

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (115) 2009



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. Тро-
химчук, 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 (Дніпропет-
ровськ), 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), М. С. Регеда (Львів), С. Б. Середенін (Москва), С. Трахтенберг
(США), М. Цегельський (США)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (115) 2009

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:
Вітрильник «Амеріго Веспуччі»
в Одеському порту

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

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

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 4.09.2009.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 200. Зам. 1323.

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

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ



Теорія та експеримент

ЦИТОКИНОВА ТЕРАПІЯ ГРАНУЛОЦИТАРНИМ КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИМ ФАКТОРОМ І РЕКОМБІНАНТНИМ ЕРИТРОПОЕТИНОМ ЯК АЛЬТЕРНАТИВНА СТРАТЕГІЯ ПРИ НЕКОРОНАРОГЕННІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ В. М. Запорожан, О. Л. Холодкова, Д. М. Пихтєєв, М. М. Перепелюк, А. Л. Щербатюк, О. А. Кулєшова	3
ВПЛИВ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В НА БІОСИНТЕЗ НІКОТИНАМІДНИХ КОФЕРМЕНТІВ У ТКАНИНАХ МИШЕЙ Л. М. Карпов, В. Ю. Анісімов	7
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗАСПОКІЙЛИВОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ БРОМОКРИПТИНУ З НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ ЗА УМОВ КАТАЛЕПСІЇ ТА ТРЕМОРИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ О. В. Макаренко	10
ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ВИДІЛЬНУ Й ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ С. П. Пасевич, І. І. Заморський, І. Л. Куковська	13
ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ (ЛД ₅₀) МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОФЛЕБІТУ В. А. Рибак, В. М. Кузнєцова	15
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ АДЕКВАТНОЇ МОДЕЛІ ГІПОТИРЕОЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА БІЛИХ ЩУРАХ О. Г. Родинський, П. О. Неруш, В. М. Белоконь, Г. С. Короленко	18
ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТОНКОЇ КИШКИ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ ЗА РІЗНИХ УМОВ ПРИЖИТТЄВОГО ВПЛИВУ НА БАТЬКІВ О. В. Сторчило	21
ПРОТИЗАПАЛЬНА Й АНАЛГЕЗУЮЧА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ПОЛІМЕТИЛЕНІМІДАЗОЛІВ О. Є. Ядловський, Т. А. Бухтіарова	27



Одеса
Одеський медуніверситет
2009



ВПЛИВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ В. Й. Кресюн, Л. С. Годлевський, П. Б. Антоненко, В. В. Годован	29
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НЕОПІОЇДНИХ АНАЛГЕТИКІВ І НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА СУДОМНУ ГОТОВНІСТЬ МОЗКУ В. І. Опришко	32



Клінічна практика

ОСОБЛИВОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗИ Л. Н. Єфременкова	37
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ И НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В. Н. Запорожан, И. З. Гладчук, Н. Н. Рожковская, А. Г. Волянская, К. В. Латий	39
ІНФЕКЦІЙНИЙ ЕНДОКАРДИТ: ЩО ЗМІНИЛОСЯ? Л. А. Ковалевська, Ю. В. Мітасов, В. В. Селіванов	44
ВПЛИВ АПІСОЛОВОЇ МАЗІ НА ОСНОВІ ПРОПОЛІСУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ГІНГІВІТАХ Л. С. Кравченко, Н. О. Бас, Г. М. Солоденко, С. О. Бас	49
ПРОФІЛАКТИКА СЕПСИСУ В ПОТЕРПІЛИХ ІЗ МНОЖИННИМИ ДІАФІЗАРНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ КІСТОК КІНЦІВОК С. М. Кривенко, О. І. Бодня	51
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У ЖІНОК ПРИ ВИНОШУВАННІ ПЛОДА З ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ І. В. Руденко	54
ВІДХИЛЕННЯ У ФІЗИЧНОМУ РОЗВИТКУ ДІТЕЙ 3–7 РОКІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ М. М. Стринадко	56
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЛЕЙКОЗ В. Г. Фурман	58
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОКОМПРЕССИОННЫХ СИНДРОМОВ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА МЕТОДОМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ МИКРОДИСКЭКТОМИИ В. В. Аксенов	62



Огляди

БАГАТОПЛІДНА ВАГІТНІСТЬ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ДЕМОГРАФІЧНІ ПРОЦЕСИ С. Р. Галич, В. О. Ситнікова	67
СУЧАСНІ АЛГОРИТМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ У ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ О. І. Мінков	71
СПОРТИВНА ГЕНЕТИКА — ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМОК РОЗВИТКУ СПОРТИВНОЇ МЕДИЦИНИ О. Г. Юшковська, В. К. Стоянов	73



Ювілеї

70-РІЧЧЯ ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАН І АМН УКРАЇНИ ОЛЕКСАНДРА ГРИГОРОВИЧА РЕЗНІКОВА	79
--	----



Реферати

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	81
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	87

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 № 6 від 21.05.2009 р.

© Одеський медичний журнал, 2009





УДК 616.1:615.273.2

В. М. Запорожан, О. Л. Холодкова, Д. М. Пихтєєв,
М. М. Перепелюк, А. Л. Щербатюк, О. А. Кулєшова

ЦИТОКІНОВА ТЕРАПІЯ ГРАНУЛОЦИТАРНИМ КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИМ ФАКТОРОМ І РЕКОМБІНАНТНИМ ЕРИТРОПОЕТИНОМ ЯК АЛЬТЕРНАТИВНА СТРАТЕГІЯ ПРИ НЕКОРОНАРОГЕННІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Серцеві хвороби сучасної цивілізації, тобто есенціальна гіпертензія, атеросклероз і його ускладнення, цукровий діабет тощо, сучасною медициною контролюються вельми успішно [1; 2].

Здобутки у сфері лікування некоронарогенних захворювань міокарда, насамперед кардіоміопатій, не такі значні. Арсенал типових «серцевих» препаратів є недостатнім для лікування хворих із кардіоміопатіями.

Розв'язання цього завдання може стати реальністю вже у найближчій перспективі на ґрунті об'єднання нових наукових досліджень і даних першого клінічного досвіду в розвитку альтернативних терапевтичних стратегій, а саме застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Гр-КСФ) і рекомбінантного еритропоетину (рЕПО).

Вивчення негематологічних ефектів Гр-КСФ почалося з досліджень групи під керівництвом D. Orlic, яка продемонструвала значний ефект цитокіно-

вої мобілізації у мишей з індукованим інфарктом міокарда [3].

Виконано кілька клінічних досліджень у хворих як з інфарктом міокарда [4], так і зі стабільною стенокардією [5] та серцевою недостатністю різного генезу [6], спрямованих на вивчення ефективності та безпеки Гр-КСФ.

Спроби застосування рЕПО в кардіології пояснюються наявністю багатьох «негематологічних» ефектів. Він блокує апоптоз ендотелію, сприяє зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка, оптимізує ремоделювання лівого шлуночка у хворих на інфаркт міокарда та хронічну серцеву недостатність [7–10].

Застосування рЕПО у щурів із доксорубіциніндукованою кардіоміопатією підвищувало скоротливість міокарда, а також зменшувало летальність серед піддослідних тварин [8]. У рЕПО-лікованих щурів утричі, порівняно з нелікованими, підвищився рівень ендотеліальних прогеніторних клітин крові. Було помічено, що максимальний регенеративний ефект рЕПО реалізувався як на рівні скоротли-

вих елементів, так і на рівні строми з судинами. Вираженість регенерації зменшується зі зростанням часу від початку дії міокардотравмуючого фактора до початку використання рЕПО.

Однак слід пам'ятати про певні обмеження, які потребують обережності у дозуванні рЕПО. Це, по-перше, активація ренін-ангіотензинової системи, тобто ініціація чи обтяження артеріальної гіпертензії — найчастіші побічні прояви рЕПО [12]. Рідше виникають тромбози, можливі загострення проліферативної діабетичної ретинопатії, активація онкогенезу за рахунок індукції ангиогенезу [9]. Також доведено, що рЕПО може виступати як фактор автокринної регуляції неопластично налаштованих тканин [10].

Узагальнюючи літературні дані, ми визначили мету нашого дослідження як з'ясування можливості застосування Гр-КСФ (Граноцит) і рЕПО (Рекормон) для відновлення структурно-функціонального стану серця за умов експериментально індукованої кардіоміопатії.



Наше дослідження проводилось у два етапи — спочатку вивчалися ефекти Гр-КСФ, а потім — рЕПО.

Матеріали та методи дослідження першого етапу

На статевозрілих мишах-самцях моделювали адрібластину (АК) двократним введенням розчину адрібластину. Ін'єкції здійснювали внутрішньочеревинно, з інтервалом 7 днів, разова доза адрібластину — 5 мг/кг. На 7-й день після другої ін'єкції адрібластину починали підшкірне введення Гр-КСФ разовою дозою 100 мг/кг протягом 3 днів. Група активного контролю замість Гр-КСФ отримувала дистильовану воду підшкірно. Пасивний контроль отримував дистильовану воду і замість адрібластину, і замість Гр-КСФ. Схема експерименту подана у табл. 1.

Результати дослідження та обговорення першого етапу

Гістологічне дослідження показало ознаки кардіоміопатії у тварин I та II груп: більшість клітин знаходилася у стані зернистої дистрофії, виявлялися ознаки вакуольної дегенерації, великі ділянки лізованої м'язової тканини заміщалися сполучною. При обстеженні у схрещених поляризаторах знайдені субсегментарні та сегментарні контрактурні ушкодження II та III ступенів у всій досліджуваній тканині [11].

При цьому у мишей I групи кількість змінених кардіоміоцитів була на 30–50 % меншою, ніж у II (активний контроль), вираженість контрактурних ушкоджень також була меншою. За допомогою електрокардіографії з реєстрацією потенціалів від кінцівок виявлено прояви внутрішньошлуночкової блокади та порушення процесів реполяризації в усіх мишей на фоні збільшення частоти серцевих скорочень у контрольній групі. У дослідній групі (тобто після введення Гр-КСФ) спостерігалася виражена позитивна динаміка процесів реполяризації та вірогідно зменшувалася частота серцевих скорочень порівняно з групою активного контролю [11–12].

Ми також досліджували часозалежний ефект Гр-КСФ на тій же моделі АК. Мишам I групи підшкірно вводили Гр-КСФ дозою 100 мкг/кг паралельно з внутрішньочеревинним введенням адрібластину, мишам II групи — через 7 днів після ін'єкції адрібластину. Морфологічні зміни оцінювали імуногістохімічно (Actin, Collagen II, Troponin T) і шляхом поляризаційної мікроскопії; виконувалася морфометрія. Протективна дія Гр-КСФ на регенераторно-пластичні процеси в міокарді була найбільш вираженою у I групі (раннє введення Гр-КСФ).

Дія Гр-КСФ реалізується, скоріше за все, через модифікацію «цитокінового коктейлю» з інгібуванням прозапальних суб-

станцій. Що раніше після ушкодження міокарда застосовано Гр-КСФ, то менший об'єм міокарда зазнає необоротних змін.

Таким чином, можна вважати, що Гр-КСФ позитивно впливає на серцевий м'яз за умов розвитку кардіоміопатії. Проте можливість його широкого застосування потребує вивчення впливу на гомеостаз і морфофункціональний стан внутрішніх органів, обрання оптимальної дози та кратності введення препарату.

Другим етапом нашого дослідження було вивчення регенеративно-протективних ефектів рЕПО щодо некоронарогенної кардіоміопатії.

Матеріали та методи дослідження другого етапу

У 58 статевозрілих самців мишей лінії ICR масою 28–32 г, які знаходились у стандартних умовах віварію, індукували АК (див. матеріали та методи першого етапу). Усі тварини були розподілені на 6 груп: 4 експериментальні та 2 контрольні. Схема експерименту подана в табл. 2.

Виведення тварин з експерименту проводилося під легкою ефірною анестезією шляхом дислокації шийних хребців. Виділені серця фіксували в 10%-му нейтральному розчині формаліну. Через добу вирізували блоки тканини завтовшки 0,5 см, проводили через спирти зростаючої концентрації, за-

Таблиця 1

Експеримент з дослідження ефектів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора у мишей з адрібластиною кардіоміопатією

День експерименту	Група		
	I — дослідна, n=12	II — активний контроль, n=12	III — пасивний контроль, n=10
1-й	Адрібластин, 5 мг/кг, в/о	Адрібластин, 5 мг/кг, в/о	Дист. вода, 0,5 мл, в/о
7-й	Адрібластин, 5 мг/кг, в/о	Адрібластин, 5 мг/кг, в/о	Дист. вода, 0,5 мл, в/о
14-й	Гр-КСФ, 100 мкг/кг, п/ш	Дист. вода, 0,15 мл, п/ш	Дист. вода, 0,15 мл, п/ш
15-й	Гр-КСФ, 100 мкг/кг, п/ш	Дист. вода, 0,15 мл, п/ш	Дист. вода, 0,15 мл, п/ш
16-й	Гр-КСФ, 100 мкг/кг, п/ш	Дист. вода, 0,15 мл, п/ш	Дист. вода, 0,15 мл, п/ш
24-й	Забій	Забій	Забій

Примітка. У табл. 1–2: дист. вода — дистильована вода; в/о — внутрішньочеревинно; п/ш — підшкірно.



**Схема експерименту з дослідження ефектів
рекомбінантного еритропоєтину
у мишей з адрибластиною кардіоміопатією**

День експерименту	Група					
	I, n=10	II, n=10	III, n=10	IV, n=10	контроль I–II, n=8	контроль III–IV, n=8
1-й	Адрибластин, 5 мг/кг, в/о	Адрибластин, 5 мг/кг, в/о	рЕПО, п/ш, 50 МО/тварину	рЕПО, п/ш, 25 МО/тварину	Дист. вода, 0,5 мл, в/о	Дист. вода, 0,15 мл, п/ш
3-й			рЕПО, п/ш, 50 МО/тварину	рЕПО, п/ш, 25 МО/тварину		Дист. вода, 0,15 мл, п/ш
7-й	Адрибластин, 5 мг/кг, в/о	Адрибластин, 5 мг/кг, в/о	Адрибластин, 5 мг/кг, в/о	Адрибластин, 5 мг/кг, в/о	Дист. вода, 0,5 мл, в/о	Дист. вода, 0,5 мл, в/о
10-й	рЕПО, п/ш, 50 МО/тварину	рЕПО, п/ш, 25 МО/тварину			Дист. вода, 0,15 мл, п/ш	
12-й	рЕПО, п/ш, 50 МО/тварину	рЕПО, п/ш, 25 МО/тварину			Дист. вода, 0,15 мл, п/ш	
14-й			Адрибластин, 5 мг/кг, в/о	Адрибластин, 5 мг/кг, в/о		Дист. вода, 0,5 мл, в/о
20-й	Забій	Забій	Забій	Забій	Забій	Забій

ливали у парафін за загально-прийнятою методикою. З отриманих парафінових блоків виготовляли мікротомні зрізи завтовшки 3–5 мкм, забарвлювали гематоксиліном і еозинном, за Ван-Гізеном, проводили PAS-реакцію, виявляли ретикулінові волокна метенаміном срібла. Отримані препарати досліджували за допомогою звичайної та поляризаційної мікроскопії з використанням світлового мікроскопа “Leica DMLS”. Методами світлової мікроскопії в серці оцінювали стан кардіоміоцитів і сполучної тканини. Контрактурні ушкодження кардіоміоцитів оцінювали методами поляризаційної мікроскопії.

