

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (110) 2008



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, В. С. Бітенський, Г. Ю. Венгер, С. О. Гешелін, Л. С. Годлевський, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ), Т. А. Бухтіарова (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), Марія Паола Ландіні (Італія), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), С. Б. Середенін (Москва), С. Трахтенберг (США), М. Цегельський (США)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (110) 2008

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24
(048) 728-54-58
(048) 723-29-63
(048) 719-06-40

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвигун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
В. М. Попов
А. В. Попов
О. А. Шамшуріна

Фото на обкладинці —
В. М. Попов

На фото:
Передштормом

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 25.12.2008.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 300. Зам. 1188.

Видано і надруковано
Одеським державним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ



Проблема

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ АНТИМЕТАБОЛІТІВ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ — МОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСУ БАКТЕРІЙНОГО ЛЕКТИНУ І БІС-ПОХІДНОГО БЕНЗІМІДАЗОЛУ Ю. І. Губський, О. В. Вельчинська, Н. І. Шарикіна, Е. О. Коваленко	3
СПРИЙНЯТТЯ ЧАСУ СТУДЕНТАМИ ЗА РІЗНИХ ТИПІВ ПОГОДИ О. В. Денефіль	7



Теорія та експеримент

ВСМОКТУВАННЯ І ТРАНЗИТ МЕТИЛОВОГО СПИРТУ В ШЛУНКОВО-КИШКОВОМУ ТРАКТІ БІЛИХ МИШЕЙ М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, О. Б. Ліхота	10
ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ КОМПОНЕНТІВ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ І КОРЕКЦІЯ ЇХ ПОРУШЕНЬ КОРВІТИНОМ М. А. Колішецька	13
ПРОЦЕСИ РОЗПОДІЛУ ТІОБАРБІТУРАТУ В ОРГАНІЗМІ МИШЕЙ Н. Л. Карпинчик, В. В. Годован	14
БІОКІНЕТИКА 3-ЛАУРОЇЛОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ ВВЕДЕННІ І. А. Кравченко, А. І. Сівко, В. Б. Ларіонов, Н. В. Овчаренко, О. І. Александрова	19
ЗМІНИ ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ БІЛКОВОГО ОБМІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ В. Й. Кресюн, Н. Г. Семенців, М. С. Регада	21
ВПЛИВ КАЛЬЦІЄВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ФЕРМЕНТНІ ПОКАЗНИКИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ФТОРИДНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ А. П. Левицький, Х. Аль-Баюш М.	23
ФАРМАКОКІНЕТИКА ГЛЮКОЗАМІНІЛ-МУРАМІЛ- ДИПЕПТИДУ В ЛІПОСОМАХ ПРИ ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ ВВЕДЕННІ МИШАМ О. В. Паршиков, О. В. Стефанов	26
КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОТИРИМІСЯЧНИХ ПЛОДІВ О. М. Слободян, Ю. Т. Ахтемійчук, Ю. Є. Роговий	29



Одеса
Одеський медуніверситет
2008





СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ Н. Л. Аряев, В. Н. Кукушкин	32
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБНОГО БАЛАНСУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ В НОРМІ ТА ПРИ СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ О. В. Гончаренко	36
СВЯЗЬ ФАКТОРОВ ВОЗНИКНОВЕННЯ И РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПЕРИОДАМИ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ С. Г. Донич	38
К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕТОДИКИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА Ф. Д. Евчев	41
ЦИТОКИНОВИЙ СТАТУС, ХРОНОТРОПНО-ІНОТРОПНА АКТИВНІСТЬ, РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПЕРЕДСЕРДЬ І ШЛУНОЧКІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І. П. Кудря	44
ПРЕНАТАЛЬНИЙ І НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ СИНДРОМУ НІЙМЕГЕН У ПОПУЛЯЦІЇ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ УКРАЇНИ Н. В. Маркевич, С. О. Печеник, Л. І. Лотоцька-Волкова, Г. Р. Акопян	48
КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ С. І. Прунчак, Т. В. Донська	53
ВПЛИВ СПОСОБУ ОПЕРАЦІЇ НА ЛІТОГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ ЖОВЧІ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ НЕПРОХІДНІСТЮ ТЕРМІНАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ХОЛЕДОХА Д. Ю. Рязанов, Л. М. Бамбизов	55
ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ПОПЕРЕКОВОЇ МІКРОДИСКЕКТОМІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ І ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАТУСУ А. С. Сон, О. О. Гончарук, В. І. Солодовніков	58
ЛІКУВАННЯ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА Й АСТЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ М. І. Ухаль, І. П. Пустовойт, Г. М. Ухаль	61
П'ЯТНАДЦЯТИРІЧНИЙ ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ОБСТРУКТИВНИХ ЖОВТЯНИЦЬ В. В. Грубнік, Д. В. Герасимов, В. В. Готка	63



Профілактика. Реабілітація. Валеологія

ПРОБЛЕМА ЗАБРУДНЕННЯ ДЖЕРЕЛ ПИТНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ НІТРАТАМИ Л. Г. Засипка, Ю. М. Ворохта, В. В. Бабієнко, А. М. Кільдишова	67
--	----



Спостереження практичного лікаря

ВПЛИВ ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ О. К. Асмолов, Т. А. Рибак, І. М. Смольська, Н. А. Герасимова, О. А. Бабуріна	70
ВИПАДОК ПІЗНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА О. Я. Назаренко	72



Реферати

75

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.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 1 від 01.09. 2008 р.

© Одеський медичний журнал, 2008





УДК 547.785.5+547.431.4

Ю. І. Губський¹, О. В. Вельчинська¹, Н. І. Шарикіна², Е. О. Коваленко³

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ АНТИМЕТАБОЛІТІВ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ — МОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСУ БАКТЕРІЙНОГО ЛЕКТИНУ І БІС-ПОХІДНОГО БЕНЗІМІДАЗОЛУ

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,

²Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ,

³Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, Київ

Створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот, малих активних молекул, з метою інгібіції пухлинного росту залишається одним із перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби [1]. Численні джерела вітчизняної та світової літератури підтверджують актуальність досліджень цієї спрямованості [2-4]. Останнім часом значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних бензімідазолу та вивчення їх біологічної активності [4].

При введенні у положення 1 молекули бензімідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або протизапальною дією [5].

Введення галоген(фтор)-вмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу приводить до підвищення розчинності сполук у ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [6]. Увага до фторвміс-

них фрагментів у нових молекулах викликана також підвищенням антиметаболітних властивостей цих сполук.

Метод введення фармакофорних груп у молекули було досліджено нами на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів та 5(6)-заміщених урацилів [7]. Означений метод дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє вводити в молекулу нові фармакофорні фрагменти.

Мета даної роботи полягає у визначенні преформованих пуринів або близьких до них за хімічною будовою гетероциклів, їх синтезі та вивченні хімічних, фізико-хімічних і біологічних властивостей. Після конструювання потенційно активних структур розроблено новий препаративний метод синтезу оригінального гетероциклу на основі бензімідазолу та фторзаміщеного загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) (I), досліджена протипухлинна актив-

ність і токсичність біс-похідного бензімідазолу як найбільш близької за хімічною будовою до пурину сполуки, на його основі створено молекулярний комплекс з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU з вираженими протипухлинними властивостями, вивчено його токсичність і протипухлинна активність.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали: нове гетероциклічне біс-похідне, синтезоване на основі незаміщеного бензімідазолу та фторотану; молекулярний комплекс біс-похідного бензімідазолу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники одержували у такий спосіб: ацетонітрил переганяли над P_2O_5 , діетиловий ефір — над металевим натрієм. Диметилформамід і бензол переганяли у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2:1. Інфра-



червоні спектри (ІЧ-спектри) записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany).

Газорідинну хроматографію проводили на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). Спектри ^1H ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у DMSO- d_6 з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}N_{(1)}$ - (2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (III). Приготування розчину № 1. 0,47 г гідроксиду калію (0,008 моль), 0,047 г дибензо-18-краун-6-ефіру, 40 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С близько 15 хв до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,57 г (0,008 моль) фторотану в 30 мл діетилового ефіру.

Приготування розчину № 2. 1,89 г (0,016 моль) бензімідазолу розчиняють у 20 мл сухого бензолу при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 80–90 °С протягом 11 год, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок — осад — кип'ятять із 30 мл ацетонітрилу, фільтрують, промивають водою, ацетонітрилом, ефіром, потім сушать у вакуумі водоструминного насоса. Кристалічний осад кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації він розкладається до вихідного бензімідазолу. Вихід 0,6 г (53 %), $T_{\text{топл}}$ 222–225 °С. Знай-

дено, %: С 51,5; Н 3,0; N 14,65. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4$. Обчислено, %: С 51,43; Н 2,7; N 14,9. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–850 (C–C1, C–Br), 650–900 (Ph), 1450 (cis-C=C-), 1600–1680 (trans-C=C-), 3000–3100 (Ph). ^1H ЯМР: 7,301–8,96 (10 H, м.; 2 Ph; 2 Heterocycles; -N=CH-).

Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки (III) було відібрано найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів — сапрофітну культуру *Bacillus polymyxa* 102 KGU з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізольовану з ґрунту. Раніше з культуральної рідини одержано препарати позаклітинних лектинів із високою питомою активністю (13232–16845 ГАО), виходом за активністю до 97 % та ступенем очистки від 20,7 до 28,8 разу [8]. Культивування бактерій проводили періодичним способом на качалках при температурі 37 °С у колбах Ерленмейєра з робочим об'ємом 100 мл на оптимізованому для спрямованого біосинтезу лектинів середовищі Гаузе такого складу, г/л: бульйон Хоттінгера — 30 мл; пептон — 5,0; NaCl — 5,0; галактоза — 10,0; початкове рН середовища — 6,0; час культивування — 18–20 год. Бактерійні клітини відокремлювали центрифугуванням при 6000 г протягом 20 хв. Лектини виділяли зі звільненої від клітин культуральної рідини (КР) з допомогою висолювання сірчанокислим амонієм при насиченні 70 %, як описано раніше [9]. Одержані осад центрифугували при 6000 г протягом 20 хв, розчиняли в мінімальному об'ємі дистильованої води, діалізували проти останньої та прогрівали на водяній бані при температурі 65 °С тричі протягом 30 хв. Термолабільні білки відокремлювали центрифугуванням при 5000 г протягом 20 хв; супернатант висушували і використовували для подальших досліджень. Молекулярний комп-

лекс: бактерійний лектин — біс-похідне бензімідазолу отримували простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині.

Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності біс-похідного бензімідазолу та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Параметри гострої токсичності вивчали у дослідах на білих нелінійних мишах-самцях масою тіла (22±2) г і щурах-самцях масою тіла (160±20) г при внутрішньочеревинному шляху введення. Результати досліду обраховували у альтернативній формі на 14-ту добу після введення. Статистичну обробку проводили за В. Б. Прозоровським і співавторами [10]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності біс-похідного бензімідазолу та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважався показник гальмування росту пухлини — понад 50 % [11]. Як моделі застосовували перевивні моделі експериментального пухлинного росту різного гістогенезу — лімфосаркоми Пліса та злоякісної гліобластоми людини з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана [12]. При лікуванні гліобластоми критерієм активності був відсоток гальмування росту гетеротрансплантата — гліоми людини — понад 25 %. Курс лікувальних впливів становив 6 введень через добу при внутрішньочеревинному шляху введення, згідно із правилами введення речовин в організм



піддослідних тварин, рекомендованими Фармакологічним центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4–1/5 ЛД₅₀. Результати обраховувалися через 24 год після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності молекулярного комплексу, його розчиняли у фізіологічному розчині та вводили одноразово внутрішньоочеревинно.

Результати дослідження та їх обговорення

За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану (I) як фторвмісного синтону та бензімідазолу у молярному співвідношенні 1:2 у системі розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі синтезовано нове біс-похідне з фармакофорною групою =C=CBrCl, (III), (рисунок).

Практичний інтерес до потенційних лікарських засобів зумовлений їх постійною дією на макроорганізм. Дослідження глибоких перетворень чутливих клітин під впливом цих речовин є важливим аспектом фармакології. Визначення одного з головних фармакологічних індексів гетероциклічного біс-похідного (III) та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином — гострої токсичності — показало, що сполука (III) та її молекулярний комплекс належить до середньотоксичних: їх ЛД₅₀ становить 282 і 235 мг/кг відповідно.

Препарат порівняння — 5-фторурацил — це середньотоксична сполука, що характеризується такими значеннями токсичності — ЛД₅₀ 5-фторурацилу сягає 372 мг/кг. Доза введеної речовини внутрішньоочеревинним способом становила від 235 до 282 мг/кг. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 год, блювання (табл. 1).

Під час вивчення протипухлинної активності чималий інте-

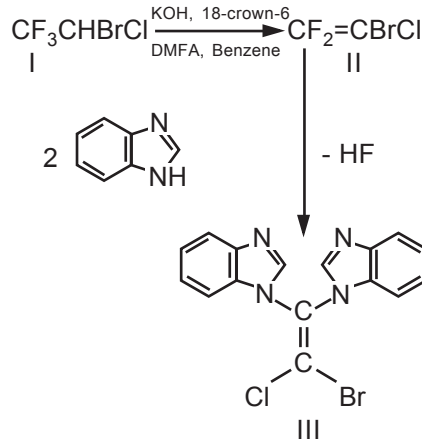


Рисунок. Біс-похідне бензімідазолу

рес становило похідне загального анестетика фторотану та бензімідазолу (III) як найбільш близьке за хімічною будовою до пурину. Сполука N₍₁₎,N₍₁₎-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (III) була вивчена в онкофармакологічних експериментах із використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана [12].

Маса гетеротрансплантата пухлини після дії сполуки N₍₁₎,N₍₁₎-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-

біс-(бензімідазол) (III) зменшилася до (1,510±0,102) мг (43,8 % гальмування росту пухлини), що підтверджено при проведенні морфологічного контролю (табл. 2).

При порівняльному гістологічному дослідженні клітиннотканинних реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною сполукою (III) в умовах субклітинного тестування встановлена залежність між вираженими регресивними змінами пухлин і рівнем гальмування їх росту. Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення сполуки (III) при пухлинах головного мозку.

Певний інтерес становило дослідження протипухлинної активності створеного нами молекулярного комплексу сполуки (III) з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU на моделі експериментального пухлинного росту — лімфосаркомі Пліса, оскільки раніше нами було досліджено аналогічні молекулярні комплекси на основі 5(6)-заміщених урацилів і бактерійних лектинів на вказаній моделі пухлини й отримано

Таблиця 1

Параметри токсичності сполуки (III) та її молекулярного комплексу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU порівняно з 5-фторурацилом

Сполука, препарат порівняння	ЛД ₅₀ , мг/кг	Молекулярний комплекс, препарат порівняння	ЛД ₅₀ , мг/кг
N ₍₁₎ ,N ₍₁₎ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (III)	282	<i>Bacillus polymyxa</i> 102KGU-N ₍₁₎ ,N ₍₁₎ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (III)	235
5-фторурацил	372	5-фторурацил	372

Таблиця 2

Протипухлинна активність сполуки N₍₁₎,N₍₁₎-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (III) при застосуванні у мишей — носіїв пухлин

Сполука	Маса гетеротрансплантата пухлини, мг	Гальмування росту пухлини, %
N ₍₁₎ ,N ₍₁₎ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (III)	1,510±0,102	43,8



позитивні результати (табл. 3) [13].

Гальмування росту пухлини при застосуванні молекулярно-го комплексу: *Bacillus polytuxa* 102 KGU — N₍₁₎, N₍₁₎-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (III) сягало 80,0 % за масою, а препарату порівняння 5-фторурацилу — 55,0 % (критерій значущості ≥ 50,0 % гальмування пухлинного росту). Як показали досліди, молекулярний комплекс має виражену здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст і перевищує за протипухлинною дією у проведених дослідах препарат порівняння 5-фторурацил.

Отже, можна зробити висновок, що сполука N₍₁₎, N₍₁₎-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (III) та її молекулярний комплекс з бактерійним лектином штаму *Bacillus polytuxa* 102 KGU, які мають високу протипухлинну активність на деяких штаммах пухлинної хвороби, а саме: на моделях експериментального пухлинного росту — лімфосаркомі Пліса та злоякісній гліобластомі людини з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана, значно перевищують протипухлинну активність препарату порівняння 5-фторурацилу, що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспекти-

вою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

Висновки

1. За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану як фторвмісного синтону та бензімідазолу (молярне співвідношення 1:2) у системі розчинників (бензол — диметилформамід-діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі синтезовано нове біс-похідне з фармакофорною групою.

2. Будову та склад синтезованої сполуки — біс-похідного бензімідазолу підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР Н¹-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонкошарової та газорідної хроматографії.

3. Створено молекулярний комплекс біс-похідного бензімідазолу з найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів — сапрофітною культурою *Bacillus polytuxa* 102 KGU.

4. Встановлено, що сполука — біс-похідне бензімідазолу та її молекулярний комплекс належать до середньотоксичних: їх ЛД₅₀ становить 282 і 235 мг/кг відповідно.

5. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана на підставі

результатів експериментально-морфологічних досліджень в умовах субкапсулярного тестування встановлено виражений протипухлинний ефект на пухлинну клітину біс-похідного бензімідазолу з гальмуванням 43,8 %.

6. Для молекулярного комплексу: *Bacillus polytuxa* 102 KGU — N₍₁₎, N₍₁₎-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) зареєстровано значну протипухлинну дію щодо лімфосаркоми Пліса (80,0 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals. of oncology.* — 2004. — Vol. 15. — P. 1025-1032.

2. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // *Clin. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 48. — P. 265-277.

3. Longey D. B. 5-fluorouracil - mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews* / D. B. Longey, D. Paul Harkin, G. Jonson Patrick // *Cancer.* — 2003. — Vol. 3. — P. 330-338.

4. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeage, R. Rodes // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40 (4). — P. 586-593.

5. Мнджоян А. Л. Биологические свойства химических соединений / А. Л. Мнджоян, Ю. З. Тер-Захарян. — Ереван : Изд. АН Арм. ССР, 1962. — Вып. 1. — 246 с.

6. Ягупольский Л. М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л. М. Ягупольский. — К. : Наук. думка, 2006. — С. 90-105.

7. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel. V. Welchinska, B. Piecuszak, E. A. Kovalenko [et al.] // *Мікробіологічний журнал.* — 2003. — Т. 65, N 6. — С. 20-25.

8. Коваленко Э. А. Внеклеточные лектины бактерий / Э. А. Коваленко // Там же. — 1990. — Т. 52, № 3. — С. 92-99.

9. Подгорский В. С. Лектины бактерий / В. С. Подгорский, Э. А. Коваленко, И. А. Симоненко. — К. : Наук. думка, 1992. — 203 с.

10. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффек-

Таблиця 3

Специфічна протипухлинна активність молекулярного комплексу сполуки (III) з бактерійним лектином *Bacillus polytuxa* 102 KGU порівняно з 5-фторурацилом на лімфосаркомі Пліса

Молекулярний комплекс	Доза, мг/кг	Середня маса пухлин, г		Гальмування росту пухлин, %
		контроль	дослід	
<i>Bacillus polytuxa</i> 102KGU — N ₍₁₎ , N ₍₁₎ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (III)	35	13,90±1,93	2,5±1,3	80,0
5-фторурацил	35	13,90±1,93	2,5±1,3	55,0



тивності дози и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровский, В. М. Демченко // Фармакологія та токсикологія. — 1978. — Т. 41, № 4. — С. 407-509.

11. *Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США* / под ред. З. П. Софьиной, А. Б. Сыркина, А. Голдина,

А. Кляйна. — М. : Медицина, 1979. — 296 с.

12. *Розробити* новий протипухлинний та протиметастазний засіб на основі фосфорильованого урацилу ФП-8 : звіт про НДР / ІФТ АМН України ; викон. : Н. І. Шарикіна, М. І. Голубов — К., 2006. — 176 с. — № ДР 0106U000871.

13. *Вельчинська О. В.* Пошук засобів лікування пухлинної хвороби

шляхом створення нових антиметаболітів піримідинового обміну — біспохідних 5(6)-заміщених урацилів та їх молекулярних комплексів з бактерійними лектинами / О. В. Вельчинська, Н. І. Шарикіна, Е. О. Коваленко // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка. — 2008. — № 1 (35). — С. 62-68. — (Сер. Біологія).

УДК 612.821.8-02:613.16]-054.87

О. В. Денефіль

СПРИЙНЯТТЯ ЧАСУ СТУДЕНТАМИ ЗА РІЗНИХ ТИПІВ ПОГОДИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

Відображення часу є невід'ємною складовою частиною цілісного світосприйняття. Діяльність людини з самого народження організована у часі й від коректності цієї організації залежить рівень адаптації індивідуума до навколишнього середовища. Відображення часу пов'язане з рівнем обміну речовин, руховою активністю, з пам'яттю і забезпечується корою великих півкуль за участі підкіркових систем, лівою півкулею [1].

Тривалість індивідуального часу залежить від напруженості, тривожності, депресії. При дослідженні здорових людей із різними рівнями тривожності виявлено таке: при середній тривожності спостерігається незначне відхилення від еталона, при низькій — недооцінка та перевідмірювання інтервалів (довша індивідуальна хвилина), при високій — переоцінка і недовідмірювання (коротка індивідуальна хвилина). Використання результатів оцінювання часу для визначення емоційного стану рекомендовано в стресових ситуаціях [2].

Загострення здатності до ендогенного відмірювання часу

пов'язане зі станом периферичного відділу симпатичної нервової системи. Вузкий діапазон тривожності є оптимальним для хронометричних здібностей [3].

Суб'єктивна внутрішня оцінка часу є одним із параметрів, що характеризують дію стресора. За її величиною можна в цілому скласти уявлення про адаптаційні можливості людини. При подовженні індивідуальної хвилини у студентів спостерігається підвищення артеріального тиску (АТ) під час іспиту, зменшення пульсового тиску [4]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією менша тривалість часу (підвищений рівень цейтнотичності), який можна вважати суб'єктивним дефіцитом часу, що є психологічним стресором і прогностичним фактором виникнення нових випадків ішемічної хвороби серця [5].

Студентське життя пов'язане з частими психоемоційними стресами. На 1–2 курсах у студентів вищих медичних навчальних закладів спостерігається напруження регуляторних механізмів, тобто цей час є періодом нестабільної адаптації [6]. Вони стають чутливи-

ми до навколишніх впливів, у тому числі змін погоди.

Метою роботи було визначити тривалість індивідуального сприйняття часу в молодих практично здорових осіб за різних типів погоди.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено по 32 юнаки та 30 дівчат за I, II і III типів медико-метеорологічної ситуації. За допомогою механічного секундоміра визначали тривалість 1, 3, 5, 7 і 10-секундних інтервалів (три рази кожен у довільному порядку, після чого брали середній результат, який враховували у загальній вибірці) [5].

За допомогою комп'ютерної методики Г. М. Чайченка і співавторів [7] у них вивчали швидкість реакції вибору для правої руки (РВП, мс), швидкість реакції вибору для лівої руки (РВЛ, мс). Також вираховували середнє значення тривалості 1 с за Б. Й. Цукановим [8].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою критерію Фішера — Стьюдента.



Результати дослідження та їх обговорення

Результати обстеження подано у табл. 1, 2.

У всі часові проміжки за II типу погоди отримані результати відрізняються від еталонних. Найбільше наближені до еталонних результати за I (1 і 3 с) та III типу (5, 7 і 10 с у всіх студентів). Отримані значення в юнок переважно менші, ніж у юнаків. Дівчата відтворюють дещо точніше, ніж хлопці, тільки 3 с за всіх типів і 1 с за II типу погоди. Статеві відмінності виявлено за III типу погоди (сприйняття 1 і 10 с). За I і III типів погоди не виявлено вірогідної різниці у досліджуваних показниках, а за II виявлено менші значення відтворення 1 і 10 с у хлопців і 7 с у дівчат порівняно з III типом погоди.

Результати, які отримано за II типу погоди, на нашу думку, вказують на захисну реакцію організму, оскільки це свідчить про адекватне функціонування серцево-судинної системи у межах норми. Сприйняття часу регулюється фронтальною корою, гіпокампом і гіпоталамусом, периферичним відділом симпатичної нервової системи; права півкуля відповідає за адекватну оцінку часу [8], що спостерігалось за III типу погоди.

Дослідження результатів РВП і РВЛ показало, що вірогідної різниці у досліджуваних показниках за різних типів погоди у хлопців не виявлено ((371,8±9,8) і (384,0±9,3) мс; (378,6±7,0) і (384,8±6,7) мс; (392,2±13,2) і (395,7±12,7) мс), але за I типу погоди відмічено переважання швидкості роботи лівою рукою у 36,7 % студентів, за II — 33,3 %, III — 43,3 %. У дівчат результати були нижчі ((418,0±9,4) і (437,4±9,1) мс; (431,9±25,0) і (439,6±21,0) мс; (406,2±7,0) і (405,53±6,98) мс). За III типу погоди відмічено вірогідне зростання РВЛ порівняно з I ($P_{I-III} < 0,01$) і відсутність статистично значущої різниці між показниками у юнаків і дівчат. У юнок також відзначається

Таблиця 1
Індивідуальна тривалість часу в юнаків за різних типів погоди

Час, с	Тип погоди		
	I	II	III
1	1,00±0,02	1,12±0,06 $P_e < 0,05$	0,98±0,02 $P_{II-III} < 0,05$
3	2,75±0,06 $P_e < 0,001$	2,66±0,07 $P_e < 0,001$	2,72±0,06 $P_e < 0,001$
5	4,68±0,11 $P_e < 0,01$	4,54±0,15 $P_e < 0,01$	4,87±0,11
7	6,61±0,14 $P_e < 0,01$	6,43±0,20 $P_e < 0,01$	6,93±0,16
10	9,66±0,21	9,18±0,35 $P_e < 0,02$	9,97±0,20 $P_{II-III} < 0,05$

Примітка. У табл. 1 і 2: P_e — вірогідні результати порівняно з часовим еталоном; P_{II-III} — вірогідні результати порівняно з III типом погоди.

Таблиця 2
Індивідуальна тривалість часу в дівчат за різних типів погоди

Час, с	Тип погоди		
	I	II	III
1	1,04±0,03	1,06±0,02 $P_e < 0,01$	1,05±0,03 $P_{д-х} < 0,05$
3	2,86±0,10	2,73±0,11 $P_e < 0,02$	2,76±0,12 $P_e < 0,05$
5	4,55±0,15 $P_e < 0,01$	4,41±0,18 $P_e < 0,002$	4,66±0,15 $P_e < 0,02$
7	6,40±0,21 $P_e < 0,01$	6,11±0,28 $P_e < 0,002$	6,52±0,25 $P_{II-III} < 0,001$
10	8,92±0,34 $P_e < 0,002$	8,46±0,39 $P_e < 0,001$	9,21±0,33 $P_e < 0,02$ $P_{д-х} < 0,05$

Примітка. $P_{д-х}$ — вірогідні результати порівняно з хлопцями.

ся зростання кількості осіб із переважанням роботи лівою рукою за III типу погоди.

В осіб із переважанням тону су симпатичного відділу, високою тривожністю, тахікардією, поганою адаптованістю, негативними емоціями, стресовими станами спостерігається вкорочення індивідуальної секунди. Окремі значення за III типу погоди у дівчат значно менші, ніж у хлопців. На нашу думку, це вказує на захисну реакцію організму, оскільки забезпечує підтримання рівня артеріального тиску студенток у межах норми та менші значення артеріально го тиску в дівчат [8].

Відмічено різницю у сприйнятті часу між юнаками і юнками: хлопці та дівчата відтворюють найточніше проміжок у 1 і 3 с за I типу погоди; 5, 7, 10 с — за III типу погоди. Найбільше відрізняються від еталонних усі часові інтервали за II типу погоди. Дівчата відтворюють точніше, ніж хлопці, 3 с за всіх типів погоди і 1 с — за II типу погоди.

Згідно з даними Б. Й. Цуканова [8], залежно від тривалості індивідуальної секунди можна визначити темперамент людини, спрогнозувати захворювання і зробити донозологічну їх профілактику. Так, нами



отримано такі результати: найточніше сприйняття часу спостерігається за III типу погоди (у хлопців I — $(0,953 \pm 0,005)$; II — $(0,950 \pm 0,007)$; III — $(0,971 \pm 0,005)$; у дівчат I — $(0,949 \pm 0,007)$, II — $(0,918 \pm 0,009)$, III — $(0,952 \pm 0,009)$), що також вказує на зростання активності правої півкулі та зменшення тривожності.

У подальшому буде проведено порівняння кардіогемодинамічних, психофізіологічних показників і тривалості індивідуальної секунди, що дасть можливість спрогнозувати ризик виникнення серцево-судинних захворювань.

Висновки

1. Індивідуальне сприйняття часу залежить від статі та типу медико-метеорологічної ситуації.

2. За III типу погоди спостерігається переважання функціонування правої півкулі головного мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А. Учение о здоровье и проблемы адаптации (теория и практика валеологических исследований) / Н. А. Агаджанян, Р. М. Бавевский, А. П. Берсенева. — Ставрополь : СГУ, 2000. — 204 с.

2. Моисеева Н. И. Время в нас и время вне нас / Н. И. Моисеева. — Л. : Лениздат, 1991. — 156 с.

3. Володажская М. Г. Физиологические механизмы регуляции эндогенного отсчёта интервалов времени : экспериментально-клиническое исследование : автореф. дис. на соиск. уч. степени д-ра биол. наук / М. Г. Володажская ; Кубан. гос. мед. акад. — Краснодар, 2000. — 28 с.

4. Косяков Л. В. Влияние экзаменационного стресса на показатели индивидуального восприятия времени, состояние сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы / Л. В.

Косяков, С. Л. Мельникова, В. В. Мельников // Вестник новых медицинских технологий. — 2004. — Т. 11, № 4. — С. 23-25.

5. Сурнина О. Е. Отмеривание временных интервалов людьми пожилого возраста / О. Е. Сурнина, Н. В. Антонова, О. Н. Капусняк // Физиология человека. — 2003. — Т. 29, № 1. — С. 86-89.

6. Севрюкова Г. А. Адаптивные изменения функционального состояния и работоспособность студентов в процессе обучения / Г. А. Севрюкова // Гигиена и санитария. — 2006. — № 1. — С. 72-74.

7. Філімонова Н. Б. Комп'ютерна експрес-методика для визначення психофізіологічного стану людини / Н. Б. Філімонова // Культура здоров'я як предмет освіти : зб. наук.-метод. праць. — Херсон : Олді, 2000. — С. 204-209.

8. Рибалка В. В. Індивід та особистість у психологічній теорії часу Б. Й. Цуканова / В. В. Рибалка // Практична психологія та соціальна робота. — 2008. — № 2. — С. 1-18.

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 577.151.121:092.9

М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, О. Б. Ліхота

ВСМОКТУВАННЯ І ТРАНЗИТ МЕТИЛОВОГО СПИРТУ В ШЛУНКОВО-КИШКОВОМУ ТРАКТІ БІЛИХ МИШЕЙ

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

Токсичність метилового спирту зумовлена утворенням токсичних метаболітів, і перш за все, формальдегіду [1; 2]. У подальшому деяка кількість під впливом альдегіддегідрогенази перетворюється в мурашину кислоту і цей процес протікає достатньо швидко, тимчасом як сама кислота метаболізується повільно. Вирішальне значення у розвитку токсичного ефекту метилового спирту відіграє той факт, що в його метаболізмі бере участь фолієва кислота — один із кофакторів ферментної системи. Кінцеве перетворення метанолу до CO_2 і H_2O завершується в лимоннокислому циклі [3; 4].

Метанол і його метаболіти є сильними нервово-судинними отрутами, які порушують окиснювальне фосфорилування у системі цитохромоксидази, спричиняючи тим самим дефіцит АТФ, особливо у тканинах головного мозку і сітківки ока. Все це призводить до гальмування обміну біологічно активних речовин і викликає демієлінізацію й атрофію зорового нерва [5–7].

Для метанолу відмічено два шляхи транспорту у шлунково-кишковому тракті (ШКТ):

1) проникнення (всмоктування, абсорбція) з порожнини ки-

шечнику і шлунка в кров (парацелюлярний шлях);

2) транспорт (транзит) вздовж ШКТ (шлунок — пряма кишка).

В обох випадках в основі процесу лежить фізичний механізм (проста дифузія), тому можливо припустити, що існує і третій шлях транспорту метанолу в ШКТ, тобто реабсорбція. Теоретично таке явище може спостерігатися у тому випадку, коли концентрація метанолу в плазмі крові перевищуватиме таку у відповідних ділянках ШКТ, наприклад, в умовах патології та зменшення здатності організмів до елімінації. Тому цікавим і необхідним було довести можливість реабсорбції метанолу в ШКТ білих мишей у системі ШКТ — кров і визначити його зв'язок із процесом абсорбції та транзиту. Підтвердження такого явища сприяє розумінню невідомих властивостей метанолу щодо його токсичної дії.

Матеріали та методи дослідження

^{14}C -Метанол (4,3 Кі/моль) вводили мишам-самцям (22–24 г) внутрішньовенно (у хвостову вену) й інтрагастрально в розчині 0,9 % NaCl в дозі 20 ммоль/кг за проміжки часу

(0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 і 6 год) до взяття біологічного матеріалу (плазма крові, ділянки ШКТ). Тварин утримували в умовах вільного доступу до води із добовою депривацією їжі. Для відбору біологічного матеріалу тварин попередньо наркотизували і декапітували. Кров збирали в оброблені розчином гепарину центрифужні пробірки. Вміст радіоактивного матеріалу в плазмі крові (4 тис. об/хв, 15 хв) визначали в аліквоті (0,2 cm^3) у сцинтиляційних флаконах, до яких додавали 0,5–1 cm^3 тритону X-100 та 10 cm^3 толуольно-спиртового сцинтилятора. Вміст радіоактивного матеріалу у відділах ШКТ (шлунок, тонка, товста і пряма кишки) розраховували після попереднього розчинення в 1 cm^3 мурашиної кислоти на водяній бані (об'єм відібраної аліквоти 0,2 cm^3). Кількість радіоактивного матеріалу в пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Отримані дані було оброблено за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

Тварин утримували згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин».



Результати дослідження та їх обговорення

При внутрішньовенному введенні ^{14}C -метанолу його максимальна концентрація досягається в інтервалі 15–30 хв, а при інтрагастральному введенні — через 30 хв досліді, але вона є вірогідно нижчою (рис. 1). В наступні терміни експозиції спостерігається деяке зниження концентрації ^{14}C -метанолу, що свідчить про його високу швидкість розподілу в органах і тканинах тварин та досягнення стаціонарного рівня (4–6 год). При пероральному введенні зареєстровано два піки концентрацій в крові експериментальних тварин (0,5 і 4 год досліді). Наші дані підтверджують результати [8], в яких визначалася концентрація надходження метанолу в кров щурів при введенні їм дози вихідної сполуки, що становила LD_{50} .

Надходження метанолу в кров після інтрагастрального введення супроводжується його транспортом (транзитом) вздовж ШКТ (рис. 2). Так, у шлунку високий вміст ^{14}C -метанолу відмічено через 5 хв досліді, з часом він знижується до стаціонарного рівня. Рівномірність концентрацій у тонкій киш-

ці з максимумом через 30 хв свідчить про постійну швидкість надходження спирту у цей відділ кишечника та прямої кишки через 1 год спостерігається вірогідне підвищення концентрації радіоактивного матеріалу, що дозволяє припустити високу швидкість надходження продуктів його метаболізму до цих відділів ШКТ.

Відомо [9], що метанол і продукти його окиснення, які всмокталися, ще протягом кількох днів виділяються слизовою оболонкою шлунка і знову всмоктуються в кишечнику. Тому в профілактичних цілях рекомендовано [10; 11] повторне або безперервне промивання шлунка. Що стосується нагромадження метанолу в порожнині товстої кишки, то як і у випадку етанолу, не виключено, що воно відбувається внаслідок кишкової мікробної ферментації [12].

Метаболізм метанолу в організмі, а також розподіл його і метаболітів у окремих відділах кишечника призводять до перевищення концентрацій у циркулюючій крові щодо вмісту в ШКТ. Згідно з законом Фіка, наявність високої концентрації в одному відсіку (плазма крові) сприяє появі та її вирівнюванню в іншо-

му, наприклад, у ШКТ. З метою перевірки цього припущення ми створили високі концентрації метанолу в крові на фоні відсутності його у ШКТ (внутрішньовенне введення).

За вмістом метанолу в різних відділах ШКТ при його внутрішньовенному введенні (рис. 3) їх можна розташувати так: шлунок > тонкий кишечник > товста кишка > пряма кишка. Порівняння концентрації сполуки у плазмі крові та шлунку в певні відрізки часу досліді підтверджує наявність процесу реабсорбції (кров \rightarrow ШКТ). Максимальна концентрація у шлунку досягається через 15 хв досліді, а в тонкому кишечнику — через 30 хв досліді, що свідчить про достатню швидкість транспорту метанолу до місця його всмоктування. Підвищення концентрації метанолу та його метаболітів у товстій та прямій кишках відбувається через 1 год і спостерігається впродовж 6 год досліді, що не виключає їх нагромадження в порожнині нижніх відділів кишечника.

Наявність радіоактивного матеріалу в різних відділах ШКТ при внутрішньовенному введенні ^{14}C -метанолу мишам може бути опосередкована також

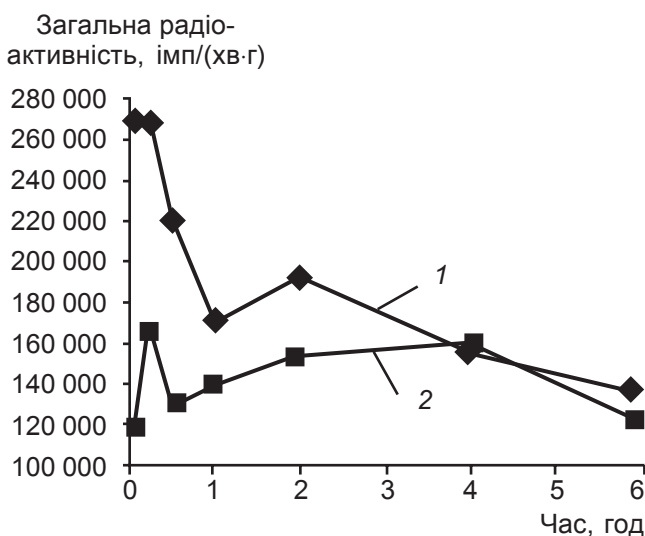


Рис. 1. Вміст загального радіоактивного матеріалу (з розрахунку на 1 мл плазми крові) при внутрішньовенному (1) та пероральному (2) введенні ^{14}C -метанолу в дозі 10 ммоль/кг

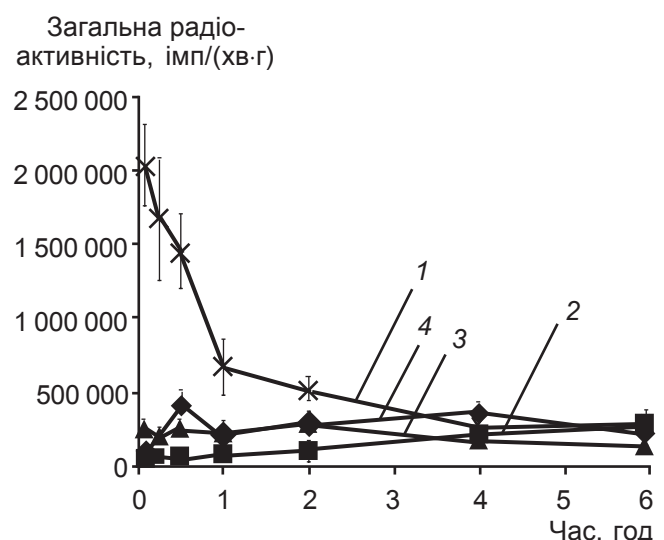


Рис. 2. Вміст загального радіоактивного матеріалу у шлунково-кишковому тракті при інтрагастральному введенні ^{14}C -метанолу в дозі 10 ммоль/кг: 1 — шлунок; 2 — тонка кишка; 3 — товста кишка; 4 — пряма кишка



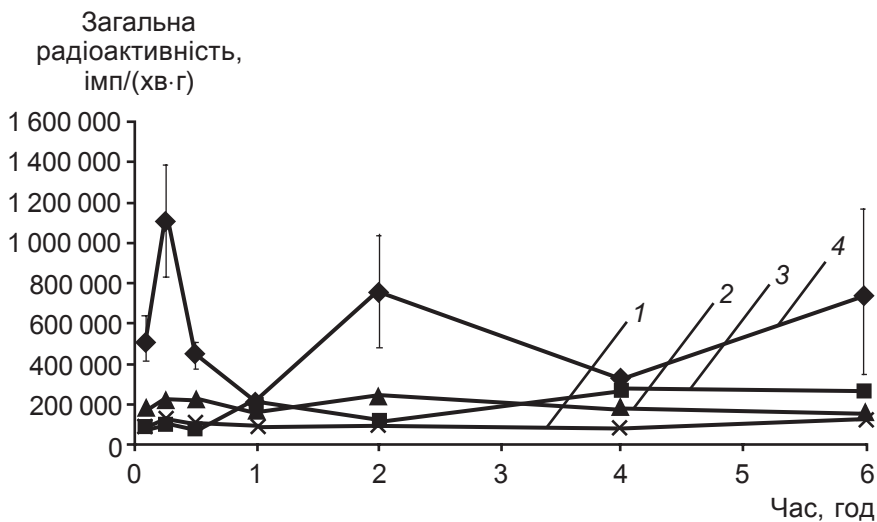


Рис. 3. Вміст загального радіоактивного матеріалу у шлунково-кишковому тракті при внутрішньовенному введенні ^{14}C -метанолу в дозі 10 ммоль/кг: 1 — шлунок; 2 — тонка кишка; 3 — товста кишка; 4 — пряма кишка

і кишково-печінковою циркуляцією. Раніше нами [13] було доведено, що для деяких ксенобіотиків це є характерним процесом і, незважаючи на те, що практично всі наукові публікації визнають відсутність потрапляння метанолу та його метаболітів у жовч, тому що їх екскреція відбувається ренальним шляхом і з повітрям, що видихається, ми не виключаємо таку можливість в організмі мишей.

Зареєстровані показники радіоактивного матеріалу (див. рис. 3) можуть також частково зумовлюватися його наявністю у кровоносних судинах, що оточують окремі відділи та сегменти ШКТ. Тим же часом, їх концентрація навіть у загальному кровотоці (див. рис. 1) свідчить про неможливість досягнення їх кількості у ШКТ залишками в капілярах. На жаль, на відміну від класичного вимірювання всмоктування сполук у системі ШКТ — кров їх реабсорбція не може надійно бути доведеною у дослідях на цілісному організмі, бо невідомо, в якому із шарів ШКТ нагромаджуються речовини і чи досягають вони безпосередньо порожнини.

Отримані результати свідчать про те, що хімічні сполуки, молекулярна маса яких мен-

ше 190, здатні до міжклітинного транспорту, і це сприяє не тільки процесу всмоктування, але й реабсорбції, тобто поверненню у відповідні тканини ШКТ. Останнє в нормі може відбуватися тільки у тому разі, якщо порушується процес елімінації сполуки або її метаболітів із крові, що призводить до зміни їх градієнта концентрації у системі ШКТ — кров.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kavet S. The toxicity of inhaled methanol vapors / S. Kavet, K. M. Nauss // *Crit. Rev. Toxicol.* — 1990. — Vol. 21. — P. 21-50.
2. Lack of a role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey / K. E. McMartin, G. Martin-Amat, P. E. Noker, T. R. Tephly // *Biochem. Pharmacol.* — 1979. — Vol. 28. — P. 645-649.
3. Liesivuori J. Methanol and formic acid toxicity: Biochemical mechanisms / J. Liesivuori, H. Savolainen // *Pharmacol. Toxicol.* — 1991. — N 69. — P. 157-163.
4. Tephly T. R. Methanol metabolism and toxicity / T. R. Tephly, K. E. McMartin // *Aspartame. Physiology and Biochemistry*; eds. L. D. Stegink, L. J. Jr. Filer. — N. Y.: Marcel Dekker, 1984. — P. 111-140.
5. Methanol poisoning: ocular toxicity produced by formate / G. Martin-Amat, K. E. McMartin, S. S. Hayreh [et al.] // *Toxicol App Pharmacol.* — 1978. — Vol. 45. — P. 201-208.
6. Methyl alcohol poisoning II. Development of a model for ocular toxicity

in methyl alcohol poisoning using the rhesus monkey / G. Martin-Amat, T. R. Tephly, K. E. McMartin [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 1977. — Vol. 95. — P. 1847-1850.

7. Morton Grant W. Toxicology of the eye / W. Morton Grant. — Third. ed. — Springfield: Charles C. Thomas, 1986.

8. Nelson B. K. Teratological assessment of methanol and ethanol at high inhalation levels in rats / B. K. Nelson // *Fundam. Appl. Toxicol.* — 1985. — N 5. — P. 727-736.

9. A biologically based dynamic model for prediction the disposition of methanol and its metabolites in animals and humans / M. Bouchard, R. C. Brunet, P.-O. Droz, G. Carrier // *Tox. Sci.* — 2001. — Vol. 64. — P. 169-184.

10. Jacobsen D. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, Clinical Course, Diagnosis and treatment / D. Jacobsen, K. E. McMartin // *Medical Toxicology.* — 1986. — N 1. — P. 309-334.

11. Wenzl J. E. Methanol poisoning in an infant: successful treatment with peritoneal dialysis / J. E. Wenzl, S. D. Mills, J. T. McCall // *Am. J. Dis. Child.* — 1968. — Vol. 116. — P. 445-447.

12. Seitz H. The role of gastrointestinal factor in alcohol metabolism / H. Seitz, G. Posche // *Alcohol. Alcoholism.* — 1997. — Vol. 32, N 5. — P. 543-549.

13. Богатский А. В. Внутривенная циркуляция ^{14}C -феназепам и его метаболитов в организме белых крыс / А. В. Богатский, Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский // *Химико-фармакологический журнал.* — 1980. — № 4. — С. 15-21.



