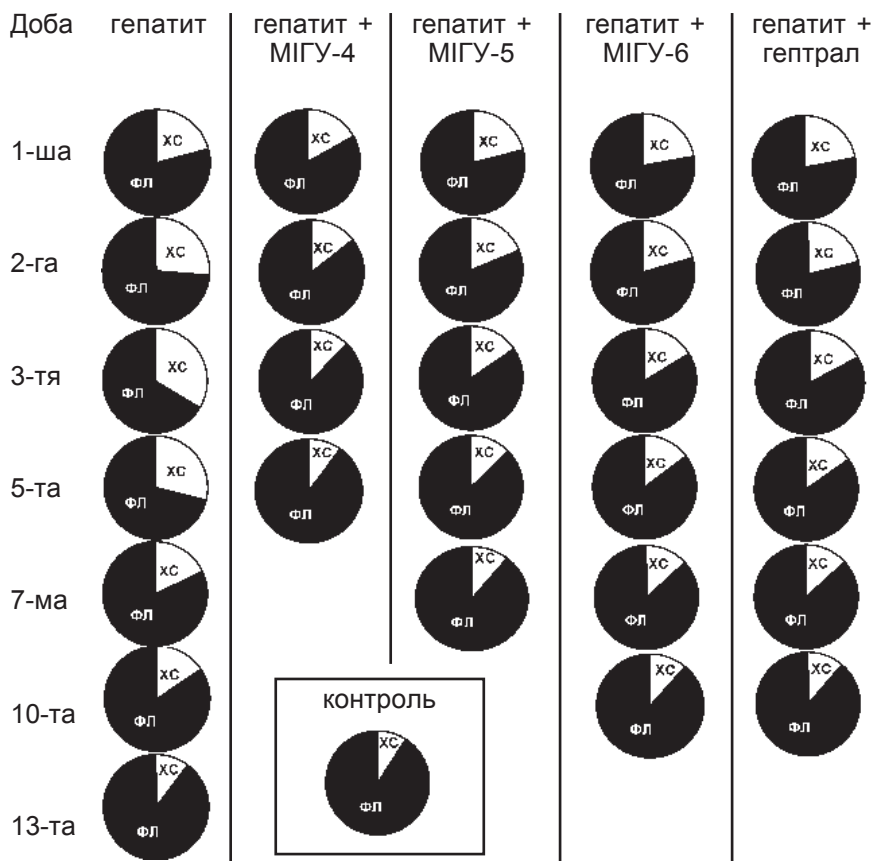
### Результати дослідження та їх обговорення

До складу мембран гепатоцитів входять ліпіди різних класів: фосфоліпіди, сфінголіпіди, гліколіпіди і стероїди (холестерин). У найбільшій кількості в мембранах присутні ФЛ, які утворюють її головну структурну компоненту й ніколи не нагромаджуються в організмі про запас. До складу головки ФЛ послідовно входять пов'язані між собою залишки азотистої основи (холіну, коламіну або серину), фосфатної групи і гліцерину. За-

лишки жирних кислот, які утворюють гідрофобні хвости, сполучені з гліцерином. Насиченою кислотою здебільшого є пальмітинова, а ненасиченою — олеїнова, лінолева, ліноленова та ін. Та сполука, яка не має азотистої основи, називається фосфатидною кислотою; у вільному стані вона міститься в тканинах у дуже невеликій кількості та відіграє роль проміжного продукту синтезу ФЛ [18].

Отримані дані свідчать, що розвиток галактозамінового гепатиту супроводжується суттєвою зміною вмісту загального ХС, загальних ФЛ і коефіцієнта їх співвідношення у печінці щурів (рис. 1). У контрольній групі вміст ХС становив (2,62 ± 0,07) мг/г, ФЛ — (25,70 ± 1,81) мг/г, а коефіцієнт співвідношення ХС/ФЛ дорівнював 0,10. Після введення тваринам галактозаміну вміст загального ХС збільшувався, а загальних ФЛ зменшувався, що призводило до суттєвого збільшення коефіцієнта їх співвідношення. Ці зміни були найбільш вираженими на 3-тю добу розвитку гепатиту, тобто 3-тя доба є піком несприятливих проявів хвороби, коли вміст ХС досягав 211,5 %, а ФЛ — 42,7 % відносно контролю (P < 0,05). Таким чином, при даній патології вміст ХС більш ніж удвічі збільшувався, а ФЛ — більш ніж удвічі зменшувався, що докорінно змінювало їх співвідношення: коефіцієнт ХС/ФЛ зростав рівно у 5 разів. Починаючи з 4-ї доби експерименту, вміст ХС і ФЛ поступово нормалізувався і досягав контрольних величин на 13-ту добу, тимчасом як у мембранах еритроцитів — на 11-ту добу. Паралельно відновлювався й коефіцієнт співвідношення ХС/ФЛ до 0,11 (у контролі — 0,10; P > 0,05). Одержані дані повністю збігаються з раніше проведеними дослідженнями в мембранах еритроцитів при галактозаміновому гепатиті, крім того вони є об'єктивним наслідком порушення ліпідного обміну [10; 19].





Наступні дослідження були присвячені вивченню фосфоліпідного пулу печінки у різні періоди розвитку галактозамінового гепатиту та його корекції запропонованими БАР. Результати експериментів свідчать про те, що галактозамінове ураження печінки призводить не тільки до надзвичайно вираженого зменшення вмісту загальних ФЛ у печінці, а й до перерозподілу їх окремих фракцій (рис. 2). На піку розвитку гепатиту (3-тя доба) спостерігалось вірогідне збільшення вмісту ЛФХ і СФМ відповідно на 191,0 і 122,0 % ( $P < 0,05$ ); більш ніж удвічі зменшувався вміст ФХ і ФЕА, становлячи 49,6 і 41,1 % ( $P < 0,001$ ); вміст ФС зменшувався до 82,4 % ( $P < 0,05$ ), але не виражено, а вміст ФФК зменшувався більш ніж удвічі (42,9 %;  $P < 0,001$ ).

Поряд із цим, галактозаміновий гепатит спричинював серйозні зміни у співвідношенні окремих фракцій ФЛ. У контрольній групі тварин середній вміст фракцій ФЛ був таким: ЛФХ — 8,2; СФМ — 16,4; ФХ — 49,7; ФЕА — 17,8; ФС — 3,1 і ФФК — 4,8 % (таблиця). Введення гепатотоксину призводило до від-

Рис. 1. Вміст загального холестерину і загальних фосфоліпідів (ммоль/л) та їх молярне співвідношення у мембранах еритроцитів щурів при галактозаміновому гепатиті на фоні введення сполук, що вивчалися

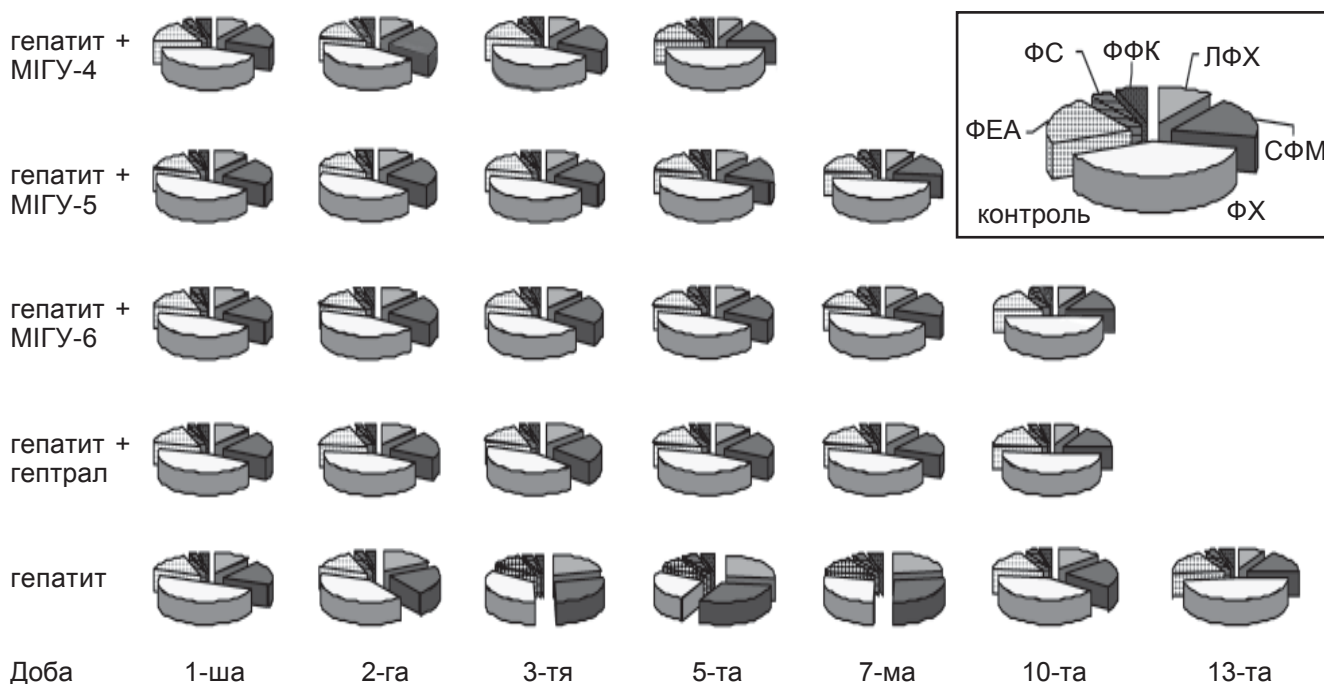


Рис. 2. Динаміка змін процентного співвідношення окремих фракцій фосфоліпідів у мембранах еритроцитів щурів при галактозаміновому гепатиті на фоні введення сполук, що вивчалися



Таблиця

**Фосфоліпідний спектр печінки щурів у контролі,  
при гепатиті та на фоні застосування БАР, %**

Умови експерименту	Загальні фосфоліпіди	ЛФХ	СФМ	ФХ	ФЕА	ФС	ФФК
Контроль	100,0	8,2	16,4	49,7	17,8	3,1	4,8
Гепатит (3-тя доба)	100,0 (2-1)	21,7 264,6*	27,7 168,9*	34,2 68,8*	10,1 56,7*	3,5 112,9	2,8 58,3*
Гепатит (3-тя доба) + МІГУ-4	100,0 (3-1)	10,5 128,0*	21,9 133,5*	44,0 88,5*	16,0 89,9	2,9 93,5	4,7 97,9
Гепатит (3-тя доба) + МІГУ-5	100,0 (4-1)	11,5 140,2*	21,4 130,5*	45,8 92,2	15,6 87,6	2,5 80,6*	3,2 66,7*
Гепатит (3-тя доба) + МІГУ-6	100,0 (5-1)	12,8 156,1*	21,3 131,5*	44,9 90,3	15,0 84,3*	2,7 87,1	3,3 68,8*
Гепатит (3-тя доба) + гептрал	100,0 (6-1)	13,8 168,3*	22,8 139,0*	43,1 86,7	14,5 81,5*	2,2 71,0*	3,6 75,0*

Примітка. \* — вірогідність при  $P < 0,05$ .

соткових змін вмісту окремих фракцій ФЛ, які відрізнялися від контрольних показників і найбільш вираженими були також на 3-тю добу розвитку гепатиту. Вміст ЛФХ і СФМ відповідно збільшився до 264,6 і 168,9 % ( $P < 0,001$ ); вміст ФХ і ФЕА відповідно зменшився до 68,8 і 56,7 % ( $P < 0,001$ ). Збільшення фракції ФС до 112,9 % було не вірогідним, а ФФК зменшилися до 58,3 % ( $P < 0,001$ ).

Проведений аналіз пулу фосфоліпідних фракцій продемонстрував важливі патогенетичні закономірності розвитку галактозамінового гепатиту. Зменшення вмісту ФХ, з одночасним підвищенням вмісту ЛФХ, є прямим доказом активації фосфоліпази  $A_2$ , що підтверджено іншими дослідженнями [20; 21]. Нестача ФХ як однієї з основних фракцій ФЛ, причому легкоокиснюваної, тобто «стартової», компенсується за рахунок підвищення кількості СФМ, що й продемонстровано у наших експериментах (кількість СФМ на 3-тю добу дослідження зросла до 168,9 %). Слід також зауважити, що СФМ переважно знаходиться на зовнішньому боці мембран і еритроцитів, і гепато-

цитів. Розрахунок коефіцієнта співвідношення ФХ/СФМ, який характеризує рівень перерозподілу фосфоліпідних фракцій всередині мембранного бішару, свідчить про суттєві його зміни. Якщо у контролі співвідношення ФХ/СФМ становило 3,03, то на 3-тю добу розвитку гепатиту воно зменшилося до 0,41, тобто у 7,4 разу. Ці зміни свідчать про зменшення рідких властивостей мембрани та збільшення мікрров'язкості ліпідного бішару. Додатковим підтвердженням викладеного є той факт, що у мембранах із високим вмістом ХС зменшується кількість води. На 3-тю добу нашого експерименту кількість ХС збільшувалася більш ніж удвічі [22; 23].

Аналіз змін вмісту фосфоліпідних фракцій, які характеризують внутрішній моношар мембран (ФЕА, ФС), у даному випадку гепатоцитів, також свідчить про виражену дискоординацію їх співвідношення. Кількість ФЕА на 3-тю добу розвитку гепатиту зменшилась у 2,5 рази (з  $183,3 \pm 9,6$  до  $75,4 \pm 2,9$ ) мкг  $P_H / 1$  г;  $P < 0,001$ ). При цьому, протягом даного проміжку часу більш всього зріс вміст лізоформ, зок-

рема ЛФХ (на 191,0 %,  $P < 0,001$ ), що може бути зумовлене не тільки активацією фосфоліпаз, а й впливом радикалів активованого ПОЛ. Вміст ФС суттєво не змінювався. Розрахунок коефіцієнта співвідношення ФЕА/ФС показав, що під впливом галактозаміну він зменшувався удвічі (2,87 проти 5,75 у контролі;  $P < 0,001$ ). Таким чином, простежується чітке зниження обох коефіцієнтів при токсичному гепатиті, що свідчить про наявність глибоких структурно-функціональних зрушень у фосфоліпідному бішарі.

Важливим моментом, який характеризує лабільність фосфоліпідного бішару мембран, є його морфологічна й функціональна асиметрія. Як зазначалося вище, ФХ і СФМ розміщуються переважно у зовнішньому моношарі ліпідного бішару мембрани, а ФЕА і ФС — у внутрішньому. Розрахунок коефіцієнта співвідношення ФЕА + ФС / ФХ + СФМ, який відбиває відношення суми ФЛ із меншою насиченістю жирних кислот до ФЛ із більшою насиченістю, дозволяє одержати уяву про плинність мембрани. Так, у контролі цей коефіцієнт становив 0,32, а на 3-тю добу розвитку гепатиту — 0,22, тобто на третину був меншим, а значить, асиметрія була на третину більш вираженою, що й зумовлювало підвищення насиченості ліпідного бішару і, відповідно, втрату води мембраною та збільшення її мікрров'язкості. Як наслідок цього, коефіцієнт окиснюваності, який характеризує відношення легкоокиснюваних фракцій ФЛ до важкоокиснюваних (ФЕА + ФС / ФХ + СФМ), також знижувався. Так, у контролі цей показник дорівнював 0,32, а на 3-тю добу розвитку гепатиту — 0,22, тобто був меншим майже на третину (31,3 %;  $P < 0,05$ ). Зменшення коефіцієнта окиснюваності, як і коефіцієнта асиметрії, прийнято вважати критерієм підвищення мікроцильності та жорсткості мембрани [24].



Подальші дослідження показали, що повне довільне відновлення вмісту загальних ФЛ, їх окремих фракцій, загально-го ХС та їх співвідношення у гепатоцитах наставало на 13-ту добу, тимчасом як у мембранах еритроцитів — на 11-ту.

Наведені факти про спектральний склад фосфоліпідів печінки при токсичному гепатиті та характер їх змін свідчать, що не тільки в мембранах еритроцитів, а й у мембранах гепатоцитів порушується динамічна рівновага їх синтезу та деградації. Це призводить до низки порушень морфофункціонального стану мембран.

Одержані дані послужили підставою для вивчення профілактично-лікувальної дії нових БАР як мембранопротекторів. Курсове введення похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів (МІГУ-4, 5, 6) продемонструвало їх високу фармакологічну активність, яка характеризувалася дійсним запобіганням змінам вмісту ХС і ФЛ, їх співвідношення та утримувала якісний та кількісний склад фосфоліпідних фракцій на рівні контрольних величин.

Похідне нікотинової кислоти — МІГУ-4 (нікогерм) — у досліджуваній дозі запобігало зменшенню вмісту загальних ФЛ і збільшенню вмісту загального ХС, порушенню дискоординації вмісту та співвідношення окремих фракцій ФЛ, зберігало стабільним співвідношення ХС/ФЛ у печінці щурів. Ці зміни не були таким критичними, як при нелікованому гепатиті (див. рис. 1, 2). Якщо на 2-гу добу розвитку гепатиту без лікування вміст загальних ФЛ зменшувався майже удвічі (до 51,8 %), а вміст ХС майже удвічі збільшувався (до 182,3 %), що призводило до зростання співвідношення ХС/ФЛ у 3,6 разу, то у цей проміжок часу на фоні введення МІГУ-4 дані показники відповідно становили 135,2; 82,3; 170,0 % ( $P < 0,05$ ), тобто були значно меншими. На 4-ту добу вони ще більше наблизилися до рівня

контролю (116,9; 84,6; 140,0 %;  $P < 0,05$ ), а на 5-ту добу повністю нормалізувалися, на відміну від мембран еритроцитів, де повне відновлення спостерігалось на 3-тю добу експерименту.

Аналогічним був вплив МІГУ-4 на співвідношення окремих фракцій ФЛ. Тенденція перерозподілу фосфоліпідних фракцій була такою ж, як і при нелікованому гепатиті, проте кількісно менш вираженою. Якщо відсоткове співвідношення фракцій ФЛ при гепатиті без лікування на 3-тю добу становило: ЛФХ — 264,6; СФМ — 168,9; ФХ — 68,8; ФЕА — 56,7; ФС — 112,9; ФФК — 58,3 %, — то при введенні МІГУ-4 воно виглядало відповідно так: 128,0; 133,5; 88,5; 89,9; 93,5; 97,9 % (див. таблицю). На 5-ту добу спостереження ці показники не відрізнялися від контролю. Таким чином, МІГУ-4 суттєво запобігав змінам вмісту ХС, ФЛ та їх окремих фракцій у гепатоцитах.

Похідне нікотинаміду МІГУ-5 (гермамід) також ефективно запобігало змінам фосфоліпідної компоненти мембран гепатоцитів. На відміну від МІГУ-4, МІГУ-5 нормалізував вміст ХС, ФЛ, їх співвідношення та відсотковий вміст окремих фракцій ФЛ на 7-му добу експерименту (див. рис. 1, 2).

МІГУ-6 (гермакорд) — магній-оксіетилідендифосфонатогерманат — також виявив виражену фармакотерапевтичну активність, проте відновлення цих показників до контрольних величин відбувалося тільки на 10-ту добу спостереження. Очевидно, що фармакологічна ефективність МІГУ-6 була меншою, ніж у МІГУ-5 і, особливо, у МІГУ-4, який нормалізував обмін ФЛ у печінці на 5-ту, МІГУ-5 — на 7-му, МІГУ-6 — на 10-ту добу. Для порівняння, у мембранах еритроцитів дані БАР нормалізували ці показники відповідно на 3-тю, 5-ту, 7-му добу спостереження.

Порівняльний аналіз ефективності запропонованих БАР з еталонним препаратом — гептралом — показав, що останній

виявив найменшу фармакологічну активність на моделі галактозамінового гепатиту. Повне відновлення показників, які вивчалися, при введенні гептралу відбувалося на 10-ту добу експерименту. Слід зауважити, що довільне відновлення цих показників у печінці спостерігалось на 13-ту добу спостереження, тимчасом як у мембранах еритроцитів — на 11-ту.

У таблиці представлена порівняльна характеристика фармакологічної активності даних БАР і препарату порівняння гептралу. Для наочності продемонстровано результати спостереження на 3-тю добу дослідження (див. таблицю).

## Висновки

1. Галактозаміновий гепатит супроводжується суттєвою зміною вмісту загального холестерину, загальних фосфоліпідів та їх співвідношення у печінці щурів, що виражається підвищенням вмісту холестерину майже удвічі, зменшенням вмісту фосфоліпідів більш ніж удвічі, збільшенням співвідношення ХС/ФЛ у 5 разів. Найбільш виражені зміни спостерігаються на 3-тю добу розвитку гепатиту.

2. Дослідження фосфоліпідного складу печінки свідчать, що паралельно катастрофічному зменшенню вмісту загальних фосфоліпідів відбувається й перерозподіл їх окремих фракцій. Так, при галактозаміновому гепатиті на піку його розвитку (3-тя доба) майже вдвічі збільшується вміст ЛФХ і у 1,2 разу — рівень СФМ. При цьому вміст ФХ і ФЕА зменшується більш ніж удвічі, а ФС — усього на 17,6 %, вміст фракції фосфатних кислот — удвічі.

3. Паралельно відбувається різкий перерозподіл окремих фракцій фосфоліпідів. Зменшення вмісту ФХ, з одночасним підвищенням вмісту ЛФХ, є прямим доказом активації фосфоліпази  $A_2$ . Нестача ФХ як однієї з основних фракцій ФЛ (у нормі ФХ становить майже 50 % від суми інших ФЛ), причому лег-



коокиснюваної, тобто «стартової», компенсується за рахунок підвищення кількості СФМ (на 3-тю добу вміст СФМ збільшується в 1,7 разу).

4. Враховуючи те, що СФМ розміщується переважно на зовнішній частині мембран, розрахунок коефіцієнта співвідношення ФХ/СФМ, який характеризує рівень перерозподілу фосфоліпідних фракцій внутрішнього бішару мембрани, показав суттєві його зміни. Якщо співвідношення ФХ/СФМ у контролі дорівнювало 3,03, то на 3-тю добу розвитку гепатиту зменшилося до 0,41, тобто у 7,4 разу. Ці зміни свідчать про серйозні зрушення рідинних властивостей мембрани та збільшення мікрів'язкості ліпідного бішару внаслідок зменшення вмісту води та збільшення рівня холестерину.

5. Вивчення вмісту ФЕА, ФС, які характеризують внутрішній моношар мембран, свідчить про різкі зміни їх співвідношення. Кількість ФЕА на 3-тю добу розвитку гепатиту зменшилася вдвічі, а вміст ФС суттєво не змінювався, що призводило до зменшення вдвічі коефіцієнта співвідношення ФЕА/ФС. Враховуючи одночасне збільшення майже удвічі вмісту ЛФХ, можна припустити, що ці зміни зумовлені не тільки активацією фосфоліпаз, а й впливом радикалів активованого ПОЛ. Чітка закономірність зменшення обох коефіцієнтів свідчить про наявність грубих структурно-функціональних зрушень фосфоліпідного бішару при токсичному гепатиті.

6. Коефіцієнт співвідношення ФЕА + ФС, які належать до легкоокиснюваних фракцій ФЛ із меншою насиченістю жирних кислот і переважно знаходяться у внутрішньому моношарі ліпідного матриксу, до ФХ + СФМ, які є важкоокиснюваними фракціями ФЛ із більшою насиченістю жирних кислот і переважно розміщуються у зовнішньому моношарі, показав таке. Зменшення цього коефіцієнта майже на

третину (31,3 %;  $P < 0,05$ ), з одного боку, свідчить про морфологічну та функціональну асиметрію, яка розвивається у внутрішньому та зовнішньому моношарах мембран, а з другого — про зменшення окиснюваності. Ці зміни є доказом підвищення мікроцильності та жорсткості мембрани.

7. Подальші спостереження показали, що повне довільне відновлення вмісту загальних ФЛ, їх окремих фракцій, загального ХС і співвідношення ФЛ/ХС у гепатоцитах наставало на 13-ту добу.

8. Курсове профілактично-лікувальне введення похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів показало, що вони вірогідно запобігають порушенням вмісту загальних фосфоліпідів і співвідношення окремих фракцій, загального холестерину та ХС/ФЛ, тобто деструктивним змінам мембран гепатоцитів. Повне відновлення даних показників при введенні МІГУ-4 відбувалося на 5-ту добу, МІГУ-5 — на 7-му, а МІГУ-6 — на 10-ту.

9. За фармакологічною активністю щодо запобігання порушенням фосфоліпідного складу мембран гепатоцитів при токсичному гепатиті нові БАР можна розташовувати таким чином: МІГУ-4 > МІГУ-5 > МІГУ-6. Порівняння їх ефективності з препаратом гептралом показало, що останній проявив найменшу активність, тобто зміни показників, які вивчалися, майже не відрізнялися від даних, одержаних при гепатиті без лікування. При довільному відновленні зміни відбувалися на 13-ту добу, при введенні гептралу — на 10-ту.

10. Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити припущення, що при галактозаміновому гепатиті існують загальні патогенетичні закономірності модифікації фосфоліпідної компоненти мембран еритроцитів і гепатоцитів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Plasma phospholipid fatty acid pattern in severe liver disease* / J. O. Clem-

mesen, C. E. Hoy, P. B. Jeppesen, P. Ott // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32, N 3. — P. 4817-4821.

2. *Mi L. J., Mak K. M., Lieber C. S. Attenuation of alcohol-induced apoptosis of hepatocytes in rat liver by polyenylphosphatidylcholine (PPC)* // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2000. — Vol. 24, N 2. — P. 20712-20717.

3. *Мушамбаров Н. Н., Кузнецов С. Л. Молекулярна біологія.* — М.: МНА, 2003. — 218 с.

4. *The structural role of cholesterol in biological membranes* / Sugahara Michihiro, Uragami Maki, Yan Xun, Regen Steven L. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 123, N 32. — P. 7939-7940.

5. *Арифуплина З. А., Бунатян Н. Д., Кузнецова А. С. Дженерики — реальна альтернатива оригінальним лікарським препаратам* // *Фармація.* — 2002. — № 1. — С. 25-28.

6. *Биологические мембраны*. Пер. с англ. / Под ред. Дж. Б. С. Финдлея, В. Х. Эванза. — М.: Медицина, 1990. — 232 с.

7. *Геннис Р. Б. Биомембраны. Молекулярная структура и функции.* — М.: Мир, 1997. — 622 с.

8. *Надирадзе Н. И., Грекулова А. Н., Кавтарадзе В. Г. Проницаемость мембран эритроцитов для  $Na^+$  и  $K^+$  и их фосфолипидный состав у больных гипертонической болезнью* // *Бюл. эксперим. мед. и биол.* — 1993. — Т. 125, № 2. — С. 135-136.

9. *Суханова Г. А., Серебров В. Ю. Биохимия клетки.* — Томск: Чародей, 2000. — 184 с.

10. *Годован В. В., Кресюн В. Й. Корекція перекисного окислення ліпідів при токсичному гепатиті новими комплексними сполуками германію з біолігандами* // *Досягнення біології та медицини.* — 2007. — № 2. — С. 13-16.

11. *Структурно-функциональные изменения мембран лимфоцитов и эритроцитов под воздействием перемного поля* / Ю. Н. Бордюшков, И. А. Горошинская, Е. М. Францияец и др. // *Вопр. мед. химии.* — 2000. — № 1. — С. 72-80.

12. *Годован В. В., Кресюн Н. В. Галактозаміновий гепатит як модель вивчення морфофункціональних порушень клітинних мембран* // *Одес. мед. журнал.* — 2005. — № 3. — С. 11-15.

13. *Folch J., Lees M., Sloan G. H. S. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues* // *J. Biol. Chem.* — 1957. — Vol. 226, N 4. — P. 497-502.

14. *Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов* / В. И. Крылов, А. Ф. Виноградов, С. И. Еремеева и др. // *Лаб. дело.* — 1975. — № 4. — С. 205-206.

15. *Зубер В. Л. Определение содержания и удельной радиоактивности отдельных фракций фосфолипидов*



// Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. — С. 79-80.

16. *Фосфолипидный состав эритроцитов при неврологических нарушениях у детей; влияние сопутствующей патологии* / Е. М. Васильев, М. И. Баканов, Г. Ф. Гордеев и др. // Мед. науч. и учеб.-метод. журнал. — 2001. — № 2. — С. 92-109.

17. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник* / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 363 с.

18. *Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патоло-*

*гии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы* / В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, Е. А. Степовая и др. // Бюл. сибир. медицины. — 2006. — № 2. — С. 62-67.

19. *Годован В. В., Кресюн В. Й.* Стан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних оксидилідендіфосфонатогерманатів (повідомлення 1) // Одес. мед. журнал. — 2007. — № 4. — С. 36-41.

20. *Афонина Г. Б., Куюн Л. А.* Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. — К., 2000. — 285 с.

21. *Скатков С. А.* Фосфолипиды и их значение в организме человека // Фарматека. — 2001. — № 7. — С. 26-30.

22. *Гуревич К. Г.* Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? // Клиническая фармакология. — 2004. — № 1. — С. 1-5.

23. *Ушкалова Е. А.* Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 10-15.

24. *Mechanisms of Hepatotoxicity* / H. Jaeschke, G. S. Gores, A. I. Cederbaum et al. // Toxicological sciences. — 2002. — Vol. 65, N 2. — P. 166-176.

УДК 616.61:612.43/.47:612-092.9

С. И. Долوماتов, В. С. Шпак

## ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК КРЫС

Одесский государственный медицинский университет,  
Научно-исследовательский институт регенеративной  
и репродуктивной биомедицины, Одесса

### Введение

Баланс уровней ренальной продукции молекулы оксида азота (NO) и ангиотензина-II (А-II) — важное условие стабильности физиологических констант почечного кровотока, величины скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции осмотически активных веществ (ОАВ) и жидкости, темпов потребления кислорода эпителиальными клетками канальцевого отдела нефрона [13; 50]. Соотношение синтеза и секреции NO и ренина клетками *macula densa* в значительной степени определяет состояние тубуло-гломерулярной обратной связи [11; 27]. Подтверждено наличие полярных эффектов NO и А-II на почечную гемодинамику [52] и канальцевый транспорт веществ [26]. Блокада NO-синтазного звена цикла оксида азота [7] усиливает чувствительность тка-

ней-мишеней к влиянию А-II [10], стимулирует канальцевую реабсорбцию жидкости, ОАВ и физиологически активных метаболитов NO — нитритов эпителием канальцевого отдела нефрона [21]. Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — эффективный способ коррекции ренальных дисфункций [22; 38]. Однако влияние блокаторов РАС на патогенетические механизмы почечной недостаточности требует более глубокого исследования [47].

**Целью** работы было изучение воздействия блокаторов РАС на деятельности почек крыс с экспериментальной патологией почек.

### Материалы и методы исследования

В эксперимент отбирали беспородных крыс-самцов с массой тела 160–180 г. Путем случайного отбора животных распределили на 7 групп. Крысам

1-й группы (n=15) внутривенно вводили гентамицин в дозе 50 мг на 1 кг массы тела. Животных 2-й группы (n=15) в течение 24 ч с момента введения гентамицина (50 мг/кг) выпаивали водным раствором каптоприла (концентрация 10 мг/л). В качестве контроля (n=20) в данной серии исследований использовали крыс, содержащихся в течение 24 ч с момента ложного введения антибиотика на стандартном рационе питания. Крысам 4-й группы в течение 5 сут внутривенно вводили 1%-й крахмальный гель, содержащий натриевую соль тироксина (ежедневная доза Т4 — 50 мкг/100 г). В 5-й группе животных (n=15) 5-дневное введение Т4 сочетали с выпаиванием водным раствором каптоприла. Крысам 6-й группы водный раствор лозартана (10 мг/л) назначали в течение 24 ч после завершения 5-дневного введения Т4. Крысам 7-й



(2-й контрольной) группы внутрижелудочно вводили крахмальный гель, не содержащий Т4. Функцию почек животных изучали через 24 ч после инъекции гентамицина или последнего введения Т4. Состояние ренальных функций оценивали по результатам водной нагрузки [1; 5].

Из эксперимента животных выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином и центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. В полученных образцах мочи и плазмы крови определяли величину осмоляльности криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Концентрацию креатинина определяли фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Концентрацию нитритов и нитратов измеряли фотометрическим методом с использованием реактива Грисса на СФ-46 в соответствии с ранее описанной методикой [2] в нашей модификации. Концентрацию белка мочи регистриро-

вали фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой на СФ-46. Показатели функционального состояния почек животных вычисляли в соответствии с ранее опубликованными методами [1; 5]. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента согласно общепринятой методике.

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что однократное введение крысам гентамицина (табл. 1), не оказывая существенного влияния на величину диуреза, приводит к усилению протеинурии, о чем свидетельствует увеличение концентрации белка в моче по сравнению с контрольными значениями (в 2,5 раза) и экскреции протеинов почками (в 3 раза). Наряду с этим, регистрируется прирост выделения почками эндогенных нитритов (в 1,4 раза) и нитратов (в 8 раз), а также двукратное повышение концентрации креатинина и нитратов в плазме крови на

фоне понижения клиренса креатинина (в 1,8 раза).

Комбинированное назначение гентамицина и каптоприла вызывает умеренный прирост диуреза и показателей клиренса креатинина, способствует ослаблению протеинурии, понижению уровней экскреции почками нитритов, нитратов и ОАВ. Кроме того, в группе животных, получавших каптоприл после введения гентамицина, выявлена наиболее низкая концентрация нитритов в плазме крови. Показано, что внутрижелудочное введение экзогенного тироксина не приводит к статистически значимым изменениям величины диуреза (табл. 2). Однако оно вызывает снижение значений клиренса креатинина, способствует росту осмоляльности мочи (+20 %), усиливает протеинурию (в 5 раз) и экскрецию почками нитратов (в 3,3 раза). Вместе с тем, в плазме крови крыс, получавших только Т4, по сравнению с эутиреоидными животными, наблюдается существенное увеличение концентраций нитритов и нитратов (в 2,5 раза и на 40 % соот-

Таблица 1

### Особенности функционального состояния почек крыс через сутки после комбинированного воздействия гентамицина и каптоприла в условиях водной нагрузки, М±m

Показатели	Контроль, n=20	Гентамицин, n=15	Гентамицин + каптоприл, n=15		
			М±m	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Объем диуреза, мл/ч	1,7±0,2	1,9±0,1	2,3±0,1	<0,01	—
Концентрация белка, мг/л	37±3	96±8	55±3	<0,01	<0,01
Экскреция белка, мг/ч	0,059±0,004	0,182±0,009	0,1213±0,0050	<0,01	<0,01
Концентрация креатинина, мкмоль/л	1208±92	1117±79	873±51	<0,01	<0,01
Концентрация нитритов, мкмоль/л	1,85±0,16	2,51±0,19	0,73±0,01	<0,01	<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	(3,3±0,2)·10 <sup>-3</sup>	(4,7±0,4)·10 <sup>-3</sup>	(1,7±0,1)·10 <sup>-3</sup>	<0,01	<0,01
Концентрация нитратов, мкмоль/л	4,3±0,3	34,2±1,4	25,8±0,6	<0,01	<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч	0,007±0,001	0,065±0,009	0,059±0,003	<0,01	<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	125±11	102±3	85±2	<0,01	<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч	0,20±0,02	0,19±0,01	0,19±0,01	—	—
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	64±3	127±6	92±4	<0,01	<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	3,7±0,2	3,2±0,2	1,9±0,1	<0,01	<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	6,1±0,3	12,3±1,2	10,4±0,9	—	—
Клиренс креатинина, мкл/мин	541±27	297±19	358±23	<0,01	—

Примечание. P<sub>1</sub> — показатель достоверности отличий по сравнению с контролем; P<sub>2</sub> — показатель достоверности отличий с группой крыс, получавших только гентамицин; n — число наблюдений.





**Влияние каптоприла и лозартана на деятельность почек гипертиреоидных животных в условиях водной нагрузки, M±m**

Исследуемые показатели	Эутиреоидные животные, n=20	Гипертиреоз, n=15	Гипертиреоз + каптоприл, n=15	Гипертиреоз + лозартан, n=15
Диурез, мл/ч на 100 г м. т.	1,9±0,2	1,9±0,1	2,3±0,2	1,6±0,2
Клиренс креатинина, мкл/мин на 100 г м. т.	524±31 P<0,05	437±19	1084±46 P<0,01	904±37 P<0,05
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	103±5	125±6	149±17	151±11
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч на 100г м. т.	0,22±0,01	0,24±0,01	0,34±0,02 P<0,01	0,23±0,01
Белок мочи, мг/л	21±2 P<0,01	97±9	43±5 P<0,01	64±7 P<0,01
Экскреция белка, мг/ч на 100 г м. т.	0,036±0,002 P<0,01	0,187±0,013	0,093±0,007 P<0,01	0,105±0,009 P<0,05
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,3±0,2	1,3±0,2	2,9±0,3 P<0,01	3,9±0,4 P<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	11,6±0,3 P<0,01	39,6±4,8	24,7±2,9 P<0,01	19,2±3,9 P<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч на 100 г м. т.	0,0024±0,0003	0,0024±0,0004	0,0067±0,0007	0,0062±0,0005
Экскреция нитратов, мкмоль/ч на 100 г м. т.	0,023±0,003 P<0,01	0,076±0,006	0,058±0,006 P<0,01	0,032±0,004 P<0,01
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	67±5 P<0,01	93±4	51±3 P<0,01	53±3 P<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	3,7±0,3 P<0,01	9,2±0,3	6,2±0,4 P<0,01	3,3±0,3 P<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	5,9±0,5 P<0,05	8,4±0,9	12,4±0,8 P<0,05	9,1±0,7

*Примечание.* n — число наблюдений; P — показатель достоверности отличий по сравнению с гипертиреоидными животными.

ветственно). При этом назначение T4 + каптоприл стимулирует прирост клиренса креатинина в 2 раза по сравнению с контролем и в 2,5 раза по сравнению с крысами, получавшими только T4.

Также установлено, что каптоприл способствует росту ренальных потерь ОАВ (на 40 %) и нитритов (в 2,8 раза), ослабляет экскрецию почками протеинов (в 2 раза) и нитратов (на 25 %) и понижает концентрацию нитритов (-30 %) в плазме крови на фоне статистически значимого роста уровня нитратов (+50 %). Назначение T4 + лозартан способствует росту клиренса креатинина (в 1,7 и 2 раза, соответственно, по сравнению с контролем и группой гипертиреоидных крыс) и снижению темпов выделения почками протеинов и нитратов по сравнению с крысами, полу-

чавшими только T4 (соответственно в 1,8 и 2,4 раза). Между тем, лозартан оказывает стимулирующее влияние на параметры экскреции почками нитритов как по сравнению с эутиреоидными крысами, так и с животными, получавшими только T4 (в 2,6 раза) на фоне отчетливого понижения концентрации нитритов в плазме крови до уровня контрольных величин.

Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные данные о том, что однократное введение крысам гентамицина (Gen) вызывает отчетливые признаки нарушения деятельности почек [34; 46], усиливая протеинурию и снижая показатели клиренса креатинина. Зарегистрированное авторами цитируемых источников селективное повреждение S1- и S2-сегментов проксимального

отдела нефрона, по-видимому, — ведущий патогенетический механизм Gen-индуцированного повреждения почек. Интенсивность протеинурии и энзимурии у крыс после однократного назначения Gen тесно коррелирует с уровнем поврежденных проксимальных нефроцитов [51]. Авторы публикации подчеркивают, что индуцированная Gen-активация внутрипочечной PAC предшествует манифестации протеинурии. Наряду с этим, Gen стимулирует продукцию у крыс химически стабильных метаболитов молекулы оксида азота — нитритов и нитратов, что, по мнению исследователей, есть результатом прироста секреции NO и ускорения реакций его окисления до нитритов и нитратов [14]. Собственные наблюдения показали, что в группе крыс, получавших Gen, происходит уси-



ление экскреции почками конечных продуктов окисления NO — нитратов и повышение их концентрации в плазме крови. С одной стороны, ослабление протеинурии под влиянием каптоприла может свидетельствовать о важной роли A-II в патогенезе протеинурии [48]. Вместе с тем, установлено, что блокатор ангиотензин-I-превращающего фермента (АПФ) способствует снижению темпов выделения почками нитратов на фоне тенденции к понижению данных веществ в плазме крови животных, получавших Gen. Интенсивность образования в организме нитратов рассматривается в качестве интегрального показателя продуктивности NO-синтазных комплексов [42]. Следовательно, экспериментально подтвержденная *in vitro* индукция синтеза NO под влиянием A-II [37] позволяет предположить, что угнетение каптоприлом выработки A-II, во-первых, понижает стимуляцию октапептидом секреции NO, а во-вторых, предотвращает ускорение метаболического клиренса NO, вызванного Gen. Возможно, A-II-зависимая активация синтеза NO — не единственный механизм, обеспечивающий прирост секреции оксида азота в ответ на снижение объема действующей почечной паренхимы. Сообщается, что изолированные почечные тельца, полученные у крыс после оперативного снижения объема ренальной паренхимы, демонстрируют резкое усиление продукции нитратов и цГМФ благодаря активизации работы кальций-зависимых NO-синтаз [42].

В то же время назначение каптоприла не оказывает существенного влияния на величину клиренса креатинина у крыс, подвергшихся воздействию Gen. Напротив, в группе животных, получавших T4 и каптоприл, выявлен значительный прирост величины клиренса креатинина. Сопоставление параметров протеинурии в группах животных, получавших только

T4 и T4 + каптоприл, свидетельствует о том, что угнетение АПФ способствует ослаблению ренальных потерь протеинов по сравнению с животными, получавшими T4. Аналогичными эффектами сопровождается не продолжительное потребление гипертиреоидными крысами водного раствора лозартана. По данным литературы, назначение крысам T4 приводит к заметному усилению активности PAC [29]. Физиологические и патофизиологические механизмы этого эффекта изучены недостаточно, однако результаты экспериментов с культурой клеток *macula densa* крысы демонстрируют зависимость усиления биосинтеза, аккумуляции и секреции проренина от роста концентрации T4 в инкубационной среде [24; 30].