Результати дослідження та обговорення другого етапу

При морфологічному дослідженні міокарда тварин, яким вводили рЕПО і в яких була заздалегідь сформована АК (I і II групи, див. табл. 2), було виявлено таке: не спостерігалось набрякості стромального компонента міокарда, кількість колагену була значно меншою, ніж у групі тварин, яким

рЕПО не вводили; відмінності між субендокардіальними та субепікардіальними ділянками значно згладжені. При введенні рЕПО в міокарді починають переважати десмолітичні процеси в стромі при зростаючій ролі внутрішньоклітинної регенерації міокарда, яка призводить до редукції фіброзної тканини.

Можна припустити, що в даному випадку наявне посилення активності системи колагенолітичних ферментів із репаруючих кардіоміоцитів, яка була активована введенням рЕПО. При цьому помічено, що десмолітична реакція стромі відбувається без помітного розмноження стромальних клітинних елементів.

Таким чином, рЕПО дозою 50–100 МО/кг у мишей зі сформованою АК приводить до посилення стромально-паренхіматозної взаємодії в міокарді, нормалізації метаболічних особливостей кардіоміоцитів, вираженої внутрішньоклітинної репарації кардіоміоцитів.

У результаті морфологічного дослідження міокарда III–IV груп тварин (розподіл на групи — див. табл. 2) було виявлено, що набрякості стромаль-

ного компонента виражена досить різко, проте характеризується значною вогницевістю даного процесу. Основними морфологічними видами ураження кардіоміоцитів є білкова (зерниста) дистрофія, що призводить до зернисто-глибчастого розпаду м'язових сегментів. Водночас досить часто спостерігається розбухання м'язових сегментів, втрата ними своєї фібрилярності. Контрактурні ушкодження кардіоміоцитів характерні для всіх шарів стінки, проте частіше виявляються в середньому шарі міокарда. Крім того, спостерігається порушення ламінарності розподілу волокон міокарда, особливо у середньому шарі. Виявлена наявність дрібних скупчень клітин гістіоцитарно-макрофагальної природи, що формують окремі вузлики. Усі зміни в міокарді мають дифузний характер розподілу по шарах стінки міокарда, безумовно, з більшою інтактністю середнього шару.

Особливістю даних груп тварин була наявність кровоносних капілярів, заповнених еритроцитами, що часто знаходилися в стані «сладж-феномена». У цілому, морфологічна карти-



на характеризується як порушення мікроциркуляції кровоносного руслу.

Загалом, превентивне застосування рЕПО дозою 50–100 МО/кг (тобто перед введенням адрибластину) індукує мозаїчний характер патологічних змін у кардіоміоцитах, що відображається в їх структурно-метаболичній гетерогенності. Одночасно спостерігається кілька типів ушкоджень. Один із них пов'язаний з контрактуєю міофібрил, інший — із лізисом міофібрилярного апарату і порушенням у системі мікроциркуляції крові в міокарді.

У тварин контрольних груп (див. табл. 2) зміни у міокарді не виявлялися.

Висновки

Таким чином, результати наших досліджень дозволяють зробити такі загальні висновки:

1) трикратне застосування Гр-КСФ сумарною дозою 300 мкг/кг на фоні сформованої АК індукує регенеративно-пластичні процеси в міокарді; використання Гр-КСФ одночасно з адрибластином сприяє більш ранній і вираженій регенерації міокарда;

2) двократне застосування рЕПО сумарною дозою 50–100 МО/кг у мишей зі сформованою АК приводить до посилення стромально-паренхіматозної взаємодії в міокарді, нормалізації метаболізму кардіоміоцитів, їх активної внутрішньоклітинної репарації; превентивне застосування рЕПО тими же дозами погіршує стан міокарда, насамперед, за рахунок утворення контрактур міофібрил і лізису міофібрилярного апарату, а також унаслідок порушень у системі мікроциркуляції в міокарді;

3) отримані дані дозволяють вважати корекцію цитокинами, що вивчалися, можливою альтернативою існуючим методам лікування некоронарогенної кардіоміопатії.

Перспектива подальших досліджень. Експерименталь-

но перевірити ефекти досліджуваних цитокинів за умов:

1) розширення діапазону доз Гр-КСФ як у бік зменшення (сумарна доза — 100 мкг/кг), так і збільшення (сумарна доза — 600 мкг/кг) у мишей із АК;

2) збільшення кратності й тривалості введення рЕПО мишам із АК без зміни сумарної дози (100 МО/кг).

Крім того, доцільним є експериментальне обґрунтування можливості застосування при АК рекомбінантного інтерлейкіну-2 й індукторів інтерферону.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Okrainec K.* Coronary artery disease in the developing world / K. Okrainec, D. K. Banerjee, M. J. Eisenberg // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 148, N 1. — P. 7-15.

2. *2007 guidelines for the management of Arterial Hypertension ESC/ESH* // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.

3. *Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival* / D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti [et al.] // *PNAS.* — 2001. — Vol. 98. — P. 10344-10349.

4. *Kang H.-J.* Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem cells mobilized with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomized clinical trial / H.-J. Kang, H.-S. Kim, S.-Y. Hang // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 751-756.

5. *Hill J. M.* Efficacy and Risk of Granulocyte Colony Stimulating Factor Administration in Patients with Severe Coronary Artery Disease / J. M. Hill, J. D. Paul, T. M. Powell // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108 (Suppl. IV). — P. 478.

6. *Мобилизация стволовых клеток костного мозга в лечении больных с сердечной недостаточностью. Протокол и первые результаты исследования РОТ ФРОНТ (РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ в лечении БОЛЬНЫХ с хронической сердечной недостаточностью)* / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев, В. Г. Савченко // *Кардиология.* — 2003. — Т. 43, № 3. — P. 7-12.

7. *The cardiovascular effects of erythropoietin* / K. J. Smith, A. J. Bleyer, W. C. Little, D. C. Sane // *Cardiovasc Res.* — 2003. — Vol. 59, N 3. — P. 538-548.

8. *Hamed S.* Erythropoietin improves myocardial performance in doxorubicin-induced cardiomyopathy / S. Hamed, I. Barshack, G. Luboshits // *European Heart Journal.* — 2006. — Vol. 27, N 15. — P. 1876-1883.

9. *Hardee M. E.* Erythropoietin Blockade Inhibits the Induction of Tumor Angiogenesis and Progression / M. E. Hardee, Y. Cao, P. Fu // *PLoS ONE.* — 2007. — Vol. 2, N 6. — P. 549.

10. *Kumar M. Suresh.* Functional Erythropoietin Autocrine Loop in Melanoma / Kumar M. Suresh, Geza Acs, Dong Fang // *Am. J. Pathol.* — 2005. — Vol. 166, N 3. — P. 823-830.

11. *Granulocyte-colony stimulating factor usage in regeneration of dystrophic myocardium* / V. Zaporozhan, N. Perepelyuk, E. Kholodkova, D. Pykhtyeyev // *The International Journal of Artificial Organs.* — 2005. — Vol. 28, N 4. — P. 354.

12. *Experimental substantiation of the use of cellular technologies in the regeneration of myocardium* / V. N. Zaporozhan, E. L. Kholodkova, N. N. Perepelyuk, D. M. Pykhtyeyev // *The International Journal of Artificial Organs.* — 2005. — Vol. 28, N 9. — P. 935.



ВПЛИВ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В НА БІОСИНТЕЗ НІКОТИНАМІДНИХ КОФЕРМЕНТІВ У ТКАНИНАХ МИШЕЙ

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

²Одеський державний медичний університет

Вступ

Загальновідомим є факт, що вітаміни в організмі взаємодіють один з одним [1; 2]. Причому це досить чітко простежується на різних рівнях — як на дії кожного з них (депонування, протеїдизація, біосинтез коферментних форм, обмін, виведення з організму), так і при виконанні ними специфічних функцій [2–5].

Важливо відмітити, що характер цієї взаємодії може бути різним залежно від величини введених в організм доз, їх співвідношення, способу введення, а також стану організму [3; 6–9]. Це може бути синергізм, конкуренція і навіть антагонізм. Проте і досі конкретні механізми цієї взаємодії у більшості випадків залишаються нез'ясованими. Крім того, ми вважаємо, що таких механізмів досить багато, діють вони всі одночасно, але внесок того чи іншого або кількох у конкретних ситуаціях може стати найбільшим, чи навіть вирішальним. А інші механізми відходять на задній план і помічаються меншою мірою.

У зв'язку з цим **метою** даної роботи стало дослідження впливу різних доз вітаміну В1 та його комбінацій з іншими вітамінами групи В на біосинтез нікотинамідних коферментів у деяких тканинах мишей.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на статевозрілих мишах лінії F₁ (СВА х Black) масою 18–20 г. Вітаміни

та їх суміші вводили тваринам внутрішньом'язово об'ємом 0,2 мл водного розчину.

Дане дослідження складалось із двох частин. У першій мишам вводили нікотинамід (НА) разом із вітаміном В1. При цьому було використано два варіанти. У першому НА вводили дозою 20 мг/кг маси тварин разом із різними дозами (від 1 до 24 мг/кг) тіаміну (В1). У другому варіанті доза НА була більшою — 80 мг/кг, більшими були і дози тіаміну — від 8 до 96 мг/кг. Через 3 год мишей брали у дослід і в їх печінці вимірювали концентрації окиснених форм нікотинамідних коферментів — суму НАД + НАДФ, а також відновлених — суму НАДН + НАДФН.

У другій частині досліджень тваринам вводили як сам НА, так і його комбінацію з іншими вітамінами групи В у вигляді 3-, 4-, 5- і 6-компонентних комплексів. Причому у ролі контролю були інтактні тварини з внутрішньом'язовими ін'єкціями розчинів СаСl₂, пантотенової кислоти (ПК) і 4-фосфопантотенату (ФПК). Такий вибір пояснюється тим, що препарати ПК і ФПК — це кальцієві солі. Було також цікаво порівняти ПК і ФПК, оскільки останній є попередником, більш близьким до коферменту ацилювання (CoA), а за деякими даними, — і транспортною формою вітаміну В3 (ПК), яка перерозподіляється з печінки в інші органи і тканини. Вітаміни в усіх варіантах вводили у таких дозах: В1 — 6 мг/кг, рибофлавінмононуклеотид (ФМН)

— 2 мг/кг, НА — 20 мг/кг, ПК — 25 мг/кг, піридоксин (В6) — 5 мг/кг, ліпоєва кислота (ЛК) — 2 мг/кг маси тварин. Доза ФПК була еквімолярною до ПК (тобто 34,25 мг/кг). Доза СаСl₂ дорівнювала половині еквімолярної (тобто 7,03 мг/кг), оскільки ПК одновалентна, а кальцій — двовалентний. Причому внутрішньом'язове введення 0,07%-го розчину СаСl₂ такою дозою не спричинювало будь-яких побічних ефектів. Дози препаратів та їх співвідношення були рекомендовані нами раніше [2]. Мишей брали у дослід через 0,5; 3 та 24 год після ін'єкцій. У їх печінці та крові вимірювали вміст окиснених форм нікотинамідних коферментів — суму НАД + НАДФ, а також відновлених — суму НАДН + НАДФН.

Для визначення окиснених і відновлених форм нікотинамідних коферментів використовували метод, розроблений Каденцовою [10]. Принцип його полягає у вимірюванні флуоресценції нікотинамідних коферментів, що виникає після додавання ацетону до кислотних і лужних екстрактів із тканин.

Результати оцінювали за загальноприйнятим t-критерієм Стьюдента [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати, наведені у табл. 1, свідчать, що тіамін і при індивідуальному введенні тваринам стимулює утворення нікотинамідних коферментів, особливо відновлених, з ендогенних ресурсів вітаміну РР. Причому ефект цей помітно зрос-



**Вміст різних форм нікотинамідних коферментів (мкг/г тканини)
у печінці мишей через 3 год після ін'єкції їм по 20 і 80 мкг/кг нікотинамідну
у поєднанні з різними дозами вітаміну В₁, n=8**

Контроль (фізіол. р-н)	В ₁ (2 мг/кг)	НА (20 мг/кг) + В ₁ (мг/кг)							В ₁ (8 мг/кг)	НА (80 мг/кг) + В ₁ (мг/кг)					
		0	1	2	4	8	16	24		0	8	16	24	48	96
Окиснені форми (НАД + НАДФ)															
370±33	383±17	465± ±23	500± ±37*	520± ±26*	480± ±21	397± ±27	397± ±23	390± ±19	420±26	547± ±39*	577± ±31*	663± ±36*	604± ±32*	555± ±26*	541± ±31*
Відновлені форми (НАДН + НАДФН)															
401±31	417±22	487± ±31	507± ±33	519± ±29	467± ±19	417± ±29	396± ±22	421± ±20	487±31	566± ±29*	619± ±37*	697± ±40*	630± ±27*	582± ±24*	560± ±30*
Сума коферментних форм															
771±64	800±39	952± ±54	1007± ±20	1039± ±59	947± ±40	864± ±56	793± ±45	811± 39	907±57	1113± ±68	1196± ±68	1360± ±76	1234± ±59	1137± ±50	1101± ±61

Примітка. * — різниця з контролем вірогідна (P<0,05).

тає при підвищенні дози В₁ від 2 до 8 мг/кг. Вітамін В₁ ще більше підсилює також і здатність НА підвищувати рівень коферментних форм нікотинамідної кислоти у разі сумісного введення цих вітамінів. Проте результат був максимальним при певних співвідношеннях між НА і В₁, а саме 10 : 2 при дозі НА 20 мг/кг і 10 : 4 — при більш високій дозі у 80 мг/кг. При подальшому зростанні дози В₁ ефект значно слабшав або навіть міняв знак, тобто інтенсивність утворення коферментних

форм вітаміну РР ставала меншою, ніж навіть зовсім без В₁ (див. табл. 1 — доза В₁ дорівнювала нулю).

Таким чином, перша серія дослідів (НА + різні дози тіаміну) показала, що пошук оптимальних співвідношень між вітамінами становить досить непросте завдання. Продовження таких досліджень щодо інших вітамінів та їх комбінацій було виконано нами вже у динаміці. Між вітамінними препаратами НА і В₁ було встановлено середнє співвідношення з

наведених, за даними табл. 1, тобто 20 і 6 мг/кг (або 10 : 3).