М. А. Колішецька

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ КОМПОНЕНТІВ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ І КОРЕКЦІЯ ЇХ ПОРУШЕНЬ КОРВІТИНОМ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вступ

Алергічні захворювання становлять чималу частку в клініці внутрішніх хвороб і мають тенденцію до перманентного зростання. Екзогенний алергічний альвеоліт (АА) — захворювання бронхолегеневого апарату алергічного генезу, яке трапляється у клінічній практиці лікаря-пульмонолога, алерголога, профпатолога і терапевта відносно рідко [1]. Слід зазначити, що кількість видів альвеоліту щороку зростає. Це пов'язано з використанням нових лікарських препаратів та розвитком науково-технічного прогресу, застосуванням різних хімічних засобів у побуті тощо. Встановлено, що схильність організму до різних запальних і алергічних уражень легень, а також особливості їх клінічного перебігу пов'язані зі станом імунної системи, яка бере активну участь у механізмах захисту організму [2].

Сьогодні питання, пов'язані з патогенезом, діагностикою та лікуванням, повністю не вивчені. Зокрема, немає вичерпних публікацій, які б стосувалися вмісту В-лімфоцитів і рівня імуноглобулінів за умов експериментального АА в різні періоди його розвитку (на 34, 44, 54 і 64-ту добу) до та після застосування імунокоректора й антиоксиданта корвітину, попри те, що його антиоксидантна дія в багато разів переважає ефективність вітамінів А, С і Е [3].

З огляду на це, метою нашого дослідження було вивчення вмісту В-лімфоцитів і рівня імуноглобулінів А, М, G у крові морських свинок в різні періоди формування експериментального АА та корекція їх порушень корвітином.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на 72 морських свинках (самцях) масою 0,25–0,30 кг. Тварин розподіляли на 6 груп по 12 у кожній. До I групи (контроль) включили інтактних морських свинок; до II — тварин з експериментальним АА (34-та доба, до лікування); до III — морських свинок з експериментальним АА (44-та доба, до лікування); до IV — тварини з експериментальним АА (54-та доба, до лікування), до V — морських свинок на 64-ту добу експерименту (до лікування) і до VI — тварин із модельним процесом АА після застосування корвітину. Експериментальна модель АА відтворювалася на морських свинках методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова [4]. Для корекції гуморального імунітету тваринам VI групи вводили препарат корвітин із розрахунку 4 мг на 100 г маси тіла внутрішньоочеревинно з 54-ї доби експерименту протягом 10 днів. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються

для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985). В усіх групах морських свинок визначали кількість В-лімфоцитів методом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана [5] і вміст імуноглобулінів класу А, М та G у крові [6]. Цифрові дані опрацьовані статистичним методом із використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у морських свинок при експериментальному АА спостерігається зростання як В-лімфоцитів, так і імуноглобулінів класу А, М та G у різні періоди формування захворювання.

Так, рівень В-лімфоцитів на початковому етапі розвитку модельного процесу, зокрема на 34-ту і 44-ту добу, був підвищений відповідно на 19,3 і 25,8 % порівняно з контрольними величинами ($P < 0,05$). Пізніше, на 54-ту добу експерименту відмічалось подальше зростання досліджуваного показника (на 32,2 % вище відносно інтактних тварин ($P < 0,05$)). Експериментальний АА на 64-ту добу супроводжувався підвищенням рівня В-лімфоцитів у крові на 38,7 % порівняно з першою групою тварин ($P < 0,05$).

Водночас визначення імуноглобулінів класу А, М та G показало, що їх зміни при експериментальній моделі хворо-



би мають подібний характер і однакову спрямованість. Встановлено, що в різні періоди розвитку експериментального АА (на 34, 44, 54, 64-ту добу) спостерігалось підвищення імуноглобуліну А в крові відповідно на 45,4; 90,9; 118,1; 118,1 % порівняно з I групою морських свинок ($P < 0,05$). Що стосується імуноглобуліну М, то також виявлено зростання на 50,0; 64,2; 64,2 і 121,4 % відповідно на 34, 44, 54 і 64-ту добу експерименту порівняно з інтактними тваринами ($P < 0,05$). Вивчення вмісту імуноглобуліну G на даних етапах розвитку експерименту (34, 44, 54 і 64-та доба) показало підвищення відповідно на 24,1; 27,5; 39,6 і 43,1 % при порівнянні з контрольною групою ($P < 0,05$).

Отже, проведене дослідження із визначенням В-лімфоцитів та імуноглобулінів класу А, М та G у крові морських свинок при експериментальному АА показало підвищення цих показників, що свідчить про стимуляцію гуморальної ланки імунітету при даному бронхолегневному захворюванні.

Для корекції виявленого дисбалансу гуморального імунітету у VI групі тварин з АА вводили імуномодулюючий препарат корвітин. Застосування корвітину показало зниження вмісту В-лімфоцитів у крові на 27,4 % ($P < 0,05$), а також імуноглобулінів А, М та G відповідно на 41,6; 45,1 і 26,5 % порівняно з групою тварин ($P < 0,05$), яких не піддавали впливу цього препарату.

Висновки

Оцінюючи результати дослідження, можна зробити висновки про стимуляцію гуморальної ланки імунітету та про включення захисних механізмів у процес, який спрямований на руйнування антигенів і видалення їх з організму тварин з АА. Застосування імуномодулюючого препарату корвітину впродовж 10 днів позитивно впливає на стан В-лімфоцитів та імуноглобулінів А, М і G.

З огляду на це, отримані дані свідчать про доцільність призначення корвітину в комплексній терапії, що пов'язано з його коригувальною дією на

порушений стан імунної системи морських свинок за умов розвитку експериментального АА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Регеда М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт / М. С. Регеда, Р. Ю. Грицко, Л. А. Любінець. — Львів : Споллом, 2007. — 200 с.
2. Регеда М. С. Пневмонія / М. С. Регеда. — Львів : Споллом, 2005. — 138 с.
3. Щокіна К. Г. Порівняння антиальтеративної дії сучасних і перспективних препаратів з протизапальною дією / К. Г. Щокіна // Клінічна фармація. — 2005. — Т. 9, № 4. — С. 48-51.
4. Орехов О. О. Патоморфологія легких і мікроциркуляторного русла малого круга кровообігу при хронічному експериментальному алергічному альвеоліті / О. О. Орехов, Ю. А. Кирилов // Архив патології. — 1985. — № 10. — С. 54-61.
5. Гембицкий Е. В. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях советской армии и военно-морского флота : метод. пособие / Е. В. Гембицкий ; Центральное военно-медицинское управление МО СССР. — М., 1987. — С. 27-29.
6. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. — К. : Здоров'я, 1978. — 20 с.

УДК 615.033.07

Н. Л. Карпинчик¹, В. В. Годован²

ПРОЦЕСИ РОЗПОДІЛУ ТІОБАРБІУРАТУ В ОРГАНІЗМІ МИШЕЙ

¹Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

²Одеський державний медичний університет

Вступ

Одним з основних завдань сучасної експериментальної фармакокінетики є визначення кількісних показників процесів розподілу ксенобіотиків у організмі експериментальних тварин [1; 2]. Моделювання процесів фармакокінетики потен-

ційного лікарського засобу дає можливість прогнозувати його «долю» в організмі та визначає його фармакодинамічний профіль [1–3]. Обґрунтовано оцінити процеси надходження, розподілу й нагромадження вихідної сполуки та її метаболітів у внутрішньому середовищі організму можливо тільки з ви-

користанням адекватного математичного апарату, що дозволяє кількісно описати процеси масопереносу лікарського засобу у системі «кров — тканина» [2].

Метою даної роботи було дослідження процесів розподілу ¹⁴C-2-(β-діетиламіно)-етилмеркапто-5-ізопропіл-3,4-дигід-



ропіримідино-4-он-6-ол гідрохлориду (^{14}C -I) в організмі мишей при внутрішньочеревинному введенні цієї сполуки.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені на нелінійних мишах-самцях масою 18–24 г. Тварин утримували на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі й вільному доступі до води. Експериментальним тваринам в ізотонічному розчині внутрішньочеревинно вводили ^{14}C -I (питома активність 0,77 Ки/моль) у дозі 50 мг/кг. Через 0,5, 1, 2, 4, 8 і 24 год тварин декапітували і брали зразки органів і тканин для визначення вмісту ^{14}C -матеріалу в плазмі крові й інших органах.

Визначення радіоактивності проводили на сцинтиляційному лічильнику Tri Carb 2700 (Canberra Packard).

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася з використанням комп'ютерної програми Excel 2007. Площі під фармакокінетичними концентраційними кривими діставали методом трапецій і статистичних моментів [2; 3]. Для визначення констант елімінації (k_e) термінальної ділянки концентраційної кривої та константи рівноваги розподілу (K_p) використовували лінійний регресійний аналіз зважених величин [3].

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення процесів фармакокінетики даної сполуки в організмі мишей (табл. 1) показало, що для досліджених органів і тканин параметри процесів надходження, розподілу й елімінації різні.

Так, процес надходження вихідної сполуки та її метаболітів завершується протягом першого інтервалу добору проб (30 хв) тільки у печінці й плазмі крові експериментальних тварин.

Серце й головний мозок мишей — це органи із середнім часом надходження ^{14}C -I — фаза абсорбції завершується протягом 2 год експерименту. Для третьої групи органів характерний досить тривалий процес надходження ^{14}C -I та її метаболітів: для селезінки й жирової тканини даний процес становить 4 год, а для нирок — 8 год.

Аналіз процесів розподілу виявив високу швидкість елімінації ^{14}C -I та її метаболітів з печінки мишей в інтервалі 1–8 год. У даному проміжку часу вміст ^{14}C -I та її метаболітів зменшується порівняно з максимальним приблизно в 60 разів, однак від 8-ї до 24-ї години експерименту елімінація сполуки є найповільнішою — константа швидкості найменша серед усіх досліджених процесів (табл. 2). Інша відмінна риса процесів роз-

поділу сполуки — високий вміст досліджуваних сполук у нирках і найбільша швидкість її елімінації в термінальному часовому інтервалі (див. табл. 1 і 2). Протягом усього часу дослідження (24 год) вміст загальної радіоактивності у даному органі приблизно в 10 разів вищий, ніж у плазмі крові.

Для оцінки фармакокінетичних параметрів у нашій роботі було проведено позамоделльне моделювання зазначених процесів, що дозволяє здійснити аналіз на підставі незалежної від структури кінетичної схеми процесів масопереносу ксенобіотика в організмі [2].

Одним з основних кількісних показників тропності лікарського засобу до органів і тканин є K_p процесів розподілу ксенобіотика між кров'ю (центральною компартментом (1)) і органами й тканинами організму (як правило, периферичними відсіками (i)). Раніше в роботах [4; 5] було наведено математичне обґрунтування адекватності методу визначення K_p на підставі регресійного аналізу, здійсненого в координатах

$$[AUC_i^{0-t} / C_i AUC_1^{0-t} / C_1],$$

де AUC_i^{0-t} і AUC_1^{0-t} — інтеграл вмісту досліджуваних сполук у крові (компартмент (1)) і органах і тканинах (компартмент (i)), обчислюваний як площа під фармакокінетичною кривою (AUC) вмісту ксенобіотика в дослідженому інтервалі ($0-t$);

Таблиця 1

Вміст ($\text{імп} \cdot 10^3 / (\text{хв} \cdot \text{г}(\text{мл}))$) загального радіоактивного матеріалу в органах і тканинах мишей при внутрішньочеревинному введенні ^{14}C -I у дозі 50 мг/кг

Час, год	Плазма	Головний мозок	Нирки	Печінка	Селезінка	Серце	Жирова тканина
0,5	64,0±1,7	12,9±3,7	55,0±2,4	311,0±47,5	3,0±0,6	33,0±8,1	11,0±1,9
1	58,0±19,8	34,4±6,3	148,0±17,8	292,0±36,1	3,0±0,4	35,0±7,9	7,0±2,4
2	49,0±7,8	9,0±1,2	233,0±48,3	15,0±4,3	71,0±23,6	43,0±8,8	18,0±4,1
4	45,0±9,7	11,0±2,7	357,0±69,5	14,0±3,1	101,0±15,4	34,0±4,5	20,0±1,2
8	27,0±5,3	17,0±4,3	403,0±83,2	5,0±0,5	46,0±11,8	26,0±4,7	16,0±1,5
24	13,0±1,5	14,0±3,8	137,0±28,8	5,0±0,9	23,0±6,4	12,9±1,8	11,0±1,3



Таблиця 2

Кінетичні параметри процесу розподілу ^{14}C -I в організмі мишей

Параметри	Плазма крові	Мозок	Нирки	Печінка	Селезінка	Серце	Жирова тканина
k_e , год $^{-1}$	0,047	0,011	0,067	0,009	0,043	0,044	0,023
$\ln C_0$	3,91	2,92	6,54	1,77	4,18	3,62	2,95
$1/k_e$, год	21,3	90,9	14,9	111,1	23,2	22,6	43,1
$AUC_{0-\infty}$, імпл/(хв·г)·год	935	1643	8732	1050	1588	866	816
$AUMC_{0-\infty}$, імпл/(хв·г)·год 2	17826	151748	104510	72098	34611	18761	35404
MRT, год	19,1	92,3	11,9	68,7	21,8	21,6	43,4
N	0,9	1,0	0,7	0,45	0,9	0,9	1,0
ДК	1,0	0,49	0,8	14,20	1,11	0,93	0,84
K_p		0,54	10,78		1,64	0,88	0,54
q_i		22,4			581,9	333,9	33,6
k_{i1} , год $^{-1}$		0,014			0,370	0,380	0,040

Примітка. AUMC — "Area Under Moment Concentration" [2].

C_i — його вміст в i -тому компартменті.

Результати регресійного аналізу наведені на рис. 1 і у табл. 2.

Як видно з отриманих результатів, дана функція у цих координатах є лінійною для

всіх досліджених органів і тканин, за винятком печінки, де спостерігається відсутність пропорційності між вмістом ^{14}C -I та її метаболітів у крові й у даному органі.

Найбільшим значенням K_p характеризуються процеси

масопереносу між кров'ю та нирками, що може свідчити про високу тропність даної тканини до досліджуваної сполуки або її метаболітів (див. табл. 2).

Раніше було показано [6], що сполука I в організмі експериментальних тварин метаболізується в тіобарбітурову кислоту й, можливо, саме цей метаболіт визначає такий високий показник K_p . Найменше значення K_p зареєстроване для мозку та жирової тканини (див. табл. 2). Дані тканини характеризуються й найменшим показником надходження речовини та її метаболітів в одиницю їх об'єму (q_i) (див. табл. 2).

Критерій складності кінетичної схеми (N) і дискримінаційний критерій (ДК) (див. табл. 2) дають можливість оцінити кінетичну схему досліджуваних процесів [7]. Прості ланцюгові кінетичні моделі з одним або двома компартментами (однокамерна модель і двокамерна з усмоктуванням при $N_i \approx 1$ і $ДК \approx 1$) характерні для плазми крові, селезінки, серцевої та жирової тканини. Кінетична схема, що описує процеси розподілу загальної радіоактивності в системі «кров — орган», для інших досліджуваних тканин є більш складною — для печінки це складна комбінована модель (комбінація взаємопов'язаних процесами масопереносу або біотрансформації ланцюгових і (або) зірчастих моделей), для головного мозку й нирок — складна зірчаста.

Важливим параметром процесу розподілу між центральним відсіком і периферичними є середній час перебування сполуки у них (MRT — mean residence time). Визначення MRT досліджуваної сполуки здійснювали з використанням позамоделного методу статистичних моментів [2].

Порівняльний аналіз величин даного параметра для різних органів і тканин (див. табл. 2) показав, що показники MRT

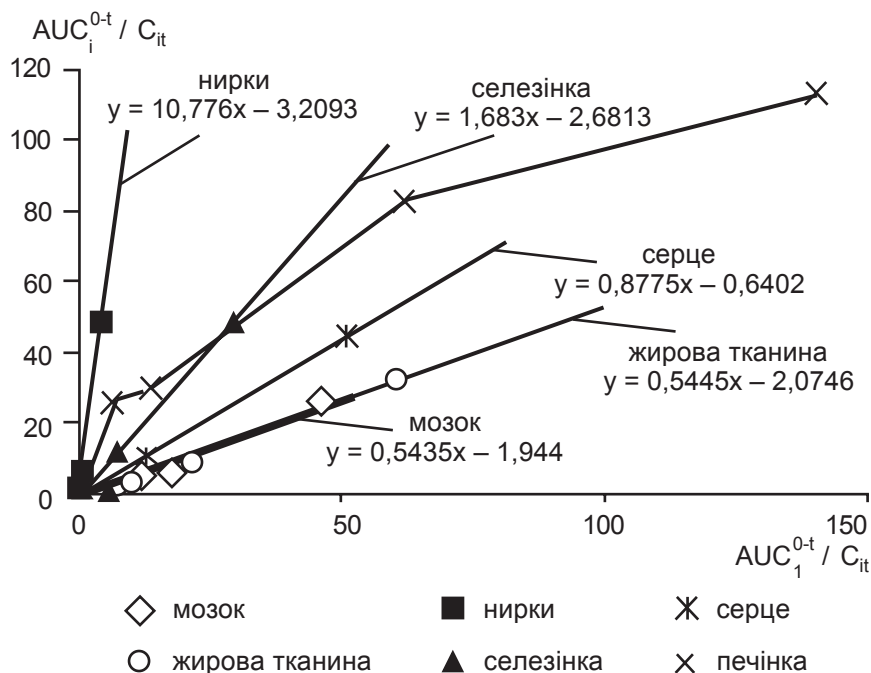


Рис. 1. Співвідношення між (AUC_i^{0-t} / C_{it}) і площею під концентраційною кривою ^{14}C -I в органі або тканині (AUC_i^{0-t}) , поділену на її концентрацію (C_i) , і аналогічним показником для плазми крові (AUC_1^{0-t} / C_{1t})



практично аналогічні характеристичному часу ($1/k_e$) найбільш повільних зі спостережуваних процесів елімінації для всіх досліджених органів і тканин, за винятком печінки. Це свідчить про те, що для процесів перерозподілу ^{14}C -I і її метаболітів між органами й кров'ю, незважаючи на складну кінетичну схему даних процесів, адекватною є проста однокамерна модель із усмоктуванням (див. табл. 2). Це можливо, якщо кінетична крива «вироджена» внаслідок присутності в схемі більш повільного процесу, що лімітує швидкість масопереносу ксенобіотика (k_e).

Як видно із наведених даних (див. табл. 2), найбільш швидкий процес елімінації загальної радіоактивності є характерним для нирок і плазми крові. Для селезінки, серця та жирової тканини величина MRT коливається від 23 до 43 год. Найбільш повільні процеси виділення загальної радіоактивності виявлені для печінки й головного мозку. Даний показник становить 69 і 92 год відповідно. Зіставлення таких параметрів процесів розподілу між плазмою крові та мозком, як K_p , q_i і константи швидкості зворотного масопереносу сполуки з органа в кров (k_{i1}) (див. табл. 2) дає підстави припустити, що для транспорту досліджуваної сполуки в даній системі є характерним повільний процес як надходження, так і виведення з головного мозку.

Як видно із наведеного аналізу розподілу ^{14}C -I в організмі мишей, процеси масопереносу ксенобіотика у системі «кров — печінка» відрізняються від аналогічних процесів у інших досліджених органах і тканинах. Однією з причин непропорційності (нелінійності) між вмістом сполуки та її метаболітів у цій системі може бути наявність так званого «швидкого» (швидко досягаючого стаціонарного стану [8])

процесу розподілу в початкові інтервали часу.

Швидкий процес можна визначити як такий, характеристичний час якого на порядок або кілька порядків менше:

а) найменшого інтервалу часу досліді (виміру концентрацій ксенобіотиків у досліджуваних біосубстратах);

б) характеристичних часів аналізованих процесів (k_1^{-1} і k_i^{-1}).

Раніше нами були розроблені методи аналізу та здійснена формалізація швидких процесів масопереносу ксенобіотиків в організмі [9].

Досліджуючи характер зміни у часі відношення інтеграла концентрації ^{14}C -I та її метаболітів у тканині до інтеграла їх концентрації в крові, тобто графіка у координатах $(\int_0^t C_{it} dt / \int_0^t C_{1t} dt, t)$

(рис. 2), можна виявити таке:

— якщо швидкий процес у розподілі ксенобіотика відсутній, тобто $C_{i0}=0$, то аналізована величина зі збільшенням t монотонно зростає від нуля до значення K_p (див. рис. 2, селезінка, нирки та жирова тканина);

— якщо швидкий процес є переважаючим ($C_{it} < C_{i0}$ за будь-яких t), то значення дослі-

джуваного показника зі збільшенням часу досліді монотонно знижується, прагнучи до величини, яка дорівнює

$$K_p + C_{oi} / \sum k_{ij} \int_0^{\infty} C_{1t} dt$$

(див. рис. 2, печінка);

— якщо швидкий процес присутній, але не є переважаючим, то зі збільшенням часу досліді цей показник змінюється «флюктуаційно» — на початку швидко зменшується, а надалі повільно зростає, наближаючись до величини

$$K_p + C_{oi} / \sum k_{ij} \int_0^{\infty} C_{1t} dt$$

(див. рис. 2, головний мозок).

Результати аналізу демонструють наявність швидких процесів тільки між кров'ю та печінкою експериментальних тварин.

Для того щоб визначити в умовах присутності швидкого процесу параметри даних дифузійних процесів (величини K_p і $\sum k_{ij}$), скористаємося таким рівнянням [9]:

$$\begin{aligned} & \left(\int_0^T C_{it} dt \right) / (C_{it} - C_{iT}) = \\ & = K_p \left(\int_0^T C_{1t} dt \right) / (C_{it} - C_{iT}) + \frac{1}{\sum k_{ij}}, \end{aligned}$$

де C_{it} і C_{iT} — концентрація ксенобіотика у тканині при інтер-

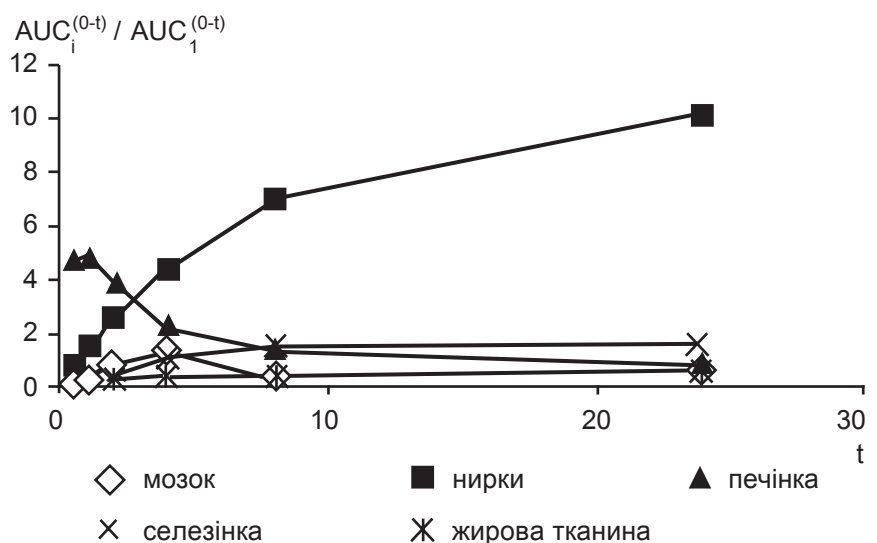


Рис. 2. Тимчасова залежність співвідношення площ під фармакокінетичними кривими концентрації ^{14}C -I та її метаболітів у органах (тканинах) AUC_i^{0-t} і плазмі крові AUC_1^{0-t}



валах t і найбільшому (термінальному) у дослідженні часу досліді (T).

Регресійний аналіз даних у координатах

$$\left[\frac{(AUC_{iT} - AUC_{it})}{(C_{it} - C_{iT})} \right. \\ \left. \text{і} \left[\frac{(AUC_{1T} - AUC_{1t})}{(C_{it} - C_{iT})} \right] \right],$$

де AUC_{iT} і AUC_{it} — площа під фармакокінетичною концентраційною кривою в органі (тканині) при T і t ; AUC_{1T} і AUC_{1t} — аналогічні величини для плазми крові; $\sum k_i = k_{i1} + k_{i0}$ — сума констант швидкості масопереносу ксенобіотика з (i) в (i) компартмент і його елімінації, дозволив визначити величини K_p і $\sum k_i$ відповідно як тангенс кута нахилу прямої та вільний член лінійного рівняння (рис. 3). Дані кінетичні параметри подано у табл. 3.

Зіставлення величин рівноважних констант розподілу у системі «кров — тканина», розрахованих на підставі двох підходів (див. рис. 1 і 2), демонструють їхню порівнянність (див. табл. 2 і 3) і адекватність використання даних методів. Перевагою останнього методу є можливість визначення параметрів при нелінійних процесах розподілу. Характерною рисою процесів розподілу сполуки між кров'ю та печінкою є найменші серед досліджуваних органів величини константи розподілу і суми констант швидкості масопереносу ксенобіотика з (i) в (i) компартмент та його елімінації.

Висновки

1. Для розподілу ^{14}C -I і метаболітів у організмі мишей при її внутрішньочеревинному введенні характерна різна динаміка процесів надходження в органи та тканини й елімінації. Найбільш швидкий процес надходження відзначений для плазми крові та печінки, найбільш повільний — для головного мозку й нирок. Показник середнього часу утримання спо-

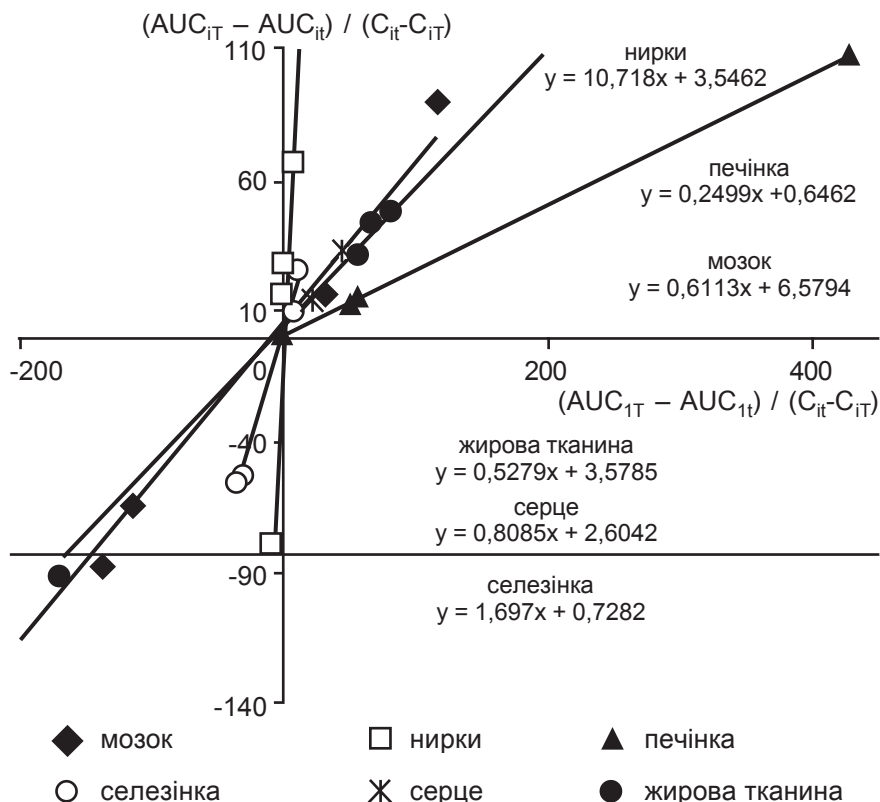


Рис. 3. Залежність між величинами $[(AUC_{iT} - AUC_{it}) / (C_{it} - C_{iT})]$ і $[(AUC_{1T} - AUC_{1t}) / (C_{it} - C_{iT})]$

Таблиця 3

Кінетичні параметри K_p і k_i процесів розподілу ^{14}C -I і метаболітів у організмі мишей

Параметр	Мозок	Нирки	Печінка	Селезінка	Серце	Жирова тканина
K_p	0,61	10,72	0,25	1,70	0,81	0,53
k_i	6,58	3,55	0,65	0,73	2,60	3,58

лук найвищий для головного мозку та печінки, що зумовлено повільною швидкістю елімінації.

2. Висока тропність до досліджуваної сполуки виявлена для нирок. Даний параметр вище аналогічних показників для інших досліджуваних органів і тканин більш ніж у 10 раз. Для інших органів і тканин, за винятком печінки, даний параметр наближається до одиниці.

3. Для системи «кров — печінка» виявлені істотні відмінності від процесів у інших органах, а саме: наявність швидких процесів надходження ксенобіотика в тканини й найменшу тропність до тканини. Наяв-

ність швидких процесів у системі «кров — печінка» можна пояснити первинним проходженням усієї дози речовини через печінку або особливостями транспорту сполуки в органі й тканини з відкритої (проточної) лімфатичної системи при її внутрішньочеревинному введенні. Цей механізм пояснює необоротність швидких процесів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Boroujerdi M. Pharmacokinetics : Principles and Applications / M. Boroujerdi. — Mcgraw-hill Professional Publishing, 2002. — 327 p.
2. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — О. : Астропринт, 2004. — 720 с.



3. Соловьев В. Н. Фармакокинетика / В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филлов. — М. : Медицина, 1980. — 421 с.

4. Зіньковський В. Г. Розробка методів позамоделного аналізу процесів розподілу ксенобіотиків між кров'ю, органами й тканинами при їхньому однократному введенні в організм / В. Г. Зіньковський, С. І. Щукін // Досягнення біології та медицини. — 2005. — № 2 (6). — С. 27-33.

5. Zinkovsky V. G. Kinetic of distribution and excretion of organic derivatives germane in rats / V. G. Zinkovsky, O. V. Zhuk, V. V. Godovan // Pharma-

cological reports. — 2007. — Vol. 59, Supl. 1. — P. 61.

6. Карпинчик Н. Л. Розробка методів екстракції з біологічних середовищ і вивчення метаболізму в організмі експериментальних тварин похідних тіобарбітурової кислоти / Н. Л. Карпинчик, О. В. Жук // Одеський медичний журнал. — 2007. — № 3 (101). — С. 13-15.

7. Годован В. В. Оцінка складності кінетичних моделей процесів розподілу похідних дифосфонатогерманатів на основі нового комбінованого підходу / В. В. Годован, В. Г. Зіньковський, О. В. Жук // Медичні перспективи. — 2007. — Т. XII, № 2. — С. 14-22.

8. Франк-Каменецкий Д. А. Основы макрокинетики. Диффузия и теплопередача в химической кинетике / Д. А. Франк-Каменецкий. — М. : ЦУП Интеллект, 2008. — 408 с.

9. The method of separate determination of parameters of the fast irreversible and diffusion processes of xenobiotics mass transfer in the biosystem / V. G. Zinkovsky, O. V. Zhuk, M. Teodorczyk, N. L. Karpinchik // Proceeding of the Thirteenth National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine. — Warszawa, 2007. — P. 97-100.

УДК 615.015.154

І. А. Кравченко, А. І. Сівко, В. Б. Ларіонов,
Н. В. Овчаренко, О. І. Александрова

БІОКІНЕТИКА 3-ЛАУРОЇЛОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Створення нових високоактивних похідних 1,4-бенздіазепіну із пролонгованою дією є одним з актуальних завдань сучасної фармацевтичної хімії. Для розв'язання цього завдання використовуються різні підходи, один із яких — створення проліків. Серед анкіолітичних, снодійних, протисудомних засобів домінують похідні 1,4-бенздіазепіну як препарати, що набули найбільш широкого застосування у медичній практиці [1].

Використання проліків на основі похідних 1,4-бенздіазепіну дозволяє значно збільшити ефективність терапії, тому їхня розробка та вивчення є досить актуальними проблемами [2].

Беручи до уваги проведені раніше дослідження, що стосуються вивчення протисудомної дії складного ефіру 3-гідроксифеназепаму та лауринової кислоти (лауроїлоксифеназепаму), становило інтерес вивчен-

ня особливостей фармакокінетики розподілу лауроїлоксифеназепаму і продукту його біотрансформації — 3-гідроксифеназепаму в організмі експериментальних тварин [2].

Матеріали та методи дослідження

У роботі були використані безпородні миші-самці масою (20±2) г, що перебували на стандартному раціоні при 12-годинному світловому режимі, які були отримані з віварію Одеського державного медичного університету.

¹⁴C-лауроїлоксифеназепам вводили внутрішньовенно у хвостову вену мишам у дозі 10 мг/кг у твінній емульсії. Вміст ¹⁴C-мічених продуктів у крові та головному мозку визначали методом рідинної сцинтиляційної фотометрії [3]. Попередньо була здійснена екстракція ліпофільних продуктів із крові або гомогенату (у 0,9%-му NaCl), які

з допомогою препаративної хроматографії розділялися на ¹⁴C-лауроїлоксифеназепам і його активний метаболіт — ¹⁴C-3-гідроксифеназепам на пластинках Silufol UV 254 у системі гексан — хлороформ — ацетон (3:2:2). Загальну радіоактивність визначали в органах після попереднього гідролізу мурашиною кислотою.

Площу під концентраційною кривою (AUC) препарату в тест-об'єктах визначали методом трапецій в інтервалі досліду і як відношення константи швидкості елімінації до величини кінцевої концентрації (на термінальній ділянці кривої).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження, метою яких було визначення вмісту ¹⁴C-продуктів у крові та внутрішніх органах мишей після внутрішньовенного введення ¹⁴C-лауроїлоксифеназепаму, дозволили



Вміст радіоактивних продуктів у органах і тканинах мишей при внутрішньовенному введенні ^{14}C -3-лауроїлоксифеназепаму, імп/хв/год(см³), 0,1 Кі/моль, [С] = 10 мг/кг, М±m, n=5

Час, год	Кров	Мозок	Печінка	Серце	Жирова тканина	Селезінка
0,25	1897±2	3314±255	8954±1817	14375±1909	12075±3569	13340±80
0,5	1948±146	2979±400	5325±412	8792±920	12398±1013	9372±993
1	1808±123	3569±200	4639 ±299	9183±420	13558±646	8850±679
3	1441±204	3354±516	3909±277	8202±120	8830±260	5496±486
5	1570±85	2922±427	3001±648	7899±2107	12981±3820	4500±612
18	1428±294	2754±280	2213±308	4688±595	5833±1502	4000±1156
24	859±28	2106±229	2072±156	3734±505	7733±818	3352±388
31	877±107	1982±170	1990±390	3244±312	7043±601	2947±361
48	498±29	1261±102	713±51	1889±177	4635±215	2161±325
72	—	1206±87	561±39	1288±106	3387±179	2706±1277

встановити, що процес цих продуктів розподілу по органах є нерівномірним, а їх концентрація в органах і тканинах змінюється по-різному. Найбільший вміст радіоактивних продуктів спостерігається у жировій тканині (табл. 1), що, на нашу думку, пов'язане з високою ліпофільністю ^{14}C -лауроїлоксифеназепаму.

В інших органах (нирки, печінка, селезінка, серце) зареєстроване швидке зниження вмісту радіоактивних продуктів у першу годину після внутрішньовенного введення ^{14}C -лауроїлоксифеназепаму, тимчасом як подальше зменшення вмісту радіоактивних продуктів відбувається з меншою швидкістю (див. табл. 1).

Імовірно, ці органи належать до центрального відсіку кінетичної схеми розподілу препарату в організмі, чим зумовлене швидке зниження концентрації радіоактивних продуктів протягом першої години після введення.

Раніше нами було показано, що внутрішньовенне введення ^{14}C -лауроїлоксифеназепаму забезпечує стабільний протисудомний ефект протягом 72 год при одноразовому внутрішньовенному введенні [2]. Можливо, повільна зміна вмісту ^{14}C -продуктів у органах, особливо у

біофазі дії — в головному мозку, забезпечує тривалість фармакологічної дії препарату.

Зважаючи на те, що нейрофармакологічні властивості ефірів 3-гідроксифеназепаму визначаються властивостями їх основного метаболіту — 3-гідроксифеназепаму, практичний інтерес становить вивчення вмісту у плазмі крові та головному мозку як вихідного ^{14}C -лауроїлоксифеназепаму, так і його основного метаболіту — 3-гідроксифеназепаму.

Як видно з наведених даних (табл. 2), вміст ^{14}C -лауроїлоксифеназепаму і в головному

мозку, і у плазмі крові незначно знижується протягом першої години після введення, а потім підтримується на постійному рівні. Для 3-гідроксифеназепаму спостерігається трохи інша картина. Максимальний вміст ^{14}C -3-гідроксифеназепаму у крові відзначається у перші півгодини після введення, тимчасом як у головному мозку — через годину (див. табл. 2).

На підставі визначення вмісту ^{14}C -продуктів у крові та головному мозку були обчислені фармакокінетичні параметри для ^{14}C -3-гідроксифеназепаму та ^{14}C -лауроїлоксифеназепаму

Таблиця 2

Вміст лауроїлоксифеназепаму та продуктів його гідролізу у плазмі крові і мозку експериментальних тварин, імп/хв/год(см³), 0,1 Кі/моль, [С] = 10 мг/кг, М±m, n=5

Час, год	Кров		Мозок	
	^{14}C -3-гідроксифеназепам	^{14}C -лауроїлоксифеназепам	^{14}C -3-гідроксифеназепам	^{14}C -лауроїлоксифеназепам
0,25	1974±67	262±49	1580±246	320±93
0,5	1201±57	174±6	1639±155	205±8
1	1304±67	120±27	2387±189	272±13
3	1228±59	110±1	2059±96	207±13
5	833±148	102±8	1852±372	211±20
18	420±37	156±17	2033±327	197±21
24	329±20	145±38	1326±126	195±20
31	781±131	118±23	1260±130	188±16
48	205±33	115±24	440±48	177±15
72	—	—	364±37	174±5



Таблиця 3

Фармакокінетичні параметри лауроїлоксифеназепаму та 3-гідроксифеназепаму у плазмі крові та головному мозку, [C] = 10 мг/кг, 0,1 Кі/моль

Параметри	¹⁴ C-3-гідроксифеназепам	¹⁴ C-лауроїлоксифеназепам	Загальна рад-ність
Мозок			
AUC _{0-∞} , імп/хв/год/см ³	90994±2736	100605±2870*	248625±11941
MRT, год	35±1	499±10*	88±2
k _{ел} , год ⁻¹	0,030±0,005	0,0020±0,0001*	0,010 ±0,001
C _{max} , (імп/хв)·год/см ³	2387±189	320±93*	3569 ±200
T _{max} , год	1,0	0,25	1
Cl _{заг} , л			
Кров			
AUC _{0-∞} , (імп/хв)·год/см ³	31083±882	17584±3255	71948±2194
MRT, год	22±1	105±4	38±1
k _{ел} , год ⁻¹	0,05±0,01	0,010±0,004	0,030±0,004
C _{max} , (імп/хв)·год/см ³	1974±67	262±49	1948±146
T _{max} , год	0,25	0,25	0,5
Cl _{заг} , л			56

Примітка. * — P<0,001 (відносно ¹⁴C-3-гідроксифеназепаму).

(табл. 3). Як видно з наведених даних, при внутрішньовенному введенні складного ефіру час утримання для ¹⁴C-лауроїлоксифеназепаму більш тривалий,

ніж для ¹⁴C-3-гідроксифеназепаму, і відповідно становить (123,3±36,2) і (40,08±9,07) год для крові та (554±30) і (35,2±±6,6) год для головного мозку.

Також необхідно відзначити зниження показників k_{ел} практично на порядок для ¹⁴C-лауроїлоксифеназепаму. Можливо, це зумовлює акумуляцію цієї сполуки в організмі, а основний процес виведення здійснюється за рахунок 3-гідроксифеназепаму.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Пиотровский Л. Б.* Пролекарства: цели, принципы и перспективы / Л. Б. Пиотровский, М. А. Думкиус // Фармакология и токсикология. — 1988. — № 6. — С. 17-25.

2. *Синтез и фармакологические свойства 3-лауроилокси-7-бром-5(о-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она при его внутривенном и трансдермальном введении* / И. А. Кравченко, А. И. Александрова, С. А. Андронати [и др.] // Вестник Одесского национального университета. — 2003. — Т. 8, вып. 8. — С. 130-136.

3. *Зиньковский В. Г.* Биокинетика и структура новых психотропных препаратов, их предшественников и метаболитов : дис ... доктора биол. наук : 14.00.25 / Зиньковский В. Г. — Одесса, 1994. — 528 с.

УДК 616.24-002-008.6-056.3-057-07:616.153.96-07

В. Й. Кресюн, Н. Г. Семенців, М. С. Регада

ЗМІНИ ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ БІЛКОВОГО ОБМІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Одеський державний медичний університет,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вступ

Серед великої групи алергічних захворювань бронхолегеневої системи особливе місце посідає екзогенний алергічний альвеоліт [1]. Сьогодні дана патологія становить близько 2,3 % усіх бронхолегеневих захворювань [2]. Відомо більше 30 видів даного захворювання [3]. Несприятливий стан екології та соціально-побутових умов прожи-

вання сприяють виникненню і поширенню серед населення нових форм екзогенного алергічного альвеоліту [4]. Діагностика даної патології є складною через відсутність чітких клінічних ознак і подібність клінічної картини з пневмонією, бронхіальною астмою, туберкульозом [3; 4].

Незважаючи на наявність численних публікацій, які стосуються вивчення екзогенного

алергічного альвеоліту, питання діагностики захворювання залишається далеким від остаточного рішення. Недостатньо вивчений патогенез даної патології, зокрема стан білкового обміну. Оскільки білки посідають центральне місце у процесах життєдіяльності організму, то порушення їх обміну є елементом патогенезу всіх патологічних процесів [5]. Упродовж останніх років встановлено, що



білки, зокрема альбуміни, легко проникаючи в м'язи, покращують інтенсивність процесів відновлення НАД, окисного фосфорилування, генерації АТФ. Вони зв'язують інгібітори і тим самим покращують тканинне дихання і процеси фосфорилування [6].

Нині немає переконливих даних щодо того, як змінюються показники альбумінової та глобулінової фракції в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту.

Метою нашої роботи було вивчення стану білкового обміну, зокрема альбумінової та глобулінової фракцій, у крові морських свинок за умови виникнення експериментального алергічного альвеоліту (ЕАА) та його корекція ретаболілом.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження були проведені на 90 морських свинках-самцях масою тіла 0,35–0,40 кг. Тварин розподілили на шість груп. Перша — 15 інтактних морських свинок (контроль); друга — 15 тварин з ЕАА на 34-ту добу з моменту зараження. Відповідно третя, четверта та п'ята групи — це тварини на 44, 54 та 64-ту добу експерименту, по 15 тварин у кожній групі. Шоста група — 15 морських свинок з ЕАА після лікування ретаболілом, 5%-й розчин якого вводили внутрішньом'язово з розрахунку 2 мг/кг маси тіла тварини через кожні 10 днів: на 34, 44, 54-й день експерименту.

Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження проведені з додержанням науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей».

Експериментальний алергічний альвеоліт відтворювали за методом Ю. А. Кирилова і О. О. Орехова [7].

Попередньо тварин імунізували повним ад'ювантом Фрейда (0,2 мл у задню лапку внутрішньом'язово). Через 2 тиж. після імунізації тваринам кожні 10 днів вводили внутрішньовенно по 0,2 мл 1%-го розчину БЦЖ. Потім морських свинок декапітували і визначали окремі показники білкового обміну у крові тварин з ЕАА до та після лікування анаболічним стероїдом — ретаболілом. Цей препарат викликає активацію генів-регуляторів у клітинному ядрі внаслідок зв'язування зі специфічними білками-рецепторами на поверхні клітин органів-мішеней і утворення комплексу рецептор — нандролон, який забезпечує транспорт нандролону через клітинну оболонку в гіалоплазму, звідки він проникає через ядерну мембрану в клітинне ядро. Андрогенна дія комплексу полягає у тому, що він синтезує нуклеїнові кислоти і структурні білки (що пов'язано із кращим засвоєнням в організмі азоту, фосфору, сірки, K⁺), посилює тканинне дихання і окисне фосфорилування, покращує абсорбцію амінокислот з тонкої кишки [8].

Вміст білкових фракцій, зокрема альбумінів і глобулінів, визначали методом електрофоретичного розділення на агарі [9].

Одержані цифрові результати піддавали статистичній обробці за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені експериментальні дослідження показали, що при ЕАА в організмі досліджуваних тварин виникає диспротеїнемія. Так, в експериментальних тварин на 34-ту добу ЕАА відмічали зниження рівня альбумінів на 28,3 % порівняно з контрольною групою та зростання усіх фракцій глобулінів. Показник загальних глобулінів

підвищився на 44 %, а вміст α 1-, α 2-глобулінів зріс відповідно на 54,3 і 29,4 %; β - та γ -глобулінів — на 45,1 і 47 % відповідно по відношенню до контролю. Дослідження рівня альбумінів на 44-ту добу з моменту зараження виявило зниження показника на 38,4 % та підвищення глобулінових фракцій: загальні глобуліни на 60,8 %; α 1- — на 73,9 %, α 2- — на 52,1 %; β - — на 61 %; γ - — на 60 % порівняно з контролем. На 54-й день ЕАА спостерігали подальше зниження рівня альбумінів на 47,48 %. З цього приводу в літературі наводять дані про те, що й при інших формах інфекційних й алергічних захворювань виявлено зниження рівня альбумінів та зростання — глобулінів [5]. Вивчення показників глобулінових фракцій показало, що їх зміни мають односпрямований характер, а саме: зростання усіх показників відповідно до збільшення терміну розвитку ЕАА. Тим же часом, вивчаючи загальний рівень глобулінів на 54-ту добу, відмічаємо його зростання на 60,9 %. Результати дослідження α 1-глобулінів у тварин з ЕАА на 54-й день показали підвищення показників на 136,9 % порівняно з контролем. Рівень α 2-глобулінів зріс на 65,2 % на 54-ту добу експериментальної моделі хвороби. Доведено, що збільшення рівня α 1-, α 2-глобулінів спостерігається при запальних процесах інфекційного й алергічного походження, автоімунних захворюваннях, при ураженні печінки [6].