Данные клинических наблюдений подтверждают нарастание протеинурии на фоне гипертиреоидного состояния организма человека [17]. Авторами цитируемого источника установлено повышение ренальных потерь белков плазмы крови и энзимурия, что можно расценивать как признак структурно-функциональных патологических изменений почечной паренхимы. Сопоставление данных литературы и результатов собственных наблюдений позволяет предположить, что патогенетические механизмы протеинурии могут отличаться в зависимости от продолжительности состояния гипертиреоидного статуса организма. С одной стороны, выявленные в условиях длительного введения крысам T4 вторичные структурные изменения почек: склерозирование и гипертрофия органа, нарушение функционального состояния почечных кровеносных сосудов — резко снижают благоприятный эффект блокаторов PAC на почечный транспорт протеинов [40]. С другой стороны, совместное длительное назначение крысам T4 и блокаторов PAC заметно минимизирует морфоло-

гические изменения почечной паренхимы [29]. Собственные наблюдения свидетельствуют, что применение блокаторов АПФ и АТ1 рецепторов A-II ослабляет ренальные потери белка.

Возможно, выбранный нами срок продолжительности введения крысам T4 недостаточен для индукции необратимых структурных изменений ткани почек, что подтверждено способностью блокаторов PAC повышать величину клиренса креатинина у крыс, получавших T4. Тем не менее, сравнение параметров экскреции почками белка в группах животных, получавших T4 + каптоприл и T4 + лозартан, с контрольными показателями не дает оснований утверждать о нормализации темпов ренальной экскреции протеинов на фоне назначения блокаторов PAC. В норме концентрация альбумина в ультрафильтрате составляет около 4 мг/л у человека [12] и крысы [20]. Однако с конечной мочой выделяется не более 5 % профильтровавшихся белков плазмы крови благодаря интенсивной реабсорбции пептидов, главным образом, в S1- и S2-сегментах проксимального отдела нефрона. Предполагая наличие незначительных изменений барьерных свойств базальной мембраны под влиянием T4, вполне логично допустить, что двукратный рост скорости клубочковой фильтрации может обеспечить пропорциональное повышение канальцевой загрузки протеинов, а следовательно, и увеличение абсолютных значений их ренальных потерь.

По данным литературы, мобилизация продукции NO в неповрежденной почке может способствовать усилению протеинурии как за счет роста проницаемости фильтрационного барьера, так и вследствие понижения реабсорбции протеинов [32]. В связи с этим обращает на себя внимание динамика выделения почками эндогенных нитратов в группах животных, получавших только T4,



T4 + каптоприл и T4 + лозартан. Максимальное усиление их почечной экскреции наблюдается в группе крыс, получавших только T4.

Наряду с рассматриваемой выше A-II-зависимой стимуляцией продукции молекулы NO и скорости ее окисления до нитратов, необходимо принять к сведению факты, указывающие на способность тиреоидных гормонов напрямую активировать работу NO-синтазных комплексов [36; 53]. При соотношении уровней нитритов и нитратов в плазме крови крыс, получавших T4 + каптоприл и T4 + лозартан, уместно напомнить о том, что АПФ (кининаза-II) обладает относительно низкой субстратной специфичностью, отвечая за скорость превращения A-I в A-II, а также метаболического клиренса кининов [48]. Кроме того, в литературе имеются единичные публикации о стимулирующем влиянии каптоприла на продукцию NO эндотелием [19]. Лозартан, скорее всего, не обладающий способностью прямого действия на аргинин-зависимый синтез NO [18; 45], ускоряет ренальный клиренс нитратов и физиологически активных метаболитов NO — нитритов. Такие наблюдения указывают на существование более тесной взаимосвязи между PAC и циклом оксида азота, помимо прямой стимуляции октапептидом NO-синтазных комплексов [37] и опосредованного сосудосуживающим влиянием гормона [25], подразумевающей участие A-II в управлении почечным транспортом основного субстрата нитрит-редуктазного пути ресинтеза молекулы оксида азота — нитритов [7; 39].

Подводя итог проведенного анализа корректирующего эффекта блокаторов PAC в группах животных с различными экспериментальными моделями ренальных дисфункций, сделаем несколько замечаний. Во-первых, назначение блокатора АПФ в группе животных с по-

чечной недостаточностью токсического генеза не восстанавливает значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), однако снижает величины ренальной экскреции протеинов и нитратов. A-II, обеспечивая реализацию тубуло-гломерулярной обратной связи, ответственен за регуляцию СКФ, почечного кровотока и проксимальной реабсорбции осмотически активных веществ и жидкости [31]. Учитывая селективный характер индуцированного Gen, повреждения нефрона на уровне S1- и S2-сегментов проксимального отдела нефрона, не затрагивающего при однократном введении Gen сосудисто-клубочковый аппарат нефрона [33; 51], логично было бы ожидать, что активация внутрпочечной PAC — одна из основных причин снижения СКФ. Тем не менее, собственные наблюдения не подтверждают такого предположения. В качестве одной из возможных причин такого результата можно рассматривать нарушение баланса ренальных регуляторных эффектов A-II и NO [43], обусловленного существенными изменениями работы цикла оксида азота под влиянием Gen — усилением метаболического клиренса NO [14]. Кроме того, патоморфологические исследования биопсийного материала ренальной паренхимы нефрологических пациентов [23; 35], а также образцов ткани почек крыс с токсическим повреждением проксимального отдела нефрона [8], позволяют заключить, что процесс нормализации СКФ непосредственно зависит от темпов восстановления популяции проксимальных нефроцитов. Поэтому ограничение величины СКФ интенсивностью проксимальной реабсорбции OAB и жидкости (клубочково-канальцевый баланс) при некоторых заболеваниях почек [44], наряду с активацией тубуло-гломерулярной обратной связи, может быть принята к рассмотрению как важ-

ные звенья, ведущие к снижению СКФ. Во-вторых, благоприятный эффект блокаторов PAC в группе крыс с экспериментальным гипертиреозом служит подтверждением того, что на данном этапе течения заболевания перестройка функционального состояния почек носит обратимый характер. При этом сохраняющиеся на фоне назначения лозартана и каптоприла повышенные значения экскреции почками протеинов, скорее всего, не следует рассматривать в качестве маркера патологического изменения ренальной паренхимы. Кроме того, отсутствие явно выраженного прироста темпов выделения почками OAB и жидкости на фоне двукратного повышения СКФ у крыс, получавших T4 + каптоприл и T4 + лозартан, по нашему мнению, указывает на необходимость более детального изучения механизмов влияния T4 на энергетический обмен клетки. По данным литературы, удельный показатель энергозатрат, необходимых для транспорта веществ, осуществляемого канальцевым эпителием, главным образом проксимальными нефроцитами, — один из наиболее высоких в организме млекопитающих [5; 6; 15]. Экспериментально подтверждено, что обратимая ингибция энергетического обмена у крыс приводит к дозозависимому снижению величины проксимальной реабсорбции OAB и пропорциональному падению величины СКФ [5; 15]. При этом активация внутрпочечной PAC — механизм, обеспечивающий адаптивное понижение скорости канальцевой загрузки ультрафильтрата до уровня, соответствующего функциональной активности канальцевого эпителия [31]. Результаты собственных наблюдений не дают достаточных оснований для вывода о прямом негативном влиянии T4 на энергообеспечение локализованных в нефроцитах систем транспорта OAB и жидкости.



Согласно существующим представлениям, прямое ослабляющее действие тиреоидных гормонов на гладкомышечные элементы стенок резистивных сосудов на начальных этапах гипертиреоидного состояния организма выдвигается на роль пускового механизма, обуславливающего активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, направленной на стимуляцию сердечного выброса, канальцевой реабсорбции ОАВ и воды, восполнение объема внутрисосудистой жидкости [16; 28]. Ответный рост продукции оксида азота кальций-зависимыми NO-синтазами, по мнению некоторых авторов [41], смягчает сосудосуживающий потенциал А-II, предупреждая повышение кровяного давления. Вместе с тем, устойчивые закономерные сдвиги в сбалансированном управлении ангиотензином-II и оксидом азота почечного транспорта веществ, регистрируемые с первых часов назначения Т4, и важная роль основного эфферентного звена регуляции водно-солевого баланса организма — почек в развитии симптомов, характерных для гипертиреоидного статуса организма, создают предпосылки для более детального рассмотрения патогенеза ренальных дисфункций, индуцированных избыточным количеством тиреоидных гормонов [3]. Предлагаемый авторами термин «гипертиреоидная почка» подразумевает вторичные изменения деятельности почек, связанных с усилением влияния А-II на процессы ренального транспорта веществ и глубокую перестройку цикла оксида азота [4]. Собственные данные указывают на отчетливую положительную динамику параметров функционального состояния почек гипертиреоидных крыс под влиянием блокаторов РАС. По нашему мнению, надежно регистрируемые факты прямой [24; 30] или опосредованной [16; 28] стимуляции тиреоидными гор-

монами выработки А-II и оксида азота [3; 4], а также тесное вовлечение А-II и NO в процессы контроля параметров почечного кровотока, уровня СКФ, канальцевого транспорта веществ [26; 52] и поглощение кислорода эпителием канальца нефрона [9; 13; 49; 50] формируют предпосылки для рассмотрения А-II, NO и эндогенных нитритов в качестве гуморальных медиаторов тиреоидных гормонов, инициирующих последовательность перестройки деятельности почек при гипертиреоидном статусе организма, ведущей к снижению СКФ, нарушению почечного транспорта ОАВ и жидкости, гипертрофии почки и усилению протеинурии.

### Выводы

1. Назначение крысам каптоприла, после однократного введения гентамицина, снижает протеинурию и экскрецию почками эндогенных нитратов, стимулирует ренальный клиренс эндогенных нитритов, не оказывая существенного влияния на величину клиренса креатинина.

2. Назначение Т4 + каптоприл по сравнению с крысами, получавшими только Т4, стимулирует клиренс креатинина, снижает выделение почками крыс белка и эндогенных нитратов, однако не препятствует ретенции эндогенных нитритов и нитратов в плазме крови животных, вызванной экзогенным Т4.

3. Назначение Т4 + лозартан по сравнению с крысами, получавшими только Т4, увеличивает показатели клиренса креатинина, ослабляет интенсивность почечных потерь белка и эндогенных нитратов, способствует снижению концентрации нитритов в плазме крови.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алтайское кн. изд-во, 1972. — 199 с.

2. Емченко Н. Л., Цыганенко О. И., Ковалевская Т. В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма // Клин. и лабор. диагностика. — 1994. — № 6. — С. 19-20.

3. Запорожан В. Н., Доломатов С. И. Роль ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 1. — С. 92-99.

4. Запорожан В. Н., Доломатов С. И. Влияние тироксина на состояние почечного транспорта нитритов и нитратов у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. — 2007. — Т. 70, № 1. — С. 34-39.

5. Пахмурный Б. А. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевого обмена: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1969. — 29 с.

6. Пахмурный Б. А., Гоженко А. И., Григоришин П. М. Адаптационно-компенсаторное изменение энергетического обмена и почечных процессов при нефрите и повреждении почек сулемой // Тез. докл. VI Всесоюз. конф. по физиологии почек и водно-солевому обмену. — Новосибирск, 1981. — С. 54.

7. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Каюшин Л. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков // Вопросы мед. химии. — 1994. — Т. 40, № 6. — С. 31-35.

8. Шлак В. С. Особенности изменений почек крыс при сулемовой загрузке на фоне гипонатриевой диеты // Вестник морфологии. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 69-71.

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

10. *Neuronal Nitric Oxide Synthase Is Expressed in Rat Vascular Smooth Muscle Cells Activation by Angiotensin II in Hypertension* / Ch. M. Boulanger, Ch. Heymes, J. Benessiano et al. // *Circulation Research*. — 1998. — Vol. 83. — P. 1271-1278.

11. *Permissive role of nitric oxide in macula densa control of renin secretion* / H. Castrop, F. Schweda, D. Mizel et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. F848-F857.

12. *Cessac-Guillemet A. L., Mounier F., Borot C. Characterization and distribution of albumin binding protein in normal rat kidney* // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1996. — Vol. 271, N 1. — P. F101-F107.

13. *Oxygen consumption in the kidney: effects of nitric oxide synthase isoforms and angiotensin II* / A. Deng, C. M.



- Miracle, J. M. Suarez et al. // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 68, N 2. — P. 723-730.
14. *Dhanarajan R., Abraham P., Isaac B.* Protective Effect of Ebselen, a Selenoorganic Drug, against Gentamicin-Induced Renal Damage in Rats // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* — 2006. — Vol. 99, N 3. — P. 267-272.
15. *Feraille E., Doucet A.* Sodium-Potassium-Adenosinetriphosphatase-Dependent Sodium Transport in the Kidney: Hormonal Control // *Physiological Reviews.* — 2001. — Vol. 81, N 1. — P. 345-418.
16. *Fommei E., Iervasi G.* The Role of Thyroid Hormone in Blood Pressure Homeostasis: Evidence from Short-Term Hypothyroidism in Humans // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 1996-2000.
17. *Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogen ion and electrolytes / H. C. Ford, W. C. Lim, W. N. Chisnall, J. M. Pearce // Clin. Endocrinol. Oxf.* — 1989. — Vol. 30, N 3. — P. 293-301.
18. *Effect of losartan on renal microvasculature during chronic inhibition of nitric oxide visualized by micro-CT / L. A. Fortepiani, M. Ortiz Ruiz, F. Passardi et al. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. F852-F860.
19. *Fu Y. F., Xiong Y., Fu S. H.* Captopril restores endothelium-dependent relaxation of rat aortic rings after exposure to homocysteine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 42, N 4. — P. 566-572.
20. *Gekle M.* Renal Proximal Tubular Albumin Reabsorption: Daily Prevention of Albuminuria // *News in Physiological Sciences.* — 1998. — Vol. 13, N 1. — P. 5-11.
21. *Godfrey M., Majid D. S.* Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F68-F73.
22. *Goodfriend Th. L., Elliott M. E., Catt K. J.* Angiotensin Receptors and Their Antagonists // *New England Journal of Medicine.* — 1996. — Vol. 334, N 25. — P. 1649-1655.
23. *Hammerman M. R., Miller S. B.* Therapeutic use of growth factors in renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1994. — N 5. — P. 1-11.
24. *Differential effects of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells / A. Ichihara, H. Kobori, Y. Miyashita et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 274, N 2. — P. E224-E231.
25. *Transmural pressure inhibits prorenin processing in juxtaglomerular cell / A. Ichihara, H. Suzuki, Y. Miyashita et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 1999. — Vol. 277, N 1. — P. R220-R228.
26. *Jin X.-H., Siragy H. M., Carey R. M.* Renal Interstitial cGMP Mediates Natriuresis by Direct Tubule Mechanism // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 309-316.
27. *Angiotensin II feedback is a regulator of renocortical renin, COX-2, and nNOS expression / M. C. Kammerl, W. Richthammer, A. Kurtz, B. K. Kramer // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 6. — P. R1613-R1617.
28. *Klein I., Ojamaa K.* Thyroid Hormone and the Cardiovascular System // *New England Journal of Medicine.* — 2001. — Vol. 344, N 7. — P. 501-509.
29. *Thyroid hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system / H. Kobori, A. Ichihara, H. Suzuki et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 272, N 2. — P. E227-E232.
30. *Kobori H., Hayashi M., Saruta T.* Thyroid Hormone Stimulates Renin Gene Expression Through the Thyroid Hormone Response Element // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37, N 1. — P. 99-104.
31. *Angiotensin II directly stimulates macula densa Na-2Cl-K cotransport via apical AT<sub>1</sub> receptors / G. Kovacs, J. Petti-Peterdi, L. Rosivall, P. D. Bell // Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 2. — P. F301-F306.
32. *Nitric Oxide Increases Albumin Permeability of Isolated Rat Glomeruli via a Phosphorylation-Dependent Mechanism / B. Li, J. Yao, T. Morioka, T. Oite // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — N 12. — P. 2616-2624.
33. *Gentamicin treatment induces simultaneous mesangial proliferation and apoptosis in rats / C. Martinez-Salgado, N. Eleno, A. I. Morales et al. // Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 6. — P. 2161-2171.
34. *Protective effect of human ulinastatin against gentamicin-induced acute renal failure in rats / M. Nakakuki, F. Yamasaki, T. Shinkawa et al. // Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 74, N 1. — P. 104-111.
35. *Nigam S. K., Lieberthal W.* Acute renal failure. III. The role of growth factors in the process of renal regeneration and repair // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2000. — Vol. 279, N 1. — P. F3-F11.
36. *Ojamaa K., Klempner J.D., Klein I.* Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle // *Thyroid.* — 1996. — Vol. 6, N 5. — P. 505-512.
37. *Interaction of Angiotensin II and Nitric Oxide in Isolated Perfused Afferent Arterioles of Mice / A. Patzak, R. Mrowka, E. Storch et al. // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — N 12. — P. 1122-1127.
38. *Acute and Chronic Angiotensin-1 Receptor Antagonism Reverses Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis / A. Prasad, Th. Tupas-Habib, W. H. Schenke et al. // Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 2349-2355.
39. *Rodriguez J., Maloney R. E., Rassaf T.* Chemical nature of nitric oxide storage forms in rat vascular tissue // *PNAS.* — 2003. — Vol. 100, N 1. — P. 336-341.
40. *Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats / I. Rodriguez-Gomez, J. Sainz, R. Wangenstein et al. // Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, N 2. — P. 220-225.
41. *Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in hyperthyroid rats / I. Rodriguez-Gomez, R. Wangenstein, J. M. Moreno et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288, N 6. — P. E1252-1257.
42. *Role of nitric oxide in the early renal hemodynamic response after unilateral nephrectomy / J. M. Valdivielso, F. Perez-Barriocanal, J. Garcia-Estan, J. M. Lopez-Novoa // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 1999. — Vol. 276, N 6. — P. R1718-R1723.
43. *Feedback Control of Glomerular Vascular Tone in Neuronal Nitric Oxide Synthase Knockout Mice / V. Vallon, T. Traynor, L. Barajas et al. // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — N 12. — P. 1599-1606.
44. *Vallon V.* Tubuloglomerular Feedback and the Control of Glomerular Filtration Rate // *News in Physiological Sciences.* — 2003. — Vol. 18, N 4. — P. 169-174.
45. *Effects of aging and AT-1 receptor blockade on NO synthase expression and renal function in SHR / N. D. Vaziri, X. Q. Wang, Z. N. Ni et al. // Biochim Biophys Acta.* — 2002. — Vol. 1592, N 2. — P. 153-161.
46. *Altered growth factor expression during toxic proximal tubular necrosis and regeneration / W. A. Verstrepen, E. J. Nouwen, X. S. Yue, M. E. De-Broe // Kidney Int.* — 1993. — Vol. 43, N 6. — P. 1267-1279.
47. *The Renin-Angiotensin System as a Risk Factor and Therapeutic Target for Cardiovascular and Renal Disease / M. Volpe, C. Savoia, P. De Paolis et al. // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — N 13. — P. 173-178.
48. *Chronic Angiotensin II Infusion But Not Bradykinin Blockade Abolishes the Antiproteinuric Response to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Established Adriamycin Nephrosis / F. H. Wapstra, G. Navis, P. E. De Jong, D. De Zeeuw // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — N 11. — P. 490-496.
49. *Angiotensin-induced defects in renal oxygenation: role of oxidative*



stress / W. J. Welch, J. Blau, H. Xie et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. H22-H28.

50. *Wilcox Ch. S., Deng X., Welch W. J.* NO generation and action during changes in salt intake: roles of nNOS and macula densa // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 1998. — Vol. 274, N 6. — P. R1588-R1593.

51. *Ziai S. A., Salehian P., Mahmoudian M.* Study of serum and tissues angiotensin converting enzyme (ACE) activity in rat with gentamicin induced renal toxicity // *Ren. Fail.* — 2003. — Vol. 25, N 6. — P. 923-933.

52. *Zou A.-P., Wu F., Cowley A. W.* Protective Effect of Angiotensin II-Induced Increase in Nitric Oxide in the

Renal Medullary Circulation // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 31. — P. 271-279.

53. *Zwaveling J., Pfaffendorf M., van Zwieten P. A.* The direct effects of thyroid hormones on rat mesenteric resistance arteries // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 11, N 1. — P. 41-46.

УДК 616.8-009.86[615.212.3:615.065]-053

В. І. Опришко, В. Й. Мамчур, О. М. Поета

## МОЖЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАМАДОЛУ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Дніпропетровська державна медична академія

У педіатричній практиці дуже важлива наявність можливості застосування медикаментозної аналгезії, тому що неповністю зрілий організм знаходиться у виключно складних умовах, реагуючи на больове подразнення, і є позбавленим досконалих засобів захисту.

Мозок дитини характеризується великою кількістю зворотних збуджувачих синапсів, які локалізовані у базиллярних дендритних шарах гіпокампа і продукують інтенсивні розряди постсинаптичних потенціалів. У незрілому гіпокампі виявлені ділянки з високою щільністю — NMDA-рецепторів, які визначають значний рівень судомної готовності [6].

Морфологічні особливості мозку, який розвивається, визначають характерні риси його функціональної активності: спостерігається зрушення балансу збудження й гальмування в бік переважання процесів деполяризації. Це пояснюється підвищенням концентрації збуджувачих амінокислот, надлишковою кількістю кальцію порівняно з магнієм й активацією NMDA-рецепторів. Гальмівні медіаторні системи, зокрема ГАМК-ергічна система, вирізняються недосконалістю, низьким вмістом ГАМК і низькою концентрацією ГАМК-

рецепторів як у пірамідних клітинах гіпокампа, так і в неокортексі [6].

Таким чином, у незрілому мозку порушена система контролю нейрональної активності, що може призводити до розвитку серійних нападів генералізованого збудження. Відомо, що 2/3 випадків захворювань на епілепсію припадає саме на дитячий вік. Такі діти заслуговують на особливу увагу при розгляданні проблеми болю й аналгезії, як і діти з підвищеною судомною готовністю мозку, яка може бути наслідком черепно-мозкової травми, інфекційних захворювань, інтоксикацій, гіпертермії та ін. [9; 10].

Застосування наркотичних аналгетиків у педіатрії поєднується з великою низкою побічних ефектів. Деякі з них, а саме підвищення збудливості судомних структур мозку, проконвульсантний ефект, зовсім виключають можливість призначення препаратів цієї важливої групи у дітей-епілептиків, а також для дітей з підвищеною судомною готовністю мозку.

Нині у світовій фармацевтичній практиці широкого розповсюдження набула тенденція створення готових комбінацій лікарських засобів. За необхідності комбінованої терапії їх

використання робить лікування більш зручним для пацієнта, а також підвищує комплаєнс (прихильність хворих до лікування) завдяки спрощенню введення препаратів і виконання режиму прийому.

Все вищезазначене свідчить, що необхідно докласти зусиль для ліквідації можливості проявлення судомної активності у дітей як ускладнень медикаментозної аналгезії. Логічним виходом із цієї складної ситуації, на наш погляд, є створення комбінованих засобів, які поєднують аналгетичний ефект і протисудомну реакцію.

Обґрунтування вибору як аналгетика трамадолу в наших дослідженнях ґрунтується на особливостях його механізму дії, фармакодинаміки та фармакокінетики. Літературні дані переконливо свідчать про доцільність використання цього аналгетика як сильного болезаспокійливого засобу, але наявність судомної дії — безперечна негативна риса фармакодинаміки трамадолу, що обмежує його застосування в педіатричній практиці у хворих, які страждають на епілепсію. Виникає необхідність створення нового препарату шляхом комбінації трамадолу з іншими засобами, що мають протисудомну і бажано



знеболювальну дію. Саме такими засобами ми обрали кверцетин і мелатонін.

Кверцетин є класичним представником групи лікарських засобів з антиоксидантними властивостями. Це широко розповсюджений у рослинному світі флавоноїд.

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) — гормон, що виробляється переважно епіфізом. Секреція мелатоніну підвладна циркадному ритму, який визначає, у свою чергу, ритмічність синтезу гормонів гіпофіза через вплив на нього гіпоталамічних структур. Встановлені такі функції мелатоніну: антиоксидантна й імунomodуюча активність, регуляція статевого дозрівання, сну, нейропротекція, анальгезія, а також регуляція циркадних і циркадіальних біоритмів [11]. Сьогодні виявлені деякі клітинні механізми дії мелатоніну в ЦНС. Так, модуляторна дія на збудливість нервової системи може відбуватися через взаємодію мелатоніну з бензодіазепіновим сайтом ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів, метаботропними рецепторами глутамату та через власні ядерні (підтип ROR/RTZ) та мембранні (MT1 і MT2) рецептори гормону з підключенням системи вторинних месенджерів [12–14].

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконали на білих ставонезрілих безпородних щурятах обох статей масою 50–60 г із підвищеною судомною готовністю мозку.

Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування. Догляд, утримання та харчування щурят здійснювалися відповідно до вимог нормативних документів [3] у стандартних умовах віварію Дніпропетровської державної медичної академії. Усі експериментальні процедури й оперативні втручання виконували згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» [1; 5].

Гострий напад клонікотонічних судом створювали шляхом одноразової внутрішньочеревинної ін'єкції коразолу в дозі 90 мг/кг [7; 8]. Попередньо, за 30 хв до цього, вводили досліджувані речовини.

Враховували латентний період (до) початку судом і час перебігу судом, вираженість тонічного та клонічного компонентів.

Про активність речовини судили за статистично вірогідними змінами між показниками контрольних (введення 0,9%-го розчину натрію хлориду) і дослідних (введення досліджуваної речовини) груп тварин.

Для оцінки антиноцицептивної активності досліджуваних препаратів нами був використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щура, коли металеві голкоподібні електроди (діаметром 0,5 мм) із фіксованим міжелектродним проміжком (10 мм) вводилися під шкіру дистальніше 1 см від кореня хвоста. Оцінку больової чутливості здійснювали через 2–3 хв (тварина встигає заспокоїтися), на 30, 60, 90 і 120-й хвилині за появою голосової реакції (писк, вокалізація) у відповідь на поступово зростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСЛ-1. Тривалість подразнення знаходилась у межах 1 с [4].

Вплив трамадолу (20 мг/кг), кверцетину (5 мг/кг), мелатоніну (50 мг/кг) та комбінації трамадолу з кверцетином, трамадолу з мелатоніном на больові порогові досліджували на щурах, у яких була вироблена модель аудіогенних судом. Відбір тварин за рівнем судомної готовності проводили в металевій камері розміром 80 × 40 × 20 см із кришкою з органічного скла. Як звуковий подразник використовували звук електричного дзвінка. Тривалість звуку становила 120 с, гучність на рівні дна камери дорівнювала 96 дБ. Реакцію тварин оцінювали в балах за шкалою, розробленою Г. М. Крижановським і О. А. Шанд-

рою [2]. Із тестованих тварин було сформовано 2 групи по 20 щурят кожна:

1-ша група — тварини з високим порогом судом (0 балів, контроль);

2-га група — тварини з вираженою епілептиформною реакцією та, відповідно, високою аудіогенною судомною готовністю (3–5 балів).

Дослідження проводилися згідно з етичними вимогами до досліджень експериментального болю у тварин зі збереженням свідомості, затверджених Комітетом з експериментальних досліджень та етичних проблем Міжнародної асоціації вивчення болю (IASP).

Статистичну обробку даних здійснювали за методом ANOVA з розрахунком середніх і сигналних відхилень та t-критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені нами досліди показали, що у 30-добових щурят при введенні коразолу спостерігалось скорочення латентного періоду до початку судом у 1,5 рази та збільшення тривалості клонікотонічних і тонічних судом у 1,7 разу ( $P < 0,05$ ) (табл. 1).

Трамадол значно — на 72,36 % ( $P < 0,05$ ) порівняно з контролем — скорочував латентний період до початку судом і збільшував тривалість клонікотонічних (на 103 %,  $P < 0,05$ ) і клонічних судом (на 97 %,  $P < 0,05$ ). Інтенсивність судом дорівнювала 3–4 балам (див. табл. 1, рис. 1).

Кверцетин, навпаки, збільшував на 25,48 % ( $P < 0,05$ ) проміжок часу від моменту введення коразолу до появи перших передвісників судом, одночасно з цим скорочуючи тривалість судомного нападу на 31,5 % ( $P < 0,05$ ) (див. табл. 1, рис. 2).

Мелатонін також виявляв протисудомну дію. Він зменшував на 46 % ( $P < 0,05$ ) час до початку здригання м'язів і на 38 % ( $P < 0,05$ ) скорочував тривалість клонікотонічних судом,



Таблиця 1

**Вплив внутрішньочеревиного введення препаратів на параметри судомного синдрому у 30-денних щурят,  $M \pm m$**

Препарат	Тривалість латентного періоду до початку судом, с	Тривалість клоніко-тонічних судом, с	Тривалість клонічних судом, с
1-ша група — дистильована вода (контроль)	148,80±26,91	26,60±2,87	15,20±1,23
2-га група — трамадол (20 мг/кг)	41,10±6,15	54,10±4,67	29,90±4,16
3-тя група — кверцетин (5 мг/кг)	186,70±6,32	18,20±2,42	11,90±6,51
4-та група — мелатонін (50 мг/кг)	218,10±7,03	16,50±2,89	9,05±1,07
5-та група — трамадол (20 мг/кг) + мелатонін (50 мг/кг)	187,19±7,70	23,90±1,43	15,90±1,77
6-та група — кверцетин (5 мг/кг) + трамадол (20 мг/кг)	164,80±6,90	23,40±1,15	14,60±2,34

Примітка. У табл. 1 і 3: різниці вірогідні ( $P < 0,05$ ) порівняно з вихідним станом.

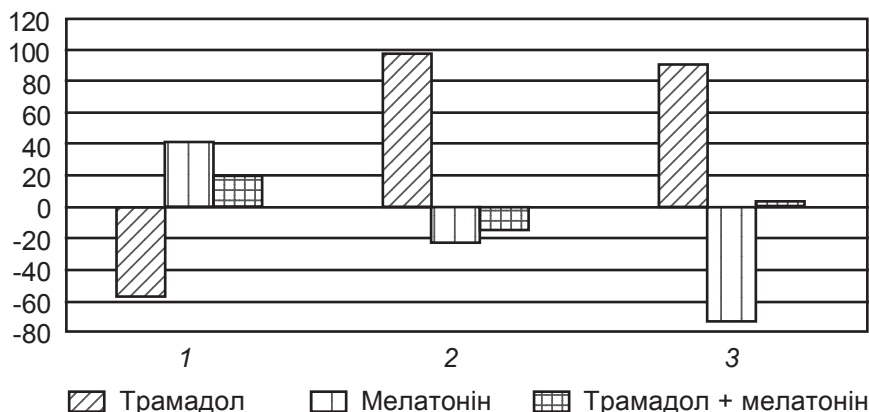


Рис. 1. Вплив трамадолу (20 мг/кг), мелатоніну (50 мг/кг) та їх комбінацій на судомну готовність мозку щурів

Примітка. На рис. 1, 2: 1 — тривалість латентного періоду до початку судом; 2 — тривалість клоніко-тонічних судом; 3 — тривалість клонічних судом.

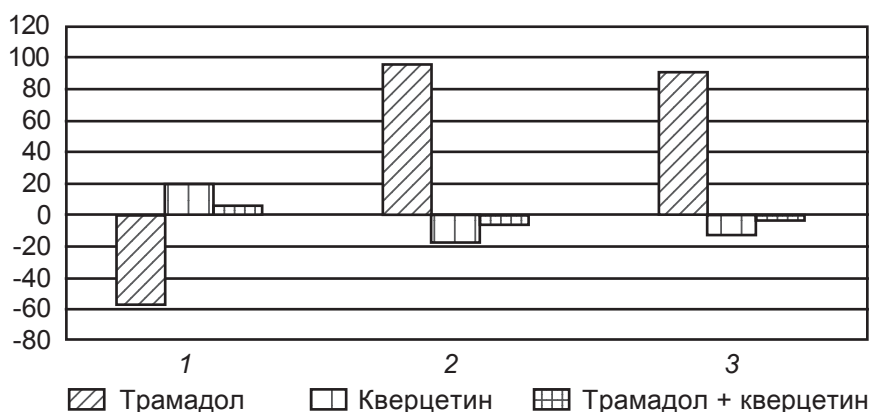


Рис. 2. Вплив трамадолу (20 мг/кг), кверцетину (5 мг/кг) та їх комбінацій на судомну готовність мозку щурів

а клонічних судом на 67 % ( $P < 0,05$ ). При цьому тільки у 8 тварин із 16 спостерігався генералізований напад, що відповідало 3–4 балам (див. табл. 1 і рис. 1).

Поєднане введення трамадолу з мелатоніном 30-денним щурят викликало збільшення тривалості латентного періоду до початку судом на 25 % ( $P < 0,05$ ). Інші параметри судомного нападу вірогідно не відрізнялися від даних у контрольній групі (див. табл. 1 і рис. 1).

При одночасному введенні трамадолу з кверцетином не відмічалось вірогідних відмінностей за показниками в дослідній та контрольній групах статевонезрілих тварин (див. табл. 1 і рис. 2).

Таким чином комбіноване введення трамадолу з кверцетином або мелатоніном запобігає проконвульсантній дії трамадолу.

При дослідженні ноцицептивної чутливості було встановлено, що сам патологічний стан змінює поріг сприйняття болю. Так було виявлено, що реакція тварин із підвищеною судомною готовністю на больове подразнення виникала при більш високій інтенсивності стимуляції (табл. 2). Величина змінного струму, яка викликала відповідну реакцію у вигляді вокалізації при електрошкірному подразненні хвоста в інтактних тварин, дорівнювала ( $1,10 \pm 0,21$ ) мА, а у щурят із підвищеною судомною готовністю мозку ( $1,37 \pm 0,21$ ) мА.

Ступінь аналгезії трамадолу у тесті електрошкірного подразнення хвоста у статевонезрілих тварин становила 268,5 % ( $P < 0,05$ ) через півгодини після ін'єкції та 98,7 % ( $P < 0,05$ ) наприкінці 120-ї хвилини (табл. 3, рис. 3).

Мелатонін як монопрепарат на 30-й хвилині у 30-денних щурят підвищував больовий поріг на 46,4 % ( $P < 0,05$ ), який залишався на цьому рівні впродовж 1 год (див. табл. 3, рис. 4).

Кверцетин не показав вірогідно значущих результатів у



Таблиця 2

**Особливості реакцій статевонезрілих тварин  
(30-денні щурята) на больове подразнення**

Поріг больової реакції (електричне подразнення), МА	
Інтактні тварини	Тварини з підвищеною судомною готовністю мозку
1,10±0,21	1,37±0,21

Таблиця 3

**Аналгетична активність препаратів трамадолу (20 мг/кг),  
кверцетину (5 мг/кг) і мелатоніну (50 мг/кг) та комбінації  
трамадолу з кверцетином і трамадолу з мелатоніном  
за методом електрошкірного подразнення кореня хвоста  
у 30-денних щурят із підвищеною судомною  
готовністю мозку, М±m**

Група	Больовий поріг (реакція вокалізації), МА				
	Вихідний стан	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв
1-ша група — дистильована вода (контроль)	1,38± ±0,15	1,40± ±0,69	1,36± ±0,21	1,35± ±0,12	1,39± ±0,18
2-га група — трамадол (20 мг/кг)	1,56± ±0,09	5,37± ±1,09	5,10± ±0,08	4,15± ±0,12	3,10± ±0,23
3-тя група — кверцетин (5 мг/кг)	0,96± ±0,30	1,04± ±0,19	0,99± ±0,32	0,98± ±0,56	0,94± ±0,16
4-та група — кверцетин (5 мг/кг) + трамадол (20 мг/кг)	1,11± ±0,34	3,98± ±0,56	3,05± ±0,69	2,20± ±1,23	1,98± ±0,91
5-та група — мелатонін (50 мг/кг)	1,32± ±0,45	1,93± ±0,19	1,94± ±0,32	1,74± ±0,56	1,57± ±0,16
6-та група — мелатонін (50 мг/кг) + трамадол (20 мг/кг)	1,40± ±0,18	5,71± ±0,56	4,96± ±0,69	4,02± ±0,23	2,88± ±0,91

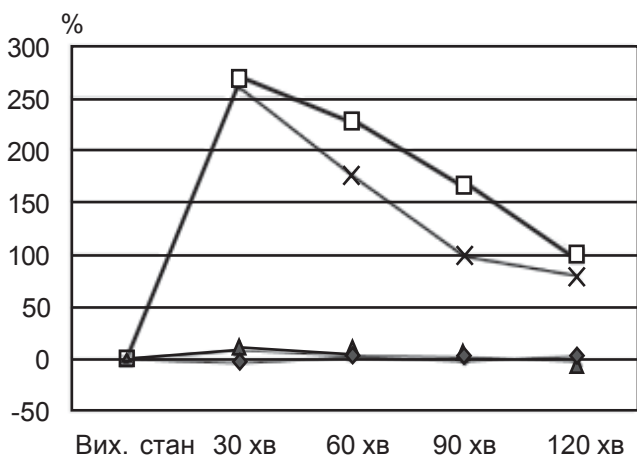
тесті електрошкірного подразнення кореня хвоста у щурят із підвищеною судомною готовністю мозку (див. табл. 3 і рис. 3).

У 30-денних щурят із високою чутливістю до аудіогенних судом комбіноване введення трамадолу з кверцетином спричиняло підвищення больового порога на 259,14 % ( $P<0,05$ ) (див. табл. 3 і рис. 1), а ін'єкція лише трамадолу — на 268,50 % ( $P<0,05$ ) (див. табл. 3 і рис. 3).

Приріст больового порога при поєднаному введенні мелатоніну з трамадалом на 30-й хвилині у статевонезрілих щурят із підвищеною готовністю мозку дорівнював 308,1 ( $P<0,05$ ) (див. табл. 3 і рис. 4), що перевищувало дію трамадолу як монопрепарату на 39,6. Таким чином, порівняно з трамадалом відмічалось посилення його дії в комбінації з мелатоніном при підвищеній судомній готовності мозку.

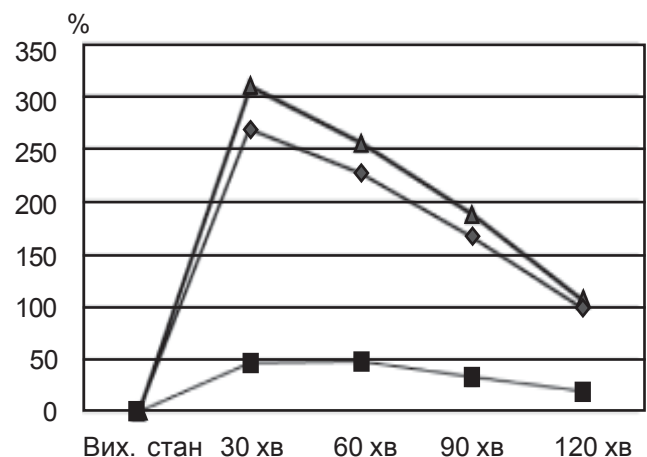
### Висновки

1. Підвищена судомна готовність мозку призводить до послаблення реагування на ноцицептивний подразник у статевонезрілих тварин, що про-



◆ контроль  
□ трамадол (20 мг/кг)  
▲ кверцетин (5 мг/кг)  
× трамадол (20 мг/кг) + кверцетин (5 мг/кг)

Рис. 3. Вплив трамадолу (20 мг/кг), кверцетину (5 мг/кг), комбінації трамадолу (20 мг/кг) з кверцетином (5 мг/кг) на поріг болю в тесті електрошкірного подразнення хвоста у статевонезрілих щурят із підвищеною судомною готовністю мозку



◆ трамадол  
■ мелатонін  
▲ мелатонін + трамадол

Рис. 4. Вплив трамадолу (20 мг/кг), мелатоніну (50 мг/кг), комбінації трамадолу (20 мг/кг) з мелатоніном (50 мг/кг) на поріг болю в тесті електрошкірного подразнення хвоста у статевонезрілих щурят із підвищеною судомною готовністю мозку



являється зростанням болювого порогу.

2. У 30-денних щурят трамадол викликає просудомну дію, яка повністю нівелюється мелатоніном або кверцетином при їх комбінованому введенні.

3. Мелатонін, на відміну від кверцетину, посилює знеболювальну активність трамадолу при їх сумісному введенні у статевонезрілих тварин із підвищеною судомною готовністю мозку.

4. Комбінація трамадол-мелатонін за рівнем антиноцицептивної активності та безпеки в умовах даного експерименту виявилася більш ефективною, ніж трамадол-кверцетин, і може бути запропонована до подальшого вивчення як один із засобів знеболювання в онтогенезі за наявності пароксизмальної активності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За

ред. О. В. Стефанова. — К.: Вид. дім «Авіценна», 2002. — 527 с.

2. Гиппокамп как детерминативная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Р. Ф. Макулькин, Л. С. Годлевский // Бюл. экспер. биологии и медицины. — 1985. — № 5. — С. 527-532.

3. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — К.: Вища шк., 1983. — С. 383.

4. Михайлович В. А., Игнатов Ю. Д. Болевой синдром. — Л.: Медицина, 1990. — 336 с.

5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота із ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдінова. — К., 2002. — 155 с.

6. Особенности эпилепсии у детей и подростков / А. С. Петрухин, К. Ю. Мухин, К. В. Воронкова, О. А. Пылаева // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — № 11. — С. 65-66.

7. Сіпітій В. І., Кочан О. В. Сучасні підходи до моделювання епілепсії // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 1 (87). — С. 116-119.

8. Черненко Н. А. Особливості гострих генералізованих судом у щурів різного віку // Вісник наук. досліджень. — 2003. — С. 98-100.

9. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: Рук. для врачей / Под ред. П. А. Темина, М. Ю. Никаноровой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1999. — 656 с.

10. Якунин Ю. А. Эпилепсия // Неврология, патология раннего детского возраста. — Л., 1981. — С. 299-315.

11. Chan G. J., Gang P. U. Characterization of the antioxidant effects of melatonin and related indolamines *in vitro* // J. Pineal Res. — 1996. — Vol. 20. — P. 187-191.

12. Zhongguo yaolixue / Hao Ji-Qing, Shen Yu-Xian, Wei Wei, Xu Shu-Yun // Chin. Pharmacol. Bull. — 2002. — Vol. 18, N 4. — P. 402-405.