Як бачимо із даних табл. 2 і 3, ін'єкції СаСl₂ незначно та невірогідно підвищували вміст обох форм нікотинамідних коферментів і у крові, і в печінці. У крові тварин не спричинював помітних змін обох показників і ПК, лише через 3 год вірогідно (на 18,5 %) збільшувався, порівняно з контролем, вміст окиснених коферментів. Така ж дія спостерігалась і для ФПК, але вона була помітно сильнішою, особливо через 3 год (окиснені

Таблиця 2

**Вміст різних форм нікотинамідних коферментів (мкг/г тканини)
у печінці мишей за різний час після ін'єкції їм вітамінних
і полівітамінних препаратів, n=7**

Час, год	Контроль I (інтактні)	Контроль II (СаСl ₂)	ПК	ФПК	НА	В ₁ + ФМН + НА	В ₁ + ФМН + НА + В ₆	ПК + В ₁ + ФМН + НА + ЛК	ПК + В ₁ + ФМН + НА + В ₆ + ЛК
Окиснені форми (НАД + НАДФ)									
0,5	374±15	380±16	390±29	415±34	426±21	396±14	420±21	438±26	429±33*
3	376±17	394±11	383±31	437±31	466±27*	482±29*	503±33*	518±37*	532±33*
24	377±18	377±17	380±23	385±21	414±20	439±26	430±27	451±39	467±30
Відновлені форми (НАДН + НАДФН)									
0,5	405±17	421±26	420±31	482±33	495±27*	504±31*	537±31*	602±47*	603±31*
3	407±23	431±39	390±30	501±27*	497±39	555±35*	596±24*	679±44*	691±47*
24	404±29	408±22	400±29	417±28	420±31	462±27	450±29	473±33	510±45
Сума коферментних форм									
0,5	779±46	801±55	810±44	897±34	921±69	900±42	857±36	1040±49*	1032±39*
3	783±54	825±66	773±30	918±41	963±47*	1037±70*	1099±42*	1197±54*	1223±54*
24	781±30	785±49	780±22	802±29	834±48	901±55	820±39	924±32*	977±40*

Примітка. У табл. 2 і 3: * — різниця з контролем вірогідна (P<0,05).



**Вміст різних форм нікотинамідних коферментів (мкг/г тканини)
у крові мишей за різний час після ін'єкції їм вітамінних
і полівітамінних препаратів, n=7**

Час, год	Контроль I (інтактні)	Контроль II (CaCl ₂)	ПК	ФПК	НА	В1 + ФМН + НА	В1 + ФМН + НА + В6	ПК + В1 + ФМН + НА + ЛК	ПК + В1 + ФМН + НА + В6 + ЛК
Окиснені форми (НАД + НАДФ)									
0,5	52,9±2,5	55,2±3,1	47,7±2,3	57,2±2,8	61,2±2,5	70,9±4,4*	73,0±2,9*	75,2±5,5*	79,5±6,6*
3	51,7±3,3	58,2±4,3	61,3±3,7*	67,9±3,1*	72,9±5,3*	75,7±4,2*	78,1±3,3*	86,5±7,1*	91,4±6,3*
24	52,2±5,1	52,1±2,7	54,4±2,7	55,7±3,3	58,4±3,9	79,5±3,7*	68,1±2,5*	72,0±4,9*	77,2±4,7*
Відновлені форми (НАДН + НАДФН)									
0,5	32,3±0,9	34,2±3,8	31,1±1,1	38,2±2,2	40,3±2,6	41,7±2,6	40,6±1,6	47,6±2,1	49,4±2,3
3	32,4±1,7	37,2±1,6	34,4±2,1	42,9±3,1	43,4±2,1*	45,9±2,9	48,3±1,9	55,9±2,3	58,2±2,2
24	31,7±1,6	34,5±1,9	29,3±0,9	35,7±2,0	37,0±1,4	40,0±2,3	41,1±1,8	46,7±2,0	48,0±2,5
Сума коферментних форм									
0,5	85,2±3,7	89,4±4,0	88,8±3,7	95,4±4,4	101,4±4,8*	112,6±5,4*	116,6±5,4*	122,8±5,9*	128,9±6,9*
3	84,1±3,6	95,4±4,1	95,7±4,1	110,8±5,1*	116,3±5,6*	121,6±6,0*	126,4±5,2*	142,4±6,4*	149,6±6,7*
24	83,9±3,2	86,6±3,9	83,7±3,8	91,4±4,5	95,4±5,0	110,5±5,2*	109,2±4,3*	108,7±6,0*	115,2±5,8*

форми зросли на 31,3 %, а відновлені — на 32,4 %). Зрозуміло, що дія ПК і ФПК при їх індивідуальному введенні на рівень нікотинамідних коферментів базується на тому, що вони взаємодіють із вітаміном РР, який вже є в організмі, тобто мобілізують його ендogenousні ресурси.

Ін'єкції тваринам НА спричинювали суттєве (особливо через 3 і 24 год) підвищення рівня окиснених і дещо менше — відновлених форм нікотинамідних коферментів як у крові, так і в печінці. При цьому ефект був найбільшим через 3 год. Ще сильніша дія притаманна полівітамінним комплексам, причому ефект поступово зростав у міру збільшення кількості вітамінів у них: у печінці збільшення сягало через 3 год 40 % для окиснених і 50 % — для відновлених форм. У крові закономірності були приблизно такими ж. Але необхідно зазначити: ступінь цього приросту показників при збільшенні кількості компонентів зменшувався, так що різниця дії між п'яти- і шестикомпонентними комплексами вже зникла або ставала невірогідною. Але все ж характерною особливістю дії поліві-

тамінних комплексів була більша тривалість ефекту.

Зазначимо також, що у печінці (див. табл. 3), на відміну від крові, дещо більш високим був вміст відновлених форм коферментів, а саме він більшою мірою зростав після введення НА і полівітамінних препаратів. При цьому ступінь дії усіх препаратів, що вивчалися, і їх комплексів був не набагато вищим у цьому органі, ніж у крові.

У цілому, за даними наших досліджень, можна зазначити, що при поєднанні вітаміну РР (у нас нікотинамід) з іншими вітамінами даної групи можна підвищити його здатність збільшувати приріст вмісту коферментних форм (особливо окиснених у крові та відновлених у печінці) майже вдвічі. При цьому використані дози 6-компонентного препарату вже близькі до межі цих можливостей.

Таким чином, взаємодія між вітамінами — дуже цікава, хоча і складна для досліджень проблема. Раніше, на прикладі комбінації різних доз вітамінів В1 і ліпоєвої кислоти, було показано існування оптимальних співвідношень між ними для всмоктування кожного з них у шлунково-кишковому тракті собак

[12]. Було вказано також і на один із можливих механізмів такої взаємодії (вплив на активність Na⁺, K⁺-АТФази слизових оболонок тонкого кишечника) [13]. Можна зробити припущення, що в організмі існує кілька рівнів контролю (всмоктування, проникнення через біомембрану, транспорт, депонування, біосинтез коферментних форм, взаємодія з апоферментами, метаболізм, виведення з організму і т. ін.), які покликані встановлювати і підтримувати оптимальне співвідношення між вмістом коферментів при різній забезпеченості вітамінами. Це здається досить імовірним, оскільки мова йде про речовини досить значної біологічної активності та значення.

Висновки

1. Вітаміни В1 і В3 (ПК) у використаних дозах здатні підвищувати вміст нікотинамідних коферментів в органах тварин.

2. Між вітаміном В1 і нікотинамідом існує оптимальне співвідношення щодо біосинтезу нікотинамідних коферментів в органах мишей, яке мало залежить від дози НА.

3. Сполучення НА з іншими вітамінами групи В (В1, ФМН, В3,



В6, ЛК) дозволяє значно підвищувати здатність НА перетворюватись у відповідні коферменти.

4. Ефективність вітамінних комплексів зростає у міру збільшення кількості компонентів у них, але у 5–6-компонентних уже досягає межі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Терруан Т. Взаимодействие витаминов / Т. Терруан. — М. : Мир, 1969. — 245 с.

2. Карпов Л. М. Реалізація специфічної активності функціонально зв'язаних вітамінів групи В, їх похідних і комплексів за різних станів організму : дис. ... д-ра біол. наук : 14.00.25 / Карпов Леонід Михайлович. — Одеса, 1994. — 505 с.

3. Островский Ю. М. Общие подходы к изучению межвитаминных взаимоотношений / Ю. М. Островский // Межвитаминные взаимоотношения : материалы 3-го Гродненского симпозиума, 1975 г. : тезисы докл. — Гродно, 1975. — С. 121-122.

4. Дія вітамінного комплексу на показники енергетики в тканинах щурів різного віку / Н. В. Полтавцева, Т. В. Васильєва, Л. М. Карпов [та ін.] // Віс-

ник Одеського державного університету ім. І. І. Мечникова. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 30-34.

5. Анісімов В. Ю. Вміст загальних макроергічних фосфатів у тканинах щурів після введення вітамінної суміші та антибіотиків / В. Ю. Анісімов // Там же. — 2004. — Т. 9, № 5. — С. 7-10.

6. Розанов А. Я. Биохимическое обоснование комплексного применения витаминов, коферментных дегидрогеназ α -кетокислот / А. Я. Розанов, Л. М. Карпов // Метаболические эффекты недостаточности функционально связанных В-витаминов ; под ред. Ю. М. Островского. — Минск, 1987. — Гл. 5. — С. 248-255.

7. Оптимальные соотношения некоторых витаминов группы В при их введении в организм животных / Л. М. Карпов, Л. Г. Савлущинская, В. Г. Савчук [и др.] // Клиническая витаминология : Всесоюз. конф., 18–20 июля 1991 г. : тезисы докл. — М., 1991. — С. 286-287.

8. Влияние витаминно-антиоксидантных комплексов на содержание некоторых витаминов в различных органах крыс, подвергшихся рентгеновскому облучению / А. К. Будняк, А. В. Сорокин, Л. М. Карпов [и др.] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 1999. — № 4. — С. 36-38.

9. К 20-летию Чернобыльской аварии. Изучение витаминного статуса и обеспеченности микро- и макроэлементами отдельных групп людей в различные периоды времени после аварии на ЧАЭС / В. Б. Спиричев, Г. В. Донченко, Н. В. Блажевич [и др.] // Український біохімічний журнал. — 2006. — Т. 78, № 2. — С. 5-26.

10. Определение N_1 -метилникотинамида и никотиновых коферментов в биологических средах флуоресцентным методом / О. А. Коденцова, А. А. Вражинская, Т. Г. Сокольников [и др.] // Вопросы питания. — 1992. — Т. 51, № 2. — С. 62-67.

11. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика / Гланц Стентон ; пер. с англ. Ю. Данилова. — М. : Практика, 1999. — 459 с.

12. Карпов Л. М. Взаимодействие липоевой кислоты и тиамин при всасывании в тонком кишечнике собак / Л. М. Карпов, А. Я. Розанов, Р. О. Файтельберг // Физиологический журнал. — 1985. — Т. 31, № 6. — С. 750-753.

13. Карпов Л. М. Роль Na^+ , K^+ -АТФазы во взаимоотношениях тиамин и липоевой кислоты при всасывании, происходящем в желудочно-кишечном тракте / Л. М. Карпов // Там же. — 1989. — Т. 35, № 2. — С. 51-57.

УДК 616.8-009.15/.009.3:615.015.2

О. В. Макаренко

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗАСПОКІЙЛИВОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ БРОМОКРИПТИНУ З НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ ЗА УМОВ КАТАЛЕПСІЇ ТА ТРЕМОРУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дніпропетровська державна медична академія

Сьогодні до найпоширеніших хвороб в Україні належать неврологічні захворювання, розповсюдженість яких в останні роки, на жаль, значно зростає. Хвороба Паркінсона (ХП) і синдром паркінсонізму є чи не найпоширенішою формою рухової патології людини, що уражає більше 1 % популяції людей віком від 60 років [1]. Нами проаналізовані основні напрямки фармакотерапії ХП залежно від клінічних форм, а саме —

акінетико-ригідної, змішаної та паркінсонічного тремору [2]. На основі проведеного аналізу встановлено, що на початкових стадіях ХП провідна роль як засобам монотерапії належить агоністам дофамінових рецепторів (наприклад бромокриптину), яким притаманна здатність стимулювати дофамінові рецептори у головному мозку, виявляючи при цьому вибірково дію на їхні різні підтипи. Фармакологічний ефект цих засобів

реалізується «в обхід» дегенерованих нігостріальних нейронів і не пов'язаний з перетворенням леводопи на дофамін [3].

Відомо, що клінічна картина ХП складається, в основному, з рухових, вегетативних сенсорних і психічних розладів. На наш погляд, у лікаря-невролога труднощі можуть виникнути при яскраво виражених сенсорних порушеннях (больовому синдромі) на фоні різних клі-



нічних форм у хворого на паркінсонізм, тому вибір знеболювального засобу — безпечного й ефективного — є, на наш погляд, досить актуальним завданням [4].

Таким чином, **метою** дослідження було встановлення антиноцицептивної активності сумісного використання бромокриптину й анагетиків при порушенні нейросинаптичної передачі за типом каталепсії та тремору, що відповідає деяким клінічним формам паркінсонізму (акінетико-ригідній і тремору).

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 72 білих безпородних щурах-самцях масою 200–220 г і 72 білих мишах масою 21–23 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДДМА [5]. Методом випадкової вибірки тварини були поділені на 9 груп (n = 8): група контролю (0,9%-й розчин NaCl) (гр. I) і 8 дослідних. Нами досліджені зміни больової перцепції за умов каталепсії (пригнічення дофамінергічної передачі, що відповідає стану гіпокінезії та ригідності) та тремору (активація ацетилхолінергічної передачі, що відповідає паркінсонічному тремору) за умов отримання бромокриптину (Б) — 5 мг/кг (гр. II) та сумісного застосування Б із нестероїдними протизапальними засобами: Б + диклофенак натрію (10 мг/кг) (гр. III); Б + німесулід (40,0 мг/кг) (гр. IV); Б + мелоксикам (10 мг/кг) (гр. V); Б + целекоксиб (50 мг/кг) (гр. VI); Б + парекоксиб (0,8 мг/кг) (гр. VII); Б + парацетамол (150 мг/кг) (гр. VIII) і Б + кеторолак (5 мг/кг) (гр. IX).

Оцінку антиноцицептивної активності засобів за умов каталепсії проводили за методом електрошкірного подразнення, суть якого полягає в електричному подразненні кореня хвоста щура. Вплив досліджуваних комбінацій на центральний компонент болю за умов тремору вивчали на моделі термічного («гаряча пластина») подразнення кінцівок мишей: як подраз-

ник використовували укріплену в ультратермостаті металеву пластину з $t = 54,6\text{ }^{\circ}\text{C}$. При цьому реєстрували час відповідної реакції в секундах (облизування лапок, сплигування, писк) [6].

Оцінювали антикаталептичну дію за шкалою Morgurgo, анти-треморну дію досліджуваних комбінацій — за бальною шкалою. Каталепсію у щурів спричинювали введенням трифтазину дозою 2 мг/кг, тремор у мишей — підшкірним ін'єктуванням ареколіну дозою 25 мг/кг [7]. Усі отримані результати обробляли загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Показники больового порога у щурів у вихідному стані коливалися в межах від $(1,73 \pm 0,15)$ В (гр. II) до $(2,38 \pm 0,22)$ В (гр. III). На фоні введення більшої доз дослідних комбінацій розвиток знеболювальної дії спостерігався на 90-й хвилині: однак при використанні Б + парекоксиб анагетичний потенціал

становив 169,23 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану вже на 30-й хвилині до сліду (рис. 1).