Показник β -глобулінів на 54-й день експерименту зріс порівняно з контрольною групою на 61,9 %. При дослідженні γ -глобулінів на 54-ту добу досліді встановлено їх підвищення на 66,6 % порівняно з інтактними тваринами. З літературних джерел відомо, що γ -глобуліни є основними носіями антитіл — імуноглобулінів, які забезпечують гуморальний захист організму. Зростання кількості γ -глобулінів зумовлене



підвищеною продукцією імунoglobулінів і спостерігається при гострих і хронічних інфекціях, колагенозах. Результати досліджень дають підстави вважати, що в організмі експериментальних тварин відбувається порушення білкового обміну, яке проявляється диспротеїнемією і прямо пропорційно залежить від терміну експерименту [5; 6].

Внаслідок застосування ретаболілу у тварин із ЕАА ми виявили зростання альбумінів до 34,6 % на 64-ту добу експерименту порівняно з нелікованими морськими свинками. Разом із тим застосування препарату позитивно впливає і на рівень глобулінів. Так, загальний рівень глобулінів на 64-й день знизився на 53 % порівняно з групою морських свинок, яких не піддавали впливу ретаболілу. Показники α 1-, α 2-, β -, γ -глобулінів у лікованих тварин відповідно знизилися на 52,6; 43,4; 53 і 43,4 % порівняно з тваринами, яким не вводили

препарат. На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що ретаболілі спричинив коригувальний вплив на білковий обмін, який проявився підвищенням вмісту альбумінів і зниженням глобулінових показників у крові експериментальних тварин.

Одержані результати дозволяють зробити висновок про здатність цього препарату коригувати білковий обмін при експериментальному алергічному альвеоліті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Регада М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт / М. С. Регада. — Львів : Сполом, 2001. — 166 с.
2. Регада М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт / М. С. Регада, Ф. Й. Щепанський // Лікування та діагностика. — 2005. — № 2. — С. 45-71.
3. Стан клітинного та гуморального імунітету при експериментальному та алергічному альвеоліті в різні періоди його формування / М. С. Регада, О. А. Ковалишин, В. М. Фрайт [та ін.] // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. — 2007. — № 3. — С. 28-29.

4. Пухлик Б. М. Алергічні захворювання : навч. посібник / Б. М. Пухлик. — Вінниця : Нова книга, 2004. — 240 с.

5. Клінічна біохімія : підручник / Д. П. Бойків, Т. І. Боднарчук, О. Л. Іванків [та ін.]. — К. : Медицина, 2006. — 432 с.

6. Біохімічні показники в нормі і при патології / Д. П. Бойків, Т. І. Боднарчук, О. Л. Іванків [та ін.]. — К. : Медицина, 2007. — 318 с.

7. Орехов О. О. Патоморфологія легких і мікроциркуляторного русла малого круга кровообігу при хронічному експериментальному алергічному альвеоліті / О. О. Орехов, Ю. А. Кирилов // Архив патології. — 1985. — № 10. — С. 54-61.

8. Задорожний А. А. Влияние ретаболила и аппликации лейкопластыря на приживание и объемный кровоток в ауто трансплантатах разных участков кожи у крыс / А. А. Задорожний, С. Ю. Штрыголь, С. И. Китаев // Методология флюометрии. — М. : Трансоник, 2002. — Кн. 6. — С. 131-142.

9. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — М. : Медицина, 2004. — 920 с.

УДК 577.2+616.71+615.466

А. П. Левицький, Х. Аль-Баюш М.

ВПЛИВ КАЛЬЦІЄВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ФЕРМЕНТНІ ПОКАЗНИКИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ФТОРИДНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

ДУ «Інститут стоматології АМН України», Одеса

Хронічна фторидна інтоксикація (ХФІ) виникає в умовах промислових хімічних виробництв, при тривалому проживанні в біогеохімічних регіонах із підвищеним вмістом фторидів у воді, а також внаслідок систематичного застосування питної води, харчових продуктів і засобів ротової гігієни з

великим вмістом фторидів [1; 2]. За умов ХФІ спостерігаються ураження зубів флюорозом [3; 4], а також суттєві порушення обміну речовин і функціональної активності кісток [5]. Негативний вплив ХФІ пов'язаний із дією іонів фтору на функцію остеобластів (пригнічення біосинтезу та секреції колагену), остео-

кластів (активація та підвищення секреція матричних металопротеїназ), із затримкою клітинного циклу й індуцією апоптозу [6–8].

Відомо, що лікувально-профілактичними засобами за умов ХФІ є кальцієвмісні препарати, які зв'язують іон фториду, пригнічують його всмоктування у



шлунково-кишковому тракту, суттєво знижують рівень фторидної інтоксикації [9–11].

У наших попередніх роботах було показано, що захисну дію при ХФІ виявляють різні сполуки кальцію (карбонат, цитрат), особливо природні вапняки [12; 13].

Метою даного дослідження стало вивчення впливу різних препаратів кальцію на стан кісткової тканини за умов експериментальної фторидної інтоксикації.

Стан кісткової тканини визначали за ферментативними показниками [14].

Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано 50 щурів лінії Вістар (самиці віком 13 міс. середня маса (280 ± 13) г), яких було поділено на 5 груп по 10 щурів у кожній: 1-ша група — контроль (інтактні щури); 2-га група — щури з ХФІ (споживання питної води, що містила фторид натрію — 20 мг/л, протягом 1 міс); 3-тя група — щури з ХФІ + цитрат кальцію в дозі 500 мг/кг живої маси, що відповідає 100 мг кальцію; 4-та група щурів із ХФІ отримувала карбонат кальцію (х. ч.) у дозі 250 мг/кг маси (відповідає дозі 100 мг чистого кальцію) і 5-та група — щури з ХФІ + природний вапняк «Хайсамін» [12] у дозі 250 мг/кг, що відповідає 100 мг кальцію.

Усі кальцієві препарати вводили *per os* протягом 30 днів із першого дня переведення щурів на фторидну воду. Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), виділяли стегнову кістку і готували з неї гомогенат на цитратному буфері рН 6,1 із розрахунку 75 мг кісткової тканини на 1 мл буферного розчину. У гомогенаті кістки визначали активність лужної та кислої фосфатази (відповідно ЛФ і КФ) за гідролізом р-нітрофеніл фосфату [15], активність еластази за методом Visser і Blouf [15] та

загальну протеолітичну активність (ЗПА) за гідролізом казеїну при рН 7,6 [15].

За співвідношенням активності ЛФ і КФ визначали індекс мінералізації, а за співвідношенням ЗПА / еластази — індекс колагенуотворення [14].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 подано результати вивчення впливу різних кальцієвих препаратів на активність фосфатази стегнової кістки щурів за умов ХФІ. Як відомо, активність ЛФ є маркером функціональної активності остеобластів, а активність КФ — остеокластів [14]. При ХФІ активність ЛФ знижується в 2,3 рази, що може свідчити про пригнічення функції остеобластів. Карбонат кальцію (чистий або у складі природного вапняку) мало впливає на знижений за умов ХФІ рівень ЛФ. Лише цитрат кальцію повертає активність ЛФ у стегновій кістці щурів при ХФІ до показників контролю.

Активність КФ, навпаки, за умов ХФІ суттєво збільшується, що свідчить про активність остеокластів, які спричиняють остеолізис. Усі використані нами кальцієві препарати знижують активність КФ, однак най-

більшою мірою — карбонати кальцію.

Співвідношення ЛФ/КФ є показником процесу мінералізації у кістковій тканині. Як видно з даних табл. 1, за умов ХФІ цей індекс знижується в 5,5 рази. Усі кальцієві препарати однаковою мірою підвищують цей індекс, але не повертають його до рівня контролю. Ця обставина може свідчити про те, що за умов ХФІ порушуються процеси мінералізації кістки не тільки внаслідок нестачі іонізованого кальцію, але й за рахунок інших механізмів.

У табл. 2 наводяться результати досліджень впливу кальцієвих препаратів на активність протеаз стегнової кістки за умов ХФІ. Як видно з цих даних, у щурів за умов ХФІ удвічі знижується ЗПА у стегновій кістці, що може свідчити про пригнічення активності остеобластів і, зокрема, їх колагенуотворювальної функції [14].

З-поміж усіх досліджуваних кальцієвих препаратів лише цитрат Са суттєво підвищував рівень ЗПА, тимчасом як карбонат кальцію та вапняк не впливали на ЗПА.

За умов ХФІ у стегновій кістці щурів збільшується активність еластази, яка походить, го-

Таблиця 1

Вплив кальцієвих препаратів на активність фосфатази стегнової кістки щурів за умов ХФІ

Група	Активність ЛФ, мк-кат/кг	Активність КФ, мк-кат/кг	ЛФ/КФ
1. Контроль (інтактні)	234,3±27,0	8,13±1,29	28,8±3,0
2. ХФІ	102,0±11,0 P<0,001	19,42±1,43 P<0,001	5,2±0,4 P<0,001
3. ХФІ + цитрат Са (500 мг/кг)	184,0±36,7 P>0,1 P ₁ >0,05	14,26±1,23 P<0,01 P ₁ <0,05	12,9±1,1 P<0,001 P ₁ <0,001
4. ХФІ + карбонат Са (250 мг/кг)	99,8±9,1 P<0,001 P ₁ >0,9	7,79±0,95 P>0,6 P ₁ <0,001	12,8±1,2 P<0,001 P ₁ <0,001
5. ХФІ + «Хайсамін» (250 мг/кг)	116,3±7,7 P<0,001 P ₁ >0,1	9,45±1,57 P>0,3 P ₁ <0,001	12,3±1,2 P<0,001 P ₁ <0,001

Примітка. У табл. 1 і 2: P — вірогідність різниці порівняно з 1-ю групою; P₁ — вірогідність різниці порівняно з 2-ю групою.



Таблиця 2

**Вплив кальцієвмісних препаратів
на активність протеаз стегової кістки
щурів за умов ХФІ**

Група	ЗПА, нкат/кг	Активність еластази мк-кат/кг	ЗПА/Е
1. Контроль (інтактні)	362,6±50,0	6,46±0,88	56,1±6,9
2. ХФІ	177,4±18,8 P<0,01	9,72±1,05 P<0,05	18,2±2,1 P<0,01
3. ХФІ + цитрат Са (500 мг/кг)	252,1±38,3 P>0,05 P ₁ >0,05	7,24±0,51 P>0,3 P ₁ <0,05	34,8±3,3 P<0,05 P ₁ <0,001
4. ХФІ + карбонат Са (250 мг/кг)	172,5±31,9 P<0,01 P ₁ >0,9	4,98±0,34 P>0,1 P ₁ <0,001	34,6±3,6 P<0,05 P ₁ <0,001
5. ХФІ + «Хайсамін» (250 мг/кг)	203,3±20,5 P<0,05 P ₁ >0,1	6,51±0,40 P>0,9 P ₁ >0,05	31,2±3,4 P<0,05 P ₁ <0,001

ловним чином, з нейтрофілів і виконує руйнівну функцію в кістковій тканині, тому що спричинює деполімеризацію колагену, еластину й усіх інших білків [14].

Кальцієвмісні препарати знижують активність еластази у стеговій кістці щурів за умов ХФІ, однак найбільшою мірою — карбонат кальцію. Співвідношення ЗПА / еластаза є індикатором стану процесу колагеноутворення [14]. При ХФІ цей показник знижується утричі. Усі кальцієвмісні препарати підвищують його удвічі (приблизно однаково), проте не повертають до рівня у контрольних тварин.

Таким чином, ХФІ викликає у кістковій тканині порушення не тільки процесу мінералізації, але й колагеноутворення. Певною мірою цим порушенням можна запобігти за допомогою кальцієвмісних препаратів, однак у механізмі токсичної дії фторидів важлива не тільки їх здатність зв'язувати іонізований кальцій, наявні ще якісь інші фактори, пошук яких стане предметом наших подальших досліджень.

Висновки

1. За умов ХФІ у стеговій кістці щурів знижується актив-

ність ЛФ, ЗПА, але збільшується активність КФ і еластази, що свідчить про пригнічення функції остеобластів й активацію остеокластів.

2. Кальцієвмісні препарати знижують активність КФ й еластази та відповідно до змін індексів мінералізації (ЛФ / КФ) і колагеноутворення (ЗПА / еластаза) стимулюють ці процеси.

3. Неможливість повністю нормалізувати процеси остеогенезу за допомогою кальцієвмісних препаратів може свідчити про наявність інших, не кальційзв'язувальних механізмів у токсичній дії фторидів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Воздействие фтора и его производных на окружающую среду и организм человека* / О. И. Попов, Л. В. Подригало, Г. Н. Даниленко, Н. Г. Семко // *Врачебное дело*. — 2000. — № 1. — С. 87-89.
2. *Экспериментальные исследования патогенеза хронической фтористой интоксикации* / Н. Н. Михайлова, А. С. Анохина, Е. В. Уланова [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2006. — № 3. — С. 19-21.
3. *Николишин А. К. Современный взгляд на состояние твердых тканей зуба при различных степенях флюороза* / А. К. Николишин // *Український стоматологічний альманах*. — 2002. — № 6. — С. 52-54.

4. *Гафаров В. Г. Факторы риска в возникновении некариозных поражений зубов и их профилактика* / В. Г. Гафаров, Н. Х. Мирзагулов, Э. Н. Паредес // *Стоматология детского возраста и профилактика*. — 2006. — № 3-4. — С. 26-27.

5. *Boivin G. Fluoride salts and bone diseases* / G. Boivin, P. J. Meunier // *J. Trace. Elem. Exp. Med.* — 1998. — Vol. 11, N 4. — P. 346.

6. *Влияние избытка фторида на коллаген типа I в опытах на крысах in vivo и in vitro* / Q. Miao, M. Xu, B. Liu, B. Yon // *J. Hyg. Res.* — 2002. — Vol. 31, N 3. — P. 145-147.

7. *Влияние интенсивного воздействия фтора на остеокластическую активность* / K. Hua, S.-J. Yang, W.-C. Zhang, G.-S. Li // *J. Jilin Univ. Med. Ed.* — 2004. — Vol. 30, N 3. — P. 345-347.

8. *Влияние фторида на клеточный цикл и апоптоз в культивируемых остеобластах крыс* / Ying Zhang, Sun Guifan, Yaping Jin, Yi Wang // *J. Hyg. Res.* — 2003. — Vol. 32, N 5. — P. 432-433.

9. *Tenuta-Filho A. Reduction of the bioavailability of fluoride from Antarctic krill by calcium* / A. Tenuta-Filho, R. C. C. Aluarenga // *Int. J. Food Sci. and Nutr.* — 1999. — Vol. 50, N 4. — P. 297-302.

10. *Влияние различных доз цитрата кальция на протеолиз в костной ткани крыс при фторидной интоксикации* / В. Н. Гороховский, О. В. Денга, А. П. Левицкий, Л. Н. Россаханова // *Вісник стоматології*. — 2006. — № 2. — С. 3-5.

11. *Вплив цитрату кальцію на перебіг гострої фтористої інтоксикації у щурів* / О. А. Макаренко, А. П. Левицкий, І. В. Ходаков [та ін.] // *Одеський медичний журнал*. — 2003. — № 6 (80). — С. 20-23.

12. *Аль-Баюш Х. М. Экспериментальное изучение кальцийсодержащего препарата «Хайсамин»* / Х. М. Аль-Баюш, В. Н. Гороховский // *Вісник стоматології*. — 2007. — № 6. — С. 8-12.

13. *Левицкий А. П. Гепатопротекторное действие кальцийсодержащих препаратов при хронической фтористой интоксикации* / А. П. Левицкий, Х. М. Аль-Баюш, В. Н. Гороховский // *Вісник стоматології*. — 2008. — № 3. — С. 10-13.

14. *Ферментативный метод оценки stanu кісткової тканини* / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна // *Одеський медичний журнал*. — 2006. — № 3. — С. 17-21.

15. *Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации* / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Денга [и др.] — К.: ГФЦ, 2005. — 30 с.



ФАРМАКОКІНЕТИКА ГЛЮКОЗАМІНІЛ-МУРАМІЛДИПЕПТИДУ В ЛІПОСОМАХ ПРИ ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ ВВЕДЕННІ МИШАМ

Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ

Відома здатність мурамілпептидів (мурамоїлпептидів) активувати систему вродженого імунітету за участі механізму розпізнавання молекулярних обрисів патогена, що забезпечує імуномодуляцію за наявності відповідних рецепторів у імунних клітинах (моноцитах, макрофагах, лімфоцитах та ін.). Мурамілдипептид (МДП) і глюкозамініл-мурамілдипептид (ГМДП) є мінімальними активними фрагментами пептидогліканів бактеріальної стінки й агоністами рецепторів (NOD2, NALPs), які проявляють сигнальну дію у вигляді праймінгу та синергізму з іншими стимулами й ад'ювантну дію при стимуляції неспецифічної імунорезистентності. Посилення продукції цитокінів й ефекторних функцій клітин імунної системи ініціює швидку генералізовану реакцію організму на протидію патогенному вторгненню або інвазії пухлин [1].

Внаслідок значного поступу в дослідження специфічної активності синтетичні мурамілпептиди входять до складу сучасних лікарських засобів, призначених для ад'ювантної імунотерапії та профілактики розповсюдження інфекційних й онкологічних захворювань [2]. Важливою передумовою для реалізації фармакологічної дії мурамілпептидів вважають пролонгацію їх знаходження в циркуляції та підвищення біодоступності на противагу швидкій екскреції й інактивації. Ліпосоми із природних фосфоліпідів як транспортна форма для мурамілпептидів відповідають цим умовам [3] і, насамперед,

забезпечують належний доступ до фагоцитуючих клітин моноцитарно-макрофагальної системи. Як свідчать попередні дослідження, ГМДП у ліпосомальній формі, на противагу вільному пептиду, викликає активацію макрофагів і пригнічує метастазування експериментальних пухлин у мишей [4; 5].

Метою цієї роботи було порівняльне вивчення фармакокінетики ГМДП у вільному стані і в складі фосфатидилхолінових ліпосом різного розміру при внутрішньовенному введенні здоровим мишам.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на мишах-самцях масою 18–20 г лінії С57BL/6. Тварин утримували у стандартних умовах. Мишей поділили на три групи: першій групі одноразово вводили в ретроорбітальний венозний синус вільний ГМДП у фізіологічному розчині (0,9 % NaCl), другій групі — пептид у ліпосомах малого розміру (одношарові ліпосоми до 100 нм); третій групі — пептид у ліпосомах великого розміру (багатошарові ліпосоми до 800 нм). Через 5 хв і 0,5; 1; 2; 3; 6 год після введення тварин декапітували під легким ефірним наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Приготування ліпосом із яєчного фосфатидилхоліну (ЯФХ) і завантаження їх пептидом (ліпід / пептид, 100:1 за вагою) проводили методом гідратації

та спонтанної везикуляції тонких ліпідних плівок у фізіологічному розчині. Ліпосоми малого розміру отримували методом обробки ультразвуком (5 хв, Fisher M 300, США), а ліпосоми великого розміру — методом заморожування-розморожування [6].

Для спостереження за фармакокінетикою у крові та розподілом в органах використовували радіоактивну похідну пептиду, синтезовану за методом [7]. ГМДП-¹²⁵I додавали до нерадіоактивного пептиду для відтворення загальної дози (50 мкг/кг, (5–10) · 10⁶ імп/(хв·кг)). Радіоактивність зразків біологічних тканин вимірювали в γ-лічильнику (Beckman, США). Фармакокінетичні параметри визначали в межах двочастинної моделі та модельно-незалежним методом за допомогою комп'ютерної програми FarmKin Pro (ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Вінниця).

У роботі використовували ЯФХ (ЗАТ «Біолек», Харків), синтетичний ГМДП і похідні для виготовлення ГМДП-¹²⁵I були надані Т. М. Андроновою (Інститут біоорганічної хімії ім. М. М. Шемякіна і Ю. А. Овчиннікова РАН, Москва).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою комп'ютерної програми Origin 6.1 і MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Динаміку зміни концентрацій вільного та ліпосомального ГМДП, що розраховані на основі визначеної дози (50 мкг/кг)



і вмісту радіоактивної речовини (ГМДП-¹²⁵I), досліджували у зразках крові 5–8 тварин на кожному інтервалі часу. Значні відмінності між концентраціями вільного та ліпосомального пептиду спостерігалися протягом усього експерименту. Найбільший вміст радіоактивної речовини було зафіксовано в інтервалі 60 хв після введення ГМДП-¹²⁵I в маленьких ліпосомах порівняно з вільним пептидом і у великих ліпосомах. Надалі концентрації пептиду в ліпосомах обох типів збігалися, проте більше ніж у 10 разів переважали рівень вільного пептиду до кінця терміну спостереження.

Фармакокінетичні параметри, розраховані за допомогою програми FarmaKin Pro для усіх форм пептиду, подано у табл. 1. У вільному стані пептид швидко виводився з організму, про що свідчать короткі терміни напіврозподілу ($t_{1/2\alpha}$, 9,7 хв) і напіввиведення ($t_{1/2\beta}$, 54,5 хв). Об'єм розподілу в центральній камері (V_c , 11 мл) і стаціонарний об'єм розподілу (V_{ss} , 21,4 мл) суттєво перевищують об'єм крові миші та вказують на здатність пептиду чи метаболітів виходити (у периферійну камеру) та потрапляти в кров, можливо, внаслідок всмоктування (зворотного захоплення) та реабсорбції [8].

Включення в ліпосоми із ЯФХ принципово змінювало фармакокінетику ГМДП-¹²⁵I у крові. У разі введення пептиду в маленьких і великих ліпосомах спостерігалася виразне зростання термінів напіврозподілу ($t_{1/2\alpha}$, 27,5 і 36,2 хв) і напіввиведення ($t_{1/2\beta}$, 520,7 та 420,0 хв) та зниження констант швидкості переходу (мікроконстант, K_{12} , K_{21} , K_{el}) двочастинної моделі. Об'єм розподілу в центральній камері (V_c , 5,4 та 7,5 мл) і стаціонарний об'єм розподілу (V_{ss} , 18,0 і 20,7 мл) пептиду в ліпосомах перевищували об'єм крові миші, проте були меншими, ніж для вільного пептиду. Важливою відзнакою фармакокіне-

Таблиця 1
Параметри фармакокінетики ГМДП-¹²⁵I вільного і в ліпосомах із ЯФХ

Параметри	ГМДП у вільному стані	ГМДП у ліпосомах малого розміру	ГМДП у ліпосомах великого розміру
$t_{1/2\alpha}$, хв	9,7	27,5	36,2
$t_{1/2\beta}$, хв	54,5	520,7	420,0
$K_{1,2}$, хв ⁻¹	0,021	0,015	0,01
K_{el} , хв ⁻¹	0,041	0,005	0,006
$K_{2,1}$, хв ⁻¹	0,022	0,006	0,005
V_c , мл	11,0	5,4	7,5
V_{ss} , мл	21,4	18,0	20,7
CL, мл/хв	0,446	0,028	0,043
AUC, мкг·хв/мл	2,2	35,1	23,0
MRT, хв	48,0	632,8	475,3

тики пептиду у ліпосомальній формі було зростання рівня відносної біодоступності, що підтверджено змінами немодельних параметрів: зниження загального кліренсу крові (CL); збільшення у 10–15 разів площі під фармакокінетичною кривою (AUC); зростання середнього часу утримання (MRT).

Результати дослідження розподілу вільного пептиду по органах мишей (процент від введеної дози, розрахований на масу органа) наведені у табл. 2. Так, на 5-й хвилині після введення вміст ГМДП-¹²⁵I у крові був у 2,5 рази меншим ((12,6±2,4) % дози), ніж у нирках ((26,2±3,4) % дози) та кишечника ((6,2±0,7) % дози) разом. Через 60 хв вміст радіоактивної речовини у крові знижувався в 10 разів — (0,9±0,6) % дози, проте досягав найбільшого рівня в кишечнику — (11,8±0,5) % дози. Кінетика розподілу радіоактивної речовини у тканинах вказує на можливість швидкого виведення вільного пептиду через нирки та печінку (жовч). Короткочасне знаходження вільного пептиду в циркуляції не супроводжується нагромадженням мітки в органах (печінка, селе-

зінка, легені та ін.), що є мішенями для дії імуноотропного препарату.

В експериментах, коли мишам вводили ГМДП-¹²⁵I в маленьких і великих ліпосомах із ЯФХ (табл. 3), вже на 5-й хвилині спостерігалася затримка радіоактивної речовини у печінці — (61,1±4,4) і (43,0±4,1) % дози, селезінці — (6,4±1,1) і (9,2±0,2) % дози та легенях — (4,8±0,1) і (14,3±1,7) % дози. Через 6 год вміст радіоактивної речовини у крові знижувався в 10 разів (до 2 % дози), проте залишкове нагромадження в органах становило 10–20 % введеної дози. Виявлено, що печінка нагромаджувала радіоактивну речовину в найбільшому об'ємі незалежно від розміру ліпосом, хоча з виразною вибірковістю щодо маленьких ліпосом. Разом із тим, у селезінці та легенях об'єм нагромадження ГМДП-¹²⁵I у великих ліпосомах значно переважав такий для маленьких ліпосом (відповідно у 2,5 і 6,8 разу більше). Помірні показники вмісту радіоактивної речовини в кишечнику зберігалися протягом усього терміну спостереження з максимумом через 60–120 хв після введення (до 4–7 % дози), тимчасом як рівень присутності мітки в нирках залишався сталим і низьким (1,5–3 % дози).

З огляду на результати дослідження фармакокінетики у крові та тканинного розподілу ГМДП-¹²⁵I можна стверджувати, що елімінація ліпосомального пептиду із крові мишей відбувалася переважно внаслідок швидкого нагромадження в органах й уповільненого виведення через кишечник і нирки. Тканинний кліренс та інтегральні показники затримки пептидної мітки в органах ($AUC_{орган}$) безпосередньо залежали від розміру ліпосом, що свідчить про прискорене виведення великих ліпосом із кровотоку й організму порівняно з маленькими ліпосомами.

Таким чином, відповідно до фізіологічної моделі біорозпо-



Розподіл вільного ГМДП-¹²⁵I по органах мишей,
% від введеної дози, M±m

Час після введення, хв	Кров	Печінка	Селезінка	Легені	Нирки	Тонкий кишечник	Разом, % дози
5	12,6±2,4	6,70±0,19	0,10±0,01	1,2±0,1	26,2±3,4	6,2±0,7	53,4
30	2,80±0,40	1,4±0,3	0,05±0,01	0,30±0,04	4,60±0,04	6,3±0,5	15,5
60	0,90±0,60	0,8±0,1	0,020±0,002	0,10±0,01	2,50±0,03	11,8±0,5	16,3
120	0,50±0,04	1,0±0,2	0,020±0,002	0,08±0,01	1,30±0,03	8,7±0,8	11,6
180	0,30±0,05	0,30±0,03	0,010±0,001	0,07±0,01	1,60±0,03	2,5±0,5	4,8
360	0,10±0,02	0,2±0,1	0,010±0,002	0,06±0,01	0,20±0,01	0,3±0,1	1,0

Таблиця 3

Розподіл ГМДП-¹²⁵I в ліпосомах
із яєчного фосфатидилхоліну по органах мишей,
% від введеної дози, M ± m

Час після введення, хв	Кров	Печінка	Селезінка	Легені	Нирки	Тонкий кишечник	Разом, % дози
ГМДП у ліпосомах малого розміру							
5	21,7±1,0	61,1±4,4	6,4±1,1	4,8±0,1	1,5±0,3	2,1±0,3	98,5
30	12,4±1,3	23,5±1,7	2,1±0,4	1,3±0,3	1,4±0,1	3,6±0,3	44,8
60	8,8±1,4	17,3±2,5	2,5±0,5	1,3±0,4	1,3±0,1	2,4±0,1	33,9
120	4,6±0,7	20,5±4,6	2,9±0,8	1,5±0,2	1,5±0,3	4,4±0,4	35,6
180	2,6±0,2	20,2±1,7	2,2±0,3	1,0±0,1	1,5±0,1	3,9±0,5	31,7
360	1,9±0,2	7,8±1,8	0,6±0,1	0,30±0,04	0,50±0,03	1,8±0,2	12,9
ГМДП у ліпосомах великого розміру							
5	16,5±0,7	43,0±4,1	9,2±0,2	14,3±1,7	3,9±0,6	3,4±0,5	91,5
30	9,6±0,8	30,6±4,3	5,7±0,7	10,2±1,2	2,0±0,2	6,6±0,8	65,7
60	4,3±0,5	18,2±2,4	6,0±0,5	8,4±0,9	3,2±0,4	7,7±0,6	48,9
120	3,4±0,5	20,4±1,6	6,9±0,5	7,0±1,0	2,5±0,1	6,9±0,6	48,4
180	2,7±0,4	20,0±2,2	4,7±0,6	6,9±1,0	1,0±0,1	6,4±0,7	43,1
360	1,9±0,5	13,6±1,5	3,5±0,1	4,8±0,3	0,70±0,04	2,7±0,3	27,5

ділу ліпосом як транспортної форми лікарських засобів [9] і зважаючи на певні застереження при інтерпретації результатів дослідів із використанням радіоактивних похідних, основними факторами, що визначають ефект пролонгації знаходження у кровотоці ліпосомального ГМДП-¹²⁵I порівняно з вільним пептидом, є гальмування процесу виведення з організму внаслідок затримки, нагромадження та біотрансформації ліпосом у крові й органах (печінці, селезінці, легенях) дослідних тварин. Залежність тканинного розподілу пептиду від розміру ліпосом узгоджується з раніше отриманими даними [10] і передба-

чає можливість вибору ліпосомальної форми для досягнення ефективної концентрації пептиду в певному органі. Більше того, принципові відмінності фармакокінетичної поведінки пептиду у вільному стані та ліпосомальній формі дають підстави вважати, що саме затримка та поглинання клітинами моноцитарно-макрофагальної системи зумовлює наявний терапевтичний ефект ліпосомального пептиду.

Висновки

1. ГМДП-¹²⁵I у вільному стані швидко розподіляється та елімінується із крові й організму тварин.

2. Включення в ліпосоми із фосфатидилхоліну підвищує рівень знаходження ГМДП-¹²⁵I в організмі переважно внаслідок збільшення терміну напіввиведення $t_{1/2\beta}$, площі під фармакокінетичною кривою AUC і часу утримання MRT.

3. Включення в ліпосоми із фосфатидилхоліну підвищує тканинну доступність ГМДП-¹²⁵I. Розподіл ліпосом по органах призводить до затримки і нагромадження пептиду в печінці, селезінці, легенях.

ЛІТЕРАТУРА

1. MDP and other mucopeptides — direct and synergistic effects on the immune system / S. Traub, S. von Aulock, T. Hartung, C. Hermann // J. Endotoxin Res. — 2006. — Vol. 12 (2). — P. 69-85.

2. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопида) / В. Т. Иванов, Т. М. Андреева, В. А. Несмеянов [и др.] // Клиническая медицина. — 1997. — № 3. — С. 11-15.

3. Дудниченко А. С. Ліпосомальні лікарські препарати в експерименті і клініці / А. С. Дудниченко, Ю. М. Краснопольский, В. І. Швець. — Х. : Вид. гр. «РА-Каравелла», 2001. — 144 с.

4. Влияние ГМДП, заключенного в липосомы, на метастазирование карциномы легкого Льюис / Ю. В. Уманский, А. В. Стефанов, О. П. Бондарь [и др.] // Экспериментальная онкология. — 1988. — Т. 10 (5). — С. 40-43.

5. Эффект ГМДП, аналога мурамилдипептида, заключенного в липосомы различного состава, на функциональную активность макрофагов / А. В. Стефанов, О. П. Бондарь, Ю. В. Уманский [и др.] // Украинский био-



химический журнал. — 1989. — Т. 61 (6). — С. 63-69.

6. Lasic D. D. Liposomes: from physics to applications / D. D. Lasic. — Amsterdam : Elsevier Science Publishers B. V., 1993. — P. 347-397.

7. Myramyl peptides bind specifically to rat brain membranes / A. A. Kaydalov, Yu. N. Utkin, T. M. Andronova [et al.] // FEBS Lett. — 1989. — Vol. 248 (1-2). — P. 78-82.

8. Factors limiting the oral bioavailability of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide (GMDP) and enhancement of absorption in rats by delivery in a water-in-oil microemulsion / K. C. Lyons, W. N. Charman, R. Miller, C. J. Porter // Int. J. Pharm. — 2000. — Vol. 199 (1). — P. 17-28.

9. Comparative pharmacokinetics of free muramyl tripeptide phosphati-

dyl ethanolamine (MTP-PE) and liposomal MTP-PE / B. Gay, J.-M. Cardot, C. Schnell [et al.] // J. Pharm. Sci. — 1993. — Vol. 82 (10). — P. 997-1001.

10. Enhancing effect of cholesterol on the elimination of liposomes from circulation is mediated by complement activation / T. Ishida, K. Funato, S. Kojima [et al.] // Int. J. Pharm. — 1997. — Vol. 156. — P. 27-37.

УДК 611.37-053.1-07

О. М. Слободян, Ю. Т. Ахтемійчук, Ю. Є. Роговий

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОТИРИМІСЯЧНИХ ПЛОДІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Однією з основних причин перинатальної та дитячої смертності, різноманітних форм інвалідності є природжені вади [1; 2]. Частота їх в Україні становить 20,3 на 1000 новонароджених [3; 4]. Завдяки своєчасному виявленню аномальних плодів за допомогою сучасних методів пренатальної діагностики практично можливо втричі знизити популяційну частоту природжених вад та їх питому вагу в структурі перинатальної смертності, дитячої інвалідності, тяжких захворювань, що має велике медико-біологічне та соціально-економічне значення [5]. Ембріональний розвиток включає прогресивний ряд певних явищ. Знання попередніх стадій і визначення напрямку процесів органогенезу, при яких наслідки однієї стадії перетворюються в умови наступної, є безумовним фактором, що сприяє глибокому їх розумінню [6].

Для визначення закономірностей процесів органогенезу підшлункової залози (ПЗ) слід звернути увагу на особливості морфометричних змін у періо-

ди її прискороеного (5-й та 8–10-й місяці) та сповільненого (6–7-й місяці) розвитку [7; 8]. При цьому потребує особливої уваги вивчення початкових стадій плодового періоду, що слугуватиме для подальшого аналізу наступних етапів органогенезу. Проте кореляційний та багатofакторний регресійний аналіз морфометричних параметрів ПЗ 4-місячних плодів майже не проводився.

Мета роботи — провести аналіз кореляційних і багатofакторних регресійних взаємозв'язків морфометричних параметрів анатомічних частин ПЗ у 4-місячних плодів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 7 трупах 4-місячних плодів згідно з методичними рекомендаціями «Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень» [9] методами макромікропрепарування, виготовлення топографо-анатомічних зрізів у трьох взаємно перпендикулярних площинах, морфометрії. За допомогою

штангенциркуля вимірювали 7 можливих параметрів ПЗ: довжину ПЗ (від голівки до хвоста), довжину і ширину її голівки, тіла та хвоста (рис. 1). Статистичну обробку даних, включаючи кореляційний та багатofакторний регресійний аналізи, проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgraphics", "Excel 7.0" і "Statistica". Дослідження проведено у рамках науково-дослідної роботи Буковинського державного медичного університету «Статев-

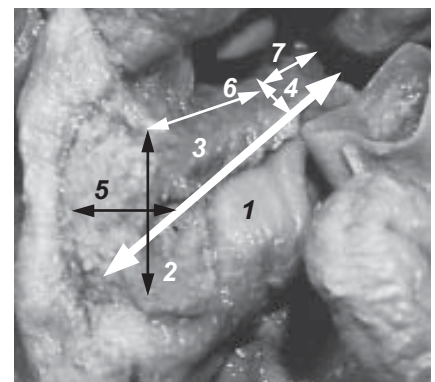


Рис. 1. Досліджувані параметри: довжина підшлункової залози (1), голівки (2), тіла (3), хвоста (4), ширина голівки (5), тіла (6), хвоста (7)



вікові закономірності будови і топографо-анатомічних взаємовідношень органів і структур в онтогенезі людини. Особливості вікової та статевої ембріотопографії» (держреєстр. № 0105U002927).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті наших досліджень отримані статистичні показники параметрів довжини ПЗ, довжини та ширини її анатомічних частин у 4-місячних плодів (табл. 1).

Привертає до себе увагу той факт, що сума довжин голівки, тіла, хвоста ПЗ є більшою, ніж органа в цілому, що, ймовірно, зумовлює зігнуту, дугоподібну чи інші нелінійні форми ПЗ.

У 4-місячних плодів встановлені прямі кореляційні залежності між тім'яно-п'ярковою довжиною (ТПД) з довжиною та шириною голівки, тіла ПЗ і довжиною її хвоста (табл. 2). Крім цього, встановлені прямі кореляційні залежності між довжиною ПЗ із шириною її голівки та довжиною її тіла і хвоста. Довжина голівки ПЗ позитивно корелює з довжиною її тіла. Ширина голівки ПЗ прямо корелює з довжиною і шириною її тіла та хвоста. Довжина тіла ПЗ позитивно корелює з шириною тіла і довжиною її хвоста. Ширина тіла ПЗ позитивно корелює з довжиною і шириною її хвоста. Довжина хвоста ПЗ прямо корелює з шириною її хвоста.

Проведення багатофакторного регресійного аналізу дає можливість виявити корелятивні взаємозв'язки у 4-місячних плодів між довжиною ПЗ, довжиною та шириною її. Інтенсивність забарвлення діаграми, зображеної на рис. 2, відповідає ступеню вираженості вірогідних кореляцій ($P < 0,05$) для різних значень коефіцієнта F.

Отже, анатомічні частини ПЗ у 4-місячних плодів характеризуються істотним синергізмом й інтеграцією морфометричних параметрів, що підтверджено наявністю 18 позитивних віро-

Морфометричні параметри підшлункової залози в 4-місячних плодів, $x \pm Sx$

Показники	Орган у цілому	Голівка	Тіло	Хвіст
Довжина, мм	13,350±0,321	6,520±0,094	5,910±0,098	4,740±0,191
Ширина, мм	—	3,880±0,154	3,750±0,149	3,300±0,078

Таблиця 2

Пари кореляційних зв'язків між параметрами підшлункової залози та тім'яно-п'ярковою довжиною у 4-місячних плодів

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, r	Вірогідність кореляційного зв'язку, P
Тім'яно-п'яркова довжина	Довжина голівки	0,779	< 0,05
Тім'яно-п'яркова довжина	Ширина голівки	0,771	< 0,05
Тім'яно-п'яркова довжина	Довжина тіла	0,780	< 0,05
Тім'яно-п'яркова довжина	Ширина тіла	0,925	< 0,01
Тім'яно-п'яркова довжина	Довжина хвоста	0,787	< 0,05
Довжина підшлункової залози	Ширина голівки	0,755	< 0,01
Довжина підшлункової залози	Довжина тіла	0,884	< 0,01
Довжина підшлункової залози	Довжина хвоста	0,893	< 0,01
Довжина голівки	Довжина тіла	0,862	< 0,02
Ширина голівки	Довжина тіла	0,812	< 0,05
Ширина голівки	Ширина тіла	0,941	< 0,01
Ширина голівки	Довжина хвоста	0,959	< 0,001
Ширина голівки	Ширина хвоста	0,917	< 0,01
Довжина тіла	Ширина тіла	0,815	< 0,05
Довжина тіла	Довжина хвоста	0,928	< 0,01
Ширина тіла	Довжина хвоста	0,918	< 0,01
Ширина тіла	Ширина хвоста	0,871	< 0,02
Довжина хвоста	Ширина хвоста	0,885	< 0,01

гідних кореляційних зв'язків між досліджуваними морфометричними показниками. Виявлені у цей період розвитку (4-й місяць) прямі кореляційні залежності ТПД плода з довжиною і шириною голівки, тіла ПЗ, довжиною її хвоста зумовлені однаковою швидкістю біосинтетичних процесів цих морфометричних параметрів і плода в цілому.

Визначені прямі кореляційні залежності між анатомічними частинами ПЗ у 4-місячних пло-

дів зумовлені інтеграцією розвитку досліджуваних структур у даному періоді розвитку. Кореляційні взаємозв'язки на 4-му місяці за допомогою багатофакторного регресійного аналізу між довжиною ПЗ, довжиною і шириною її голівки вказують на гармонічність розвитку досліджуваних структур.

Висновки

Позитивні вірогідні кореляційні зв'язки між параметрами



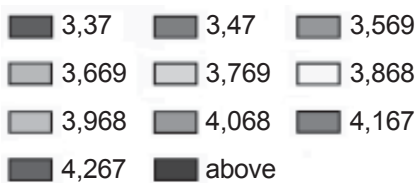
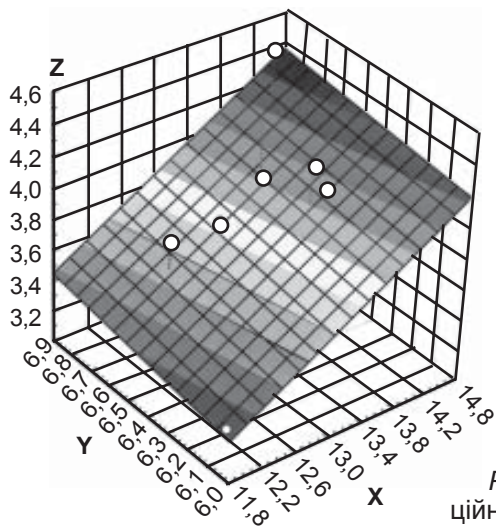


Рис. 2. Вираженість кореляційних зв'язків у 4-місячних плодів між довжиною підшлункової залози (X), довжиною (Y), шириною (Z) її голівки. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості вірогідних кореляцій ($P < 0,05$) для різних значень коефіцієнта (F), наведених на лівому полі рисунка

анатомічних частин підшлункової залози в 4-місячних плодів свідчать про синергізм, інтеграцію та гармонічність їх розвитку.

Перспективи подальших досліджень. З'ясування регресійних залежностей між морфометричними параметрами підшлункової залози та судинами і нервами в 4-місячних плодів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Медведев М. В.* К вопросу об ультразвуковой оценке анатомии плода в ранние сроки беременности / М. В. Медведев, Н. А. Алтынник // Пренатальная диагностика. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 158-159.
2. *Lincharadze N.* Ultrasound monitoring of abdominal cavity organs in case of sepsis with ulceronecrotic enterocolitis complications in newborns (a case from experience) / N. Lincharadze, G. Da-

vitaya, G. Tukhashvili // Diagnostic Ultra-Sound. — 2000. — N 1. — P. 83-85.

3. *Шадлун Д. Р.* Особливості ранньої неонатальної смертності на сучасному етапі / Д. Р. Шадлун, Т. Г. Романенко, І. С. Гладков // ПАГ. — 2000. — № 2. — С. 76-77.

4. *Минков И. П.* Мониторинг врожденных пороков развития, их пренатальная диагностика, роль в патологии у детей и пути профилактики / И. П. Минков // Перинатология та педіатрія. — 2000. — № 1. — С. 8-13.

5. *Вороной В. Н.* Опыт применения ультразвуковых систем в пренатальной диагностике акушерства и гинекологии / В. Н. Вороной // Новые медицинские технологии. — 2002. — № 3. — С. 10-13.

6. *Круцяк В. М.* Значення ембріологічних досліджень на сучасному етапі розвитку морфологічної науки / В. М. Круцяк, В. І. Проняєв, Ю. Т. Ахтемійчук // Буковинський медичний вісник. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 3-7.

7. *Ахтемійчук Ю. Т.* Топографічна анатомія підшлункової залози плода / Ю. Т. Ахтемійчук // Український медичний альманах. — 1999. — Т. 2, № 1. — С. 5-7.

8. *Ахтемійчук Ю. Т.* Макробудова підшлункової залози на ранніх етапах онтогенезу людини / Ю. Т. Ахтемійчук, О. М. Слободян // Буковинський медичний вісник. — 2006. — Т. 10, № 3. — С. 133-136.

9. *Мишалов В. Д.* Про правові, законодавчі та етичні норми і вимоги при виконанні наукових морфологічних досліджень / В. Д. Мишалов, Ю. Б. Чайковський, І. В. Твердохліб // Морфологія. — 2007. — Т. 1, № 2. — С. 108-113.





УДК 616-053.2:001.4

Н. Л. Аряев, В. Н. Кукушкин

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Одесский государственный медицинский университет

Атопический дерматит (АД) в настоящее время рассматривается как генетически детерминированное, мультифакториальное заболевание с аномальной направленностью иммунного ответа на аллергены окружающей среды и эндогенные аллергены, в том числе аутоаллергены [1; 2]. Актуальность АД в педиатрической практике обусловлена, прежде всего, высокой распространенностью данной нозологии в детской популяции. Согласно данным эпидемиологических исследований, частота АД у детей в США составляет 17,2 %, Японии — 24 %, странах Европы — 15,6 %, России — 5,2–15,5 %, Украине — 3,9 % [1; 3]. На рост заболеваемости АД в индустриально развитых странах мира влияет общая экологическая ситуация, характеризующаяся прогрессирующей технократизацией мегаполисов и больших городов. Огромное количество поллютантов, попадающих в окружающую среду, их недостаточная или некачественная утилизация оказывают значительную антигенную нагрузку на детский организм. К потенциальным источникам аллергенов относятся продукты, приготовленные с использованием генетически модифицированных микроорганизмов. В последние десятилетия дан-

ная технология получила большое распространение в развитых странах мира, а риски, связанные с ней (индукция онкогенеза, аутоиммунизации) еще недостаточно изучены, хотя и несомненны. Атопическая аномалия конституции, которая рассматривается как генетически запрограммированная готовность организма к гиперпродукции Ig E и высвобождению биологически активных веществ в ответ на контакт с экзогенными аллергенами, — та «благодатная почва», на которую наслаивается воздействие различных ксенобиотиков органического и неорганического происхождения.

Основные направления стратегии ведения пациентов с АД таковы: уменьшение выраженности симптомов заболевания, предотвращение или снижение тяжести обострений, обеспечение длительного контроля над АД путем предотвращения обострений, изменение естественного течения заболевания. При терапии АД необходимо способствовать уменьшению воздействия провоцирующих обострение факторов, к которым можно отнести средовые раздражители, микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*), стрессовые ситуации, пищевые аллергены. В последние десятилетия общепризнанным подходом в лече-

нии АД служит сочетанное использование смягчающих средств как метода общего ухода за кожей и топических кортикостероидов (ТКС) для купирования обострений, а также нового поколения противовоспалительных препаратов — негормональных ингибиторов провоспалительных цитокинов (пимекролимус) [4].