13. Reppert S. M., Weaver D. R. Melatonin madness // Cell. — 1995. — Vol. 83. — P. 1059-1062.

14. Vanecek J. // Cellular mechanisms of melatonin action. — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 687-721.

УДК 616.831-005-036.1:547.972.3-092.9

В. Ю. Слесарчук

## ЕНЕРГОТРОПНИЙ ЕФЕКТ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дніпропетровська державна медична академія

Однією із найбільш актуальних проблем медицини є профілактика та лікування гострої ішемії головного мозку. Це обумовлено зростанням у всьому світі кількості мозкових інсультів [1].

Згідно з останніми даними про патобіохімічні механізми розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), пусковим фактором є церебральна гіпоксія. При стані гіпоксії спостерігаються зниження інтенсивності тканинного ди-

хання, нагромадження коферментів у відновленому стані й недоокиснених продуктів метаболізму. Для мозкової тканини це особливо небезпечно, тому що основним джерелом енергії є аеробне окиснення субстратів. Порушення системи тканинного дихання призводить до інтенсивної генерації активних форм кисню (АФК), роз'єднання окисного фосфорилування, підвищення рівня лактату і, відповідно, до ацидозу. Зі зниженням синтезу АТФ пов'язують по-

рушення системи функціонування активного транспорту іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і зменшення активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаз [2]. Тому перспективним напрямком вважається включення в комплексну терапію препаратів, що нормалізують біоенергетичний обмін і процеси пероксидації в нейрочитах. Для корекції цереброваскулярних порушень найефективнішими нині вважають засоби з групи антиоксидантів і біофлавоноїдів [3]. У цьому сенсі певний інтерес становить ши-



роко відомий антиоксидант кверцетин, який за активністю поступається лише синтетичному убіхінону [4]. Кверцетин, як і багато інших рослинних антиоксидантів, не розчиняється у воді. Цю проблему було вирішено з допомогою застосування фосфатидилхолінових везикул-ліпосом як транспортного засобу і отримано препарат Ліпофлавіон (ліпосомальна форма виробництва ЗАТ «Біолек», Харків) і комплекс кверцетину з полівінілпіролідом — препарат Корвітин (водорозчинна форма виробництва БХФЗ, Київ). Також нам було цікаво дослідити дію препарату Ліпін (виробництва ЗАТ «Біолек», Харків), що являє собою так звані «порожні» фосфатидилхолінові ліпосоми.

**Мета** нашого дослідження — вивчити вплив препаратів кверцетину та ліпіну на метаболізм мозку експериментальних тварин у постішемичному періоді, а також порівняти їх церебропротекторну дію.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 50 білих безпородних щурах масою (180±20) г. Тварин утримували в стандартних умовах. Експериментальну модель ГПМК викликали білатеральною перерізкою загальних сонних артерій [5; 6]. Препарати вводили внутрішньочеревинно в дозі 5 мг/кг у перерахунку на кверцетин.

Експериментальних тварин розділили на 5 груп по 10 тварин: 1-ша група — інтактні тварини; 2-га група — контрольна, щури з ГПМК; 3-тя група — тварини з ГПМК, що отримували ліпін; 4-та група — експериментальні щури з ГПМК, яким вводили корвітин; 5-та група — тварини з ГПМК, що одержували ліпофлавіон. Препарати вводили одразу після двобічної оклюзії і далі кожен день протягом 4 діб. Час виведення тварин з експерименту — термін, який, за даними літератури [7], вважається критичним періодом ГПМК, оскільки супроводжується найбільшими змінами

показників енергетичного забезпечення в клітинах ішемізованого мозку.

Стан вуглеводно-енергетичного обміну визначали за рівнем найбільш значущих інтермедіатів — АТФ, АДФ, АМФ, лактату, пірувату та малату [8].

Статистичну обробку даних проводили параметричним t-критерієм Стюдента за допомогою програми "Biostat" і MS Excel.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Біохімічні дослідження показали, що білатеральна перерізка загальних сонних артерій призводить до типових ішемічних порушень: дефіциту макроергічних фосфатів, дискоординації в циклі Кребса, активації анаеробного гліколізу (табл. 1, 2). Вміст АТФ у тканинах мозку щурів знизився вдвічі на фоні зменшення вмісту його попередника АДФ на 59 % порівняно з інтактною групою, при цьо-

му реєструвалося збільшення АМФ на 60 % (P<0,05).

Дані, наведені у табл. 2, яскраво ілюструють факти активації процесів анаеробного гліколізу в постішемичному періоді. Про це свідчить різке — на 224 % (P<0,05) зростання вмісту лактату при зменшенні вмісту на 54 % пірувату та на 59 % малату.

При курсовому призначенні препаратів кверцетину експериментальним тваринам із ГПМК було виявлено виражений вплив їх на показники енергетичного обміну (див. табл. 1). Так, на 4-ту добу експерименту в мозковій тканині 4-ї групи тварин, яким на фоні ГПМК вводили корвітин, спостерігалось вірогідне підвищення рівня АТФ на 47 % й АДФ на 76,2 %, паралельно з цим відбувалося зниження на 25,7 % рівня АМФ порівняно з контрольною групою. Також встановлено, що введення корвітину перешкоджає розвитку постішемичного лактат-ацидозу, вірогідно зменшуючи рівень лак-

Таблиця 1

Вплив препаратів кверцетину та ліпіну на вміст аденілових нуклеотидів в ішемізованому головному мозку щурів на 4-ту добу після ГПМК, мкм/г тканини

Групи тварин	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні тварини	2,01±0,04	0,513±0,010	0,131±0,002
Контрольна група (тварини з ГПМК)	1,00±0,02**	0,21±0,01**	0,210±0,008**
Тварини з ГПМК + ліпін	1,12±0,02	0,23±0,01	0,226±0,003
Тварини з ГПМК + корвітин	1,47±0,02*	0,370±0,009*	0,156±0,003*
Щури з ГПМК + ліпофлавіон	1,80±0,02*	0,44±0,01*	0,125±0,002*

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — P<0,05 по відношенню до контролю; \*\* — P<0,05 щодо до інтактної групи.

Таблиця 2

Вплив препаратів кверцетину та ліпіну на показники вуглеводного обміну в ішемізованому головному мозку щурів на 4-ту добу після ГПМК, мкмоль/г тканини

Групи тварин	Піруват	Лактат	Малат
Інтактні тварини	0,480±0,008	2,61±0,08	0,260±0,007
Контрольна група (тварини з ГПМК)	0,22±0,01**	8,46±0,29**	0,105±0,002**
Тварини з ГПМК + ліпін	0,400±0,009*	5,05±0,15*	0,170±0,002*
Тварини з ГПМК + корвітин	0,260±0,007	6,28±0,15	0,118±0,002
Щури з ГПМК + ліпофлавіон	0,350±0,007*	6,62±0,12*	0,150±0,003*



тату на 21,75 % ( $P < 0,05$ ). При цьому концентрація метаболіту глюкози пірувату під впливом корвітину збільшилася на 59 %, а малату — на 42,9 %. Слід зазначити, що застосування ліпіну привело до усунення прояв лактат-ацидозу на рівні дії корвітину — вміст лактату на 4-ту добу експерименту зменшився на 25,8 %. Однак цей препарат виявив незначну активність за показниками рівня АТФ, підвищуючи вміст останньої на 12 % щодо контрольної групи тварин.

Введення піддослідним щурам ліпофлаону приводило до підвищення рівня АТФ на 80 % на фоні зниження АМФ на 40,5 % ( $P < 0,05$ ). Дія ліпофлаону в постішемичному періоді відзначилася вірогідним зниженням вмісту лактату на 40,3 %. При цьому рівень малату та пірувату під впливом ліпофлаону вірогідно збільшився на 62 і 82 % відповідно.

Значне підвищення рівня малату під впливом препаратів кверцетину (особливо ліпофлаону) можна пояснити тим, що сам кверцетин здатен активувати компенсаторну малат-аспартатну човникову систему, яка забезпечує протонами електрон-транспортний ланцюг. Ця компенсаторна активація ма-

латного шунта забезпечує збереження пірувату в піруватдегідрогеназній реакції. Крім того, енерготропний механізм дії препаратів в умовах ішемічних ушкоджень мозку можна пояснити їх антиоксидантними властивостями та зменшенням патологічної дії активних форм кисню на мітохондрії.

### Висновки

1. Експериментальне ГПМК спричинює низку порушень метаболізму мозкової тканини: дискоординації в циклі трикарбонових кислот, зниження синтезу АТФ, розвиток лактат-ацидозу за рахунок активації анаеробного гліколізу.

2. Застосування препаратів кверцетину у тварин із ГПМК виявляє церебропротекторний ефект, значно нормалізуючи біоенергетичні процеси в мозку (підвищують рівень АТФ на фоні зниження рівня АМФ, також зменшують рівень лактату, збільшують вміст значущих інтермедіатів пірувату та малату).

3. У порядку порівняння та зменшення церебропротекторної дії за показниками усунення порушень біоенергетики препарати кверцетину можна розмістити таким чином: ліпофлаон > корвітин > ліпін.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.

2. Дубиніна О. Ю. Роль окисного стресу при патологічних станах нервової системи // Мед. хімія. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 5-12.

3. Василенко Е. О., Ярош О. К. Фармакокінетичний профіль ліпосомального кверцетину в мозковій тканині // Ліки. — 2006. — № 3-4. — С. 72-76.

4. Schwedhelm E., Maas R., Troost R., Boger R. // Clin. Pharmacokinet. — 2003. — Vol. 42, N 5. — P. 437-459.

5. Медикаментозна защита головного мозга при моделировании ишемии и реперфузии / В. Н. Клименко, И. Ф. Беленичев, И. Н. Башкин и др. // Клиническая хирургия. — 1993. — № 12. — С. 50-52.

6. Експериментальні моделі ішемії головного мозку у фармакологічних дослідженнях / І. Ф. Беленичев, С. В. Горбачова, Н. В. Бухтіярова та ін. // Ліки. — 2006. — № 3-4. — С. 11-19.

7. Башкін І. М. Фармакологічна корекція обмінних процесів при ішемії головного мозку. Експериментально-клінічне дослідження: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1994. — 28 с.

8. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. — 272 с.

УДК 612.613.1:612.646:57.086.13:57.022

Р. В. Соболев, О. Ю. Леонова, О. В. Гавриченко

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛІВ ДОПОМІЖНОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ПЕРЕНЕСЕННІ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ЕМБРІОНІВ ПІСЛЯ ПЕРЕДІМПЛАНТАЦІЙНОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Кріоконсервація вважається припустимим рішенням для зберігання надлишкових ембріонів, що утворюються під час засто-

сування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). При низьких температурах ембріони зберігають життєздатність, після розморожування їх метаболічна активність не порушується.

Вживання ембріонів людини після кріоконсервування різними методами досить висока — 66–80 % [3; 6]. Однак частота імплантації ембріонів людини, що зазнали заморожуван-



ня — розморожування, становить не більш ніж 30 % [3; 9].

У світі нараховується понад 200 000 дітей, які народилися після перенесення деконсервованих ембріонів, а частота аномалій розвитку у таких дітей не перевищує загальнопопуляційного рівня. Однак у роботах деяких авторів повідомляється про вплив факторів кріоконсервування на виникнення таких хромосомних аномалій, як трисомія за 13, 18 та 21-ю хромосомами, описані випадки поліплоїдії та анеуплоїдії [8; 9].

Із літературних джерел відомо, що кріозберігання надлишкових ембріонів після біопсії являє собою більш складний процес, оскільки при біопсії ушкоджується *zona pellucida*. Перші спроби кріозберігання ембріонів після біопсії призвели до зменшення їх життєздатності порівняно з небіоптованими ембріонами на тій же стадії розвитку. Однак є низка даних про вагітності, що настали після біопсії полярного тіла та кріозберігання біоптованих ембріонів на стадії дроблення [7; 10].

У результаті передімплантаційної генетичної діагностики (ПГД) встановлюється хромосомна повноцінність ембріона до моменту перенесення його у матку, тобто здійснюється профілактика народження дитини з хромосомною чи генною патологією. Під час ПДГ визначаються моногенні та хромосомні дефекти у ембріонів, а також стать ембріона для запобігання спадковим захворюванням, зчепленим зі статтю. Доведено, що морфологічно нормальні ембріони, отримані при ДРТ у жінок із ризиком виникнення генетичних патологій, мають значно більшу частоту анеуплоїдій, які можуть призводити до спонтанних абортів або до відсутності імплантації [1].

Для жінок, що мають високий ризик народження дітей зі спадковою патологією, ПДГ є альтернативним методом пре-

натального тестування. Головна перевага ПДГ — це можливість відмови від інвазивних втручань на плідному яйці та переривання вагітності у разі виявлення патології. Дослідження можна проводити на полярних тілах ооцитів чи ядрах бластомерів ембріона.

**Мета** дослідження — з'ясувати, як змінюються морфофункціональні особливості ембріонів після кріозберігання та ПГД у зв'язку з широким застосуванням цих процесів у медичній практиці.

### Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження проводилися спостереження за 3 групами ембріонів людини, отриманих після запліднення ооцитів *in vitro* у 65 циклах ДРТ у жінок старшої вікової групи (після 34 років) і чоловіків із діагнозом олігоастенозооспермія.

Індукцію суперовуляції, аспірацію, культивування ембріонів проводили за стандартним довгим протоколом програми ДРТ із використанням агоністів ГнРГ [3; 4].

До першої групи увійшли ембріони, перенесені у порожнину матки після 72-годинного культивування *in vitro*.

У другу групу були включені ембріони, що зазнали кріозберігання. Процес кріоконсервації здійснювався за допомогою програмового заморозувача «СТЕ 920» фірми Cryo-Technik-Erlangen (Німеччина) за методом контрольованої повільної кріоконсервації (поступова кріоконсервація) [11].

Як кріопротектор використовувалося середовище “Embryo Freezing Pack” (EFP) фірми Medicult (Данія), що містило сольовий розчин фосфатного буфера із сироватковим альбуміном людини.

Інкубацію ембріонів у розчинах кріопротекторів проводили у такий спосіб. Вибрані ембріони були перенесені з середо-

вища культивування Medicult (Cook) у мікрокраплині цього ж середовища до першого кріопротекторного середовища й еквілібровані при кімнатній температурі упродовж 5 хв. Потім при тій же температурі їх помістили на 10 хв у другий розчин — таке ж середовище з додаванням 1,2-пропандіолу. Після експозиції у цьому розчині ембріони перенесли у третій розчин, що складається із середовища для заморожування ембріонів, 1,2-пропандіолу та сахарози на 15 хв також при кімнатній температурі. У цьому середовищі і відбувався процес кріоконсервації.

Ембріони поміщали у соломинки для кріоконсервації (СТЕ) 0,1 мл, наповнені третім кріосередовищем на 0,5 см, потім шаром повітря завтовшки близько 5 мм і приблизно 2,5 см EFP 3, в якому знаходилися ембріони; потім знову йшов шар повітря завтовшки близько 5 мм і решта заповнювалася 0,5 М розчину сахарози. Соломинки закупорювали і негайно переносили до програмового заморозувача.

Заморожування відбувалося згідно з інструкцією кріоконсервування ембріонів.

Зберігання здійснювалось у посудинах Дьюара в рідкому азоті ( $t = -196\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Для відтавання ембріонів соломинки витримували при кімнатній температурі і на водяній бані ( $t = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), потім вміст соломинки виливали у розчин 0,25 М сахарози. Після еквілібрування кріопротекторний розчин видаляли шляхом промивання ембріонів у середовищах для культивування Medicult або Cook. Подальше культивування *in vitro* для спостереження чи перенесення ембріонів також виконували у цих середовищах.

Третя група дослідження — це кріоконсервовані ембріони після ПГД. Було виконано біопсію ембріонів людини, що знаходилися на стадії 6–8 бласто-



мерів. За допомогою мікроманіпуляційних методів [1; 12] при 400-кратному збільшенні брали один-два бластомери. Потім їх досліджували за допомогою FISH (флюоресцентна in situ гібридизація) — для виявлення хромосомних патологій і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для визначення моногенних спадкових захворювань. Після цього ембріони культивували до стадії морули або бластоцисти. На основі даних, отриманих під час FISH і ПЛР, відбирали ембріони без будь-яких порушень, піддавали їх кріоконсервації і переносили у порожнину матки. Оцінку морфології здійснювали за допомогою мікроскопування ( $\times 600$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнок протягом циклів лікування безпліддя методом ДРТ було аспіровано 331 зрілий преовуляторний ооцит. Через 16–20 год після інсемінації у 248 клітинах виявлені цитологічні ознаки запліднення. Через 72 год культивування 233 ембріони знаходилися на стадії 6 бластомерів, а 70 — на стадії 8 бластомерів.

Усього відібрано 84 ембріони — 40 восьмиклітинних і 44 — шестиклітинних для перенесення у порожнину матки 42 пацієнок (рисунок).

Кожній пацієнтці проведено трансплантацію двох ембріонів і призначено підтримувальну терапію (таблиця).

У 14 (33 %) із них через 14 днів рівень хоріонічного гонадотропіну сягав 150–300 од. На 24-й день від перенесення під контролем УЗД діагностовано 13 (32 %) маткових вагітностей.

Залишилося 219 ембріонів, які були кріоконсервовані.

У 29 (69 %) пацієнок спроба ДРТ скінчилася невдало. Їм було запропоновано перенесення розморожених ембріонів в іншому циклі.



Рисунок. Схема проведення циклів допоміжних репродуктивних технологій

Таблиця

### Ефективність циклів допоміжних репродуктивних технологій

Показники	Група ембріонів		
	Група 1	Група 2	Група 3
Кількість пацієнок у циклах ДРТ	42	20	19
Кількість перенесених ембріонів	84	40	38
Вагітність			
ХГ (позитивний)			
абс.	14	6	4
%	33	28	21
УЗД (позитивний)			
абс.	13	5	3
%	32	25	18

Після розморожування, виведення кріопротекторів і культивування протягом 1 год виконана оцінка морфології ембріонів; встановили, що 44 з них загинули, 175 є життєздатними. Через 24 год культивування було виявлено 78 ембріонів, розвиток яких припинився, та 97 ембріонів, що розвивалися. Також з'ясовано, що ембріони характеризувалися 76%-м збереженням бластомерів. Як відомо, при

збереженні хоча б одного бластомера можна вважати, що ембріон переніс кріоконсервування [2; 13], проте за даними багатьох авторів ембріон вважають таким, що пережив кріоконсервування, якщо половина бластомерів залишаються цілими [2; 5].

Ембріони, розвиток яких тривав після розморожування та культивування, мали такі характеристики: категорія I — бластомери сферичні, чіткі, рівні, ци-



топлазма прозора, 10%-на фрагментація (52 ембріони); категорія II — у 26 ембріонів виявлено 25%-ну фрагментацію цитоплазми; категорія III — наявність 50 % і більше фрагментів (19 ембріонів). Ембріони з фрагментацією цитоплазми до 50 % зараховані до другої та третьої групи дослідження: одна з яких була представлена ембріонами, перенесеними у порожнину матки після криоконсервування (40), а інша — розмороженими ембріонами після ПГД (38).

На частоту імплантації після перенесення деконсервованих ембріонів впливає збереження їх морфофункціонального стану [2]. Виявлено, що морфологічні характеристики після криоконсервування чітко корелювали з такими до заморожування.

Враховуючи можливе виникнення генетичних патологій в ембріонів третьої групи, до перенесення їх до матки проведено біопсію бластомерів і ПГД.

Після розморожування ембріони другої та третьої груп культивували протягом 72 год, перенесено їх у порожнину матки 39 пацієток: 20 з них було перенесено 40 криоконсервованих ембріонів, що не зазнали біопсії, 19 жінкам — 38 біоптованих ембріонів після криозберігання (див. рисунок). Пацієнткам була назначена підтримувальна терапія.

Через 14 днів після перенесення ембріонів другої та третьої груп у 6 (28 %) і 4 (21 %) пацієток рівень хоріонічного гонадотропіну (ХГ) сягав 150–300 од. На 24-й день від перенесення діагностовано відповідно 5 (25 %) і 3 (18 %) вагітностей, підтверджених УЗД.

### Висновки

1. У результаті перенесення свіжих ембріонів у 32 % пацієток діагностовані вагітності, перенесення розморожених криоконсервованих ембріонів у 25 % випадків завершилося вагітностями, що підтвердилися УЗД.

2. Перенесення криоконсервованих ембріонів і біоптованих ембріонів після криозберігання закінчилося 25 і 18 % біохімічних вагітностей відповідно.

3. Незважаючи на те, що частота вагітностей після перенесення криоконсервованих ембріонів, що не піддавалися біопсії, невірогідно нижча, ніж при перенесенні свіжих ембріонів, а після криозберігання та ПГД ембріонів людини репродуктивний наслідок вірогідно знижується, рекомендується використовувати ці методи у репродуктивній медицині, тому що при перенесенні криоконсервованих ембріонів не виникає необхідності у проведенні повторної індукції овуляції.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гоголевская И. К. Преимплантационная генетическая диагностика: современное состояние и последние научные открытия // Проблемы репродукции. — 1999. — № 1. — С. 19-26.

2. Петрушко М. П. Использование криоконсервированных эмбрионов человека во вспомогательных репродуктивных технологиях // Проблемы криобиологии. — 2000. — № 1. — С. 71-76.

3. Петрушко М. П. FISH-анализ деконсервированных эмбрионов человека // Эксперим. и клин. медицина. — 2004. — № 3. — С. 339-344.

4. Элдер К. Лабораторные процедуры. — Bourn-Hallam group, 1990. — 23 с.

5. Abbeel E., Camus M., Waesberghe L. Viability of partially damaged human embryos after cryopreservation // Hum. Reprod. — 1997. — Vol. 12, N 9. — P. 2006-2010.

6. Abbeel E., Camus M., Waesberghe L. Viability of partially damaged human embryos after cryopreservation // Hum. Reprod. — 2006. — Vol. 12. — P. 2010.

7. Preimplantation genetic diagnosis / P. Braude, S. Pickering, F. Flinter, O. Mackie // Nature publishing group. — 2002. — Vol. 3. — P. 945.

8. Tetraploidy after frozen embryo transfer: cryopreservation may interfere with first mitotic division / K. Ginsburg, M. Johnson, A. Sacco et al. // Abstract

of 39 Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society, 1991. — P. 196.

9. A high degree of aneuploidy in frozen-thawed human preimplantation embryos / E. Iwarsson, M. Lundquist, J. Inzunza et al. // Hum. Genet. — 1999. — Vol. 104. — P. 376-382.

10. Cryopreservation of biopsied embryos at the blastocyst stage / M. C. Magli, L. Gianaroli, N. Grieco et al. // S.I.S.M.E.R., Reproductive Medicine Unit, Bologna and Biology of Reproduction Center, Reproductive Medicine Unit, Palermo, Italy Preliminary data were presented during the 21st Annual Meeting of ESHRE (Copenhagen, June 20–23, 2005).

11. Витрификация человеческого эмбриона в продвинутой стадии развития / A. Stecher, P. Vaderzwalmen, I. Riedler et al. // Проблемы репродукции. — 1998. — № 3. — С. 22-25.

12. Preimplantation diagnosis of common aneuploidies by the first- and second-polar body Fish analysis / Y. Verlinsky, J. Cieslak et al. // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. — 1998. — Vol. 15, N 5. — P. 285-289.

13. Zeibe S., Bech B., Petersen K. Resumption of mitosis during post-thaw culture: a key parameter in selecting the right embryos for transfer // Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 13, N 1. — P. 178-181.





УДК 618.3-06:616.441-008.64]-085.31:546.32

В. М. Запорожан<sup>1</sup>, С. М. Геряк<sup>2</sup>

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ КОРВІТИНОМ ПОРУШЕНЬ ГЕМОДИНАМІКИ У ВАГІТНИХ ІЗ СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

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

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

### Вступ

Перинатальні втрати на сучасному етапі розвитку акушерства є важливою медико-соціальною проблемою, яка пов'язана, в першу чергу, з великою поширеністю екстрагенітальної патології серед вагітних, а також із погіршенням екологічної ситуації. Встановлено, що ендемічна нестача йоду в природних ресурсах нашого краю супроводжується більш частим розвитком явного або субклінічного гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку [2; 8; 9]. Зоб в ендемічних зонах реєструється у 13,4–33,1 % населення, при цьому частка гіпотиреозу становить 12,5 % від загальної патології, а у жінок він виявляється в 10 разів частіше [11; 12]. Розвиток вагітності на фоні гіпотиреозу супроводжується значними порушеннями гомеостазу організму жінки та плода, появою ускладнень вагітності та пологів, що не завжди піддаються корекції [7; 10].

У багатьох наукових дослідженнях показано, що гормональна недостатність щитоподібної залози під час вагітності супроводжується змінами серцевої та периферичної гемодинаміки у вигляді міокардіодистрофії, порушень ритму і про-

відності та зниження скоротливої функції серця з маніфестацією серцевої недостатності [1; 3; 6; 14]. Наслідком цих порушень є зростання частоти акушерських і перинатальних ускладнень, серед яких особливе місце посідають: плацентарна недостатність, дистрес і затримка розвитку плода, мимовільне переривання вагітності, порушення скоротливої здатності матки, анемія тощо [4; 5; 15; 16]. Разом із тим, на сьогодні не розроблено патогенетично обґрунтованих адекватних програм лікування вищевказаних ускладнень у вагітних із субклінічним гіпотиреозом.

**Метою** нашого дослідження було вивчення ефективності корекції корвітином порушень центральної та периферичної гемодинаміки у вагітних з ознаками субклінічного гіпотиреозу для лікування та профілактики розвитку ускладнень вагітності.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 63 вагітні з дифузним зобом I–II ступеня й ознаками субклінічного гіпотиреозу в третьому триместрі вагітності. Діагноз субклінічного гіпотиреозу було підтверджено визначенням тиреотропного гормону (ТТГ), рівень якого в даній

групі становив  $\geq 4$  мМО/мл. Контрольну групу утворили 25 жінок із фізіологічним перебігом вагітності без порушення функції щитоподібної залози. Лікування включало замісну патогенетичну терапію препаратом йоду по 200 мкг/д та L-тироксином у дозі, що відновлювала рівень ТТГ до норми (1,6 мкг/(кг·д)). Корвітин застосовували через день внутрішньовенно по 0,5 г/д, попередньо розвівши у 100 мл 0,9%-го розчину хлориду натрію (курс лікування — 7–10 ін'єкцій).

Усім вагітним жінкам до та після лікування проводили ЕХО-кардіоскопічне дослідження стану гемодинаміки в М-, В- і D-режимах на ультразвуковому апараті «Алока-2000» за загальноприйнятими методиками. Виконано аналіз таких показників: товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда (Vcf), фракції викиду (ФВ), а також обчислювали серцевий (CI) та ударний (UI) індекси, визначали кінцевий систолічний (КСО) та кінцевий діастолічний (КДО) об'єми серця за загальноприйнятими формулами.

Діастолічну функцію серця оцінювали за показниками швид-





кості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (Е) та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (А), часом ізвольюметричного розслаблення лівого шлуночка (Е/А). Периферичний кровообіг оцінювали за даними частоти серцевих скорочень (ЧСС), загального периферичного опору (ЗПО) судин.

Результати дослідження систематизували в таблиці методом варіаційної статистики за програмою "Statgraphics" на персональному комп'ютері з визначенням середньоарифметичної величини (М) і середньої помилки середньоарифметичної ( $\pm m$ ). Коефіцієнт вірогідності (Р) між показниками визначали за таблицями Стьюдента і Фішера. Статистично вірогідною вважали різницю при  $P < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі вагітних рівень ТТГ не перевищував 4 мМО/мл. Детальне клінічне обстеження пацієнток не виявляло суттєвих порушень загального стану вагітних. Ці жінки увійшли до групи порівняння для вагітних із клініко-лабораторними ознаками гіпотиреозу.

У дослідній групі вихідний стан вагітних характеризувався підвищенням рівня ТТГ понад 4 мМО/мл, скаргами на загальну слабкість, сонливість, в'ялість, блідість і сухість шкірних покривів, незначний гіперкератоз на ліктьових і колінних ділянках, випадіння та ламкість волосся, надмірне зростання маси тіла, пастозність шкіри переважно на обличчі та кінцівках. На порушення серцево-судинної системи у них вказували поява задишки при побутових фізичних навантаженнях, брадикардія (частіше) або тахікардія, гіпо- або гіпертензія, періодичний біль у ділянці серця (колючий або ниючий).

Під час дослідження серцево-судинної системи на основі порівняння основних показників центральної гемодинаміки,

зокрема зниження СІ й УІ нижче 3 і 40 мл/м<sup>2</sup> відповідно, показників скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка (ФВ < 50 %) і зростання загального периферичного опору (ЗПО) судин ( $> 800 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ ) у обстежених вагітних можна було виділити переважно гіподинамічний тип регуляції гемодинаміки (таблиця).

При цьому зауважмо, що системний вазоспазм, який розвивається на фоні гіподинамії кровотоку, призводить до погіршення мікроциркуляції в органах вагітної та плода, що клінічно проявляється задишкою, загальною слабкістю, кардіалгіями, блідістю шкірних і слизових покривів, а також розвитком плацентарної недостатності, дистресу і затримки розвитку плода.

Можна відмітити, що потовщення МШП і ЗСЛШ не компенсували підвищені вимоги до серцево-судинної системи при вагітності, не забезпечили метаболичні потреби організму вагітних в умовах гіпотиреозу,

що призвело до маніфестації дистрофічних процесів у міокарді та дилатації його порожнин. За цих умов плід додатково страждає від циркуляторної гіпоксії внаслідок включення компенсаторних механізмів у матері, спрямованих на забезпечення функціонування вагітності, а не на розвиток плода.

Виявлені порушення центральної та периферичної гемодинаміки у вагітних із субклінічним гіпотиреозом стали обґрунтуванням для включення в комплексну терапію корвітину.

Проведений 3-тижневий курс лікування корвітином сприяв істотним змінам клінічної симптоматики у вагітних. Вже через 3–5 днів лікування пацієнтки відмічали зменшення задишки, кардіалгій, явищ астенії, сухості шкірних покривів, набрякості кінцівок і обличчя.

Після 18-денного курсу лікування корвітином при ультразвуковому та клінічному обстеженні стану плода відмічали відновлення киснево-транспортних можливостей плацентарно-

Таблиця

Динаміка показників кардіогемодинаміки у вагітних із субклінічним гіпотиреозом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням тироксину та корвітину,  $M \pm m$

Показники	Контроль, n = 25	Вагітні з гіпотиреозом, n = 63	
		До лікування	Після лікування
УІ, мл/м <sup>2</sup>	44,2±1,4	37,1±1,2*	43,3±1,2*, **
СІ, мл/м <sup>2</sup>	3,31±0,12	2,67±0,10*	3,39±0,10*, **
ЧСС, уд/хв	75,3±1,5	70,2±1,4*	78,8±1,2*, **
Vcf, с <sup>-1</sup>	1,11±0,02	0,81±0,02*	1,09±0,01*, **
ФВ, %	63,4±1,2	49,6±1,2*	58,8±1,2*, **
ЗПО, дин · с · см <sup>-5</sup>	1267±52	1988±49*	1246±48*, **
ЗСЛШ, см	1,02±0,03	1,18±0,04*	1,05±0,04*, **
МШП, см	0,81±0,03	1,10±0,03*	0,86±0,02*, **
КДТ <sub>лш</sub> , мм рт. ст.	8,63±0,26	10,43±0,31*	9,03±0,29*, **
ТЛА <sub>сер</sub> , мм рт. ст.	19,20±1,55	25,10±1,47	20,40±1,63**
IVRT, с	0,07±0,01	0,10±0,01	0,06±0,01**
Е, см/с	79,1±2,6	66,5±2,1*	74,9±2,1*, **
А, см/с	55,2±2,1	63,9±1,9*	57,7±1,8*, **
Е/А, од.	1,48±0,06	1,04±0,04*	1,28±0,05*, **

Примітка. \* — показники вірогідно відрізняються від даних контрольної групи; \*\* — вірогідно відрізняються від даних до лікування ( $P < 0,05$ ).



го комплексу (БПП), нормалізацію стану плода (КТГ) і тонусу матки.

При дослідженні серцево-судинної системи після курсу лікування відмічено вірогідне покращання насосної функції серця завдяки зростанню ударного та серцевого індексів (до 43,3 та 3,39 мл/м<sup>2</sup> відповідно), нормалізацію частоти серцевих скорочень (78,8 уд/хв), а також відновлення скоротливої функції міокарда, на що вказували підвищення до норми фракції викиду (58,3 %) та швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда (1,09 с<sup>-1</sup>). Поступове зменшення товщини стінок серця, особливо ЗСЛШ і МШП, вказувало на оборотність гіпертрофічних процесів у міокарді під впливом лікування.

У всіх вагітних відмічено вірогідне зменшення КДО і, особливо, КСО. Одночасно зменшився ЗПО судин (до 1246 дин · с · см<sup>-5</sup>), що свідчило про поліпшення периферичної мікроциркуляції, у тому числі у фетоплацентарному комплексі.

Про ліквідацію серцевої недостатності та відновлення систолічної функції лівого шлуночка після лікування свідчили також зниження кінцевого діастолічного тиску в лівому шлуночку (КДТлш), тиску в легеневій артерії (ТЛА) і правому шлуночку (див. таблицю).

Одночасно відмітимо, що запропонована програма лікування сприяла відновленню діастолічної функції у вагітних із субклінічним гіпотиреозом. Відзначалися зростання Е на 12,6 % і А на 9,7 % за рахунок систоли лівого передсердя. Загалом такі зрушення супроводжувалися вірогідним підвищенням коефіцієнта Е/А на 23,1 % і суттєвим вкороченням фази ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) на 40,0 %.

Отже, можна зробити висновок, що отримані позитивні гемодинамічні ефекти у вигляді відновлення систоло-діастолічної функції міокарда та периферичної мікроциркуляції після курсу

лікування корвітином сприяли вірогідному зниженню частоти розвитку ускладнень вагітності. Так, у цих вагітних вдвічі рідше спостерігалися прояви плацентарної недостатності й анемії та передчасні пологи, а також у 1,3–1,5 разу рідше розвивалися прееклампсія, дистрес і затримка розвитку плода.

Досягнуті клінічний та гемодинамічний ефекти корвітину у вагітних із субклінічним гіпотиреозом, а також вірогідне покращання виношування вагітності (зменшення частоти розвитку ускладнень гестації) можна пояснити його вираженими цитопротективними й антиоксидантними властивостями. Так, у дослідженнях А. Н. Пархоменко і співавторів [13] було встановлено, що корвітин впливає на модуляцію активності різних ферментів, які беруть участь у деградації фосфоліпідів, у тому числі здатний впливати на вільнорадикальні процеси шляхом регуляції клітинного біосинтезу оксиду азоту, протеїназ, трансмембранне перенесення іонів K<sup>+</sup> і Na<sup>+</sup>, а також може відновлювати нормальне функціонування мембранних іонних каналів внаслідок збереження клітинного гомеостазу й енергетичного метаболізму клітин у стані гіпоксії саме завдяки його антиоксидантним властивостям. Інгібуюча дія корвітину на мембранотропні ферменти, насамперед, на 5-ліпоксигеназу, позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC<sub>4</sub> і LTВ<sub>4</sub>. Особливий інтерес викликає здатність корвітину підвищувати рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його ангіопротекторну дію, тобто корвітин відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію без помітних змін тонусу судин, збільшує реактивність мікросудин. Препарат забезпечує тривалий фармакологічний та клінічний ефект, що може бути пов'язане з його активними метаболітами, зокрема з халконом, що значно підвищує плинність ліпідів клітинних мембран.

## Висновки

1. У вагітних із гіпофункцією щитоподібної залози вірогідно частіше спостерігаються такі ускладнення вагітності та пологів, як плацентарна недостатність, дистрес і затримка розвитку плода, анемія, передчасні пологи тощо.

2. У вагітних зі зниженням функції щитоподібної залози на стадії субклінічного гіпотиреозу відбуваються компенсаторні зміни та структурно-функціональні порушення в роботі серцево-судинної системи, які проявляються розвитком міокардіопатії з синдромом гіподинамії.

3. Застосування корвітину призводить до зменшення індукованих гіпотиреозом порушень у серцево-судинній системі, відновлюються систоло-діастолічна функція і периферична мікроциркуляція, що сприяє суттєвому зниженню частоти розвитку ускладнень вагітності та пологів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аникин В. В., Егоршин В. Ф., Харькова М. А. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 3. — С. 18-20.
2. Балаболкин М. И. Решенные и нерешенные вопросы эндемического зоба и йоддефицитных состояний (лекция) // Пробл. эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 4. — С. 31-37.
3. Балаболкин М. И., Жижина С. А., Попкова А. М. Миокардиодистрофия при некоторых заболеваниях щитовидной железы // Вестн. АМН СССР. — 1984. — № 2. — С. 55-61.
4. Дисфункция щитовидной железы и беременность / Т. М. Варламова и др. // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 64-66.
5. Удосконалення методів лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних з екстрагенітальною патологією / А. В. Жарких та ін. // Запоріж. мед. журнал. — 2005. — № 6. — С. 53-56.
6. Зелінська Н. Б. Особливості клініки ураження серця при гіпотиреозі // Ендокринологія. — 2002. — Т. 7, № 2. — С. 274-280.
7. Калугіна Л. В. Роль тиреоїдних гормонів в системі мати-плід за умов зобної ендемії // Бук. мед. вісник. — 1999. — Т. 3, № 2. — С. 211-216.



8. Макар Р. Д., Кордоба М. Є., Богута Х. Р. Субклінічний гіпотиреоз: погляд на проблему // Ендокринологія. — 2001. — Т. 6 (додаток). — С. 183.

9. Частота захворювань щитовидної залози серед населення України / І. І. Матасар і др. // Ліки України. — 2002. — № 10. — С. 48-53.

10. Гіпофункція щитовидної залози і вагітність (обзор) / Л. Е. Мурашко і др. // Проблеми вагітності. — 2000. — № 2. — С. 3-10.

11. Олійник В. А. Патологія щитоподібної залози в Україні (епідеміологія і регіональні особливості) // Журн. практ. лікаря. — 2001. — № 2. — С. 5-7.

12. Паньків В. І. Йододефіцитні захворювання. — К., 2003. — 70 с.

13. Кардиозащитное действие блокады липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Ж. В. Брыль и др. // Укр. терапевт. журнал. — 2004. — № 2. — С. 48-55.

14. Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при субклиническом гипотиреозе / Ю. П. Сыч, В. Ю. Калашников, А. Л. Сыркин, Г. А. Мельниченко // Клиническая медицина. — 2003. — № 11. — С. 4-8.

15. Щербак А. Ю. Патогенетичне обґрунтування лікування невиношування вагітності при захворюваннях щитовидної залози // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2001. — № 3. — С. 76-79.

16. Яковлева Э. Б., Шелестова Л. П. Субклинический гипотиреоз у подростков, беременность и роды у женщин с субклиническим гипотиреозом (клиническая лекция) // Здоровье женщины. — 2004. — № 2 (18). — С. 220-224.

УДК 616.12-008.331.1-036:616.839-008.6

І. В. Баранова

## ВЕГЕТАТИВНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ

Вузлова клінічна лікарня ст. Вінниця

### Вступ

Вегетативні порушення виникають першими при будь-яких змінах гомеостазу організму. Артеріальна гіпертензія (АГ) — один із поширених синдромів серцево-судинних захворювань — не є виключенням і тісно пов'язана з вегетативною дисфункцією [1–4]. Відомо, що підвищення артеріального тиску (АТ) безпосередньо залежить від порушень адаптаційних механізмів і характеризується зростанням активності симпатoadреналової системи (САС) [4; 5]. Під час хвороби виникають вегетативні дисфункції, що часто підтверджується неконтрольованим підвищенням АТ і порушенням серцевого ритму [5–8]. Відмічено кореляційний зв'язок між рівнем вегетативних розладів і ступенем АГ [8–12]. Крім того, дослідження останніх років свідчать про наявність зв'язку між станом автономної нервової регуляції та смертністю від серце-

во-судинних причин, у тому числі й раптової смерті [7; 8; 13].

Сьогодні серед методів лікування визнають найперспективнішими ті, що діють на нормалізацію вегетативної рівноваги [4–6]. Позитивний вплив терапії на рівновагу вищої нервової системи (ВНС) сприяє відновленню порушених адаптаційних можливостей та оздоровленню організму в цілому [3; 5].

Необхідність дослідження ВНС стимулювала розробку маркерів діагностики стану вегетативної регуляції, серед яких найточнішими є показники варіабельності серцевого ритму (ВСР) [1; 11; 12]. В основу кожного методу покладено вимірювання R-R інтервалів, або реєстрація миттєвих ЧСС, цифрового перетворення ЕКГ, статистичної обробки зібраної інформації за допомогою комп'ютерної програми короткого або довготривалого моніторингу [3; 5; 7; 8; 13].

Слід зазначити, що в наукових джерелах зустрічаємо обмаль повідомлень про дослідження стану ВНС і корекції її дисфункції з застосуванням фізіотерапевтичних методів лікування, а саме — лазеротерапії [4; 11]. Існують розробки способів ультразвукового впливу та лазерного опромінювання на проєкції шийних симпатичних гангліїв і каротидних синусів, але вивчення динаміки вегетативних змін не проводилося.

**Мета** дослідження — дослідити динаміку вегетативних змін в організмі хворих на АГ I–II стадії до та після комплексного лікування із застосуванням методики багаторівневої системної лазеротерапії.