Встановлено, що максимум заспокійливої дії композицій Б + мелоксикам, Б + парацетамол і Б + кеторолак реєструвався на 90-й хвилині, що відповідало збільшенню порога перцепції у 2,14 разу ($P < 0,05$) для гр. V і гр. VIII та у 2,55 разу ($P < 0,05$) для гр. IX порівняно з показниками групи контролю.

Також показано, що на фоні отримання Б + німесулід спостерігався більш тривалий знеболювальний ефект: так, на 90–120-й хвилині ноцицептивну відповідь фіксували в межах 105,94–92,43 % ($P < 0,05$) відповідно порівняно з показниками вихідного стану.

Заслужують уваги зміни щодо проявів ригідності та стану каталепсії під впливом досліджуваних комбінацій (таблиця). Так, на фоні отримання Б і Б сумісно з диклофенаком, мелоксикамом, целекоксибом, парекоксибом прояви каталепсії через 30 хв не реєструвалися взагалі, а через 120 хв спостерігались у 62,5–75 % тварин цих

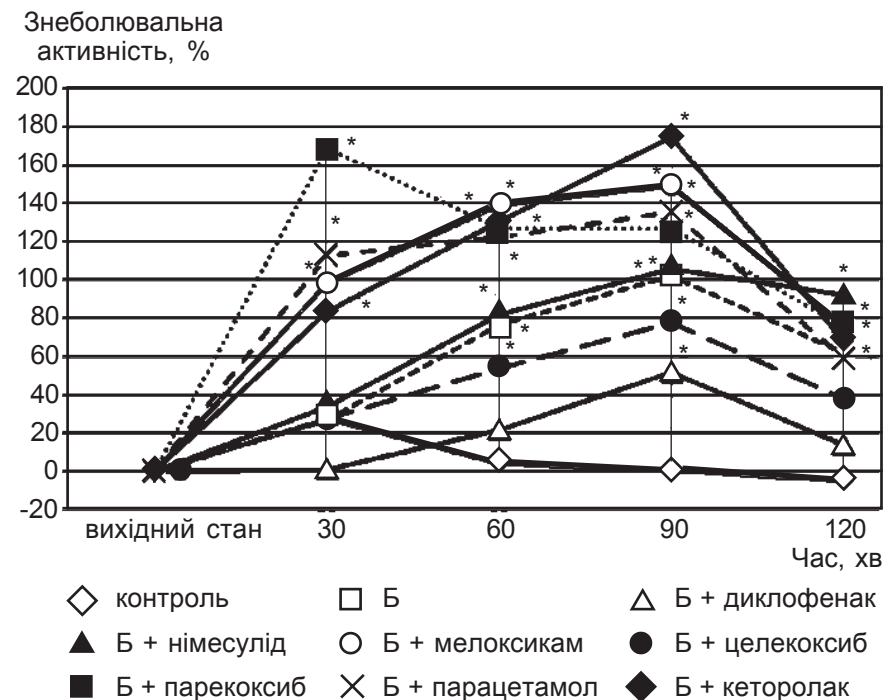


Рис. 1. Динаміка знеболювального потенціалу на фоні отримання бромокриптину й анагетиків за умов пригнічення дофамінергічної передачі. На рис. 1–3: * — $P < 0,05$ порівняно з показниками вихідного стану



Таблиця

Показники каталептогенного стану під впливом дослідних комбінацій

Дослідні комбінації	Час, хв			
	30	60	90	120
Контроль, % тварин з каталепсією бали	50 3,0	100 3,25	100 5,25	100 5,5
Б, % тварин з каталепсією бали	— —	50 1,5	62,5 1,4	62,5 2,2
Б + диклофенак, % тварин з каталепсією бали	50 2,25	50 2,75	62,5 1,8	75 1,33
Б + німесулід, % тварин з каталепсією бали	87,5 3,28	87,5 4,0	87,5 3,85	87,5 2,57
Б + мелоксикам, % тварин з каталепсією бали	— —	50 1,5	62,5 2,0	62,5 1,6
Б + целекоксиб, % тварин з каталепсією бали	— —	25 1,5	75 1,33	62,5 1,4
Б + паракоксиб, % тварин з каталепсією бали	— —	37,5 1,0	50 1,25	62,5 1,6
Б + парацетамол, % тварин з каталепсією бали	— —	— —	50 1,0	75 1,33
Б + кеторолак, % тварин з каталепсією бали	50 1,5	62,5 3,2	75 3,0	75 2,33

дослідних груп, причому характеризувалися низькою оцінкою (від 1,33 до 2,57 бала при максимально можливих 6 балах).

Найцікавіші зміни за умов пригнічення дофамінергічної передачі спостерігалися на фоні отримання Б + парацетамол: знеболювальний потенціал на 90-й хвилині був на 135,71 % ($P < 0,05$) вищим порівняно з показниками вихідного стану, а показники каталепсії у 50 % тварин цієї групи з середньою оцінкою 1,0 бал. При цьому в групі контролю стан каталепсії на 90–120-й хвилині оцінювався у 5,25–5,5 бала та спостерігався майже у 100 % тварин.

За умов активації ацетилхолінергічної передачі підшкірним введенням ареколіну (25 мг/кг) тремор реєструвався майже у 100 % усіх дослідних тварин, при цьому в групі контролю якість тремору оцінювали максимальною кількістю балів — 3 (рис. 2).

Усі досліджувані комбінації проявили антитреморну дію, проте найбільші прояви тремору спостерігалися на фоні отримання Б + диклофенак натрію (2 бали); інші композиції Б з анагетиками показали дещо нижчі показники. Найменші прояви тремору спостерігалися на фоні введення Б + парацетамол — 1,33 бала ($P < 0,05$); при цьому

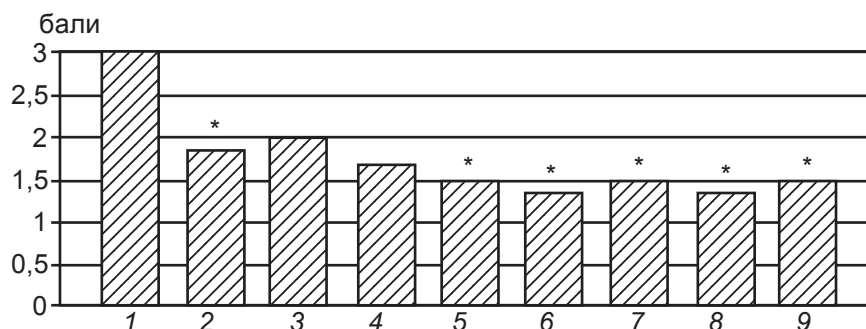


Рис. 2. Оцінка тремору у балах під впливом досліджуваних комбінацій: 1 — контроль; 2 — Б; 3 — Б + диклофенак; 4 — Б + німесулід; 5 — Б + мелоксикам; 6 — Б + целекоксиб; 7 — Б + паракоксиб; 8 — Б + парацетамол; 9 — Б + кеторолак

тремор характеризувався коротшим часом тривалості — $(9,16 \pm 0,60)$ хв, що відповідало зниженню у 3,71 разу порівняно з показниками групи контролю.

За умов активації ацетилхолінергічної системи також реєструвалися показники больового порога в тесті «гаряча пластинка». У вихідному стані показники відповідної реакції у мишей фіксувались у середньому на $(15,16 \pm 1,66)$ -й секунді, вже з 30-ї хвилини для гр. III, IV, VII і IX знеболювальний потенціал оцінювався у 160,25 % ($P < 0,05$), 180,64 % ($P < 0,05$), 211,26 % ($P < 0,05$) та 191,85 % ($P < 0,05$) відповідно для вказаних досліджуваних композицій порівняно з показниками вихідного стану (рис. 3).

Показано, що анагетична активність на фоні отримання Б + мелоксикам, Б + целекоксиб і Б + парацетамол реєструвалась у 1,95 разу ($P < 0,05$), 1,67 разу ($P < 0,05$) і 2,09 разу ($P < 0,05$) відповідно вищою порівняно з показниками групи контролю на 60-й хвилині досліді.

Аналізом та узагальненням отриманих результатів нами встановлено:

1) за умов пригнічення дофамінергічної передачі (стан каталепсії, що відповідає акінетико-ригідному синдрому паркінсонізму) найбільш ефективними є композиції бромокриптину з целекоксибом, паракоксибом і парацетамолом: за цих умов зберігається значний знеболювальний потенціал комбінацій і спостерігається зменшення проявів каталепсії;

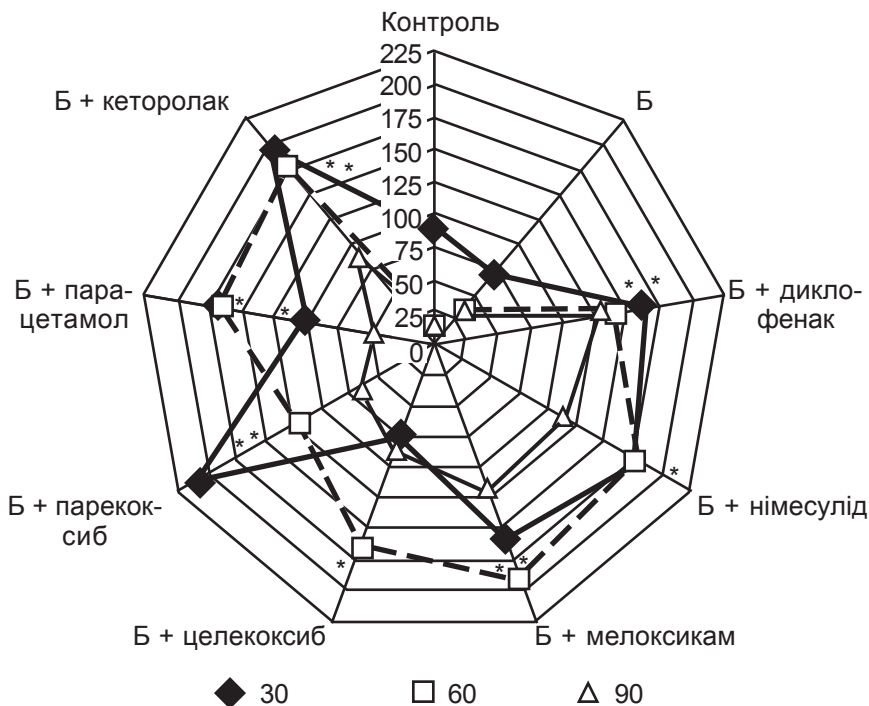


Рис. 3. Динаміка знеболювального потенціалу на фоні отримання бромокриптину й анальгетиків за умов активації ацетилхолінергічної передачі

2) за умов активації ацетилхолінергічної передачі (стан, що відповідає тремору паркінсонічного синдрому) найбільш доцільними виявилися комбінації бромокриптину з целекоксибом і парацетамолом: анальгетична дія та зменшення проявів тремору від вказаних комбінацій значно перевищували ті ж самі показники за умов монотерапії бромокриптином.

Висновки

Аналіз та узагальнення результатів змін показників антиноцицептивної відповіді й оцінки проявів паркінсонічного синдрому (показників каталепсії та тремору) дозволяють, на наш погляд, визначити найбільш безпечні й ефективні анальгетики — целекоксиб і парацетамол за умов сумісного використання з

антипаркінсонічним засобом бромокриптином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Міщенко Т. С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т. С. Міщенко // *Нейро-News*. — 2008. — № 3 (07). — С. 76-77.
2. Макаренко О. В. Хвороба Паркінсона: основні напрямки фармакоterapiї (погляд фармаколога) / О. В. Макаренко // *Вісник психіатрії та психофармакоterapiї*. — 2008. — № 1 (13). — С. 91-96.
3. Федорова Н. В. Агонисти дофамінових рецепторів в ліченні болізни Паркінсона / Н. В. Федорова, І. П. Чигирь // *Здоров'я України*. — 2006. — № 17 (150). — С. 30-31.
4. Викторов А. П. Принципиальные подходы к оценке соотношения риск/польза при выборе лекарственного средства / А. П. Викторов, Е. В. Матвеева, В. И. Мальцев // *Рациональная фармакотерапия*. — 2007. — № 3 (04). — С. 60-66.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдинова. — К., 2002. — 155 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 300-301.
7. Макаренко О. В. Сучасний погляд на доклінічне вивчення антипаркінсонічних засобів / О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур // *Ліки*. — 2007. — № 3-4. — С. 3-11.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2001. — 408 с.

УДК 616.61-008-64:616-001.8

С. П. Пасевич, І. І. Заморський, І. Л. Куковська

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ВИДІЛЬНУ Й ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Захворювання нирок залишаються серйозною й актуальною проблемою системи охорони здоров'я [1], адже відмі-

чається не лише суттєве зростання частоти гострої ниркової патології, а й хронічних захворювань нирок, у патогенезі яких важливу роль відіграє гіпоксія [2-4]. Кисневий гомеостаз яв-

ляє собою важливий механізм у життєдіяльності еукаріот, він реалізується за рахунок компенсаторних і адаптивних реакцій, що здійснюються на органічному та клітинно-молекулярно-



му рівнях [5], саме його зміни є пусковим механізмом у виникненні багатьох патологічних процесів різного генезу. Нирки як орган із високим рівнем окиснювального метаболізму та низкою життєво важливих функцій в організмі мають суттєве значення в розвитку адаптивної відповіді при гіпоксії [6]. У літературі наявні відомості про вплив гострої гіпоксії на нирки [7], однак функція нирок за умов хронічної гіпоксії залишається нез'ясованою.

Мета дослідження — вивчити стан окремих показників, які характеризують видільну й іонорегулювальну функції нирок, за умов впливу екзогенної хронічної гіповаричної гіпоксії в динаміці її розвитку.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на лабораторних безпорідних білих щурах-самцях репродуктивного віку середньою масою 150–170 г за умов гіповаричної гіпоксії в проточній барокамері, створеної шляхом розрідження повітря до величини, що відповідає висоті 4000 м над рівнем моря, зі швидкістю «підйому» 0,4 км/хв. На цій висоті тварини перебували впродовж 2 год щодня протягом 1, 2, 3 або 4 тиж. [8].

Функціональний стан нирок вивчали за умов водного навантаження (щурам вводили через зонд у шлунок питну воду кількістю 5 % від маси тіла з подальшим збиранням сечі впродовж 2 год в «обмінних» клітках). Концентрацію креатиніну в сечі визначали за Фоліном (Є. Б. Берхін, Ю. І. Іванов, 1972), вміст білка в сечі — кількісним сульфосаліциловим методом А. І. Міхеєвої, І. А. Богодарової (1969); концентрацію натрію та калію в сечі — методом пом'яної фотометрії.