Ранний перевод ребенка на смешанное и искусственное вскармливание усугубляет течение АД, связанного с сенсибилизацией к коровьему молоку. Частота возникновения аллергии к другим пищевым продуктам у детей с АД представлена следующим образом: яйцо (40–70 %), соя (30–60 %), рыба (12–36 %), злаки (25–40 %).

Общепризнано, что в остром периоде атопического дерматита наиболее оптимальным является назначение смесей на основе гидролизатов молочного белка как продуктов, практически лишенных антигенных свойств.

Группа смесей-гидролизатов представлена достаточно большим ассортиментом торговых марок, все их можно разделить на смеси с глубоким (полным) гидролизом белков (полуэлементные), смеси с частичным гидролизом белков и смеси на основе белков растительного происхождения (соевые). В от-



ношении последней группы смесей следует отметить, что ввиду их широкого распространения участились сообщения об аллергии на белок сои, вследствие чего Европейское общество детской аллергологии и клинической иммунологии рекомендует воздерживаться от их использования (при наличии альтернативных гидролизованных смесей).

Новые возможности питания здорового и больного ребенка, профилактики заболеваний связаны с продукцией голландской фирмы «Фризлендфудз» под торговой маркой «Фрисо». Для детей с АД могут быть рекомендованы смеси «Фрисопеп» и «Фрисопеп АС» [5].

«Фрисопеп» — лечебная смесь на основе глубокого гидролиза сывороточных белков, низколактозная, содержащая растительные жиры; показана при нетяжелом течении заболевания без признаков лактазной недостаточности. Благодаря преобладанию ди- и трипептидов и лишь небольшому содержанию свободных аминокислот, «Фрисопеп» имеет хорошие органолептические свойства. Переход на гидролизованную смесь должен осуществляться постепенно, заменяя по 30 мл в каждое кормление в первый день, по 60 мл в каждое кормление во второй день, по 90 мл в каждое кормление на третий день и т. д. При введении прикорма безмолочные каши можно готовить с добавлением смеси «Фрисопеп». При тяжелом течении АД и признаках лактазной недостаточности показан казеиновый, безлактозный гидролизат, содержащий растительные жиры — «Фрисопеп АС» (Frisoper Allergy Care). Данная смесь — единственная на рынке Украины, в состав которой входит глубокий гидролизат казеина.

Наружной терапии в лечении АД отдается ведущее место. Основным элементом данного лечения служит так назы-

ваемый базисный уход за кожей, цель которого заключается в уменьшении сухости кожных покровов (одного из основных симптомов АД), восстановлении поврежденного эпителия и повышении защитных свойств кожи. При выборе терапии необходимо учитывать стадию воспалительного процесса (острое воспаление с мокнутием, острое воспаление без мокнутия, подострое воспаление, хроническое воспаление, ремиссия). Сухость кожных покровов отмечается в подострой и хронической стадиях и, отчасти, в ремиссии. Поэтому в эти периоды заболевания рекомендуются ежедневные купания, оказывающие гидратирующий эффект. Для усиления эффекта допускается нанесение неароматизированных масел на кожу или добавление их в воду. После купания на влажную кожу наносят смягчающие и увлажняющие средства, предотвращающие потерю воды. К современным средствам базисного ухода за кожей относится ультраувлажняющая эмульсия «Топикрем» (лаборатория NIGY — CHARLIEU, Франция) [6]. Состав эмульсии представлен 9,5%-м глицерином и 2%-й мочевиной. Глицерин обеспечивает увлажнение кожи, которое сохраняется длительное время. Мочевина оказывает кератолитический и увлажняющий эффект, способствующий очищению пораженной кожи от роговых клеток, улучшающий обменные процессы и нормализующий кератинизацию. Форма выпуска позволяет использовать топикрем у детей раннего возраста, в том числе новорожденных. Эмульсионная основа способствует быстрому всасыванию всех активных компонентов, поэтому они не оставляют жирной пленки на поверхности кожи. Топикрем — это гипоаллергенное средство, что подтверждено дерматологическим тестированием. Топикрем рекомендуется использовать как при обострении заболева-

ния, так и в период ремиссии для ежедневного ухода за сухой кожей.

При обострении АД долгое время применялись так называемые традиционные средства наружной терапии [1]. Использование таких лекарственных форм, как примочки, лосьоны и растворы, обосновывалось наличием острого воспаления с мокнутием (экссудацией). Для примочек применяют 1%-й раствор танина, 10%-й раствор ихтиола, раствор фурацилина 1 : 1000, жидкость Бурова, 1%-й раствор резорцина. Однако средства традиционной терапии эффективны далеко не у всех пациентов с АД, к тому же их применение ограничивается относительным неудобством приготовления, необходимостью частой замены.

В качестве весьма эффективной альтернативы данному поколению препаратов уже в течение нескольких десятилетий используются ТКС. Согласно Европейской классификации, по степени активности их можно разделить на 4 класса. К слабым ТКС относят гидрокортизон, флуоцинолон; к средним — бетаметазон, триамцинолон; к сильным — мометазон; к очень сильным — клобетазол. Активность молекулы действующего вещества не всегда определяет активность готового лекарственного препарата, которая зависит также от концентрации действующей субстанции.

Чрезвычайно важно соблюдать общие правила назначения ТКС. К основным рекомендациям относятся: применение только в период обострения АД, максимальная продолжительность непрерывного использования — 2 нед, максимальная поверхность для аппликации — 20 % поверхности тела, не наносить в местах опрелостей (из-за возможности усиленной абсорбции). Короткий 3-дневный курс высокоактивных топических кортикостероидов дает такой же клинический результат,



как и регулярное использование низкоактивных стероидов.

Несмотря на обеспечение быстрого эффективного купирования симптомов обострения АД, длительное применение ТКС может быть сопряжено с рядом местных и системных побочных реакций. Местные реакции включают развитие кожной атрофии, появления стрий, телеангиэктазий, гипопигментацию, акне, гипертрихоз, розацеа-подобные высыпания, пурпуру и эритему. У детей до 2 лет при высокой возрастной проницаемости кожи ТКС могут оказывать системные побочные эффекты, связанные с угнетением гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, приводящие к развитию синдрома Кушинга, артериальной гипертензии, сахарного (стероидного) диабета. Несмотря на относительно невысокую частоту данных побочных эффектов, возможность их развития ограничивает интенсивность и продолжительность использования ТКС, в особенности у детей раннего возраста, а также на таких «нежных» участках кожи, как лицо, шея, складки.

Течение АД у детей нередко осложняется бактериальным инфицированием. Ведущим микробным агентом, как правило, выступает золотистый стафилококк. При осложнении АД инфекционным процессом рекомендуется использование местных антисептических препаратов (3%-й раствор перекиси водорода, раствор фурацилина, анилиновые красители). После подсушивания элементов кожных высыпаний возможно использование антибактериальных или комбинированных мазей или кремов. Для использования в педиатрической практике можно рекомендовать крем «Фузидерм-Б» («Pharma International»). Это комбинированный препарат, содержащий антибактериальный компонент (2%-я фузидиевая кислота) и глюкокортикоид (0,1%-й бетаметазон). Данное лекарствен-

ное средство единственное в Украине, содержащее такую комбинацию. Фузидиевая кислота оказывает мощное антибактериальное действие по отношению к *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium minutissimum*, *Propionibacterium acnes* и к стафилококкам, устойчивым к пенициллину, левомицетину, эритромицину [7]. Активность фузидиевой кислоты по отношению к *Staphylococcus aureus* составляет 100 %, превышая даже такое антибактериальное средство, как мупироцин (бактробан). Антибактериальный компонент «Фузидерма-Б» был изучен в ряде клинических многоцентровых исследований, показавших его эффективность и безопасность. Значительное преимущество этого крема над другими комбинированными средствами — это возможность использования у детей с 1-месячного возраста. Длительность терапии кремом составляет 5 дней, режим дозирования — нанесение тонким слоем на пораженную кожу 3–4 раза в день.

Наибольшим достижением в терапии АД за последние 50 лет (после начала широкого использования ТКС) стало внедрение пимекролимуса — представителя нового класса негормональных селективных ингибиторов воспалительных цитокинов [4; 8]. На фармацевтическом рынке Украины с 2004 г. пимекролимус присутствует в виде 1%-го крема под торговым названием элидел («Новартис»). Липофильность и особая молекулярная структура пимекролимуса обеспечивают его высокое сродство к коже и обуславливают избирательность действия. Главной мишенью элидела (пимекролимуса) служат Т-лимфоциты, играющие ключевую роль в иммунопатогенезе АД. Проникая внутрь Т-лимфоцита, пимекролимус специфически связывается с цитоплазматическим рецептором и ингибирует синтез кальциневрина, что приводит к прекраще-

нию синтеза провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и предотвращает пролиферацию этих клеток. Благодаря низкой резорбции, элидел практически не проходит через кожу в кровеносное русло. По степени резорбции, а значит и по степени риска системного воздействия, пимекролимус отличается от ТКС в 60–110 раз.

Элидел, применяемый на ранних стадиях заболевания, имеет важные терапевтические преимущества перед традиционными средствами (смягчающие препараты в комбинации с ТКС) в качестве препарата длительной терапии АД. Он обладает быстро начинающимся и продолжительным эффектом в отношении одного из основных симптомов АД — зуда. Применение элидела значительно превосходит возможности стандартной терапии в отношении длительного контроля над заболеванием и профилактики обострений. Препарат сокращает потребность пациента в ТКС или позволяет полностью от них отказаться. Он имеет преимущества перед ТКС с точки зрения частоты и длительности использования, особенно при обширных поражениях и на участках, склонных к стероидной атрофии. В период обострения заболевания может применяться короткий курс ТКС, либо, как альтернативный вариант при легком и среднетяжелом течении АД, 1%-й крем элидел 2 раза в день.

После исчезновения симптомов обострения прием препарата можно прекратить. При появлении признаков рецидива АД терапию элиделом возобновляют. В случаях персистирующего течения АД или при частых обострениях этот препарат может использоваться в качестве поддерживающей терапии длительно.

При АД у детей, помимо наружной терапии, могут применяться системные препараты некоторых фармакотерапевтических групп. Учитывая аллер-



гический характер кожных воспалительных реакций и непосредственное участие в патогенезе данных реакций гистамина, в литературе обсуждается использование антигистаминных препаратов в качестве средств вспомогательной терапии. Прежде всего, применение блокаторов рецепторов гистамина оправдано при наличии сильного зуда, нарушающего сон, приводящего к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи. При хронической фазе заболевания или непрерывно-рецидивирующем течении АД целесообразно применять H₁-блокаторы 2–3-го поколений, например, цетрин (цетиризина гидрохлорид) производства “Dr. Reddy’s”, выпускаемый в таблетках по 10 мг и в жидкой форме сиропа для детей. В силу низкой липофильности цетрин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает угнетающего действия на центральную нервную систему. Препарат обладает хорошим противозудным эффектом; в отличие от ряда других антигистаминных лекарств, не оказывает гепато- и кардиотоксических эффектов, удобен в применении (1 раз в сутки).

Как и для большинства аллергических заболеваний, в патогенезе АД определенная роль отводится нарушению функции гепатобилиарной системы и кишечника. Значение желудочно-кишечного тракта в течении АД обуславливается его ролью «входных ворот» для большинства пищевых экзоаллергенов. Поэтому в литературе обсуждается обоснованность включения в схему терапии АД препаратов, нормализующих кишечную флору и моторно-эвакуаторную деятельность кишечника — пробиотиков и пребиотиков. Подтвержденный клинический эффект использования пробиотиков был получен в отношении АД и аллергии на белок коровьего молока (вскармли-

вание смесью, содержащей лактобактерии GG). Нами проводилось клиническое исследование эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего пробиотик (*p. Lactobacillus*) и пребиотик (лактозу), в комплексном лечении АД [9]. Данная работа позволила сделать вывод о положительном влиянии такой комбинации на динамику основных симптомов АД. К одному из наиболее изученных в педиатрической практике пробиотических препаратов относится бифидоформ детский (“Fergosan”). В его состав входит комбинация *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium lactis*, витаминов B₁ и B₆. Чрезвычайно важно, что оба микробиологических штамма не являются генетически модифицированными, то есть заведомо лишены риска отдаленных побочных эффектов. Препарат удобен для применения, выпускается в виде жевательных таблеток и может использоваться уже в раннем возрасте. Основным механизмом действия бифидоформа детского состоит в конкурентной колонизации лактобактериями и бифидобактериями кишечного микробиоценоза, снижении кислотности содержимого кишечника за счет продукции молочной и уксусной кислот, что приводит к пассивному вытеснению патогенной микрофлоры и восстановлению нормального микробного пейзажа.

Таким образом, современная концепция ведения детей с АД предполагает комплексный подход, основанный на данных доказательной медицины. Учитывая ведущую роль кожи и ассоциированной с ней лимфоидной ткани в генезе заболевания, средствам наружной терапии отводится ведущая роль, а системным препаратам — вспомогательная. Концепция длительного контроля заболевания предусматривает использование элидела для предупреждения обострений и снижения частоты рецидивов,

что позволяет изменять естественное течение заболевания и не допускает развития «атопического марша».

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит в практике педиатра / Н. Л. Аряев, В. А. Клименко, А. И. Кожемяка, В. А. Феклин. — К., 2007. — 88 с.
2. Ellis C. II Международная согласительная конференция по атопическому дерматиту (ICCAD II) / С. Ellis, T. Luger // Аллергология. — 2003. — № 4. — С. 49-59.
3. Калюжная Л. Д. Принципиально новое направление в наружной терапии атопического дерматита / Л. Д. Калюжная // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. — 2005. — № 1. — С. 42-45.
4. Клименко В. А. Крем «Елидел»: нові можливості терапії атопічного дерматиту у дітей / В. А. Клименко // Перинатология и педиатрия. — 2005. — № 3/4. — С. 123-126.
5. Ревякина В. А. Применение специализированных смесей на основе гидролизованного белка у детей группы высокого риска развития аллергических заболеваний / В. А. Ревякина, А. В. Гамалеева, Т. Э. Боровик // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 28-31.
6. Калюжная Л. Д. Обоснование применения увлажняющего крема в детской дерматологии / Л. Д. Калюжная // Современная педиатрия. — 2006. — № 4. — С. 42-44.
7. Белькова Ю. А. Фузидовая кислота в современной клинической практике / Ю. А. Белькова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 324-338.
8. Аряев Н. Л. Клиническое значение элидела в современной концепции ведения атопического дерматита / Н. Л. Аряев, В. Н. Кукушкин // Перинатология и педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 61-68.
9. Aryayev M. L. Combined therapy with pimecrolimus cream 1 % and probiotic in children with atopic dermatitis / M. L. Aryayev, V. N. Kukushkin // European Academy of Pediatrics : Book of Abstracts. — Barcelona, Spain, 2006. — P. 53.



О. В. Гончаренко

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБНОГО БАЛАНСУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ В НОРМІ ТА ПРИ СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет

Ротова порожнина містить приблизно 15–16 % мікробів від їх загальної кількості в організмі [1–3]. Ця унікальна екологічна ніша становить природне середовище життя для 300–400 видів мікроорганізмів. Особливість цієї екосистеми полягає в тому, що вона контактує із зовнішнім середовищем і з мікрофлорою, що є у цій ніші, і постійно зазнає подвійного впливу: різних факторів зовнішнього середовища, з одного боку, і регуляторних, захисних механізмів макросистеми — з другого [3–5].

Доведено, що розвиток стоматологічної патології пов'язаний із мікробним фактором. Мікроорганізмів, асоційованих із карієсом, небагато. Це стрептококи, передусім *Str. mutans*, і представники лактобактерій — *L. acidophilus* і *L. casei* [6; 7]. У розвитку запальних захворювань пародонта відіграє роль значно більше мікроорганізмів, переважно анаеробна флора (актиноміцети, бактероїди, пептострептококи, фузобактерії, гриби, вібріони та спірохети) [4; 8; 9].

Мета дослідження: оцінити динаміку змін окремих видів найбільш розповсюдженої мікрофлори в порожнині рота здорової людини та при стоматологічній патології — карієсі та гінгівіті.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено із залученням молодих людей віком 18–20 років: 30 із них не мали вираженої стоматологіч-

ної патології, у 30 було каріозне ураження від 3 до 7 зубів, у 30 — хронічний катаральний гінгівіт. Групи формувалися з урахуванням наявності у людини однієї нозологічної одиниці — карієсу чи хронічного катарального гінгівіту. Особи, які увійшли до групи «без стоматологічної патології», умовно названі «інтактні», практично не мали уражень зубів і пародонта (допустимо було мати не більше одного вилікуваного неускладненого карієсу та не більше трьох запалених сосочків — локалізований гінгівіт).

Дослідження проводилися шляхом висівання ротової рідини на бактеріальні живильні середовища з подальшою ідентифікацією мікрофлори, яка виросла. Біологічні характеристики отриманих мікроорганізмів визначали на основі вивчення фактора утворення пластівців (ФУП), лецитовітелінової активності, властивості коагулювати кролячу плазму, здатності до анаеробного зброджування маніту, гемолізування еритроцитів людини, утворення пігменту тощо [10].

Вивчалися представники бактеріальної флори, присутні звичайно у здоровій ротовій порожнині, а саме резидентної мікрофлори — *Str. haemoliticus*, *Str. viridans*, *Str. mutans*; умовно-патогенної мікрофлори — *Enterococcus*, *Candida albicans*, *Staph. epidermicus*, *Staph. aureus*, *E. coli* та представник грам-позитивної анаеробної пробіотичної мікрофлори *Lactobacillus*.

При виконанні роботи ми виходили з того, що мікробіоце-

ноз порожнини рота дорослої людини до моменту вивчення був сформований під впливом різних факторів: чищення зубів і полоскання рота, застосування антисептичних заходів з лікувальною метою та ін. Тому кількісне співвідношення окремих представників мікрофлори не були прийняті як абсолютні показники норми та патології. Результати оцінювалися за процентним показником присутності кожного виду мікрофлори, що вивчалася, у групах, була проаналізована тенденція розповсюдженості видової мікрофлори у молодих людей із різним стоматологічним статусом.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати мікробіологічного дослідження ротової рідини показані у таблиці.

У молодих людей без вираженої стоматологічної патології найчастіше виявляється *Str. viridans*, на другому місці за розповсюдженістю лактобактерії, на третьому — *Str. mutans*, а потім *Str. haemoliticus*; найменше випадків росту було зафіксовано для *Staph. aureus* і *E. coli*.

У групі осіб із каріозними ураженнями зубів переважно були *Str. mutans* та *Lactobacillus*. Найрідше траплялися *Staph. aureus* і *E. coli*, але частіше, ніж у здорових осіб.

У осіб, що страждають на хронічний катаральний гінгівіт, найбільш розповсюдженими є *Staph. epidermicus*, *Candida albicans* і *Enterococcus*.

Аналіз розповсюдженості окремих мікроорганізмів показав,



Розповсюдженість мікрофлори у порожнині рота
у нормі та при стоматологічній патології

Мікроорганізми	Висюваність мікроорганізмів у ротовій рідині, абс (%)		
	1-ша група (інтактні, n=30)	2-га група (із карі- озним ураженням зубів, n=30)	3-тя група (із запаленням ясен, n=30)
<i>Str. haemoliticus</i>	12 (40)	17 (57)	13 (43)
<i>Str. viridans</i>	25 (83)	13 (43)	16 (53)
<i>Str. mutans</i>	17 (57)	23 (77)	14 (47)
<i>Enterococcus</i>	9 (30)	13 (43)	17 (57)
<i>Candida albicans</i>	10 (33)	13 (43)	17 (57)
<i>Staph. epidermicus</i>	9 (30)	14 (47)	23 (77)
<i>Staph. aureus</i>	3 (10)	4 (13)	8 (27)
<i>E. coli</i>	2 (7)	4 (13)	3 (1)
<i>Lactobacillus</i>	24 (80)	21 (70)	9 (30)

що *Str. haemoliticus* виявляється у кожного другого обстеженого, при цьому частіше — за наявності каріозних уражень зубів.

Найбільший вміст *Str. viridans* у ротовій порожнині здорових людей і найменший — в осіб із карієсом.

Найбільшою розповсюдженість *Str. mutans* була у групі з карієсом. *Candida albicans* й *Enterococcus* найчастіше виявлялися у людей із хронічним катаральним гінгівітом і вкрай рідко — за відсутності стоматологічної патології.

Staph. epidermicus частіше діагностується в осіб зі стоматологічною патологією. Розповсюдженість *Staph. aureus* та *E. coli* була найменшою в усіх групах, із них *Staph. aureus* частіше висювалася у людей з гінгівітом.

Що стосується лактобацил, то цей вид бактерій було виявлено у більшості осіб зі здоровою ротовою порожниною і тільки у кожній третій людині, яка страждала на гінгівіт. У осіб із карієсом зубів лактобацили були виявлені у 70 % випадків.

Таким чином, вивчення видового складу мікрофлори дозволило виявити перевагу окремих видів мікроорганізмів при різній стоматологічній патології: при карієсі *Str. mutans* і *Lactobacillus*; при хронічному катаральному гінгівіті — *Staph. epi-*

dermicus, *Candida albicans* та *Enterococcus*. За відсутності стоматологічної патології найчастіше трапляються *Str. viridans* і *Lactobacillus*.

Щодо мікроорганізмів, присутніх у ротовій порожнині при карієсі, то отримані результати корелюють з відомими даними. Мікробіологічні дослідження порожнини рота при гінгівіті вказали на широке розповсюдження грибкової флори, на якій раніше не акцентували увагу. Останнє пов'язано, як ми вважаємо, з тенденцією до розповсюдження кандидозної інфекції у порожнині рота, що спостерігається останнім часом. У зв'язку з цим вважаємо, що до вивчення питання мікробіології гінгівіту не слід виключати патогенну роль грибкової флори, зокрема *Candida albicans*, у розвитку захворювання.

На основі проведених досліджень зроблені такі висновки:

1. При карієсі провідну деструктивну роль відіграють *Str. mutans* та *Lactobacillus*.

2. Встановлено, що при гінгівіті наявне широке розповсюдження *Candida albicans*, тому можна припустити її участь, разом з іншими мікроорганізмами, у розвитку запального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Левицкий А. П. Физиологическая микробная система полости рта

/ А. П. Левицкий // Вестник стоматологии. — 2007. — № 2. — С. 6-11.

2. Микробиоценоз полости рта в норме и при патологии / И. И. Олейник, В. Н. Покровский, В. Н. Царев [и др.] // Медицинские аспекты микробной экологии. — М., 1992. — С. 61-64.

3. Kolenbrander P. E. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems / P. E. Kolenbrander // An. Rev. Microbiol. — 2000. — Vol. 54. — P. 413-437.

4. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Сапина, С. П. Рассанов. — Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2004. — 158 с.

5. Покровский В. Н. Медицинская микробиология / В. Н. Покровский, О. К. Поздеев. — М. : Медицина, 1999. — 183 с.

6. Nomura Y. Mutans streptococci and Lactobacillus as Risk Factors for Dental Caries in 12-year-old Children / Y. Nomura, H. Senpuhu, N. Hanada // Jpn. J. Infect. Dis. — 2001. — N 54. — P. 43-45.

7. Lactobacillus species associated with active caries lesions / S. J. Botha, S. C. Boy, F. S. Botha [et al.] // J. Dent. Assoc. S Afr (South Africa). — 1998. — Vol. 53, N 1. — P. 3-6.

8. Ушаков Р. В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев // Стоматология для всех. — 1998. — № 3. — С. 22-24.

9. Микробные ассоциации пародонтального кармана у больных генерализованным пародонтитом / К. Н. Косенко, Ю. Г. Чумакова, Э. А. Горденко, С. П. Басова // Вестник стоматологии. — 2000. — № 3. — С. 10-13.

10. Биргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / М. О. Биргер. — М. : Медицина, 1967. — 267 с.



С. Г. Дониц

СВЯЗЬ ФАКТОРОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПЕРИОДАМИ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ

Крымский республиканский НИИ физических методов лечения и медицинской климатологии им. И. М. Сеченова, Ялта

Вступление

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, которым страдает до 8 % взрослого населения [1; 2]. Существенно, что ежегодный рост заболеваемости и смертности, связанных с БА, сохраняется, несмотря на очевидные успехи в понимании механизмов возникновения заболевания и постоянно увеличивающееся производство противоастматических средств [1; 3]. В настоящее время главным итогом лечения БА является достижение контролируемого течения, которое предполагает отсутствие обострений на протяжении длительного периода [1; 3–5]. Особенности течения БА зависят от многих факторов [6; 7]. Изучению этих факторов уделено достаточно много внимания, а полученные данные послужили основой международных и национальных соглашений по диагностике, лечению и профилактике этого заболевания в разделах, описывающих потенциальные факторы риска развития и способствующие хронизации заболевания и возникновению обострений [1; 3; 4].

Цель настоящего исследования — выявление на основе корреляционного анализа факторов, влияющих на формирование периодов течения (обострения / вне обострения) БА.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили клинические данные 215 больных БА. Мужчин

было 90 (41,9 %), женщин — 125 (58,1 %) человек. Возраст обследуемых варьировал от 18 до 70 лет и в среднем составил $(46,85 \pm 0,77)$ лет. У 15 (6,98 %) возраст равнялся или был меньше 30 лет, у 30 (13,95 %) — 31–40 годам, у 91 (42,33 %) — 41–50 годам, у 49 (22,79 %) — 51–60 годам и у 30 (13,95 %) человек — 61 году и больше. Для исследования отобраны больные только с легкой и средней степенью тяжести заболевания. Легкая степень тяжести диагностирована у 91 (42,3 %), средняя степень — у 124 (57,7 %) больных. Обострение диагностировано у 110 (51,2 %) и отсутствует обострения (период вне обострения) — у 105 (48,8 %) больных. Группу вне обострения составили больные, которые весь предшествовавший год лечились в лечебно-реабилитационном центре, где полностью соблюдались существующие рекомендации по терапии БА [5], а также проводились специальные мероприятия по организации лечебно-диагностического процесса.

Для изучения факторов, способных влиять на течение БА, проанализированы конституциональные параметры: пол, возраст, рост, вес, индекс массы тела; сведения об особенностях жизни больного: курение (факт курения, пачка/лет), наличие профессиональных вредностей и личного автотранспорта; данные об особенностях развития заболевания: сведения о ближайших родственниках, страдающих БА и/или аллергическими заболеваниями, дебют заболевания (в детстве или в зрелом возрасте), время

проявления признаков аллергии (в детстве или в зрелом возрасте), наличие аллергической реакции на разные вещества (домашняя пыль, растительная пыльца, пищевые продукты и лекарственные препараты), фактор, вызывающий приступы удушья (физическая нагрузка, холод, инфекция дыхательных путей, перемена погоды и эмоции); данные об особенностях течения заболевания: длительность болезни, количество обострений и госпитализаций в год, продолжительность пребывания в стационаре, количество дней амбулаторного лечения и дней нетрудоспособности в год, количество вызовов скорой помощи в год, инвалидность больного, степень тяжести заболевания; данные об особенностях лечения заболевания: использование β_2 -агонистов короткого действия, β_2 -агонистов пролонгированного действия и ингаляционных кортикостероидов, базисная терапия в последний месяц, использование небулайзера в предшествующий год, информированность о небулайзере, наличие индивидуального небулайзера, посещение астма-школ, применение физиотерапевтических процедур, гомеопатических препаратов, фитотерапии и биологически активных добавок (БАД) к пище, иглорефлексотерапия, психотерапия, услуги народных целителей и биоэнергетических целителей, использование маргинальных альтернативных методов лечения (применение урины и керосина).

Изучена приверженность пациентов к лекарственному ле-



чению по сокращенному тесту (4 вопроса) D. E. Morisky (1986) [8]. Дана характеристика психоэмоционального состояния больных путем оценки выраженности депрессии по Беку [9]. На основании теста контроля астмы [10] и данных о текущем состоянии больных (анализ клинических показателей и показателей функции внешнего дыхания) формировались заключения о периоде течения БА (обострение / вне обострения) [1; 5].

Статистическое описание выборкам давали стандартными методами оценки вариационных рядов. Взаимосвязь между признаками изучена путем определения коэффициента Спирмена (ρ), для которого вычислялась средняя ошибка и оценивалась его достоверность. Вычисления выполнялись с использованием программного продукта STATISTICA 5.0 (фирма StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

В данном исследовании отсутствие или наличие обострения считались двумя клинически важными периодами течения БА. В свою очередь, к обострению относили эпизоды прогрессирующего затрудненного дыхания, кашля, свистящего дыхания, скованности грудной клетки или комбинацию этих симптомов, характеризующиеся уменьшением потока воздуха на выдохе [7].

Для определения факторов, способных оказать влияние на течение БА, изучены связи (коэффициент Спирмена) основных конституциональных параметров и показателей, отражающих особенности жизни больного, развития, течения и лечения заболевания (всего 51 показатель исследования) с двумя периодами (обострение / вне обострения) течения заболевания. Из 51 показателя исследования 31 статистически значимо связан с периодами течения БА, выраженными количественно (0 — нет обострения, 1 — есть обострение). Это преимущественно показатели, от-

ражающие особенности течения и лечения заболевания, а также конституциональный параметр «возраст» ($\rho = 0,15$) и показатель развития заболевания «связь приступов удушья с физической нагрузкой» ($\rho = 0,14$). Среди 31 параметра, достоверно связанного с периодом БА, 20 обладают связью средней и сильной силы. Связь средней силы ($\rho = 0,3-0,69$) присуща следующим 15 показателям:

— количество обострений в год ($\rho = 0,69$);

— количество дней амбулаторного лечения ($\rho = 0,51$);

— количество вызовов скорой помощи в год ($\rho = 0,33$);

— использование β_2 -агонистов пролонгированного действия ($\rho = -0,66$);

— использование ингаляционных кортикостероидов ($\rho = -0,60$);

— базисная терапия в последний месяц ($\rho = -0,34$);

— использование небулайзера в предшествующий год ($\rho = -0,46$);

— информированность о небулайзере ($\rho = -0,35$);

— наличие индивидуального небулайзера ($\rho = -0,31$);

— физиотерапия ($\rho = 0,62$);

— использование гомеопатических препаратов ($\rho = 0,64$);

— использование БАД ($\rho = 0,39$);

— услуги народных целителей ($\rho = 0,36$);

— применение керосина ($\rho = 0,32$);

— услуги биоэнергетических целителей ($\rho = 0,37$).

Связь сильной силы ($\rho \geq 0,7$) свойственна следующим 5 показателям:

— использование β_2 -агонистов короткого действия ($\rho = -0,75$);

— посещение астма-школ ($\rho = 0,76$);

— приверженность к лечению ($\rho = 0,84$);

— тест контроля астмы ($\rho = -0,87$);

— выраженность депрессии ($\rho = 0,74$).

Результаты корреляционного анализа указывают на то, что периоды БА определяют

преимущественно особенностями лечения больных и характеристиками течения заболевания в предшествующий год. Выглядит естественным, что чем ниже контроль над течением БА, тем больше вероятность наступления обострения ($\rho = -0,87$). Кроме этого, пациенты с более выраженной депрессией склонны к обострениям или же, наоборот, наступление обострения вызывает у больных депрессию ($\rho = 0,74$). Принципиально важна для благополучного течения БА (без обострений) высокая приверженность пациентов к лекарственному лечению ($\rho = 0,84$), сформированная в лечебно-реабилитационном центре, в том числе в астма-школах ($\rho = -0,76$).

Обращает на себя внимание четкая зависимость течения заболевания от применения немедикаментозных и альтернативных методов лечения: чем чаще пациенты используют эти методы, тем чаще наступает обострение заболевания. Так, возникновение обострения напрямую связано с применением физиотерапии ($\rho = 0,62$), использованием гомеопатических препаратов ($\rho = 0,44$), БАД к пище ($\rho = 0,39$), применением керосина ($\rho = 0,32$), услуг биоэнергетических целителей ($\rho = 0,37$) и народных целителей ($\rho = 0,36$).

Для выявления особенностей сочетания факторов, предопределяющих формирование периодов БА, построены и сопоставлены корреляционные матрицы тех же показателей исследования. Анализ полученных корреляционных матриц позволил выявить достоверные корреляционные пары показателей, свойственных каждому периоду БА. Прежде всего, отметим, что две корреляционные матрицы составлены 403 достоверными парами показателей со средней силы и сильной связью (период вне обострения заболевания — 197, период обострения — 206 связей). Из них количество общих связей для обоих периодов БА равняется 209 (105 связей вне обострения и 104 связи при



обострении), а количество отличительных связей, которые не встречаются в сравниваемом периоде течения заболевания, составляет 194 связи (92 связи вне обострения и 102 связи при обострении). Каждый период БА выражается собственным «портретом» взаимоотношений между проанализированными показателями исследования. Эти корреляционные портреты почти наполовину (48,1 %) построены оригинальными связями между показателями исследования, то есть такими, которые не встречаются в сравниваемом периоде БА.

Обратим внимание на то, что определяет проявление особенностей течения БА (длительность болезни, количество обострений, госпитализаций, вызовов скорой помощи) в предшествующий год и текущее состояние больных (тяжесть течения болезни, инвалидность пациентов) на момент обследования. Так, при обострении длительность болезни напрямую связана с использованием гомеопатических препаратов, услуг народных целителей и применением керосина. Количество обострений в год в этот период болезни также прямо зависит от пользования услугами народных целителей и применения керосина. Вне обострения количество госпитализаций в год находится в обратной зависимости с применением β_2 -агонистов пролонгированного действия и ингаляционных кортикостероидов, использованием небулайзеров, приверженностью к лекарственному лечению, а также напрямую связано с применением физиотерапии и услуг биоэнергоцелителей.

Таким же образом вне обострения количество госпитализаций в год отрицательно связано с применением β_2 -агонистов пролонгированного действия и ингаляционных кортикостероидов, использованием небулайзера, приверженностью к лекарственному лечению и прямо зависит от применения физиотерапии. При обострении

количество госпитализаций в год прямо связано с использованием услуг народных целителей и применением керосина. В свою очередь, вне обострения БА количество вызовов скорой помощи в год имеет отрицательную зависимость с применением β_2 -агонистов пролонгированного действия, ингаляционных кортикостероидов, с приверженностью к лекарственному лечению и напрямую — с выраженностью депрессии. Количество вызовов скорой помощи в год при обострении БА напрямую связано с применением гомеопатических препаратов, использованием услуг народных целителей и биоэнергоцелителей, применением урины и керосина.

Подчеркнем и то, что базисная терапия в последний месяц вне обострения БА напрямую связана с использованием небулайзера и приверженностью к лекарственному лечению больных, а при обострении заболевания — отрицательно с применением гомеопатических препаратов и иглорефлексотерапией. Также при обострении БА есть четкая прямая зависимость между редким посещением больными астмашкол и низкой приверженностью пациентов к лекарственному лечению, наличием индивидуального небулайзера. В этот же период заболевания больные склонны использовать несколько альтернативных методов лечения, о чем говорит наличие прямых корреляций между ними.

Состояние больного БА в течение последнего месяца выразилось величиной тест-контроля астмы. Этот параметр вне обострения заболевания отрицательно связан с применением β_2 -агонистов короткого действия (лучше контроль астмы, меньше используются эти препараты) и положительно — с применением ингаляционных кортикостероидов, наличием базисной терапии в последний месяц и использованием небулайзера в предшествующий год, а также отрицательно связан с выраженностью депрес-

сии (лучше контроль астмы, меньше выраженность депрессии). При обострении заболевания результат тест-контроля астмы напрямую зависит от частоты использования β_2 -агонистов короткого действия и выраженности депрессии, обратно связан с использованием β_2 -агонистов пролонгированного действия и информированностью больных о небулайзерах.

Степень тяжести заболевания вне его обострения находится в обратной зависимости с использованием ингаляционных кортикостероидов и информированностью больных о небулайзерах, а при обострении — обратно связана с базисной терапией в последний месяц. В свою очередь, инвалидность больных БА вне обострения обратно зависит от их информированности о небулайзерах, использования β_2 -агонистов пролонгированного действия, ингаляционных кортикостероидов, небулайзера для лечения заболевания в предшествующий год и приверженности больных к лекарственному лечению, а также напрямую зависит от частоты применения методов физиотерапии и услуг биоэнергоцелителей. При обострении БА инвалидность находится в обратной зависимости от наличия базисной терапии в последний месяц.

Заключение

С периодами течения БА (обострение / вне обострения) статистически значимы связаны показатели, отражающие особенности течения и лечения заболевания, а также возраст больных и возникновение приступов удушья при физической нагрузке. Каждому периоду течения БА характерны количественные закономерности в описании корреляционных связей между показателями исследования, что есть проявлением особенностей организации факторов, формирующих развитие этих периодов.

При отсутствии обострения БА таковыми являются одновре-



менное осуществление комплекса мероприятий, направленных на организацию лечения (регулярное лечение при помощи небулайзеров в лечебно-реабилитационном центре, посещение астма-школ, приобретение индивидуального небулайзера, формирование приверженности к лекарственному лечению) и правильное его наполнение по содержанию (регулярное применение β_2 -агонистов пролонгированного действия и ингаляционных кортикостероидов, отказ от немедикаментозных и альтернативных методов лечения и др.). С другой стороны, обострение БА чаще развивается при неправильной организации и неадекватном содержании лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Revised

2006 [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem>.

2. *Сравнительные данные про распространенность болезней органов дыхания и медицинская помощь больным с болезнями пульмонологического и аллергологического профиля в Украине за 2001–2005 гг.* [Электронный ресурс] / под ред. Ю. И. Феценко. — Режим доступа : <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulm-2001-2005>.

3. *Феценко Ю. И.* Ингаляционные стероиды в современной концепции противовоспалительной терапии бронхиальной астмы / Ю. И. Феценко // *Астма та алергія*. — 2002. — № 2. — С. 65-68.

4. *Яшина Л. А.* Астма-контроль — пути достижения / Л. А. Яшина // *Український пульмонологічний журнал*. — 2003. — № 1. — С. 11-16.

5. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»* : наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.ifp.kiev.ua>.

6. *Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma* / D. Bumbacea, D. Campbell, L. Nguyen [et al.] // *Eur. Resp. J.* — 2004. — Vol. 24. — P. 122-128.

7. *Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study* / M. Partridge, T. van der Molen, S. Myrseth [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. — 2006. — N 6. — P. 6-13.

8. *Morisky D. E.* Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Medical Care*. — 1986. — Vol. 24 (1). — P. 67-74.

9. *Диагностические и экспертные шкалы в неврологической практике* : метод. рекомендации / Сост. Г. М. Кушнир [и др.]. — Симферополь : Крым. гос. мед. ун-т им. С. И. Георгиевского, 2004. — 34 с.

10. *Огородова Л. М.* Европейские данные в пользу использования теста по контролю над астмой АСТ: исследование AIRE / Л. М. Огородова, О. С. Федорова // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. — 2005. — № 4. — С. 46-48.

УДК 616.08:616.322.002

Ф. Д. Евчев

К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕТОДИКИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Одесский государственный медицинский университет

Многочисленные научные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о целесообразности щадящего отношения к небным миндалинам, рационального подхода при определении показаний к операции — тонзиллэктомии.

К числу актуальных задач научной и практической отоларингологии, имеющих важное значение, относится поиск эффективных методов консервативного лечения хронического тонзиллита (ХТ). Компенсированная и декомпенсированная формы ХТ не стабильны. При

благоприятных условиях компенсация ХТ может перейти в декомпенсацию и, наоборот, декомпенсированная форма в результате консервативного лечения может быть переведена в компенсированную.

Известно, что ХТ дает серьезные осложнения и может привести впоследствии к инвалидности. Особо следует выделить осложнения сердечно-сосудистой и нервной системы, а также системные заболевания соединительной ткани.

Проблема воспалительных процессов ротоглотки грибково-

го и коккового генеза приобрела важное социальное значение, что связано со значительным увеличением их частоты. Основной локализацией кандидозного поражения глотки служат миндалины. В работах ряда авторов показано увеличение в настоящее время грибковой патологии в отоларингологической практике [2; 6].

В последние десятилетия широко используются методики лечения ХТ низкочастотным ультразвуком и фонофорезом, гелий-неоновым лазером, применение КВЧ-терапии и холо-



да в виде криодеструкции небных миндалин [3–5].

В настоящее время широко применяется целый ряд традиционных методов консервативного лечения ХТ, таких как промывание лакун миндалин и интратонзиллярное введение различных лекарственных веществ, вакуум-аспирационных устройств [5].

Отмечено положительное влияние на качество лечебно-профилактических мероприятий при ХТ специфической гипосенсибилизации. В литературе много работ посвящено применению иммуномодулирующих лекарственных средств, препаратов, стимулирующих функциональную активность естественных цитотоксических клеток и цитолитическую активность иммунных Т-лимфоцитов [2].

Известно, что лечение больных ХТ, осложненного паратонзиллярным абсцессом, до конца XX в. сводилось к абсцесстонзиллэктомии. Результаты исследования функционального резерва небных миндалин также свидетельствуют о возможном ограничении абсцесстонзиллэктомии при абсцедировании [2].

Разработка и внедрение в клиническую практику доступных консервативных способов лечения хронического тонзиллита — это фактор снижения заболеваемости ангиной и отсутствия системных осложнений. В последние годы значительный интерес исследователей привлекает возможность сочетания влияния различных лекарственных средств с целью усиления их положительного эффекта.

Применяемые нами в течение 5 лет противомикробные средства — 0,01%-й раствор мирамистина и 0,05%-й раствор хлоргексидина — для промывания лакун миндалин показали хорошие результаты лечения больных с субкомпенсированным ХТ. Эффект проявлялся уже на 5–6-й сеанс.

На наш взгляд, комплексное воздействие на хронический патологический процесс (иммуностимулирующая терапия с санацией небных миндалин от микробного загрязнения, микробных токсинов и вирусов), значительно повышает иммуностимулирующий эффект, способствует переходу декомпенсированной формы ХТ в компенсированную.

С целью оптимизации лечения и повышения терапевтических возможностей консервативного лечения хронического тонзиллита мы применили для промывания миндалин и аппликации слизистой оболочки ротоглотки топический противомикробный антисептик — водный раствор октенисепта (октедина дигидрохлорида).

Цель исследования — изучение эффективности способа санации слизистой оболочки ротоглотки и небных миндалин раствором октенисепта.

Задача исследования заключалась в повышении эффективности консервативного способа лечения ХТ.

Материалы и методы исследования

В группу исследования включены 60 больных с ХТ, из них 40 женщин и 20 мужчин в возрасте от 20 до 45 лет. Больные распределены на две группы в зависимости от формы ХТ. Первая группа — 26 пациентов с субкомпенсированным ХТ, вторая — 34 больных с декомпенсированным ХТ (согласно данным фарингоскопии). У 16 больных второй группы отмечался длительный субфебрилитет (свыше 3 лет). Длительность заболевания — от 5 до 30 лет. Из анамнеза выявлено, что все больные в течение года неоднократно принимали антибиотики широкого спектра действия.

На долечевом этапе у больных изучали бактериальную флору слизистой оболочки ротоглотки и содержимое небных миндалин, чувствитель-

ность флоры к антибиотикам. Проводилось целенаправленное микологическое и общеклиническое исследование крови (лейкоциты, СОЭ, ЭКГ), а также биохимическое исследование сыворотки крови на активность С-реактивного белка (ревмопробы). Все пациенты получили консультации у терапевта и дерматолога. Объективно наблюдалось микотическое воспаление слизистой оболочки зева и языка в виде ороговения плоского эпителия, имеющего вид белых или желтоватых плотных шпиков (рисунок).

Методика применения октенисепта. Проводили промывание небных миндалин раствором октенисепта 1:2 при помощи иглы Гартмана 1 раз в сутки, через день — 6–8 процедур. После этого осуществлялась аппликация слизистой оболочки ротоглотки тем же раствором, но концентрация раствора октенисепта составляла 1 : 4. В домашних условиях больные самостоятельно два раза в день орошали слизистую оболочку ротоглотки этим же раствором (1 : 4). Важно, чтобы после контакта с раствором октенисепта в течение последующего часа отсутствовал прием пищи, то есть контакт слизистой оболочки с раствором должен быть продолжительнее (до часа).



Рисунок. Фарингомикоз глотки (до лечения)



Результаты исследования и их обсуждение

Описанная методика была применена нами при лечении 60 больных с ХТ. Результаты лечения оценивались на основании фарингоскопической картины ротоглотки, данных клинического течения ХТ (наличие обострения в течение года), бактериологического исследования содержимого небных миндалин, бактериального состояния слизистой оболочки ротоглотки и определения общесоматического состояния (ЭКГ, общий анализ крови, ревмопробы).

В результате проведенных культуральных исследований у 43 из 60 больных ХТ в посевах выделены дрожжеподобные грибы рода *Candida krusei* и колонии различной кокковой флоры. При количественном подсчете колоний у 18 больных с декомпенсированным ХТ было определено до 10^5 чисто грибковых колоний в 1 мл смывов с тампона (сплошной рост). У 4 человек с декомпенсированным и 8 больных субкомпенсированным тонзиллитом обнаружена смешанная флора (микробная ассоциация): *Staphylococcus aureus* и грибы рода *Candida albicans*, *Candida krusei* или грамположительный β -гемолитический стрептококк, *St. epidermidis* и грибы рода *Candida albicans*). Микотические колонии у этих больных также достигали 10^5 , а колонии кокковой флоры — 10^4 , 10^5 (значительный или обильный рост). У 18 больных субкомпенсированным тонзиллитом выделена смешанная кокковая флора (*St. aureus*, *St. epidermidis*, *micrococcus* с колонизацией 10^4 — значительный рост). У 23 из 60 пациентов бактериальное исследование посева из ротоглотки показало отсутствие чувствительности к антибиотикам. Таким образом, у 18 больных декомпенсированным тонзиллитом установлена высокая степень грибковой инфицированности,

у остальных — высокая степень инфицированности смешанной кокковой флорой (табл. 1). Проведенный анализ результатов лечения (анамнез и лабораторные исследования) через 3 мес. и 1 год показал, что у 100 % больных исчезли симптомы хронического воспаления, отсутствовали патогенная бактериальная обсемененность слизистой оболочки ротоглотки, а также обострение ХТ (табл. 2). Лечение октенисептом оказалось эффективным и достаточным, применяли его только местно, исключив из комплекса лечения общую антибактериальную терапию.

Из табл. 1 видно, что у больных с хроническим декомпенсированным тонзиллитом отмечались незначительные нарушения общеклинических показателей и высевались колонии смешанной флоры (10^5), у части больных с декомпенсированным тонзиллитом ревмопробы составляли (++++) и (+++), то есть имелись признаки осложнения ХТ.