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 92 хворих із м'якою та помірною АГ (ВООЗ, 2003) на базі терапевтичного та фізіотерапевтичного відділень Вузлової клінічної лікарні



ст. Вінниця протягом 2005–2006 рр. Середній вік пацієнтів становив  $(48,5 \pm 2,37)$  року, тривалість захворювання —  $(7,34 \pm 3,60)$  року. Усіх пацієнтів досліджено згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2004). Симптоматичне походження АГ виключено в усіх випадках і встановлено діагноз «артеріальна гіпертензія». Хворих було рандомізовано на дві групи. В обох групах медикamentозне лікування представлене практично однаковим спектром препаратів гіпотензивної та метаболічної дії, іноді призначалися седативні ліки та нітрати. Пацієнтів основної групи (56 хворих) проліковано комплексним методом, що поєднував застосування медикamentозних засобів і багаторівневої системної лазеротерапії. Ця методика відрізняється від інших системним впливом на основні ланки симпатичної регуляції системи кровообігу: надсегментарний, сегментарний, периферичний і гуморальний. Опромінення проводили в інфрачервоному та червоному спектрах проєкції великого потиличного отвору, паравертебральних зон на рівнях  $C_7-D_2$ ,  $D_5-D_6$ ,  $D_9-D_{11}$ ,  $D_{12}-L_2$  хребців, зон біфуркації сонної артерії та ліктьової ямки з обох боків. Загальний час процедури не перебільшував 20 хв, енергетична доза опромінення знаходилася в терапевтичних межах. Курс дорівнював 10 процедурам, які проводилися щодня.

Для комплексної оцінки функцій ВНС застосовували анкетування хворих з урахуванням систолічного та діастолічного АТ, ЧСС і частоти дихання (ЧД). Визначали такі показники: коефіцієнт вегетативної рівноваги (КВР), вегетативний тест-індекс Кердо (ТІК), індекс Хільденбранта (ІХ), хвилинний об'єм крові (ХОК), ударний об'єм крові (УОК), індекс хвилинного об'єму крові до та після лікування за загальноприйнятими методи-

ками (А. М. Вейн і співавтори, 2003). Також проводили аналіз ВСР методом 5-хвилинного безперервного моніторингу ЕКГ на 12-канальному комп'ютерному комплексі "Cardio life" (2002).

Статистичній обробці підлягали показники стандартного відхилення R-R інтервалів — SDANN, симпатичної та парасимпатичної активності та їх співвідношення — LF, HF та LF/HF, які вивчали на початку та наприкінці лікування. Контрольну групу утворили 36 хворих на АГ I–II ст., що отримували лише базове медикamentозне лікування. Пацієнти обох груп порівнювані за віком і тривалістю хвороби. Отримані дані оброблялися за методами варіаційної статистики.

### Результати дослідження та їх обговорення

При надходженні хворих до стаціонару «офісний» АТ у більшості випадків перевищував 180/90 мм рт. ст., спостерігали тенденцію до тахікардії (ЧСС > 90 уд/хв), тахіпное (ЧД > 20 за хв). Так, до лікування вегетативна дисфункція (ВД) діагностована у 92 % пацієнтів основної та у 88 % хворих контрольної груп. Порівняльну характеристику обстежених наведено в табл. 1.

Проведене анкетування та визначення показників вегетативної активності у хворих обох груп на початку лікування до-

водили наявність симпатикотонії у більшості випадків. Так, у пацієнтів обох груп спостерігали підвищення всіх досліджуваних показників, крім одного — ІХ, який в обох групах хворих наближувався до верхньої межі норми. Найбільші відхилення від прийнятих за норму показників спостерігали при обчисленні ТІК та індексу ХОК, які є «найчутливішими» до виявлення стану вегетативної дисфункції. Оцінка стану ВНС методом кардіоінтервалографії також вказувала, що у більшості хворих основної та контрольної груп домінувала симпатична активність на момент госпіталізації до терапевтичного відділення. Реєстрували збільшення низькохвильового компонента спектра (LF) при зменшенні високохвильового компонента (HF), що відповідно змінювало значення співвідношення LF/HF і характеризувало наявність симпатикотонії. Отримані результати порівнювали із запропонованими стандартними показниками дослідження ВСР, узгодженими групою Європейського товариства кардіологів і Північно-Американського товариства стимуляції та електрофізіології серця (1996). Дані представлені в табл. 2.

Клінічні симптоми у більшості пацієнтів перед початком лікування вказували на симпатикотонію. Так, білий стійкий дермографізм зафіксовано у 47 хворих

Таблиця 1

### Порівняльна характеристика груп обстежених

Показник	Основна група	Контрольна група
Кількість хворих	56	36
Середній вік хворих	$45,50 \pm 2,37$	$43,50 \pm 3,27$
Частота синдрому ВД	52 (92,8 %)	32 (88 %)
Рівень «офісного» АТ, мм рт. ст.		
систолічний	$187,4 \pm 8,1$	$186,2 \pm 7,1$
діастолічний	$96,8 \pm 5,1$	$97,4 \pm 6,8$
ЧСС сер, уд/хв	$92,0 \pm 2,6$	$90,0 \pm 3,8$
Частота дихання за хвилину	$22,0 \pm 1,2$	$21,0 \pm 1,3$

Примітка. Різниця показників між групами вірогідна ( $P > 0,05$ ).



**Показники вегетативної активності  
та варіабельності серцевого ритму обстежених  
на початку лікування**

Показник	Основна група	P <sub>1</sub>	Контрольна група	P <sub>2</sub>	Стандартні показники
Вегетативні показники					
Коефіцієнт вегетативної рівноваги (КВР)	1,32±0,60	<0,05	1,29±0,80	<0,05	1,14±0,05
Тест-індекс Кердо (ТІК)	36±3	<0,05	34±2	<0,05	0±15
Індекс Хільденбранта (ІХ)	4,6±1,1	<0,05	4,8±1,3	<0,05	2,8±4,9
Хвилинний об'єм крові (ХОК)	3401±835	<0,05	3518±852	<0,05	3273,00±966,51
Індекс ХОК	1,6±0,9	<0,05	1,5±1,2	<0,05	1,0±0,0
Показники ВСР*					
SDANN, мс	89±15	<0,05	91±17	<0,05	127±35
LF, мс <sup>2</sup>	1645±41	<0,05	1688±16	<0,05	1170±416
HF, мс <sup>2</sup>	512±13	<0,05	540±23	<0,05	975±203
LF/HF	3,2	<0,05	3,1	<0,05	1,8±2,0

*Примітка.* У табл. 2 і 3: \* — стандартні показники, узгоджені групою Європейського товариства кардіологів і Північно-Американським товариством стимуляції та електрофізіології серця; P<sub>1</sub> — вірогідність різниці між показниками основної групи та стандартними; P<sub>2</sub> — вірогідність різниці між показниками контрольної групи та стандартними.

Таблиця 3

**Показники вегетативної активності  
та варіабельності серцевого ритму обстежених  
після лікування**

Показник	Основна група	P <sub>1</sub>	Контрольна група	P <sub>2</sub>	Стандартні показники
Вегетативні показники					
Коефіцієнт вегетативної рівноваги (КВР)	1,15±0,60	>0,05	1,22±0,80	<0,05	1,14±0,05
Тест-індекс Кердо (ТІК)	12±3	>0,05	22±2	<0,05	0±15
Індекс Хільденбранта (ІХ)	3,2±1,1	>0,05	4,1±1,3	>0,05	2,8±4,9
Хвилинний об'єм крові (ХОК)	3201±635	>0,05	3418±652	<0,05	3187,0±958,4
Індекс ХОК	1,1±0,9	>0,05	1,3±1,2	<0,05	1,0±0,0
Показники ВСР*					
SDANN, мс	115±11	<0,05	102±19	<0,05	127±35
LF, мс <sup>2</sup>	1245±41	>0,05	1498±16	<0,05	1170±416
HF, мс <sup>2</sup>	667±13	<0,05	520±23	<0,05	975±203
LF/HF	1,8	>0,05	2,8	<0,05	1,8±2,0

основної та 29 пацієнтів контрольної груп, підвищену нерво-м'язову збудливість — у 22 випадках основної та 19 — контрольної груп, симпатоадреналові кризи відмічено у 12 хворих основної та 10 пацієнтів контрольної груп.

Курс лікування в усіх хворих пройшов без ускладнень. Через 3 тиж від початку лікування АТ знизився до показника 140/90 мм рт. ст. і нижче у 44 (78,5 %) хворих основної та 19 (52,7 %) пацієнтів контрольної груп. Реєстрували ЧСС нижче 80 уд/хв у 53 (95 %) хворих, яких лікували комплексним методом, та 29 (80,5 %) пацієнтів контролю. Показник частоти дихання також мав тенденцію до нормалізації у більшості випадків у основній групі проти контрольної — 53 (94,6 %) і 31 (86 %) відповідно. Кількість випадків покращання самопочуття пацієнтів наприкінці комплексного лікування теж переважала порівняно з іншими хворими.

Аналіз клінічних симптомів вегетативної дисфункції виявив їх редукцію після проведеного лікування. Симпатоадреналові кризи й ознаки нерво-м'язової збудливості спостерігали тільки у 3 (8,3 %) хворих контрольної групи, білий стійкий дермографізм проявлявся у 5 (8,9 %) пацієнтів основної та 12 (33 %) хворих контрольної груп. Оцінка показників вегетативних тестів і аналіз ВСР свідчили про більш позитивну динаміку та тенденцію до відновлення симпато-парасимпатичної рівноваги у 51 (91 %) хворого основної групи проти 24 (68 %) пацієнтів контрольної. Математичні показники вегетативної активності хворих і ВСР після лікування представлені в табл. 3.

Згідно з отриманими даними, наприкінці лікування у групі хворих, яких лікували комплексним методом із застосуванням багаторівневої системної лазеротерапії, спостерігали чітку тенденцію до нормалізації всіх пред-



ставлених математично визначених показників вегетативної активності, зменшення симпатовагусного коефіцієнта ( $1,8 \pm \pm 0,5$ ) при рівномірному зменшенні низькохвильового ( $1245 \pm \pm 41$ ) і збільшенні високохвильового ( $667 \pm \pm 13$ ) компонентів. Підвищення практично до нормативних значень показника SDANN в основній групі хворих підтверджує позитивний вплив на вегетативну іннервацію серця, а саме — зниження симпатичного та підвищення парасимпатичного впливу. У пацієнтів контрольної групи, яких лікували лише медикаментозно, простежували незначне зменшення симпатикотонії за всіма вегетативними тестами та показниками ВСР. Дані клінічного й об'єктивного обстеження хворих корелювали в усіх випадках.

### Висновки

Синдром вегетативної дисфункції спостерігали у 88–90 % хворих на АГ I–II ст., що корелює з даними наукових публікацій. Порушення симпато-парасимпатичної рівноваги значно ускладнює перебіг захворювання та погіршує якість життя пацієнтів.

Комплексне лікування хворих на АГ I–II ст. із застосуванням методу багаторівневої системної лазеротерапії позитивно впливає на нормалізацію вегетативної рівноваги, що пояснюється особливістю зон опромінювання — проєкцій надсегментарного, сегментарного, периферичного та гуморального рівнів регуляції системи кровообігу.

Багаторівневий підхід у методиці лазеротерапії є найбільш раціональним та ефективним, що суттєво покращує результати лікування без додаткового медикаментозного навантаження.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є впровадження методу багаторівневої системної лазероте-

рапії в клінічну практику комплексного лікування АГ. Завдяки вивченому позитивному впливу на стан вегетативної нервової системи, а саме — тенденція до врівноваження симпато-парасимпатичних взаємовідношень, можна застосовувати вищезгадану методику до лікування вегетосудинної дистонії у хворих молодого та середнього віку. Подальші дослідження будуть спрямовані на спостереження за основною групою хворих на АГ з метою вивчення пролонгованого ефекту лікування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Кирячков Ю. А.* Компьютерный анализ variability ритма сердца. Новые возможности для анестезиолога и врачей других специальностей // Вест. интенсив. терапии. — 2002. — № 1. — С. 3-8.

2. *Верескун С. Б.* Сравнительная характеристика кровенаполнения и тонуса артериальных сосудов у больных с соматоформной вегетативной дисфункцией и артериальной гипертензией, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС // Лікар. справа. — 2004. — № 8. — С. 14-16.

3. *Мамий В. И., Хаспекова Н. Б.* О природе очень низкочастотной составляющей variability ритма сердца и роли симпатико-парасимпатического взаимодействия // Рос. физиолог. журнал им. И. М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 2. — С. 237-247.

4. *Thavarajah S., White W.* Diagnostic evaluation for patients with endovascular hypertension. / Ed. by G. A. Mansoor // Secondary Hypertension. — Totowa, New Jersey: Humana Press, 2004. — P. 63-82.

5. *European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension* // J. Hypertension. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-1053.

6. *Мартынов А. И., Остроумова О. Д., Мамаев В. М.* Variability артериального давления при артериальной гипертензии и влияние антигипертензивной терапии // Клиническая медицина. — 2002. — № 6. — С. 4-7.

7. *Бритов А. Н., Быстрова М. М.* Новые рекомендации Объединенно-

го национального комитета по предупреждению, диагностике и лечению артериальной гипертензии (США): от JNC VI к NC VII // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 11. — С. 93-97.

8. *Geshi E., Saitoh T., Katagiri T.* The role of autonomic nervous system in the target organ damages of the hypertensive patients: comparison of dippers and non-dippers // J. Hypertension. — 2002. — Vol. 20. — P. 213.

9. *Вейн А. М.* Вегетативные расстройства, клиника, диагностика, лечение. — М.: МИА, 2000. — 750 с.

10. *Васильева-Липецкая Л. Я., Кас И. В.* Магнитотерапия и магнитофорез брома в комплексном лечении больных с синдромом вегетативной дистонии с артериальной гипертензией // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. — 2006. — № 1. — С. 15-17.

11. *White W.* Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics // New Jersey: Humana Press, 2001. — 308 p.

12. *Візір В. А., Волошина І. М.* Особливості перебігу та корекції артеріальної гіпертензії у хворих з вегетативною дисфункцією // Новини медицини і фармації. — № 216. — С. 4-5.

13. *Кваша О. О., Малацківська О. В.* Внесок артеріальної гіпертензії в смертність населення // Там же. — С. 6.



О. М. Біловол, С. П. Шкляр

# ТРИВАЛІСТЬ ПЕРЕБІГУ Й ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРО-, АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ПОЄДНАНИХ ХРОНІЧНИХ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ І ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНІВ

Харківський державний медичний університет

## Вступ

Проблема вдосконалення профілактики, діагностики та лікування хворих із поєднаними клінічними варіантами хронічних захворювань продовжує зберігати актуальність, що пов'язано з хронічним перебігом [1], тяжкістю ускладнень [2], зниженням працездатності та якості життя і здоров'я [3]. Це додатково підкреслює медико-соціальну значущість наукових розробок із цього питання, зокрема у міждисциплінарному контексті [4]. Відомо, що клінічна маніфестація поєднаних захворювань відбувається у молодому віці, а «накопичена» їх поширеність серед молоді сягає 10–15 %, тимчасом як у структурі госпіталізованої захворюваності — до 20–25 %, що потребує вдосконалення профілактики, діагностики, диспансерного нагляду й адаптації лікувальних стандартів [5].

Сучасні погляди на етіологію та патогенез поєднаних патологій, таких як хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ХЗ ШКТ) і хронічні обструктивні захворювання легенів (ХОЗЛ), базуються на багатofакторній основі; базовими теоріями залишаються: спадкова, неврогенна, інфекційна, дисметаболічна тощо. Серед причин, що сприяють розвитку і клінічній маніфестації та перебігу цих захворювань, суттєву роль відіграють генеалогічні фактори, нейрогуморальні й

імунні розлади, порушення клітинного метаболізму, які можуть стати спільною ланкою патогенезу поєднаної патології [6; 7], зокрема ХЗ ШКТ і ХОЗЛ.

Досліджуючи метаболічні механізми «ізолюваних» клінічних варіантів ХЗ ШКТ і ХОЗЛ із використанням новітніх біохімічних та імунологічних методів, доведено активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), пригнічення антиоксидантної системи (АОС) хворих, зокрема її ферментативної та неферментативної ланок: супероксиддисмутази (СОД), каталази (Кат), глутатіонпероксидази (ГПР),  $\alpha$ -токоферолу ( $\alpha$ -ТФА), цистеїну, глутатіону, карназину на фоні закономірних змін процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) і деяких інших порушень метаболізму при поєднаній патології [8].

Водночас відсутність даних щодо закономірностей окисної модифікації білків (ОМБ) і нуклеїнових кислот (НК) [9], а також впливу NO-залежних метаболітів не дозволяє визначитися стосовно глибини та типів метаболічних порушень у базових функціональних підсистемах окисно-відновного метаболізму (ОВП): ПОЛ/АОС, ОМБ і НК, біоенергетичного обміну (БЕО) [10] у хворих із поєднанням хронічних захворювань. З цієї ж причини профілактика, діагностика та комплексне лікування таких осіб потребує подальшого вдосконалення [11].

**Метою** дослідження було вивчення особливостей метаболічного забезпечення про-, антиоксидантного захисту методом вивчення процесу ВРО білків, нуклеїнових кислот, ліпідів і біоенергетики клітини та механізму гліколізу у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ і ХОЗЛ.

## Матеріали та методи дослідження

Аналіз механізмів реалізації оксидантного стресу виконано за допомогою комплексного клінічного обстеження хворих на ХЗ ШКТ і ХОЗЛ за спеціально розробленою програмою, що дозволило з позицій патогенетично зумовленої перебудови метаболічного забезпечення окисно-відновних процесів при порівняльному вивченні в п'яти клінічних групах визначити особливості механізмів ВРО на рівні перекисного окиснення фосfolіпідів, окисної модифікації (деструкції) білків і нуклеїнових кислот мембран клітин, а також біоенергетики клітин за показниками вмісту продуктів гліколізу і рівня аденілових нуклеотидів.

До групи контролю ( $n_0$ ) увійшли 30 осіб молодого віку (середній вік —  $22,5 \pm 0,7$  року), які за результатами комплексного медичного огляду та даними п'ятирічного ретроспективного дослідження й п'ятирічного проспективного спостереження не мали хронічних за-



хворювань чи функціональних порушень стану здоров'я (згідно з МКХ-10) і були включені до першої чи другої груп динамічного спостереження ( $D_I$ – $D_{II}$ ). До групи хворих із поєднаними захворюваннями внутрішніх органів і систем ( $n_1$ ) зараховані 110 осіб віком ( $22,9 \pm 1,3$ ) року, у яких верифіковано клінічні варіанти ХЗ ШКТ і ХОЗЛ. За тривалістю перебігу поєднаної патології хворих поділено на три підгрупи: до одного року (середня тривалість  $(1,1 \pm 0,2)$  року;  $^1n_1=41$ ), 1–5 років (середня тривалість  $(4,6 \pm 0,5)$  року;  $^2n_1=32$ ) та понад 5 років (середня тривалість  $(9,8 \pm 1,3)$  року;  $^3n_1=37$ ).

Комплектування клінічних груп за ознакою статі не відрізнялося. Отже, при формуванні зазначених груп виконано вимоги щодо їх репрезентативності за віко-статевою ознакою та кількісним складом і логікою клініко-статистичного аналізу клінічних і біохімічних показників щодо процесу вільнорадикального окиснення (тобто за якісними та кількісними критеріями і для усунення факторів непередбачуваного відбору).

Стан про(анти)оксидантного захисту хворих досліджено за показниками окиснення фосфоліпідів і NO-залежних метаболітів, даними стану ферментативного ланцюга АОС, спонтанної та каталізованої залізом ( $Fe^{++}$ ) окисної модифікації білків і нуклеїнових кислот з урахуванням механізму гліколізу, у тому числі й окиснення у циклі Кребса, показників біоенергетики клітин (за рівнем аденілових нуклеотидів).

Стан ферментативного ланцюга АОС у хворих та осіб контрольної групи визначали за даними вмісту СОД, ГПР, Кат в еритроцитах, а  $\alpha$ -ТФА — у сироватці крові хворих. Вміст СОД визначали неферментним методом [12], який ґрунтується на її здатності інгібувати відновлення нітросинього тетразолу (NBT) у присутності NAD-H2 та феназинметасульфату (ФМС). Активність ферменту визнача-

ли за ступенем інгібування реакції відновлення NBT у присутності NAD-H2 та ФМС. Вміст СОД перераховували в умовних одиницях на хвилину в еритроцитах крові. Вміст ГПР визначали за методом R. Olinescu [13; 14]; його принцип ґрунтується на виявленні витраченого глутатіону, сульфгідрильні групи якого у поєднанні з реактивом Елманса дають забарвлення у жовтий колір; визначається із застосуванням спектрофотометра при  $\lambda=412$  нм; вміст ГПР визначали в умовних одиницях на хвилину в еритроцитах крові. Вміст Кат обчислювали спектрофотометричним методом [15] при  $\lambda=410$  нм. Активність ферменту оцінювали за ступенем хімічного розпаду перекису водню калориметрично. Вміст каталази розраховували в умовних одиницях на хвилину в еритроцитах крові. Вміст ендogenous  $\alpha$ -ТФА визначали спектрофотометрично [16] при  $\lambda=540$  нм.

Вміст малонового діальдегіду (МДА) як індикатора ВРО у плазмі крові визначено за методом І. Д. Стальної і М. С. Гаришвілі [17]; принцип методу базується на здатності МДА при високій температурі реагувати з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК), утворюючи забарвлений триметилловий комплекс із максимумом поглинання при  $\lambda=532$  нм. Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі "Specol-10"; перераховували в мікромолі на літр.

Вміст дієнових кон'югатів (ДК) у плазмі крові вивчали за методом [18], який полягає в екстрагуванні ДК сумішшю гептану й ізопропілового спирту і визначенні їх рівня у гептановій фазі. Вміст ДК розраховували виходячи з величини молярного коефіцієнта екстинкції для відповідної  $\lambda$  для дієнів поліненасичених жирних кислот і виражали у мікромольях на літр плазми. Вміст ТК у плазмі визначали аналогічно ДК, але на відміну від ДК як фонову пробу використано гептан, а рівень

ТК оцінювався при  $\lambda=270$  із перерахунком у мікромолі на літр плазми.

Вміст NO-залежних метаболітів ( $NO_{MET}$ ) у плазмі визначено за методикою Грісса [19] — проводиться інкубація суміші плазми та реактиву Грісса і спектрофотометрія надосадової рідини при  $\lambda=540$  нм; отриманий результат перераховували у мікромолі на літр плазми крові.

Дослідження закономірностей окисної модифікації білків і нуклеїнових кислот у хворих виконано до та після лікування за показниками вмісту білкових компонентів у сироватці крові — 2,4-динітрофенілгідрозонів (ДНФГ) й альдегідних і карбонільних продуктів окисної модифікації у спонтанних та індукованих залізом реакціях [20]. При цьому для оцінки ступеня окисної деструкції визначали (залежно від довжини хвилі спектрофотометра) дрібні ( $\lambda=254$  нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях ( $I_D$ ), середні ( $\lambda=270$  нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях ( $I_C$ ), великі ( $\lambda=280$  нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях ( $I_K$ ) та аналогічні показники у спонтанних реакціях ( $C_K$ ,  $C_C$ ,  $C_D$ ). Для оцінки ступеня дефрагментації окиснених білків плазми використовували надосадову рідину, в якій спектрофотометричним способом визначали пептиди при певних довжинах хвиль [21]. Індуковану ОМБ отримували за допомогою середовища Фентона з подальшою спектрофотометрією надосадової рідини [22]. Рівень вмісту окисно модифікованих НК оцінювали за їх екскреторним (у сечі) індикатором — вмістом 8-гідроксигуаніну у добовій сечі методом хроматографії на пластинках «Силуфол» [23].

Активність аеробного й анаеробного окиснення оцінювали за визначенням вмісту малату (М), пірувату (П), лактату (Л) в еритроцитах [24]. Вміст пірувату досліджено за методом Цоха — Ломпрехта, вміст малату — за методом Хохорста, спектро-





метрично ( $\lambda=340$  нм). За цим же методом вивчено вміст лактату. Рівень аденілових нуклеотидів визначали хроматографічним методом у системі діоксан-ізопропанол-вода-аміак (4 : 2 : 4 : 1), а ідентифікацію аденозиндифосфорної (АДФ), аденозинмонофосфорної (АМФ) й аденозинтрифосфорної (АТФ) кислот виконано в УФ-зоні на «УФС-365» [25].

При аналізі результатів дослідження, а також для розробки алгоритмів і кількісного та якісного моделювання використовували ліцензовані програмні продукти ("STATISTICA", "EXCEL") з додатковим набором програм [26]) на ПЕОМ "Pentium V", що забезпечило необхідну стандартизацію процесу клініко-статистичного аналізу отриманих первинних даних.

### Результати дослідження та їх обговорення

Стан окиснення фосфоліпідів і NO-залежних метаболітів відповідно до терміну перебігу поєднаної патології (табл. 1) характеризується різноспрямованими змінами вмісту метаболітів; вірогідні зміни виявлені у вмісті трієнкетонів, особливо при давності захворювання 1–5 років, які становить  $(0,332 \pm 0,006)$  мкмоль/л, тим-

часом як при більшій тривалості вміст трієнкетонів вірогідно ( $P < 0,05$ ) зменшується до  $(0,314 \pm 0,006)$  мкмоль/л.

Слід зазначити, що інші метаболіти окиснення фосфоліпідів характеризуються відносною стабільністю ( $P > 0,05$ ). Значущі та вірогідні ( $P < 0,05$ ) зміни зареєстровані у рівнях ГПР у хворих із тривалістю поєднаної патології понад 5 років ( $(32,64 \pm 0,19)$  у. о./хв) порівняно з хворими, які мають менший термін перебігу поєднаної патології ШКТ і легенів ( $(31,48 \pm 0,41)$  у. о./хв).

Спонтанну й індуковану окисну модифікацію білків і нуклеїнових кислот досліджено у взаємозв'язку з тривалістю перебігу поєднаної патології. З'ясовано, що вміст альдегідних продуктів спонтанної окисної ОМБ не залежить від тривалості процесу і коливається у межах 81,89–82,15 у. о./мг білка, а при індукованій ОМБ дорівнює 751,5–771,9 у. о./мг білка (табл. 2).

Вміст карбонільних продуктів спонтанної ОМБ також не залежить від тривалості процесу та коливається у межах 100,0–109,0 у. о./мг білка, тимчасом як їх вміст при індукованій ОМБ вірогідно ( $P < 0,05$ ) менший у хворих із тривалістю захворювання понад 5 років —  $(685,20 \pm 8,74)$  у. о./мг білка, — ніж на

ранніх етапах формування поєднаної патології —  $(711,10 \pm 9,55)$  у. о./мг білка.

Аналіз спонтанної та індукованої ( $Fe^{++}$ ) окисної деструкції білка не виявив залежності між давністю поєднаної патології та ступенем окисної деструкції: вміст фрагментарних білкових комплексів великих, середніх і малих розмірів у спонтанних реакціях вірогідно не відрізняється. Вміст окисно модифікованих нуклеїнових кислот у середньому становить  $0,539–0,548$  нмоль/л і не залежить від тривалості перебігу поєднаної патології, що може бути ознакою їх первинного окиснення, яке відбувається до початку окисної модифікації білків.

Аналіз біоенергетики, виконаний за показниками вмісту аденілових нуклеотидів у еритроцитах периферичної венозної крові хворих із різною давністю перебігу поєднаної патології (табл. 3), виявив деякі закономірності.

Зокрема, вірогідним ( $P < 0,05$ ) є зростання вмісту АДФ упродовж перших 5 років перебігу поєднаних захворювань із  $(0,335 \pm 0,004)$  мкмоль/г (Hb) до  $(0,347 \pm 0,004)$  мкмоль/г, яке реєструється на фоні стабільних показників вмісту інших аденілових нуклеотидів (АТФ і АМФ), що

Таблиця 1

### Тривалість поєднаної патології та показники стану про- й антиоксидантного захисту хворих: перекисне окиснення ліпідів

Індикатори стану про- й антиоксидантного захисту	Тривалість поєднаної патології		
	< 1 року ( $1,1 \pm 0,2$ ), $^1n_1=41$	1–5 років ( $4,6 \pm 0,5$ ), $^2n_1=32$	> 5 років ( $9,8 \pm 1,3$ ), $^3n_1=37$
Показники стану ферментативного ланцюга АОЗ			
активність СОД, у. о./хв	158,0 $\pm$ 2,1	160,3 $\pm$ 1,5	158,2 $\pm$ 0,9
активність Кат, у. о./хв	6,224 $\pm$ 0,048	6,131 $\pm$ 0,089	6,146 $\pm$ 0,041
активність ГПР, у. о./хв	32,53 $\pm$ 0,21**	31,48 $\pm$ 0,41*,**	32,64 $\pm$ 0,19*
вміст $\alpha$ -ТФА, мкмоль/л	1,057 $\pm$ 0,012	1,061 $\pm$ 0,012	1,064 $\pm$ 0,011
Показники окиснення фосфоліпідів та NO-залежних метаболітів			
вміст дієнових кон'югатів, мкмоль/л	0,520 $\pm$ 0,012	0,524 $\pm$ 0,012	0,504 $\pm$ 0,011
вміст малонового діальдегіду, мкмоль/л	0,815 $\pm$ 0,005	0,815 $\pm$ 0,004	0,815 $\pm$ 0,003
вміст трієнкетонів, мкмоль/л	0,319 $\pm$ 0,007	0,332 $\pm$ 0,006*,**	0,314 $\pm$ 0,006*
вміст нітританіону, мкмоль/л	32,04 $\pm$ 0,57	31,63 $\pm$ 0,40	31,17 $\pm$ 0,23

Примітка. У табл. 1–3: \* — відмінність між показниками порівняно з попередньою групою ( $P < 0,05$ ); \*\* — відмінність між показниками порівняно з наступними групами ( $P < 0,05$ ).



Таблиця 2

**Тривалість перебігу поєднаної патології та показники стану про- й антиоксидантного захисту хворих: окисна модифікація нуклеїнових кислот і білків**

Індикатори окисної модифікації білків	Тривалість перебігу		
	< 1 року (1,1±0,2), <sup>1</sup> n <sub>1</sub> =41	1–5 років (4,6±0,5), <sup>2</sup> n <sub>1</sub> =32	> 5 років (9,8±1,3), <sup>3</sup> n <sub>1</sub> =37
Спонтанна ОМБ			
Продукти ОМБ			
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 270 нм (А)	81,89± ±0,48	82,37± ±0,82	82,15± ±0,54
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 363 нм (К)	100,00± ±0,75	100,90± ±1,12	100,00± ±1,14
Індикатори ступеня ОДБ			
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 254 нм	1,863± ±0,017	1,897± ±0,016	1,851± ±0,022
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 270 нм	0,225± ±0,004**	0,245± ±0,009*	0,250± ±0,007
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 280 нм	0,110± ±0,002	0,111± ±0,003	0,110± ±0,003
Індукована залізом ОМБ			
Продукти ОМБ			
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 270 нм (А)	771,90± ±9,59	767,90± ±8,86	751,50± ±6,24
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 363 нм (К)	711,10± ±9,55**	702,00± ±8,48	685,20± ±8,74*
Індикатори ступеня ОДБ			
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 254 нм	2,182± ±0,016	2,223± ±0,021	2,206± ±0,015
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 270 нм	0,392± ±0,006	0,401± ±0,005	0,396± ±0,006
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 280 нм	0,315± ±0,004	0,320± ±0,008	0,313± ±0,005
Окисно модифіковані нуклеїнові кислоти:			
8-гідроксиуанін, нмоль/л	0,539± ±0,008	0,540± ±0,010	0,548± ±0,009

може свідчити про компенсаторний характер перебудови біоенергетичних процесів на ранніх етапах процесу формування поєднаної патології.

Водночас вірогідні ( $P < 0,05$ ) біоенергетичні зміни, як показав аналіз, відбуваються на фоні формування порушень анаеробного гліколізу (лактат: до 5 років — (5,390±0,007) мкмоль/г (Hb), понад 5 років — (5,424±0,009) мкмоль/г (Hb)) і вірогідного ( $P < 0,05$ ) зменшення активності окиснення у циклі Кребса, наприклад малату, — з (0,230±0,003) мкмоль/г (Hb) до (0,222±0,002) мкмоль/г (Hb).

Індикаторами оцінки впливу патогенетичних механізмів поєднаних захворювань на стан біоенергетичного обміну клітин є компенсаторне підвищення вмісту АДФ і стабільне зниження вмісту малату впродовж формування та розвитку поєднаної патології в осіб молодого віку.

### Висновки

1. Аналіз залежностей між показниками тривалості захворювання та метаболічними показниками, які характеризують рівень ПОЛ, виявив відносно зменшення трієнкетонів і підвищення активності ГПР, що пояснюється формуванням компенсаторної реакції АОС при тривалості захворювання понад 5 років. Кореляційний аналіз не показав значущого взаємозв'язку ( $r_{xy} < 0,3$ ) між давністю поєднаної патології та рів-

Таблиця 3

**Тривалість поєднаної патології та показники стану про- й антиоксидантного захисту хворих: стан біоенергетичних процесів**

Індикатори стану біоенергетичного обміну клітин у хворих із поєднаною патологією	Тривалість поєднаної патології		
	< 1 року (1,1±0,2), <sup>1</sup> n <sub>1</sub> =41	1–5 років (4,6±0,5), <sup>2</sup> n <sub>1</sub> =32	> 5 років (9,8±1,3), <sup>3</sup> n <sub>1</sub> =37
Окисний анаеробний гліколіз			
лактат, мкмоль/г (Hb)	5,390±0,007**	5,424±0,009*	5,410±0,009
піруват, мкмоль/г (Hb)	0,121±0,001	0,123±0,002	0,120±0,001
Активність окиснення у циклі Кребса			
малат, мкмоль/г (Hb)	0,230±0,003**	0,224±0,002	0,222±0,002*
Показники біоенергетики (за рівнем аденілових нуклеотидів)			
АТФ, мкмоль/г (Hb)	1,197±0,002	1,200±0,001	1,198±0,002
АДФ, мкмоль/г (Hb)	0,335±0,004**	0,347±0,004*	0,337±0,004
АМФ, мкмоль/г (Hb)	0,209±0,002	0,207±0,002	0,208±0,002



нями нагромадження окисних фосфоліпідів і NO-залежних метаболітів, а також показниками ферментативного ланцюга антиоксидантного захисту.

2. При тривалому (понад 5 років) перебігу поєднаних хронічних захворювань ШКТ та ОЗЛ у осіб молодого віку нагромадження продуктів ОМБ відбувається, переважно, за рахунок альдегідних продуктів й окисної деструкції білка.

3. Рівень ОМБ в індукованих реакціях вірогідно ( $P < 0,05$ ) залежить від тривалості процесу, зокрема вміст фрагментарних білкових комплексів середнього розміру (до 1 року —  $(0,225 \pm 0,004)$  у. о.; 1–5 років —  $(0,245 \pm 0,009)$  у. о.; понад 5 років —  $(0,250 \pm 0,007)$  у. о.), що можна розглядати як один із значущих патобіохімічних індикаторів оцінки перебігу хронічного процесу та формування метаболічних розладів унаслідок нагромадження продуктів ОМБ (оскільки зростають резерви їх окисної модифікації).

4. Упродовж розвитку та перебігу поєднаних захворювань у осіб молодого віку виявлені вірогідні зміни стану біоенергетики, аеробного гліколізу й активності окиснення у циклі Кребса, які в узагальненому вигляді можна охарактеризувати як зниження енергетичного потенціалу з ушкодженням окремих (зростання АДФ) ланок енергетичного метаболізму клітин і гальмування аеробних механізмів окиснення.

Подальші дослідження спільних ланок патогенезу поєднаних захворювань у осіб молодого віку мають бути спрямовані на вивчення віко-статевих закономірностей формування патології та взаємозв'язку тяжкості її перебігу зі станом процесів вільнорадикального окиснення, що дозволить обґрунтувати засоби ранньої діагностики та профілактики властивих для цієї категорії хворих порушень метаболізму.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Потапова Т. М.* Функціональний стан шлунка у хворих на гастроєзофагальну рефлексну хворобу в поєднанні з хронічними обструктивними

захворюваннями легенів // *Актуальні питання медичної науки та практики.* — Запоріжжя. — 2007. — Т. 1, вип. 71. — С. 128-136.

2. *Патент 52370 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00.* Спосіб оцінки тяжкості порушень моторно-евакуаційної функції шлунково-кишкового тракту / Шкляр С. П., Опарін А. Г., Просолєнко К. О., Шутова О. В. (UA). — № 2002043076; Заявл. 16.04.2002; Опубл. 16.12.2002, Бюл. № 12.

3. *Патент 34851 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00.* Спосіб визначення рівня якості здоров'я дітей та підлітків / Шкляр С. П., Огнєв В. А. (UA) — № 99074001; Заявл. 18.12.1999; Опубл. 15.02.2001, Бюл. № 2.

4. *Бєленічев І. Ф., Левицький Є. Л., Коваленко С. І.* Продукти вільнорадикального переокислення та методи їх ідентифікації // *Совр. пробл. токсикології.* — 2002. — № 4. — С. 9-18.

5. *Толстикова Т. М.* Особливості функціональних і метаболічних порушень у хворих на пептичну виразку, поєднану з хронічним холециститом, та їх корекція: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02. — ХДМУ, 2007. — 18 с.

6. *Проценко Т. В., Куценко І. В., Самоїло О. Н.* Особливості мікроелементів у робочих промислових підприємств, зайнятих обробкою хронічними дерматозами // *Дерматол. та венерологія.* — 2003. — № 3 (21). — С. 16-19.

7. *Dormandi T. I., Wickens D.* The experimental and clinical pathology of diene conjugation // *Chem. Phys. Lipids.* — 1987. — Vol. 45. — P. 353-364.

8. *Борисенко Т. В.* Механізми ураження захисного слизового бар'єра при дуоденальній виразці, сполученій з пролапсом мітрального клапана у студентів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02. — ХДМУ, 2007. — 18 с.

9. *Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е.* Методи оцінки свободнорадикального окислення і антиоксидантної системи організму. — СПб., 2000. — С. 44-49.

10. *Біловол А. М., Шкляр С. П., Черкашина Л. В.* Контактно-захисні системи при системних дерматозах. — Харків: ХДМУ, 2007. — 187 с.

11. *Визир А. Д., Визир В. А., Дунаєв В. В.* Тиотриазолін — создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине // *Актуальні питання медичної науки та практики:* 36. наук. статей. — ХДМУ, 2002. — С. 3-16.

12. *Гуревич В. С., Контюридінова К. Н., Шапилина С. В.* Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы // *Лаб. дело.* — 1990. — № 4. — С. 44-47.

13. *Лемешко В. В., Никитченко Ю. В., Евич И. В.* Глутатионпероксидаза

и глутатионтрансфераза // *Укр. біохім. журнал.* — 1987. — № 8. — С. 57-59.

14. *Гаврилов Б. В., Мишкорудная М. И.* СФ-метрическое определение содержания ГПР в плазме крови // *Лаб. дело.* — 1983. — № 3. — С. 33-36.

15. *Dillard C. J., Tappel A. L.* Lipid peroxidation products in biological tissues // *J. Free Radic. Biol. Med.* — 1989. — Vol. 7. — P. 193-196.

16. *Щербань Н. Г., Горбач Т. И., Гусева Н. Р.* Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов: Метод. рекомендации для докторантов, аспирантов, магистрантов, исполнителей НИР. — Харьков: ХДМУ, 2004. — 36 с.

17. *Гаврилов Б. В., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М.* Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК // *Вопросы мед. химии.* — 1987. — Т. 33, № 1. — С. 118-123.

18. *Косухин А. Б., Ахметова Б. С.* Экстракция липидов смесью гептан — изопропанол для определения ДК // *Лаб. дело.* — 1987. — № 5. — С. 335-337.

19. *Hevel S. M., White K. A.* Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266, N 11. — P. 789-791.

20. *Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Методы ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. С. Поротов //* *Вопр. мед. химии.* — 1995. — Т. 42, № 1. — С. 24-26.

21. *Абакумова Ю. В.* Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение // *Врачевание и его методология.* — Саратов, 1996. — С. 33.

22. *Гунський Ю. І., Дунаєв В. В.* Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініційованні вільнорадикальних процесів у досліджах *in vitro*: Метод. рекомендації. — К.: ДФЦ, 2002. — 26 с.

23. *Sarsunova M., Schwarz V., Michalec C.* Chromatografia na tenrych vrstvach vo farmacia a v klinickej biochemii. — Praha: Osveta, 1980. — 621 p.

24. *Методы биохимических исследований /* Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: ЛГУ, 1982. — 278 с.

25. *Лабораторные исследования в клинике: Справочник /* Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

26. *Рєброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA). — М.: МедиаСфера, 2003. — 312 с.



О. З. Гнатейко, Г. Р. Акоюн, З. В. Осадчук, В. І. Шуварська,  
С. Ю. Логуш, Н. І. Кіцера, С. О. Печеник

## ПЕРШІ РЕЗУЛЬТАТИ ОРГАНІЗАЦІЇ МАСОВОГО СКРИНІНГУ НА ВРОДЖЕНИЙ ГІПОТИРЕОЗ У ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», Львів

### Вступ

Вроджений гіпотиреоз (ВГ) як найпоширеніша спадкова патологія щитоподібної залози несе серйозний економічний, психологічний і соціальний тягар для сім'ї, де народилася хвора дитина, і для суспільства [1].

Відносно висока розповсюдженість ВГ і можливість ефективною реабілітації за умов ранньої діагностики є підґрунтям для проведення масового скринінгу новонароджених на дане захворювання [2].

Систематичний неонатальний скринінг новонароджених на ВГ, який успішно запроваджений у розвинених країнах світу, протягом останніх 15–25 років залишається достатньо успішним засобом усунення тяжкості наслідків цього захворювання [3–5].

Результати дослідження російських науковців свідчать про високу економічну ефективність неонатального скринінгу на гіпотиреоз [6]. Працівники кафедри госпітальної педіатрії Башкирського державного медичного університету підраховували вартість виконання одного дослідження і витрати на виявлення одного такого хворого на ВГ, що довело значні втрати держави внаслідок інвалідизації. Таким чином, економічна ефективність неонатального скринінгу визначається відсутністю необхідності соціальних виплат і сумою внутрішнього валового продукту, який виробляють ці хворі внаслідок збереженої працездатності, що становить 5,35 крб на кожний карбованець, вкладений у програму неонатального скринінгу [7].

**Метою** даної роботи було проведення аналізу масового скринінгу на ВГ у Львівській, Тернопільській, Закарпатській, Чернівецькій та Хмельницькій областях, запровадженого з початку 2006 р.