Тварин забивали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, дотримуючись положення «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин,

яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми «Excel-7» із використанням t-коефіцієнта Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати експериментальних досліджень, які наведені в таблиці, свідчать про те, що з подовженням дії екзогенної хронічної гіповаричної гіпоксії в умовах водного діурезу спостерігаються різноманітні порушення функціонального стану нирок: зменшення діурезу зі збільшенням екскреції креатиніну та білка при одночасному збільшенні натрій- і калійурезу, що стало особливо помітним на четвертому тижні експериментально дослідження.

З літературних джерел відомо [9], що неімунні механізми

патології нирок призводять до ушкодження ниркових каналців і тим самим обумовлюють розвиток хронічних захворювань нирок, тимчасом як імунні механізми, в основному, спричинюють ушкодження ниркових клубочків. Отримані нами результати свідчать про те, що вірогідне зменшення діурезу в дослідних тварин, зумовлене посиленням каналцевої реабсорбції, спостерігається на 4-му тижні експериментального дослідження. Концентрація креатиніну у сечі з подовженням дії хронічної гіповаричної гіпоксії поступово збільшується: починаючи з 1-го тижня чітко зростає і на 3-му тижні реєструються максимальні зміни. Це налаштує на думку про те, що збільшення концентрації креатиніну у сечі в даному випадку пов'язане з високим вмістом його у крові. Концентрація білка за умов впливу хронічної гіповаричної гіпоксії в сечі чітко зрос-

Таблиця

Вплив хронічної гіповаричної гіпоксії на видільну й іонорегулювальну функції нирок щурів, $\bar{x} \pm Sx$, $n = 7$

Група тварин	Терміни дослідження, тиж.			
	1	2	3	4
Діурез, мл/2 год				
Контроль	4,740±1,102			
Гіпоксія	3,470± ±0,287*,**	3,820± ±0,171**	3,430± ±0,336*	2,690± ±0,602*
Концентрація білка в сечі, г/л				
Контроль	0,004±0,002			
Гіпоксія	0,022± ±0,006*	0,029± ±0,005*	0,043± ±0,014*	0,034± ±0,014*
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л				
Контроль	0,729±0,087			
Гіпоксія	0,853± ±0,075*	0,976± ±0,085*	1,066± ±0,239*	0,936± ±0,167*
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л				
Контроль	0,278±0,076			
Гіпоксія	0,443± ±0,053*,**	0,607± ±0,067*,**	0,736± ±0,238*	0,893± ±0,223*
Концентрація калію в сечі, ммоль/л				
Контроль	5,143±2,641			
Гіпоксія	6,214± ±1,149**	7,214± ±1,075**	22,000± ±8,779*	21,860± ±3,275*

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з контролем; ** — $P < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з 4-м тижнем гіпоксії.



тала, порівняно з контролем, та інтенсивно наростала з подовженням дії експерименту. Останнє зумовлено, ймовірно, високою чутливістю проксимального відділу канальця до впливу різноманітних ушкоджувальних факторів, у даному разі — гіпоксії, що сприяє зниженню реабсорбції білка та зростанню його екскреції з сечею.

Значні зміни за впливу хронічної гіпоксії спостерігаються і з боку іонорегулювальної функції нирок — вміст іонів натрію та калію в сечі істотно зростає, порівняно з контролем, і поступово збільшувався з подовженням терміну дії гіпоксії. Причому досить суттєве збільшення цих показників спостерігається на 4-му тижні експерименту, що зумовлено наростаючим гіпоксичним дисбалансом канальцевих механізмів. Водночас підвищена концентрація іонів калію в сечі, порівняно з вмістом іонів натрію, спостерігається протягом усіх тижнів експерименту. Це можна пов'язати з впливом альдостерону на секрецію іонів калію внаслідок активації механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку [10].

Висновки

1. Хронічна гіпобарична гіпоксія призводить до різноманітних порушень функціональ-

ного стану нирок: зменшення діурезу зі збільшенням екскреції креатиніну та білка при одночасному збільшенні натрій- і калійурезу. Останнє особливо помітно на 4-му тижні експериментального дослідження.

2. З подовженням терміну дії хронічної гіпобаричної гіпоксії вираженість порушень функції нирок зростає.

Перспективи подальших досліджень. Отримані нами результати відкривають нові перспективи подальшого вивчення функції нирок за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії у динаміці її розвитку й акцентують нашу увагу на важливості досконалого вивчення ролі нирок у розвитку компенсаторних реакцій при гіпоксії. У подальшому планується вивчення впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії на нирки за умов розвитку експериментальної гострої ниркової недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шеховцева Т. Г. Хроническая болезнь почек — новое понятие / Т. Г. Шеховцева, В. И. Кравченко, С. Н. Поливода // Запорожский медицинский журнал. — 2007. — Т. 42, № 3. — С. 78-83.

2. Гипоксия почек и мочевого пузыря при урологических заболеваниях у детей / С. Н. Страхов, Е. Л. Вишневский, Н. Б. Косырева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — Т. 52, № 2. — С. 49-53.

3. Haase V. H. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease / V. H. Haase // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69, N 8. — P. 2-7.

4. O'Connor P. M. Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand / P. M. O'Connor // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2006. — Vol. 33, N 10. — P. 961-967.

5. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью / Л. Д. Лукьянова, А. М. Дудченко, Т. А. Цыбина [и др.] // *Вестник Российской АМН.* — 2007. — № 2. — С. 3-13.

6. Pierson D. J. Respiratory considerations in the patient with renal failure / D. J. Pierson // *Respir. Care.* — 2006. — Vol. 51, N 4. — P. 13-22.

7. Попович Г. Б. Гістоензімохімічні і біохімічні особливості печінки та нирок при гострій гемічній гіпоксії / Г. Б. Попович // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 36-39.

8. Ясінська О. В. Вікові особливості реагування про- та антиоксидантної систем плазми крові на гіпобаричну гіпоксію за умов різної тривалості фотоперіоду / О. В. Ясінська // *Фізіологічний журнал.* — Т. 52, № 3. — С. 84-89.

9. Пішак В. П. Тубуло-інтерстиційний синдром / В. П. Пішак, А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий. — Чернівці: Мед-академія, 2002. — 221 с.

10. Попович Г. Б. Кореляційний аналіз взаємозв'язків протеїнурії з показниками функції нирок за умов гострої гемічній гіпоксії / Г. Б. Попович // *Галицький лікарський вісник.* — 2006. — Т. 13, № 1. — С. 61-63.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12

В. А. Рибак, В. М. Кузнєцова

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ (ЛД₅₀) МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОФЛЕБІТУ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Варикозна хвороба й її ускладнення у вигляді тромбофлебитів, кровотеч із розширених вен, трофічних виразок, хронічних дерматитів знижують працездатність, часто призво-

дять до тимчасової її втрати, а іноді стають причиною інвалідності [1]. У зв'язку з хронічним перебігом цього процесу та внаслідок некротичних уражень м'яких тканин, лікування цих станів

потребує використання зовнішніх засобів, які проявляють протизапальну дію, покращують кровообіг, підсилюють засвоєння кисню і сприяють проникненню поживних речовин у клі-



тину, регулюють метаболічні процеси, прискорюють клітинну регенерацію та процеси, які потребують великих енерговитрат [2].

Невелика номенклатура вітчизняних високоефективних засобів і методів лікування варикозної хвороби диктує необхідність пошуку нових препаратів, які могли б використовуватися з високою терапевтичною активністю при даній патології [3]. Особливого значення в лікуванні цієї патології надають використанню засобів зовнішнього застосування [4].

Сучасна концепція створення нових лікарських форм для лікування варикозної хвороби та її наслідків у вигляді тромбофлебіту і трофічних виразок полягає в комбінованому використанні лікарських препаратів, які проявляють необхідний фармакологічний ефект і водночас прискорюють саногенетичні процеси, тобто мобілізують резерви здоров'я, спрямовані на підсилення захисту організму щодо різних хвороботворних факторів [5].

У зв'язку з вищевикладеним, співробітниками кафедри промислової фармації НФаУ для фармакологічного вивчення була запропонована комбінована мазь з умовною назвою «Трофепарин», до складу якої входять відомі в медицині офіційні препарати — гепарин і метилурацил, ПЕО-основа.

Відомо, що гепарин перешкоджає утворенню тромбів, ущільнює судинну стінку, помірно розширює судини, покращує місцевий кровообіг, проявляє протизапальну та протинабрякову, імуносупресивну дію, поліпшує трофіку тканин [2].

Метилурацил — стимулятор клітинного та гуморального імунітету, має виражену анаболічну й антикатаболічну активність, стимулює еритро- й особливо лейкопоез, посилює фагоцитоз, справляє протизапальну дію, прискорює загоєння ран [6].

Поліетиленоксидні основи є гідрофільними, що дає можливість розглядати їх як активний складовий компонент, який поліпшує контакт мазі з тканинами

і вмістом рани, забезпечує рівномірний її розподіл по поверхні рани, потенціює ефективність лікарських речовин [5]. Крім цього, поліетиленоксидним основам притаманна слабка бактерицидна і фунгіцидна дія, що має важливе значення [3–6].

Отже, вивчення гострої токсичності (ЛД₅₀) нової комбінованої мазі «Трофепарин» обов'язкове для безпечного застосування в лікуванні тромбофлебіту.

Метою даного дослідження є вивчення гострої токсичності (ЛД₅₀) мазі «Трофепарин» для лікування тромбофлебіту.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення гострої токсичності мазі «Трофепарин» проводили за методикою Б. М. Штабського [7; 8] на 2 видах тварин (білих нелінійних щурах і білих нелінійних мишах обох статей) при двох шляхах введення (нашкірному, внутрішньошлунковому). Спостереження за експериментальними тваринами проводили протягом 14 днів.

Для визначення гострої токсичності (ЛД₅₀) при нашкірному шляху введення використовували 30 білих нелінійних щурів масою 200–220 г обох статей. Експериментальні тварини були розподілені на 5 груп, по 6 щурів у кожній. Щури 1-ї групи служили інтактним контролем. На повністю депільовану поверхню шкіри щурів із 2-ї по 5-ту експериментальну групу наносили мазь «Трофепарин» (за винятком голови) максимальними дозами (табл. 1, 2), які відповідають різним класам токсичності речовин, згідно з існуючою класифікацією [9].

Для визначення критеріїв оцінки гострої токсичності мазі «Трофепарин» при нашкірному застосуванні враховували кількість загинув тварин, їх загальний стан, функціональний стан шкіри. Після нанесення мазі «Трофепарин» визначали місцеву температуру і рН шкіри, електричний опір шкіри, товщину шкірної складки загальноприйнятими методами. Ці показ-

ники вимірювали й оцінювали через 30 хв, 24, 48 і 72 год після аплікації мазі.

Гостру токсичність (ЛД₅₀) при внутрішньошлунковому введенні 50%-ї суспензії мазі «Трофепарин» вивчали на 30 білих нелінійних мишах обох статей масою 20–22 г, які були розподілені на 5 груп (по 6 у кожній). Мишам 1-ї групи внутрішньошлунково вводили дистильовану воду (контроль). Мишам із 2-ї по 5-ту експериментальну групу за допомогою зонда внутрішньошлунково вводили 50%-ну водну суспензію мазі дозами, які відповідають різним класам токсичності речовин [9; 10].

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати щодо вивчення гострої токсичності (ЛД₅₀) мазі «Трофепарин» при нашкірному застосуванні у щурів наведені в табл. 1.

Встановлено, що після 14-денного спостереження за експериментальними щурами з моменту нанесення досліджуваної мазі загинув не спостерігалася (див. табл. 1). Загальний стан щурів експериментальних груп не відрізнявся від стану щурів контрольної групи. Всі вони мали нормальний апетит, шкіра звичайного кольору, температура тіла та тургор тканин без змін. У всіх тварин зберігалася рефлекторна збудливість, змін кольору сечі та калу, діареї не визначалося. Загальна поведінка тварин експериментальних груп не відрізнялася від поведінки тварин контрольної групи.

Таблиця 1
Вивчення гострої токсичності (ЛД₅₀) мазі «Трофепарин» при нашкірному застосуванні у щурів, n = 6

Група	Випробувана доза, мг/кг	Кількість загинув тварин
1-ша (контроль)	—	0/6
2-га	340	0/6
3-тя	2810	0/6
4-та	22 590	0/6
5-та	25 000	0/6



Показники функціонального стану шкіри щурів при вивченні гострої токсичності (ЛД₅₀) мазі «Трофепарин», M±m, n = 6

Умови досліджу	Товщина шкірної складки, мм	Температура шкіри, °С	pH шкіри	Електричний опір шкіри, кОм
Контроль				
Вихідні дані	1,80±0,23	38,40±0,31	5,70±0,41	4680±500
Через 30 хв	1,70±0,21	37,10±0,19	5,90±0,43	4510±460
24 год	1,70±0,19	37,30±0,21	5,70±0,41	4540±440
48 год	1,80±0,25	37,60±0,24	5,70±0,42	4580±520
72 год	1,80±0,24	38,20±0,28	5,90±0,44	4680±480
Мазь «Трофепарин»				
Вихідні дані	1,70±0,20	38,40±0,32	6,00±0,45	4720±530
Через 30 хв	1,60±0,17	37,20±0,20	5,80±0,44	4580±450
24 год	1,70±0,18	37,50±0,24	5,70±0,42	4530±440
48 год	1,70±0,15	37,70±0,24	5,80±0,45	4570±470
72 год	1,70±0,19	38,30±0,31	5,80±0,43	4640±430

Результати дослідження показників функціонального стану шкіри щурів при вивченні гострої токсичності (ЛД₅₀) мазі «Трофепарин» наведені в табл. 2.

Результати цих показників через 30 хв (див. табл. 2) показали відсутність ознак подразнення шкіри у вигляді гіперемії та набряку. Температура шкіри через 30 хв після застосування мазі була знижена на 1,2–1,4 °С порівняно з вихідною, а через 24–48 год вона стала нижче вихідної на 0,8–1,1 °С у контрольних тварин і на 0,4–0,7 °С — у дослідних. Через 72 год показники температури шкіри повернулися до вихідних величин.

Показники температури шкіри та відсутність змін товщини шкірної складки на фоні дії мазі «Трофепарин» свідчать про відсутність запальної реакції шкіри. Показники pH шкіри протягом усього експерименту істотно не змінювалися, а незначне зниження електричного опору шкіри контрольних і експериментальних щурів свідчить про її зволоження.

Результати дослідження гострої токсичності (ЛД₅₀) мазі «Трофепарин» при внутрішньошлунковому введенні подані в табл. 3.

Проводячи аналіз вивчення гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні мазі «Трофепарин» (див. табл. 3), можна зробити висновок, що вираженої інтоксикації та загибелі експериментальних тварин у жодній групі не встановлено. Загальний стан тварин експериментальних груп не відрізнявся від стану тварин у контрольній групі. Про це свідчить збереження координації рухів, тонуусу скелетних м'язів, частоти дихальних рухів і ритму серцевих скорочень, реакції на больові, тактильні та звукові подразники.

Висновки

1. Мазь «Трофепарин» не проявляє токсичної дії при нашкірному та внутрішньошлунковому введенні.