Анализ данных табл. 2 показывает нормализацию общеклинических показателей и отсутствие патогенной флоры.

В течение года не зарегистрировано обострения ХТ. При фарингоскопии слизистая обо-

Таблица 1

Общеклинические бактериологические показатели больных до лечения

Показатели	Группы		
	Здоровые, n=20	Хронич. субкомпенсир. тонзиллит, n=26	Хронич. декомпенсир. тонзиллит, n=34
СОЭ, мм/ч	2–15	8–18	22
Лейкоциты, г/л	4,0–9,0	6,5–9,2	9,8–14,5
Ревмопробы, г/л		+	+++ ++++
Наличие обострения в год		1–2	3–4
ЭКГ-нарушения	—	—	Нарушение проводимости
Бакпосев		Смешанная флора 10^2 – 10^4	Смешанная флора 10^5

Примечание. 10^2 — умеренный рост; 10^4 — значительный рост; 10^5 — обильный рост колоний.

Таблица 2

Общеклинические бактериологические показатели больных через 1 мес после лечения

Показатели	Группы		
	Здоровые, n=20	Хронич. субкомпенсир. тонзиллит, n=26	Хронич. декомпенсир. тонзиллит, n=34
СОЭ, мм/ч	2–15	8–10	12–14
Лейкоциты, г/л	4,0–9,0	9,2	9,4
Ревмопробы, г/л		—	+
Наличие обострения		Без обострений	Без обострений
ЭКГ-нарушения		Без отклонений от нормы	Без отклонений от нормы
Бакпосев		Отсутствует патогенная флора	Отсутствует патогенная флора



лочка зева и языка была чистой, в лакунах отсутствовало патологическое отделяемое.

Общеклинические результаты исследования показали незначительное ускорение СОЭ у больных с декомпенсированным тонзиллитом и у них же отмечались изменения на ЭКГ по типу нарушения проводимости, очевидно, вследствие интоксикации. Активность биохимических показателей значительно уменьшилась и после проведенного лечения практически пришла в норму.

Выводы

1. В течение года после лечения у 100 % больных не наблюдалось обострений храни-

ческого тонзиллита, отмечались нормализация объективных нарушений и отсутствие патогенной флоры после лечения.

2. Полученные результаты, а также отсутствие каких-либо осложнений при использовании данной методики с раствором октенисепта позволяют рекомендовать препарат для внедрения в практику лечебных учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотный Д. И. Тонзиллотрен как иммуномодулирующий препарат / Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2006. — № 2. — С. 36-38.

2. Золотарева М. А. Грибковое поражение глотки в детском возрасте / М. А. Золотарева, Л. В. Гуляева,

Н. В. Завадский // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2003-с. — № 3. — С. 28-29.

3. Кузьменко Д. Е. Низкочастотный фонофорез в лечении патологии небных миндалин / Д. Е. Кузьменко, О. Р. Волков, Е. Я. Кузьменко // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2003-с. — № 3. — С. 34-35.

4. Негипа Л. С. Изучение эффективности КВЧ-терапии больных хроническим тонзиллитом / Л. С. Негипа, И. П. Высеканцев // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2003-с. — № 3. — С. 50-51.

5. К вопросу о консервативном лечении хронического тонзиллита / М. И. Никулин, В. И. Троян, И. М. Никулин [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2003-с. — № 3. — С. 54-55.

6. Цимар А. В. Мікробіологія хронічного тонзиліту / А. В. Цимар // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2003-с. — № 3. — С. 80-81.

УДК 616.12-005.4-008.331.1-002

І. П. Кудря

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС, ХРОНОТРОПНО-ІНОТРОПНА АКТИВНІСТЬ, РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПЕРЕДСЕРДЬ І ШЛУНОЧКІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Вступ

Поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) і гіпертонічної хвороби (ГХ) потенціуює їх негативні впливи на серцево-судинну систему [1], ускладнений перебіг, смертність, інвалідизацію [1]. Це пов'язано з дисбалансом прозапальних і проти-запальних цитокінів, прооксидантної й антиоксидантної систем [1; 2], особливо за кризового перебігу гіпертонічної хвороби [3]. Порушення цитокінового статусу сприяють ремоделюванню серця, змінам хроно-

тропно-інотропної активності [3; 4]. Визначення тригерних механізмів поєднаної патології ІХС і ГХ на їх перебіг є актуальною проблемою кардіології як передумови до корекції лікування, зокрема, застосування протизапальних процитокінових препаратів, оптимізаторів ремоделювання серця.

Метою дослідження було визначення зв'язку між дисбалансом цитокінового статусу, хронотропно-інотропними ритмами, ремоделюванням передсердь і шлуночків у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом аналізу впливу прозапальних і проремоделяційних факторів на потенціювання негативних наслідків ІХС і ГХ були 35 хворих (основна група). Клінічна характеристика цих хворих: 26 (74,3 %) хворих мали стабільну стенокардію напруження, у тому числі 12 (34,3 %) — II функціонального класу, 12 (34,3 %) — III функціонального класу, 2 (5,7 %) — III–IV функціонального класу, 10 (28,6 %) — з ІХС у вигляді кар-



діосклерозу атеросклеротичного із серцевою недостатністю, із них 6 (17,1 %) — у поєднанні з порушенням ритму. У 13 (37,1 %) хворих із 35 діагностовано постінфарктний кардіосклероз, а ГХ II ст. була супровідним захворюванням у 20 (57,1 %), ГХ III ст. — у 15 (42,9 %) осіб. У 13 (37,1 %) хворих із 35 визначили порушення ритму і провідності серця, у тому числі пароксизмальну фібриляцію передсердь — у 5 (14,3 %), надшлуночкову екстрасистолію — у 2 (5,7 %), шлуночкову екстрасистолію — у 1 (2,9 %), шлуночкову бігемінію — у 3 (8,5 %), поєднання політопної надшлуночкової та шлуночкової екстрасистолії — у 2 (5,7 %). Серцева недостатність I ст. за М. Д. Стражеском, В. Х. Василенком, II функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA, 1964) виявлена у 16 (45,7 %) хворих із 35; СН II А, ФК III — у 10 (28,6 %); СН II Б, ФК III — у 1 (2,9 %); СН III, ФК IV — у 2 (5,7 %). Контрольна група складалась із 19 практично здорових осіб. Вік досліджених основної групи 44–72 роки, контрольної 41–69 років. За статтю хворі на ІХС у поєднанні з ГХ розподілилися таким чином: 27 (77,1 %) — чоловіків, 8 (22,9 %) — жінок; у контрольній групі 12 (63,2 %) і 7 (36,8 %) відповідно.

Ехокардіоскопічним методом вивчали систолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ), стан клапанів, співвідношення гіпертрофії та дилатації порожнин серця.

Комплексне ультразвукове обстеження серця проводили з використанням апарата "Sim-5000 plus" із механічним датчиком 3,5 МГц у положенні хворого на лівому боці за загальноприйнятою методикою [5].

Кінцево-діастолічний і кінцево-сistolічний об'єми ЛШ у мілілітрах вимірювали за формулою L. Teicholtz [5]. Фракцію викиду у процентах обчислювали як співвідношення різниці кінцево-діастолічного і кінцево-сistolічного об'ємів до кінцево-діастолічного об'єму ЛШ. Ударний об'єм ЛШ у мілілітрах вивчали як різницю між кінцево-діастолічним і кінцево-сistolічним об'ємами [5].

Масу міокарда ЛШ у грамах визначали за формулою L. Teicholtz у модифікації Ю. Н. Беленкова і Devereux [5]. Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) обчислювали як співвідношення маси міокарда до площі поверхні тіла.

На підставі даних ІММЛШ та індексу відносної товщини (ІВТ) стінок вирізняли такі геометричні типи ЛШ:

1) нормальна геометрія (ІММЛШ \leq N, ІВТ $<$ 0,45);

2) концентричне ремоделювання (відносне потовщення стінок при нормальній ММЛШ: ІММЛШ \leq N, ІВТ \geq 0,45);

3) концентрична гіпертрофія (збільшення ММЛШ і відносної товщини стінок: ІММЛШ $>$ N, ІВТ \geq 0,45);

4) ексцентрична гіпертрофія (збільшення ММЛШ при нормальній або зниженій відносній товщині стінок: ІММЛШ $>$ N, ІВТ $<$ 0,45) [3]. Визначали ІВТ, для чого суму товщин міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ділили на кінцево-діастолічний показник ЛШ.

Цілодобове моніторування електрокардіограми й артеріального тиску (АТ) проводилося за допомогою амбулаторного моніторування за системою «Кардіотехніка 4000АТ». Аналіз результатів моніторування полягав у такому: визначення циркадного індексу частоти серцевих скорочень (ЧСС) (відношення середньої денної до нічної ЧСС), середньої ЧСС вдень і вночі, денного та нічного хронотропного резерву, середнього денного та нічного діастолічного АТ, середнього денного та нічного систолічного АТ, «ішемічних» змін сегмента ST вдень і вночі (підйом або зниження сегмента ST на 1,5–2,5 мм і більше), барорефлекторної реакції (співвідношення ЧСС й АТ; зокрема, позитивним барореф-

лексом вважають одночасне збільшення ЧСС і систолічного АТ), денного та нічного інотропного резерву.

Дослідження статусу прозапальних і протизапальних цитокінів полягало у визначенні інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), С-реактивного протеїну (СРП) людини у сироватці крові твердофазним імуоферментним методом.

Статистичний аналіз включав двовибірковий t-критерій Стьюдента і його непараметричний аналог Mann — Whitney для двох незалежних вибірок варіабельностей; встановлення зв'язку між дисбалансом цитокінового статусу, ремоделюванням передсердь, шлуночків і хронотропно-інотропними ритмами за даними параметричного (за Pearson) і непараметричного (за Spearman) кореляційного аналізу (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989–2004).

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ встановлено збільшення ІЛ-8 ((37,36 \pm 10,71) пг/мл; 63,37; P=0,018 за критерієм Mann — Whitney — послідовність цифр: M — середня \pm SEM — стандартна похибка; SD — стандартне відхилення, — а в контрольній групі здорових осіб — (12,67 \pm 3,00) пг/мл; 11,63). Тим же часом в основній групі хворих визначили також тенденцію до збільшення С-реактивного білка ((0,06 \pm 0,01) мг/л; 0,05, а в контрольній групі — (0,04 \pm 0,01) мг/л; 0,03), зниження рівня ІЛ-1 β ((160,74 \pm 62,36) пкг/мл; 368,92; а в контрольній групі — (178,73 \pm 73,23) пкг/мл; 283,63), ІЛ-6 ((7,06 \pm 1,85) пг/мл; 10,95, а в контрольній групі — (14,87 \pm 4,17) пкг/мл; 16,14), ІЛ-10 ((300,15 \pm 154,89) пг/мл; 916,35, а в контрольній групі — (576,13 \pm 310,88) пкг/мл; 1204,04), ФНП- α ((79,46 \pm 56,76) пкг/мл; 335,82,



**Параметрична і непараметрична кореляція показників
ехокардіоскопічної морфометрії серця
та його функціональних можливостей у хворих
на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу**

Показники	Кореляція за Пірсоном	Вірогідність кореляції за Пірсоном	Кореляція за Спірменом	Вірогідність кореляції за Спірменом
Кінцево-діастолічний розмір (см) і об'єм ЛШ (мл)	0,885	0,0001	0,863	0,0001
Індекс відносної товщини стінок і товщина міжшлуночкової перегородки (см)	0,776	0,0001	0,563	0,0001
Кінцево-діастолічний розмір (см) та індекс відносної товщини стінок ЛШ	-0,726	0,0001		
Кінцево-діастолічний розмір (см) й ударний об'єм ЛШ, мл	0,676	0,0001	0,784	0,0001
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ (см) і маса міокарда ЛШ (г) за Devereux	0,669	0,001	0,757	0,0001

а в контрольній групі — $(4,21 \pm 3,01)$ пкг/мл; 11,65).

У хворих досліджуваної групи відмічали такі геометричні типи за ступенем ремоделювання ЛШ: нормальна геометрія — у 2 (5,8 %), ексцентрична гіпертрофія — у 25 (71,4 %), концентрична гіпертрофія — у 5 (14,3 %), концентричне ремоделювання — у 3 (8,6 %) осіб. Визначили залежність між вираженістю ремоделювання ЛШ і вмістом ФНП- α (пряма середня сила зв'язку — $r = 0,390$; $P = 0,021$).

Параметричний і непараметричний кореляційний аналіз показників ехокардіоскопічних ознак ремоделювання серця та його функціональних можливостей дозволив визначити між ними певні зв'язки (табл. 1).

За даними параметричного і непараметричного кореляційного аналізу встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між кінцево-діастолічним розміром й об'ємом ЛШ; сильний прямий кореляційний зв'язок між індексом відносної товщини стінок і товщиною міжшлуночкової перегородки; сильний зворотний кореляційний зв'язок між кінцево-діастолічним розміром та індексом відносної товщини стінок ЛШ; зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між кінцево-діастолічним об'ємом та індексом відносної товщини стінок ЛШ; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між кінцево-діастолічним розміром й ударним об'ємом ЛШ; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між кінцево-діастолічним розміром і масою міокарда ЛШ за Devereux; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між ударним об'ємом і масою міокарда ЛШ за Teicholz ($r = 0,641$; $P = 0,001$; $R = 0,729$; $P = 0,0001$); прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між кінцево-систолічним розміром і кінцево-діастолічним об'ємом ЛШ ($r = 0,633$; $P = 0,001$; $R = 0,425$; $P = 0,011$); прямий кореляційний зв'язок (се-

редня сила зв'язку) між кінцево-діастолічним об'ємом і масою міокарда ЛШ за Teicholz ($r = 0,603$; $P = 0,0001$; $R = 0,663$; $P = 0,01$); прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між кінцево-діастолічним й ударним об'ємом ЛШ ($r = 0,601$; $P = 0,0001$; $R = 0,693$; $P = 0,0001$).

У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ були визначені певні кореляційні зв'язки між добовими хронотропно-інотропними ритмами та цитокіновим статусом (табл. 2).

За результатами непараметричного кореляційного аналізу

визначили зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між рівнем ІЛ-8 і середнім нічним пульсом; зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між ІЛ-1 β і нічним позитивним барорефлексом; зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між ІЛ-8 і середнім денним пульсом; зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між ІЛ-8 і хронотропним нічним резервом.

За нашими даними, в основній групі хворих на ІХС у поєднанні з ГХ спостерігалися збіль-

Таблиця 2

**Кореляційний зв'язок між добовими
хронотропно-інотропними ритмами та цитокіновим
статусом у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ**

Показники	Кореляція за Спірменом	Вірогідність кореляції за Спірменом
Рівень ІЛ-8 (пкг/мл) і середній нічний пульс	-0,480	0,005
Рівень ІЛ-1 β (пкг/мл) і нічний позитивний барорефлекс	-0,425	0,039
Рівень ІЛ-8 (пкг/мл) і середній денний пульс	-0,387	0,029
Рівень ІЛ-8 (пкг/мл) і хронотропний нічний резерв	-0,357	0,045



шення вмісту ІЛ-8, тенденція до схожої динаміки рівня СРП і зменшення рівнів ІЛ-1 β , -6, -10, що підтверджується іншими літературними даними про роль цитокінів у запаленні судин при атеросклерозі [8], пружності артеріальних судин, аорти, ремоделюванні лівого шлуночка [9], збільшенні пульсового та діастолічного артеріального тиску [3].

Підвищення рівня ІЛ-8 у поєднанні зі зниженням середньої денної та нічної частоти серцевих скорочень можна пояснити активацією симпатoadреналової [9], ренін-ангіотензинової систем [10], наявністю життєздатного міокарда [2], порушенням внутрішньоміокардіального скорочення [3], активацією локальної та системної запальної відповіді [8] у хворих на ІХС і ГХ.

Кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розміри й об'єми ЛШ пов'язані між собою — збільшення одного приводить до аналогічних змін іншого. Механічне напруження кардіоміоцитів [3], гіпоксія [6], стрес, активація нейрогуморальних факторів і цитокінів [7], ішемічні та реперфузійні впливи [1] зумовлюють таке морфологічне ремоделювання.

Послідовний індивідуальний аналіз результатів дослідження хворих на ІХС у поєднанні з ГХ дозволив визначити певні типи відхилень цитокінової активності, які можна продемонструвати у вигляді таких формул: d10 (n = 8); d10c (n = 6); 68d10 (n = 3); 8d10c (n = 3); 6d10c (n = 2); 68d10c (n = 2); 8d10 (n = 1); 610 (n = 1); 1610 (n = 1); 6d10 (n = 1); 1dc (n = 1); 1d10c (n = 1); 168fdc (n = 1); 1810 (n = 1); 1fdc (n = 1); fd10c (n = 1); 110dc (n = 1). У наведених формулах показники перед «d» — цитокіни, що мають підвищений рівень вмісту порівняно з нормою, після «d» — знижені. Скорочення: 1 — ІЛ-1 β , 6 — ІЛ-6, 8 — ІЛ-8, 10 — ІЛ-10, f — ФНП- α , c — СРП.

Отримані результати аналізу індивідуальних даних дослід-

жуваних хворих свідчать про провідну роль прозапальної активності: збільшення вмісту прозапальних (ІЛ-1 β і/або ІЛ-6, і/або ІЛ-8, і/або ФНП- α , і/або С-реактивного білка) та зниження протизапальних (ІЛ-10) цитокінів.

Отже, зміни показників цитокінової реактивності, морфометрії серця та його функціональних можливостей є критеріями корекції лікування, що спрямоване на запобігання додатковому ятрогенному потенціюванню негативних впливів.

Висновки

1. Для хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою характерна провідна роль прозапальної активності: збільшення вмісту прозапальних (ІЛ-1 β і/або ІЛ-6, і/або ІЛ-8, і/або ФНП- α , і/або СРП) і зниження протизапальних (ІЛ-10) цитокінів.

2. Встановлено значущість і високий ступінь залежності між рівнем прозапального ІЛ-8 та добовою хронотропною активністю серця.

3. Обернена залежність змін ІЛ-1 β з нічним позитивним барорефлексом є характерною особливістю для хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

4. Визначено зв'язок між вираженістю ремоделювання лівого шлуночка та вмістом ФНП- α у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати свідчать про необхідність подальших досліджень для встановлення ролі цитокінів, запальних факторів у потенціюванні негативних впливів у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобров В. О. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування те-

рапії / В. О. Бобров, С. К. Кулішов. — Полтава : Дивосвіт, 2004. — 240 с.

2. Панчишин Ю. М. С-реактивний протеїн, гіпохолестеринемія і фракція викиду лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця / Ю. М. Панчишин // Український медичний часопис. — 2003. — № 3 (35). — С. 123-127.

3. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А. А. Козина, Ю. А. Васюк, Е. Н. Ющук [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 4. — С. 21-27.

4. Мазур В. І. Динаміка рівнів прозапальних цитокінів у хворих в залежності від різних форм ІХС / В. І. Мазур, С. В. Столов, Н. Е. Лінецька // Клінічна медицина. — 2001. — № 11. — С. 22-27.

5. Абдуллаев Р. Я. Клиническая эхокардиография при ишемической болезни сердца / Р. Я. Абдуллаев. — Х. : Факт, 2001. — 240 с.

6. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова, С. И. Деяк, В. А. Слободской // Український медичний часопис. — 2006. — № 2 (52). — С. 25-29.

7. An overview of inflammatory cytokines cascade in chronic heart failure / J. T. Parissis, S. Adamopoulos, S. M. Karas [et al.] // Hellenic J. Cardiology. — 2002. — N 43. — P. 18-28.

8. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri // Circulation. — 2002. — Vol. 105, N 9. — P. 1135-1143.

9. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // Physiol. Rev. — 1999. — Vol. 79. — P. 215-262.

10. Yamada T. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death / T. Yamada, M. Horiuchi, V. J. Dzau // Proc. Natl. Acad. S. — 1996. — Vol. 93. — P. 156-160.



Н. В. Маркевич, С. О. Печеник, Л. І. Лотоцька-Волкова, Г. Р. Акоюн

ПРЕНАТАЛЬНИЙ І НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ СИНДРОМУ НІЙМЕГЕН У ПОПУЛЯЦІЇ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ УКРАЇНИ

ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», Львів

Профілактика інвалідності дитинства належить до пріоритетних світових медико-соціальних проблем і є одним із головних напрямків соціальної політики держави в діяльності охорони здоров'я. Зважаючи на значний внесок спадкової патології у структуру перинатальної смертності, дитячої захворюваності й інвалідності, ефективна медична допомога у сім'ях високого ризику повинна базуватися на медико-генетичних засадах і включати прекоцепційну профілактику, пренатальну діагностику та впровадження поняття «плід як пацієнт» [1–3]. Пренатальна діагностика — ефективний засіб профілактики спадкової патології, який дозволяє виявити більшу частину вроджених вад розвитку, хромосомних і моногенних захворювань, особливо таких, що потребують хірургічної або терапевтичної корекції відразу після народження дитини [4–7].

Сучасні рекомендації передбачають ультразвукове обстеження у другому триместрі вагітності — між 19-м і 22-м тижнем. У структурі аномалій центральної нервової системи (ЦНС) у плода, які діагностуються на пізніх етапах розвитку, особливе місце належить мікроцефалії [8–12]. Мікроцефалія (МЦ) — це дефект розвитку, який проявляється зменшенням розмірів головного мозку та мозкового відділу черепа. Через зменшення окружності черепа та закриття тім'ячка і швів на перших місяцях після народження, лицевий череп із розвитком усе більше переважає над мозковим. Чим менша ок-

ружність голови, тим більший ризик розвитку розумового відставання [13].

Постнатально мікроцефалією вважають зменшення окружності голови більше ніж на 2 стандартних відхилення від медіани або менше ніж 3 процентиля. У практиці пренатальних досліджень однозначної думки немає й інформативним вважають як зменшення на 2 [10], так і на 3–4 стандартних відхилення [11].

Частота МЦ серед новонароджених оцінюється різними авторами в діапазоні між 1 : 6250 — 1 : 8500 пологів, а у контингенті дітей після першого року життя істотно зростає — до 1,6 на 1000 народжених. Це пов'язують із прогресуванням МЦ після порушень мозкового кровообігу, перенесених у перинатальному періоді, або в результаті нейродегенеративних чи нейрогенетичних процесів [11]. Вроджена МЦ може бути ізольованою (первинна МЦ), а може бути асоційованою з низкою інших симптомів, пов'язаних або не пов'язаних із ЦНС [12]. При первинній МЦ рухова сфера відносно збережена, неврологічна симптоматика виражена слабо. Вторинна МЦ, як правило, супроводжується значними порушеннями моторики, частіше за типом дитячого церебрального паралічу, судомами та більш сильним ураженням інтелектуального розвитку [13].

Первинна МЦ — генетично гетерогенна патологія, яка може бути наслідком тератогенних впливів на ембріон і плід іонізуючої радіації, деяких

TORCH-інфекцій (токсоплазмоз, цитомегаловірус, краснуха), хімічних речовин (етиловий спирт, ртуть, антикоагулянти), материнської фенолкетонурії [14]. У системі реєстрації моногенних ознак людини OMIM накопичено інформацію про 388 синдромів і 118 білків, асоційованих з МЦ [14]. У переважній більшості випадків ризик повторного народження дитини з первинною МЦ сягає 25 % [15]. Одна з найбільш поширених моногенних форм МЦ — аутосомно-рецесивна первинна мікроцефалія (МСРН), розвиток якої пов'язаний з порушенням проліферації нервових клітин [16]. Поряд із цим, трапляються форми з аутосомно-домінантним і Х-зчепленим рецесивним типами успадкування, а на загал, МЦ притаманна для 377 моногенних захворювань і є ознакою клінічної маніфестації синдромів хромосомної нестабільності (СХН), метаболічних ферментопатій, хвороб імпринтингу, нейродегенеративних станів та ін. [14]. Прогрес в ідентифікації генів, асоційованих із розвитком головного мозку, відкриває нові можливості для застосування пренатальної діагностики в сім'ях підвищеного ризику.

Мікроцефалія, як типова ознака моногенних СХН, асоціюється з імунодефіцитом і підвищеним ризиком онкологічних процесів [17]. Підвищений ризик онкологічної патології мають не лише пацієнти з СХН, але й гетерозиготні носії мутацій, що особливо демонстративно на прикладі синдрому Ніймеген [18–21]. Синдром Ній-



меген, або NBS (Nijmegen Breakage Syndrome), — це автосомно-рецесивне захворювання, якому притаманні вроджена МЦ, помірний дизморфізм обличчя («птахоподібне обличчя»), скошене чоло, гіоплазія нижньої щелепи, збільшені вуха, коротка шия), затримка росту, комбінований T/B імунодефіцит, рецидивні респіраторні захворювання, хромосомна нестабільність, висока чутливість до іонізуючої радіації та підвищена схильність до розвитку лімфоретикулярних пухлин [17]. На відміну від інших форм МЦ, затримка психомоторного розвитку, неврологічні порушення і розумове відставання не притаманні для NBS. Через надзвичайно високу чутливість до іонізуючої радіації пацієнти потребують застосування ядерно-магнітного резонансу й особливих схем радіо- та хіміотерапії пухлин [17; 22]. Рентгеновське дослідження значно погіршує перебіг захворювання, сприяє онкогенній трансформації клітин, проте неминуче у часто хворіючих дітей за умов низької настороженості лікарів щодо асоціації МЦ з NBS. З другого боку, своєчасно розпочаті замісна імунотерапія та заходи профілактики онкологічної патології значно покращують якість життя пацієнтів з NBS й оптимізують його прогноз навіть у випадках рецидивних пухлинних процесів [17]. Все це висуває особливі вимоги до ранньої діагностики синдрому Ніймеген, яка повинна розпочинатись у перинатальному періоді.

Метою даної роботи було дослідження ефективності пренатальної та неонатальної діагностики МЦ у популяції Львівської області для оптимізації виявлення гомозиготних носіїв мутації 657del5 гена NBN.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано журнали реєстрації вагітних кабінету ультразвукової діагностики Львів-

ського міжобласного медико-генетичного центру (ЛММГЦ), журнали палати новонароджених пологових будинків Львова і Львівської області за 2001–2006 рр., а також сповіщення про реєстрацію вроджених вад розвитку серед новонароджених за 1985–2005 рр. Ультразвукові дослідження проводились у ЛММГЦ з використанням апарата Medison Sonoace 8000. Цитогенетичний аналіз й молекулярно-генетичні дослідження гена NBN проводили в лабораторіях ДУ «Інститут спадкової патології АМН України».

Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі досліджень здійснювали аналіз ефективності виявлення МЦ під час ультразвукового скринінгу вагітних, направлених у ЛММГЦ з приводу високого ризику вродженої патології плода протягом 2001–2006 рр.

У 2001–2003 рр. обстежено 21 048 жінок: до 28 тиж. вагітності — 15 248 (72,4 %), після 28 тиж. — 5800 (27,5 %). У 260 (1,23 %) випадках діагностовано патологію ЦНС плода і виявлено 13 випадків МЦ, що становило 5 % патології ЦНС і 0,06 % проведених обстежень.

У 2004 р. обстежено 7769 жінок: до 28 тиж. вагітності — 6575 (84,6 %), після 28 тиж. — 1194 (15,3 %). Виявлено 464 випадки патології плода, із них 360 (77,5 %) — до 28 тиж. вагітності та 104 (22,4 %) після 28 тиж. Патологію ЦНС діагностовано у 189 (40,7 %) випадках, МЦ — у 4 (3 — після 28 тиж. вагітності), що становило 2,1 % випадків аномалій ЦНС і 0,05 % проведених обстежень.

У 2005 р. обстежено 8161 вагітну, із них до 28 тиж. — 4789 (58,6 %), після 28 тиж. — 3372 (41,3 %). Виявлено 324 випадки патології плода, із них до 28 тиж. вагітності — 206 (63,5 %), після 28 тиж. — 118 (36,4 %). Патологію ЦНС заєєстровано у 128 (39,5 %) ви-

падках, МЦ — у 8 випадках (6 — після 28 тиж. вагітності), що становило 6,25 % виявленої патології ЦНС і 0,01 % проведених обстежень.

У 2006 р. обстежено 9224 жінки (на 11,5 % більше, ніж у 2005 р., та на 15,7 % більше, ніж у 2004 р.), із них до 28 тиж. вагітності — 5553, після 28 тиж. — 3671. Виявлено 352 випадки патології плода, із них до 28 тиж. вагітності — 232, після 28 тиж. — 120. Патологію ЦНС діагностовано у 156 випадках (до 28 тиж. — 101, після 28 тиж. — 55). Мікроцефалію виявлено у 5 випадках (4 — після 28 тиж. вагітності), що становило 3,2 % випадків аномалій ЦНС і 0,05 % проведених обстежень.

Таким чином, протягом 6 останніх років селективного ультразвукового пренатального скринінгу вагітних виявлено 30 випадків МЦ, що дорівнювало 4,1 % усієї діагностованої патології ЦНС плода та 0,06 % проведених обстежень. Щодо ризику серед вагітних групи високого ризику вродженої патології плода діагностовано 4–8 випадків МЦ, із них переважна більшість (70–75%) — після 28 тиж. вагітності.

Цілеспрямованому вивченню МЦ у практиці пренатальних досліджень присвячені роботи [8–12; 23–30]. У роботі den Hollander і співавторів підставами для поглибленого пренатального обстеження 30 плодів були зменшення розмірів голови або підозра на синдром затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) у 16 випадках, внутрішньочерепні аномалії у 5 та зовнішньочерепні аномалії — у 3 плодів [23]. Більшість плодів на момент обстеження знаходились у гестаційному віці 27 тиж., а діагноз МЦ був встановлений у 28 тиж. У 83,3 % випадків МЦ супроводжувалася голопрозенцефалією, у 16,7 % — множинними аномаліями розвитку, у 23,3 і 20,0 % — була асоційована з хромосомними аномаліями та моногенними



синдромами відповідно. «Ізолювана» МЦ, діагностована у 5 із 30 досліджених плодів, у 3 асоціювалася з наявністю мінорних аномалій, у 1 (вірогідний випадок синдрому трансфузії від близнюка до близнюка) — з вентрикуломегалією, ще один випадок виявився сімейним [23]. Отже, практично в усіх досліджених випадках МЦ виявилася маркером аномального розвитку плода, що вказує на потребу вдосконалення її пренатальної діагностики.

За результатами 15-річного пренатального ультразвукового скринінгу 30 030 вагітних у госпіталі Калікут штату Керала в Індії, МЦ виявлено у 25 випадках, що становило 2,92 % патології ЦНС і 0,01 % проведених обстежень [24]. За нашими даними, у львівській популяції відсоток МЦ виявився вищим як у загальній структурі обстежень (0,06 %), так і у структурі патології ЦНС (4,1 %), що може бути пов'язане з додатковим внеском «слов'янського» синдрому Ніймеген.

Отримані нами результати про незначну реєстрацію МЦ до 28 тиж. вагітності (20–25 % випадків) підтримують поширену думку фахівців із перинатальної ультразвукової діагностики (УЗД), що ефективне визначення МЦ до початку III триместру малоінформативне [8]. При дослідженні 9600 вагітностей низького ризику було пропущено всі 5 випадків МЦ [25]. У 6 із 7 новонароджених із МЦ мали нормальну окружність голови у 22 тиж. вагітності, а її критичне зменшення було виявлене лише у 27 тиж. [26]. Серед 45 випадків МЦ, зареєстрованих протягом 10 років у жіночому шпиталі Британської Колумбії, у 21 діагноз був визначений пренатально і підтверджений після народження, хоча у терміні 15–20 тиж. вагітності у 12 із 15 пацієнтів ультразвукова картина не виявила ознак МЦ [27].

Більшість фахівців дотримуються думки про високу інфор-

мативність діагностики МЦ саме після 28 тиж. вагітності, що не виключає можливості пізньої маніфестації МЦ, після 36 тиж. [9]. В окремих випадках МЦ можна запідозрити до 28 тиж. на основі таких ультразвукових маркерів, як зменшення лобних часток мозку (small frontal lobe) [28], скошений лоб (sloping forehead) [29], розширення субарахноїдального простору (enlarged subarachnoid space) [29] та/або відхилення показників кровотоку у передній і середній артеріях мозку за даними доплерехографії [29]. Звертають на себе увагу часта асоціація МЦ із пренатальною гіпоплазією: у 16 із 30 плодів у дослідженні den Hollander і співавторів [23]. Відомо, що асоційовані з МЦ спадкові синдроми хромосомної нестабільності (NBS, MVA, ICF, синдром Блума, анемія Фанконі, синдром Ротмунда — Томпсона, синдром Секкеля тощо) відзначаються ознаками виразної пренатальної гіпоплазії. Отже, затримку розвитку плода можна враховувати як фактор ризику вірогідної маніфестації МЦ у III триместрі вагітності. Що ж стосується синдрому Ніймеген, то його ефективній ультразвуковій діагностиці сприяють поєднання МЦ з гідроцефалією та знахідки дистопії нирок [30].

Загальна кількість дітей, які народились у Львівській області протягом 2001–2006 рр., дорівнює 142 520. За цей період 46 202 вагітним жінкам проводили пренатальну УЗД стану плода у ЛММГЦ, а отже, оглянуто практично кожен третю дитину. Усього, за результатами селективного пренатального УЗД-скринінгу, виявлено 30 випадків МЦ, із них 23 — при обстеженні 14 037 жінок після 28 тиж. вагітності, тобто у терміни, критично наближені до часу народження дитини. Якщо виходити з того, що пренатальним ультразвуковим скринінгом були охоплені всі випадки МЦ сумісні з життям, то мінімальна очікувана частота МЦ серед

новонароджених має становити 0,21 : 10 000, а якщо обмежуватися випадками діагностики після 28 тиж. — 0,16 : 10 000. Враховуючи високу ймовірність недореєстрації МЦ у межах селективного пренатального УЗД-скринінгу і той факт, що протягом 2001–2006 рр. було оглянуто практично третину всіх плодів, максимальна частота МЦ очікується на рівні 0,48–0,63 на 10 000 новонароджених. Отже, частота МЦ серед новонароджених львівської популяції вірогідно знаходиться в межах 0,16–0,63 на 10 000, проте її об'єктивні параметри можуть бути визначені лише за результатами обстеження дітей у пологових стаціонарах.

Одним з інформативних джерел про нові випадки МЦ у популяції є повідомлення про вроджені вади розвитку у новонароджених, які надходять до ЛММГЦ із пологових установ Львівської області. Звертає на себе увагу, що протягом 21 року спостережень (1985–2005) у 10 з 20 районів області не було зареєстровано жодного випадку МЦ серед новонароджених. У таблиці наведено дані про частоту МЦ у районах і містах обласного підпорядкування, які відзначилися позитивною реєстрацією таких випадків.

Найбільше випадків МЦ зареєстровано у Стрийському районі — 6, однак за частотою він посів лише друге місце (1,89 : 10 000), тимчасом як на першому місці — Сколівський район: 3,05 на 10 000 новонароджених (див. таблицю). Найнижчі показники зареєстровані у Львові (0,19 : 10 000), для якого притаманний високий рівень міграції населення. При цьому у Пустомитівському районі, який граничить з обласним центром, частота МЦ виявилась утричі вищою і становила 0,61 : 10 000, а Жовківський район, територіально наближений до Львова, посів третє місце за частотою реєстрації МЦ в області (1,81 : 10 000). Наступними



**Частота мікроцефалії в окремих районах
Львівської області у 1985–2005 рр.
за даними сповіщень із пологових установ**

Райони Львівської області	Кількість новонароджених	Кількість випадків МЦ	Частота на 10 000 новонароджених
Сколівський	13 095	4	3,05
Стрийський	31 696	6	1,89
Жовківський	22 081	4	1,81
Миколаївський	13 491	2	1,48
м. Червоноград	23 909	3	1,25
Сокальський	18 237	2	1,10
Радехівський	13 612	1	0,73
Бродівський	15 741	1	0,64
Пустомитівський	16 369	1	0,61
Золочівський	19 150	1	0,52
Яворівський	30 955	1	0,32
м. Львів	211 848	4	0,19
Усього	609 035	30	0,49

Примітка. Райони з від'ємною реєстрацією МЦ не внесені.

за частотою виявилися Миколаївський район (1,48 : 10 000), а також Сокальський район і розташоване на його території місто обласного підпорядкування Червоноград: 1,10 та 1,25 на 10 000 відповідно. У цілому, протягом 1985–2005 рр. у Львівській області України народилося 609 035 дітей, серед яких виявлено 30 випадків МЦ у пологових стаціонарах. Середня частота МЦ серед новонароджених становила 0,49 на 10 000, що відповідає очікуваній максимальній частоті за даними селективного пренатального УЗД-скринінгу після 28 тиж. вагітності (0,48 : 100 000).

З метою оптимізації скринінгу МЦ у 8 областях Західного регіону та Житомирській області України видані накази і розпорядження Управління охорони здоров'я обласних держадміністрацій щодо обов'язкової реєстрації МЦ у перинатальному та постнатальному періоді розвитку. Всі виявлені випадки МЦ обстежені в молекулярно-генетичній лабораторії Інституту спадкової патології АМН України на предмет носійства мутації 657del5 гена NBN. На даний час проведено 227 молекулярно-генетичних дослі-

джен серед 86 дітей з МЦ, 133 батьків і 8 сибсів. Верифіковано 29 випадків синдрому Ніймеген у 25 родин (27 дітей, 2 плоди), виявлено 67 гетерозиготних носіїв мутації 657del5 гена NBN. Поряд із молекулярно-генетичною детекцією мутації 657del5 гена NBN встановленню діагнозу синдрому Ніймеген сприяв поглиблений цитогенетичний аналіз культивованих лімфоцитів крові обстежуваних із врахуванням типових хромосомних перебудов і залученням хромосом 7-ї та 14-ї пар.

Усі 25 родин високого ризику, які мають дітей з NBS, репродуктивного віку. У 4 родин проведено пренатальну діагностику під час наступної вагітності: виявлено 2 гомозиготних і 2 гетерозиготних носії мутації 657del5 гена NBN. Із двох випадків плодів гомозиготних носіїв мутації 657del5 гена NBN в одному відбулося самовільне переривання вагітності, у другому вагітність перервано за бажанням батьків. У 2 випадках плодів гетерозиготних носіїв мутації вагітність пролонговано через відсутність ризику розвитку синдрому Ніймеген у плода. Така тактика мала велике зна-

чення для однієї з родин, у якій не було здорових дітей і три попередні вагітності виявилися плодами з NBS; із них одна вагітність перервалася, а 1 дитина померла від негоджінської злоякісної лімфоми.

Висновки

1. Ультразвуковий селективний скринінг вагітних є ефективним засобом ранньої діагностики мікроцефалії і дозволяє на антенатальному етапі сформулювати групу ризику дітей, які після народження потребують поглибленої діагностики синдрому Ніймеген.

2. Ефективний перинатальний скринінг синдрому Ніймеген передбачає обов'язкову реєстрацію випадків мікроцефалії в поєднанні з пренатальною гіпотрофією за результатами ультразвукових обстежень вагітних у терміні після 28 тиж. гестації плода.

3. Поглиблені ультразвукові перинатальні дослідження та пренатальна молекулярно-генетична діагностика синдрому Ніймеген показана в сім'ях, у яких верифіковано NBS, встановлено гетерозиготне носійство мутації 657del5 гена NBN у подружжя або наявні випадки мікроцефалії у поєднанні з репродуктивними втратами, лімфопроліферативними захворюваннями у дітей та онкологічними хворобами у дорослих.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Передумови* впровадження програми первинної профілактики генетичних дефектів / О. Я. Гречанина, Л. С. Озерова, Ю. Б. Гречанина [та ін.] // Ультразвукова пренатальна діагностика. — 2005. — № 20. — С. 29-31.
2. Czeizel E. Prevention of developmental abnormalities with particular emphasis of primary prevention / E. Czeizel // Цитология и генетика. — 2002. — Т. 36, № 5. — С. 58-72.
3. *Наследственные и врожденные болезни*: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике / Л. П. Андреева, Н. П. Кулешов, Г. Р. Мутовин [и др.] // Педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 8-14.



4. Новиков П. В. Состояние пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в Российской Федерации (по материалам деятельности медико-генетических учреждений) / П. В. Новиков // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 2. — С. 3-7.
5. *Пренатальний генетичний моніторинг* — шлях пошуку «загубленої» інформації / Р. В. Богатирьова, Т. Б. Пилипенко, Т. А. Качук, Г. Р. Гагошидзе // Генетичний моніторинг населення України : матеріали наук.-практ. конф. — К., 2001. — С. 28.
6. Арбузова С. Б. Комплексна програма пренатальної діагностики вроджених вад розвитку і хромосомних синдромів / С. Б. Арбузова // III з'їзд медичних генетиків з міжнародною участю, 2-4 жовтня 2002. — Львів, 2002. — С. 18.
7. Гордієнко І. Ю. Уроджені вади серця плода та хромосомні аномалії: сучасний погляд на проблему / І. Ю. Гордієнко // Здоров'я жінки. — 2005. — Т. 22, № 2. — С. 59-64.
8. Malinge G. Assessment of fetal intracranial pathologies first demonstrated late in pregnancy: cell proliferation disorders / G. Malinge, D. Lev, T. Lerman-Sagie // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 110.
9. Late onset microcephaly: failure of prenatal diagnosis / C. Le Ray, G. Viot, V. Tsatsaris [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 24, N 4. — P. 481-483.
10. Classification system for malformations of cortical development: update 2001 / A. J. Barkovich, R. I. Kuzniecky, G. D. Jackson [et al.] // *Neurology.* — 2001. — Vol. 57, N 12. — P. 2168-2178.
11. The diagnosis of fetal microcephaly / F. A. Chervenak, P. Jeanty, F. Cantraine [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 149, N 5. — P. 512-517.
12. Jones K. L. Smith's recognizable patterns of human malformation / K. L. Jones. — Philadelphia : WB Saunders Company, 1997. — P. 776-777.
13. Abuelo D. Microcephaly syndromes / D. Abuelo // *Semin Pediatr Neurol.* — 2007. — Vol. 14, N 3. — P. 118-127.
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM&cmd=search&term=microcephaly>
15. Dobyns W. B. Primary microcephaly: new approaches for an old disorder / W. B. Dobyns // *Am. J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 112. — P. 315-317.
16. Woods C. G. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH) : a review of clinical, molecular, and evolutionary findings / C. G. Woods, J. Bond, W. Enard // *Am. J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 76, N5. — P. 717-728.
17. Seemanova E. Chromosome instability syndromes / E. Seemanova, P. Seeman, P. Jarolim // *Cas. Lek. Cesk.* — 2002. — Vol. 141, N 1. — P. 16-22.
18. Cancer risk of heterozygotes with the NBN founder mutation / E. Seemanova, P. Jarolim, P. Seeman [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 99, N 24. — P. 1875-1880.
19. Carrier frequency of mutation 657del5 in the NBS 1 gene in a population of Polish pediatric patients with sporadic lymphoid malignancies / K. H. Chrzanoska, D. Piekutowska-Abramczuk, E. Popowska [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118, N 5. — P. 1269-1274.
20. Role of the Nijmegen breakage syndrome 1 gene in familial and sporadic prostate cancer / S. J. Hebbing, H. Fredriksson, K. A. White, C. Maier // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2006. — Vol. 15, N 5. — P. 935-938.
21. Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer / N. Bogdanova, S. Feshchenko, P. Schürmann [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 122, N 4. — P. 802-806.
22. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials / K. Seidemann, G. Henze, J. D. Beck [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 11, Suppl 1. — P. 141-145.
23. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance / N. S. Den Hollander, M. W. Wessels, F. J. Los [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 15. — P. 282-287.
24. Balkumar K. Antenatal Ultrasound Screening for Anomalies among Singletons — Results of a prospective study / K. Balkumar // *Calicut Medical Journal.* — 2004. — Vol. 2, N 1. — P. 9.
25. Reece E. B. Three-level view of fetal brain imaging in the prenatal diagnosis of congenital anomalies / E. B. Reece, I. Goldstein // *J. Matern. Fetal. Med.* — 1999. — Vol. 8, N 7. — P. 249-252.
26. Bromley B. Difficulties in the diagnosis of microcephaly / B. Bromley, B. R. Benacerraf // *J. Ultrasound Med.* — 1995. — Vol. 14, N 4. — P. 303-306.
27. Dahlgren L. Prenatally diagnosed microcephaly : a review of etiologies / L. Dahlgren, R. D. Wilson // *Fetal Diagn Ther.* — 2001, Nov.-Dec. — Vol. 16 (6). — P. 323-326.
28. Sonographic assessment of the fetal frontal lobe: a potential tool for prenatal diagnosis of microcephaly / I. Goldstein, E. A. Reece, G. Pilu [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 158, N 5. — P. 1057-1062.
29. Prenatal diagnosis of microcephaly assisted by vaginal sonography and power Doppler / G. Pilu, P. Falco, V. Milano [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 11, N 5. — P. 357-360.
30. Retrospective diagnosis and subsequent prenatal diagnosis of Nijmegen breakage syndrome / P. Muschke, H. Gola, R. Varon [et al.] // *Prenat Diagn.* — 2004. — Vol. 24, N 2. — P. 111-113.



КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Перед лікарем, до якого звертаються хворі на бронхіальну астму (БА) діти, постає важливе завдання правильно оцінити тяжкість захворювання, із урахуванням гетерогенності та лабільності його клінічного перебігу, визначити провідні механізми того чи іншого варіанта хронічного запалення дихальних шляхів для адекватного вибору індивідуальних лікувальних і профілактичних заходів. Однак слід відзначити, що оцінка тяжкості бронхіальної астми ґрунтується, загалом, на суб'єктивній основі та залежить від думки лікаря або пацієнта [1; 2].

Пошук інформативних і більш об'єктивних маркерів тяжкого перебігу бронхіальної астми є актуальним завданням медицини. За останні десятиріччя повідомлення вчених переконливо свідчать, що наявність певних генетичних особливостей — один із провідних факторів ризику розвитку тяжкої астми, була запропонована ідея створення «генетичного паспорту» [3; 4]. Водночас визначення генетичних маркерів БА у дітей — досить дорогий метод, недоступний широким верствам населення. З цієї позиції, вважалось доцільним виявити діагностичну та прогностичну цінність таких неінвазивних методів дослідження, як визначення активності N-ацетилтрансферази, що є генетично детермінованими та майже повністю відповідають вимогам ВООЗ щодо скринуючих досліджень.