### Матеріали та методи дослідження

Біологічним матеріалом для діагностики ВГ є висушені на хроматографічному папері зразки капілярної крові, взятої у новонароджених на 3–5-й день життя. Дослідження проводили на діагностичній системі «Мультискан» та «Labsystems» (Фінляндія). Концентрація тиротропного гормону (ТТГ) у сухій плямі та сироватці крові новонароджених визначалася імуноферментним методом із застосуванням Neopatal h TSN EIA.

Рівень ТТГ у сухій плямі крові понад 20 мМО/л був підставою для повторного дослідження. За умов ретесту понад 5 мМО/л у Львівському міжобласному медико-генетичному центрі (ЛММГЦ) проводили взяття венозної крові для визначення концентрації ТТГ, Т3 (трийодтироніну), Т4 (тироксину) і FT4 (вільного тироксину) й ультразвукове дослідження щитоподібної залози. Таких дітей консультували генетики ЛММГЦ і направляли до дитячих ендокринологів і педіатрів за місцем проживання для подальшого спостереження.

### Результати дослідження та їх обговорення

У 1998 р. співробітники Інституту спадкової патології АМН України започаткували реєстр

випадків розповсюдженої моногенної патології (фенілкетонурії, муковісцидозу, спінальної м'язової атрофії, м'язової дистрофії Дюшенна) та ВГ у західному регіоні України. Створений реєстр ВГ раніше базувався лише на даних ЛММГЦ, Львівського обласного ендокринного диспансеру (ЛОЕД), медико-генетичних кабінетів областей Західної України та результатах селективного скринінгу дітей із порушенням фізичного та розумового розвитку в спеціалізованих дитячих закладах.

З початку 2006 р. на базі ЛММГЦ вперше налагоджено масовий скринінг новонароджених на ВГ у 5 областях Західної України: Львівській, Тернопільській, Чернівецькій, Закарпатській і Хмельницькій.

На нашу думку, найважливішими показниками ефективності налагодження масового скринінгу на ВГ у Західній Україні є відсоток охоплення немовлят у пологових будинках, відсоток дефектури, кількість випадків підвищеного рівня ТТГ у крові дітей і, звичайно, діагностовані випадки даної патології, що дають можливість розрахувати орієнтовну частоту цього захворювання у нашому регіоні. Вищезгадані показники наведені у табл. 1–3.

Результати поквартального охоплення масовим скринінгом на ВГ спочатку продемонстровані у Львівській області, де проводився аналіз бланк-тестів на базі ЛММГЦ.

Як видно з табл. 1, охоплення масовим скринінгом на ВГ у Львівській області порівняно з



I кварталом, коли налагоджен-  
ня скринінгу лише розпочина-  
лося, значно зросло у II квар-  
талі. Загалом відсоток охоплен-  
ня масовим скринінгом є знач-  
ним і відповідає аналогічним  
показникам у Дніпропетровсь-  
кій, Харківській областях і в Ро-  
сії, де цей скринінг започатко-  
ваний раніше.

Дані масового скринінгу у  
п'яти областях Західного регіо-  
ну наведені в табл. 2.

Параметри з табл. 2 демонст-  
рують різні результати масово-  
го скринінгу новонароджених у  
пологових будинках п'яти обла-  
стей Західної України з відста-  
ванням Хмельницької (68,0 %),  
Чернівецької (73,0 %) і Закар-  
патської (78,0 %) областей і з  
вищими показниками дефектури  
(1,7 %) у Хмельницькій області.

У середньому в цих област-  
ях відсоток дефектури збері-  
гався у межах 0,9 %.

Завдяки масовому скринінгу  
виявлено 286 випадків підвище-  
ного рівня ТТГ серед 67 946 об-  
стежених.

Так, у I кварталі діагности-  
ка гіпертиротропінемії сягала  
74 випадків на 10 012 обстеже-  
них у пологових будинках не-  
мовлят. У II кварталі підвище-  
ний рівень ТТГ відзначався у 56  
(0,45 %) із 11 995 обстежених;  
у III кварталі — у 88 (0,45 %) із  
19 517 немовлят, а в IV квар-  
талі — у 68 (0,25 %) із 26 422  
новонароджених.

Таким чином, кількість обсте-  
жених немовлят із кожним квар-  
талом 2006 р. зростала, що не  
позначилося на випадках вияв-  
лення підвищеного рівня ТТГ у  
крові новонароджених у всіх  
областях, охоплених масовим  
скринінгом на ВГ. Відсоток гі-  
пертиротропінемії коливався по-  
квартально від 0,74 до 0,25 %,  
що в середньому становило  
0,42 %. Значна кількість гіпер-  
тиротропінемії, коли рівень  
ТТГ у крові піднімався понад  
20 мМО/л, очевидно, поясню-  
ється явищем транзиторного  
гіпотиреозу, при якому концен-  
трація ТТГ у перші дні після на-  
родження є фізіологічно висо-  
кою, зумовленою пологовим  
стресом.

Велике значення, крім інди-  
відуальних адаптаційних мож-  
ливостей дитячого організму,  
мають вимоги до різного часу  
взяття крові у недоношених і  
доношених дітей та функціо-  
нальний стан щитоподібної за-  
лози матерів і профілактика  
набутого гіпотиреозу під час ва-  
гітності.

Виявлення підвищених рів-  
нів ТТГ у крові новонароджених  
дуже важливе для подальшої  
оцінки форм йододефіциту й  
екологічної ситуації в регіоні.

Завдяки аналізу даних ма-  
сового скринінгу на ВГ ми мо-  
жемо розрахувати орієнтовну  
частоту цієї патології у трьох  
областях Західної України за  
2006 р.

Наведені в табл. 3 дані да-  
ють змогу визначити орієнтовну  
частоту розповсюдження ВГ у  
Львівській, Закарпатській і Тер-  
нопільській областях, що не мо-  
же у повній мірі об'єктивно відо-  
бражати ситуацію в усьому ре-

Таблиця 1

**Охоплення масовим скринінгом новонароджених  
на вроджений гіпотиреоз у Львівській області за 2006 р.**

Квартал	Кількість новонароджених поквартально	Кількість обстежених немовлят на рівень ТТГ	Охоплення, %
I	5170	4472	86,5
II	6420	6390	99,5
III	6722	6327	94,1
IV	8216	7747	94,3
Усього	26 525	24 936	93,5

Таблиця 2

**Параметри масового скринінгу новонароджених  
на вроджений гіпотиреоз у Львівській, Тернопільській,  
Закарпатській, Чернівецькій і Хмельницькій  
областях Західної України**

Область	Кількість новонароджених	Кількість обстежених	Обстежені, %	Дефектура, %
Львівська	26 528	24 936	93,5	0,67
Закарпатська	18 256	14 240	78,0	0,60
Чернівецька	12 904	9420	73,0	0,64
Хмельницька	11 985	8150	68,0	1,70
Тернопільська	12 174	11 200	92,0	0,60
Усього	81 847	67 946	83,0	0,90

Таблиця 3

**Орієнтовна частота вродженого гіпотиреозу  
у трьох областях Західної України  
за даними масового скринінгу**

Області	Кількість новонароджених	Діагностовані випадки ВГ	Орієнтовна частота ВГ
Львівська	26 528	2	1 : 13 264
Закарпатська	18 256	1	1 : 18 256
Чернівецька	12 904	—	—
Хмельницька	11 985	—	—
Тернопільська	12 174	2	1 : 6087
Усього	81 847	5	1 : 16 369



гіоні, зважаючи на недостатнє охоплення скринінгом новонароджених.

### Висновки

1. З початку 2006 р. на базі Львівського міжобласного медико-генетичного центру для п'яти областей Західної України був запроваджений масовий скринінг на вроджений гіпотиреоз, який охопив загалом 67 946 новонароджених і допоміг виявити цю спадкову хворобу на доклінічному етапі, вчасно розпочати лікування та запобігти тяжкій інвалідизації дітей.

2. Результатом започаткованого скринінгу була діагностика 5 нових випадків вродженого гіпотиреозу у Західному регіоні: два захворювання у Львівській області, два — у Тернопільській та одне — у Закарпатській.

3. Орієнтовна частота вродженого гіпотиреозу у п'яти областях, за даними масового скринінгу, становила 1 : 16 369, що не досягло рівня середньопуляційних показників. Найбільша частота була відмічена у Тернопільській області — 1 : 6087.

4. Отримані перші результати скринінгу на вроджений гіпотиреоз у Західній Україні свідчать про необхідність продовження й удосконалення організації цих обстежень у новонароджених з обов'язковим стовідсотковим охопленням усіх дітей для отримання більш об'єктивних результатів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Краснопольская К. Д. Наследственные болезни обмена веществ. — М., 2005. — С. 364.
2. Галихина Г. А., Матулович С. А., Шумливая Е. О. Скрининг на ВГ в Красноярском крае // Проблемы эн-

докринологии. — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 34-36.

3. Rovert J. F. Congenital Hypothyroidism: Long-Term Outcome // Thyroid. — 2002. — Vol. 9, N 7. — P. 741-742.

4. Datani M., Brook C. Outcomes of neonatal screening for congenital hypothyroidism // Current Opinion in Pediatrics. — 2003. — N 8. — P. 389-395.

5. Result of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978–1995) / A. Grüters, Liesenkötter, M. Zapico et al. // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. — 2004. — Vol. 105, N 4. — P. 28-31.

6. Барашнев Ю. П., Бахарев В. А., Новиков П. В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. — М., 2004. — С. 559.

7. Малиевский О. А., Мурзабаева С. Ш., Климентьева М. М. Экономические аспекты неонатального скрининга на гипотиреоз // Проблемы эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 5. — С. 3-5.

УДК 616.379-008.64:616-071

О. А. Гончарова<sup>1</sup>, І. М. Ільїна<sup>2</sup>, О. В. Гавва<sup>3</sup>

## ОБТЯЖЕНИЙ АКУШЕРСЬКИЙ АНАМНЕЗ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ЖІНОК СІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти,

<sup>2</sup>Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В. Я. Данилевського АМН України, Харків,

<sup>3</sup>Золочівська ЦРЛ Харківської області

### Вступ

Виявлення та корекцію факторів ризику (ФР) цукрового діабету (ЦД) 2 типу як типового представника хронічної неінфекційної патології сьогодні визнано провідним напрямком його первинної профілактики [1]. Такий постулат зумовив активізацію розвитку уявлень щодо метаболічного синдрому (МС) як кластера ФР ЦД 2 типу та кардіоваскулярної патології [2; 3]. Проб-

лемі предіабету було присвячено міжнародні конгреси в Берліні (2005) і Барселоні (2007), на яких велику увагу приділено питанням поширеності ожиріння (Ож), артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, асимптомної гіперглікемії (АГГ) та оцінці ефективності існуючих терапевтичних технологій у гальмуванні розвитку ЦД 2 типу. Інтерес до цих компонентів МС пояснюється можливістю їх модифікування [4–8]. Водночас при створенні регіональної

структури ФР ЦД 2 типу для подальшої розробки регіональної профілактичної програми необхідно враховувати і ФР, які сьогодні неможливо коригувати, оскільки дані відносно їх поширеності та впливу на інші ФР дадуть змогу грамотно формувати групи ризику захворювання. До таких ФР належить обтяжений акушерський анамнез (ОАА) у жінок.

**Мета** роботи — встановити частоту ОАА у жінок сільського



регіону та його зв'язок з деякими компонентами МС.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано за результатами піврічного функціонування в умовах Золочівської ЦРЛ Харківської області розробленої в Інституті проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України моделі постійно діючого скринінгу ЦД 2 типу [9]. Вона передбачає дослідження у населення віком 45 років і старше рівня глікемії у вільному режимі за допомогою експрес-методу з використанням діагностичних смужок із подальшим визначенням рівня глюкози крові натще в лабораторних умовах у осіб із вперше виявленою гіперглікемією (глюкоза крові > 5,5 ммоль/л) і консультацією ендокринолога. В межах скринінгу на кожну особу заповнюється розроблена «Анкета учасника скринінгу», яка містить перелік ФР ЦД 2 типу, в тому числі ОАА, об'єм талії (ОТ), який у жінок при значенні  $\geq 80$  см є ознакою абдомінального ожиріння (АО); індекс маси тіла (ІМТ), показники якого 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> розцінюються як надлишкова маса тіла (надл. МТ); 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> — як ОЖ<sub>1</sub>, 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> — як ОЖ<sub>2</sub>, 40,0–44,9 кг/м<sup>2</sup> — як ОЖ<sub>3</sub>; наявність АГ діагностується при АТ > 130/85 мм рт. ст. або при вживанні антигіпертензивної терапії.

Впродовж цього періоду було протестовано 1062 мешканці даного району, в тому числі 601 жінка без ЦД в анамнезі та діабетичних проявів. У цій когорті в 39 випадках була вперше виявлена гіперглікемія у вільному режимі, підтверджена гіперглікемією натще. Простежена частота ОАА, АГ та їх поєднання у групах жінок, сформованих залежно від наявності та ступеня тяжкості АО (1-ша група — без АО, ІМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup>; 2-га група — без АО з надл. МТ; 3-тя група — АО з надл. МТ; 4-та група — АО з ОЖ<sub>1</sub>, 5-та група — АО з ОЖ<sub>2-3</sub>), а також частота ОАА у жінок з ОЖ<sub>1,2,3</sub>, АГ й АГГ.

Статистичну обробку даних проведено з використанням непараметричних методів за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft XP® Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

До ознак ОАА було включено такі вади:

- мертвонародження;
- спонтанний викидень;
- великий плід ( $\geq 4,0$  кг);
- вроджені вади у дітей;
- безплідність;
- гестаційний діабет.

У загальній групі обстежених жінок ОАА виявлено в 8,98 % випадків (у 54 із 601 жінки). У групі жінок з нормоглікемією частота ОАА сягала 6,76 %, а серед жінок із вперше виявленою АГГ — 41,03 % ( $P < 0,001$ ). Таке збільшення питомої ваги ОАА на фоні порушень вуглеводного обміну (у 6 разів) свідчить про значущість цього обтяження як ФР ЦД 2 типу у жінок сільського регіону.

Виходячи з визначеного консенсусом IDF (2005) [9] АО як основного критерію МС, розглянуто частоту ОАА й АГ, а також їх поєднання у групах жінок із різними проявами АО (табл. 1).

Одержані результати свідчать, що максимальна частота ОАА, АГ та їх поєднання спостерігається у жінок з Ож<sub>2-3</sub>. У цій групі (6-та група) питома вага жінок з ОАА вірогідно перевищувала їх кількість у групі без АО та з нормальним ІМТ (1-ша група,  $P < 0,001$ ) і була вдвічі вищою, ніж у групі з АО та надл. МТ (4-та група). Аналогічним був зв'язок АО з АГ. Поєднання ОАА й АГ виявлялося тільки у жінок з надл. МТ або Ож (2-га, 4-та, 5-та, 6-та групи), причому на фоні і Ож<sub>1</sub> і Ож<sub>2-3</sub> вірогідно ( $P < 0,05$ ) частіше, ніж у жінок з надл. МТ (2-га група). Отже, частота вказаних факторів чітко пов'язана з наявністю та ступенем АО.

Частота поєднання ОАА з Ож, АГ й АГГ подається у табл. 2.

Наведені дані свідчать про виражений вплив ОАА на час-

Таблиця 1

#### Частота обтяженого акушерського анамнезу, артеріальної гіпертензії та їх поєднання у жінок залежно від наявності абдомінального ожиріння

Групи	Наявність АО, надл. МТ, Ож	n	Частота, %		
			ОАА	АГ	ОАА + АГ
1	—	86	*1,16**	*4,7**	—
2	надл. МТ	34	5,88	14,7	*2,94**
3	АО	37	—	18,9	—
4	АО + надл. МТ	203	7,39	20,2	2,96
5	АО + Ож <sub>1</sub>	178	14,61**	29,8**	8,43**
6	АО + Ож <sub>2-3</sub>	63	*15,87	*41,3	*14,29
Усього	—	601	8,98	22,6	5,16
P	—	—	*<0,001**	*<0,001**	*<0,05**

Примітка. \*P\*\* — вірогідність різниці.

Таблиця 2

#### Частота ожиріння, артеріальної гіпертензії й асимптомної гіперглікемії у жінок залежно від наявності обтяженого акушерського анамнезу

Показники	Частота, %		P
	У жінок з ОАА, n = 54	У загальній групі, n = 601	
Ож <sub>1,2,3</sub>	36–66,67	63–10,48	< 0,001
АГ	31–57,41	136–22,6	< 0,001
АГГ	16–29,63	39–6,49	< 0,001



тоту основних компонентів МС, а саме на розвиток Ож, АГ й АГГ.

Таким чином, у жінок сільського регіону віком 45 років і більше ОАА діагностувався лише у 6,8 % випадків, але питома вага цього фактора у жінок з асимптомними порушеннями вуглеводного обміну виявлена у 41,0 %, що у 6 разів перевищує дані популяції. Ці результати свідчать про значущість цього ФР ЦД 2 типу. Динаміка його частоти залежно від наявності та ступеня АО є аналогічною з таким компонентом МС, як АГ. У жінок з ОАА вірогідно частіше виявляються Ож, АГ та АГГ (відповідно у 6; 2,5 та 4 рази частіше, ніж у популяції). Одержані дані щодо зв'язку ОАА у жінок сільського регіону з іншими компонентами МС зумовлюють необхідність виділення таких жінок у групу високого ризику як ЦД 2 типу, так і Ож та серцево-судинної патології, розробки окремого стандарту сто-

совно їх спостереження сімейними лікарями.

### Висновки

У жінок сільського регіону віком 45 років і більше частота обтяженого акушерського анамнезу за умов асимптомної гіперглікемії зростає у 6 разів. Вірогідно більша частота абдомінального ожиріння й артеріальної гіпертензії обумовлює необхідність при створенні регіональних профілактичних програм розробки окремого стандарту моніторингу жінок з вадами акушерського анамнезу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Cameron A. J., Shaw J. E., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome: prevalence in world wide populations // *Endocrinol Metab Clin North Am.* — 2004. — Vol. 33. — P. 351-375.
3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 3160-3167.

4. Митченко Е. И. Артериальная гипертензия у женщин в перименопаузальном периоде // *Практ. ангиология.* — 2006. — № 3. — С. 22-27.

5. Ford E. S. Giles W. H., Detz W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P. 356-359.

6. Маньковський Б. М., Ларін О. С. Вчасна діагностика цукрового діабету: результати дослідження діаскрин 50 // *Клін. ендокринологія та ендокр. хірургія.* — 2007. — № 1. — С. 42-48.

7. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W. C. Knowler, E. Barre-Connor, S. E. Fowler et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 364. — P. 393-403.

8. Митченко О. І. Менопаузальний метаболічний синдром // *Нова медицина.* — 2005. — № 4 (21). — С. 18-23.

9. Стандарт постійно діючого скринінгу цукрового діабету 2 типу: Метод. рекомендації / І. М. Ільїна, О. В. Козаков, О. А. Гончарова та ін. — Харків, 2007. — 21 с.

УДК 617.001.41-021.4

В. Б. Лищенко

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ МЕСТНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ДАКРИОЦИСТИТОМ

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

Местные факторы иммунологической защиты эпителиальных тканей и подлежащей соединительной ткани могут играть существенную патогенетическую роль при развитии дакриоцистита и дакриоаденита. Так, по данным литературы [6], эпителиальные клетки слезного канала человека продуцируют широкий спектр антимикробных протеинов, содержание

которых, и в частности индуцибельного бета-дефензина человека, в слезной жидкости возрастает в процессе формирования воспалительных изменений слизистой оболочки данного канала. С другой стороны, показано патогенное значение провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1-бета и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) при аутоиммунных фор-

мах дакриоаденита [8; 9]. До последнего времени специфическая протеолитическая активность, а также уровень провоспалительных цитокинов в тканях, вовлекаемых в формирование дакриоцистита, а также слезной жидкости, не была исследована.

Поэтому целью настоящей работы было определение активности лизоцима и уровня ФНО- $\alpha$





в образцах тканей, полученных в ходе оперативного вмешательства у пациентов с дакриоциститом в условиях включения в комплекс лечебных мероприятий пентоксифиллина (ПТФ) — ингибитора высвобождения провоспалительных цитокинов, а также смеси аминокислот, обеспечивающих комплексный противовоспалительный эффект.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены наблюдения за 55 пациентами, у которых были показания к хирургическому лечению дакриоцистита. Средний возраст пациентов составил  $(32,3 \pm 2,4)$  года, давность заболевания —  $(2,3 \pm 0,2)$  года. Показанием к проведению оперативного лечения стали неэффективность консервативных методов лечения, частые обострения, прогрессирующая обструкция слезного канала.

Предоперационная подготовка была направлена на устранение острых проявлений дакриоцистита. При этом у 20 пациентов применяли традиционные консервативные мероприятия с включением антибиотикотерапии, а в группе из 22 пациентов в комплекс лечения добавляли инфузии ПТФ (0,2 г внутривенно ежедневно на протяжении 5 дней) [5]. Кроме того, для коррекции обмена аминокислот использовали в течение аналогичного периода времени состав «Инфезол 40» («Berlin Chemie AG», Германия) [2]. Данная смесь включает набор аминокислот с углеводами и электролитами, который применяли из расчета 1,0 г аминокислот (25–50 мл препарата) на 10 кг массы тела в сутки, то есть дозировки лекарства были на порядок ниже таковых, используемых при введении препарата в режиме парентерального питания.

Оперативное вмешательство заключалось в иссечении патологически измененных тканей слезного канала, слезного

мешка с последующей пластикой слезовыводящих путей [7]. Биоптат забирали по методике [4], при этом иссекали задний участок ткани слезного мешка вблизи его соединения со слезным каналом. У пациентов с традиционным лечением — 11 и разработанным — 13 биоптатов. В послеоперационном периоде в соответствующих группах также осуществляли применение как традиционного, так и комплексного разработанного лечения. Все пациенты выписаны в срок до двух недель в удовлетворительном состоянии. При исследовании смывов в каждой серии наблюдений применяли от 10 до 14 образцов.

В качестве группы сравнения (практически здоровые) использовали ткани слезного мешка практически здоровых пациентов, которым осуществляли пластику слезовыводящих путей в связи с черепнолицевой травмой (13 больных).

Определяли уровень ФНО- $\alpha$  твердофазным иммуноферментным методом ELISA с помощью специфических антител. Абсорбцию исследовали при 450 нм. Точность определения составляла 4,0 пг/мл.

Исследование активности лизоцима проводили, основываясь на хитиновой активности данного фермента, флюориметрическим методом [1]. Ткань биоптатов гомогенизировали в стерильном физиологическом растворе (1,0 г влажной ткани на 10,0 мл). Для изучения брали прозрачный супернатант.

Поскольку лизоцим синтезируется в основном в гранулоцитах и макрофагах, данные хитиновой активности сопоставили с типом цитограммы.

Все результаты исследования обрабатывали статистически с применением критерия ANOVA + Newmann-Keuls.

### Результаты исследований и их обсуждение

Изучение уровня активности лизоцима в тканях пациентов группы контроля (практически здоровые) показало, что хитиновая активность составила  $(1,57 \pm 0,07)$  у. е. В то же время у пациентов, которым осуществляли подготовку к оперативному лечению традиционными методами, данный показатель был выше, чем в контроле, на 7,0 % ( $P < 0,05$ ) (рис. 1). Наиболее высокой хитиновая активность наблюдалась в группе пациентов, которым осуществляли разработанные комплексные лечебные мероприятия, — вышеназванный показатель

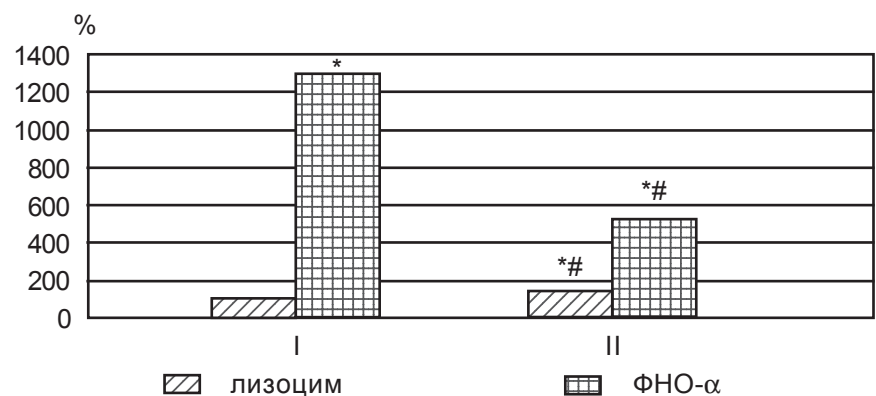


Рис. 1. Динамика показателей местной иммунореактивности в тканях, удаленных у пациентов с дакриоциститом в различных условиях ведения предоперационного периода

Примечание. На рис. 1–3: По оси абсцисс: I — традиционное лечение; II — разработанное лечение. По оси ординат — изучаемые показатели в процентах по отношению к таковым в группе контроля (практически здоровые), принятым за 100 %; \* —  $P < 0,05$  по сравнению с группой контроля (практически здоровые); # —  $P < 0,05$  по сравнению с группой пациентов, которым применяли традиционное лечение (ANOVA+ Newmann-Keuls тест).



превышал таковой в контроле на 35,7 %, в группе же пациентов с традиционным лечением — на 26,8 % ( $P < 0,05$ ) (см. рис. 1). Следует подчеркнуть, что уровень ФНО- $\alpha$  в ткани пациентов с традиционной подготовкой к оперативному лечению существенным образом (в 13,3 раза) превышал аналогичный показатель в группе контроля (практически здоровые), в которой он составлял  $(1,4 \pm 0,3)$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). В то же время у пациентов, получавших разработанный лечебный комплекс, уровень ФНО- $\alpha$  был выше, чем у пациентов с традиционным лечением, в 5,6 раза ( $P < 0,05$ ) и при этом был ниже, чем у пациентов с традиционным лечением, в 2,4 раза ( $P < 0,05$ ) (см. рис. 1).

Показатель хитиназной активности в смывах с эпителиальных поверхностей у практически здоровых составил  $(0,52 \pm 0,02)$  у. е. В группе пациентов с традиционными предоперационными лечебными мероприятиями активность лизоцима была выше, чем у практически здоровых лиц, на 46,1 % ( $P < 0,05$ ) и при этом он не отличался от таковой, определявшейся до начала лечения  $((0,71 \pm 0,05)$  у. е.) ( $P > 0,05$ ) (рис. 2). В то же время у пациентов, которым осуществляли мероприятия согласно разработанной схеме лечения, активность лизоцима превышала таковую в группе практически здоровых в 1,83 раза ( $P < 0,05$ ) и при этом была достоверно более высокой по сравнению с соответствующим показателем в группе пациентов с традиционным лечением (на 25 %) ( $P < 0,05$ ).

В смывах, полученных у практически здоровых лиц, не определялся уровень ФНО- $\alpha$  (см. рис. 2). У пациентов, которым применяли традиционные лечебные мероприятия, данный показатель составил  $(5,7 \pm 0,8)$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), что не отличалось от показателя до начала лечения

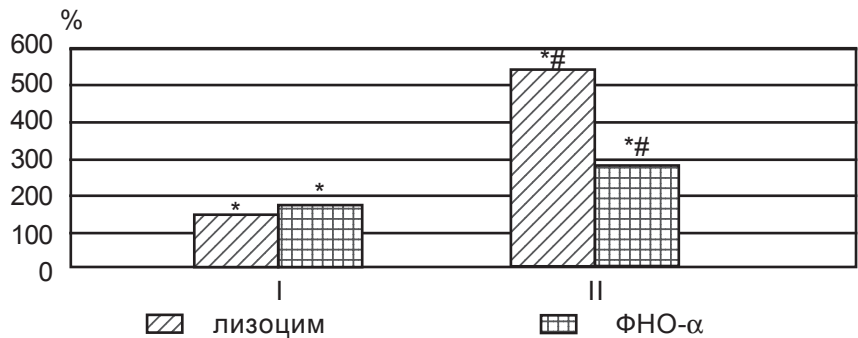


Рис. 2. Динамика активности лизоцима и уровня ФНО- $\alpha$  в смывах с эпителиальных поверхностей слезовыводящих путей у пациентов с дакриоциститом в различных условиях ведения предоперационного периода

$((5,3 \pm 0,7)$  пг/мл) ( $P > 0,05$ ). В то же время в смывах, полученных у пациентов, которым проводили разработанные лечебные мероприятия, уровень ФНО- $\alpha$  составил  $(3,0 \pm 0,5)$  пг/мл, что было меньше на 47,4 % по сравнению с показателем в группе пациентов с традиционным лечением ( $P < 0,05$ ) (см. рис. 2).

В отдаленном периоде лечения (10 мес с момента оперативного вмешательства) у пациентов с традиционными лечебными мероприятиями, у которых отмечался удовлетворительный результат лечения, активность лизоцима составила  $(0,47 \pm 0,02)$  у. е., что было на 9,6 % меньше, чем в группе практически здоровых ( $P > 0,05$ ). У пациентов, которых лечили разработанными комплексными мероприятиями, исследуемый показатель превышал таковой в группе с традиционной терапией на 17,0 % ( $P < 0,05$ ). В подгруппе пациентов, у кото-

рых регистрировались осложнения, потребовавшие дополнительного оперативного вмешательства, активность лизоцима была ниже, чем в группе практически здоровых, на 26,9 % ( $P < 0,05$ ), а также была более низкой по сравнению с соответствующими показателями в группах с традиционным (удовлетворительный результат лечения) и разработанным лечением (соответственно на 19,2 и 30,1 % ( $P < 0,05$ )).

Уровень ФНО- $\alpha$  в отдаленном периоде у лиц с удовлетворительным исходом заболевания практически не определялся как в подгруппе с традиционным, так и разработанным лечением (рис. 3). У пациентов же с осложнениями (традиционное лечение) уровень ФНО- $\alpha$  составил  $(2,0 \pm 0,3)$  пг/мл, что было достоверно выше, чем в подгруппах с удовлетворительным результатом лечения ( $P < 0,05$ ) (см. рис. 3).

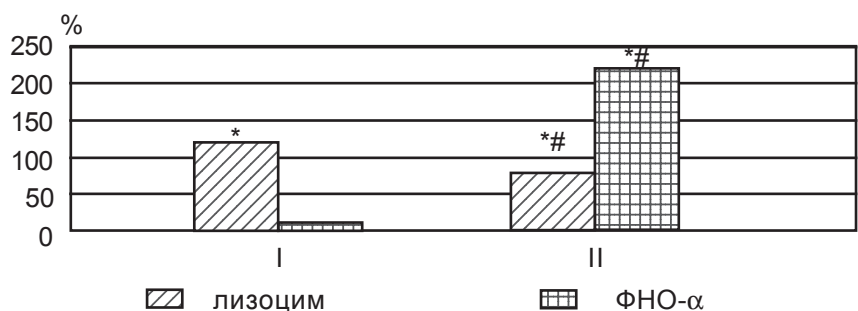


Рис. 3. Динамика активности лизоцима и уровня ФНО- $\alpha$  в смывах с эпителиальных поверхностей слезовыводящих путей в отдаленном периоде у пациентов с различными видами лечения дакриоцистита

Сопоставления уровня хитиновой активности в слезной жидкости с типом цитограммы показало, что при уровне активности лизоцима менее 1,0 у. е. дегенеративно-некротические изменения имели место в 5 образцах тканей из 7. Причем в 4 случаях из 5 в последующем регистрировался рецидив заболевания.

Хитиновая активность в пределах 1,2–1,6 у. е. характеризовалась дегенеративно-воспалительным типом тканевых изменений в 7 из 8 обследованных образцов. Рецидив дакриоцистита был отмечен в 2 из 7 наблюдений данной группы. Следует заметить, что во всех случаях рецидивов речь шла о пациентах с традиционной лечебной подготовкой на протяжении предоперационного периода.

При уровне активности лизоцима более 1,8 у. е. в 8 из 9 образцов тканей отчетливо выявлялся регенеративный тип клеточно-тканевых изменений. При этом в данной группе в 7 из 9 случаев были образцы тканей пациентов, которым применяли разработанные лечебные мероприятия в предоперационном периоде. В данной группе в последующем не отмечалось рецидивов заболевания.

Следует также отметить, что уровень ФНО- $\alpha$  у всех пациентов с некротически-дегенеративными изменениями превышал 10,0 пг/мл, в то время как в группе больных с дегенеративно-воспалительными изменениями у всех пациентов отмечался уровень ФНО- $\alpha$  менее 10,0 пг/мл.

Таким образом, полученные результаты показали, что активность лизоцима и уровень ФНО- $\alpha$  в удаленных образцах характеризуют глубину патологических изменений в тканях у пациентов, страдающих дакриоциститом, а также способность тканевых структур обеспечивать компенсаторные регене-

ративные изменения. В этом отношении высокое содержание ФНО- $\alpha$  сопряжено, по-видимому, с риском формирования дегенеративно-некротических изменений, и поэтому терапия, направленная на снижение его уровня, представляется патогенетически обоснованной.

С другой стороны, активность лизоцима обеспечивает благоприятную динамику заболевания. Важно отметить, что возможным источником лизоцима могут быть нейтрофилы, что соответствует выявленному в настоящей работе факту сочетания некротически-дегенеративного типа цитограмм с высоким риском рецидива заболевания. Подобные соотношения соответствуют представлениям ряда авторов, предложившим определять активность лизоцима в крови для диагностики внутрибрюшных абсцессов, оценки степени риска развития инфекции при ранениях и тяжелой политравме [3].

С практической точки зрения важным является определение активности лизоцима и ФНО- $\alpha$  в смывах с эпителиальных поверхностей, которая коррелирует с показателями, определяемыми в тканях биоптатов. Это упрощает процедуру оценки эффективности проводимого лечения. Полученные нами результаты соответствуют данным [6], показывающим принципиальную возможность экскреции факторов пептидной природы в слезной жидкости.

Патогенетическая роль ФНО- $\alpha$  в механизмах развития дакриоцистита подтверждается более высокой, по сравнению с традиционной, эффективностью комплексного лечения, которое включает ПТФ, снижающий уровень ФНО- $\alpha$  [5], а также смесь аминокислот, действие которых связано с нормализацией местных метаболических процессов в очаге воспаления [2]. Данная терапия

обеспечивала заметный эффект нормализации исследуемых показателей как в тканях накануне операции, так и в смывах с эпителиальных поверхностей слезовыводящей системы и оптимизировала прогноз заболевания в отдаленном периоде.

Представленные результаты наших исследований имеют перспективное значение для дальнейшего совершенствования методов комплексного лечения дакриоцистита.

## Выводы

1. При дакриоцистите в тканях, вовлеченных в воспалительный процесс, отмечается повышение активности лизоцима и уровня провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ . Аналогичные изменения установлены и в смывах с поверхностей слезовыводящих путей.

2. Терапия с включением ПТФ и смеси аминокислот более эффективно, по сравнению с традиционным лечением, корригирует активность лизоцима и уровень ФНО- $\alpha$ , а также предотвращает формирование рецидива заболевания в отдаленном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Значение* определения хитинолитической активности лизоцима в диагностике инфицирования перитонеального экссудата / В. Г. Истратов, А. А. Карелина, В. А. Кубышкин и др. // Вестник новых медицинских технологий. — 1997. — Т. 4, № 4. — С. 58-60.

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

3. *Detection of intraabdominal abscess by lysozyme estimation / P. Burgess, S. H. Appel, C. A. Wuson, H. C. Polk // Surgery.* — 1996. — Vol. 115, N 1. — P. 16-21.

4. *De Fngelis 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.



5. *Pentoxifyllin* 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. *Detection* of natural peptide antibiotics in human nasolacrimal ducts / F. P. Paulsen, T. Pufe, U. Schaudig et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2001. — Vol. 42, N 10. — P. 2157-2163.

7. *Zaman M., Babar T. F., Saeed N.* A review of 129 cases of dacryocystorhinostomies (Dupuy Dutemps and Bourguet technique) // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* — 2003. — Vol. 15, N 4. — P. 10-12.

8. *Tumor necrosis factor inhibitor gene* expression suppresses lacrimal gland immunopathology in a rabbit model of

autoimmune / Z. Zhu, D. Stevenson, J. E. Schechter et al. // *Cornea.* — 2003. — Vol. 22, N 4. — P. 343-351.

9. *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.

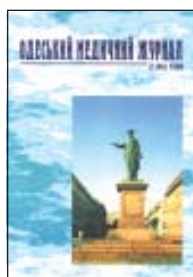
*Передплачуйте  
і читайте*

## 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 613.6+622.7

М. Г. Карнаух, Т. М. Альохіна, В. О. Гапон, В. Д. Крушевський

## ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ ГІРНИЧО-МЕТАЛУРГІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Український НДІ промислової медицини, Кривий Ріг

На виконання вимог Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя» і реалізації Національних програм зі збереження та захисту здоров'я громадян особливу роль сьогодні відіграє впровадження нових гірничо-металургійних технологій, які передбачають використання шкідливих хімічних речовин.

Гірничо-збагачувальні підприємства України мають досить добрі перспективи задовольнити повною мірою потреби у високоякісній залізорудній сировині не тільки внутрішнього ринку, а й стати значним її експортером на світовий ринок. Запорукою цього є, перш за все, наявність власної сировинної бази та науково-технічного потенціалу, який може забезпечити передовий технологічний рівень.

Тим же часом, проблема впровадження нових технологій із застосуванням шкідливих хімічних речовин на підприємствах гірничо-металургійного комплексу є досить складною з економічної та медико-соціальної точок зору. Передусім це обумовлено тим, що на різних етапах інноваційного процесу у протиріччя неминуче вступають техніко-технологічні та гігієнічно-екологічні інтереси. Розв'язання ж проблем економічно ви-

гідного та безпечного для здоров'я технологічного переозброєння гірничо-збагачувальних підприємств є можливим лише за умов досягнення сталого паритету таких інтересів.

Сьогодні в надрах України запаси руди з високим вмістом заліза поступово вичерпуються, а існуючі технології збагачення бідних руд не дають можливості одержувати концентрати, конкурентоспроможні на світовому ринку. Отримання концентратів, які б можна було найбільш ефективно використовувати під час металургійної переробки, є основною метою збагачення залізорудної сировини.

Найпоширеніший у світовій практиці магнітно-сепараційний метод збагачення дозволяє одержувати концентрати з масовою часткою заліза не більше 61,0–64,0 %. На світовому ринку ж користується попитом сировина з часткою заліза не менше 69 %. Такий вміст заліза можна одержати за допомогою флотаційного методу збагачення, в результаті якого відбувається відокремлення кварцу та силікатів з одночасним виділенням основного продукту — заліза.

Флотаційне збагачення залізорудної сировини нині використовується лише в країнах да-

лекого зарубіжжя. На деяких гірничо-збагачувальних підприємствах України також впроваджуються ефективні іноземні флотаційні технології.

Незважаючи на те, що однією з головних вимог до флотаційних режимів є мінімальна токсичність застосовуваних флотореагентів, зазвичай у «Паспорті безпеки хімічної речовини» іноземні виробники не наводять дані щодо токсикологічних властивостей реагенту. Це зумовлює нагальну необхідність визначення токсикологічних властивостей флотореагентів.

На першому етапі надзвичайно важливо визначити, наскільки повно надано виробником у «Паспорті безпеки хімічної речовини» дані про токсикологічні й екологічні властивості речовини, а також вимоги щодо охорони праці та безпеки працюючого персоналу. У тому разі, якщо у паспорті відсутні відомості про гранично допустимі концентрації у різних складових виробничого та навколишнього середовища, застосування такої речовини вважається недопустимим.

Напівпромислові гігієнічні випробування технологій із застосуванням шкідливих хімічних речовин повинні проводитися обов'язково. Їх належить



здійснювати на адекватних технологічних моделях, зменшених у сотні чи тисячі разів. Головною метою напівпромислових випробувань, із гігієнічної точки зору, є встановлення реальних концентрацій хімічних речовин у виробничому та навколишньому середовищах, а також технологічних процесів, під час яких виникають їх надмірні кількості.

Таким чином, головними етапами гігієнічної оцінки впроваджуваних технологій із застосуванням шкідливих хімічних речовин є:

- експертиза паспорта безпеки хімічної речовини виробника;

- напівпромислові випробування на адекватних технологічних моделях;

- токсиколого-гігієнічне регламентування хімічної речовини;

- передача матеріалів токсиколого-гігієнічної оцінки проектним організаціям для розробки проекту оцінки впливу на навколишнє середовище;

- моніторинг за дотриманням гігієнічних вимог при промислових випробуваннях технології.

Що ж стосується флотаційних реагентів, які найчастіше застосовуються за кордоном при збагаченні залізородної сировини, то варто зазначити таке. Ці флотореагенти є аміносполуками жирного ряду, технологічна ефективність яких зростає з подовженням вуглеводного ланцюга. Проте подовження вуглеводного ланцюга призводить до збільшення молекулярної ваги і відповідно зростання токсичності флотореагентів. Тому при їх виборі необхідно враховувати не тільки технологічну ефективність застосування, а й небезпечність для життя працюючих. Такий вибір доцільно зробити саме на етапі напівпромислових випробувань, а роль гігієніста при цьому має стати вирішальною.

Першим в Україні розпочав впровадження флотаційної технології Полтавський ГЗК (Ком-

сомольськ-на-Дніпрі). Майже через рік до нього приєднався Індулецький ГЗК (Кривий Ріг), на стадії розробки знаходиться проект для Криворізького ГЗК окислених руд (КГЗКОР, Долинське). Технологія флотаційно-магнітного збагачення для останнього розроблена НДПІ «Механобрчормет», яка дозволяє отримувати із руди з вмістом заліза 29–34 % концентрат з масовою часткою заліза не менше 64 %.

У зв'язку з цим Українським НДІ промислової медицини проведено комплексні токсиколого-гігієнічні дослідження впровадження нової для України технології збагачення залізородного концентрату до світових стандартів, які передбачали усі вищезазначені етапи. При напівпромисловому випробуванні гігієнічні дослідження проводилися на базі НДПІ «Механобрчормет», токсикометричні дослідження з гігієнічного регламентування шведського флотореагенту «Лілафлот Д 817 М» у повітрі робочої зони, у воді водоймищ і атмосферному повітрі населених місць — на базі Українського НДІ промислової медицини і випробування одержаних гігієнічних нормативів — на Полтавському ГЗК.