2. При нашкірному нанесенні ЛД₅₀ мазі «Трофепарин» перевищує 25 000 мг/кг, а при внут-

Таблиця 3
Дослідження гострої токсичності (ЛД₅₀) мазі «Трофепарин» при внутрішньошлунковому введенні, M±m, n = 6

Група	Випробувана доза, мг/кг	Кількість загиблих тварин
1-ша (контроль)	—	0/6
2-га	500	0/6
3-тя	5000	0/6
4-та	15 000	0/6
5-та	20 000	0/6

рішньошлунковому введенні дорівнює 20 000 мг/кг.

3. Мазь «Трофепарин» належить до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності) згідно з прийнятою класифікацією [10].

ЛІТЕРАТУРА

1. Григорян Р. А. Варикозная болезнь / Р. А. Григорян, В. Ю. Богачев, И. А. Золотухин // Флебология ; под ред. акад. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — С. 438-447.
2. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган. — М. : Ньюдиамед, 2000. — 141 с.
3. Перцев И. М. Ассортимент мазей на фармацевтическом рынке Украины / И. М. Перцев, С. А. Гуртов,

Е. Л. Халева // Провизор. — 2002. — № 2. — С. 14-16.

4. Багирова В. Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В. Л. Багирова, Н. Б. Демина, Н. А. Кулиниченко // Фармация. — 2002. — № 2. — С. 24-26.

5. Перцев И. М. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. В 2-х т. / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко. — Х. : Изд-во УкрФА, 1999. — Т. 1. — 464 с.

6. Кириенко А. И. Консервативное лечение тромбозов поверхностных вен нижних конечностей / А. И. Кириенко, В. М. Кошкин // Терапевтический архив. — 1995. — Т. 67, № 4. — С. 53-55.

7. К методике определения средних смертельных доз и концентраций химических веществ / Б. М. Штабский, М. И. Гжегоцкий, В. Н. Кудрина [и др.] // Гигиена и санитария. — 1980. — № 9. — С. 49-51.

8. Яковлева Л. В. Токсикологическая характеристика нового лекарственного средства для местного применения — мази «Веногепар» / Л. В. Яковлева, Н. В. Беркало // Клиническая фармакология. — 2005. — Т. 9, № 3. — С. 51-55.

9. Экспериментальное исследование токсичности потенциальных лекарственных средств / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, И. М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів ; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К., 2001. — С. 74-97.

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. — К., 2001. — 527 с.



ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ АДЕКВАТНОЇ МОДЕЛІ ГІПОТИРЕОЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА БІЛИХ ЩУРАХ

Дніпропетровська державна медична академія

В останні роки захворювання щитоподібної залози стають загальнобіологічним явищем, що визначається, перш за все, розповсюдженням різного ступеня їх гіпер- і гіпофункції, аутоімунних й онкологічних уражень цього органа, їх залежністю від навколишнього екологічного середовища [1]. За своєю частотою ці захворювання виходять на перше місце серед ендокринної патології та часто формують клінічні розлади інших систем організму, таких як серцево-судинна, травна, центральна та периферична нервові системи [2].

За останні два–три десятиріччя кількість хворих із тиреопатологією в Україні зросла в 3,7 разу, з 0,9 до 3,3 тис. на 100 тис. населення [3]. Це зумовлено, насамперед, погіршенням екологічної та соціально-економічної обстановки та йододефіцитом у деяких районах [4]. Дані фактори призводять до порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній системі, які проявляються тиреопатичними розладами [2] і, у першу чергу, збільшенням у структурі захворювань щитоподібної залози гіпотиреоїдних станів [1].

З метою детального вивчення вищевказаних станів у експерименті на тваринах нині існують кілька способів моделювання гіпотиреозу. Вони мають, окрім важливих переваг, і певні недоліки, такі як значний відсоток летальності серед піддослідних тварин у процесі відтворення експериментального гіпотиреозу, високий ступінь травматизації самої щитоподібної залози, який унеможлиблює

повне відновлення її функції після експерименту, а також можуть мати негативний вплив на дослідника (наприклад, метод із використанням радіоіотопів) [5; 6].

Метою нашого дослідження була розробка власного модифікованого способу моделювання гіпотиреоїдного стану (подана заявка на патент — № u 2008 15151) з його подальшою морфолого-біохімічною верифікацією.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані у зимово-весняний період на 30 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–220 г, які були розділені на дві групи. Перша група (15 щурів) — модель гіпотиреозу, друга (15 щурів) — контрольна. Для моделювання гіпотиреозу використовували тиреостатичний препарат тіокарбамідної групи — мерказоліл. Відомо, що під його впливом щитоподібна залоза поглинає йод, але не використовує його у біосинтезі тиреоїдних гормонів [7]. Тиреостатичний ефект препарату пояснюють пригніченням активності ферментів тиреоцитів (цитохромоксидази і, особливо, пероксидази), що беруть участь у окисненні йодидів до атомарного йоду, подальшим інгібуванням йодування тирозину та перетворення йодотирозинів у йодотироніни, тобто блокуванням кінцевих стадій гормоногенезу [7]. Для формування експериментального гіпотиреозу даний тиреостатичний препарат вводили щодня, шляхом

внутрішньоочеревинної ін'єкції, протягом 30 діб і, на відміну від відомих аналогів, застосовували схему поступового нарощення дози. Початкова доза препарату дорівнювала 1 мг/100 г маси тіла тварини. Кожні 5 діб дозу препарату збільшували на 0,5 мг/100 г з метою уникнення «ефекту звикання» до дії означеного фармакологічного засобу. Таким чином, з 1-ї по 5-ту добу моделювання доза мерказолілу становила 1 мг/100 г, з 6-ї по 10-ту добу — 1,5 мг/100 г, з 11-ї по 15-ту добу — 2 мг/100 г, з 16-ї по 20-ту добу — 2,5 мг/100 г, з 21-ї по 25-ту добу — 3 мг/100 г, з 26-ї по 30-ту добу — 3,5 мг/100 г. Використовували препарат Мерказоліл-Здоров'я (Thiamazole), розчинений у фізіологічному розчині, добова доза якого вводилася одноразово. Тваринам контрольної групи протягом 30 діб внутрішньоочеревинно вводили по 1 мг фізіологічного розчину. Експерименти були виконані з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин [8].

Одним із методів оцінювання ефективності відтворення означеної моделі гіпотиреозу був імуноферментний аналіз із використанням стандартних наборів і методик [9]. За допомогою цього методу визначали концентрацію тироксину (T_4) та тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові щурів [9].

Для верифікації стану щитоподібної залози також були застосовані морфологічні методи її оцінки [10]. Щитоподібні залози фіксували в 10%-му розчині



формаліну, який був забуферений за Ліллі при рН 7,4, та заливали в парафін за загальноприйнятою методикою. Парафінові зрізи завтовшки 5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином і вивчали на світлооптичному рівні. Мікрофотограми були виконані за допомогою мікроскопа Leica DMLS (Німеччина).

Проведено стереометричне дослідження об'ємних часток: паренхіми, строми з судинами залози, одного фолікула, тироїдного епітелію одного фолікула, ядер тироцитів, кількості тироїдних фолікулів на одиницю площі зрізу щитоподібних залоз — за рекомендаціями Г. Г. Автанділова з окулярною сіткою зі 100 тест-точками [10].

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою ліцензійного програмного пакета MS EXCEL з визначенням вірогідності результатів за t-критерієм Стьюдента, при цьому зміни тієї чи іншої ознаки оцінювали як вірогідні при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Було встановлено, що рівень T_4 у щурів, які отримували ін'єкції мерказолілу за розробленою нами методикою, знижувався у 2,5 рази порівняно з контрольними тваринами ($(87,33 \pm 3,02)$ нмоль/л) і становив $(34,94 \pm 1,18)$ нмоль/л, а рівень ТТГ збільшувався у 5,5 рази і дорівнював у середньому $(1,52 \pm 0,11)$ мкЕ/л (у контрольних тварин ТТГ — $(0,28 \pm 0,02)$ мкЕ/л), що є прямим підтвердженням достатньої адекватності відтворення моделі гіпотиреозу. Це також підтверджується і мікроскопічним аналізом.

Проведене гістологічне дослідження щитоподібних залоз інтактних тварин свідчить про асинхронність морфофункціональної активності тироїдного епітелію у межах часточки, частки органа, яка проявляється

в легкому ступені варіабельності розмірів її фолікулів і тироцитів (рис. 1) [11].

На периферії часточки в основному переважають великі фолікули, в центрі її — середні та дрібні фолікули з переважанням середніх, але й у центрі часточки можна виявити поодинокі великі фолікули. Вони переважно округлі, овальні або кулясті за формою. Колоїд у більшості з них гомогенний, оксифільний. У великих фолікулах колоїд менше забарвлений. Висота клітин фолікулярного епітелію свідчить про нормальну помірну діяльність залози. У середніх і дрібних фолікулах тироїдний епітелій кубічний з округлими ядрами клітин (див. рис. 1). У великих фолікулах епітелій низький кубічний або сплющений, а ядра тироцитів при цьому також набувають овальної форми, тобто розташовані паралельно базальній мембрані. Це свідчить про їх низьку функціональну активність. У центрі часточки можна виявити поодинокі фолікули з Сандерсенівськими подушками, тобто у стінці фолікула, який вистелений кубічним епітелієм, наявна одна або кілька невеликих ділянок, де клітини епітелію перетворилися на високі призматичні та у вигляді подушок виступають у просвіт. Це клітини з підвищеною функціональною активністю. Хроматин ядер тироцитів розподіляється рівномірно, щільно. Поряд із тироїдними фолікулами подекуди трапляються інтерфолікулярні острівці, тобто компактне скупчення епітелію.

Сполучна тканина у вигляді тонких прошарків розташовується між фолікулами з наявністю помірно розширених судин.

Морфометричні показники щитоподібної залози двох груп експерименту наведені в таблиці.

Під капсулою частки визначається жирова тканина, яка увійшла в літературу під назвою ліпотканела [11]. За даними М. П. Федченко, вона виконує

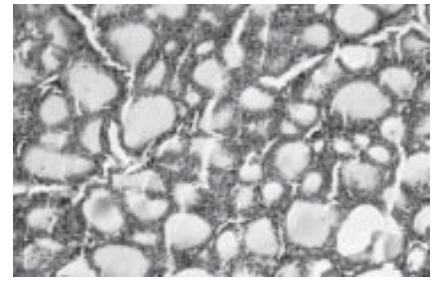


Рис. 1. Щитоподібна залоза інтактного щура. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$ (мікрофотограма)

пластичну функцію, тобто її адипоцити (син. ліпоцити) можуть у подальшому диференціюватися в перичити, які утворюють стінку капілярів, а інтерфолікулярні гемокапіляри виконують не тільки трофічну функцію, але і формоутворювальну для фолікула, а також здійснюють активний фолікулогенез щитоподібної залози [11].

На нашу думку, ліпотканела, крім зазначеної функції, виконує й енергетичну, необхідну для всіх синтетичних процесів, які відбуваються у щитоподібній залозі, і навіть для елімінації деструктивних тироцитів, які з'являються при будь-яких впливах на залозу.

У щитоподібних залозах тварин, які виведені з досліду через 30 діб введення мерказолілу, відзначені мікроскопічні зміни, які свідчать про гіпотиреостатичний і гіперпластичний ефект даного препарату, що є доказом ефективності моделі відтворення гіпотиреїдного стану у білих щурів за методикою, що була нами запропонована. Так, у тварин із гіпотиреозом констатована менш виражена варіабельність у розмірах фолікулів у межах часточки, частки залози, у 3 рази зменшився їх об'єм, почали переважати дрібні фолікули (рис. 2, а), об'єм одного фолікула становив $(7,00 \pm 0,59)$ %, тимчасом як у контрольній групі цей показник дорівнював $(21,65 \pm 1,73)$ % ($P < 0,01$) (див. таблицю). Збільшилася кількість фолікулів на одиницю площі зрізу залози до



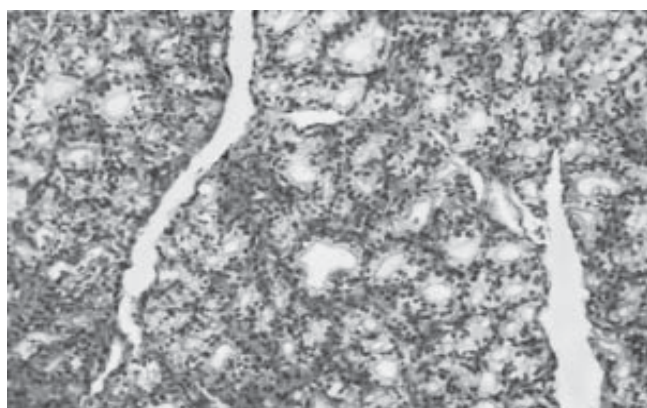
Морфометричні показники щитоподібних залоз контрольних і піддослідних щурів

Група тварин	Об'єм паренхіми, %	Об'єм строми, %	Об'єм одного фолікула, %	Об'ємна частка епітелію фолікула, %	Об'єм ядер тироцитів, %	Кількість фолікулів на одиницю площі зрізу
Контрольна	48,70±3,89	51,30±3,89	21,65±1,73	7,20±0,65	2,60±0,41	2,25±0,38
Через 30 діб введення мерказолілу	76,10±3,31 P<0,05	23,90±3,31 P<0,05	7,00±0,59 P<0,01	6,4±0,3 P>0,05	4,70±0,44 P<0,05	7,30±0,72 P<0,05

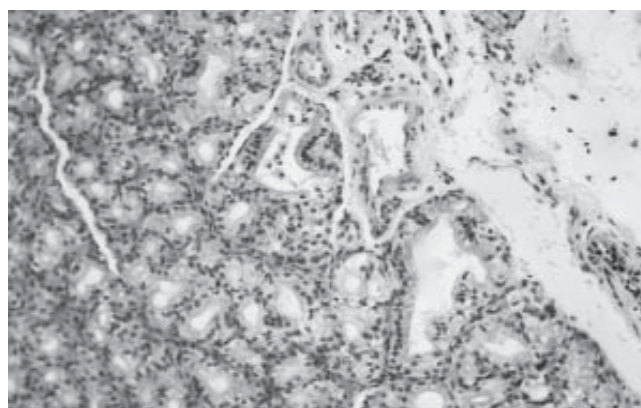
(7,30±0,72) % (P<0,05), тимчасом як цей показник у контрольних тварин становив (2,25±0,38) %. Фолікулоутворення здійснювалося шляхом фрагментації великих фолікулів на кілька дрібних перифолікулярними гемокапілярами зі сполучнотканинними прошарками навколо них (про це свідчить проникнення капіляра в фолікул) і шляхом проліферації тироцитів (рис. 2, б). З'явилися тироїдні фолікули з нерівними контурами їх базальних мембран і просвіту (рис. 2, б), в яких переважали високі кубічні тироцити, виявлялися і циліндричні. Усе це відобразилося на відсотковому показнику кількості паренхіми органа, який вірогідно збільшився до (76,10±3,31) % (P<0,05) порівняно з контрольною групою — (48,70±3,89) %. Значно збільшився об'єм ядер тироцитів (рис. 2, а, б) на відміну від відповідного показни-

ка контрольної групи. Якщо в контролі об'єм ядер становив (2,60±0,41) %, то при введенні мерказолілу — (4,70±0,44) % (P<0,05). При цьому об'ємна частка епітелію одного фолікула під впливом препарату несуттєво зменшилася і дорівнювала (6,4±0,3) %, але різниця порівняно з контрольним показником ((7,20±0,65) %) невірогідна (P>0,05). Відзначена також і осередкова десквамація фолікулярного епітелію. Колоїд як у централобарних, так і в перилобарних фолікулах відсутній (див. рис. 2, а, б). Подекуди розширювалися міжфолікулярні простори за рахунок збільшення площі інтерфолікулярних острівців і розростання сполучної тканини. Більш виражені склеротичні явища були на периферії часточок (див. рис. 2, б), але в середньому об'єм строми залози цієї групи експерименту різко знизився до (23,90±

±3,31) % (P<0,05) порівняно з контролем, що дорівнював (51,30±3,89) %. Якщо в контрольній групі тварин жирова тканина локалізується під капсулою частки, то у цій групі є тенденція до розростання її всередину частки, а окремі адипоцити з'являються і між фолікулами (див. рис. 2, б). Гемокапіляри та великі судини з варіабельним просвітом і кровонаповненням. Поряд із повнокровними трапляються судини вільні від крові, з розширеним і вузьким просвітом. Відмічені також діapedезні крововиливи. Все це свідчить про порушення гемодинаміки у щитоподібній залозі та слугує підтвердженням адекватного відтворення стану гіпотиреозу. Мерказоліл посилює гіперпластичний процес, що призводить до утворення осередків, характерних для паренхіматозного зоба [11].