Мета дослідження: для підвищення ефективності лікування дітей, хворих на БА, оцінити

особливості клінічного перебігу захворювання залежно від типу ацетилювання.

Матеріали та методи дослідження

В умовах пульмонологічно-відділення ОДКЛ № 1 (Чернівці) проведено обстеження 118 дітей шкільного віку. Усім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне й імунологічне обстеження I–II рівня. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету: проводили дослідження киснезаалежного метаболізму еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові за тестом із нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) у спонтанному та стимульованому пірогеналом варіантах із визначенням його резерву, а також кількість Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій, вміст інтерлейкіну-4 (IL-4) та загального IgE у сироватці крові, внутрішньошкірні алергопроби зі стандартними небактеріальними алергенами. А також усім дітям проводили визначення генетичного маркера — типу ацетилювання за методом Пребстинг — Гаврилова в модифікації Тимофєєвої.

Було сформовано дві клінічні групи: до I групи увійшли 68 дітей, хворих на БА з повільним типом ацетилювання; II групу утворили 50 пацієнтів зі швидким ацетиляторним фенотипом. За основними клінічними характеристиками групи спостереження були порівнювані. Так, хлопчиків у I групі було 79,4 %, а у II групі — 82,0 % ($P>0,05$). Середній вік пацієнтів I групи дорівнював (11,8±0,4) року, а представників II групи — (11,7±0,4) року ($P>0,05$). За місцем проживання дітей також

суттєвої різниці не виявлено, зокрема, частка міських мешканців у I групі сягала 52,9 %, а у II — 56,0 % ($P>0,05$).

Клінічну оцінку тяжкості бронхообструкції під час нападу проводили в динаміці за бальною оцінкою. Тяжкість перебігу захворювання та лікувальну тактику нападного періоду оцінювали згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу GINA2004 та наказом МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм "Statistica 5.0". З позицій клінічної епідеміології визначали абсолютний і відносний ризик, а також відношення шансів. Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Результати дослідження та їх обговорення

Відмічено, що в цілому у хворих груп порівняння не виявлено суттєвих відмінностей за частотою загострень захворювання впродовж останнього року спостереження. Так, у I клінічній групі, тобто серед дітей із повільним типом ацетилювання, у середньому на рік виникало (7,1±0,3) загострень захворювання, а в представників II групи, які характеризувалися швидким типом ацетилювання, за цей період реєструвалося (6,7±0,3) нападів астми ($P>0,05$). Водночас відносний ризик десяти і більше нападів на рік у хворих I групи по відношенню до дітей II клінічної групи ста-



новив 1,7 [95 % ДІ : 1,2–2,4] при відношенні шансів 1,93 [95 % ДІ : 0,6–5,8].

Незважаючи на те, що хворі обох клінічних груп практично з однаковою частотою потребували стаціонарного лікування, серед осіб із повільним типом ацетилювання частіше траплялися діти, які мали потребу в госпіталізації. Так, у середньому впродовж останнього року спостереження хворі I клінічної групи лікувались у стаціонарі з приводу загострень БА (2,6±±0,1) рази, а діти II групи порівняння — (2,4±0,1) рази (P>>0,05). Водночас відносний ризик більше ніж трьох госпіталізацій за цей період у пацієнтів із повільним типом ацетилювання становив 2,2 [95 % ДІ : 1,6–3,0] при відношенні шансів 2,6 [95 % ДІ : 0,9–7,7]. При цьому до стаціонару звичайно надходили діти з тяжкою БА. Про це свідчив вірогідний помірний позитивний кореляційний зв'язок частоти госпіталізацій пацієнтів і тяжкості захворювання (r=0,5, P<<0,05).

У цілому у хворих із повільним типом ацетилювання де-що частіше траплялася тяжка персистуюча БА, а серед дітей зі швидким ацетиляторним фенотипом — легкий персистуючий перебіг захворювання. Так, у I клінічній групі легкий інтермітуючий перебіг бронхіальної астми відмічено в 2,9 % випадків, персистуючий легкий перебіг — у 4,5 % випадків, середньотяжкий — у 44,1 % і тяжкий — у 48,5 % спостережень. Серед хворих II клінічної групи відповідна тяжкість захворювання спостерігалась у 14,0 % (P_φ<<0,05); 4,0 % (P_φ>>0,05); 50,0 % (P_φ>>0,05) та 32,0 % (P_φ<<0,05) випадків. Слід зазначити, що тільки у хворих зі швидким типом ацетилювання відмічено слабкий, проте вірогідний зв'язок тяжкості бронхіальної астми та віку хворих, коли виникло захворювання (r=-0,3, P<<0,05), а також обтяженого сімейного анамнезу щодо алергічної патології (r=0,3, P<<0,05). Це дало можливість висловити думку, що у швидких «ацетиляторів» зі

спадковою схильністю до атопії виникнення БА в ранньому віці часто характеризується тяжким персистуючим перебігом [5].

Також відзначено, що відносний ризик розвитку тяжкої персистуючої бронхіальної астми в дітей із повільним типом ацетилювання по відношенню до швидких «ацетиляторів» становив 1,5 [95 % ДІ : 1,1–2,0] при відношенні шансів 2,0 [95 % ДІ : 0,9–4,3]. Незважаючи на те, що в обстежених пацієнтів повільний тип ацетилювання підвищував ризик розвитку тяжкої БА, цей феномен, на нашу думку, недоцільно використовувати як самостійний діагностичний тест для виявлення даного варіанта перебігу захворювання. Так, його чутливість становила 67 %, а специфічність 49 %. Позитивна передбачувана цінність даного тесту дорівнювала 48 %, а негативна — 68 %. Таким чином, при використанні повільного ацетиляторного фенотипу для верифікації ризику формування тяжкої БА частота хибнопозитивних і хибнонегативних результатів може очікуватися в кожного другого хворого.

Відмічено, що в обстежених дітей спостерігався слабкий, проте вірогідний негативний зв'язок швидкості ацетилювання та тригерного значення гострих респіраторних вірусних інфекцій у розвитку нападів БА (r=-0,3, P<<0,05). Виходячи з цього, можна припустити, що характеристика нападів БА, визначена за багатобальною системою, у дітей груп порівняння матиме певні особливості.

У таблиці наведена виразність нападів БА у дітей клінічних груп порівняння впродовж перших семи діб лікування у стаціонарі.

Отримані результати дали можливість вважати, що впродовж перших чотирьох діб лікування прояви обструкції бронхів у дітей із повільним типом ацетилювання були більш виразними, ніж у швидких «ацетиляторів». При цьому, під час надходження до стаціонару в дітей I клінічної групи частіше відмічався тяжкий ступінь обструкції бронхів. Так, відносна кількість хворих, у яких тяжкість обструкції бронхів оцінювалася сумою більш ніж 17 балів, у I клінічній групі становила 57,7 %, а в II — 35,7 % (P_φ<<0,05). Відносний ризик розвитку тяжкого ступеня обструкції бронхів у дітей із повільним типом ацетилювання по відношенню до хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом становив 1,5 [95 % ДІ : 1,1–2,1] при відношенні шансів 2,1 [95 % ДІ : 0,8–5,0].

На 3-й день лікування у стаціонарі тяжкість обструкції бронхів у пацієнтів I клінічної групи, оцінена як сума 12,6 балу і більше, відмічалася в 63,5 % випадків, а у хворих II групи порівняння — у 33,3 % (P_φ<<0,05) спостережень. Відносний ризик збереження такого ступеня обструкції бронхів у пацієнтів I клінічної групи по відношенню до представників II групи становив 1,9 [95 % ДІ : 1,3–2,8] при відношенні шансів 3,5 [95 % ДІ : 1,4–8,3].

На 4-й день госпіталізації серед хворих із повільним типом ацетилювання також час-

Таблиця

Динаміка клінічних проявів БОС у пацієнтів груп порівняння, бали

Клінічні групи, кількість дітей	День хвороби						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
I група, 68	17,3±±0,5	15,3±±0,5	12,6±±0,5	9,9±±0,4	7,7±±0,3	6,3±±0,3	4,7±±0,2
II група, 50	15,5±±0,6	13,7±±0,6	10,5±±0,5	8,3±±0,4	7,0±±0,3	5,7±±0,3	4,3±±0,3
P	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05



тіше реєструвалися випадки виразної обструкції бронхів. Так, у I клінічній групі частота випадків виявлення хворих із ступенем обструкції бронхів більше ніж 9 балів становила 55,7 %, а в II групі — лише 23,1 % ($P_{\phi} < 0,05$). Відносний ризик виявлення вказаної обструкції бронхів 2,4 [95 % ДІ : 1,7–3,4] при відношенні шансів 4,2 [95 % ДІ : 1,6–10,5].

Відмічено, що на 7-й день стаціонарного лікування клінічна виразність обструкції бронхів у пацієнтів I та II клінічних груп була майже однаковою і становила відповідно ($4,7 \pm 0,2$) та ($4,3 \pm 0,3$) бала ($P > 0,05$).

Слід також відзначити, що у хворих I групи клінічні прояви порушення прохідності бронхів частіше супроводжувались ознаками респіраторної інфекції. Так, ознаки гострої інфекції дихальних шляхів відмічались у I клінічній групі в 39,7 % випадків, а в II — у 28,0 % спостережень ($P_{\phi} < 0,05$).

Отже, у хворих із повільним типом ацетилювання БА частіше мала характер тяжкого персистуючого захворювання. Напади у цих пацієнтів зазвичай асоціювали з гострою респіраторною інфекцією, були тяжкими та торпіднішими до призначеної терапії, ніж у дітей зі швидким ацетиляторним фенотипом. Виходячи з цього, визначення

типу ацетилювання (особливо повільного) може бути використаним як генетичний маркер для прогнозування тяжкості перебігу нападів БА і дозволить лікарю найбільш оптимально обрати стартову терапію.

Висновки

1. У хворих із повільним типом ацетилювання відзначено тяжчий перебіг бронхіальної астми, що відображено у відповідних показниках ризику розвитку цього фенотипу захворювання по відношенню до швидких «ацетиляторів»: відносний ризик становив 1,5 [95 % ДІ : 1,1–2,0] при відношенні шансів 2,0 [95 % ДІ : 0,9–4,3].

2. У пацієнтів зі швидким типом ацетилювання відзначено вірогідний зв'язок тяжкості бронхіальної астми й обтяженого сімейного анамнезу щодо алергічної патології та дебютом захворювання в ранньому віці, а в представників групи порівняння — із тригерною роллю гострих респіраторних вірусних інфекцій.

3. Напади бронхіальної астми в дітей з повільним типом ацетилювання були тяжкими та резистентнішими до стандартної терапії, а показники ризику їх розвитку по відношенню до пацієнтів зі швидким ацетиляторним фенотипом становили: відносний ризик дорівню-

вав 1,5 [95 % ДІ : 1,1–2,1] при відношенні шансів 2,1 [95 % ДІ : 0,8–5,0].

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку доступних та інформативних генетичних маркерів щодо визначення тяжкості перебігу бронхіальної астми в дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cabana M. D. Limits of the HEDIS criteria in determining asthma severity for children / M. D. Cabana, K. K. Shish, M. C. Noreen // *Pediatrics*. — 2004. — Vol. 114, N 4. — P. 1049-1055.

2. National asthma education and prevention program severity classification as a measure of disease burden in children with acute asthma / M. Y. Kwok, C. M. Walsh-Kelly, M. H. Gorelick [et al.] // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 117, N 4. — P. 71-77.

3. Баранов В. С. Генотипика и фармакогенетика в профилактике и лечении некоторых распространенных заболеваний у детей / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, Е. В. Баранова // *Вопросы современной педиатрии*. — 2004. — Т. 3, № 6. — С. 57-61.

4. Souef P. N. Variation in genetic influences on the development of asthma throughout childhood, adolescence and early adult life / P. N. Souef // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 6, N 5. — P. 317-322.

5. Miranda T. Severe asthmatics with early onset disease are more likely to be atopic, respond to allergic triggers and have a family history of asthma / T. Miranda, A. Busacker, L. R. Schmaun // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — N 67. — P. 470-477.

УДК 616.366-003.7+616.367/.37-006]-073-074

Д. Ю. Рязанов, Л. М. Бамбизов

ВПЛИВ СПОСОБУ ОПЕРАЦІЇ НА ЛІТОГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ ЖОВЧІ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ НЕПРОХІДНІСТЮ ТЕРМІНАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ХОЛЕДОХА

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Вступ

У хворих на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ), ускладнену не-

прохідністю термінального відділу холедоха (ТВХ), частота холедохолітіазу при первинній операції досягає 65 %. При по-

вторних операціях на жовчних шляхах рецидивний холедохолітіаз становить 23,4–47,9 % у структурі причин «постхоле-



цистектомічного» синдрому [1–3].

Відомо, що запальний процес у протоковій системі печінки є одним із факторів, що викликають порушення біохімічного складу печінкової порції жовчі, зокрема, підвищення її літогенних властивостей. Доведено, що зниження загального вмісту жовчних кислот (ЗВЖК) у жовчі при інфікуванні біліарної системи — результат ензиматичної деградації жовчних кислот під впливом мікрофлори і розглядається як механізм ініціації та росту жовчних каменів [4]. У розвитку ж запального процесу у біліарній системі основне значення приділяється порушенню відтоку жовчі, на фоні якого створюються сприятливі умови для життєдіяльності мікробів [5; 6].

На думку інших авторів [7], основною причиною розвитку рецидивного холедохолітазу є порушення синтетичної функції печінки, пов'язане з біосинтезом жовчних кислот із холестерину (ХСТ) і зумовлене низьким холато-холестериновим коефіцієнтом (ХХК). Зменшення ХХК пов'язують зі значним підвищенням активності 3-гідрокси-3-метилглутарил-соа-редуктази. Однак положення про роль порушення метаболізму ХСТ у його гіперсекреції піддається сумніву: у печінці людини з холестериновими каменями і без них не виявлено істотних розбіжностей активності мікросомальної 3-гідрокси-3-метилглутарил-соа-редуктази, що регулює синтез ХСТ, холестерин-7,2-гідроксилази, яка каталізує катаболізм ХСТ у жовчні кислоти, і ацил Соа холестерин-ацилтрансферази, що регулює етерифікацію ХСТ [8].

Таким чином, порушення відтоку жовчі та запальний процес, що розвивається у жовчних протоках, розглядаються як пускові механізми каменеутворення, у тому числі рецидивного.

З огляду на те, що порушення відтоку жовчі та запалення

у біліарній системі є основними причинами порушення літогенних властивостей жовчі, варто припустити, що усунення зазначених факторів може супроводжуватися поліпшенням показників біохімічного складу жовчі та, як наслідок, запобігати рецидиву каменеутворення.

Мета роботи — вивчити вплив способу операції на зміну літогенних властивостей жовчі у хворих на ЖКХ, ускладнену непрохідністю ТВХ.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження та лікування 48 хворих на ЖКХ, ускладнену непрохідністю ТВХ, що перебували на стаціонарному лікуванні на базі кафедри хірургії з курсом гнійно-септичної хірургії Запорізької медичної академії післядипломної освіти.

Залежно від способу хірургічного лікування хворі розподілені на дві клінічні групи:

1) першу групу утворили 21 (43,7 %) хворий, яким застосували відкриті способи операцій із зовнішнім дрениванням загальної жовчної протоки;

2) до другої групи увійшли — 27 (56,3 %) хворих, яким виконували ендоскопічні операції.

Причинами непрохідності ТВХ були: стеноз великого сосочка дванадцятипалої кишки (ВСДК) у поєднанні з холедохолітазом — 20 (41,7 %), стеноз або ретенноз ВСДК, стеноз холедоходуоденоанастомозу — 15 (31,2 %), вклинений камінь ВСДК — 7 (14,6 %), головчастий панкреатит — 4 (8,3 %), холедохолітаз — 2 (4,2 %).

Біохімічне дослідження жовчі включало визначення ЗВЖК, ХСТ, а також сумарного вмісту три- (ТГХ) і діоксихоланових (ДГХ) жовчних кислот у жовчі за методикою В. П. Мирошніченка і співавторів з обчисленням ХХК і коефіцієнта гідроксиляції жовчних кислот (ТГХ/ДГХ) [9; 10].

Вивчали печінкову порцію жовчі, одержувану на другу та

шосту-сьому добу із зовнішнього дренажу гепатикохоледоха, встановленого під час відкритої операції, або з назобіліарного дренажу, визначеного ендоскопічно.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено вивчення і порівняльну оцінку біохімічних показників складу жовчі у хворих обох груп.

Порівняння показників біохімічного складу жовчі на другу добу після операції не виявило вірогідних розбіжностей між групами хворих.

Дослідження динаміки змін дренажної жовчі у хворих 1-ї групи показало, що на шосту-сьому добу відзначалося вірогідне збільшення усіх абсолютних показників холатоутворення. Ці показники залишалися вірогідно нижчими, ніж показники у здорових осіб, крім вмісту ТГХ кислот. Коефіцієнт ТГХ/ДГХ вірогідно знизився, але перевищував норму, а ХХК залишався нижчим норми і вірогідно не змінився.

У хворих 2-ї групи відзначалося вірогідне збільшення всіх абсолютних показників холатоутворення, крім ХСТ, значення якого не змінилося. На шосту-сьому добу після операції середні значення усіх показників не відрізнялися від значень у здорових осіб, у тому числі й ХХК, і коефіцієнт ТГХ/ДГХ (таблиця). Зазначена динаміка змін показників відзначалась у 22 (81,5 %) із 27 хворих.

Отже, на шосту-сьому добу післяопераційного періоду відбувалося повне вірогідне відновлення холатоутворювальної функції печінки та купірування запального процесу в біліарній системі у 81,5 % хворих 2-ї групи. У 1-й групі хворих відзначалися тенденція до ліквідації літогенності жовчі, а також вірогідне зменшення запальних проявів у біліарній системі без нормалізації показників.

Слід зазначити, що загальні зовнішні втрати жовчі до мо-



Показники біохімічного складу печінкової жовчі у післяопераційному періоді

Показник	Група хворих			
	1-ша, n=21		2-га, n=27	
	Друга доба	Шоста-сьома доба	Друга доба	Шоста-сьома доба
ЗВЖК, г/л	2,18±0,31	4,37±0,19*	2,36±0,25	5,82±0,23*, **
ХСТ, г/л	0,460±0,019	0,61±0,06*	0,520±0,016	0,60±0,09
ХХК	4,73±0,50	5,47±0,29	4,52±0,43	7,89±0,38*, **
ТГХ, г/л	1,48±0,19	2,53±0,13*	1,63±0,13	2,59±0,27*
ДГХ, г/л	0,69±0,27	1,47±0,14*	0,76±0,26	3,17±0,15*, **
ТГХ/ДГХ	2,24±0,17	1,68±0,15*	2,14±0,24	0,83±0,28*, **

Примітка. * — розбіжності у групі статистично вірогідні, $P < 0,05$; ** — розбіжності між групами статистично вірогідні, $P < 0,05$.

менту видалення дренажу у хворих 1 та 2-ї груп вірогідно відрізнялися, становлячи у середньому (315,6±58,4) і (37,8±±13,3) мл відповідно ($t=5,1$; $P < 0,05$). При цьому між досліджуваними групами не виявлено вірогідних розбіжностей у термінах і динаміці абсолютних середніх значень білірубінемії у післяопераційному періоді.

Настільки значна різниця загальної зовнішньої втрати жовчі пояснюється тим, що при назобіліарному розташуванні дренаж через перфораційні отвори сполучається з порожниною дванадцятипалої кишки, а також є провідником, повз стінки якого відтікає жовч.

Відомо, що зовнішня втрата жовчі призводить до порушення жовчоутворення і жовчовиділення, ентерогепатичної циркуляції, посилення продукції первинних і розладу синтезу вторинних жовчних кислот у печінці, що, у підсумку, несприятливо позначається на літогенних властивостях жовчі. Зовнішнє ж дренажування загальної жовчної протоки при відкритій операції призводить до значно більшої втрати жовчі у післяопераційному періоді, ніж назобіліарне дренажування при ендоскопічному втручанні.

На наш погляд, цей недолік методики досить істотний, а обмеження зовнішньої втрати жовчі є принциповою умовою якнайшвидшої нормалізації функ-

ції печінки і зниження літогенних властивостей жовчі.

Висновки

1. У хворих на жовчнокам'яну хворобу після відновлення прохідності термінального відділу холедоха і санації загальної жовчної протоки відзначаються зменшення літогенності жовчі, холестази та ліквідація запалення у жовчовивідних шляхах уже у ранньому післяопераційному періоді.

2. Біохімічні показники складу жовчі швидше нормалізуються у хворих, операції у яких проводяться із забезпеченням раннього надходження жовчі у просвіт кишки, а саме при ендоскопічних операціях, у тому числі з назобіліарним дренажуванням загальної жовчної протоки.

3. Вірогідне зменшення літогенних властивостей жовчі, якнайшвидша ліквідація запального процесу у жовчних протоках після ендоскопічних втручань свідчать про їх функціональну перевагу порівняно з відкритими операціями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Котельникова Л. П. Резидуальний и рецидивный холедохолитиаз / Л. П. Котельникова, Л. Ф. Палатова // *Анналы хирургической гепатологии*. — 1998. — Т. 3, № 3. — С. 74-75.

2. Майстренко Н. А. Холедохолитиаз / Н. А. Майстренко, В. В. Стукалов. — СПб. : Элби-СПб., 2000. — 285 с.

3. *Можливості і труднощі ендоскопічного лікування постхолецистектомічного синдрому* / М. П. Павловський, В. І. Коломійцев, Т. І. Шахова, Т. М. Іванків // *Клінічна хірургія*. — 2008. — № 4-5. — С. 25-26.

4. *Akioshi T. Bile acid composition in brown pigment stones* / T. Akioshi, F. Nakayama // *Dig. Dis. Sci.* — 1990. — Vol. 35. — P. 2-32.

5. *Гальперин Э. И. Лечение гнойного холангита* / Э. И. Гальперин, Г. Г. Ахаладзе, А. Е. Котовский // *Первый конгресс московских хирургов* : тез. докл. — М., 2005. — С. 287.

6. *Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillotomy* / T. Ando, T. Tsuyuguchi, T. Okugawa [et al.] // *Gut*. — 2003. — N 52. — P. 116-121.

7. *Новые подходы к ранней диагностике, патогенезу и лечению холестеринowego холелитиаза* / С. П. Чупин, С. Б. Никифоров, Я. Л. Тюрюмин, Г. Л. Грицких. — М. : МАИ, 1994. — 173 с.

8. *In search of abnormal enzyme activities of hepatic cholesterol metabolism in patients with cholesterol gallstone disease* / E. Reihner, B. Angelin, I. Bjorkhem [et al.] // *J. Lipid. Res.* — 1991. — Vol. 32. — P. 469-475.

9. *Мирошниченко В. П. Фотометрическое определение суммарного содержания, три- и диоксихолановых желчных кислот в желчи с помощью реакции Петтенкоффера* / В. П. Мирошниченко, В. Н. Гайдай // *Лабораторное дело*. — 1980. — № 7. — С. 448.

10. *Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи* / В. П. Мирошниченко, Л. Л. Грошавская, М. Г. Касаткина, Г. А. Козачек // *Лабораторное дело*. — 1978. — № 3. — С. 149-153.



А. С. Сон, О. О. Гончарук, В. І. Солодовніков

ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ПОПЕРЕКОВОЇ МІКРОДИСКЕКТОМІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ І ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАТУСУ

Одеський державний медичний університет

Проблема діагностики та лікування больового синдрому в нижній частині спини (БНС) — одне з актуальних питань сучасної медицини [1]. Навряд чи у клінічній практиці існує інший такий частий і різноманітний за характером проявів феномен, як біль [2]. У патогенезі больового синдрому, зумовленого дегенеративно-дистрофічними змінами опорно-рухового сегмента хребта, провідну роль відіграють ураження міжхребцевих дисків, реактивні зміни тканин і суміжних хребців. У середньому, близько 19 % хворих із грижами міжхребцевих дисків (ГМХД) поперекового відділу хребта потребують оперативного лікування — дискетомії [3]. Після подібних операцій можливе формування постдискетомічного синдрому (в англійській літературі — Failed Back Surgery Syndrom — FBSS), для якого притаманне збереження стійкого больового синдрому, незважаючи на проведення однієї чи кількох декомпресійних операцій, спрямованих на зменшення поперекового і/або корінцевого болю [3]. Застосування малоінвазивних методик виконання дискетомії привело до зниження частоти розвитку FBSS у середньому до 12–20 % [4]. Проте біль — це не тільки сенсорна реакція організму на ушкоджувальний чи подразнювальний стимул, у її формуванні значне місце посідають зміни емоційної сфери, психологічне напруження, тривога й особливості особистості, а також стан вегетативної нервової системи (ВНС) пацієнта

[5]. Сильний больовий синдром, реакція на хворобу поряд з іншими психотравмуючими факторами, «внутрішньоособистісні» конфлікти потреб, недостатність адаптаційних механізмів особистісного реагування — все це сприяє розвитку емоційної дезадаптації, зміні реактивності ВНС і вегетативного тону [6]. Тривалість болю поєднана з ризиком формування «больової пам'яті», що погіршує якість життя пацієнтів [7].

Метою нашого дослідження є оцінка результатів поперекової мікродискетомії залежно від стану ВНС і психоемоційного статусу (рівня тривоги й депресії) пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконувалося протягом 2003–2007 рр. на клінічній базі кафедри нейрохірургії і неврології ОДМУ — у нейрохірургічному відділенні Миської клінічної лікарні № 11 Одеси. Програма дослідження включала загальноклінічне обстеження, оцінку неврологічного статусу, неінвазивні інструментальні методи: комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ). За допомогою анкетних методик оцінювали: рівень особистісної (ОТ) та ситуативної тривожності (СТ) за анкетною Спілбергера; наявність депресивних розладів за шкалою Зунга (ZDS); якість життя за опитувальником SF-36. Функціональний стан ВНС вивчали з вико-

ристанням таблиці «24 стигми» для експрес-діагностики вегетативного тону [8]. Для оцінки виявлених клінічних змін використовували шкалу японської ортопедичної асоціації (JOA) [9]. Для вивчення больового синдрому застосовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ) [10]. Анкетування проводилося напередодні оперативного втручання, через 6–7 діб після операції й у процесі катamnестичного контролю через 6 міс.

Обстежено 97 пацієнтів із ГМХД попереково-крижового відділу хребта. Відбір проводився з урахуванням жорстких показань до оперативного лікування: наявність інтенсивного больового синдрому, який супроводжувався розладами чутливості (гіпо-, пара-, анестезії) за корінцевим типом; відсутність аналгезуючого ефекту від проведеного консервативного лікування; виявлення неврологічної симптоматики (різко позитивні симптоми натягу, зниження рефлексів і розвиток слабкості та гіпотонії в окремих групах м'язів); підтвердження ГМХД на КТ і/або МРТ. Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 51 (52,6 %), жінок — 46 (47,4 %); усі вони віком від 23 до 63 років (у середньому 43,5 року). Як бачимо, у більшості спостережень вік пацієнтів перевищував 40 років, що відповідає даним літератури [11]. Серед обстежених були 53 (54,6 %) працівники розумової праці, 44 (45,4 %) пацієнти займалися фізичною працею, серед яких 11 чоловіків були зай-



няті на важких, маломеханізованих роботах.

На момент госпіталізації пацієнти скаржилися на інтенсивні болі у спині, в одній з нижніх кінцівок (рідше — у двох), зниження працездатності, порушення рухів, ходи, статичної та динаміки хребта. Тривалість захворювання становила від півроку до двадцяти років. Больовий синдром характеризувався дуже інтенсивним больовим відчуттям, згідно з оцінкою за ВАШ — $(8,8 \pm 0,1)$ бала. У більшості хворих (91 пацієнт — 93,8 %) відмічалися зміни рухового стереотипу за генералізованим типом, які супроводжувалися значним зниженням обсягу активних рухів у попереково-крижовому відділі хребта та нижніх кінцівок. Задля полегшення болю хворі приймали антальгічні пози, у тому числі в положенні сидячи або стоячи, спираючись на руки, знаходили вимушене положення у ліжку на боці або на животі. Нахили вперед і в сторони були значно обмежені або неможливі. Середній бал за шкалою JOA становив $9,8 \pm 0,1$, що свідчило про значне зниження функціональних можливостей опорно-рухового сегмента. Симптоми натягу відзначалися в усіх хворих, при цьому у 70 (72,2 %) пацієнтів симптом Ласега був різко позитивним (більш з'являвся при підйомі прямої ноги до 10°). У 53 (54,6 %) випадках відмічався перехресний симптом Ласега.

Результати оцінки психоемоційної сфери і стану ВНС в обстеженій групі пацієнтів виявили особливості, які дозволяють виділити кілька клінічних груп. До першої групи увійшло 30 (30,9 %) хворих з ейтонічним типом вегетативної регуляції, до другої — 49 (50,5 %) пацієнтів із симпатикотонічним типом регуляції, до третьої — 18 (18,6 %) хворих із парасимпатикотонічним типом регуляції. При дослідженні вегетативної реактивності відмічалось її під-

вищення в усіх трьох групах із значним переважанням хворих з симпатикотонією, що свідчить про знижені адаптаційні можливості та вказує на необхідність корекції вегетативного дисбалансу.

Проведено анкетування з використанням шкали ZDS. З'ясовано, що, незалежно від типу вегетативної регуляції, у хворих були наявні ознаки малого епізоду депресії. Середній бал у загальній групі обстежених — $37,6 \pm 0,8$; при цьому у пацієнтів із парасимпатикотонією відмічено статистично незначуща ($P > 0,05$) тенденція до більш високої інтенсивності депресивних проявів. При вивченні показників ОТ і СТ в обстежених хворих отримані такі дані: показник СТ, на момент надходження до стаціонару, у середньому становив $(32,3 \pm 0,4)$ бала, а ОТ — $(36,6 \pm 0,5)$ бала. При цьому статистично значущої різниці між групами пацієнтів із різним нейровегетологічним статусом не виявлено ($P > 0,05$). У пацієнтів із парасимпатикотонічним типом вегетативної регуляції значення показників ОТ були дещо вищі, ніж в інших клінічних групах. З другого боку, у пацієнтів із симпатикотонічним типом вегетативної регуляції більш високими були показники СТ.

Протягом 7 днів після оперативного втручання больові відчуття у кінцівках зникли у 83 пацієнтів. Оцінка інтенсивності больового синдрому за ВАШ встановила, що значення цього показника суттєво зменшилося до $(1,4 \pm 0,2)$ бала ($P < 0,001$). Розмах коливань оцінки болю — від 0,5 до 4 балів. Порушення чутливої сфери у 49 (50,5 %) пацієнтів збереглися у вигляді парестезій у зонах, відповідних корінцевій іннервації. У 41 (42,3 %) пацієнтів констатувалися зони гіпостезії, але їх поширеність та інтенсивність значно зменшилися. Відповідно змінилися і показники загального самопочуття, що позначилося на резуль-

татах оцінки за шкалою JOA (табл. 1).

У цілому після проведеного хірургічного втручання у 85 (97,7 %) пацієнтів було досягнуто добрих і задовільних результатів. При вивченні особливостей вегетативного тону у хворих на 6-ту–7-му добу після мікродискектомії визначено зменшення числа пацієнтів із симпатикотонією до 31 (31,9 %) особи та з парасимпатикотонією — до 13 (13,4 %). Відповідно збільшилася кількість пацієнтів з ейтонією до 53 (54,6 %), а рівень вегетативної реактивності після оперативного лікування зберігався підвищеним.

За даними показників ОТ і СТ у прооперованих хворих, нами з'ясовані такі закономірності. Так, у пацієнтів із початково високим рівнем СТ й ОТ (28 чоловік) після оперативного лікування у 20 відбулося зниження СТ, а ОТ залишилася на доопераційному рівні. У 5 хворих відмічені риси демонстративності, зниження настрою, зосередженість на своєму самопочутті, румінації ідей щодо безперспективності подальшого лікування, схильність драматизувати ситуацію, перебільшувати значущість проблеми. Зниження ОТ відбулося тільки у 3 хворих. У пацієнтів із початково низьким рівнем СТ і нормальним або підвищеним рівнем ОТ (8 осіб) у ранньому післяопераційному періоді рівень СТ стабілізувався (6 осіб), а ОТ залишилася на доопераційному рівні. Для двох пацієнтів із низьким рівнем ОТ і СТ, який зберігся після оперативного втручання, була характерною недооцінка серйозності та значущості ситуації, недотримання режиму рухової активності й інших рекомендацій, у зв'язку з чим у них можна було очікувати рецидив больового синдрому.

Найчастіше (51 хворий) спостерігався тип реагування емоційної сфери з підвищенням рівня СТ при середніх значен-



нях ОТ до операції та зниженям показників за шкалою СТ у післяопераційному періоді, що, можливо, відбиває фізіологічну норму зміни СТ й ОТ у хворих із ГМХД. У середньому показник СТ після виконаного оперативного втручання дорівнював (26,5±0,2) бала, а ОТ — (29,7±0,3) бала. Таким чином, оперативне лікування дисконгенної корінцевої компресії позитивно позначилося на психологічному стані хворих. Ми вважаємо, що провідним фактором у цьому є суттєве зниження інтенсивності больового синдрому.

За даними катamnестичного обстеження, через 6 міс. після операції у 15 пацієнтів сформувався FBSS. Аналіз результатів клініко-неврологічного дослідження, рівня больового синдрому за ВАШ, стану ВНС, анкетних даних, рівня тривоги і депресії, отриманих у результаті дослідження цих хворих, дав можливість обчислити відносний ризик розвитку FBSS за наявності окремих клінічних показників (табл. 2). Відносний ризик дорівнює частині від одиниці, відповідно проценту зустрічальності показника у групі [12]. Якщо показник відносно-

го ризику становить менше 0,1, то критерій не є прогностично значущим. Наявність синдрому чи ознаки з найбільш наближеним до одиниці значенням відносного ризику підвищують вірогідність розвитку FBSS. Найбільш значущим, як бачимо з наведених у табл. 2 даних, є показник інтенсивності больового синдрому у ранньому післяопераційному періоді, парасимпатична стигматизація та високі рівні СТ і ОТ.

Висновки

Для хворих із грижами міжхребцевих дисків на фоні значного больового синдрому у доопераційному періоді характерні «симпатизація» вегетативного тону та підвищення вегетативної реактивності, що свідчить про зниження адаптаційних можливостей організму. Підвищення рівня особистісної та ситуативної тривожності у доопераційному та збереження його в післяопераційному періодах, а також парасимпатична стигматизація вегетативної нервової системи, оцінка больового синдрому на шосту добу після операції більше 3 балів за візуальною аналоговою шкалою є прогностично несприятливими ознаками щодо розвитку Filed Back Surgery Syndrom.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жданова М. П. Стан неврологічної служби України в 2006 році та перспективи розвитку / М. П. Жданова, М. В. Голубчиков, Т. С. Міщенко. — Х., 2007. — 24 с.
2. Waddell G. Back pain revolution / G. Waddell. — 2 ed. — Churchill Livingstone, 2004. — 456 p.
3. Postacchini F. Lumbar Disc Herniation / F. Postacchini. — 1 ed. — Springer, 2004. — 623 p.
4. Рябов О. В. Аналіз, прогнозування, профілактика та лікування ускладнень мікродискетомії при протрузіях і грижах поперекових міжхребцевих дисків: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.21 / О. В. Рябов. — Х., 2004. — 20 с.
5. Pain: Handbook of Clinical Neurology / eds. F. Cervero, T. S. Jensen. — Elsevier, 2006. — 944 p.

Таблиця 1
Результати оцінки стану опорно-рухового апарату за шкалою JOA, бали, M±m

Параметр	До операції	Після операції
ВНС	0,22±0,05**	1,2±0,1**
Біль і/або парестезії в ногах	0,13±0,05**	2,3±0,1**
Хода	0,31±0,05**	2,4±0,1**
Симптоми натягу	0	1,4±0,1**
Порушення чутливості	0,80±0,06*	1,3±0,1*
Порушення руху	0,50±0,05**	1,6±0,1**
Перевертання лежачи	0,40±0,05**	1,8±0,1**
Стояння	0,70±0,05**	1,7±0,1**
Умивання	0,40±0,05**	1,8±0,1**
Нахили вперед	0,10±0,03**	1,4±0,1**
Сидіння впродовж години	—	—
Підйом або перенесення важких речей	—	—
Прогулянки пішки	0,10±0,05**	1,6±0,1**
Функція сечового міхура	6,0	6,0
Усього	9,8±0,1**	28,5±0,1**

Примітки: 1. * — різниця вірогідна (P<0,05).
2. ** — різниця високо вірогідна (P<0,01).

Таблиця 2
Прогностичне значення окремих клінічних показників у розвитку FBSS

Показник	Кількість хворих із FBSS	Відносний ризик розвитку FBSS
Парасимпатикотонія	9 (60 %)	0,6
Симпатикотонія	5 (33,3 %)	0,3
Ейтонія	1 (6,7 %)	<0,1
Низька СТ із середнім показником ОТ	5 (33,3 %)	0,3
Висока СТ й ОТ	10 (66,7 %)	0,7
Рівень депресії за ZDS	1 (6,7 %)	<0,1
Запально-дегенеративні зміни на МРТ	5 (33,3 %)	0,3
ВАШ >3,0 балів на 6-ту добу після оперативного лікування	15 (100 %)	1,0



6. Brage S. Emotional distress as a predictor for low back disability : a prospective 12-year population-based study / S. Brage, I. Sandanger, J. F. Nygard. // Spine. — 2007. — Vol. 32 (2). — P. 269-274.

7. Кукушкин М. Л. Общая патология боли : рук. для врачей / М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров. — М. : Медицина, 2004. — 141 с.

8. Курако Ю. Л. Сборник методик и тестов исследования вегетативного отдела нервной системы / Ю. Л. Курако. — Одесса, 1999. — 192 с.

9. Japanese Orthopaedic Association (JOA). — Japanese Orthopaedic Association Assessment Criteria Guidelines Manual, 1996. — P. 46-49.

10. Лысенко Г. И. Проблема боли в общей врачебной практике : учеб.-метод. пособие для семейных врачей

/ Г. И. Лысенко, В. И. Ткаченко. — К. : Медкнига, 2007. — 196 с.

11. Мачерет Є. Л. Остеохондроз поперекового відділу хребта, ускладнений грижами дисків : підручник / Є. Л. Мачерет, І. Л. Довгий, О. О. Коркушко. — К., 2006. — Т. 2. — 480 с.

12. Антамонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М. Ю. Антамонов. — К., 2006. — 568 с.

УДК 616.65-006.55-08

М. І. Ухаль, І. П. Пустовойт, Г. М. Ухаль

ЛІКУВАННЯ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА Й АСТЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Одеський державний медичний університет,
Одеська обласна клінічна лікарня

Відомо, що у хворих із доброякісною гіперплазією передміхурової залози у 40–60% випадків розвивається мимовільне скорочення детрузора, яке нині позначається терміном «гіперактивний сечовий міхур» (ГАСМ) [1]. Розвиток ГАСМ при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) зумовлений інфравезикальною обструкцією, приєднанням запального процесу, порушенням кровообігу у сечовому міхурі та в детрузорі, апоптозом гладком'язових волокон детрузора [2]. Важливо також відзначити, що ГАСМ не усувається у багатьох хворих після оперативного видалення гіперплазованих тканин передміхурової залози та ліквідації механічного фактора обструкції [3]. Відомо також, що у розвитку іритативної й обструктивної симптоматики у хворих із ДГПЗ важливу роль відіграє активація α_1 -адренорецепторів, що розташовуються переважно у шийці сечового міхура, задній уретрі та в передміхуровій залозі [4].

Відомі способи медикаментозного лікування ГАСМ внаслідок зменшення частоти й ам-

плітуди мимовільних скорочень сечового міхура із застосуванням антихолінергічних препаратів — дриптану або тропацину [5]. Для лікування ГАСМ використовуються також блокатори α_1 -адренорецепторів Кардура або Омнік [6]. Недоліком цих способів є низька ефективність (до 55 %). Це пов'язано з тим, що α_1 -адренорецептори, на які діє Кардура, розташовуються тільки у шийці сечового міхура, передміхуровій залозі та простатичному відділі уретри. Проте розвиток ГАСМ відбувається з одночасною активацією не тільки α_1 -адренорецепторів, а також β -адренорецепторів, що локалізуються у сечовому міхурі [7; 8]. Використання лише блокаторів β -адренорецепторів без застосування блокатора α_1 -адренорецепторів може призвести до затримки сечі.

Метою нашої роботи є підвищення ефективності лікування гіперактивного сечового міхура й астенічного синдрому у хворих із ДГПЗ після видалення гіперплазованих тканин простати завдяки одночасному застосуванню в післяопераційно-

му періоді адренолітика Везикару, блокатора α_1 -адренорецепторів Омніку (Омнік Окас) і седативного фітопрепарату Персену.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені у 22 хворих із ГАСМ, що розвивався на фоні ДГПЗ. Вік досліджуваних хворих коливався від 55 до 74 років.

Усім хворим із ГАСМ, що розвивався на фоні ДГПЗ, проведено оперативне лікування. При цьому 14 пацієнтам під спинномозковою анестезією виконано трансуретральну резекцію (ТУР) гіперплазованих тканин простати, а 8 хворим — відкритим черезміхуровим видаленням цих тканин.

Наявність ГАСМ у хворих із ДГПЗ підтверджували результати дослідження: облік сечовипускань протягом доби, підрахунок кількості імперативних позивів, визначення середнього ефективного об'єму сечового міхура й інтервалу між сечовипусканнями; підрахунок кількості епізодів імпера-



Таблиця 1

Динаміка клінічних симптомів у хворих із ГАСМ та супровідною ДГПЗ до і після видалення гіперплазованих тканин простати

Клінічні симптоми	До операції	Після операції		
		На 1-шу–2-гу добу	На 30-ту добу	На 60-ту добу
Кількість сечовипускань на добу	14–16	15–16	8–10*	6–7*
Частота імперативних позивів	12–14	14–15	3–5*	1–2*
Середній об'єм сечового міхура, мл	50–70	60–70	120–150*	170–210*
Інтервал між сечовипусканнями, год	1–1,3	1–1,5	3–4*	4–5*
Кількість епізодів імперативного нетримання сечі	4–5	5–7	1–2*	0–1*

Примітка. У табл. 1, 2: * — різниця статистично вірогідна ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Показники симптомів сечовипускання, якості життя й уродинаміки у хворих із ГСМ і супровідною ДГПЗ до і після видалення гіперплазованих тканин простати

Показники	До операції	Після операції		
		На 12-ту добу	На 30-ту добу	На 60-ту добу
IPSS, бали	19,2±1,6	19,8±2,1	6,8±2,3*	5,9±2,4*
Qмін, мл/с	4,4±0,8	5,9±1,8	12,1±1,6*	12,8±2,1*
Qмакс, мл/с	8,9±1,2	9,3±2,4	19,2±3,1*	19,8±3,2*
Залишок сечі, мл	104,0±16,0	30,9±4,2*	21,8±4,3*	8,5±2,1*
Рівень астенії за анкетною астеною MFI-20 (норма 41,0)	60,40±9,64*	66,40±9,24*	46,50±4,64	46,50±4,64
Якість сну (норма 24,0)	40,40±2,84*	46,50±3,14*	28,40±1,94	23,80±1,83
Депресивні прояви (норма 6,0)	14,90±2,65*	17,90±3,91*	7,90±3,15	5,90±1,45*
Якість життя QoL, бали (норма 0–1)	4,3±0,5*	5,2±0,6*	4,1±0,4*	3,9±0,7*

тивного нетримання сечі й обчислення максимальної швидкості сечовипускання. Ступінь порушення сечовипускання вивчали із застосуванням розгорнутої урофлоуметрії, а також за міжнародною системою сумарної оцінки симптомів при захворюванні передміхурової залози (IPSS).

Для оцінки загального стану хворих і виявлення психоемоційних порушень, які негативно діють на якість життя проводили такі дослідження:

— визначення рівня астенії (за анкетною астеною MFI-20);

— з'ясування порушення нічного сну (за анкетною суб'єктивних порушень сну);

— вивчення ступеня депресивних проявів (за тестом Бека) [8];

— визначення якості життя (QoL).

Результати дослідження та їх обговорення

Лікування у ранньому післяопераційному періоді (з 1-го по

12-й день) було традиційним із застосуванням антибіотиків (цефтазидим + метрагіл протягом 5 днів; фурамаг + офлоксин упродовж 7 днів), анальгетиків (баралгін або кетанов протягом 7 днів), антикоагулянтів (фраксипарин або гепарин упродовж 8 днів). Після видалення уретральних дренажів, а у 8 хворих і епіцистостом, прояви ГАСМ залишалися в усіх 22 обстежуваних пацієнтів. Важливо також відзначити, що у 16 хворих виразність клінічних проявів була значно вищою, ніж до оперативного лікування. З огляду на це, усім досліджуваним хворим з 13-го дня після операції проводило курс лікування М-холінолітиком Везикаром і блокатором α_1 -адренорецепторів Омніком (Омнік Окас), а також седативний фітопрепарат Персен. Везикар призначали по 5 мг двічі на добу незалежно від прийому їжі, а Омнік (Омнік Окас) — по 4 мг на добу на ніч після прийому їжі. Персен застосовували по 2 драже двічі на добу. Усі ці препарати хворі приймали протягом 30 днів. Побічних ефектів, що потребували б припинення лікування цими препаратами, не відзначалося.

Сумарна ефективність комбінованого лікування хворих із ГАСМ після видалення гіперплазованих тканин простати М-холінолітиком Везикаром і блокатором α_1 -адренорецепторів Омніком (Омніком Окас), а також седативним фітопрепаратом Персеном наводиться у табл. 1 і 2.

Як видно з табл. 1 і 2, у результаті проведеного лікування М-холінолітиком Везикаром і блокатором α_1 -адренорецепторів Омніком (Омнік Окас) та седативним фітопрепаратом Персеном у хворих із ГАСМ після видалення гіперплазованих тканин простати на 30-ту і 60-ту добу після операції відзначалося статистично вірогідне сумарне поліпшення показників динаміки клінічних симптомів ГАСМ, а також даних уро-



динаміки та якості життя. Із наведених результатів нейропсихосоматичних досліджень у хворих із хронічним циститом видно, що найбільшими відхиленнями показників астеничного синдрому та депресивних проявів.