Флотаційний реагент «Лілафлот Д 817 М» виробляє шведська фірма «AKZO NOBEL SURFACE CHEMISTRY AB». Він має такий хімічний склад:

- 1) 1,3-діамінопропан, N-(3-тридецилокси) пропіл-, розгалужений  $C_{19}H_{42}N_2O$  — 60% ваг.; М. в. = 315;

- 2) 1,3-діамінопропан, N-(3-тридецилокси) пропіл-, розгалужений та лінійний, діацетат  $[C_{19}H_{44}N_2O](C_2H_3O_2^-)_2$  — 35 % ваг.; М. в. = 434;

- 3) спирти,  $C_{11}$ - $C_{14}$ , розгалужені — 2 % ваг.; М. в. = 172–214.

Флотореагент «Лілафлот Д 817 М» — це масляниста рідина світло-жовтого кольору з аміачним запахом. Температура плавлення 5 °С; температура кипіння — 100 °С при  $1,01 \cdot 10^5$  Па

(760 мм рт. ст.); рН — 8,2; щільність 910 кг/м<sup>3</sup> (при 20 °С); не розчиняється у воді, необмежено розчиняється в органічних сполуках (спиртах, вуглеводнях і жирах). Агрегатний стан присутності у повітрі — аерозоль. Стійкість при зберіганні: довго зберігається при температурі до 40 °С, а також за відсутності контакту з кислотами не розкладається.

У табл. 1 подаються параметри основних токсикометричних показників флотореагенту «Лілафлот Д 817 М», які свідчать про те, що ця речовина чинить надзвичайно сильну подразнювальну дію на шкіру і різко виражений подразнювальний вплив на слизову оболонку очей. Незважаючи на те, що, крім цього, флотореагент має сенсibiliзуючі властивості, згідно з чинними нормативними документами, подразнення такого ступеня є лімітуючим показником при обґрунтуванні гранично допустимих концентрацій (ГДК). Отже, ГДК у повітрі робочої зони, воді водоймищ і атмосферному повітрі населених місць, які визначені за результатами даних досліджень, супроводжуються позначкою, яка вказує на спеціальний захист шкіри та очей.

Як видно з токсикометричних показників цього флотореагенту, інгаляційний шлях проникнення до організму має бути більш небезпечний, ніж пероральний, тобто усі лімітуючі інгаляційні показники належать до першого класу небезпеки, а пероральні — до другого. Визначено, що флотореагент виявляє сенсibiliзуючі властивості за показниками РСАЛ і РСЛЛ. Але поріг хронічного впливу визначався за подразнювальним ефектом, бо параметри порога сенсibiliзуючої дії значно перевищують попередній. Досліджувалися також органолептичні та загальносанітарні властивості, але в табл. 1 їх не наведено, бо лімітуючими були визначені санітарно-токсикологічні.



Токсикометричні показники флотореагенту «Лілафлот Д 817 М»

Показники	Параметри токсикометрії	Клас небезпеки або висновки
Інгаляційний вплив на білих щурів-самців		
LC <sub>50</sub>	49,8±9,2 мг/м <sup>3</sup>	1
Lim <sub>ac</sub>	0,54 мг/м <sup>3</sup>	
Lim <sub>ir</sub>	0,22 мг/м <sup>3</sup>	
Z <sub>ac</sub>	92,2	4
Z <sub>ir</sub>	2,45	+
Введення у шлунок білим щурам-самцям		
LD <sub>50</sub>	354,9±23,9 мг/кг	3
білим щурам-самкам		
LD <sub>50</sub>	136,5±29,3 мг/кг	2
білим мишам		
LD <sub>50</sub>	143,8±49,2 мг/кг	2
K <sub>с.ч.</sub>	2,6	
K <sub>в.ч.</sub>	1,7	
Подразнювальна дія на шкіру морських свинок (сумарний бал подразнення)	8	5 клас — надзвичайно сильна дія
Подразнювальна дія на слизову оболонку очей кролів (сумарний бал подразнення)	10	Різко виразна дія
Сенсibiliзуюча дія з нашкірних аплікацій	Не визначено	—
РСАЛ, у. о.	2,4	Алерген
РСЛЛ, %	37,8	Алерген
Кумуляція		
Індекс кумуляції за Б. М. Штабським	0,4	Надкумуляція
Коефіцієнт кумуляції за Ю. С. Каганом	0,39	Надкумуляція
Параметри хронічної дії для повітря робочої зони		
Lim <sub>chr<sup>ir</sup></sub> , мг/м <sup>3</sup>	0,172	4
ГДК <sub>р.з.</sub> , мг/м <sup>3</sup>	0,06	1
Параметри хронічної дії для води водоймищ		
ГДК <sub>в.в.</sub> , мг/дм <sup>3</sup>	0,05	2
Параметри хронічної дії для атмосферного повітря населених місць		
Lim <sub>chr<sup>int</sup></sub> , мг/м <sup>3</sup>	0,026	2
K <sub>з</sub>	5,68	—
ГДК <sub>с.д.</sub> , мг/м <sup>3</sup>	0,0046	1
ГДК <sub>м.р.</sub> , мг/м <sup>3</sup>	0,012	1

Після встановлення гігієнічних нормативів нами було проведено їх випробування на дослідно-промисловій фабриці ВАТ НДПІ «Механобрчормет», де технологічний процес флотації відтворювався аналогічно тому, що впроваджується, але у тисячу разів меншою потужністю.

Результати досліджень показали (табл. 2), що усі технологічні процеси напівпромислової флотації супроводжуються за-

Таблиця 2  
Середні концентрації аерозолю «Лілафлот Д 817 М» у повітрі робочої зони та кратність їх перевищення ГДК<sub>р.з.</sub> під час напівпромислових випробувань

Точки взяття повітря	Середня концентрація аерозолю, мг/м <sup>3</sup>	Кратність перевищення ГДК <sub>р.з.</sub>
Дозування флотореагенту	3,11±0,20	44,4
Карман 1 флотомашини	2,42±0,21	34,6
Карман 6 флотомашини	2,22±0,20	31,7
Конус згущувача	2,02±0,18	28,8
Вакуум-фільтр	1,97±0,14	28,1



**Кратність середніх концентрацій  
аерозолю флотореагенту у повітрі робочої зони до ГДК<sub>р.з.</sub>  
під час промислових випробувань**

Технологічні процеси	Кратність до ГДК <sub>р.з.</sub> у різні періоди року		
	холодний	перехідний	теплий
Склад реагенту	0,43	0,73	0,93
Дозування флотореагенту	0,90	0,84	0,96
Контактний чан	2,31	3,57	3,74
Основна флотація	1,24	1,34	1,67
Гідроциклон	1,33	1,71	1,68
Магнітна сепарація	0,76	1,03	0,97
Контрольна флотація	1,07	1,26	1,31

брудненням повітря робочої зони флотореагентом до концентрацій, які перевищують ГДК у 28–44 рази, що зумовлене відсутністю вкриття й аспірації на усіх етапах технологічного процесу. При доробці технологічної документації нами були надані відповідні пропозиції щодо запобігання аналогічній ситуації при промисловому процесі.

Ці пропозиції були частково враховані. Результати наших гігієнічних досліджень показали, що при промислових випробуваннях концентрації флотореагенту у повітрі робочих зон знизилися майже у 12 разів (табл. 3). Найбільші перевищення — до 3,74 ГДК<sub>р.з.</sub> — визначаються в процесі змішування флотореагенту з флотаційною водою, а також при флотації.

Рівні забруднення повітря робочої зони безпосередньо залежать від температури, тобто з підвищенням температури і концентратної пульпи, і повітря підвищується в'язкість флотаційної рідини і відповідно її леткість.

Таким чином, комплекс токсиколого-гігієнічних і санітарно-технічних заходів на напівпромислових етапах впровадження нової гірничо-металургійної технології дозволяє оптимізувати умови праці до санітарних норм.

УДК 577.21:575.17

Н. Е. Кожухова, О. О. Захарова, Ю. М. Сиволап

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ІДЕНТИФІКАЦІЯ МІКОТОКСИГЕННИХ ФУЗАРІЇВ

Південний біотехнологічний центр в рослинництві, Одеса

Споживання людиною харчових продуктів рослинного походження часто може призводити до захворювань. Зерно хлібних злаків, рослинна сировина, продукти, корм є сприятливим субстратом для розвитку численних видів грибів, у тому числі роду *Fusarium*, які за певних умов можуть стати причиною мікозів і мікотоксикозів. Багато видів *Fusarium*, що уражують зернові культури, продукують фузаріотоксини, які мають нефротоксичні, імуносупресивні та канцерогенні властивості (аліментарно-токсична алейкія, уривська (Кашина — Бека) хвороба, отруєння «п'яним хлібом» та ін.) [1].

Складність проблеми захисту людини від мікотоксикозів посилюється тим, що продукти рослинного походження (зерно і зернопродукти), які містять мікотоксигенні фузарії, не втрачають токсичності протягом багатьох років. Хімічні та біологічні методи виділення і визначення мікотоксинів вельми складні, трудомісткі, не відповідають вимогам масового аналізу [2]. З 1990-х років для виявлення, ідентифікації та оцінки грибів почали використовувати метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [3].

Вищесказане дозволяє вважати пріоритетним: розвиток досліджень у галузі сільськогос-

подарської та медичної мікології, впровадження широко-масштабних заходів щодо захисту рослин від токсичних грибів і селекції стійких генотипів сільськогосподарських культур, проведення ретельного мікологічного і мікотоксикологічного контролю за сільськогосподарською та харчовою продукцією з використанням сучасних технологій.

Повсюдна поширеність грибів роду *Fusarium*, наявність у них патогенних і токсиноутворюючих ознак і пов'язана з цим можливість розвитку грибів, нагромадження мікотоксинів не тільки в період вегетації рослин, а і під час зберігання ви-





значають актуальність розробки ДНК-технології детекції фузаріїв у зерні та харчових виробках рослинного походження, що є **метою** нашого дослідження.

### Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження були зразки різновидів кукурудзи, кукурудзяних харчових виробів і культур грибів роду *Fusarium* (таблиця). Виділення тотальної ДНК з зерен кукурудзи, кукурудзяних харчових виробів і міцелію грибів проводили згідно з методикою, наведеною у роботі [4]. ПЛР-ампліфікацію родота геноспецифічних фрагментів виконували на ампліфікаторі MIR-D30 ("Sanyo", Японія). Склад реакційної суміші та умови електрофорезу описані у попередніх дослідженнях [5]. Дизайн STS-праймерів і температури відпапу наведено у [6; 7].

### Результати дослідження та їх обговорення

Для розробки ДНК-технології детекції фузаріїв у об'єктах рослинного походження попередньо опрацювали етапи ПЛР-аналізу на модельних об'єктах — колекційних штаммах шести видів роду *Fusarium*. У результаті оптимізованої методики ПЛР-аналізу отримано специфічні фрагменти ампліфікації певної довжини, а саме: 431 п. н. — фрагмент при використанні родоспецифічних пар праймерів і 544 п. н. — фрагмент для скринінгу гена *tri5*, що кодує триходієнсінтазу, яка каталізує перший крок біосинтезу трихотеценів.

Результати, отримані на модельних зразках, дозволили використати оптимізовану методику для тестування зерна кукурудзи і продуктів його пере-

робки. Досліджували тотальну ДНК, виділену з розмелених зерен анонімних качанів зубоподібної, крем'янистої, цукрової кукурудзи, з використанням ПЛР з родоспецифічними праймерами *ItsF/R* (рис. 1). Позитивний результат у вигляді наявності фрагментів з молекулярною вагою 431 п. н. виявлено у візуально інфікованих зернах зубоподібної, крем'янистої, цукрової кукурудзи. При тестуванні ДНК із зерен без візуальних симптомів ураження не спостерігалося продуктів ампліфікації ДНК патогену в зразках зубоподібної та крем'янистої кукурудзи, але у зразку ДНК із зерна візуально не ураженої цукрової кукурудзи показано наявність прихованої інфекції.

ПЛР-аналіз ДНК, виділеної з кукурудзяної крупи торговельної марки А (наважки вихідного матеріалу для виділення ДНК

Таблиця

#### Дослідний матеріал

Тип матеріалу	Дослідні зразки
Зерна качанів різновидів кукурудзи	Зубоподібна, крем'яниста, цукрова
Кукурудзяні харчові вироби	Кукурудзяна крупа, пластівці, консервована кукурудза різних українських виробників (торговельні марки А, Б, В)
Культури грибів роду <i>Fusarium</i>	<i>F. macroceras</i> , <i>F. oxysporum</i> , два штами <i>F. graminearum</i> , два штами <i>F. gibbosum</i> , два штами <i>F. sporotrichiella</i> , два штами <i>F. moniliforme</i>

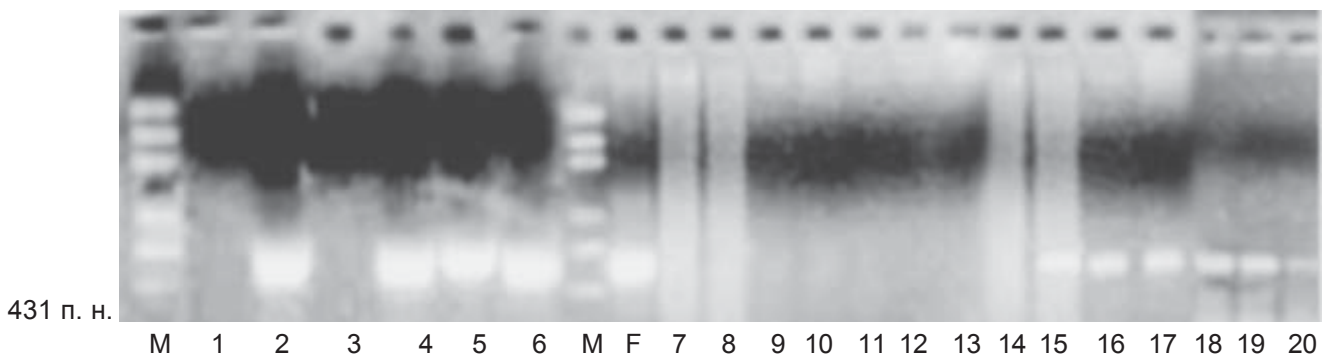


Рис. 1. Електрофорез продуктів ампліфікації тотальної ДНК із зерен качанів зубоподібної (1, 2), крем'янистої (3, 4) та цукрової (5, 6) кукурудзи (без візуальних симптомів інфекції та інфікованих відповідно) і кукурудзяних харчових виробів із родоспецифічними праймерами *ItsF/R*: F — ДНК *F. moniliforme* (позитивний контроль); ДНК із наважок крупи, мг: 7 — 50; 8 — 100; 9 — 150; 10 — 200; 11 — 250; 12 — 300; 13 — 350; ДНК із наважок пластівців, мг: 14 — 50; 15 — 100; 16 — 150; 17 — 200; ДНК із наважок консервованої кукурудзи, мг: 18 — 100; 19 — 150; 20 — 200; M — маркер молекулярної ваги rGEM



масою 50, 100, 150, 200, 250, 300 та 350 мг), пластівців торговельної марки Б (100, 150, 200 мг) і консервованої кукурудзи торговельної марки В (100, 150, 200 мг), з використанням родоспецифічних праймерів показав відсутність фрагментів родоспецифічної ампліфікації у наважках крупи торговельної марки А, що свідчить про неураженість фузаріями даної продукції. Продукт ампліфікації розміром 431 п. н. виявлено у дослідних зразках торговельної марки Б, виділених із 100, 150, 200 мг наважок, тобто ця продукція уражена грибами роду *Fusarium*.

Виявлено, що при збільшенні маси наважки інтенсивність продуктів ПЛР зменшується. Це підтверджує недоцільність використання більшої кількості вихідного матеріалу. З другого боку, зменшена кількість вихідного матеріалу може стати причиною хибнонегативного результату. Так, відсутність ампліфікації у зразку ДНК із наважки 50 мг пластівців торговельної марки Б може зумовлюватися недостатньою кількістю грибної ДНК для здійснення відпалу праймерів. Вищенаведене дозволяє констатувати, що маса оптимальної наважки вихідного матеріалу становить 100 мг. Тестування консервованої кукурудзи торговельної марки В також дозволило виявити наявність інфекції, що продемонст-

рувало можливість контролю якості консервованої продукції методом ДНК-типування.

Другим напрямком виявлення фузаріозного ураження є детекція потенційних токсинопродуктів у рослинних і харчових джерелах. Оптимізація умов ПЛР шляхом добору складу реакційного буфера, концентрації та температури відпалу специфічних праймерів до консервативного регіону *tri5*-гена, що є представником кластеру генів синтезу трихотеценів, дозволило апробувати адекватність їх роботи на вибірці з десяти зразків грибів роду *Fusarium* (рис. 2). За даними фітопатологічного аналізу, штами *F. macroceras* 29, *F. graminearum* ав, *F. gibbosum* 38/в виявили патогенні властивості при контакті з рослиною. За допомогою ПЛР-аналізу отримано продукти ампліфікації завдовжки 544 п. н. саме у даних зразках грибної ДНК, що свідчить про наявність консервативних ділянок *tri5*-гена, тобто дані штами є потенційними токсинопродуктами.

Розроблена двофазна система виявлення фузаріїв, а саме детекція на рівні роду *Fusarium* безпосередньо і генів токсинотворення у геномах даного роду грибів дозволяє проводити експрес-контроль якості рослинної та харчової продукції на наявність інфекції та потенційну токсичність.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Булай В. И. Фузарии. — К.: Науч. мысль, 1977. — 442 с.
2. Knoll S., Vogel R., Niessen L. Identification of *Fusarium graminearum* in cereal samples by DNA Detection Test Strips™ // Lett. Appl. Microbiol. — 2002. — Vol. 34, N 2. — P. 144-148.
3. Молекулярно-генетичний аналіз популяцій *Fusarium spp.* південного регіону України / О. Дерев'янка, Н. Кожухова, О. Бабаянц, Ю. Сиволап // Вісник ОНУ ім. І. І. Мечникова. — 2004. — Т. 9, вип. 5, № 1. — С. 105-112.
4. Simple and efficient protocol for isolation high molecular weight DNA from filamentous fungi, fruit bodies, infected plant tissues / E. Moller, G. Bahnweng, H. Sandermann, H. Geiger // Food Mycol. — 1998. — Vol. 1. — P. 6115-6116.
5. ПЛР-аналіз внутрішньовидового поліморфізму *Fusarium oxysporum* v. *orthoceras* / О. О. Дерев'янка, А. П. Луцки, О. В. Бабаянц та ін. // Вісн. укр. товариства генетиків і селекціонерів. — 2006. — Т. 4, № 1. — С. 12-20.
6. Multiplex polymerase chain reaction assay for the differential detection of trichothecene- and fumonisin-producing species of *Fusarium* in cornmeal / B. H. Bluhm, J. E. Flaherty, M. A. Cousin, C. P. Woloshuk // J. Food Prot. — 2002. — Vol. 65, N 12. — P. 1955-1961.
7. Development and use of a reverse transcription-PCR assay to study expression of *Tri5* by *Fusarium* species in vitro and in planta / F. Doohan, G. Weston, H. Rezanoor et al. // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — N 65. — P. 3850-3854.

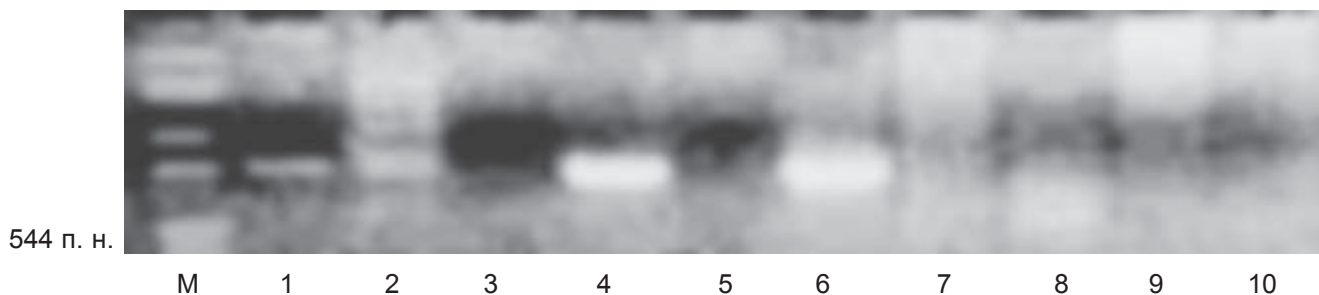


Рис. 2. ПЛР-детекція консервативних ділянок *tri5*-гена у зразках грибної ДНК: 1 — *F. macroceras* 29; 2 — *F. oxysporum* 74; 3 — *F. graminearum* 56a; 4 — *F. graminearum* ав; 5 — *F. gibbosum* 40; 6 — *F. gibbosum* 38/в; 7 — *F. sporotrichiella* 715в; 8 — *F. sporotrichiella* 714в; 9 — *F. moniliforme* 9.9; 10 — *F. moniliforme* 4.3; М — маркер молекулярної ваги pGEM



УДК 618.16-006.03

С. Г. Бугайцов, О. І. Марченко, А. І. Рибін, О. В. Михайленко

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РЕЦИДИВНОЇ ДЕСМОПЛАСТИЧНОЇ ФІБРОМИ ВУЛЬВИ У ПАЦІЄНТКИ 27 РОКІВ

Одеський державний медичний університет,  
Одеський обласний онкологічний диспансер

Десмопластичні фіброми (ДФ), або агресивний фіброматоз, м'язово-апоневротичний фіброматоз, — це мезенхімальні пухлини м'яких тканин, що не мають морфологічних ознак злоякісності та не здатні до метастазування. Проте ДФ вирізняються місцево-деструкуючим інвазивним ростом (іноді за темпами росту переважає саркома), а також дуже високою частотою рецидивів. При вичікувальній тактиці або неправильному лікуванні такі пухлини, розростаючись до величезних розмірів, захоплюють суміжні зони і призводять до тяжкої інвалідизації внаслідок тривалого росту пухлини або багаторазових, зростаючих за обсягом оперативних втручань [1; 2; 4; 6; 9].

Вкрай рідка частота зустрічальності ДФ — лише 2–4 випадки на 1 млн осіб на рік — значно утруднює вивчення даної патології та систематизацію накопиченого досвіду. Так, серед вивчених нами вітчизняних та іноземних публікацій за останні 10 років більше третини наукових статей присвячено опису тільки одного клінічного випадку, тимчасом як у найбільш ґрунтовних роботах наводяться дані про 28, 72 і 103 пацієнти за період спостереження від 15 до 26 років [3; 4; 6; 8].

Вперше в літературі згадування про даний вид пухлин з'яви-

лося у 1832 р., коли J. McFarlane описав пухлини передньої черевної стінки, що виникають у вагітних жінок. У 1839 р. J. Muller дав їм назву «десмоїди» через зовнішню схожість із сухожиллями (від грец. «desmos» — зв'язка). Пізніше в літературі були описані схожі за будовою пухлини інших локалізацій, що виникали переважно у молодих жінок (80–90 % випадків), значно рідше — у чоловіків і дуже рідко — у дітей. З того часу й існує розподіл ДФ на справжні та екстраабдомінальні [5–7; 9].

Етіологія ДФ нині залишається незрозумілою. Як причини розвитку цих пухлин розглядаються генетичні порушення, ендокринні фактори, а також попередня травма. Протягом багатьох років єдиним методом лікування ДФ залишалося оперативне втручання, але, незважаючи на удосконалення оперативної техніки, частота рецидивів патології, за даними різних авторів, сягає від 24 до 90 %, у зв'язку з чим ДФ іноді називають «фатально рецидивними пухлинами». На думку більшості дослідників, причинами невдач хірургічного лікування ДФ, особливо при екстраабдомінальній локалізації, є особливості їх апоозиційного росту з відсутністю капсули і наявністю виростів — спікул, що у вигляді тонких ниток можуть розповсю-

джуватися на багато сантиметрів від основного масиву пухлини. Не менш значущою є і сучасна концепція виникнення ДФ як системного ураження сполучної тканини [3; 6].

Тактика супроводу хворих на ДФ надзвичайно різноманітна: від оперативного втручання до використання хіміопроменевої терапії. Остання, за даними деяких авторів, дозволяєвилікувати чималу кількість хворих, але, враховуючи ступінь побічного впливу даного виду лікування на організми, особливо в дитячому і дітородному віці, призначення цього виду лікування досить обмежене. За останні роки з'явилися численні дані, що свідчать про високу ефективність поєднання традиційного хірургічного втручання з подальшим застосуванням гормональних препаратів (антиестрогенів) й імуномодуючої терапії. Так, за даними Московського науково-дослідного онкологічного інституту ім. П. О. Герцена, додавання гормонотерапії («Тамоксифен» у дозуванні 40 мг на добу) до традиційного лікування ДФ дозволяло знизити частоту рецидивів захворювання до 7,2 % за термін спостереження від 1 до 13 років [3; 4; 6; 7].

У даній статті ми наводимо клінічний випадок діагностики та лікування рецидивної дес-



мопластичної фіброми вульви, яка рідко трапляється, у пацієнтки 27 років.

Пацієнтка С., 27 років, надійшла в онкогінекологічне відділення Одеського обласного онкологічного диспансеру у січні 2007 р. зі скаргами на дискомфорт, періодичні болі, відчуття стороннього тіла на ділянці лівої великої статевої губи, що з'явилися сім років тому. Тоді ж хвора сама виявила пухлиноподібне утворення на лівій великій статевій губі, яке протягом зазначеного періоду збільшилося в розмірах. З анамнезу хвороби відомо, що у 1999 р. (у віці 19 років) пацієнтці видалили пухлину лівої великої статевої губи. Післяопераційний гістологічний висновок: десмопластична фіброма. Додаткового лікування у післяопераційному періоді призначено не було. Вже через рік після оперативного втручання пацієнтка виявила пухлину розміром «із квасоллю» на тому самому місці.

Докладне вивчення анамнезу життя пацієнтки підтвердило факт травматизації (падіння на трубу) промежини у віці 10 років, з приводу якого за медичною допомогою вона не зверталася. Інших особливостей анамнезу хвороби і життя виявлено не було. Під час огляду у пацієнтки на верхній половині лівої великої статевої губи пальпувалося щільної кон-

систенції пухлиноподібне утворення розмірами  $7 \times 6 \times 6$  см, обмежено рухливе, що своєю основою прилягало до лобкової кістки. При ультразвуковому дослідженні та комп'ютерній томографії пухлини ознак інвазії в навколишні тканини виявлено не було. На підставі клініко-анамнестичних даних, а також результатів лабораторного й інструментального обстеження хворій встановлено клінічний діагноз: рецидивна десмопластична фіброма вульви. Отже, з огляду на молодий вік пацієнтки та відсутність пологів у анамнезі, методом вибору було оперативне втручання з метою видалення пухлини у межах здорових тканин. Пацієнтку було обстежено у повному обсязі, проконсультовано терапевтом, анестезіологом. В онкогінекологічному відділенні Одеського обласного онкологічного диспансеру під внутрішньовенним наркозом хворій виконано видалення пухлини вульви з пластиком лівої великої статевої губи. Вилучена пухлина мала багряно-синюшний колір і розміри  $6 \times 5 \times 5$  см (рис. 1), з вираженим ростом судин, без капсули (рис. 2). Післяопераційний період пройшов без ускладнень. Загоєння післяопераційного шва — первинним натягом. На третю післяопераційну добу хвора була виписана з відділення. Результат післяопе-

раційного гістологічного дослідження: з урахуванням перегляду попереднього матеріалу слід гадати про рецидив ДФ.

Враховуючи наявні дані про часті рецидиви подібного роду пухлин після виконуваних оперативних втручань, а також позитивні результати використання гормонотерапії та імуномодулюючої терапії у післяопераційному періоді у хворих на ДФ, пацієнтці була призначена післяопераційна імуномодулююча терапія: «Бластомуніл» — по 0,0006 г внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 5 тиж, а також свічки «Віферон» — по 1 свічці (3 млн МО) у піхву на ніч протягом 10 днів. У подальшому хворій призначено гормонотерапію препаратом групи антиестрогенів («Тамоксифен» — по 1 таблетці (20 мг) двічі на добу протягом 5 міс). Упродовж 6 міс безперервного моніторингу стану пацієнтки ознак рецидиву пухлини не виявлено. Жінка продовжує перебувати під наглядом в ООД.

Отже, наведений клінічний випадок показує, що, незважаючи на відносну рідкість зустрічальності ДФ серед хворих, лікарям-клініцистам не слід забувати про можливість виявлення даного виду пухлин. Варто зазначити, що використання лише хірургічного лікування хворих на ДФ без подальшої гормональної корекції та застосу-

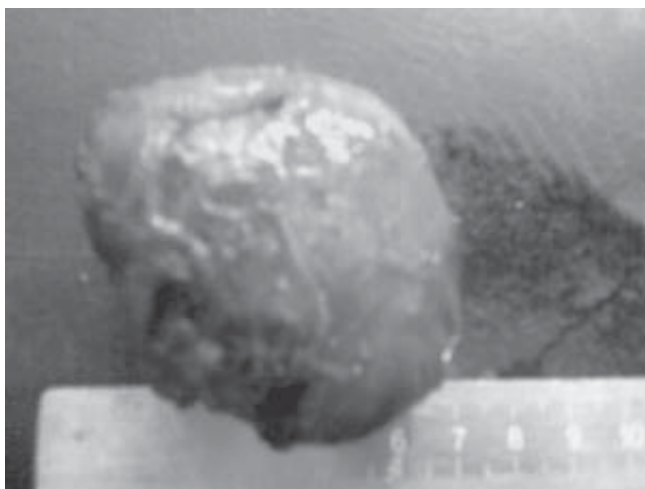


Рис. 1. Десмопластична фіброма вульви у пацієнтки 27 років (видалений препарат)

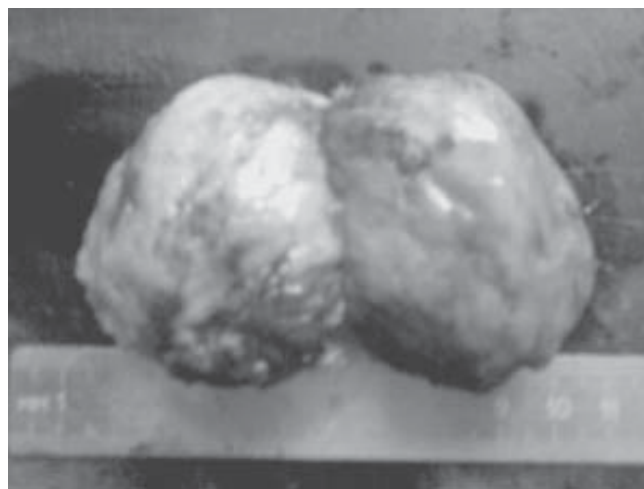


Рис. 2. Десмопластична фіброма вульви у пацієнтки 27 років (видалений препарат на розрізі)

вання імуномодуючої терапії призводить до збільшення імовірності рецидиву даного захворювання і, отже, до зниження ефективності проведеного лікування, що, у свою чергу, призводить до негативних соціального і психологічного наслідків.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. — 542 с.
2. Запорожан В. М., Цегельський М. Р. Гінекологічна патологія: Атлас:

Навч. посібник. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.

3. Кузнецова М. А. Роль лучевой терапии в лечении десмоидных фибром мягких тканей: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.

4. Морозова С. В. Разработка консервативных методов лечения десмоидных фибром: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.

5. Вишневская Е. Е. Предопухольные заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. — Мн.: Высш. шк., 2002. — 416 с.

6. Гормонотерапия в лечении десмоидных фибром / В. И. Чиссов, С. Л.

Дарьялова, А. В. Бойко и др. // Рос. онколог. журнал. — 2006. — № 1. — С. 4-9.

7. Ergeneli M. N., Demirham B., Duran E. H. A case of aggressive fibromatosis in 25<sup>th</sup>-year women // J. Reprod. Medicine. — 1999. — Vol. 44, N 8. — P. 748-750.

8. Management of desmoids in various ages / A. Hansmann, C. Adolph, T. Vogel et al. // Cancer. — 2004. — Vol. 100. — P. 612-620.

9. Tactics of the aggressive fibromatosis treatment / J. Janins, M. Patriki, L. Vini et al. // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14. — P. 181-190.

УДК 616-007.274-089:612-092.9

В. Є. Вансович

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ СПАЙКОВОЇ ХВОРОБИ ОЧЕРЕВИНИ

Одеський державний медичний університет

Одним із найефективніших методів профілактики рецидивів спайкової хвороби вважаються малоінвазивні оперативні втручання, які мінімізують ушкодження очеревини, що є провідним патогенетичним фактором розвитку спайкової хвороби [1–3]. Але останнім часом трапляються повідомлення, в яких наголошується, що лапароскопічна адгезіотомія не є фактором запобігання рецидиву утворення спайок [4]. Вочевидь, у розвитку та рецидивуванні спайкоутворення і при використанні малоінвазивних методик операції провідну роль відіграють особливості перебігу метаболічних процесів у очеревині, загальний стан організму.

Окрім малоінвазивних втручань, широко застосовуються засоби профілактики спайкової хвороби, спрямовані на зниження запальної реакції в зоні операції, відмежування ушкоджених серозних поверхонь тощо

[5]. Але жоден із цих методів не дозволяє остаточно розв'язати проблему профілактики спайкової хвороби [1]. Можливо, недостатня їх ефективність зумовлена тим, що кожен з них впливає на окремі ланки патогенетичних механізмів розвитку надмірного спайкоутворення у черевній порожнині і не спрямований на поліпшення стану неспецифічної резистентності організму, і не комбінується з корекцією стану неспецифічної резистентності організму перед оперативним втручанням і після нього.

Слід враховувати й те, що, напевне, спайкову хворобу можна зарахувати до мультифакторіальних захворювань [6], тому засередитися при її профілактиці на одній із ланок патогенезу неможливо. До того ж не можна передбачити в кожному окремому випадку, який з механізмів виникнення надмірного спайкоутворення відіграватиме провідну роль. Виходячи

з цього, актуальним є пошук методів профілактики спайкової хвороби, спрямованих одночасно на корекцію кількох ланок патогенезу. На нашу думку, перспективною може бути комбінація малоінвазивних оперативних втручань із заходами, які сприятимуть підвищенню неспецифічної резистентності організму.

**Метою** нашої роботи було підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивування спайкової хвороби методом розробки засобів, спрямованих на мінімізацію ушкодження очеревини при лапаротомії та корекцію стану неспецифічної резистентності організму.

#### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 40 пацієнтів (чоловіків і жінок) віком від 40 до 55 років з гострою кишковою непрохідністю спайкової етіології. Усі па-



цієнти мали в анамнезі оперативні втручання з приводу гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини. У відповідності до мети та завдань дослідження хворі були розподілені на дві групи.

Хворим першої групи (23 особи) призначене консервативне лікування, що включає інфузійну терапію, спазмолітики, анальгетики, дренажування шлунка, сифонну клізму. Через 5–6 діб, на фоні стабілізації стану хворого, виконано лапароскопію, а після візуальної ревізії органів черевної порожнини — лапароскопічний адгезіолізис із використанням мікроножиць і монополярної коагуляції.

Хворим другої групи (17 осіб) консервативне лікування додатково включало терапію препаратом  $\alpha$ -ліпоевої кислоти «Берлітіоном» у дозі 300 ОД на добу внутрішньовенно кожного дня впродовж 5 діб. Через 5–6 діб, на фоні стабілізації стану хворого, виконували лапароскопію і після візуальної ревізії органів черевної порожнини — лапароскопічний адгезіолізис із використанням мікроножиць і монополярної коагуляції. У післяопераційному періоді продовжували терапію «Берлітіоном» із розрахунку 300 ОД на добу щодня внутрішньовенно впродовж 7 діб.

Застосування з профілактичною метою  $\alpha$ -ліпоевої кислоти пов'язане з її антиоксидантними властивостями [7]: зменшується вільнорадикальне ушкодження тканин травмованої очеревини; нормалізується енергетичний обмін, що сприяє процесам регенерації; поліпшується периферичний кровообіг, що важливо, враховуючи значення місцевої ішемії для розвитку і перебігу спайкової хвороби [8]. Вкрай важливі властивості  $\alpha$ -ліпоевої кислоти потенціювати протизапальну дію глюкокортикоїдів [8], а також знижувати рівень ендогенної інтоксикації [9].

Вірогідність відмінностей порівнюваних груп проводили за

допомогою критерію відповідності (хі-квадрат) [10].

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих першої групи консервативні заходи приводили до покращання загального стану. Через 5–6 діб, на фоні стабілізації стану, виконували лапароскопічний адгезіолізис. Після оперативного втручання хворих виписували з клініки на сьому добу. Впродовж року у десяти хворих даної групи діагностовано рецидив спайкової хвороби.

У другій групі, крім стандартної консервативної терапії, у схему лікування вводили препарат  $\alpha$ -ліпоевої кислоти. Після стабілізації стану хворих також виконували лапароскопічний адгезіолізис. Упродовж року у двох хворих даної групи діагностовано рецидив спайкової хвороби.

Вірогідність відмінностей порівнюваних груп визначали за допомогою критерію відповідності (хі-квадрат). Встановлено, що  $\chi^2 = 4,38$ , тобто у групі хворих, яких лікували запропонованим нами способом, статистично вірогідно менше рецидивів спайкової хвороби.

Таким чином, запропонований спосіб лікування спайкової хвороби має переваги — збільшення можливостей впливу на різні ланки патогенетичних механізмів розвитку надмірного спайкоутворення у черевній порожнині. Застосування препаратів, які мають антиоксидантні властивості, здатні впливати на метаболічні процеси в організмі, сприяє підвищенню у перед- та післяопераційному періодах функціональних можливостей систем, що забезпечують неспецифічну резистентність організму. У свою чергу, останнє, разом із малоінвазивним оперативним втручанням, значно ефективніше запобігає розвитку надмірного спайкоутворення у черевній порожнині.

### Висновки

Застосування малоінвазивних оперативних втручань у комбінації з препаратами  $\alpha$ -ліпоевої кислоти зменшує кількість рецидивів спайкової хвороби після лапаротомії з приводу гострої кишкової непрохідності спайкової етіології.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Воробьев А. А., Бебуришвили А. Г. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. — Волгоград: Гос. учреждение «Издатель», 2001. — 240 с.
2. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении болевой формы спаечной болезни / А. Г. Бебуришвили, И. В. Михин, А. А. Воробьев и др. // Вестник хирургии. — 2004. — Т. 163, № 2. — С. 38-40.
3. Диагностика и лечение острой спаечной кишечной непроходимости / А. Г. Кригер, И. Л. Андрейцев, В. А. Горский и др. // Хирургия. — 2001. — № 7. — С. 25-29.
4. Дикий О. Г. Роль лапароскопии в диагностике та лікуванні спайкової хвороби органів черевної порожнини // Хірургія України. — 2004. — № 3. — С. 18-20.
5. Профілактика злукового процесу органів черевної порожнини / Т. В. Семенова, І. С. Бомбушкар, Є. Ю. Мірошниченко та ін. // Шпит. хірургія. — 2000. — № 1. — С. 130-133.
6. Вансович В. Є. Значення спайкової схильності у виникненні спайкової хвороби очеревини // Вісник проблем біології та медицини. — 2005. — № 4. — С. 18-21.
7. Лукьянчук В. Д., Немятых О. Д. Современный взгляд на фармакологию  $\alpha$ -липоевой кислоты (Берлитиона) // Журнал практ. лікаря. — 2003. — № 3. — С. 61-65.
8. Покидько М. І., Феджага І. П. Клінічні та експериментальні основи прогнозування спайкової хвороби очеревини // Шпит. хірургія. — 2001. — № 3. — С. 84-86.
9. Ефективність застосування берлітіону в онкологічних хворих / Ю. В. Угляр, М. С. Гнатюк, Ш. Р. Бабанли, М. М. Кочан // Там же. — 2004. — № 1. — С. 65-67.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с.



О. К. Колоскова, Л. А. Іванова, Аль Абуд Мазен Хейро

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСУ В ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

### Вступ

Актуальність своєчасної діагностики сепсису у дітей, особливо в грудному віці, не викликає сумнівів [1]. Проте жоден із стандартних параклінічних методів обстеження хворих грудного віку, які надходять до стаціонару з приводу генералізованих інфекційно-запальних захворювань, не має достатньої чутливості та специфічності [2]. Тому в останні роки увагу дослідників привертають дослідження з даною метою вмісту у крові цих хворих білків гострої фази, перш за все, С-реактивного білка [3]. Ці дослідження отримали новий імпульс із позицій сучасних даних про запальну відповідь при бактеріальних інфекціях [4; 5].

Водночас, до кінця вирішеним питанням своєчасної клініко-лабораторної діагностики генералізованих гнійно-септичних захворювань у дітей грудного віку вважати не можна.

**Мета** дослідження — для покращання діагностики, лікування та прогнозу генералізованих гнійно-септичних захворювань у дітей вивчити діагностичну цінність клінічних та параклінічних показників у пацієнтів грудного віку.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 48 пацієнтів грудного віку, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні для дітей 1-го року життя. Із них 19 дітей лікувалися з приводу генералізованих інфекційно-запальних захворювань, діагностованих на підставі комплексного клініко-параклінічного обстежен-

ня, що включало, крім загальноприйнятих методів, імунологічні тести I–II рівнів, визначення вмісту білків гострої фази запалення. Групу порівняння утворили 29 малюків, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу різноманітної соматичної патології (анемія, гіпотрофія, рахіт тощо), в яких на підставі комплексного клініко-параклінічного обстеження інфекційно-запальну патологію було виключено. За статтю, віком і тривалістю захворювання групи порівняння були порівнюваними.

Крім загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних статистичних методів дослідження, нами використано клініко-епідеміологічний метод аналізу.

### Результати дослідження та їх обговорення

В результаті комплексного клініко-параклінічного обстеження дітей сформованих клінічних груп нами не виявлено вірогідних відмінностей за такими показниками, як соціальний статус батьків, сімейна спадкова схильність до алергії та інфекційних захворювань, конституційна непереносимість і підвищена чутливість до їжі й медикаментів, частота передуючих даному захворюванню епізодів інфекційно-запальної патології. Все це давало підставу вважати, що за основними клінічними параметрами, що могли б вплинути на результати досліджень, діти вказаних клінічних груп порівнювані між собою.