а



б

Рис. 2. Щитоподібна залоза щура після 30 діб введення мерказолілу: а — менш виражена варіабельність у розмірах фолікулів, переважають дрібні фолікули, відсутній колоїд, забарвлення гематоксилином і еозином, × 400 (мікрофотограма); б — неправильна форма деяких фолікулів із проникненням капілярів у фолікул (капіляр розташований під базальною мембраною), забарвлення гематоксилином і еозином, × 400 (мікрофотограма)

Висновки

1. Запропонований нами спосіб моделювання гіпотиреоїдного стану шляхом внутрішньоочеревинного введення тиреостатика мерказолілу призводить до різкого порушення регуляції гормоногенезу з боку аденогіпофіза, яке проявилось більш ніж 5,5-кратним збільшенням концентрації тиреотропного гормону в сироватці крові. Посилення стимулювального впливу з боку тиреотрофів передньої частки гіпофіза супроводжується зниженням у 2,5 рази концентрації тироксину. Дана модель, на наш погляд, може бути використана для вивчення механізмів порушень, які виникають за умов гіпофункції щитоподібної залози.

2. Мікроскопічне дослідження з морфометричним аналізом щитоподібної залози підтвердило гіпотиреостатичну та гіперпластичну дію мерказолілу за розробленою методикою його введення, яка проявилася в зменшенні об'ємів фолікулів, відсутності колоїду, збільшенні кількості фолікулів шляхом фрагментації великих фолікулів перифолікулярними капіляра-

ми та шляхом проліферації тироцитів, збільшенні об'єму паренхіми органа й ядер тироцитів і зниженні об'єму тиреоїдного епітелію одного фолікула.

3. У зв'язку з підвищеною потребою щитоподібної залози в енергетичному та пластичному матеріалі, а також для елімінації деструктивних тироцитів при введенні мерказолілу відбуваються розростання жирової тканини ліпотканели в середину частки та поява окремих адипоцитів між тиреоїдними фолікулами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вацеба А. О. Епідеміологія захворювань щитоподібної залози в умовах йодної недостатності / А. О. Вацеба, В. М. Гаврилук, В. І. Паньків // Лікарська справа. Врачебное дело. — 2002. — № 1. — С. 31-33.

2. Частота захворювань щитовидної залози серед населення України / І. Матасар, М. Голубчиков, В. Водопьянов [и др.] // Ліки України. — 2002. — № 10. — С. 48-53.

3. Vanderpump M. P. Epidemiology and prevention of clinical und subclinical hypothyroidism / M. P. Vanderpump // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 839-847.

4. Кравченко В. І. Основні етапи дослідження йодної недостатності та динаміка її ліквідації в Україні / В. І. Кравченко // Міжнародний ендокрино-

логічний журнал. — 2006. — Т. 1 (3). — С. 40-48.

5. Побічні ефекти тиростатиків / П. М. Боднар, П. І. Діденко, О. В. Щербак [та ін.] // Сучасні проблеми фармакології : 1-й нац. з'їзд фармакологів : тези доп. — Полтава, 1995. — С. 18.

6. Кузьмак Н. І. Влияние тиреостатических препаратов и тиреоидэктомии на содержание сиаловых кислот в сыворотке крови и печени крыс / Н. И. Кузьмак // Вопросы медицинской химии. — 1978. — № 1. — С. 52-57.

7. Калинин А. П. Клинические проявления гипотиреоза / А. П. Калинин, Д. С. Рафибеков, Е. Е. Потемкина // Проблемы эндокринологии. — 1994. — № 4. — С. 21-23.

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of Europe. — Strasbourg, 1986. — 53 p.

9. Комаров С. И. Биохимические исследования в клинике / С. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. — 2-е изд. — М. ; Элиста : Джангар, 2004. — 216 с.

10. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 1990. — 384 с.

11. Федченко Н. Н. Современные аспекты структурно-функциональной организации щитовидной железы / Н. Н. Федченко, А. А. Бондаренко, В. И. Гарец // Український морфологічний альманах. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 161-164.

УДК 612.38-57.042.+615.+616.3

О. В. Сторчило

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТОНКОЇ КИШКИ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ ЗА РІЗНИХ УМОВ ПРИЖИТТЄВОГО ВПЛИВУ НА БАТЬКІВ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Існування суспільства в умовах підвищеного радіаційного фону визначає необхідність досліджень як негайного впливу іонізуючої радіації на організм

людини, так і віддаленого її ефекту на наступні покоління. Опір організму до впливу іонізуючої радіації та вірогідність виникнення патологічних зрушень значною мірою визначається станом адаптивних сис-

тем — малі дози радіації не справляють негайного ефекту, але сприяють їх повільному виснаженню та руйнуванню. Опромінення призводить до появи розривів у молекулі ДНК, порушень інтерфазного хроматину,



пригнічення синтезу ДНК-мембранного комплексу [1]. Ці зміни супроводжуються зміною проникності мембран, порушенням процесів регуляції енергетичного обміну в клітинах, внаслідок чого відбувається їх радіаційна загибель. Одним із найважливіших аспектів іонізуючого випромінювання є зниження функціональної здатності нащадків опромінених клітин, що надалі призводить до проявів віддалених променевого уражень, таких як пухлини, генетичні зміни та порушення ембріонального розвитку [2; 3]. Основу променевої патології на клітинному рівні становлять 3 типи порушень, які виникають унаслідок безпосередньої дії радіації: загибель клітин, консервація спадкових порушень і нелетальні спадкові зміни, що стійко репродукуються при розмноженні соматичних клітин [4; 5].

Найбільш радіочутливими є тканини з високим рівнем проліферативної активності — червоний кістковий мозок, кишечник, статеві залози клітини [6]. Тонка кишка, в якій відбуваються кінцеві етапи травлення й утворення мономерних нутрієнтів, є найбільш радіочутливим відділом шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Віддалена радіаційна патологія травного тракту може розвинути внаслідок впливу зовнішніх джерел радіації та інкорпорації радіонуклідів, для яких ШКТ є одним із найважливіших шляхів надходження й екскреції з організму. Для малорозчинних радіонуклідів ШКТ є бар'єром, що перешкоджає їх надходженню до внутрішнього середовища організму. Але це не виключає радіаційного впливу таких радіонуклідів на кишковий епітелій у процесі транзиту їх ШКТ [4]. Таким чином, від функціональної активності тонкої кишки певною мірою залежить існування цілісного організму.

Дія малих доз радіації призводить до порушень ультраструктур її слизової оболонки,

змін ліпідного складу апікальної мембрани ентероцитів, в'язкості ліпідного бішару та збільшення його проникності для неорганічних іонів, порушення окисно-антиокиснювального стану мембран [7; 8].

Тому проблеми наслідків радіаційного ураження не перестають турбувати суспільство, і пошук засобів їх подолання не втрачає актуальності. Останнім часом у ньому істотно зростає роль фітопрепаратів (насамперед екстрактів рослин) як малотоксичних комплексних засобів із широким спектром дії та м'яким пролонгованим ефектом [9; 10]. Природний комплекс біологічно активних речовин (БАР) — розторопша плямиста — понад 2 тис. років використовується у лікуванні цілої низки захворювань — від запальних процесів і артритів до карциноми простати та раку грудей [11; 12]. Найвідоміша вона як гепатопротектор, на основі її головного діючого компонента — силімарину — створено карсил (Болгарія), гепабене, легалон (обидва — Німеччина), левасил, силібор і багато інших моно- та полікомпонентних гепатопротекторних препаратів. Гепатопротекторна дія силімарину полягає насамперед у репарації мембран гепатоцитів, у стимуляції синтезу білка шляхом підсилення синтезу р-РНК і зміні якісного складу мембран за рахунок збільшення вмісту фосфоліпідів і вищих жирних кислот [11]. З огляду на такі мембранотропні властивості силімарину, можна очікувати подібного його ефекту і на ентероцити. Тому **метою** нашої роботи стало дослідження функціонального стану тонкої кишки щурів-нащадків опромінених за різних умов тварин, пошук шляхів фармакологічної корекції цих порушень і запобігання їх виникненню.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на дво-місячних щурятах-самцях лінії Вістар масою 60–70 г, що утри-

мувалися на стандартному раціоні віварію і були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. Було використано 5 груп щурят (по 5 тварин у кожній):

1-ша — інтактні щурята;

2-га — щурята-нащадки самців, що були опромінені натще (18–24 год перед опроміненням) в дозі 0,5 Гр;

3-тя — щурята-нащадки самців, що були опромінені в дозі 0,5 Гр ситими (комбікорм);

4-та — щурята-нащадки самців, які були опромінені в дозі 0,5 Гр і перед опроміненням отримали мелені плоди розторопші плямистої з комбікормом;

5-та — щурята-нащадки самців, які були опромінені в дозі 0,5 Гр натще та після опромінення отримали мелені плоди розторопші плямистої з комбікормом.

Опромінення самців щурів проводили одноразово на телегаммаустановці «Агат-Р-1», потужність дози — 120 рад/хв, поле 20×20, ВПД = 75 см, доза — 0,5 Гр, час експозиції — 32”.

Акумуляючий препарат слизової оболонки (АПС) виготовляли за методом О. М. Уголева і співавторів [13]. Інкубували АПС протягом 1 год при 37 °С в оксигенованому середовищі. Як інкубаційне середовище використовували розчин 10 ммоль/л глюкози, або 5 ммоль/л мальтози, або 10 ммоль/л гліцину, або 5 ммоль/л гліцил-гліцину, які виготовляли на розчині Рінгера рН = 7,4. Концентрацію вільної глюкози та М-глюкози, утвореної при гідролізі мальтози, визначали за методом [14] колориметрично на КФК-2МП, $\lambda = 625$ нм. Концентрацію вільного гліцину та «пептидного» гліцину, утвореного при гідролізі гліцил-гліцину, визначали за методом О. М. Уголева і Н. М. Тимофєєвої [15] колориметрично на КФК-2МП, $\lambda = 540$ нм. Статистичну обробку отриманих даних проводили з визначенням критерію Стьюдента за програмою “Primer Biostatistics”.



Акумуляція глюкози з її 10 ммоль/л розчину, мальтози з її 5 ммоль/л розчину, гліцину з його 10 ммоль/л розчину та гліцил-гліцину з його 5 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів-нащадків опромінених самців за різних умов прижиттєвого впливу на батьків, $M \pm m$, ммоль/(л·мг) вологої маси препарату, $n=5$ у кожній групі

Група тварин	Субстрат			
	Глюкоза	Мальтоза	Гліцин	Гліцил-гліцин
1. Інтактна група	47,85± ±5,59* 11,7 %	42,71± ±2,31** 5,4 %	51,84± ±3,62+ 7 %	63,29± ±3,22++ 5 %
2. Нащадки самців, опромінених натще	42,25± ±6,22* 14,7 %	42,67± ±1,95** 4,6 %	83,84± ±5,33+ 6,4 %	46,97± ±2,34++ 5 %
3. Нащадки самців, опромінених ситими	51,97± ±1,50 3 %	42,62± ±1,94 4,5 %	58,92± ±1,57 2,7 %	63,25± ±1,84 3 %
4. Нащадки самців, опромінених ситими з розторопшею	75,66± ±3,89 5 %	70,59± ±3,88 5,5 %	57,59± ±6,69 11,6 %	57,79± ±5,60 10 %
5. Нащадки самців, опромінених натще, які отримали розторопшу в їжі після опромінення	24,97± ±2,45 9,8 %	19,26± ±0,68 3,5 %	85,14± ±5,01 5,9 %	88,84± ±6,98 7,9 %

Примітки: 1. Дані, отримані раніше, використано з метою порівняння: * — [16], ** — [18], + — [26], ++ — [27].
2. В усі інкубаційні середовища додано жовч.
3. Під показниками акумуляції наведено відсотки розкидів від середнього.

Як видно з таблиці, найвищий рівень транспорту глюкози в ентероцити зафіксовано в групі нащадків самців, які отримали розторопшу перед опроміненням (4-та група) (75,66±±3,89) ммоль/л — див. таблицю). Порівнюючи ці дані з відповідними показниками 1-ї (інтактні тварини) та 2-ї груп (нащадки самців, опромінених голодними), можна зауважити, що показники 4-ї групи перевищують відповідні для інтактною групи в 1,6 разу (на 58 %), а дані для 2-ї групи — в 1,8 разу (на 79 %). У тварин 3-ї групи (нащадки самців, опромінених ситими) показники транспорту глюкози були хоча й дещо вищими, ніж у 1-й і 2-й групах (у 1,1 і в 1,2 разу відповідно), але не настільки, як у тварин 4-ї групи. Отже, ці результати не можна пояснити захисною дією тільки присутності їжі в кишечнику тварин 4-ї групи, а наявністю в ній саме розторопші. Це підтверджує радіопротекторний ефект розторопші для глюкозної транспортної системи за умов *in vitro* [16].