Під час оцінки ефективності лікування добрі результати відзначались у 18 (81,8 %) хворих, задовільні — у 3 (13,6 %) і незадовільний — у 1 (4,6 %) пацієнта.

Висновки

1. Оперативне видалення гіперплазованих тканин передміхурової залози, усунення механічного фактора обструкції та використання традиційних методів лікування хворих у післяопераційному періоді не усувають порушення уродинаміки, у тому числі клінічні симптоми гіперактивного сечового міхура.

2. Використання медикаментозної корекції гіперактивного сечового міхура після оперативного видалення гіперплазованих тканин передміхурової залози і одночасний курс лікування блокатором мускаринових холінорецепторів детрузора препаратом Везикар, блокатором α_1 -адренорецепторів Омніком (Омнік Окас) і седативним препаратом Персеном є ефективним, дозволяє реабілітувати практично дезадаптованих хворих чоловіків середнього віку і літніх пацієнтів, що раніше вважалися низько курабельними.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мазо Е. Б. Гиперактивный мочевого пузыря / Е. Б. Мазо, Г. Г. Кривобородов. — М.: Издательский дом «Вече», 2003.
2. Переверзев А. С. Гиперактивный мочевого пузыря у пожилых мужчин / А. С. Переверзев // Здоровье мужчин. — К., 2003. — С. 3.

3. Марков А. В. Комплексная терапия ирритативных расстройств мочеиспускания после ТУР ДГПЖ / А. В. Марков // Урология. — 2007. — № 4. — С. 41-44.

4. Лорон О. Б. Применение дриптана у больных с императивными формами расстройства мочеиспускания / О. Б. Лорон, Д. Ю. Пушкарь, К. П. Тевлин // Урология. — 1998. — № 4. — С. 24-26.

5. Кривобородов Г. Г. Тропацин в лечении больных гиперактивным мочевого пузыря / Г. Г. Кривобородов, П. Г. Шварц // Терапевтический архив. — 2001. — Т. 73. — С. 55-58.

6. Chaple C. Selective α -adrenoreceptor antagonist in benign prostatic hyperplasia / C. Chaple // Eur. Urol. — 1996. — Vol. 29. — P. 129-144.

7. Cucchi A. Detrusor instability and bladder outflow obstruction. Evidence for correlation between the severity of obstruction and the presence of instability / A. Cucchi // Br. J. Urol. — 1988. — Vol. 61.

8. Thomas A. W. Lower urinary tract symptom benign prostatic obstruction and the overactive bladder / A. W. Thomas, P. Abrams // Br. J. Int. — 2000. — Vol. 85. — P. 57-68.

УДК 616.36-008.5(043.3)

В. В. Грубнік, Д. В. Герасимов, В. В. Готка

П'ЯТНАДЦЯТИРІЧНИЙ ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ОБСТРУКТИВНИХ ЖОВТЯНИЦЬ

Одеський державний медичний університет

Лікування механічної жовтяниці з приводу холедохолітазу за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатикографії (ЕРХПГ), із виконанням ендоскопічної ретроградної папілосфінктеротомії (ЕРПСТ) та видаленням конкрементів уже давно є загальноприйнятим. За статистикою, ендоскопічні лікувальні заходи виявлялись успішними при виконанні ЕРХПГ у 92,7 % пацієнтів, а ендоскопічні папілотомії у 95,4 %. Ускладнення при застосуванні цих двох методик становили 12,8 %.

Спроба ендоскопічної деконпресії жовчних шляхів у 266 пацієнтів, які не мали холедо-

холітазу, у 94 % випадків була успішною, позитивна динаміка при цьому відзначалась у 92 %. Після втручання виникли ускладнення: у 7,9 % хворих кровотеча (2 пацієнти померли), у 9 (3,6 %) — розвиток панкреатиту. Черезшкірне втручання виконане 242 хворим, 206 (97,2 %) проведено зовнішнє дренирування, із них у 175 (72,5 %) — успішне стентування зони обструкції. У ранньому післяопераційному періоді 13 (6,3 %) хворих померли від печінкової недостатності, у 9 (4,4 %) виникла дислокація дренажу з протоки (3 померли). При стисканні холедоха доброякісного генезу у всіх хворих вдалося

нормалізувати пасаж жовчі (як ендоскопічними методами, так і черезшкірним втручанням). Проводилось ендоскопічне стентування у 14 і черезшкірне — у 16 хворих із післяопераційними стриктурами гепатикохоледоха. Після ендоскопічного стентування у 4 (28,6 %) хворих виникли ознаки часткового рестенозу, після черезшкірного у віддаленому терміні спостереження (від 3 до 7 років) рестенозу не виявлено.

Як відомо, основними причинами механічної жовтяниці є холедохолітаз, пухлинні ураження органів панкреатобіліарної зони та рубцеві стриктури гепатикохоледоха [1]. Лікуван-



ня холедохолітазу тільки у дуже рідких випадках потребує втручань традиційними лапаротомічними методами. Здебільшого при цій патології застосовуються малоінвазивні методи втручаннями під час виконання лапароскопічної холецистектомії з ревізією жовчних проток або лікарі-ендоскопісти за допомогою ЕРХПГ з ЕРПСТ видаляють конкременти. На сучасному етапі розвитку хірургії перевага віддається оптимальному методу лікування хворих із холедохолітазом. На підставі вивчення віддалених результатів, найбільш перспективними є лапароскопічні методи без виконання папілотомії. Проте й вони не виключають необхідності застосування методик транспапілярних втручань [2].

Порушення пасажу жовчі, що виникло внаслідок обструкції жовчних шляхів бластоматозного генезу, залишається однією зі складних й актуальних проблем у невідкладній хірургії. Зовсім недавно лікування обструктивних жовтяниць полягало лише у виконанні тяжких для пацієнта лапаротомних операцій з обов'язковим хірургічним втручанням на позапечінкових жовчних протоках. Втягування у патологічний процес суміжних органів підвищувало відсоток післяопераційних ускладнень [3]. За наявності вираженої жовтяниці, холангіту, печінкової недостатності, а також тяжкої супровідної патології оперативне лікування супроводжується високою летальністю, яка становить від 5,6 до 33 % [4]. При високому рівні обструкції оперативний доступ до зони, не ураженої пухлиною, неможливий через пухлинну інфільтрацію ділянки воріт печінки й гепатодуоденальної зв'язки [3; 4; 6–8].

Удосконалення ендоскопів й іншого ендоскопічного інструментарію для малоінвазивних втручань довело, що тактику лікування таких хворих необхідно й можливо змінювати. У багатьох функціонально не-

операбельних випадках малоінвазивні методи дозволяють надати допомогу пацієнтам, ліквідувати біліарну гіпертензію, отже, виграти час для підготовки хворого до операції. При відновленні природного пасажу жовчі в кишку стентування зони обструкції можна розглядати у більшості випадків як остаточне втручання.

Ендоскопічні та черезшкірні втручання при обструкції жовчних шляхів виконані нами у 508 пацієнтів. Найчастіше, а саме в 242 випадках, було наявне пухлинне ураження великого дуоденального сосочка, голівки підшлункової залози та дистальних відділів холедоха (таблиця).

При надходженні хворого із синдромом жовчної гіпертензії слід якомога раніше виконати декомпресію жовчних шляхів, не гаючи часу на проведення методик, які уточнюють ситуацію. Найпростіші інструментальні та лабораторні дослідження в більшості випадків дозволяють досить точно визначити причину й рівень обструкції жовчних шляхів і вибрати найкращий метод біліарної декомпресії. Так, при ультразвуковому обстеженні виявляються незаперечні ознаки жовчної гіпертензії у вигляді розширення позапечінкових і внутрішньопечінкових проток. За відсутності візуалізації холедоха варто припускати проксимальне

ураження гепатикохоледоха аж до роз'єднання часткових проток. Якщо просвіт холедоха простежується на певному протязі, можна припустити дистальний рівень обструкції.

Під час ендоскопії легко визначається пухлинне ураження Фатерового сосочка у вигляді дуже уразливих, кровоточивих ворсинчастих розростань, вразкування його поверхні. При пухлинах, що виходять із слизової оболонки протоки, Фатерів сосочок різко збільшений, але слизова оболонка над ним може бути не зміненою, і тільки після виконання папілотомії в кишку вивертається патологічно змінена слизова оболонка протоки. При виявленні незміненого Фатерового сосочка варто припускати більш проксимальне ураження протоки.

Спроба ендоскопічної декомпресії жовчних шляхів при обструкції різного походження виконана у 266 пацієнтів, при цьому у 94 % випадків вона була успішною. Невдачі були пов'язані з попередніми оперативними втручаннями, вираженою деформацією кишки внаслідок стиснення пухлиною, звивистою траєкторією стисненої ділянки холедоха. Цим хворим виконані черезшкірні втручання.

Позитивна динаміка після ендобіліарного протезування досягнута у 230 з 250 (92 %)

Таблиця

Ендоскопічні та черезшкірні втручання при обструкції жовчних шляхів

Локалізація ураження	Усього	Втручання	
		ендоскопічні	черезшкірні
Пухлинне ураження дистальних відділів холедоха	242	135	107
Пухлинне ураження проксимальних відділів холедоха	107	32	75
Пухлинне ураження воріт печінки	31	1	30
Непухлинна обструкція жовчних шляхів	98	84	14
Ятрогенні ушкодження проток	30	14	16
Разом	508	266	242



хворих. У 7 осіб відзначено прогресування жовтяниці, розвиток печінково-ниркової недостатності внаслідок необоротних змін у печінці. У 13 пацієнтів констатували приєднання симптомів холангіту, що розцінено як результат неадекватного дренивання протокової системи, особливо при високому стисканні проток, наявності густої жовчі, що потребувало додаткового черезшкірного дренивання. Зареєстровані ускладнення, пов'язані з виконанням папілотомії: у 20 (7,9 %) випадках розвинулася кровотеча, яка призвела до смерті 2 пацієнтів, у решти хворих кровотечу купірували консервативними методами. Розвиток панкреатиту відзначений у 9 (3,6 %) осіб, причому клінічні прояви обмежувалися болями у проекції підшлункової залози, підвищенням рівня амілази в крові й сечі. Випадків розвитку панкреонекрозу не відмічено.

Після ліквідації жовтяниці, нормалізації життєвих функцій прооперовано 32 хворих: 11 особам виконано радикальне втручання, 21 — накладено біліодигестивний анастомоз. У решти пацієнтів ендоскопічне встановлення стентів стало остаточною хірургічною допомогою.

Оскільки стент, розташований у протоці, є стороннім тілом, неминуха реакція навколишньої тканини у вигляді надлишкового утворення слизу, сладжу. Окрім цього, наявність стента пов'язана з існуванням у протоці певних видів бактерій, що тягне за собою зміну хімізму жовчі, порушує стабільність розчинних жовчних кислот. Все це з часом призводить до утворення так званої жовчної замазки (сладжу), яка у першу чергу відкладається на внутрішній і зовнішній поверхнях стента, поступово спричинюючи його обструкцію. При тривалому стентуванні «жовчна замазка» нагромаджується у протоці та просвіті стента, утворює зліпки різної щільності, які можна розцінити як м'які конкременти. Слід відмітити, що збільшення за-

гального терміну перебування стента у протоці підвищує ймовірність нагромадження замазки у холедосі, а також її ущільнення.

За нашими спостереженнями, середня тривалість служби ендопротеза діаметром 9–10 Fr — 3–4 міс., при діаметрі 12 Fr — 4–5 міс. Привертає увагу те, що навіть при повній обструкції протеза, яку визначали під час його заміни, стан пацієнтів найчастіше залишається задовільним, не відзначається порушень самопочуття, що можна пояснити надходженням жовчі уздовж зовнішніх стінок стента.

Термін життя хворих, яким виконували ендопротезування при пухлинній обструкції проток, становив від 2 міс. до 9 років (у середньому — 1,5 роки). Чим вище розташовувався рівень обструкції холедоха, тим гіршим був прогноз щодо тривалості життя пацієнта.

У 212 хворих, в основному при високому рівні обструкції й труднощах, пов'язаних з ендоскопічним доступом, проводили черезшкірне дренивання печінкових проток під рентгеноконтролем або під контролем ультразвукового сканера, з подальшим встановленням внутрішнього або зовнішньо-внутрішнього ендопротеза. При зовнішньо-внутрішньому стентуванні застосовувався пластиковий ендопротез, зовнішній кінець якого використовували лише для періодичного промивання або заміни ендопротеза, а між маніпуляціями його закривали наглухо і ховали під пов'язкою. Із 212 хворих, яким виконували черезшкірне втручання, у 206 (97,2 %) вдалося встановити зовнішній дренаж, а 175 (85 %) пацієнтам потім вдалося здійснити реканалізацію пухлинного стенозу з подальшим стентуванням.

Ранні ускладнення спостерігалися у 14 хворих; 13 (6,3 %) пацієнтів після черезшкірного дренивання жовчних проток померли від наростаючої печінкової недостатності. У 9 (4,4 %) осіб протягом подальшого лі-

кування відбулася дислокація дренажу з протоки в черевну порожнину. Дислокація проявлялася припиненням надходження жовчі з дренажу, появою у ньому геморагічної рідини, при промиванні дренажу відсутнє зворотне відтікання. Контрастування через дренаж остаточно підтверджує наявність дислокації. Прооперовано 2 хворих, у 3 виконане ендоскопічне втручання — установлення ендопротеза або назобіліарного дренажу, у 4 проведене повторне дренивання під УЗ або рентгеноконтролем. Незважаючи на це, 3 (1,4 %) хворих померли, у 6 (2,9 %) — виникли прояви холангіту, які потребували корекції положення або діаметра дренажу. Одна пацієнтка вмерла від тромбозу ворітної вени під час раннього післяопераційного періоду.

Установлені черезшкірні стенти замінювали через кожні 5 міс., що запобігало їх обструкції та розвитку холангіту. Термін життя хворих у разі успішного черезшкірного жовчовідвідного втручання при пухлинній обструкції проток становив від 1 міс. до 8 років (у середньому 1,2 року). Хворі гинули внаслідок розповсюдження пухлинного процесу на проксимальні відділи жовчного дерева, генералізації процесу, приєднання ускладнень.

Здебільшого стискання холедоха відбувається внаслідок доброякісних процесів: індуративного панкреатиту, стискання лімфовузлами, фляками. Зазначена ситуація нерідко трапляється після холецистектомії та дрениваннями холедоха, коли спостерігається значний дебіт жовчі по дренажу. Після виконання папілотомії й повної санації протоки відтік жовчі з холедоха в кишку різко сповільнений або відсутній. Дилатація місця стискання, як правило, не приносить жодного ефекту внаслідок еластичності стенозованої ділянки. У такій ситуації виправдане біліарне стентування.

Ендоскопічне встановлення стентів при доброякісному



стисканні холедоха й жовчних проток виконано 84 хворим, у 14 пацієнтів використаний черезшкірний доступ (через холангіостому, установлену під контролем ультразвукового апарата, або через канал установленого під час операції дренажу холедоха). У всіх хворих вдалося досить швидко нормалізувати пасаж жовчі.

Знаходження стента достатнього діаметра у зоні стенозу згодом приводить до формування каналу, адекватного для відтоку жовчі. При стисканні протоки внаслідок набряку підшлункової залози згодом, при відповідній консервативній терапії, відзначаються відкриття просвіту, нормалізація пасажу жовчі. За нашими спостереженнями, стентування протягом 6–12 міс. досить для нормалізації пасажу жовчі у більшості таких пацієнтів.

Складним завданням для хірурга є лікування хворих з ятрогенними ушкодженнями жовчних проток. Нами проводилось ендоскопічне стентування у 14 та черезшкірне — у 16 хворих із післяопераційними стриктурами гепатикохоледоха. Черезшкірний доступ для дренивання й дилатації післяопераційних стриктур звичайно можливий лише під рентгеноконтролем, оскільки пристінкова дилатація виражена в меншо-

му ступені, ніж при пухлинній обструкції.

Установлені ендопротези заміняли кожні 4–5 міс. (залежно від діаметра) в амбулаторному режимі. Дилатація стриктури на внутрішньому або зовнішньовнутрішньому ендопротезі проводилася протягом не менше двох років.

Після ендоскопічного стентування в 4 (28,6 %) пацієнтів періодично спостерігалися симптоми холангіту, які потребували повторного установлення ендопротеза. Після черезшкірного стентування спостереження у терміни від 3 до 7 років не виявило ознак рестенозу.

Накопичений досвід свідчить про перспективність малоінвазивних методик при лікуванні обструкції жовчних шляхів, можливість поліпшити результати хірургічного лікування при застосуванні нових матеріалів й інструментів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хрусталева М. В. Оперативная эндоскопия заболеланий внепеченочных желчных путей : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / М. В. Хрусталева. — М., 2004.
2. Порівняльна оцінка ефективності ендоскопічних і лапароскопічних втручань в лікуванні хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену холедохолітазом / В. В. Грубнік, О. Л.

Ковальчук, О. В. Грубнік, С. В. Калинчук // Шпитальна хірургія. — 2005. — Т. 3. — С. 10-17.

3. Чрескожные вмешательства на желчевыводящих путях под контролем УЗИ / О. В. Гаврилин, В. Д. Федоров, В. А. Вишневский [и др.] // Тезисы междунар. науч.-практ. конф. — Пенза, 1997. — С. 25-26.

4. Капранов С. А. Результаты чреспеченочных эндобилиарных вмешательств при механической желтухе / С. А. Капранов, М. В. Авалиани, В. Ф. Кузнецова // Анналы хирургической гепатологии. — Тула, 1996. — С. 91 (Материалы 4-й конф. хирургов-гепатологов).

5. Капранов С. А. Чрескожные эндобилиарные вмешательства при стриктурах желчных протоков / С. А. Капранов, М. В. Авалиани, В. Ф. Кузнецова // Анналы хирургической гепатологии. — 1997. — Т. 2. — С. 123-131.

6. Эндоскопические транспиллярные вмешательства при опухолевой обструкции желчных протоков / А. А. Соколов, Г. И. Перминова, Н. А. Кингсеп, И. В. Грицкова // Современные проблемы практической хирургии : Сб. науч. трудов ; под ред. проф. Н. А. Кузнецова. — 2000. — С. 110-115.

7. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение больных опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников // Первый Московский международный конгресс хирургов. — М., 1995. — С. 270-272.

8. Ившин В. Г. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой / В. Г. Ившин, А. Ю. Якунин, О. Д. Лукичев. — Тула, 2000.





УДК 613.13.34(477.74)

Л. Г. Засипка, Ю. М. Ворохта, В. В. Бабієнко, А. М. Кільдишова*

ПРОБЛЕМА ЗАБРУДНЕННЯ ДЖЕРЕЛ ПИТНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ НІТРАТАМИ

Одеський державний медичний університет,
*Одеська обласна санепідстанція

Стан джерел водопостачання та якість питної води безпосередньо впливають на здоров'я населення, і, як з'ясовується, у зв'язку зі зростанням антропогенного забруднення, здебільшого негативно. За даними ВООЗ, 25 % населення постійно ризикують захворіти на хвороби, пов'язані зі споживанням недоброякісної питної води. Україна за рівнем водозабезпечення посідає одне з останніх місць серед країн Європи. Тим же часом, за водоемкістю валового суспільного продукту наша країна випереджає інші. Тому її водні ресурси використовуються, а отже і забруднюються, у кілька разів інтенсивніше, ніж в інших країнах.

У зв'язку з широким хімічним і бактеріальним забрудненням вододжерел загострилася проблема водопостачання населення у сільській місцевості. Централізованим водопостачанням забезпечено лише четверту частину сіл України. Решта сільського населення споживає воду з колодязів та індивідуальних свердловин, які у переважній більшості також знаходяться у незадовільному стані. Водночас зростає нітратне забруднення ґрунтових вод, які без очищення споживає більшість сільського населення. Забруднення води наднормативними концентраціями нітратів

небезпечно для здоров'я. З ним безпосередньо пов'язане таке захворювання, як водно-нітратна метгемоглобінемія у дітей до року, летальні випадки від якої реєструються все частіше. Фахівці ВООЗ [1] вважають, що поширення водно-нітратної метгемоглобінемії набуває в останні роки глобального характеру. Автори пов'язують цей феномен із інтенсифікацією сільського господарства та розширенням обсягів використання джерел прісної води для меліоративних потреб у країнах, що розвиваються.

Нітрати знижують резистентність організму та сприяють зростанню загальної захворюваності, зокрема на інфекційні й онкологічні хвороби. В останні роки кількість публікацій, присвячених впливу нітратів на організм людини, зросла. Так, деякі автори вбачають у токсичній дії нітратів одну з основних причин виникнення захворювань щитоподібної залози, зокрема у дітей [3]. Багато дослідників вважають, що підвищений вміст нітратів у питній воді призводить до виникнення новоутворень, у тому числі пухлин мозку, прямої та ободової кишки, раку шлунка [3–11]. Зв'язок високого вмісту нітратів і підвищеного рівня захворюваності дітей на цукровий діабет першого типу не був дове-

дений у роботі О. М. Молчанової і співавторів [12]. Дослідження індійських учених, проведені на території штату Раджастан, показали, що загальна смертність серед населення штату у значній мірі корелює з рівнем забруднення питної води нітратами [13]. Автори пов'язують із дією нітратів також високу частоту запальних процесів, ГРВІ та пропонують для включення у комплекс профілактичних заходів переглянути існуючі гігієнічні нормативи (в Індії гранично допустимі концентрації (ГДК) за нітратами встановлено на рівні 50 мг/л). На думку ізраїльських учених, комбінація підвищеного вмісту нітратів, натрію та хлоридів у питній воді призводить до підвищення артеріального тиску у дітей шкільного віку [14].

Втім, незважаючи на зростання інтересу світової наукової громадськості до питань профілактики несприятливого впливу високих концентрацій нітратів водного походження, дослідженню проблеми в умовах окремих географічних регіонів приділяється недостатньо уваги. Майже відсутні публікації про особливості впливу нітратів на динаміку фізичного розвитку дітей і підлітків, бракує робіт із питань донозологічної діагностики порушень здо-



**Частота перевищення нормативних значень
вмісту нітратів у питній воді у різних за своїм характером
джерелах питного водопостачання
Одеської області (2006–2007 рр.)**

ров'я в осіб, що вживають питну воду з високим вмістом нітратів.

У зв'язку з вищесказаним, **метою** дослідження було вивчення характеру впливу питних вод із високим вмістом нітратів на організм на прикладі Одеської області. Відповідно до мети дослідження були визначені такі завдання:

1. Оцінити частоту перевищення нормативних значень вмісту нітратів у питній воді у різних за своїм характером джерелах питного водопостачання Одеської області.

2. Визначити концентрації нітратів у питних водах районів Одеської області.

3. Провести аналіз залежності деяких показників здоров'я (фізичний розвиток дітей і підлітків, біологічний вік дорослого населення) від рівня забруднення питних вод нітратами.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано 843 проби питної води з різних джерел питного водопостачання Одеської області. Концентрації нітратів у питній воді визначалися фотометричним методом із саліциловою кислотою. Метод ґрунтується на взаємодії нітратіонів із саліциловою кислотою у сірчаній кислоті з утворенням суміші 3-нітросаліцилової та 5-нітросаліцилової кислот, солі яких у лужному середовищі забарвлюються у жовтий колір. Світлопоглинання вимірювали за допомогою фотоколориметра з параметрами $\lambda = 410$ нм, $dk = 2$ см PV 1251 В.

Оцінку фізичного розвитку дітей і підлітків проводили за допомогою антропометричних і фізіометричних методів. Біологічний вік оцінювали розрахунковим методом за В. П. Войтенком [15].

Статистичну обробку проводили параметричними методами із застосуванням спеціалізованих статистичних модулів програми Statistica 5.5.

Район	Загальна кількість проб	Кількість нестандартних проб із різних джерел водопостачання					
		Водопровідна вода		Колодязі		Артезіанські свердловини	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ананьєвський	127	0	0	2	1,6	0	0
	110	0	0	0	0	0	0
Арцизький	418	0	0	47	11,2	0	0
	435	0	0	48	11,0	0	0
Балтський	77	0	0	0	0	0	0
	107	0	0	0	0	0	0
Березовський	258	0	0	9	2,7	0	0
	326	0	0	0	0	0	0
Білгород-Дністровський	205	2	0,8	36	14,0	0	0
	111	1	0,5	23	10,9	0	0
Біляївський	163	0	0	0	0	0	0
	84	0	0	6	7,1	0	0
Болградський	586	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	178	35,6	0	0
Велико-михайлівський	538	0	0	0	0	0	0
	766	2	0,3	249	32,5	0	0
Іванівський	143	1	0,7	0	0	0	0
	140	0	0	0	0	0	0
Ізмаїльський	156	0	0	0	0	0	0
	94	0	0	11	11,7	0	0
Кілійський	81	0	0	0	0	0	0
	97	0	0	15	15,5	0	0
Кодимський	164	2	1,2	0	0	0	0
	167	0	0	12	7,2	2	1,2
Комінтернівський	41	0	0	0	0	0	0
	41	0	0	0	0	0	0
Котовський	506	11	2,2	4	0,8	0	0
	364	10	2,7	156	42,9	2	0,5
Красноокнянський	194	0	0	0	0	0	0
	241	0	0	0	0	0	0
Любашівський	202	0	0	0	0	0	0
	180	0	0	17	9,4	0	0
Миколаївський	438	0	0	0	0	0	0
	406	2	0,5	10	2,5	0	0
Овідіопільський	229	2	0,9	0	0	0	0
	247	0	0	0	0	0	0
Ренійський	266	0	0	0	0	0	0
	309	0	0	2	0,6	0	0
Роздільнянський	276	0	0	0	0	0	0
	324	2	0,6	22	6,8	0	0
Савранський	202	0	0	0	0	0	0
	195	0	0	12	6,2	0	0
Саратський	300	0	0	0	0	0	0
	217	0	0	0	0	0	0
Тарутинський	Н/д	—	—	—	—	—	—
	Н/д	—	—	—	—	—	—
Татарбунарський	106	0	0	0	0	0	0
	130	0	0	3	2,4	0	0
Фрунзівський	240	0	0	0	0	0	0
	222	1	0,5	50	22,5	0	0
Ширяєвський	89	0	0	0	0	0	0
	90	0	0	0	0	0	0



Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні частоти перевищення нормативних значень вмісту нітратів у питній воді у різних за своїм характером джерелах питного водопостачання Одеської області встановлено, що більша частина нестандартних за вмістом нітратів проб належить до підземних джерел водопостачання. Викликають тривогу поодинокі випадки перевищення ГДК нітратів у водопровідній воді, зокрема в таких районах, як Котовський, Миколаївський, Роздільнянський, Великомихайлівський, Білгород-Дністровський, Овідіопільський і Фрунзівський (таблиця).

При аналізі концентрацій солей азотної кислоти у питній воді встановлено, що вміст нітратів у водах, що використовуються для питного водопостачання в Одеській області, варіює у широких межах. У переважній більшості районів регулярно реєструються перевищення ГДК нітратів у водах підземних джерел питного водопостачання. Особливо несприятлива ситуація склалася за цим показником у Болградському — (38,1±3,3) мг/л, Великомихайлівському — (39,1±2,3) мг/л і Котовському — (32,6±4,7) мг/л районах.

Для поглибленого дослідження обрали деякі населені пункти Саратського району, де забруднення питних вод нітратами було не виражене, та Савранського району, де протягом періоду спостереження періодично реєструвалися нестандартні за нітратами проби (перевищення до 3 ГДК).

Аналіз динаміки фізичного розвитку дітей і підлітків показав, що в населених пунктах із високим вмістом нітратів у питних водах була більшою група дітей з низькою прибавкою у зрості (37,7 проти 12,5 % в іншій референтній групі), дисгармонійним фізичним розвитком (55 проти 33,3 %). Втім, при оцінці біологічного віку дорос-

лого населення виявлено відсутність значущих відмінностей між темпами біологічного старіння, що може пояснюватися низькою специфічністю методу.

Висновки

1. Вміст нітратів у водах, що використовуються для питного водопостачання в Одеській області, варіює у широких межах. У переважній більшості районів регулярно реєструються перевищення ГДК нітратів у водах підземних джерел децентралізованого питного водопостачання.

2. Максимальні концентрації нітратів у питних водах Одеської області сягають 2–3 ГДК.

3. Навіть за умов незначного перевищення вмісту нітратів у питній воді спостерігається суттєве погіршення стану здоров'я дитячого населення, що проявляється порушеннями фізичного розвитку. Суттєвого впливу даного фактора на показник біологічного віку дорослих не виявлено.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fewtrell L. Drinking-water nitrate, methemoglobinemia, and global burden of disease: a discussion / L. Fewtrell // Environ Health Perspect. — 2004. — Vol. 112 (14). — P. 1371-1374.

2. Nitratmi kontaminovana pitna voda z domacih studni ovplyvnuje vel'kost' a funkcný stav stitnej zlázy u skolo-povinných deti / M. Tajtakova, P. Langer, Z. Semanova [et al.] // Vnitr. Lek. — 2000. — Vol. 46 (11). — P. 764-767.

3. Dietary nitrate and nitrite levels in an endemic upper gastrointestinal (esophageal and gastric) cancer region of Turkey / M. K. Turkdogan, H. Testerci. N. Akman [et al.] // Turk. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 14 (1). — P. 50-53.

4. Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women's Health Study / P. J. Weyer, J. R. Cerhan, B. C. Kross [et al.] // Epidemiology. — 2001. — Vol. 12 (3). — P. 327-338.

5. Ильницкий А. П. Нитраты и нитриты питьевых вод как канцерогенный фактор риска / А. П. Ильницкий // Гигиена и санитария. — 2003. — № 6. — С. 81-84.

6. Household water source and the risk of childhood brain tumours: results of the SEARCH International Brain Tumor Study / B. A. Mueller, S. S. Nielsen, S. Preston-Martin [et al.] // Int.

J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 33 (6). — P. 1209-1216.

7. Residential water source and the risk of childhood brain tumors / B. A. Mueller, K. Newton, E. A. Holly, S. Preston-Martin // Environ Health Perspect. — 2001. — Vol. 109 (6). — P. 551-556.

8. Pancreatic cancer and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite / A. Coss, K. P. Cantor, J. S. Rerf [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 159 (7). — P. 693-701.

9. Nitrate in public water supplies and the risk of colon and rectum cancers / A. J. de Roos, M. H. Ward, C. F. Lynch, K. P. Cantor // Epidemiology. — 2003. — Vol. 14 (6). — P. 640-649.

10. Nitrate in public water supplies and risk of bladder cancer / M. H. Ward, K. P. Cantor, D. Riley [et al.] // Epidemiology. — 2003. — Vol. 14 (2). — P. 183-190.

11. Drinking water contaminants and childhood leukemia / C. Infante-Rivard, E. Olson, L. Jacques, P. Ayotte // Epidemiology. — 2001. — Vol. 12 (1). — P. 13-19.

12. Zinc and nitrate in the ground water and the incidence of Type 1 diabetes in Finland / E. Moltchanova, M. Rykönen, A. Cousa [et al.] // Diabet Med. — 2004. — Vol. 21 (3). — P. 256-261.

13. Kumar S. Need for revision of nitrates standards for drinking water: a case study of Rajasthan / S. Kumar, A. B. Gupta, S. Gupta // Indian. J. Environ. Health. — 2002. — Vol. 44 (2). — P. 168-172.

14. Elevated salt and nitrate levels in drinking water cause an increase of blood pressure in schoolchildren / A. Pomeranz, S. Bencherit, M. Rathans [et al.] // Kidney Blood Press Res. — 2000. — Vol. 23 (6). — P. 400-403.

15. Войтенко В. П. Методика определения биологического возраста человека / В. П. Войтенко, А. В. Токарь, А. М. Полюхов // Геронтология и гериатрия (Биологический возраст. Наследственность и старение : ежегодник). — К., 1984. — С. 133-137.





УДК 616.24-007.272:613.84

О. К. Асмолов, Т. А. Рибак, І. М. Смольська,
Н. А. Герасимова, О. А. Бабуріна

ВПЛИВ ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

Одеський державний медичний університет

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) — найрозповсюдженіша причина захворюваності та смертності в усьому світі.

Поняття ХОЗЛ включає патологію, яка характеризується обструкцією дихальних шляхів унаслідок хронічного бронхіту й емфіземи легень. Обструкція може бути частково оборотною, але, як правило, прогресує і супроводжується гіперреактивністю бронхів. Головний етіологічний фактор розвитку ХОЗЛ — полютанти і, перш за все, паління [1; 2]. Останнє, зокрема, сприяє активації клітин бронхолегеневої системи з подальшим синтезом прозапальних цитокінів, хемотаксичних факторів, радикалів кисню і протеаз [3; 4].

Подією в історії Всесвітньої організації охорони здоров'я було прийняття глобального погодження FCTC (the Framework Convention on Tobacco Control), мета якого — «захистити теперішнє і майбутнє покоління від руйнуючого впливу тютюну на здоров'я, від соціальних, екологічних наслідків паління тютюну і вдихання тютюнового диму» [6].

Європейське респіраторне товариство в своїх рекомендаційних документах вказує, що вивчення впливу активного і пасивного тютюнопаління на розвиток бронхообструктивної патології в країнах Європи на-

лежить до пріоритетних наукових напрямків через відсутність чіткого розуміння механізмів впливу тютюну на дихальні шляхи. При цьому експерти Європейського респіраторного товариства враховують, що, незважаючи на застосування різних груп лікарських препаратів для лікування ХОЗЛ і його загострень, лише киснетерапія й припинення паління вірогідно впливають на прогноз виживання хворих [5–7].

Тютюновий дим складається з двох фракцій — представленою суспендованими частинками (бензпірен, нікотин, нікель, кадмій та ін.) та газоутворювальною (формальдегід, нітрооксидаза тощо). При цьому органи дихання відіграють ключову роль у процесах біотрансформації складових компонентів тютюнового диму [3].

Перша основна фаза біотрансформації хімічних сполук у легенях поєднана з цитохромом P₄₅₀, і здійснюється за участі двох ферментів — залізовмісного цитохрому P₄₅₀ та НАДФ-залежної від цитохрому P₄₅₀-редуктази [8]. Редуктаза має генетичний контроль, а система P₄₅₀ контролюється системою генів і містить велику кількість ізоензимів. Друга фаза біотрансформації асоційована з родиною глутатіон-S-трансферази [8]. Так, наприклад, після проникнення у дихальні шляхи бензопірен мета-

болізується системою P₄₅₀ до епоксидного стану з подальшою конвертацією до утворення діол-епоксиду, який знову метаболізується при вторинній участі системи P₄₅₀, і кінцевий продукт з'єднується з ДНК [9].

Складність розшифрування патофізіології ХОЗЛ, зумовленої палінням, полягає у тому, що тютюновий дим містить більше ніж 4,5 тис. компонентів, проявляючи складну поєднану, синергічну й антагоністичну дію [1].

Тютюнопаління призводить до зміни як функції, так і структури всієї бронхолегеневої системи, включаючи альвеоли, капіляри й імунну систему легень [9]. Laan M. і співавтори (2004) встановили, що попередня інкубація клітин епітелію бронхів із конденсатом тютюнового диму (КТД) спричинює гальмування синтезу епітеліоцитами прозапальних цитокінів GM-CSF і IL-8 із подальшою активацією нейтрофілів у відповідь на інфекційний стимул. Таким чином, імуносупресивний вплив тютюнового диму може сприяти хронічній колонізації бронхів респіраторними патогенами [4].

Рання відповідь на дим сигарети — міграція лейкоцитів у легені. Альвеолярні епітеліальні клітини II типу під впливом КТД, а також нейтрофільної еластази різко збільшують синтез цитокінів MCP-1, IL-8,



MIP-1 α (CD8+), RANTES (regulated on activation normally T-cell expressed and secreted) і, навпаки, інгібують синтез прозапальних цитокінів, що, на думку Witherden I. і співавторів (2004), може бути важливим механізмом формування емфіземи у хворих на ХОЗЛ [10].

Численними дослідженнями доведено прямий вплив диму сигарет на підвищення синтезу прозапальних цитокінів та інфільтрацію нейтрофілами тканин бронхолегеневої системи [4]. Фактично тютюнопаління активно впливає на кінетику запалення — основний патолофізіологічний зміст ХОЗЛ [11].

Синтезований Т-лімфоцитами IL-13 при ХОЗЛ бере участь у формуванні емфіземи, а також сприяє розвитку бронхіальної гіперактивності, еозинофілії та підвищеному утворенню бронхіального секрету при бронхіальній астмі [12].

Враховуючи, що ХОЗЛ — захворювання, пов'язане із запальним процесом, асоційованим зі зростанням *in loco morbi* кількості CD8+ Т-клітин (а також макрофагів і нейтрофілів), цитокін-опосередкована КТД-залежна активація Т-лімфоцитів (RANTES) може лежати в основі еозинофілії дихальних шляхів, що спостерігається у деяких хворих на ХОЗЛ, і розвитку/трансформації захворювання у бронхіальну астму [13].

У дослідженні Morimoto Y. і співавторів (1999) виявлено, що, крім компонентів тютюнового диму, стимулювати синтез цитокінів IL-1 α , FGF β (основний фактор росту фібробластів) й окису азоту альвеолярними макрофагами можуть мінеральні волокна сигаретного фільтру [14].

Дим сигарети містить велику кількість «окислювачів». Так, за одну «затяжку» сигаретним димом у легені надходить 10¹⁴ вільних радикалів [15]. Таке хронічне «окисне перенапруження» у бронхолегеневій сис-

темі порушує антиоксидантний захист легень, включаючи зміни перекисного окиснення ліпідів мембран епітеліоцитів цього органа, що призводить до порушення їх бар'єрних та інших властивостей, а також до розладів структурної цілісності й функцій клітини (рецепторної функції, ферментативної активності, іонного транспорту та ін.) і насамкінець — до руйнування та загибелі клітини [15].

Сигаретний дим унаслідок формування дисбалансу в системі оксиданти/антиоксиданти та стимуляції синтезу різними клітинами прозапальних цитокінів стимулює запальну відповідь у бронхолегеневій системі. При цьому синтез цитокінів безпосередньо залежить і від окисно-відновлювального потенціалу клітини-продуцента цитокінів [16]. Під впливом тютюнового диму порушується антиоксидантний захист легень і посилюється окисна інактивація антипротеїназ і сурфактанта — важливих патогенетичних механізмів прогресування ХОЗЛ [17].

Наслідком будь-якого механізму оксидантного стресу як у хворих на ХОЗЛ, так і у курців є, зокрема, збільшена продукція бронхіального секрету, окисна інактивація антипротеїназ і сурфактанта, порушення перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран і мітохондріального дихання, зміни альвеолярного та бронхіального епітелію, ремоделювання позаклітинної матриці легень, апоптоз, секвестрація нейтрофілів у легеновому мікроциркуляторному руслі та збільшення маркерного гена прозапальних медіаторів [18]. Втім, попри очевидний зв'язок паління та ризик розвитку хронічного бронхіту, лише у 15–20 % курців розвивається ХОЗЛ [19].

За результатами обстеження близнюків (один із них — курець) сформульована наукова концепція, згідно з якою до істотних факторів ризику роз-

витку ХОЗЛ у курців належать асоційовані з антиоксидантами гени в епітелії дихальних шляхів. Варіабельність цих генів (виявлено 16 сполучених з антиоксидантами генів) і формує підвищений ризик розвитку ХОЗЛ у курців [19].

Враховуючи, що ХОЗЛ розвивається не у кожного курця, сформульована наукова концепція, згідно з якою захворювання розвивається лише у курців із підвищеним рівнем регуляторного білка E1A у клітинах дихальних шляхів, що супроводжується збільшеним синтезом IL-8 у відповідь на ендотоксин тютюнового диму [20].

Marwick J. і співавтори (2002) вказують на те, що хронічний оксидативний стрес у курців стимулює хронічне млявоперебігаюче запалення в респіраторних зонах, що в кінцевому результаті призводить до прогресуючого виснаження проліферативної здатності альвеолярних епітеліоцитів, апоптозу клітин і розвитку емфіземи [21].

Таким чином, аналіз наукової літератури з патогенетичної ролі тютюнопаління при хронічних обструктивних захворюваннях легень дозволяє зробити висновки:

1. Значення тютюнопаління як основного етіологічного фактора ХОЗЛ доведено у багатьох аналітичних дослідженнях.

2. У культуральних експериментальних дослідженнях виявлені різні аспекти впливу конденсату тютюнового диму на проліферативну активність епітелію бронхів і альвеол, а також на синтез клітинами різних цитокінів.

На наш погляд, актуальним буде пошук методів корекції цитокінового потенціалу та репаративної регенерації бронхіального епітелію у хворих на ХОЗЛ із тривалим стажем тютюнопаління.

ЛІТЕРАТУРА

1. *The effect of cotinine or cigarette smoke co-administration on the for-*



mation of O6-methylguanine adducts in the lung and liver of A/J. mice treated with 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) / B. G. Brown, C. J. Chang, P. H. Ayres [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 1999. — Vol. 47. — P. 33-39.

2. *Sopori M.* Effects of cigarette smoke on the immune system / M. Sopori // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 2, N 5. — P. 372-377.

3. *Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages* / K. Karimi, H. Sarir, E. Mortaz [et al.] // *Respir. Res.* — 2006. — Vol. 7, N 1. — P. 66-72.

4. *Laan M.* Cigarette smoke inhibits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory cytokines by suppressing the activation of activator protein-1 in bronchial epithelial cells / M. Laan, S. Bozinovski, G. P. Anderson // *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 15, N 173 (6). — P. 4164-4170.

5. *Фещенко Ю. И.* Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких / Ю. И. Фещенко // *Український пульмонологічний журнал.* — 2002. — № 1. — С. 5-10.

6. *Обструктивные заболевания легких* : образовательная программа для врачей / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, А. М. Полянская, А. Н. Туманов. — К., 2004. — 287 с.

7. *Фещенко Ю. И.* Обзор материалов XIV ежегодного Конгресса Европейского респираторного общества / Ю. И. Фещенко, Т. А. Перцева, Т. С. Онищенко // *Український пульмонологічний журнал.* — 2004. — № 4. — С. 64-65.

8. *Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers* / I. Rahman, D. Morrison, K. Donaldson, W. MacNee // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 154. — P. 1055-1060.

9. *Rahman I.* Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease / I. Rahman, W. MacNee // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277. — P. 1067-1088.

10. *Primary human alveolar type II epithelial cell chemokine release: effects of cigarette smoke and neutrophil elastase* / I. R. Witherden, E. J. Vanden Bon, P. Goldstraw [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2004. — Vol. 30, N 4. — P. 500-509.

11. *Mechanisms of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells* / G. R. Hellermann, S. B. Nagy, X. Koong [et al.] // *Respir. Res.* — 2002. — Vol. 3. — P. 22-29.

12. *Premack B. A.* Chemokine receptors: gateways to inflammation and infection / B. A. Premack, T. J. Schall // *Nat. Med.* — 1998. — Vol. 2. — P. 1174-1178.

13. *Chung K. F.* Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Chung // *Eur. Respir. J. Suppl.* — 2001. — N 34. — P. 50-59.

14. *Combined effect of cigarette smoke and mineral fibers on the gene expression of cytokine mRNA* / Y. Morimoto, T. Tsuda, H. Hori [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 1999. — Vol. 107, N 6. — P. 495-500.

15. *Caramori G.* Is there a difference between chronic airway inflammation in chronic severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease? / G. Caramori, A. Pandit, A. Papi // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 5, N 1. — P. 77-83.

16. *Free radical production in nicotine treated pancreatic tissue* / G. J. Wetscher, M. Bagchi, D. Bagchi [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 1998. — Vol. 18. — P. 877-882.

17. *Wang J.* Cigarette smoke activates caspase-3 to induce apoptosis of human umbilical venous endothelial cells / J. Wang, D. E. L. Wilcken, X. L. Wang // *Mol. Genet. Metab.* — 2001. — Vol. 72. — P. 82-88.

18. *MacNee W.* Oxidants/antioxidants and COPD / W. MacNee // *Chest.* — 2000. — Vol. 117, N 5. — P. 303-317.

19. *Sethi J. M.* Smoking and chronic obstructive pulmonary disease / J. M. Sethi, C. L. Rochester // *Clin. Chest Med.* — 2000. — Vol. 21. — P. 67-86.

20. *Van den Berg A.* E1A expression dysregulates IL-8 production and suppresses IL-6 production by lung epithelial cells / A. Van den Berg, M. H. M. Snoek, R. Lutter // *Respir. Res.* — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 111-119.

21. *Cigarette Smoke-Induced Oxidative Stress and TGF- β 1 Increase p21waf1/cip1 Expression in Alveolar Epithelial Cells* / J. A. Marwick, P. Kirkham, P. S. Gilmour [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 973. — P. 278-283.

УДК 618.14-002-08:615.849

О. Я. Назаренко

ВИПАДОК ПІЗНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

Вступ

Сьогодні під апоплексією яєчника (АЯ) розуміють гострий раптовий крововилив у яєчник, що супроводжується порушенням цілісності його тканини і кровотечею в черевну порожнину [1]. За статистику, АЯ протягом багатьох років посідає друге місце

у структурі невідкладних станів, що супроводжуються внутрішньочеревною кровотечею у жінок, поступаючи лише порушеній ектопічній вагітності. Дана патологія трапляється в 0,5–3 % випадків серед усіх причин гінекологічних захворювань [1; 2].

Вперше випадок АЯ описав Scanzoni (1845), який при розтині

померлої вісімнадцятирічної дівчини виявив у черевній порожнині до 3 л крові. Незважаючи на те, що з моменту опису цього захворювання минуло понад 150 років, проблема діагностики та лікування хворих із внутрішньочеревними кровотечами яєчничкової етіології залишається досі актуальною. Вся важ-



ливність правильної передопераційної діагностики полягає в тому, що більшість хворих з АЯ не потребують оперативного лікування. Клінічні випадки, що супроводжуються незначним гемоперитонеумом, можуть розв'язуватися консервативними методами лікування за короткий термін. При зупиненій внутрішній кровотечі об'єм крові, що вилилася в черевну порожнину, є одним із головних факторів, які визначають необхідність оперативного втручання.