У хворих на сепсис лейкоцитоз периферичної крові більше

10,5 Г/л спостерігався в 31,6 % випадків, а паличкоядерні та більш молоді форми нейтрофілів гранулоцитів крові у лейкограмі більше 12 % — у 42,1 % випадків. У дітей без ознак інфекційно-запального процесу вказаний вміст лейкоцитів відмічений у 6,9 % випадків ( $P < 0,01$ ), а таке ж зрушення нейтрофілів формули вліво — у 6,9 % хворих ( $P < 0,01$ ). Чутливість вищенаведених параклінічних показників для верифікації сепсису становила відповідно 31,5 і 42,1 %, специфічність в обох випадках сягала 93,1 %, позитивна передбачувана цінність — 75 і 80 %, а негативна — 67 і 71 % відповідно. Співвідношення шансів наявності сепсису дорівнювало відповідно 6,23 і 9,8 при 95 % довірчому інтервалі (ДІ 1,1–5,0 і 1,8–53,7);  $\chi^2 = 9,7$  і 19,2, що доводило статистичну вірогідність вказаних параклінічних змін ( $P < 0,01$ ). Разом із тим, низька чутливість лейкоцитозу периферичної крові як діагностичного тесту генералізованої бактеріальної інфекції у дітей грудного віку пояснювалася тим, що в 27,1 % випадків визначалися хибнонегативні результати. Кількість хибнонегативних результатів при оцінці зрушення вліво паличкоядерних клітин становила 22,9 %.

Вміст імуноглобуліну G понад 10,0 г/л у хворих на сепсис визначався у 21,4 % випадків, а в дітей без інфекційно-запального процесу — в 8,3 % спостережень ( $P < 0,05$ ). Показники діагностичної цінності вмісту імуноглобуліну G ( $> 10,0$  г/л) у сироватці крові, що підтверджували бактеріальну інфекцію, були такими: чутливість тесту — 21,4 %, специфічність — 91,6 %,



позитивна передбачувана цінність — 60,0 %, негативна передбачувана цінність — 66,7 %. Проте показники ризику наявності сепсису при вказаному вмісті імуноглобуліну G у сироватці крові виявилися статистично невірогідними: атрибутивний ризик — 26,7 %, співвідношення шансів — 3,0 (95 % ДІ 0,4–20,7;  $\chi^2=2,5$ ;  $P>0,05$ ).

Відмічено, що перевищення вмісту формазанпозитивних нейтрофілів при інкубації їх з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) у спонтанному варіанті більше 17,0 % у хворих на сепсис визначалось у 70,6 % випадків, а в дітей групи порівняння — у 71,4 % спостережень. Рівень формазанпозитивних клітин у стимульованому варіанті понад 41 % визначався у хворих на сепсис в 41,7 % випадків, а в дітей без інфекційно-запальних захворювань — у 14,3 % спостережень. Нами встановлена низька специфічність результатів спонтанного НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів крові у підтвердженні генералізованої бактеріальної інфекції через наявність у 44,4 % випадків хибнопозитивних результатів, а хибнонегативні результати спостерігались у кожній десятій дитини, що пояснювало помірну чутливість цього показника.

Встановлено також, що рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові більше 120 од. оптичної щільності мав низьку чутливість як тест, що підтверджує бактеріальну генералізовану інфекцію. Так, чутливість даного тесту становила 40 %, специфічність — 69,2 %,

позитивна передбачувана цінність — 42,8 %, а негативна — 66,6 %.

У хворих на сепсис вміст у сироватці крові С-реактивного білка більше 10,0 мг/л траплявся у 72 % випадків, вміст у сироватці  $\alpha$ -1-антитрипсину більше 3,7 г/л — в 71,4 % спостережень, а концентрація феритину понад 54,0 нг/мл — у 80 % дітей.

У пацієнтів групи порівняння вказана концентрація білків гострої фази запалення у сироватці крові зазначалася відповідно у 35,7; 45,5 і 25,5 % випадків ( $P<0,05$ ).

У таблиці наведені показники діагностичної цінності підвищеного вмісту білків гострої фази запалення у сироватці крові щодо виявлення сепсису в дітей грудного віку.

Виходячи з одержаних даних, нами запропоновано спосіб виявлення сепсису у дітей грудного віку, новизна якого захищена деклараційним патентом України на винахід [6], що полягає у використанні з цією метою діагностичної пари: результати спонтанного варіанта НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів крові, що перевищують 17 % формазанпозитивних клітин, і вміст С-реактивного протеїну сироватки 10,0 мг/л та більше. Показники діагностичної цінності запропонованого способу такі: специфічність — 64 %, чутливість — 92 %, позитивна передбачувана цінність — 75 %, негативна передбачувана цінність — 88 %. Показник валідності даної діагностичної пари сягав 56 %. Атрибутивний ризик наявності септичного процесу у грудних дітей при вказа-

них імунологічних показниках дорівнював 62 %, відносний ризик — 5,7, а пропорційність шансів відповідала 21,0.

## Висновки

1. Жодному з окремо взятих клініко-параклінічних критеріїв перебігу гострого інфекційно-запального процесу не притаманні одночасно високі показники діагностичної цінності та вірогідного ризику наявності у пацієнтів генералізованого гнійно-септичного захворювання.

2. З метою виявлення сепсису у грудних дітей слід користуватися запропонованим діагностичним комплексом імунологічних показників, що включає вміст 17 % і більше формазанпозитивних нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті в поєднанні з вмістом С-реактивного білка сироватки крові 10,0 мг/л і більше.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні діагностичної цінності патернів С-реактивного білка з прозапальними цитокінами у дітей грудного віку, які мають ознаки генералізованих гнійно-септичних захворювань.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Neonatal sepsis: an international perspective / S. Vergnano, M. Sharland, P. Kazembe et al. // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. — 2005. — Vol. 90. — P. 220-224.
2. Carrigan S. D., Scott G., Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis // Clinical Chemistry. — 2004. — Vol. 50, N 8. — P. 1301-1314.
3. Белки «острой фазы» воспаления при бактериальных инфекциях у

Таблиця

**Діагностична цінність білків гострої фази запалення у підтвердженні бактеріальної інфекції у дітей груп порівняння**

Білки гострої фази запалення	Чутливість, %	Специфічність, %	Передбачувана цінність		Атрибутивний ризик	Пропорційність шансів (95 % ДІ, $\chi^2$ , P)
			Позитивна	Негативна		
CRP > 10,0 мг/л	72,2	64,2	56,5	78,2	34,8	4,7 (1,3–17,1); 10,9; $P<0,01$
A-1-AT > 3,7 г/л	71,4	54,5	50,0	75,0	25,0	3,0 (0,4–22,7); 1,8; $P>0,05$
Феритин > 54,0 нг/мл	80,0	75,0	50,0	85,7	35,8	12,0 (0,2–181,0); 10,0; $P<0,01$





новорожденных детей / Н. Н. Володин, В. В. Долгов, Д. Н. Дегтярёв и др. // Рос. вестник перинатол. и педиатрии. — 2000. — № 1. — С. 10-13.

4. *Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis* / I. Nupponen, S. Andersson, A.-L. Jar-

venpaa et al. // *Pediatrics*. — 2001. — Vol. 108. — P. 12-17.

5. *Харченко Л. А.* Некоторые аспекты интенсивной терапии при сепсисе: неразрешённые вопросы, спорные положения, поиски путей их решения // *Мистецтво лікування*. — 2003. — № 5. — С. 46-49.

6. *Спосіб виявлення генералізованих інфекційно-запальних захворювань у грудних дітей: Деклараційний патент на винахід № 57999 А, Україна G 01N33/48 Іванова Л. А., Аль Абуд Мазен.* — № 2001118137, заявл. 28.11.2001, опубл. 15.07.2003. — Бюл. № 7.

УДК 617.404-089.13.25

А. К. Сервецький

## ЗАЛЕЖНІСТЬ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ВІД СТАДІЇ ТА ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Одеський державний медичний університет

У комплексній оцінці адаптаційних механізмів у хворих із ВІЛ-інфекцією важливу роль потрібно відводити визначенню реактивності організму як індивідуальній мірі таких можливостей. Від рівня реактивності організму суттєво залежать і тяжкість перебігу захворювання, і ефективність лікування [1; 2]. Можливість впливу на резистентність організму відкриває перспективу щодо застосування патогенетично обґрунтованих методів корекції психічної дезадаптації хворих на ВІЛ-інфекцію [3]. Яким же чином організм пристосовується до впливу численних факторів, що постійно змінюються?

Встановлено, що переважним типом реактивності організму як у хворих на ВІЛ-інфекцію, так і в осіб контрольної групи є парадоксальний (відмінність між групами вірогідна,  $P < 0,01$ ) [4; 5]. Це, можливо, зумовлене соціоекономічними і, певною мірою, екологічними умовами життя нашого суспільства [6]. Проте важливий і той факт, що кількість адекватних типів реактивності організму ВІЛ-інфікованих істотно нижча, ніж у контрольних групах, навіть при невеликій тривалості захворювання ( $P < 0,05$ ). Вона значно

знижується з прогресуванням хвороби, а у стадії СНІДу адекватний тип реактивності вже не відзначається. Про виснаження адаптаційних можливостей свідчить і зменшення в динаміці кількості гіперреактивних типів (хоча на початкових стадіях хвороби їх кількість є вірогідно більшою, ніж у контролі) з одночасним підвищенням кількості ареактивних типів ( $P < 0,05$ ).

Крім того, у міру дезадаптації гомеостазу погіршуються показники психічного здоров'я. Так, у осіб, що належали до першої групи — «здоров'я», — адекватна реактивність діагностована у 27,3 % випадків, а у тих, що входили до п'ятої — «ймовірний хворобливий стан», — у 16,9 %; реактивність гіперреактивного типу — у 36,4 і 21,5 % випадків відповідно; ареактивність осіб, що належали до третьої групи — «непатологічна психічна дезадаптація», — виявлена у 12,5 %, до п'ятої — у 13,8 % випадків відповідно.

При аналізі стану психічного здоров'я хворих, що належали до п'ятої групи — «ймовірний хворобливий стан» (у зв'язку з тим, що більшість хворих входять до цієї групи, починаючи з ранніх термінів захворювання), — та вивченні залеж-

ності його від реактивності організму зі збільшенням тривалості захворювання встановлено, що у хворих п'ятої групи реактивність організму знижується відповідно до прогресування захворювання. Так, при тривалості захворювання до трьох років адекватна реактивність діагностована в 63,6 %, до 7 років — у 27,3 %, більше 7 років — у 1,1 % випадків відповідно; гіперреактивний тип реактивності зареєстровано у 35,5; 57,1 і 7,1 % випадків відповідно з одночасним зростанням ареактивності, яка при тривалості захворювання до 7 років діагностована в 44,4 %, а понад 7 років — у 55,5 % випадків. Це, у свою чергу, погіршує психічне здоров'я хворих (унаслідок розвитку психоорганічного синдрому з різною вираженістю психопатизації особистості).

Таким чином, дослідження показників реактивності організму хворих на ВІЛ-інфекцію виявило виражене зниження реактивності, що з'являється вже на ранніх стадіях захворювання при малій його тривалості і посилюється у міру прогресування хвороби. При цьому реактивність організму більше залежить від стадії хвороби, ніж від її тривалості. Вста-



новлена також залежність психічного здоров'я від реактивності організму хворих, що надає можливість прогнозувати вірогідність виникнення психічної дезадаптації у хворих на ВІЛ-інфекцію та своєчасно застосувати засоби її корекції на патогенетичному рівні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Оценка и классификация уровней здоровья с точ-

ки зрения теории адаптации // Вестник АМН России. — 1999. — № 8. — С. 73-78.

2. Воробьев В. М. Психическая адаптация как проблема медицинской психологии и психиатрии // Обозрение мед. психологии и психиатрии им. В. М. Бехтерева. — 1998. — № 2. — С. 33-39.

3. Белов В. П., Шмаков А. В. Реабилитация больных как целостная система // Вестник АМН России. — 1997. — № 4. — С. 60-67.

4. Александровский Ю. А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация. — М.: Медицина, 1986. — 278 с.

5. Воложин А. И., Субботин Ю. К. Адаптация и компенсация — универсальный биологический механизм приспособления. — М.: Медицина, 1997. — 176 с.

6. Крыжановский Г. Н. Биоритмы и закон структурно-функциональной временной дискретности биологических процессов. — М., 1987. — С. 20-34.

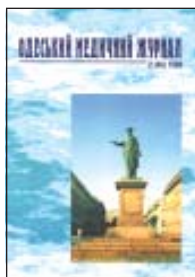
*Передплачуйте  
і читайте*

## 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 616.24.-003.823-053.31-092-085.835.3-07

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

## ОКИСНИЙ СТРЕС У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ ІЗ РОЗВИТКОМ ТЯЖКОЇ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ. ПРИНЦИПИ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

У неонатальній практиці відділень інтенсивної терапії новонароджених гостра дихальна недостатність є одним із найбільш частих клінічних супутників критичних станів різного генезу. Незважаючи на значний розвиток технологій лікування дихальної недостатності у новонароджених дітей упродовж останніх десятиріч, проблема дихальних розладів у них залишається актуальною [1]. Це пов'язано як з труднощами в діагностиці причин неонатального респіраторного дистресу, відсутністю специфічних характерних клінічних симптомів основних нозологічних форм, які призводять до респіраторних розладів, так і з розвитком дихальної недостатності у новонароджених на фоні іншої, позалегеневої, патології, що утруднює не тільки своєчасну діагностику, але й призводить до запізненого початку етіотропного лікування.

Найважчим варіантом гострої дихальної недостатності є синдром гострого ушкодження легенів (ГУЛ) з його крайнім проявом — гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС). Згідно з сучасними уявленнями, ГРДС розглядають як крайню тяжку форму гострої дихальної

недостатності, яка розвивається стадійно у відповідь на ушкодження легенів екзогенними або ендогенними факторами і характеризується прогресуючим некардіогенним набряком легенів унаслідок ураження альвеолокапілярних мембран, задишкою і гіпоксемією, стійкою до оксигенотерапії [2]. Сучасне визначення синдрому ГУЛ ухвалено в 1992 р. Американсько-Європейською погоджувальною конференцією з питань гострого респіраторного дистрес-синдрому [3]. Було визначено критерії діагностики синдрому, проте відмічено їх недосконалість і необхідність пошуку специфічних біологічних маркерів синдрому — імунних, біохімічних і клітинних медіаторів, кількість яких динамічно змінюється на ранніх стадіях розвитку ГРДС [4].

Дослідження останніх років патогенетичних ланок розвитку ГУЛ/ГРДС показують, що серед основних ушкоджуючих факторів легенів у хворих при критичних станах слід у першу чергу виділити окисний стрес із розвитком ендогенної інтоксикації [5]. Окисний стрес формується в умовах неконтрольованої генерації активованих форм кисню (АФК). Цим термі-

ном поєднують активні кисневімісні сполуки, що утворюються в результаті східчастого одноелектронного відновлення молекулярного кисню і низки інших реакцій. В іноземній науковій літературі для таких сполук більш розповсюджений термін «реакційноздатні форми кисню». Загальні питання утворення і функціональна роль АФК у біологічних системах висвітлюються в деяких оглядах і монографіях [6; 7].

Донедавна основна увага при вивченні ушкоджуючої дії АФК приділялася ліпідам. За останні 10 років істотно зріс інтерес дослідників до вивчення механізму впливу АФК на білки. Це цілком зрозуміло, оскільки добре відома виняткова функціональна роль білків у всіх живих організмах. Функціональна активність білків пов'язана, як правило, з унікальною структурою локальних ділянок, наприклад, активних центрів ферментів. До складу таких ділянок входять найбільш реакційноздатні амінокислотні залишки, які внаслідок цього модифікуються АФК у першу чергу [8]. Тому інактивація білків відбувається практично з їх модифікацією [9]. Цей факт набуває особливого значення для хво-



рих у критичному стані, коли фактор часу стає одним із вирішальних. Різні аспекти взаємодії АФК з білками відображені в оглядових роботах [10; 11]. Модифікація амінокислотних залишків у білках (тобто на рівні первинної структури) призводить у подальшому до глибоких змін білкової структури. Це проявляється агрегацією та фрагментацією модифікованих білків. Наслідком цих структурних ушкоджень є різке підвищення чутливості білків до протеолітичної деградації. Так, швидкість протеолітичного розщеплення ОН-модифікованих білків протеазами еритроцитів, ретикулоцитів або бактеріальних клітин підвищується в 50 разів. Тому процеси окисної модифікації білків повинні знаходитися під постійним лабораторним моніторингом.

Оксид азоту (NO) є одним із найбільш вивчених вільних радикалів, що утворюються в організмі. За останні десятиріччя накопичений великий експериментальний матеріал, який свідчить про важливі медіаторні та захисні функції NO. Медіаторна функція NO пов'язана з його стимулювальним впливом на розчинну гуанілатциклазу, а захисна — з окисною модифікацією чужорідних елементів у вогнищі запалення [12]. Проте залишаються неясними механізми, в результаті яких роль молекул оксиду азоту змінюється від захисної до ушкоджуючої. Утворення NO каталізується групою ферментів, які можна поєднати терміном «нітрооксидсинтаза». Сучасні експериментальні дослідження показують, що в клітинах одночасно із синтезом NO індукована нітрооксидсинтаза утворює чималу кількість активних форм кисню та перекис водню, які мають виражену цитотоксичність [13; 14]. Вважають, що гіперпродукція цих біорегуляторних молекул може робити свій внесок у розвиток гострого ушкодження легенів, порушуючи легеневу гемодинаміку, підвищуючи проник-

ність судин і викликаючи локальний набряк тканин [15]. Так, в умовах окисного стресу NO взаємодіє із супероксидним аніоном з утворенням пероксинітриту [16]. Вважають, що саме з пероксинітритом ONOO- пов'язана ушкоджуюча дія оксиду азоту на біологічні макромолекули, перш за все, на білки [17]. Пероксинітрит — сильнодіючий оксидант, який здатний ушкоджувати альвеолярний епітелій та легеневий сурфактант. Він спричинює руйнування білків і ліпідів мембран, ушкоджує ендотелій, підвищує агрегацію тромбоцитів, залучається до процесів ендотоксемії. Підвищене його утворення відмічено при синдромі ГУЛ [18]. Отже, NO є однією з ключових ланок у патофізіології вільнорадикального окиснення та розвитку ГРДС.

Таким чином, в умовах окисного стресу та неконтрольованої генерації АФК переважаючими стають процеси нерегульованої модифікації білків, що призводить до втрати їхньої біологічної активності (ферментативної, рецепторної, транспортної функції та ін.). Продукти такої модифікації можуть слугувати причиною вторинного ушкодження інших біомолекул, тому при патологічних станах, які супроводжуються розвитком окисного стресу, процеси окисної модифікації білків повинні знаходитися під лабораторним контролем.

Дослідження легеневих експіратів є новим і перспективним методом діагностики запального процесу й окисного статусу дихальної системи. З методологічної точки зору, вивчення конденсату повітря, що видихається, можна розцінити як практично єдиний доступний спосіб для всебічного дослідження мікросередовища та граничних мембран аерогематичного бар'єра [19]. Дослідження конденсату видихуваного повітря в неонатальній практиці є досить актуальним, особливо серед дітей, у яких обмежена можливість проведення дослі-

дження крові в зв'язку з інвазивністю існуючих методик, а з другого боку — з великою кількістю крові, необхідної для дослідження, порівняно із загальним об'ємом циркулюючої крові у новонародженої дитини (80 мл/кг маси дитини).

Дослідження В. Б. Шуматової і співавторів (2002), які вивчали вміст конденсату видихуваного повітря у хворих із ГПЛ, показали, що у початковій фазі цього гострого патологічного процесу оксид азоту функціонує як фізіологічний месенджер, бере участь у процесах імунного захисту; як регулятор проникності судин, синтезу ферментів і регуляторних білків. У подальшому провідна роль в ушкодженні легенів належить пероксинітриту — продукту взаємодії оксиду азоту з супероксидним аніоном. Отримані результати можна використовувати в клінічній практиці для моніторингу синдрому [20].

Проведені нами дослідження впродовж останніх 5 років конденсату видихуваного повітря серед новонароджених при критичних станах показали доцільність вивчення рівнів метаболітів оксиду азоту та продуктів пероксидного окиснення білків у легеневих експіратах з метою ранньої діагностики ГРДС у новонароджених. Також показана діагностична чутливість і специфічність даних біохімічних тестів у діагностиці ГУЛ [21].

Основні принципи лікування ГРДС та/або ГУЛ включають: забезпечення достатнього газообміну в легенях і адекватної серцевої діяльності та перфузії тканин, усунення анемії, нормалізацію об'єму циркулюючої крові, корекцію метаболічних зрушень, розладів водно-електролітного обміну та кислотно-лужного стану, запобігання інфекціям та лікування їх. У комплексі терапевтичних заходів провідне місце посідає оксигенотерапія, яка забезпечує газообмін у легенях, знижує роботу дихання та надає час для відновлення функцій орга-



нів і систем. Її мета — достатнє насичення киснем артеріальної крові при мінімально можливій концентрації кисню в дихальній суміші. Найкращими моделями респіраторів для новонароджених із респіраторною недостатністю є апарати штучної вентиляції легенів постійного потоку з обмеженням тиску і регулятором часу.

З метою зменшення гіпероксидного ушкодження легенів продуктами неконтрольованих реакцій пероксидного окиснення ліпідів і білків у лікуванні ГУЛ патогенетично обґрунтованим вважається застосування антиоксидантів [22].

N-ацетилцистеїн серед препаратів даної групи найбільш вивчений та широко застосовується [23]. N-ацетилцистеїн легко деацетилується, утворюючи тіолові метаболіти, і забезпечує внутрішньоклітинну регенерацію глутатіону, пригнічує продукцію медіаторів запалення (фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1 тощо), модулює функції T-лімфоцитів, виявляє місцеву антикоагулянтну активність, гальмуючи утворення фібрину в легенях на фоні ГРДС, зменшує тяжкість ураження внутрішніх органів під час синдрому реперфузії тощо. Внаслідок проведення лікувального комплексу з застосуванням препарату N-ацетилцистеїну значно зменшується летальність, частота виникнення синдрому стійкої легеневої хвороби, скорочується загальний час штучної вентиляції легень і самостійного дихання під позитивним тиском, а також тривалість госпіталізації дітей [24].

Крім N-ацетилцистеїну, на особливу увагу в лікуванні ГУЛ заслуговує амброксол (Лазолван) — дериват алкалоїдів *Adhatoda Vasica*. За хімічною структурою — це транс-4-(2-аміно-3,5-дібромобензиламіно)-циклогексанол гідрохлорид. Амброксол змінює вміст мукополісахаридів у бронхіальному слизу, стимулює продукцію трахеобронхі-

ального секрету. Крім секретолітичного та мукокінетичного ефектів, має здатність до стимуляції продукції ендogenous сурфактанта альвеолоцитами II типу [25].

Іншими важливими ефектами амброксолу є регіонарна блокада активації фосфоліпази A<sub>2</sub>, антиоксидантні та протизапальні властивості внаслідок нагромадження його в легеневій тканині та безпосередньої взаємодії з вільними радикалами, які індукуються бронхоальвеолярними макрофагами та гранулоцитами, а також пригнічення вивільнення цими клітинами прозапальних цитокінів [26]. Даний феномен патогенетично повинен сприяти підвищенню комплаєнсу легень, забезпечуючи збільшення кількості вентильованих альвеол, та зниженню ступеня внутрішньолегеневого шунтування крові, що має позитивний вплив на перебіг синдрому.

Останніми роками широкого розповсюдження у новонароджених набула аерозольна терапія на фоні проведення в них респіраторної підтримки для лікування та профілактики патології системи органів дихання. Мета інгаляційної терапії — депонувати адекватну дозу специфічного лікарського засобу в дихальних шляхах для досягнення високого локального клінічного ефекту, запобігаючи тяжким системним побічним ефектам. До засобів із сурфактантнопротекторною дією належать препарати фосфатидилхоліну. Ліпосомальною формою природного фосфатидилхоліну є препарат Ліпін. Згідно з літературними даними, основними функціями ліпідів є відновлення та стабілізація складу і структури біологічних мембран, забезпечення енергією метаболічних реакцій, гальмування процесів пероксидного окиснення ліпідів, стабілізація активності антиоксидантних систем [27]. Ліпін, уведений ендотрахеально, має сурфактантпротекторну дію, що сприяє збереженню

легеневого сурфактанта, покращує легеневу й альвеолярну вентиляцію, підвищує швидкість транспорту кисню крізь біологічні мембрани. Ліпосомальний препарат Ліпін поліпшує газообмін у легенях, покращує дифузну здатність легенів і сприяє корекції респіраторної гіпоксії [28].

Обов'язковим у лікуванні даної групи дітей є проведення гемодинамічної підтримки. Це інфузійна терапія кристалоїдними розчинами та призначення вазоактивних амінів з метою покращання периферичної гемодинаміки, а також для інотропної стимуляції. Доцільність інфузійної терапії зумовлена також тим, що окисно модифіковані білки не відновлюються, а видаляються шляхом протеолітичної деградації. Тому контрольована інфузійна терапія сприяє зменшенню ендотоксикозу на фоні метаболічної інтоксикації.

## Висновки

Дослідження маркерів окисного стресу в патогенезі розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому у новонароджених на даний час є актуальним і перспективним, особливо кількісне вивчення даних біохімічних показників залежно від тяжкості клінічного перебігу синдрому. Це дозволить не тільки встановити діагностичні критерії початкових стадій розвитку синдрому, але й надасть можливість прогнозувати перебіг захворювання у конкретної дитини та моніторувати ефективність призначеного лікування. Одним із ранніх й ефективних діагностичних показників даного синдрому можна вважати дослідження вмісту в конденсаті видихуваного повітря продуктів окисної модифікації білків і метаболітів оксиду азоту, збільшення рівня яких можна виявити ще в дебюті розвитку синдрому, коли зберігається метаболічна активність легенів, а клінічні прояви синдрому відсутні.



## ЛІТЕРАТУРА

1. *Діагностика, профілактика та лікування гострих легеневих захворювань у новонароджених: Навч.-метод. посібник* / О. Г. Суліма, Д. О. Добрянський, Є. Є. Пясецька. — К., 1999.
2. *Глумчер Ф. С. Острый респираторный дистресс-синдром: определение, патогенез, терапия* // Мистецтво лікування. — 2004. — № 9 (15). — С. 30-35.
3. *The American-European consensus conference of ARDS. Definitions, mechanism, relevant outcomes and clinical trial coordination* / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — Vol. 149. — P. 818-824.
4. *Власенко А. В., Закс И. О., Мороз В. В. Прошлое и будущее определение понятия острого повреждения легких и респираторного дистресс-синдрома и их лечения (обзор зарубежной литературы)* // Реаниматология и интенсивная терапия. Анестезиология. — 2000. — № 3. — С. 3-16.
5. *Oxidative stress and acute lung injury* / C. Chow, M. Abreu, T. Suzuki et al. // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* — 2003. — Vol. 29. — P. 427-431.
6. *Evgenov O., Sager G., Bjertnaes L. J. Methylene blue reduced lung fluid filtration during the early phase of endotoxemia in awake sheep* // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29. — P. 374-379.
7. *Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study* / M. J. Kirov, O. V. Evgenov, N. V. Evgenova et al. // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29. — P. 1860-1867.
8. *Карімов І. З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології* // Лаб. діагностика. — 2005. — Т. 31, № 1. — С. 7-13.
9. *Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids* / C. J. Brame, O. Boutaud, S. S. Davies et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, N 14. — P. 13447-13451.
10. *L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock* / J. Gomez-Jimenez, A. Salgado, M. Moulle et al. // *Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 23. — P. 253-258.
11. *Kelly R. A., Balligand J-L., Smith T. W. Nitric oxide and cardiac contractile function* // *Circ. Res.* — 1996. — Vol. 79. — P. 363-380.
12. *Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях* / Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов, С. И. Дорохов и др. // *Анестезиология и реаниматология.* — 2000. — № 2. — С. 72-75.
13. *Hart C. Nitric oxide in adult lung disease* // *Chest.* — 1999. — Vol. 115, N 5. — P. 1407-1417.
14. *Weinberger B. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action* // *Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 84, N 3. — P. 401-411.
15. *Brett S. J., Evans T. W. Measurement of endogenous nitric oxide in the lungs of patients with the acute respiratory distress syndrome* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157, N 3. — P. 993-997.
16. *Alexander R. W. Nitric oxide and peroxynitrite Hypertension.* — 1995. — Vol. 25. — P. 155-161.
17. *Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях* / Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов, И. Н. Пасечник и др. // *Вестник интенсив. терапии.* — 2002. — № 4. — С. 4-12.
18. *Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury* / N. W. Kooy, J. A. Roall, Y. Z. Ye et al. // *Amer. J. Respirat. and Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 151, N 4. — P. 1250-1254.
19. *Анаев Э. Х. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха* // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* — 2002. — № 2. — С. 10-12.
20. *Шуматов В. Б., Шуматова Т. А., Маркелова Е. В. Биорегуляторные молекулы и цитокиновый профиль у больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых* // *Вестник интенсив. терапии.* — 2002. — № 1. — С. 9-11.
21. *Яценко Ю. Б. Синдром острого повреждения легень у новонароджених (патогенез, діагностика, прогнозування перебігу): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.10 / Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України.* — К., 2007. — 35 с.
22. *Бурмистров С. О., Дубинина Е. Е., Арутюнян А. В. Перекисное окисление липидов, белков и активность антиоксидантной системы сыворотки крови новорожденных и взрослых* // *Акушерство и гинекология.* — 1997. — № 6. — С. 36-40.
23. *Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome* / O. Ortolani, A. Conti, A. R. de Gaudio et al. // *Shock.* — 2000. — Vol. 13. — P. 14-22.
24. *Добрянський Д. О. Використання ацетилцистеїну у лікуванні респираторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених: Інформ. лист.* — 2001. — N 114.
25. *Перебіг респираторного дистрес-синдрому в недоношених новонароджених на фоні терапії амброксолом* / Д. О. Добрянський, О. П. Борисяк, О. В. Новікова та ін. // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 2005. — № 3. — С. 27-32.
26. *Inhibition of inflammatory responses by ambroxol, a mucolytic agent, in a murine model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide* / X. Su, L. Wang, Y. Song et al. // *Intensive Care Medicine.* — 2004. — Vol. 30. — P. 133-140.
27. *Дудниченко А. С., Краснопольский Ю. М., Швець В. И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике.* — Харьков: Изд. группа «РА-Каравелла», 2001. — 144 с.
28. *Використання ліпосомальної форми препарату фосфатидилхоліну в лікуванні респираторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених* / Б. О. Безкаравайний, М. І. Когутницька, Г. І. Репіна, К. В. Ковшик // *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Фізіологія і патологія новонароджених».* — К., 2007. — С. 18-23.





УДК 616-053.2(477.74)(091)

Н. Л. Аряев

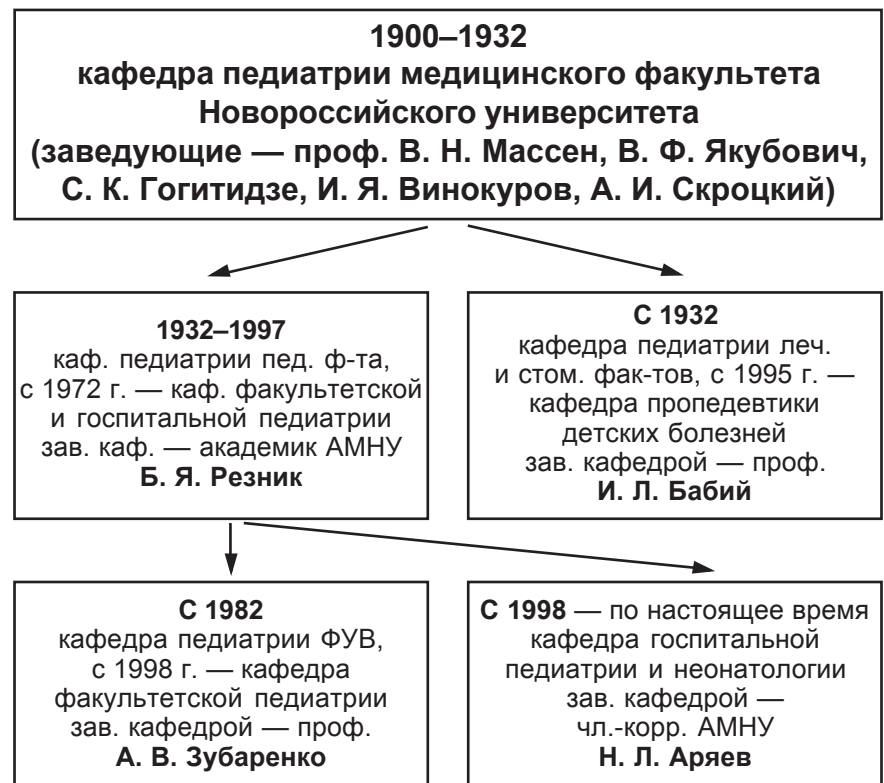
## С ЗАБОТОЙ О ДЕТЯХ

Кафедре госпитальной педиатрии и неонатологии  
Одесского государственного медицинского университета — 75 лет

Одесский государственный медицинский университет

В 2007 г. отметила свой 75-летний юбилей одна из старейших кафедр нашего университета. За годы своего существования кафедра несколько раз меняла название, однако ее основной базой неизменно оставалась областная детская клиническая больница.

Обучение педиатров в медицинском университете осуществлялось со времени создания медицинского факультета Новороссийского университета в 1900 г. Профессор Василий Николаевич Массен был первым ученым, читавшим лекции по педиатрии на кафедре акушерства, женских и детских болезней. Необходимость изучения педиатрии как самостоятельной дисциплины вскоре стала очевидной, и в 1904 г. новую кафедру детских болезней возглавил профессор В. Ф. Якубович. Вскоре после этого в 1905 г. была построена первая в городе детская клиника, что способствовало более глубокому ознакомлению студентов медицинского факультета с патологией детского возраста. Университет и кафедра продолжали работать и в исторически знаменательные, нелегкие годы Первой мировой войны, революций 1917 г., гражданской войны. В то время (1912–1921 гг.) кафедру возглавлял профессор Семен Константинович Гогитидзе, автор фундаментальных научных работ по физиологии и патологии детей раннего возраста. По его инициативе в 1916 г. организовано Одесское общество детских болезней, правопреемником которого в наши дни является Ассоциация врачей-педиатров и неонатологов г. Одессы.



Этапы становления кафедры госпитальной хирургии  
и неонатологии ОГМУ

В 20-е годы кафедрой детских болезней руководил профессор Исая Яковлевич Винокуров, научные работы которого были посвящены изучению детских инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза. В 1928 г. кафедру возглавил профессор Аркадий Иванович Скроцкий, внесший огромный вклад в развитие отечественной педиатрии. На протяжении 26 лет этот видный ученый руководил педиатрической школой в стенах родного учебного заведения. Труды

В 20-е годы кафедрой детских болезней руководил профессор Исая Яковлевич Винокуров, научные работы которого были посвящены изучению детских инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза. В 1928 г. кафедру возглавил профессор Аркадий Иванович Скроцкий, внесший огромный вклад в развитие отечественной педиатрии. На протяжении 26 лет этот видный ученый руководил педиатрической школой в стенах родного учебного заведения. Труды





Аркадий Иванович Скроцкий

А. И. Скроцкого и его учеников были посвящены вопросам диагностики и лечения ревматизма, ряда актуальных детских инфекций (дифтерии, полиомиелита, ветряной оспы). С именем этого ученого связаны организация детского санатория в Холодной Балке и первой в стране детской грязелечебницы.

Знаменательным событием для Одесского медицинского института стало открытие в 1932 г. педиатрического факультета. С этого времени начинается славная история нынешней кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии. Ее первоначальное название — кафедра педиатрии педиатрического факультета. Первым заведующим кафедрой стал профессор Григорий Семенович Леви. Впоследствии кафедру возглавляли профессор Валентина Ивановна Зузанова (1959–1970) и Тамара Михайловна Якименко (1970–1972). Спектр научных интересов кафедры был достаточно широк и включал вопросы диетологии детского возраста, заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы.

В 1972 г. кафедру педиатрии возглавил академик АМН Украины Борис Яковлевич Рез-



Борис Яковлевич Резник

ник — выдающийся отечественный педиатр, талантливый организатор и общественный деятель, великолепный клиницист и педагог, человек, беззаветно преданный любимому делу. Неординарность и глубина мышления, смелость в освоении новых научных направлений, глубокая убежденность в верности принимаемых решений позволили академику Б. Я. Резнику стать основоположником современной одесской педиатрической школы. Перу Б. Я. Резника принадлежат более 350 научных работ, в том числе 14 монографий. Одним из первых научных направлений, разработанных в клинике Б. Я. Резника, была клиническая мембранология и метаболическая терапия у больных пневмонией. Многие исследования были посвящены вопросам клинической генетики, изучению врожденной и наследственной патологии детского возраста. Благодаря усилиям академика Б. Я. Резника, на базе областной детской клинической больницы был открыт Межрегиональный медико-генетический центр, занимающийся вопросами ранней диагностики и лечения таких наследственных заболеваний, как муковисцидоз, фенилкетонурия, гемофилия.

В 80-90-е годы минувшего века начинает активно развиваться международное сотрудничество кафедры педиатрии. Создание системы медико-генетического консультирования в Одесском регионе во многом стало возможным благодаря тесному взаимодействию с клиникой Д. Газлини (Италия). Знаменательными вехами в истории кафедры отмечены годы сотрудничества с Королевским Бромптонским госпиталем (Великобритания), специалисты которого оказывали неоценимую помощь одесским педиатрам в вопросах диагностики и лечения муковисцидоза. Данная работа проводилась под эгидой Международной интегрированной Ассоциации здравоохранения и финансировалась грантами Tacis — Lien. Плодотворная деятельность академика Б. Я. Резника получила признание на государственном уровне. За цикл работ по медицинской генетике, в том числе «Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці», он был удостоен Государственной премии Украины в области науки и техники (1997). Академик Б. Я. Резник подготовил 9 докторов медицинских наук, которые возглавили кафедры в ряде городов Украины, в том числе 3 кафедры педиатрии в Одесском государственном медицинском университете.

Одной из последних идей Б. Я. Резника, блистательно воплощенных в жизнь, стало создание многопрофильного городского детского лечебно-диагностического центра, в настоящее время органично влившееся в структуру городской детской больницы № 1. Сегодня сотни маленьких пациентов посещают здание на Дворянской, 10. Здесь установлена мемориальная доска памяти Б. Я. Резника — основателя центра, носящего его имя.





После смерти академика Б. Я. Резника в 1998 г. с целью сохранения и укрепления мощного потенциала одесской педиатрической школы происходит объединение кафедры педиатрии с последипломной подготовкой педиатров и кафедры госпитальной педиатрии. Возглавил вновь созданную кафедру профессор Н. Л. Аряев. Базами кафедры становятся областная детская клиническая больница, городская детская больница № 3, областной родильный дом, родильные дома №№ 5 и 7. Учитывая весомый вклад сотрудников кафедры в изучение физиологии и патологии периода новорожденности, значимость изучения студентами неонатологии как отдельного цикла, в 2001 г. кафедра получает новое название — госпитальной педиатрии и неонатологии. Таким образом, с 1998 г. начинается новейшая история кафедры, полная идей, свершений и планов на будущее.

Идеологией научной деятельности кафедры всегда бы-

ло и остается максимальное соответствие международным стандартам исследований. Один из основополагающих принципов при выборе научного направления можно охарактеризовать как работа не ради освоения какого-либо метода, а стратегически продуманное, комплексное исследование. При планировании работ используются ресурсы международных исследовательских фондов и программ, привлекаются гранты, финансирование со стороны правительственных структур. Именно такая стратегия позволила кафедре принять участие во многих новаторских для нашей страны проектах.

В 90-е годы прошлого столетия совместно с Московским НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР сотрудники кафедры выполнили комплексное исследование, в котором выяснялось клинко-патогенетическое значение изменений структуры и функций биомембран при заболеваниях органов дыхания у детей. На основании полученных результатов

была обоснована фармакологическая коррекция структурно-функциональных изменений биомембран. Установлено, что включение в комплексную терапию средств мембранотропного и антиоксидантного действия с учетом тяжести и периода заболевания способствует сокращению сроков клинических проявлений, ускоряет выздоровление и улучшает результаты ведения недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств, бронхитами, острыми и хроническими пневмониями.

В конце 80-х — начале 90-х годов кафедра занималась проблемами экологической безопасности на территории Одесского региона, изучением влияния неблагоприятного экологического профиля на состояние здоровья плода и ребенка. В частности, оценивались последствия избыточного применения пестицидов, их взаимосвязь с невынашиванием беременности, формированием пренатальной гипотрофии, заболеваемостью вегетативно-сосудис-



Коллектив кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии



**Основные направления работы кафедры  
в области педиатрии и неонатологии**

Направления	Источники финансирования
Пренатальная диагностика муковисцидоза и гемофилии Клиническая мембранология в педиатрии и неонатологии	Проект Lien-Tacis (Великобритания) Комплексирование с НИИ педиатрии и детской хирургии (Россия)
Гемолитическая болезнь новорожденных Задержка внутриутробного развития	Грант ГКНТ Украины, грант МЗ Украины Госбюджетная НИР
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	Госбюджетная НИР
Ведение и профилактика внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных Синдром внезапной смерти детей	Госбюджетная НИР
ВИЧ-инфекция	Грант PECO (Великобритания), грант ICCPS (Гонконг) Гранты Lien-Tacis, UNICEF, MSF, AHA, конкурсное финансирование МЗ Украины
Педиатрия и семейная медицина	Грант Matra (Нидерланды)
Биоэтика в неонатологии и педиатрии	Грант Matra (Нидерланды)
Сурфактантная терапия и профилактика синдрома дыхательных расстройств новорожденных	Программа Nicomed (Австрия)
Неонатальная диететика	Грант Numico-Research (Нидерланды)
Биопсихосоциальная педиатрия	Программа Balint/Ascona (Швейцария)
Насилие в семье	Грант Matra (Нидерланды)

той дистонией, неврозоподобными состояниями.

Под эгидой Американского международного альянса здравоохранения (AHA) кафедра участвовала в создании в южном регионе Украины Центра по обучению первичной реанимации новорожденных, расположенного на базе областного родильного дома. За годы существования Центра в нем обучались сотни неонатологов и акушеров-гинекологов, врачей-интернов и студентов. Овладение практическими навыками алгоритма оказания помощи новорожденному в родильном зале способствовало значительному

снижению неонатальной смертности за счет повышения эффективности проводимых реанимационных мероприятий.

Под руководством члена-корреспондента АМН Украины Николая Леонидовича Аряева на кафедре инициирован ряд важных исследований по усовершенствованию технологии ведения гемолитической болезни новорожденных. Конкурсное финансирование в 1985–1990 гг. осуществлялось грантами Государственного комитета по науке и технике Украины и Министерства здравоохранения Украины. Был предложен модифицированный метод спе-

цифической профилактики ре-зус-конфликта с антенатальным и постнатальным введением антирезус-иммуноглобулина. Доказана эффективность гипербарической оксигенации в комплексной терапии тяжелых форм гемолитической болезни. Установлен антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект препарата липин, подавляющего инициацию кислородом процессов неферментативного свободнорадикального окисления. Показана эффективность энтеросорбентов (энтеросгеля) в комплексной терапии гемолитической болезни новорожденных на основе ограничения процессов энтерогепатической циркуляции билирубина. Продemonстрирован иммуносупрессивный эффект высоких доз дипразина (прометазина), который может быть использован при ведении беременных с высокой степенью изоиммунизации.

Продолжением добрых традиций одесской школы педиатрии в вопросах диететики детского возраста стала углубленная разработка диетических принципов в периоде новорожденности. Одним из направлений научных исследований была определена тактика ведения новорожденных с задержкой внутриутробного развития и детей с хроническими расстройствами питания.

По предложению одного из мировых лидеров в производстве продуктов питания для детей голландской компании «Нутриция» с 2007 г. кафедра стала участником многоцентрового исследования эффективности высокоадаптированных молочных смесей, содержащих олигосахариды («Нутрилон», «Нутрилон гипоаллергенный», «Нутрилон Комфорт»). Цель проекта состоит в подтверждении гипотезы о непосредственном иммуномодулирующем действии пребиотических волокон наряду с их бифидогенными свойствами.



ми. Спонсор программы — исследовательский центр Numico-Research (Нидерланды).

Одним из наиболее значимых научных проектов в современной истории кафедры стало изучение эпидемиологии синдрома внезапной смерти детей (СВСД). Изучение эпидемиологии СВСД и разработка системы его профилактики — новаторские направления в Украине, осуществлявшиеся в рамках двух масштабных многоцентровых международных проектов — ECAS («Европейская координированная акция по борьбе с СВСД») и ICCPS («Международное изучение практики ухода за детьми грудного возраста») на протяжении 1995–2003 гг. Кафедра стала пионером в Украине в изучении проблемы СВСД. В ходе ретроспективного исследования проекта ECAS, проводимого по типу случай-контроль, удалось определить ряд важнейших факторов риска СВСД, выявить его региональные особенности и сопоставить их с данными международных наблюдений. В частности, в качестве фактора риска СВСД впервые описана практика жестокого обращения с ребенком в семье, оценена значимость сна ребенка на животе как независимого предиктора риска СВСД, определен протективный эффект использования пустышки у детей, находящихся на искусственном вскармливании. Более глубокое понимание клинико-эпидемиологической сути СВСД определило возможность разработки и внедрения мероприятий по профилактике данного синдрома, что было реализовано в ходе выполнения проекта ICCPS. Проспективное когортное наблюдение за здоровыми детьми первого года жизни позволило элиминировать ряд важных факторов риска СВСД, что привело к снижению его частоты в Одесском регионе.

С 1995 по 2000 гг. на кафедре выполнялась инициативная научно-исследовательская работа, направленная на усовершенствование технологии ведения гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы и внутрижелудочковых кровоизлияний. На основании изучения процессов аэробного и анаэробного гликолиза, обмена макроэргических соединений, состояния неферментативного свободнорадикального окисления была показана целесообразность применения аллопуринола и индометацина в терапии гипоксически-ишемических поражений ЦНС, а также фенобарбитала и дицинона в профилактике и терапии внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных.

Начиная с 2001 г., на кафедре проводятся исследования по проблеме ВИЧ-инфекции в перинатальной и неонатальной практике по грантам Lien-Tacis, UNICEF, MSF («Врачи без границ»), АИНА и при конкурсном финансировании МЗ Украины. Эти исследования обосновываются особой важностью изучаемой проблемы, особенно учитывая неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции и СПИДу в Украине. За годы эпидемии от ВИЧ-инфицированных матерей в Украине родились более 17 000 детей. Перинатальная трансмиссия ВИЧ происходит в 8–12 % случаев. Изучены клинические особенности течения ВИЧ-инфекции у новорожденных, детей и подростков, закономерности вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции от матери новорожденному. Целью комплексного исследования стала адаптация и усовершенствование протоколов профилактики вертикальной трансмиссии и терапии ВИЧ-инфекции в Украине. Одной из важнейших задач рацио-

нального ведения детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, является раннее установление их инфекционного статуса. В связи с этим актуальность приобрела оценка эффективности современных методов диагностики ВИЧ-инфекции у детей. Проведено исследование естественного течения ВИЧ-инфекции у детей с разработкой дифференцированного подхода к раннему назначению высокоактивной антиретровирусной терапии. Не менее важной задачей стала оценка состояния здоровья неинфицированных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями.

Кафедра является инициатором и автором учебной программы и учебников для студентов медицинских вузов по биоэтике. Данная дисциплина относительно новая для высшей школы в Украине и представляет собой синтез самых современных мировых тенденций в вопросах отношения к пациенту, защиты его прав. Биоэтические проблемы изучались при поддержке программы Matga (Нидерланды) на протяжении 2006 и 2007 гг. Анализ особенностей решения биоэтических конфликтов проводился на модели обсуждения этических ценностей в интенсивной терапии новорожденных, в том числе в связи с отказом от проведения или прекращением интенсивной терапии недоношенных и критически больных новорожденных.

С 2002 г. кафедра активно сотрудничает в области клинических исследований лекарственных средств. Данная работа является в большей мере прикладной и направлена на усовершенствование схем терапии различных заболеваний у детей, создание новых лекарственных форм выпуска препаратов, приемлемых для педиатрической практики. Чрезвычайная важность проводи-



мых исследований обусловлена необходимостью строгого соблюдения принципов доказательной медицины в лечебной практике. Все исследования выполняются в соответствии с критериями GCP («Надлежащая клиническая практика»), контролируются Государственным фармакологическим центром МЗ Украины, базой которого являются кафедра и областная детская клиническая больница. В настоящее время закончено участие в 9 международных многоцентровых клинических исследованиях препаратов, применяемых в лечении бронхиальной астмы, муковисцидоза, эпилепсии, артериальной гипертензии.

Еще одно новаторское направление научной деятельности кафедры — психосоциальная медицина, в том числе проблема жестокого обращения в семье. Как член Совета Европейской организации психосоматической и социальной медицины (Аскона, Швейцария) кафедра принимает участие в изучении медико-социальных проблем в неонатологии и педиатрии. В публикациях и выступлениях сотрудников кафедры на съездах, симпозиумах, конференциях не только актуализирована значимость жестокого обращения с детьми в Украине, но и обоснован новый термин — жестокое обращение с плодом (“fetal abuse”). Грант Правительства Нидерландов (Matra) по программе «Насилие в семье: неонатальные и перинатальные аспекты» будет выполняться с 2008 по 2010 гг. с участием Украины, Молдовы, Нидерландов. Цель программы состоит в создании пилотных центров эффективного обнаружения и ведения жертв насилия в семьях Одессы и Кишинева с учетом опыта Нидерландов. Предполагается создание пилотных команд для выявления насилия над женщиной, в том числе беремен-

ной, новорожденными, детьми и подростками.

Кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии осуществляет активную издательскую деятельность. Нами подготовлены и изданы первые в Украине учебники для студентов высших медицинских учебных заведений III–IV уровней аккредитации: «Перинатология» (2000), «Неонатология» (2003), «Неонатология» (2007), «Биоэтика» (2004), «Биоэтика» (2005), в издательский план 2008 г. включен учебник “Bioethics”. Для студентов высших учебных медицинских заведений III–IV уровней аккредитации изданы учебные пособия, утвержденные МЗ Украины: «Екологія та здоров'я матері та дитини» (1991), «Спадкові захворювання та природжені вади розвитку в перинатології» (1997), «Практична перинатологія» (1999), «Медицина дитинства» (1999), «Дитячі хвороби. Неонатальний, малюковий та ранній вік» (2001), «Дитячі хвороби. Старший вік» (2001), «Попередження трансмісії ВІЛ-інфекції від матері до дитини» (2003), «Неонатологія» (2004), «Детская пульмонология» (2005).

Большинство научных направлений кафедры и результаты выполненных программ находят отражение в монографиях, написанных нашими сотрудниками. За годы работы изданы: «Основы инфузионной терапии детей раннего возраста» (1991), «Гемолитическая болезнь плода и новорожденного» (1992), «Хронические расстройства питания плода, новорожденных и детей раннего возраста» (1994), «Диагностика и лечение гемолитической болезни плода и новорожденного» (2005), «ВІЛ-інфекція в перинатології» (2000), «Терапевтический союз врача и пациента» (2001), «Муковисцидоз» (2001), «Дієтети́ка дитячого віку» (2002), «Охрана матери и ребенка в практике семей-

ного врача» (2002), «ВИЧ-инфекция и СПИД» (2003), «ВІЛ-інфекція та СНІД» (2004), «Муковисцидоз у дітей» (2004), «Принципы диагностики и лечения ЗВУР и гипотрофии» (2005), «Mother & Child Health Care» (2006).

Коллектив кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии представляет команду единомышленников, владеющих богатым клиническим опытом, творческим и научным потенциалом. На кафедре запланированы и выполнены 3 докторских и 24 кандидатских диссертаций. Она вошла в Международную Ассоциацию педиатрических кафедр (IPCA). Продолжая традиции наших великих предшественников — педиатров XX столетия, коллектив кафедры готов к новым вызовам XXI века — эпохи международной интеграции науки и образования, биоэтической трансформации, внедрения новейших репродуктивных, молекулярно-генетических технологий и нанотехнологий. Остается на месте в наш бурный и насыщенный научными свершениями век непозволительно.





УДК 615.033  
ТРАНСПОРТ ГИДАЗЕПАМА ВДОЛЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ ИНДУКТОРА И ИНГИБИТОРА ЦИТОХРОМА P-450 И В КОМПЛЕКСЕ С ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

Н. Я. Головенко, Н. В. Овчаренко, Е. Б. Лихота, И. Ю. Борисюк

Целью работы стало изучение транспортных процессов лекарственных средств (на примере гидазепама) вдоль желудочно-кишечного тракта в норме, при предварительном введении фенобарбитала, кетоконазола и комплекса гидазепам-циклодекстрин.

Показано, что гидазепам при пероральном введении имеет высокую биодоступность, эффект первичного прохождения и быстрое выведение. Предварительное введение фенобарбитала приводит к повышению метаболизма и интенсивности экскреции препарата, а кетоконазол — к частичному снижению метаболизма и уменьшению выведения общего радиоактивного материала.

**Ключевые слова:** биодоступность, эффект первичного прохождения, пресистемная элиминация.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36  
ДИНАМИКА ФОСФОЛИПИДНОЙ КОМПОНЕНТЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ГАЛАКТОЗАМИНОВОМ ПОРАЖЕНИИ И ПРИМЕНЕНИИ ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТОВ

В. И. Кресюн, В. В. Годован

Изучено влияние новых биологически активных веществ класса оксиэтилидендифосфонатогерманатов (с никотиновой кислотой — МИГУ-4, никотинамидом — МИГУ-5 и магнием — МИГУ-6) на фосфолипидный состав мембран гепатоцитов крыс при галактозаминоновом гепатите. Исследования показали, что при курсовом профилактически-лечебном введении все изучаемые соединения достоверно предупреждали изменения содержания общих фосфолипидов, их отдельных фракций, общего холестерина и соотношения коэффициента холестерин/фосфолипиды, то есть существенно предотвращали деструктивные процессы в мембранах гепатоцитов, наблюдаемые при токсическом гепатите.

**Ключевые слова:** оксиэтилидендифосфонатогерманаты, алактозаминоновый гепатит, мембраны гепатоцитов, фосфолипиды, холестерин.

УДК 616.61:612.43/47:612-092.9  
ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК КРЫС

С. И. Доломатов, В. С. Шлак

Цель работы — изучение влияния блокаторов РАС на параметры ренальных функций крыс с экспериментальной патологией почек. Использовались беспородные крысы-самцы с массой тела 160–180 г. Патологию почек моделировали однократным введением гентамицина (50 мг/кг) или 5-дневным назначением Т4 (по 50 мг/100 г массы тела). Деятельность почек изучали в условиях водной нагрузки. Установлено, что назначение крысам каптоприла, после однократного введения гентамицина, снижает протеинурию и экскрецию почками эндогенных нитратов. Назначение Т4 + каптоприл стимулирует клиренс креатинина. Назначение Т4 + лозартан увеличивает показатели клиренса креатинина, ослабляет интенсивность почечных потерь белка и эндогенных нитратов, способствует снижению концентрации нитритов в плазме крови.

**Ключевые слова:** каптоприл, лозартан, гентамицин, гипертиреоз, почки, крысы.

УДК 616.8-009.86[615.212.3:615.065]-053  
ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАМАДОЛА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

В. И. Опришко, В. И. Мамчур, О. М. Поэта

Проведен экспериментальный поиск усиления анальгетической активности трамадола и ликвидации его побочного эффекта (проконвульсивных свойств) на 30-дневных крысках с повышенной судорожной готовностью мозга. В результате проведенного исследования установлено, что комбинированное введение трамадола с мелатонином, но не трамадола с кверцетином, приводит к потенцированию антиноцицептивного эффекта трамадола и нивелированию его просудорожных свойств. Данная комбинация предложена для дальнейшего исследования при обезболивании в онтогенезе.

**Ключевые слова:** повышенная судорожная готовность, трамадол, мелатонин, кверцетин, анальгезия.

УДК 616.831-005-036.1:547.972.3-092.9  
ЭНЕРГОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ КВЕРЦЕТИНА ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. Ю. Слесарчук

Введение препаратов кверцетина (липосомального липофлавона и водорастворимого корвитина) и липина в исследуемой дозе 5 мг/кг (в пересчете на кверцетин) внутривентриально при моделировании острой ишемии головного мозга на протяжении 4 сут приводило к значительному церебропротективному эффекту. Применение препаратов нормализует биоэнергетические показатели (повышается уровень АТФ, уменьшается содержание лактата). Защитное действие изучаемых препаратов, вероятно, реализуется за счет их высоких антиоксидантных свойств, выраженного реактивирующего влияния на АО-систему мозговой ткани, а также на ишемические нарушения процессов биоэнергетики.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, препараты кверцетина, нейропротекция, острое нарушение мозгового кровообращения, энергообмен.

УДК 612.613.1:612.646:57.086.13:57.022  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ПЕРЕНЕСЕНИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ ПОСЛЕ ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Р. В. Соболев, О. Ю. Леонова, О. В. Гавриченко

Исследовали три группы эмбрионов человека: свежие, криоконсервированные, криоконсервированные после предимплантационной генетической диагностики (ПГД). Выявили, что частота беременностей после переноса криоконсервированных эмбрионов, не подвергшихся биопсии, достоверно ниже, чем при переносе свежих эмбрионов. Незначительно снижается репродуктивный выход в результате переноса биоптированных эмбрионов после криоконсервации. Рекомендовано использование криоконсервирования и ПГД эмбрионов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий, так как значительное количество эмбрионов сохраняет жизнеспособность, устанавливается их возможная патология.

**Ключевые слова:** эмбрион, криоконсервация, вспомогательные репродуктивные технологии, предимплантационная генетическая диагностика.

УДК 618.3-06:616.441-008.64]-085.31:546.32  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ КОРВИТИНОМ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

В. Н. Запорожан, С. М. Геряк

При комплексном клинико-инструментальном обследовании 63 беременных с субклиническим гипотиреозом установлено развитие компенсаторных изменений и структурно-функциональных нарушений в работе сердечно-сосудистой системы, которые проявляются гиподинамическим синдромом и миокардиодистрофией, что сопровождается увеличением частоты осложнений беременности и родов. Включение корвитина в комплексную терапию беременных с субклиническим гипотиреозом приводит к уменьшению индуцированных гипотиреозом гемодинамических нарушений, нормализации систоло-диастолической функции сердца и периферической микроциркуляции, что содействует существенному снижению частоты осложнений беременности и родов.

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, плацентарная недостаточность, гемодинамика, корвитин.

УДК 616.12-008.331.1-036:616.839-008.6  
ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ

И. В. Баранова

Вегетативная дисфункция — одно из первых проявлений и причин артериальной гипертензии. Нами проведено исследование вегетативных расстройств у 92 больных артериальной гипертензией I–II ст. до и после курса лечения. Полученные результаты подтверждают патогенетическую обоснованность метода многоуровневой системной лазеротерапии. Комплексная терапия с использованием низкоинтенсивного лазерного облучения проекций симпатической регуляции системы кровообращения позитивно влияет на коррекцию вегетативных расстройств, что существенно улучшает результаты лечения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, вегетативная нервная система, лазеротерапия.





UDC 616.831-005-036.1:547.972.3-092.9  
THE ENERGYTROPIC EFFECT OF QUERCETIN PREPARATIONS IN ACUTE STROKE IN THE EXPERIMENT

V. Yu. Slesarchuk

At modelling acute cerebral ischemia in rats a 4-day intraperitoneal introduction of quercetin preparations (Lipoflavone and Corvintine) and Lipine in the dose of 5 mg/kg (evaluating in quercetin) resulted in a considerable cerebroprotective effect. Application of preparations normalizes bioenergetic indices (the level of ATP rises, content of lactate diminishes). The protective action of the studied preparations probably will be realized due to their high antioxidative properties, pronounced reactivating influence on the antioxidant system of cerebral tissue, as well as on ischemic violations of bioenergetic processes.

**Key words:** antioxidants, quercetin preparations, neuroprotection, acute stroke.

УДК 612.613.1:612.646:57.086.13:57.022  
EFFICACY OF CYCLES OF ADDITIONAL REPRODUCTIVE TECHNOLOGY WHILE TRANSFERRING CRYOCONSERVED EMBRIOS AFTER PREIMPLANTATING GENETIC DIAGNOSIS

R. V. Sobolyev, O. Yu. Leonova, O. V. Gavrichenko

Three groups of human embryos have been researched. There are breezy, cryoconserved and cryoconserved after preimplantating genetic diagnosis (PGD) embryos. We have discovered that the pregnancy rate after the cryoconserved embryos that haven't been undergone biopsy transfer unreliable less than that one after the breezy embryos' transfer. The reproductive outcome trivially descends in the result of embryos' transfer after biopsy and cryopreservation. The significant quantity of embryos preserves their vital activity. The possible pathology of genes or chromosomes is established before the moment of transfer into the uterus. Here is no need to repeat an induction of ovulation in women with cryoconserved embryos. That's why the usage of cryoconservation and PGD are recommended in the additional reproductive technology cycles.

**Key words:** embryo, cryoconservation, biopsy, additional reproductive technology, preimplantating genetic diagnosis.

UDC 618.3-06:616.441-008.64]-085.31:546.32  
EFFICACY OF CORVITIN CORRECTION OF HEMODYNAMIC VIOLATIONS IN PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

V. M. Zaporozhan, S. M. Geryak

Complex clinical and laboratory results of examination of 63 pregnant women suffering from subclinical hypothyroidism revealed the development of compensatory changes and functional violations of cardiovascular system, which manifest as syndrome of hypodynamia and myocardiodystrophy, which is accompanied by increased rate of complications in pregnancy and labour. Corvitin usage in generally accepted treatment of pregnant women suffering from subclinical hypothyroidism decreases hemodynamic changes provoked by subclinical hypothyroidism, normalizes systole-diastole heart function and peripheral circulation, that assists to the essential decreasing the risk of complication development in pregnancy and labour.

**Key words:** subclinical hypothyroidism, placental and fetal deficiency, hemodynamics, Corvitin.

UDC 616.12-008.331.1-036:616.839-008.6  
VEGETATIVE DISFUNCTION IN PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS CORRECTION

I. V. Baranova

Vegetative dysfunction is one of the first displays and reasons for arterial hypertension. We conducted the research of vegetative disorders in 92 patients suffering from arterial hypertension of I-II stages before and after the treatment course. The got results confirm pathogenetic influence of method of the multilevel systemic laserotherapy. Complex therapy with the use of low intensive laser irradiation of projections of sympatic regulation of the blood circulation system, positively influences the correction of vegetative disorders, which substantially improves the results of medical treatment.

**Key words:** arterial hypertension, vegetative nervous system, laserotherapy.

UDC 615.033  
HYDAZEPAM TRANSPORT THROUGH THE GASTROINTESTINAL TRACT UNDER CONDITIONS OF ADMINISTRATION OF CYTOCHROME P-450 INDUCER AND INHIBITOR AND IN COMPLEX WITH CYCLODEXTRIN

M. Ya. Golovenko, N. V. Ovcharenko, O. B. Likhota, I. Yu. Borisyyuk

The main goal of the research was studying drug transport processes through the gastrointestinal tract on example of hydazepam in normal condition, with pre-administration of phenobarbital, ketoconazol and as complex with cyclodextrin.

It was shown that hydazepam has high bioavailability, primary passage effect and fast excretion when orally administrated. Prior administration of phenobarbital results in increasing of metabolism and intense excretion, of ketoconazol — gives particularly reduced metabolism and slowed excretion of general radioactive material.

**Key words:** bioavailability, primary passage effect, pre-systemic elimination.

UDC 547.419.5:577.164.15:616.36  
DYNAMICS OF PHOSPHOLIPID COMPONENT OF THE LIVER AT GALAKTOSAMINE DAMAGE AND USAGE OF OXYETHYLDEN-DIPHOSPHONATOGERMANATES

V. I. Kresyun, V. V. Godovan

The study of influence of new biologically active substances of the oxyethylendiphosphonatogermanate class (with nicotinic acid — MIGU-4, with nicotinamide — MIGU-5 and magnesium MIGU-6) on phospholipid content of rats' hepatocyte membranes at galactosamine hepatitis is conducted. Researches showed that at the course of preventive medicinal introduction all studied compounds significantly prevent alteration of the level of general phospholipids, some of their fractions, general cholesterol and correlation of coefficient of cholesterol/phospholipids. Thus, it significantly prevents destructive processes in the hepatocyte membranes, observed at toxic hepatitis.

**Key words:** oxyethylendiphosphonatogermanates, galactosamine hepatitis, hepatocytes membranes, phospholipids, cholesterol.

UDC 616.61:612.43/47:612-092.9  
INFLUENCE OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM BLOCKATORS ON ACTIVITY OF RATS' KIDNEYS

S. I. Dolomatov, V. S. Shpak

The purpose of work is study of influence of RAS blockators on parameters of rats renal functions with experimental renal pathology. Not thoroughbred male rats with the body weight of 160–180 g were used. Pathology of kidneys was modelled by a single injection of gentamicin (50 mg/kg) or 5 day introduction of T4 (50 µg/100 g of the body weight). Activity of kidneys was studied in conditions of water loading. It has been established that captopril introduction to rats decreases proteinuria and renal excretion of endogenous nitrates. Administration of T4 + captopril stimulates creatinine clearance, decreases renal excretion of protein and endogenous nitrates in comparison with rats injected by T4. Administration of T4 + lozartan increases parameters of creatinine clearance, decreases intensity of renal losses of protein and endogenous nitrates, stimulates decrease of nitrite concentration in the blood plasma.

**Key words:** captopril, lozartan, gentamicin, hyperthyroidism, kidneys, rats.

UDC 616.8-009.86[615.212.3:615.065]-053  
POTENTIALITIES OF TRAMADOLE USAGE OPTIMISATION IN CHILDHOOD

V. I. Oprishko, V. I. Mamchur, O. M. Poeta

The experimental search for increasing of tramadole analgesic activity and decreasing of its side effects (proconvulsive properties) in 30-day rats with high brain seizure activity was conducted. It was established that combined administration of tramadole and melatonin, but not tramadol and quercetin, leads to initiating the antinociceptive activity of tramadole and prevents proconvulsive effect. This combination can be used at analgesia in ontogenesis.

**Key words:** increased seizure activity, tramadole, melatonin, quercetin, analgesia.



УДК 616.33/34-036.12-06:616.24-007.272]-008.93  
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕЧЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРО-, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, СОЧЕТАННЫХ С ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ  
А. Н. Беловол, С. П. Шкляр  
В клиническом исследовании 110 больных молодого возраста с сочетанными хроническими желудочно-кишечными и обструктивными заболеваниями легких изучены закономерности компенсаторных реакций антиоксидантной защиты. Доказано, что при длительном течении сочетанных заболеваний накопление продуктов окислительной модификации белков происходит, преимущественно, за счет альдегидных продуктов и окислительной их деструкции. Продемонстрировано увеличение резервов окислительной модификации белков в индуцированных реакциях, что можно использовать для диагностики и прогнозирования течения болезней.  
**Ключевые слова:** профилактика, диагностика, сочетанные заболевания, механизмы свободнорадикального окисления, биоэнергетика клетки, механизмы гликолиза.

УДК 613.6+622.7  
ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ ГОРНО-МЕТАЛЛУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ  
Н. Г. Карнаух, Т. Н. Алехина, В. А. Гапон, В. Д. Крушевский  
Авторы проанализировали современное состояние технологических процессов обогащения железорудного сырья. Представлены данные токсикологических и гигиенических исследований одного из применяемых в Украине зарубежного флотореагента.  
**Ключевые слова:** обогащение, токсикология, флотореагент.

УДК 616.441-008.61-053.1.-08  
ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНИЗАЦИИ МАССОВОГО СКРИНИНГА ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА В ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ УКРАИНЫ  
О. З. Гнатейко, Г. Р. Акопян, З. В. Осадчук, В. И. Шуварская, С. Ю. Логущ, Н. И. Кицера, С. О. Печеник  
Работа посвящена анализу первых результатов массового скрининга врожденного гипотиреоза, проводившегося в пяти областях Западной Украины с начала 2006 г.  
Скрининг позволил выявить пять новых случаев этого тяжелого эндокринного заболевания. Они дополнили реестр врожденной и наследственной патологии в западном регионе Украины, а больные дети избежали инвалидизации.  
**Ключевые слова:** дети, щитовидная железа, врожденный гипотиреоз, врожденные и наследственные заболевания, массовый скрининг.

УДК 577.21:575.17  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ МИКОТОКСИГЕННЫХ ФУЗАРИЕВ  
Н. Э. Кожухова, О. А. Захарова, Ю. М. Сиволап  
Разработка экспресс-детекции фузариев в зерне и пищевых продуктах растительного происхождения является актуальным вопросом. Использование ДНК-технологии позволило продемонстрировать возможность ПЦР-детекции данных грибов на уровне рода в разных источниках: зерне кукурузы с явными симптомами заболевания и со скрытой инфекцией; пищевых продуктах (крупе, хлопьях и консервированной кукурузе), а также выявить наличие генов токсинообразования в геномах штаммов фузариий.  
**Ключевые слова:** микотоксикоз, ПЦР-детекция, *Fusarium*, зерно, пищевые продукты.

УДК 616.379-008.64:616-071  
ОТЯГОЩЕННЫЙ АКУШЕРСКИЙ АНАМНЕЗ КАК ФАКТОР РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЖЕНЩИН СЕЛЬСКОГО РЕГИОНА  
О. А. Гончарова, И. М. Ильина, А. В. Гавва  
Установлено, что частота отягощенного акушерского анамнеза у женщин сельского региона возрастной группы 45 лет и старше в условиях асимптомной гипергликемии в 6 раз выше, чем при нормогликемии. Наличие этого фактора у женщин сочетается с достоверно большим удельным весом ожирения, артериальной гипертензии и нарушениями углеводного обмена. Сделан взвод о необходимости разработки стандарта мониторинга таких женщин с целью профилактики сахарного диабета 2 типа и кардиоваскулярной патологии.  
**Ключевые слова:** отягощенный акушерский анамнез, асимптомная гипергликемия, ожирение, артериальная гипертензия.

УДК 618.16-006.03  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКОЙ ФИБРОМЫ ВУЛЬВЫ У ПАЦИЕНТКИ 27 ЛЕТ  
С. Г. Бугайцов, О. И. Марченко, А. И. Рыбин, О. В. Михайленко  
В статье приведен клинический случай ведения пациентки 27 лет с редко встречающейся десмопластической фибромой вульвы. Показано, что факт травматизации мягких тканей — немаловажный анамнестический фактор, который дает основания предположить наличие данного типа опухоли. Несмотря на устоявшееся мнение о высокой частоте рецидивов десмопластических фибром после хирургического вмешательства, необходимо исследовать возможности применения гормональной и иммуномодулирующей терапии в послеоперационном периоде с целью повышения эффективности лечения данной патологии, особенно у женщин детородного возраста.  
**Ключевые слова:** десмопластическая фиброма, лечение, гормонотерапия, иммуномодулирующая терапия.

УДК 617.001.41-021.4  
ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ МЕСТНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ДАКРИОЦИСТИТОМ  
В. Б. Лищенко  
Изучена хитиназная активность в образцах, полученных из тканей, вовлекаемых в развитие дакриоцистита. Показано, что в группе пациентов с традиционным лечением, активность лизоцима превышала таковую в группе контроля на 7,0 %, в то время как при включении в лечебный комплекс пентоксифиллина (0,2 г внутривенно), а также инфузий аминокислотного коктейля (Инфезол — 40 1,0 г на 10 кг массы) на протяжении пяти суток, данный показатель был выше на 35,7 %. Уровень ФНО- $\alpha$  превышал контрольные значения соответственно в 13,3 и 5,6 раза. В смывах, получаемых при промывании слезного канала, активность лизоцима у пациентов с разработанным лечением превышала таковую в контроле в 1,83 раза.  
**Ключевые слова:** дакриоцистит, лизоцим, фактор некроза опухолей-альфа.

УДК 616-007.274-089:612-092.9  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШИНЫ  
В. Е. Вансович  
В работе исследована эффективность применения препарата  $\alpha$ -липовоевой кислоты в комбинации с лапароскопическим адгезиолизом для профилактики рецидивирования и лечения спаечной болезни. Установлено, что введение в схему лечения  $\alpha$ -липовоевой кислоты уменьшает количество рецидивов спаечной болезни после операций по поводу острой кишечной непроходимости спаечной этиологии в течение первого года наблюдения.  
**Ключевые слова:** спаечная болезнь,  $\alpha$ -липовоевая кислота, лапароскопический адгезиолиз.



UDC 613.6+622.7  
TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASPECTS OF NEW  
MINING-METALLURGICAL TECHNOLOGIES INTRODUCTION  
N. G. Karnaukh, T. M. Alyokhina, V. O. Gapon, V. D. Krushevsky  
The current state of technologic processes of iron ore-dressing  
was analysed. The data on toxicological and hygienic researching  
of one of the foreign flotoreagents applying in Ukraine are presented.  
**Key words:** enrichment, toxicological, flotoreagent.

UDC 616.33/34-036.12-06:616.24-007.272]-008.93  
DURATION OF COURSE AND PECULIARITIES OF METABO-  
LIC PROVISION OF PRO-, ANTIOXIDANT PROTECTION DURING  
COMBINED CHRONIC GASTROINTESTINAL DISEASES AND  
OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES  
O. M. Bilovol, S. P. Shklyar  
A clinical exam of 110 patients of young age with combined  
chronic diseases of gastrointestinal tract and chronic obstructive  
lung diseases was carried out. Regularities of compensatory  
reactions of antioxidant protection are studied; it is proved that  
during prolonged course of combined diseases the accumulation  
of the products of oxidative modification of proteins happens mainly  
at the account of aldehyde products and their oxidative destruction.  
Increase of reserves of oxidative modification of proteins in induced  
reactions is shown, which can be used for diagnostics and pro-  
gnosis of the disease course.  
**Key words:** prophylaxis, diagnostics, combined diseases,  
mechanisms of the free-radical oxidation, cell bioenergetics, glycolysis.

UDC 577.21:575.17  
MOLECULAR-GENETIC IDENTIFICATION OF MYCOTOXIGE-  
NIC FUSARIA  
N. E. Kozhukhova, O. A. Zakharova, Yu. M. Sivolap  
The elaboration of *Fusarium* fungi express-detection in grain and  
vegetable food products is an actual question. DNA-technology  
usage allowed to demonstrate PCR-detection possibility of these  
fungi at genus level in different sources: maize grain with obvious  
disease symptoms or with latent infection; food products (groats,  
flakes, can maize), as well as reveal the presence of toxin-  
production genes in *Fusarium* strains genomes.  
**Key words:** mycotoxicosis, PCR-detection, *Fusarium*, maize  
grain, food products.

UDC 616.441-008.61-053.1.-08  
THE PRIMARY RESULTS OF THE HEREDITARY HYPOTHY-  
REOSIS MASS SCREENING IN WEST UKRAINE  
O. Z. Gnateyko, G. R. Akopyan, Z. V. Osadchuk, V. I. Shuvar-  
ska, S. Yu. Logush, N. I. Kitsera, S. O. Pechenyk  
We analysed the primary results of mass screening of here-  
ditary hypothyreosis launched in five West Ukrainian regions from  
the beginning of 2006. Five new cases of this severe endocrine  
disease revealed during screening enriched the register of hereditary  
and congenital diseases in West Ukrainian region and the sick  
children avoided disability.  
**Key words:** children, thyroid gland; hereditary hypothyreosis;  
congenital and hereditary diseases; mass screening.

UDC 618.16-006.03  
CLINICAL CASE OF VULVAR RECURRENT DESMOID  
FIBROMA IN A 27-YEAR-OLD WOMAN  
S. G. Bugaitsov, O. I. Marchenko, A. I. Rybin, O. V. Mikhail-  
lenko  
The clinical case of a 27-year-old women management with rare  
vulvar desmoid fibroma is reported in the article. It was shown that  
fact of soft tissue trauma is important anamnesis factor that would  
help the clinician to think about possible presence of the given type  
of tumor. Despite the existent opinion about the desmoid fibromas  
high recurrence rate after surgical treatment it's necessary to  
investigate the possibilities of hormonal and immune-modulating  
therapy use in postoperative period with the aim of the given  
pathology treatment efficacy increase especially in fertile women.  
**Key words:** desmoid fibroma, treatment, hormonal therapy,  
immune-modulating therapy.

UDC 616.379-008.64:616-071  
BURDENED OBSTETRICAL ANAMNESIS AS A RISK FACTOR  
OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN RURAL REGION'S WOMEN  
O. A. Goncharova, I. M. Ilyina, O. V. Gavva  
It has been determined that the prevalence of aggravate  
obstetrical anamnesis in rural region's women aged 45 years and  
older with asymptomatic hyperglycemia six times as higher as in  
the normoglycemic group. The presence of this factor in women is  
connected with obesity, arterial hypertension and hyperglycemia.  
That is why it is necessary to elaborate the standard of such  
women monitoring for DM type 2 and cardiovascular pathology.  
**Key words:** burdened obstetrical anamnesis, asymptomatic  
hyperglycemia, obesity, arterial hypertension.

UDC 616-007.274-089:612-092.9  
EFFICACY OF COMPLEX TREATMENT OF PERITONEAL COM-  
MISSURES  
V. Ye. Vansovich  
Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid preparation application in combination  
with laparoscopic adhesiolysis for the treatment and prophylaxis  
of relapse of peritoneal commissures was studied in the work. It  
was set that  $\alpha$ -lipoic acid reduced the amount of relapses of  
peritoneal commissures after operations in case of acute adhesive  
obstruction during the first year of supervision.  
**Key words:** peritoneal commissures,  $\alpha$ -lipoic acid, laparoscopic  
adhesiolysis.

UDC 617.001.41-021.4  
FACTORS OF LOCAL IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN  
DIAGNOSIS AND EVALUATION OF TREATMENT EFFECT IN  
PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC DACRYOCYSTITIS  
V. B. Lishchenko  
The chitine activity in the patterns obtained from tissues engaged  
in dacryocystitis development is conducted. It is shown that in the  
group of patients with traditional treatment, lysocym activity exceeded  
the one in the control group by 7.0 %, while at pentoxiphylline (0.2 g,  
v/v) inclusion in the medical complex as well as infusions of amino  
acid cocktail (Infezol — 40 1.0 g on 10 kg of the body weight) during  
five days, the given index was higher by 35.7 %. The level of TNF- $\alpha$   
(tumour necrosis factor) exceeded the control values 13.3 and 5.6 times  
as much correspondingly. In lavage obtained from the lacrimal channel  
lysocym activity in patients with the elaborated medical treatment  
exceeded the control one 1.83 times as much.  
**Key words:** dacryocystitis, lysocym, tumour necrosis factor-alfa.





УДК 616.24-002-053.2-07-08  
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА У  
ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Е. К. Колоскова, Л. А. Иванова, Аль Абуд Мазен Хейро

На основании углубленного обследования 48 пациентов грудного возраста изучена диагностическая ценность клинико-параclinicalических, в том числе иммунологических, показателей в выявлении генерализованных бактериальных инфекций. Установлено, что ни один из клинических или параclinicalических показателей не может быть использован самостоятельно как показатель генерализованной бактериальной инфекции в связи с наличием ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Наиболее информативной оказалась диагностическая пара, которую составили повышенный уровень спонтанного НСТ-теста нейтрофилов крови больше 17 % и С-реактивного белка в сыворотке крови больше 10,0 мг/л.

**Ключевые слова:** сепсис, дети, НСТ-тест, С-реактивный белок.

УДК 616.24.-003.823-053.31-092-085.835.3-07  
ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ  
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ С РАЗВИТИЕМ ТЯЖЕЛОЙ ДЫ-  
ХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИ-  
ЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

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

В данном литературном обзоре приведены определения, патогенетическое значение окислительного стресса в развитии синдрома острого повреждения легких у новорожденных и обсуждены современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных с позиции стабилизации окислительной модификации белков и пероксидного окисления липидов.

**Ключевые слова:** новорожденные, острый респираторный дистресс-синдром, окислительный стресс, интенсивная терапия.

УДК 617.404-089.13.25  
ЗАВИСИМОСТЬ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА ВИЧ-ИНФИ-  
ЦИРОВАННЫХ ОТ СТАДИИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А. К. Сервецкий

Рассмотрены результаты исследования типов реактивности организма ВИЧ-инфицированных пациентов. Показана зависимость состояния их психического здоровья от уровня адаптации гомеостаза. Установлено, что вероятность возникновения расстройств адаптации высока уже на первой стадии и не зависит от длительности болезни.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфицированные пациенты, реактивность, дезадаптация гомеостаза.



UDC 616.24.-003.823-053.31-092-085.835.3-07

OXIDATIVE STRESS IN NEWBORNS UNDER CRITICAL CONDITIONS WITH THE DEVELOPMENT OF SEVERE RESPIRATORY FAILURE. PRINCIPLES OF PATHOGENETIC TREATMENT  
L. O. Bezrukov, Yu. B. Yashchenko, O. G. Buryak

The given literary review presents definition, pathogenetic importance of oxidative stress in the development of acute pulmonary lesion syndrome in newborns, as well as the discussion concerning contemporary ideas on pathogenesis, diagnosis and treatment of severe respiratory failure in newborns from the position of stabilization of oxidative protein modification and lipid peroxide oxidation.

**Key words:** newborns, acute pulmonary lesion syndrome, oxidative stress, intensive therapy.

UDC 616.24-002-053.2-07-08

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS OF SEPSIS IN CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE

O. K. Koloskova, L. A. Ivanova, Al Abud Mazen Heyro

At the background of the complex clinical and paraclinical investigation of 48 patients of the first year of life, the diagnostic value of clinical and paraclinical indices in order to diagnose the generalized bacterial infections were evaluated. It was mentioned that any clinical or paraclinical indices could not be used as a single diagnostic test of the generalized bacterial infection due to falsepositive and falsenegative results. At the same time the diagnostic pair was the most informative one: increased level (>17 %) at spontaneous NBT-test of blood neutrophils and C-reactive protein level >10 mg/l in the blood.

**Key words:** sepsis, children, NBT-test, C-reactive protein.

UDC 617.404-089.13.25

DEPENDENCE OF ORGANISM REACTIVITY OF HIV-INFECTED PATIENTS ON STAGE AND TERM OF THE DISEASE

A. C. Servetsky

We studied types of organism reactivity of HIV-infected patients. The dependence of the psychic health on homeostasis adaptation level is shown. It is established that probability of adaptations disorders is high on the first stage and don't depend on the disease term.

**Key words:** HIV-infected patients, reactivity, homeostasis, disadaptation.



# ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Повновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

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 відкрити публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (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 обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;



л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати 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 кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word for Windows;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

*Редакційна колегія*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (98) 2006



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (99) 2007



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (101) 2007



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (102) 2007



# 2008

*Січень*

*Лютий*

*Березень*

Пн	7 14 21 28	4 11 18 25	3 10 17 24 31
Вт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	4 11 18 25
Ср	2 9 16 23 30	6 13 20 27	5 12 19 26
Чт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	6 13 20 27
Пт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	7 14 21 28
Сб	5 12 19 26	2 9 16 23	1 8 15 22 29
Нд	6 13 20 27	3 10 17 24	2 9 16 23 30

*Квітень*

*Травень*

*Червень*

Пн	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Вт	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Ср	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Чт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Пт	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Сб	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Нд	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29

*Липень*

*Серпень*

*Вересень*

Пн	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Вт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Ср	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Чт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Пт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Сб	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Нд	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28

*Жовтень*

*Листопад*

*Грудень*

Пн	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Вт	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Ср	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Чт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Пт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Сб	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Нд	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ  
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**