Матеріали та методи дослідження

Наводимо власне спостереження клінічного випадку безспішності консервативного лікування гемоперитонеума 800 мл яєчникової етіології протягом 5 діб. Тактика консервативного ведення хворої була обрана помилково, через несвоєчасну діагностику апоплексії яєчника і неадекватну оцінку об'єму внутрішньочеревної кровотечі.

Б. Т., 25 років (історія хвороби № 14154), переведена до Військово-медичного клінічного центру Південного регіону 29.08.07 р. із хірургічного відділення районної лікарні з діагнозом: гострий двосторонній аднексит, пельвіоперитоніт.

На момент переведення скаржилася на ниючий біль внизу живота, загальну слабкість, підвищення температури тіла до 38 °С.

Захворіла гостро о 17.00 24.08.07 р., коли на фоні повного здоров'я відчула гострий біль у нижній половині живота. До вечора цього дня приєдналася гарячка до 38 °С, загальна слабкість.

О 23.00 24.08.07 р. госпіталізована до хірургічного відділення районної лікарні, де проводилася диференційна діагностика між гострим апендицитом і гострим запальним процесом придатків матки. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і малого таза, а також пункція черевної порожнини через заднє склепіння піхви не виконувалися.

На фоні розпочатої антибактеріальної та протизапальної терапії відмічалася покращання загального самопочуття хворої, зменшення болю внизу живота і зниження температури тіла до субфебрильних показників. Для подальшого обстеження і лікування 29.08.07 р. хвора переведена до клініки гінекології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.

З анамнезу життя: з перенесених захворювань відзначає вітряну віспу і ГРВІ. Спадковість не обтяжена. Гінекологічний анамнез: статеве життя з 20 років, не регулярне, використовує контрацепцію презервативом, менструації з 14 років, по 5 днів, через 28 днів, помірні, безболісні, регулярні. Останні місячні: 8.08.07–12.08.07 р.

При переведенні стан хворої задовільний. Артеріальний тиск — 110/70 мм рт. ст. Пульс — 92 уд/хв, ритмічний, задовільного наповнення, напруження. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки блідо-рожевого забарвлення. Лімфатичні вузли — безболісні, не збільшені, не спаяні з навкружними тканинами. Дихання над легеньми — везикулярне. Тони серця — ясні, чисті. Живіт — симетричний, не здутий, при пальпації м'який, помірно болісний у нижніх відділах. Відзначається позитивний симптом Щоткіна — Блумберга в нижніх відділах живота. Печінка, селезінка — не збільшені. Постукування по поперековій ділянці безболісне з обох боків. Фізіологічні відправлення в нормі.

При гінекологічному огляді: піхва жінки, що не народжувала, вільна; шийка матки конічної форми, чиста, епітелій не ушкоджений, тракції за шийку матки помірно болісні; тіло матки не збільшене *anteflexio-versio*; придатки матки з обох боків не збільшені через болісність і нависання склепіння піхви, пальпація зони придатків матки утруднена; виділення кров'яністі, які мажуть.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 100 г/л, еритроцити — 3,23 Т/л, гематокрит — 0,31,

кольоровий показник — 0,93 абс., ШОЕ — 46 мм/год, лейкоцити — 8,2 г/л, палички — 11, сегментоядерні лейкоцити — 64, моноцити — 5, лімфоцити — 15. За даними біохімічного дослідження крові, гемостазіограми, аналізу сечі, електрокардіограми патологічних відхилень від нормальних показників не виявлено.

При проведенні УЗ-обстеження: тіло матки — 50×30×50 мм, ендометрій — 8 мм, правий яєчник розмірами 39×28 мм, містить 7 фолікулів діаметром 5–10 мм, лівий яєчник розмірами 39×26 з одиничним фолікулом діаметром 7 мм. У малому тазі, підпечінковому, піддіафрагмальному просторах між петлями кишечника виявлено велику кількість вільної рідини.

З метою остаточної діагностики та визначення тактики лікування виконано лапароскопічне оперативне втручання, під час якого виявлено: у малому тазі, між петлями кишечника, у фланках живота, у підпечінковому, піддіафрагмальному просторах лізована кров, яка була евакуйована з черевної порожнини аспіратором-іригатором. Загальна кількість аспірованої крові становила близько 800 мл, тіло матки, ліві придатки, права маткова труба без патологічних змін, правий яєчник не збільшений, нижній його полюс містить жовте тіло, вкрите згустком крові розмірами 3×3×4 см. При ретельній ревізії органів черевної порожнини будь-якої іншої патології не виявлено.

Згідно з результатом лапароскопічної діагностики, джерелом крові у черевній порожнині стало жовте тіло правого яєчника. Остаточний інтраопераційний діагноз: апоплексія правого яєчника, анемічна форма. Гемоперитоніт.

Із застосуванням моно- і біполярного електроінструменту виконано видалення апоплексованого жовтого тіла правого яєчника. Макропрепарат розміром 2×2 см вилучений з черевної порожнини через бічну апертуру. Черевну порожнину кілька разів



промито фізіологічним розчином до чистих промивних вод. Малий таз дреновано поліхлорвініловим дренажем.

Гістологічний висновок видаленого макропрепарату — кіста жовтого тіла яєчника з крововиливом у просвіт.

У післяопераційному періоді хворій проводилась інфузійна терапія кристалоїдними розчинами. Антибактеріальна терапія виконувалася в режимі антибіотикопрофілактики. З метою знеболювання протягом перших двох діб використовувалися нестероїдні протизапальні препарати. На другу добу післяопераційного періоду хвору у задовільному стані було виписано додому.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлення діагнозу апоплексії яєчника може становити певні труднощі, оскільки схожі симптоми спостерігаються при іншій гострій хірургічній і гінекологічній патології, що не завжди потребує оперативного втручання.

Діагностика АЯ здійснюється з урахуванням фази менструального циклу, гінекологічного обстеження, ультразвукового дослідження (наявність рідини у черевній порожнині), даних пункції заднього склепіння піхви.

Клінічні симптоми апоплексії пов'язані з основним механізмом розвитку даної патології. Гострий біль унизу живота виникає, перш за все, у середині або

в другій половині менструального циклу. Напруження м'язів передньої черевної стінки може бути не завжди вираженим, навіть за наявності позитивного симптому Щоткіна — Блюмберга і значного гемоперитонеума. При масивній кровотечі у черевну порожнину приєднуються явища геморагічного шоку (зниження артеріального тиску, тахікардія, загальна слабкість, втрата свідомості, блідість шкірних покривів, холодний липкий піт), поступово знижуються показники червоної крові, характерні для гострої постгеморагічної анемії.

Для встановлення діагнозу застосовується ультразвукове дослідження органів малого таза вагінальним датчиком. Під час дослідження виявляють пухлиноподібне утворення одного з яєчників і вільну рідину у черевній порожнині. У разі неможливості ультразвукового дослідження вдаються до пункції черевної порожнини через задне склепіння піхви, під час якої з дугласового простору одержують кров або геморагічний випіт.

Лікувальна тактика полягає у терміновій госпіталізації жінки. За відсутності вираженої кровотечі й підозри на позаматкову вагітність можливе консервативне лікування (спокій, холод на низ живота, протизапальна терапія). При наростаючих явищах внутрішньочеревної кровотечі, за неможливості виключити позаматкову вагітність, гострий апендицит або ін-

шу гостру хірургічну патологію рекомендоване термінове оперативне втручання.

Лапароскопічне оперативне втручання дозволяє встановити джерело кровотечі та припинити її з допомогою коагуляції судини, що кровоточить, евакуювати з черевної порожнини кров з можливою подальшою її реінфузією, виконати адекватне оперативне втручання з урахуванням основної та супровідної патології, остаточно санувати черевну порожнину із залишенням у малому тазі поліхлорвінілового дренажу [2; 3].

Випадок, описаний нами, цікавий тим, що спростовує думку про можливість і доцільність консервативного лікування апоплексії яєчника з гемоперитонеумом більше 500 мл, незважаючи на припинення кровотечі з ділянки апоплексії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии / Э. К. Айламазян, И. Т. Рябцева. — М. : Мед. книга; Н. Новгород : НГМА, 2003. — 183 с.
2. Видео-эндоскопические операции в хирургии и гинекологии / В. Н. Запорожан, В. В. Грубник, В. Ф. Саенко, М. Е. Ничитайло. — К. : Здоров'я, 2000.
3. Декларац. пат. України на винахід № 51382А, UA, МПК⁶: А61В17/00. Спосіб реінфузії автокрові з черевної порожнини при лапароскопічній гінекологічній операції / Гладчук І. З., Каштальян М. А., Назаренко О. Я., Якименко О. В. ; заявник та патенто-власник Одес. держ. мед. ун-т. — № NY2006-13335 ; заявл. 18.12.06 ; опубл. 25.04.07, Бюл. № 5. — С. 3-4.





УДК 547.785.5+547.431.4
ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ АНТИМЕТАБОЛИТОВ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА — МОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕКТИНА И БИС-ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА

Ю. И. Губский, Е. В. Вельчинская, Н. И. Шарыкина, Э. А. Коваленко

Описан новый препаративный метод синтеза гетероциклического бис-производного бензимидазола с фторотаном при катализе 18-краун-6-комплексом. Строение и состав соединения подтверждены данными элементного анализа, УФ-, ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии. Это соединение и его молекулярный комплекс средне-токсичны. Обнаружен высокий противоопухолевый эффект бис-производного бензимидазола на гетеротрансплантатах злокачественной глиомы человека с процентом торможения роста опухоли 43,8 %, молекулярного комплекса (бис-гетероцикл — бактериальный лектин) — на опухоли лимфосаркома Плисса: торможение роста опухоли 80,0 %.

Ключевые слова: бактериальный лектин, бензимидазол, фторотан, опухоль.

УДК 612.821.8-02:613.16]-054.87
ВОСПРИЯТИЕ ВРЕМЕНИ СТУДЕНТАМИ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ПОГОДЫ

О. В. Денефилъ

Определяли восприятие времени у студентов 17–21 года при разных типах погоды. Выявлено, что наименее точно часовые интервалы определяются при II типе погоды. Наиболее точные результаты при I типе (1 и 3 с) и III типе (5, 7 и 10 с). Результаты девушек менее точны. Половые различия выявлены при III типе погоды (1 и 10 с). При проведении психологического тестирования полученные данные о правостороннем перераспределении работы головного мозга при III типе погоды, что обеспечивает более адекватное восприятие времени.

Ключевые слова: восприятие времени, студенты, типы погоды.

УДК 577.151.121:092.9
ВСАСЫВАНИЕ И ТРАНЗИТ МЕТИЛОВОГО СПИРТА В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Н. Я. Головенко, И. Ю. Борисюк, Е. Б. Лихота

Поступление ¹⁴C-метанола в кровь после интрагастрального введения сопровождается его транспортом вдоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Полученные результаты свидетельствуют о высокой скорости поступления радиоактивного соединения во все отделы ЖКТ и всасывания (в желудке и тонкой кишке), что, в свою очередь, приводит к высокой скорости распределения в организме экспериментальных животных. При внутривенном введении ¹⁴C-метанола наблюдается его проникновение в различные отделы ЖКТ (желудок, тонкая, толстая, прямая кишка). Сделан вывод о возможности реабсорбции метанола в процессе его всасывания в ЖКТ и показана его связь с процессами всасывания (абсорбции) и транзита.

Ключевые слова: ¹⁴C-метанол, всасывание, транспорт вдоль ЖКТ, реабсорбция.

УДК 616.24-002-008.6-056.3-057-092.19-092.4/9
ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА КРОВИ МОРСКИХ СВИНОК В ДИНАМИКЕ ФОРМИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА И КОРРЕКЦИЯ ИХ НАРУШЕНИЙ КОРВИТИНОМ

М. А. Колищецкая

Установлено, что на 34, 44, 54 и 64-е сутки экспериментально-го аллергического альвеолита (АА) стимулируется гуморальное звено иммунной системы, а именно наблюдается постепенное повышение В-лимфоцитов и иммуноглобулинов класса А, М и G.

Применение иммуномодулирующего препарата корвитина на протяжении 10 дней, начиная с 54-х суток модельного процесса, показало снижение данных показателей в сравнении с группой животных, которые не подвергались действию этого препарата, что свидетельствует об его корригирующем действии на гуморальный иммунитет.

Ключевые слова: аллергический альвеолит, В-лимфоциты, иммуноглобулины А, М, G, корвитин.

УДК 615.033.07
ПРОЦЕССЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТИОБАРБИТУРАТА В ОРГАНИЗМЕ МЫШЕЙ

Н. Л. Карпинчик, В. В. Годован

Рассмотрены процессы распределения в организме мышей ¹⁴C-2-(β-диэтиламино)-этилмеркапто-5-изопропил-3,4-дигидропиримидино-4-он-6-ол гидрохлорида (¹⁴C-I). С использованием методов внемодельного анализа определены параметры исследуемых процессов, кинетические схемы распределения ¹⁴C-I в системе «кровь — орган (ткань)». Проведен сравнительный анализ количественных показателей тропности соединения и его метаболитов к органам и тканям. Обнаружено наличие и определены параметры «быстрых» процессов распределения в системе «кровь — печень».

Ключевые слова: процессы распределения, производные тиобарбитурата, фармакокинетические параметры, внемодельное моделирование.

УДК 615.015.154
БИОКИНЕТИКА 3-ЛАУРОИЛОКСИФЕНАЗЕПАМА ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

И. А. Кравченко, А. И. Сивко, В. Б. Ларионов, Н. В. Овчаренко, А. И. Александрова

В работе было изучено распределение в органах и тканях мышей нового пролекарства — лаурилового эфира 3-гидроксифеназепама и его основного метаболита — 3-гидроксифеназепама. Наибольшее содержание препарата отмечено в жировой ткани, что связано с высокой липофильностью исследуемого препарата. Максимальное содержание 3-гидроксифеназепама в крови и головном мозге регистрируется через 0,5–1 час после введения.

Ключевые слова: метаболизм, 3-лауроилоксифеназепам, биокинетика, 3-гидроксифеназепам.

УДК 616.24-002-008.6-056.3-057-07:616.153.96-07
ИЗМЕНЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ АЛЬВЕОЛИТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

В. И. Кресюн, Н. Г. Семенцов, М. С. Регада

При воспроизведении экспериментальной модели аллергического альвеолита у морских свинок определяли показатели белкового обмена на разных этапах эксперимента. Были выявлены нарушения обмена белков — снижение уровня альбуминов и рост всех фракций глобулинов в крови экспериментальных животных при этом аллергическом процессе. Наблюдалась тенденция зависимости стадии эксперимента и изменения показателей белкового обмена. Использование ретаболила с целью коррекции дало положительный результат, а именно уменьшение диспротеинемии.

Ключевые слова: экзогенный аллергический альвеолит, экспериментальный аллергический альвеолит, белковый обмен, альбумины, глобулины.

УДК 577.2+616.71+615.466
ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ФЕРМЕНТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

А. П. Левицкий, Х. Аль-Баюш М.

При воспроизведении у крыс хронической фтористой интоксикации (ХФИ) путем потребления в течение месяца питьевой воды, содержащей NaF в концентрации 20 мг/л, установлено снижение в костной ткани бедра активности щелочной фосфатазы (ЩФ), общей протеолитической активности (ОПА) и повышение активности кислой фосфатазы (КФ) и эластазы (Э). Прием одновременно с фтористой водой одного из препаратов кальция (цитрат Ca, 500 мг/кг массы; карбонат Ca, 250 мг/кг или природный известняк «Хайсамин», 250 мг/кг) привел к значительному снижению активности КФ и Э и к повышению индексов минерализации (ЩФ/КФ) и колагенообразования (ОПА/Э), однако не восстановил их до уровня интактных животных.

Ключевые слова: фторидная интоксикация, кальций, кость, фосфатазы, протеазы.





UDC 615.033.07

DISTRIBUTION OF THE THIOBARBITURATE IN MICE

N. L. Karpinchik, V. V. Godovan

The processes of distribution of 2-(β -diethylamino)-ethylmerkapto-5-isopropyl-3,4-dihydropirimidino-4-on-6-ol hydrochloride (^{14}C -I) in mice was studied. The parameters of researched processes were determined with the usage of model-independent methods, as well as the kinetic schemes of ^{14}C -I distribution in the system "blood — tissue". The comparison of the quantitative parameters of ^{14}C -I affinity and its metabolites to tissue was carried out. Availability and parameters of "fast" distribution processes in the system "blood — liver" are revealed.

Key words: the distribution, derivative thiobarbiturates, pharmacokinetic parameters, model-independent method.

UDC 615.015.154

3-LAUROILOXYPHENAZEPAM BIOKINETICS BY INTRAVENOUS ADMINISTRATION

I. A. Kravchenko, A. I. Sivko, V. B. Larionov, N. V. Ovcharenko, O. I. Aleksandrova

The distribution of a new prodrug — lauric ester of 3-hydroxyphenazepam and its main metabolite — 3-hydroxyphenazepam — in organs and tissues of mice has been studied in this work. The biggest amount of substance was noticed in fat tissue, that is connected with high lipophilicity of the drug. Maximal 3-hydroxyphenazepam content in the blood and the brain is registered after 0.5-1 hour after administration.

Key words: metabolism, 3-lauroiloxyphenazepam, biokinetics, 3-hydroxyphenazepam.

UDC 616.24-002-008.6-056.3-057-07:616.153.96-07

CHANGES OF SOME PROTEIN METABOLISM PARAMETERS DURING EXPERIMENTAL ALLERGIC PNEUMONIA AND THEIR CORRECTION

V. Y. Kresyun, N. H. Sementsiv, M. S. Regeda

Protein metabolism parameters at different stages of experiment were determined in guinea-pigs during experimental allergic pneumonia. Protein metabolism disorder with decrease of albumin level and increase of all globulin fractions in blood during allergic process was detected. There is a tendency of dependence between the experiment stage and change of protein metabolism indices. Positive result with decreasing of disproteinemia after retabolil use was detected.

Key words: exogenous allergic pneumonia, experimental allergic pneumonia, protein metabolism, albumins, globulins.

UDC 577.2+616.71+615.466

THE INFLUENCE OF CALCIUM CONTAINING PREPARATIONS ON THE FERMENTATIVE INDICES OF OSSEOUS TISSUE IN RATS AT CHRONIC FLUORINE INTOXICATION

A. P. Levitsky, H. Al-Bayush M.

At the restoration of chronic fluorine intoxication (CFI) by the consuming table water, containing NaF in concentration of 20 mg/l, during a month, the reduction of the activity of alkaline phosphatase (AIP), the general proteolytic activity (GPA) and the increase in activity of acid phosphatase (AP) and elastase (E) in osseous tissue of thigh were determined. The taking of the one of the calcium preparations (Ca citrate, 500 mg/kg, Ca carbonate, 250 mg/kg and natural limestone) has resulted in the considerable reduction in activity of AP and E and to the growth of the indices of mineralization (AIP/AP) and collagen formation (GPA/E), but hasn't restored them to the level of intact animals.

Key words: fluorine intoxication, calcium, bone, phosphatase, proteases.

UDC 547.785.5+547.431.4

PERSPECTIVES OF CREATION OF NEW ANTIMETABOLITES OF PURINES METABOLISM — MOLECULAR COMPLEX OF BACTERIAL LECTINE AND BIS-DERIVATIVE OF BENZIMIDAZOLE

Yu. I. Gubskiy, O. V. Velchinska, N. I. Sharykina, E. O. Kovalenko

A new convenient method for the preparation of heterocyclic bis-derivative of benzimidazole with florotan with 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure and composition of the synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis, UV-, IR- and NMRH-spectra. It was discovered that compound which synthesized and their molecular complex with bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU are considered as average toxic preparations. A strong antitumour effect of bis-derivative of benzimidazole on the heterotransplants of human glioma-cancer with 43.8 % growth inhibition of cancer has been discovered. A strong antitumour effect of molecular complex (bis-heterocycle — bacterial lectine) on Lymphosarcoma Plissa tumour with 80,0 % growth inhibition of tumour mass has been registered.

Key words: bacterial lectine, benzimidazole, florotan, tumour.

UDC 612.821.8-02:613.16j-054.87

PERCEPTION OF TIME BY STUDENTS IN THE DIFFERENT WEATHER TYPES

O. V. Denefil

It was determined the time perception of 17–21-year-old students at different weather types. It was shown that the determination of time intervals at the II weather type was the most different than the etalons. The most exact results were at the I (1 and 3 seconds) and III types (5, 7 and 10 seconds). The girls' results were less exact. Sex difference was revealed at the III weather type (1 and 10 seconds). The psychological test revealed right lateralization of big hemisphere working at the III weather type, it provides an adequate perception of time.

Key words: time perception, students, weather type.

UDC 577.151.121:092.9

ABSORPTION AND TRANSIT OF METHYL ALCOHOL IN THE GASTROINTESTINAL TRACT OF WHITE MICE

M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borisjuk, O. B. Likhota

Entering of ^{14}C -methanol to the blood after intragastric introduction is accompanied with its transport along the GIT. The received results are evidence of high-rate of entrance of radioactive compound into all departments of GIT and its absorption (in the stomach and small intestine), which results in rapid distribution in the body of experimental animals.

Intravenous administration of ^{14}C -methanol results in its penetration into different departments of the GIT (the stomach, small and large intestine, and rectum). The conclusion about possibility of methanol reabsorption during the process of its absorption in GIT is made and its connection to processes of absorption and transit is shown.

Key words: ^{14}C -methanol, absorption, transport along GIT, reabsorption.

UDC 616.24-002-008.6-056.3-057-092.19-092.4/9

THE CHARACTERISTICS OF SEPARATE COMPONENTS OF HUMORAL IMMUNITY OF GUINEA PIGS' BLOOD IN DYNAMICS OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND CORRECTION OF THEIR DISTURBANCES BY CORVITIN

M. A. Kolishetska

The work showed that on 34-th, 44-th, 54-th and 64-th days of experimental allergic alveolitis (AA) the humoral chain of immune system is stimulated, that is: the gradual increase of B-lymphocytes and immunoglobulins of class A, M and G is observed.

The application of immune-modulating Corvitin preparation, beginning with 54-th day of modeling process, during 10 days, showed the lowering of these indexes, comparing to a group of animals, who were not subjected to action of this preparation, which testifies to its corregating action upon humoral immunity.

Key words: allergic alveolitis, B-lymphocytes, immunoglobulins A, M, G, Corvitin.



УДК 615.015.032.415.234.001.6
ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЛЮКОЗАМИНИЛ-МУРАМИЛДИ-
ПЕПТИДА В ЛИПОСОМАХ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ
МЫШАМ

А. В. Паршиков, А. В. Стефанов

Исследовали фармакокинетику в крови и распределение по органам иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида в свободном виде и в липосомах из фосфатидилхолина при внутривенном введении. Включение в липосомы увеличивает время полувыведения $t_{1/2\beta}$, площадь под фармакокинетической кривой AUC, время удержания MRT и вызывает задержку пептида в органах. Размер липосом влияет на выраженность отмеченных показателей.

Ключевые слова: фармакокинетика, глюкозаминилмурамилдипептид, липосомы, биораспределение.

УДК 616.248-07
СВЯЗЬ ФАКТОРОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПЕРИОДАМИ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ

С. Г. Донич

С периодами течения (обострение / вне обострения) бронхиальной астмы (БА) статистически значимо связаны показатели, отражающие особенности течения и лечения заболевания, а также возраст больных и возникновение приступов удушья при физической нагрузке. Каждому периоду течения БА характерны количественные закономерности в описании корреляционных связей между показателями исследования, что есть проявлением особенностей соорганизации факторов, формирующих развитие этих периодов. При отсутствии обострения БА таковыми являются одновременное осуществление комплекса мероприятий, направленных на организацию лечения и правильное его наполнение по содержанию.

Ключевые слова: бронхиальная астма, течение, обострение, факторы риска, лечение.

УДК 611.37-053.1-07
КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ
ПАРАМЕТРОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЧЕТЫРЕХМЕСЯЧНЫХ ПЛОДОВ

А. Н. Слободян, Ю. Т. Ахтемийчук, Ю. Е. Роговой

Проведено морфометрическое исследование анатомических частей поджелудочной железы на 7 трупах 4-месячных плодов методами макромикрорепаирования, изготовления топографо-анатомических срезов в трех взаимоперпендикулярных плоскостях, морфометрии. Выявленные корреляционные взаимосвязи с помощью множественного регрессионного анализа между длиной поджелудочной железы, длиной и шириной ее головки доказывают гармоничность развития исследованных структур у 4-месячных плодов.

Ключевые слова: поджелудочная железа, морфометрия, плод, множественный регрессионный анализ.

УДК 616.08:616.322.002
К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕТОДИКИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Ф. Д. Евчев

Представлены данные изучения действия раствора октенисепта у больных хроническим тонзиллитом и носителей бактериальной флоры. Используемый автором способ санации небных миндалин и слизистой оболочки ротоглотки позволил оздоровить пациентов. Как следствие, в течение года не отмечалось обострения хронического тонзиллита. Контрольные бактериальные посевы показали отсутствие патогенной флоры.

Ключевые слова: лечение, хронический тонзиллит.

УДК 616-053.2:001.4
СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Н. Л. Аряев, В. Н. Кукушкин

Рассмотрена проблема лечения детей с атопическим дерматитом. Приведены современные данные, касающиеся оптимального выбора средств наружной терапии и системных препаратов. Даны рекомендации по подбору препаратов в зависимости от клинической формы заболевания. Подчеркнута важность концепции длительного контроля заболевания с использованием элидела.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, топические кортикостероиды, пимекролимус.

УДК 616.12-005.4-008.331.1-002
ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС, ХРОНОТРОПНО-ИНОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

И. П. Кудря

Цель исследования — определение связей между цитокиновым статусом, хронотропно-инотропными ритмами, ремоделированием предсердий и желудочков у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Объектом изучения были 35 больных с вышеупомянутой патологией. Установили увеличение содержания провоспалительных (ИЛ-1 β и/или ИЛ-6, и/или ИЛ-8, и/или ФНО- α , и/или СРП) и снижение противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, значимость и высокую степень зависимости между уровнем интерлейкина-8 и суточной хронотропной активностью сердца, связь между выраженностью ремоделирования левого желудочка и содержанием фактора некроза опухолей- α .

Ключевые слова: цитокины, ремоделирование, ишемическая болезнь сердца.

УДК 612.31:612.313.63:616.314
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБНОГО БАЛАНСА ПОЛОСТИ РТА В НОРМЕ И ПРИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

О. В. Гончаренко

Цель исследований состояла в оценке динамики распространности наиболее часто встречаемой в полости рта микрофлоры у здорового человека и при стоматологической патологии: кариесе и гингивите.

Результаты исследований показали, что при разной стоматологической патологии преобладают разные виды микроорганизмов: при кариесе — *Str. mutans* и *Staph. epidermicus*; при хроническом катаральном гингивите — *Staph. epidermicus*, *Candida albicans* и *Enterococcus*. При отсутствии стоматологической патологии наиболее часто встречаются *Str. viridans* и *Lactobacillus*.

Ключевые слова: кариес, гингивит, микроорганизмы.

УДК 616.8-053.31:616.007-07
ПРЕНАТАЛЬНЫЙ И НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ СИНДРОМА НИЙМЕГЕН В ПОПУЛЯЦИИ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ УКРАИНЫ

Н. В. Маркевич, С. О. Печеник, Л. И. Лотоцкая-Волкова, Г. Р. Акоюян

Исследовали эффективность пре- и постнатальной диагностики микроцефалии в популяции Львовской области для оптимизации выявления гомозиготных носителей мутации 657del5 гена NBN. За 6 лет (2001–2006) во время селективного ультразвукового скрининга беременных с высоким риском врожденной патологии плода было выявлено 30 случаев микроцефалии, что составило 4,1 % всей диагностированной патологии ЦНС плода и 0,06 % проведенных обследований. Ежегодно у беременных группы высокого риска диагностировали 4–8 случаев МЦ, из них большинство (70–75 %) — после 28 нед. беременности.

Ключевые слова: микроцефалия, синдром Ниймеген, ультразвуковой скрининг.



UDC 616.248-07
CONNECTION OF BRONCHIAL ASTHMA ORIGIN AND DEVELOPMENT FACTORS WITH ITS COURSE PERIODS
S. G. Donich

Indices reflecting features of disease course and medical treatment and also patients age and beginnings of asphyxia attacks at the physical loading are meaningfully statistically linked with the periods of bronchial asthma (BA) course (exacerbation / non-exacerbation). Every period of BA course is characterized by quantitative appropriateness in description of correlative connections between the research indices that display the peculiarities of factors forming development of these periods interaction. Without BA exacerbation such showings represent simultaneous realization of complex arrangements directed on medical treatment organization and its correct content.

Key words: bronchial asthma, course, exacerbation, risk factors, medical treatment.

UDC 615.015.032.415.234.001.6
PHARMACOKINETICS OF GLUCOSAMINYLMURAMYL DIPEPTIDE ENTRAPPED IN LIPOSOMES AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN MICE

O. V. Parshykov, O. V. Stefanov

Pharmacokinetics in blood and biodistribution in organs of mice i. v. administrated glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) both free and entrapped in phosphatidylcholine liposomes were studied. GMDP embedding into liposomes resulted in enhancement of elimination half-life $t_{1/2\beta}$, area under the pharmacokinetics curve values AUC, mean residence time MRT and caused peptide retention in organs. The size of liposomes effected on expressiveness of those pharmacokinetics parameters.

Key words: pharmacokinetics, glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP), liposomes, biodistribution.

UDC 616.08:616.322.002
IMPROVEMENT OF METHOD OF CONSERVATIVE TREATMENT OF CHRONIC TONSILLITIS

F. D. Yevchev

The results of the study of the Octenisept solution action in patients suffering from chronic tonsillitis and transmitters of bacterial flora are presented. The method of palatine tonsils and oral mucosa sanation allowed to sanitate patients and as a result tonsillitis exacerbation was absent within a year. The control bacterial inoculation revealed absence of pathogenic flora.

Key words: treatment, chronic tonsillitis.

UDC 611.37-053.1-07
CORRELATION ANALYSIS OF THE MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE PANCREAS IN FOUR-MONTH OLD FETUSES

O. M. Slobodyan, Yu. T. Akhtemiychuk, Yu. Ye. Rogovyi

A morphometric study of the anatomical parts of the pancreas has been carried out on 7 corpses of 4-month old fetuses by means of the methods of macromicropreparation, preparing topographoanatomical sections in three interperpendicular planes, morphometry. The revealed correlative interrelations, using a multicentric regression analysis between the length of the pancreas, the length and the width of its head prove the harmony of the development of the structures under study in 4-month old fetuses.

Key words: pancreas, morphometry, fetus, multicentric regression analysis.

UDC 616.12-005.4-008.331.1-002
STATUS OF CYTOKINES, CHRONOTROPIC-INOTROPIC ACTIVITY, REMODELING OF ATRIUMS AND VENTRICLES IN PATIENTS SUFFERING FROM ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH HYPERTENSION

I. P. Kudrya

The purpose of the investigation was to determine relations between the status of cytokines, chronotropic-inotropic rhythms, remodeling of atriums and ventricles in patients suffering from ischemic heart disease in combination with hypertension. The objects of the research were 35 patients with mentioned pathology. According to the received results of the investigation it was determined the enlargement of proinflammatory (IL-1 β and/or IL-6, and/or IL-8 and/or TNF- α , and/or CRP) and decreasing antiinflammatory (IL-10) cytokines, importance and high dependence between the interleukin-8 and daily chronotropic heart's activity, relation between significance of left ventricular remodeling and the level of tumor necrosis factor- α .

Key words: cytokines, remodeling, ischemic heart disease.

UDC 616-053.2:001.4
CONTEMPORARY CONCEPT OF MANAGEMENT OF CHILDREN SUFFERING FROM ATOPIC DERMATITIS

N. L. Aryayev, V. N. Kukushkin

The problem of management of atopic dermatitis in children was considered in the article. The contemporary data regarding the optimal choice of medicines of external use and systemic use were submitted. The recommendations about selection of medicines depending upon clinical form were done. The importance of long-term management of the disease with the Elidel was emphasized.

Key words: children, atopic dermatitis, topical corticosteroids, pimecrolimus.

UDC 616.8-053.31:616.007-07
PRE- AND POSTNATAL SCREENING OF NIJMEGEN SYNDROME IN THE POPULATION OF LVIV REGION OF UKRAINE

N. V. Markevych, S. O. Pechenyk, L. I. Lototska-Volkova, H. R. Akopyan

We studied the effectiveness of pre- and postnatal diagnostics of microcephaly in Lviv region population in order to optimize the revealing of the 657del5 NBN gene mutation's carriers. During 2001–2006, in course of selective screening of pregnant women with high risk of congenital anomalies of fetus development, 30 cases of microcephaly were diagnosed. It corresponded to 4,1 % of all diagnosed malformations of the central nervous system and 0.06 % of all conducted examinations. Every year in high-risk pregnant women group we revealed from 4 to 8 MC cases, most of them (70–75 %) in terms after 28 weeks of pregnancy. Ultrasound screening of pregnant women is an effective tool of early diagnosis of microcephaly, which enables the pre-delivery revealing of children needing special diagnostics of the Nijmegen syndrome.

Key words: microcephaly, the Nijmegen syndrome, ultrasound screening.

UDC 612.31:612.313.63:616.314
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ORAL CAVITY MICROBE BALANCE AT NORM AND AT DENTAL PATHOLOGY

O. V. Goncharenko

The aim of our research was evaluation of dynamic of spread of some microbe kinds expansion, which more often inhabit the oral cavity of a healthy person and with dental pathology: caries and gingivitis.

The results of researches revealed that at different dental pathologies the different kinds of microbes predominate: *Str. mutans* and *Staph. epidermicus* are typical for caries; *Staph. epidermicus*, *Candida albicans* and *Enterococcus* — for chronic catarrhal gingivitis. When dental pathology is absent, *Str. viridans* and *Lactobacillus* are more often found.

Key words: caries, gingivitis, microorganisms.



УДК 616.248-053.2-097:577.1
КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

С. И. Прунчак, Т. В. Донская

На основании комплексного исследования 118 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой, было отмечено, что медленный тип ацетилирования служит маркером более тяжелого течения заболевания, которое характеризуется развитием тяжелых приступов астмы. Так, относительный риск развития тяжелой степени обструкции бронхов у детей с медленным типом ацетилирования по сравнению с больными с быстрым ацетилирующим фенотипом составлял 1,5 [95 % ДІ: 1,1–2,1] при соотношении шансов 2,1 [95 % ДІ: 0,8–5,0].

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, тип ацетилирования.

УДК 616.36-008.5(043.3)
ПЯТНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ ЖЕЛТУХ

В. В. Грубник, Д. В. Герасимов, В. В. Готка

Попытка выполнения эндоскопической декомпрессии принята у 266 пациентов и в 94 % случаев была успешной. Осложнения наблюдались в 11,5 % случаев. Чрескожное чреспеченочное вмешательство проведено 242 пациентами. Из 97,2 % случаев удачного наружного дренирования в 72,5 % удалось в дальнейшем выполнить стентирование зоны обструкции. Осложнения отмечались у 23 (10,7 %) больных.

Ключевые слова: обструктивные желтухи, эндобиллиарное стентирование, чрескожное стентирование.

УДК 616.366-003.7+616.3671.37-006]-073-074
ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ОПЕРАЦИИ НА ЛИТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ ТЕРМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА ХОЛЕДОХА

Д. Ю. Рязанов, Л. М. Бамбызов

Изучено влияние способа операции на литогенные свойства желчи в раннем послеоперационном периоде у больных желчнокаменной болезнью, осложненной непроходимостью терминального отдела холедоха. Установлено, что после восстановления проходимости терминального отдела холедоха и санации общего желчного протока отмечается уменьшение литогенности желчи, холестаза и ликвидация воспаления в желчевыводящих путях уже в раннем послеоперационном периоде. Эндоскопические операции с обеспечением раннего поступления желчи в просвет кишки сопровождаются нормализацией показателей функции печени у 81,5 % больных.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, операция, литогенность желчи.

УДК 613.13.34(477.74)
ПРОБЛЕМА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ИСТОЧНИКОВ ПИТЬЕВОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ В ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ НИТРАТАМИ

Л. И. Засыпка, Ю. Н. Ворохта, В. В. Бабиенко, А. Н. Кильдишова

Целью исследования было изучение характера влияния питьевых вод с высоким содержанием нитратов на организм на примере Одесской области. Установлено, что содержание нитратов в водах, которые используются для питьевого водоснабжения в Одесской области варьирует в широких границах. Максимальные концентрации нитратов в питьевых водах Одесской области достигают 2–3 ПДК. Даже при незначительном превышении норм содержания нитратов в питьевой воде наблюдается существенное ухудшение состояния здоровья детского населения, которое проявляется нарушениями физического развития. Существенного влияния данного фактора на показатель биологического возраста взрослых не обнаружено.

Ключевые слова: питьевая вода, нитраты, здоровье населения.

УДК 616.711.6-007.43-089.87:616.8
ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЯСНИЧНОЙ МИКРОДИСКЭКТОМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА

А. С. Сон, Е. А. Гончарук, В. И. Солодовников

В работе проведен анализ неврологического, вегетативного и психологического статуса 87 больных с грыжами межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника, оперированных методом поясничной микродискэктомии. Описаны особенности вегетативного реагирования, оценка уровня болевого синдрома, тревожных и депрессивных расстройств в до- и послеоперационном периодах. Выявлены прогностически значимые в отношении развития FBSS клинические характеристики.

Ключевые слова: поясничная микродискэктомия, вегетативная нервная система, психоэмоциональный статус.

УДК 616.24-007.272:613.84
ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

А. К. Асмолов, Т. А. Рыбак, И. Н. Смольская, Н. А. Герасимова, Е. А. Бабурина

Табакокурение приводит к изменению как функции, так и структуры всей бронхолегочной системы, включая альвеолы, капилляры и иммунную систему легких.

Под влиянием сигаретного дыма, а также нейтрофильной эластазы возникающие дисбаланс синтеза альвеолярными эпителиальными клетками цитокинов и нарушение равновесия в оксидантной/антиоксидантной системе — важные механизмы развития хронических обструктивных заболеваний легких в результате формирования бронхиальной обструкции и эмфиземы легких.

Ключевые слова: табакокурение, бронхолегочная система, хронические обструктивные заболевания легких.

УДК 616.65-006.55-08
ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

М. И. Ухаль, И. П. Пустовойт, Г. М. Ухаль

Цель работы — повышение эффективности лечения гиперактивного мочевого пузыря и астенического синдрома у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы после удаления гиперплазированных тканей простаты методом одновременного применения в послеоперационном периоде аденолитика Везикара, блокатора α_1 -адренорецепторов Омника (Омник Окас) и седативного фитопрепарата Персен. Использование медикаментозной коррекции гиперактивного мочевого пузыря после оперативного удаления гиперплазированных тканей предстательной железы эффективно, позволяет реабилитировать больных мужчин среднего и пожилого возраста.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гиперактивный мочевой пузырь, Омник Окас, Везикар, Персен.

УДК 618.14-002-08:615.849
СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ АПОПЛЕКСИИ ЯИЧНИКА

О. Я. Назаренко

Данное сообщение описывает случай несвоевременной диагностики апоплексии яичника, сопровождающейся гемоперитонеумом до 800 миллилитров. Предпринимаемые в течение 5 сут. методы интенсивной консервативной терапии оказались неэффективными. Ультразвуковое исследование и диагностическая лапароскопия позволили с достоверностью 100 % установить правильный диагноз.

Быстро го выздоровления больных с апоплексией яичника без продолжающегося кровотечения при формировании гемоперитонеума более 300 мл невозможно достичь только консервативными методами лечения. Через сутки после адекватного выполненного лапароскопического оперативного вмешательства отпала необходимость в дальнейшем стационарном лечении пациентки.

Ключевые слова: апоплексия яичника, гемоперитонеум.



UDC 616.36-008.5(043.3)
15-YEAR EXPERIENCE OF TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM OBSTRUCTIVE JAUNDICE
V. V. Grubnik, D. V. Gerasimov, V. V. Gotka
Endoscopic procedures were performed in 266 patients with good results in 94 % of them. Complications were seen in 11.5 % of cases. Transcutaneous transhepatic stent was performed in 242 patients. The obstruction zone stenting was performed in 72.5 % out of 97.2 % cases of successful draining. Complications took place in 23 (10.7 %) patients.
Key words: obstructive jaundice, endobiliary stenting, transcutaneous stenting.

UDC 616.248-053.2-097:577.1
CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE BRONCHIAL ASTHMA COURSE IN CHILDREN, DEPENDING ON THE TYPE OF ACETYLTATION
S. I. Prunchak, T. V. Donska
On the basis of a complex examination of 118 school age children suffering from bronchial asthma it was noted that the slow type of acetylation was a marker of a more severe course of the disease that was characterized by the development of severe attacks of asthma. Thus, a relative risk of the development of a severe degree of bronchial obstruction in children with the slow type of acetylation in relation to patients with the rapid type of acetylation phenotype constituted 1.5 [95 % CI:1.1–2.1] with the ratio of chances 2,1 [95 % CI:0,8–5,0].
Key words: bronchial asthma, children, acetylation type.

UDC 613.13.34(477.74)
THE PROBLEM OF THE NITRATE CONTAMINATION OF DRINKING WATER SOURCES IN ODESSA REGION
L. G. Zasiipka, Yu. M. Vorokhta, V. V. Babienko, A. M. Kildishova
The research was aimed to study the pattern of the impact of drinking waters with high content of nitrates on the organism at the example of Odessa region. There was determined that in the Odessa region the nitrate content in the drinking waters varies in wide range. The maximum concentrations of nitrates in drinking waters of Odessa region reaches 2–3 MAC. However, even non-significant exceeding of standards of nitrate content in drinking water worsens children's health manifested growth maldevelopment. Any significant impact of this factor on the biological age of adults was not determined.
Key words: drinking water, nitrates, population health.

UDC 616.366-003.7+616.367/.37-006]-073-074
INFLUENCE OF THE WAY OF OPERATION ON LITHOGENICITY PROPERTIES OF BILE AT PATIENTS SUFFERING FROM CHOLELITHIASIS COMPLICATED WITH IMPASSABILITY OF TERMINAL DEPARTMENT OF CHOLEDOCHUS
D. Yu. Ryazanov, L. M. Bambyzov
Influence of a way of operation on lithogenicity properties of bile in the early postoperative period at patients suffering from cholelithiasis complicated with impassability of a terminal department of choledochus. It is established, that after restoration of passability of the terminal department of choledochus and sanitations of the common bilious channel reduction of bile lithogenicity, cholestasis and liquidation of an inflammation in bile-excreting ways already in the early postoperative period are observed. Endoscopic operations with maintenance of early income of bile into the gleam of the gut are accompanied by normalization of parameters of cholatoformative functions of the liver to the 6th–7th day after the intervention in 81,5 % of patients.
Key words: cholelithiasis, operation, lithogenicity of bile.

UDC 616.24-007.272:613.84
EFFECTS OF CIGARETTE SMOKING ON THE PATHOGENESIS OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES
O. K. Asmolov, T. A. Rybak, I. M. Smolska, N. A. Gerasimova, O. A. Baburina
Cigarette smoking leads to a change of both function and structure of the whole bronchopulmonary system, including alveoli, capillaries and the immune system of lungs.
Under the influence of cigarette smoke and neutrophil elastase an arising a disbalance of cytokine synthesis by alveolar epithelial cells and disbalance in the system oxidant-antioxidant are the main mechanism of the development of chronic obstructive pulmonary diseases as a result of forming bronchial obstruction and pulmonary emphysema.
Key words: cigarette smoking, bronchopulmonary system, chronic obstructive pulmonary diseases.

UDC 616.711.6-007.43-089.87:616.8
EVALUATION OF RESULTS OF LUMBAR MICRODISKECTOMY IN DEPENDENCE ON THE CONDITION OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM AND PSYCHOLOGICAL STATUS
A. S. Son, O. O. Goncharuk, V. I. Solodovnikov
The article says about analysis of the neurologic, vegetative and psychological status of 87 patients with hernias of disks of lumbosacral part of the spine, those operated on lumbar microdiscectomy. Peculiar features of vegetative reaction, pain syndrome, and depressive disorders in pre- and postoperative periods are described. Clinical characteristics which are prognostically significant as the FBSS development are revealed.
Key words: lumbar microdiscectomy, vegetative nervous system, psychological state.

UDC 618.14-002-08:615.849
CASE OF LATE DIAGNOSIS OF OVARIAN APOPLEXY
O. Ya. Nazarenko
This message describes a case of delayed diagnosis of ovarian apoplexy accompanying with hemoperitoneum up to 800 ml. Intensive conservative therapy undertaken within 5 days, has appeared inefficient. Ultrasonic research and diagnostic laparoscopy allowed with 100 % reliability to establish the correct diagnosis. Recovery of the patients with formation of hemoperitoneum more than 300 ml cannot be reached only by conservative methods of treatment. In a day after laparoscopy the patient was discharged to home.
Key words: ovarian apoplexy, hemoperitoneum.

UDC 616.65-006.55-08
THE TREATMENT OF THE HYPERACTIVE BLADDER AND ASTHENIC SYNDROME IN PATIENTS SUFFERING FROM BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN THE POSTOPERATIVE PERIOD
M. I. Ukhal, I. P. Pustovoi, G. M. Ukhal
The purpose of our work is increase of efficiency of treatment of the HUB and asthenic syndrome at patients with BPH after removal of hyperplastic tissues of the prostate by simultaneous application of Vesicar, Omnik and Persen in the postoperative period. The use of medicamentous correction of HUB after operative removal of hyperplastic tissues of the prostate is effective and allows to rehabilitate sick men of the middle and advanced age.
Key words: benign prostatic hyperplasia, hyperactive bladder, Omnik, Vesicar, Persen.



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, чий 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.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 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 загальною 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 указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

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 кожен 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 (104) 2007



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (107) 2008

Одеський обласний клінічний лікарні — 60 років



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (106) 2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (108) 2008



2009

Січень

Лютий

Березень

Пн	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30
Вт	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Ср	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25
Чт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26
Пт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27
Сб	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Нд	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29

Квітень

Травень

Червень

Пн	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Вт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Ср	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Чт	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Пт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Сб	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Нд	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28

Липень

Серпень

Вересень

Пн	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Вт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Ср	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Чт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Пт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Сб	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Нд	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27

Жовтень

Листопад

Грудень

Пн	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Вт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Ср	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Чт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Пт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Сб	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Нд	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