З огляду на такі властивості плодів розторопші нівелювати руйнівну дію опромінення, слід було б очікувати також їх коригувального ефекту, тобто здатності виправляти порушення, спричинені опроміненням батьків. Але рівень транспорту глюкози в 5-й групі (нащадки самців, що були опромінені натще, а після опромінення отримали їжу з плодами розторопші) був найнижчим з-поміж усіх досліджуваних груп — (24,97±±2,45) ммоль/л — майже удвічі нижчим, ніж в інтактній групі, та в 1,7 разу, ніж у 2-й групі (див. таблицю). Отже, застосування плодів розторопші одразу після опромінення самців щурів призводить до зниження рівня транспорту глюкози в кишку їх нащадків, хоча й у межах його активної компоненти. Це може бути пов'язано з десквамацією

ентероцитів у батьків внаслідок опромінення [1] і посилення цього процесу клітковинними елементами плодів розторопші завдяки механічному злущуванню клітин слизової оболонки тонкої кишки.

Аналізуючи показники стабільності роботи глюкозної транспортної системи в усіх групах, слід зауважити, що найвищий рівень стабільності відзначено для 3-ї групи (розкиди від середнього становили лише 3 %), далі — для 4-ї (5 %) і 5-ї груп (майже 10 %), а найбільш нестабільною була транспортна система у тварин 2-ї групи (майже 15 %). Отже, наявність їжі у ШКТ перед опроміненням батьків найбільше сприяє стабілізації транспорту глюкози в тонку кишку їх нащадків, додавання в їжу перед опроміненням мелених плодів розторопші де-

що зменшує цей ефект, а додавання їх у їжу після опромінення, навпаки, розбалансовує систему, хоча й менше, ніж навіть у контрольній групі тварин, а надто в групі нащадків тварин, опромінених натще (див. таблицю).

Відчутне стимулювання системи гідролізу мальтози та транспорту утвореної при цьому М-глюкози спостерігалось знову ж таки в 4-й групі тварин — (70,59±3,88) ммоль/л: в 1,65 разу вище, ніж у групі інтактних тварин (1-ша) та в групах нащадків тварин, що були опромінені голодними (2-га) або ситими (3-тя) (див. таблицю). Цікаво, що факт опромінення абсолютно не впливає на показники роботи ферментативно-транспортного конвеєра (ФТК) для мальтози — дані транспорту М-глюкози майже збігають-



ся у 1, 2 і 3-й групах. Це дозволяє припустити, що ФТК для мальтози є принципово іншою системою, ніж система транспорту вільної глюкози, що її локалізовано дещо далі від поверхні ентероцита — трохи ближче до базолатеральної мембрани, через що руйнівна дія опромінення не має детермінуючого значення для роботи мальтазного ФТК. Але у 5-й групі спостерігалось суттєве гальмування транспорту М-глюкози — у 2,2 разу порівняно з 1, 2 і 3-ю групами — і в 3,7 разу порівняно з 4-ю групою, однак показники транспорту також залишались у межах активної компоненти (див. таблицю). Якщо дійсно мальтазний ФТК не є чутливим до дії опромінення, то таке зниження його активності свідчить на користь дії саме компонентів плодів розторопші. Аналізуючи показники стабільності системи гідролізу та транспорту мальтози, можна зауважити, що робота цієї системи була найбільш стабільною саме у 5-й групі (розкиди від середнього становили лише 3,5 %). Таким чином, присутність плодів розторопші в їжі тварин одразу після опромінення сприяє гальмуванню мальтазного ФТК у тонкій кишці нащадків опромінених тварин водночас зі стабілізацією його роботи. Це добре узгоджується з даними про використання розторопші у лікуванні цукрового діабету — її застосування приводить до нормалізації рівня цукру в крові при гіперглікемії [17] — можливо, саме завдяки гальмуванню транспорту її крізь стінку кишечника до крові.

Раніше нами було показано, що присутність сумарного екстракту плодів розторопші в інкубаційному середовищі за наявності жовчі призводить до гальмування гідролізу мальтози як у інтактних тварин, так і у нащадків опромінених натще тварин водночас зі стабілізацією цього процесу в експериментальній групі [18]. Цікаво, що навіть абсолютні показники транспорту

М-глюкози в різних серіях експериментів майже збігаються — $(20,22 \pm 0,17)$ ммоль/л [18] проти $(19,26 \pm 0,68)$ ммоль/л (див. таблицю). Отже, за умов *in vitro* ефекти сумарного екстракту розторопші у нащадків самців, опромінених голодними, і мелених плодів розторопші, отриманих після опромінення самцями, що зазнали його голодними, майже ідентичні. Це дозволяє зробити висновок про сталість ефекту розторопші на мальтазний ФТК після опромінення у нащадків тварин, які зазнали його голодними, незалежно від наявності їжі в ШКТ після опромінення. Можливо, після опромінення на фоні активації ланцюга вільнорадикальних реакцій наявність антиоксидантних компонентів природного комплексу БАР у складі плодів розторопші плямистої (біофлавоноїдів, водо- і жиророзчинних вітамінів та ін.) сприяє прооксидантному ефекту на мембрани ентероцитів і в їх складі — на систему транспорту моно- та димерних вуглеводів у тонкій кишці опромінених самців.

Це припущення стосується тільки ферментних систем транспорту вуглеводів різного ступеня полімерності, оскільки дані щодо транспорту субстратів білкового походження суттєво відрізняються від таких для вуглеводних субстратів. Так, рівень транспорту гліцину в 1, 3 і 4-й групах майже не відрізнявся і не перевищував 59 ммоль/л (див. таблицю). Натомість у 2-й групі він сягав 84 ммоль/л — майже так само, як і у 5-й групі, тобто найвищий рівень транспорту визначено у нащадків тварин, опромінених голодними, незалежно від того, чи отримали їх батьки після опромінення розторопшу. Отже, у даному випадку ефект опромінення натще або не коригується комплексом БАР плодів розторопші, або рівень транспорту гліцину досяг максимуму і, з точки зору організму, не є до-

цільним його підвищувати — можливо, це потребує надмірних витрат енергії. Останнє припущення видається вірогідним з огляду на рівень транспорту димерного субстрату — гліцилгліцину: у 5-й групі він найвищий з-поміж усіх показників транспорту як димерного, так і мономерного субстрату білкового походження $((88,84 \pm 6,98)$ ммоль/л — див. таблицю): в 1,4 разу вище, ніж в інтактній групі та в групі нащадків самців, опромінених натще, в 1,5 рази — ніж у 4-й групі та майже вдвічі вище, ніж у групі нащадків самців, опромінених натще. Цікаво, що абсолютний показник транспорту в цьому випадку також коливається близько 85 ммоль/л.

Отже, комплекс БАР у складі розторопші, вжитий після опромінення голодних тварин, сприяє стимуляції транспорту «пептидного» гліцину в АПС їх нащадків, при цьому зафіксовано найвищий рівень транспортної активності з-поміж усіх досліджуваних груп. Таким чином, система транспорту «пептидного» гліцину є чутливою до антиоксидантних компонентів комплексу БАР у складі плодів розторопші.

Аналізуючи стабільність її роботи, можна зауважити, що за умов використання розторопші (перед або після опромінення) відзначаються найвищі показники розкидів від середнього — близько 8 % у 5-й групі та 10 % — у 4-й, що майже вдвічі вище, ніж у інших досліджуваних групах. Отже, дійсно, ця система є чутливою до впливу БАР у складі плодів розторопші — вочевидь, вони спричинюють корекцію уражень на рівні геному, що й відображається в нестабільності її функціонування.

Отримані дані свідчать на користь того, що транспорт вільного гліцину та його дипептиду забезпечується різними системами. Цей факт добре узгоджується з даними про існування щонайменше 3 систем-переносників вільного гліцину [19], з яких найбільш специфіч-



ною для нього є GLYT1 [21], інші ж (ASC, asc і system L) [20; 21] можуть переносити невелику кількість гліцину з іншими амінокислотами. Ймовірно, що залежно від локалізації та чутливості до опромінення деякі з цих систем можуть уражатися або, навпаки, стимулюватися внаслідок ланцюга вільнорадикальних реакцій і відповідних змін у структурі їх компонентів — на останнє припущення наводять показники стабільності системи транспорту гліцину в 2-й групі: вони майже не відрізняються від таких у інтактних тварин (див. таблицю); безперечно, порушення структури транспортера мало б знайти відображення в дестабілізації його роботи, тому висока стабільність транспорту гліцину в 2-й групі свідчить на користь позитивних змін у структурі транспортної системи, які були закріплені на генетичному рівні та реалізовані у нащадків опромінених тварин. Оскільки опромінення призводить до нестабільності геному, ймовірно також, що на фоні цілої низки ушкоджень тонкої кишки внаслідок опромінення [1–5; 7; 8; 22] за умов *in vivo* активація системи транспорту амінокислоти, яка може бути використана не тільки як матеріал для синтезу білка, а й як субстрат глюконеогенезу (що активно відбувається в кишечнику) — для задоволення енергетичних потреб організму, може бути розцінена як адаптивна реакція, що закріплюється на рівні геному.

Натомість система транспорту пептиду (гліцил-гліцину) реагує на опромінення в інший спосіб: показники транспорту у нащадків тварин, опромінених ситими, не відрізняються від контрольних незалежно від наявності в їжі розторопші (3-тя і 4-та групи), рівень транспорту у нащадків тварин, опромінених натще (2-га), на 26 % нижчий, ніж у інтактних, і підвищується майже удвічі (на 47 %) у нащадків тварин, опромінених натще, що отримали після опромінення розторопшу (5-та гру-

па) (див. таблицю). Таким чином, БАР у складі розторопші сприяють активації системи транспорту гліцил-гліцину у нащадків тварин, опромінених голодними, — отже, за умов найнижчого рівня транспорту мембраностабілізуювальні компоненти природного комплексу БАР у складі плодів розторопші не тільки нівелюють наслідки опромінення, а й стимулюють активність транспорту дипептиду.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що в ентероцитах вільний гліцин і його димер використовують різні транспортні системи. Це добре узгоджується з даними літератури щодо існування в кишечнику, крім систем транспорту вільного гліцину [19–21], систем, відповідальних за транспорт саме ди- та трипептидів: PerT1 (SLC15A1) і HPT1, у тому числі і гліцил-гліцину [23–25].

Окрім того, суттєвим є той факт, що БАР комплексу плодів розторопші, вжиті щурами після опромінення, сприяють майже дворазовій стимуляції транспорту гліцил-гліцину в ентероцити їх нащадків — таким чином, виявлено коригувальний ефект природного комплексу БАР на систему транспорту димерного субстрату білкового походження — гліцил-гліцину.

Отже, транспортна активність тонкої кишки нащадків опромінених тварин залежить від функціонального стану батьків неоднаково для субстратів різних класів: факт опромінення натщесерце самців щурів не змінює активності систем транспорту вуглеводів різного ступеня полімерності та протилежно спрямовано змінює активність систем транспорту вільного гліцину та його димеру у нащадків. Опромінення тварин у стані ситості нівелює вплив опромінення у нащадків опромінених тварин за всіма зазначеними транспортними системами. Отже, перебування у стані ситості під час опромінення захищає від негативних наслідків не тільки опромінений організм, а і його нащадків. Значний радіопро-

текторний ефект розторопші на системи транспорту моно- та димерних вуглеводів і радіокоригувальний ефект її на систему транспорту димеру білкового походження (гліцил-гліцину) у нащадків опромінених тварин вказують на пріоритетність процесів, що перебігають перед і після опромінення — вочевидь, більш доцільною, з точки зору організму, перед опроміненням є стимуляція транспорту вуглеводів як головного джерела енергії, а після опромінення більш нагальним є транспорт матеріалу для пластичних потреб ураженого внаслідок опромінення організму, а надто його нащадків у період активного росту.

Висновки

1. Встановлено сталість системи транспорту вільної глюкози та мальтози — їх активність не змінюється внаслідок опромінення, натомість за цих умов транспорт вільного гліцину активується на 38 %, а транспорт гліцил-гліцину зменшується на 28 % порівняно з інтактними тваринами.

2. Визначено захисну дію їжі на системи транспорту нутрієнтів різного походження різного ступеня полімерності: показники функціональної активності тонкої кишки нащадків тварин, опромінених ситими, практично не відрізняються від таких у інтактних тварин незалежно від типу та ступеня полімерності субстрату, що транспортується. Отже, наявність їжі у ШКТ перед опроміненням малою дозою нівелює його наслідки або виявляє радіопротекторний ефект.

3. Цей ефект значно посилюється присутністю в їжі компонентів природного комплексу БАР — плодів розторопші плямистої, але тільки для систем транспорту вуглеводних субстратів різного ступеня полімерності — глюкози та мальтози.

4. Визначено високий рівень транспорту вільного гліцину у нащадків тварин, опромінених



натще: незалежно від вживання батьками розторопші після опромінення рівень транспорту гліцину в 1,6 разу перевищував такий у інтактних тварин.

5. Встановлено радіокоригувальний ефект БАР у складі плодів розторопші на функціональну активність системи транспорту гліцил-гліцину: вживання розторопші щурами після опромінення натще підвищує активність транспорту димеру в тонку кишку нащадків на 47 % порівняно з нащадками тварин, опроміненими за таких умов, які не отримали розторопші.

6. Визначено пріоритетність процесів, що перебігають перед і після опромінення: вживання розторопші перед опроміненням щурів сприяє стимуляції систем транспорту моно- та димерних вуглеводів у тонку кишку їх нащадків, а застосування її після опромінення тварин призводить до активації системи транспорту димеру білкового походження.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цикл лекцій по детской онкологии. Принципы лечения злокачественных опухолей у детей // Российский биомедицинский журнал. — 2001, июль. — Т. 2. — С. 163-175.

2. Дьоміна Е. А. Радиогенні цитогенетичні ефекти у учасників ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора біол. наук : 03.00.01 / Е. А. Дьоміна. — К., 2002. — 36 с.

3. Определение групп риска возникновения радиационно-индуцированной и соматической патологии у детей, подвергшихся воздействию радиации, в том числе потомков первого-второго поколений, рожденных у облученных родителей, и обоснование необходимой медицинской помощи на этапах наблюдения : пособие для врачей / Авт.-сост. : Л. С. Балева, А. Е. Сипягина, Е. Б. Лаврентьева [и др.]. — М. : Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, 2007. — 21 с.

4. Москалева Ю. И. Отдаленные последствия ионизирующего излучения / Ю. И. Москалева. — М. : Медицина, 1991. — 464 с.

5. Иванова О. В. Эндоскопическая диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта у ликвидаторов последствий аварии на Черно-

быльской АЭС в отдаленном периоде : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / О. В. Иванова. — М., 2005. — 24 с.

6. Радиационные поражения : учеб. пособие / Авт.-сост. : Г. М. Батын, С. И. Судник, Л. Г. Капустина. — Мн. : БГУ, 2005. — 20 с.

7. Структурно-функціональні властивості плазматичної мембрани ентероцитів тонкої кишки за хронічної та одноразової дії іонізуючої радіації / С. В. Хижняк, Н. В. Биць, Л. І. Степанова [та ін.] // 3-й з'їзд з радіаційних досліджень (радіобіологія і радіоекологія) : тези. — К. : Фітосоціоцентр, 2003. — С. 75.

8. Степанова Л. І. Ліпідний склад апікальної мембрани ентероцитів тонкої кишки щурів за дії іонізуючої радіації : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : 03.00.01 / Л. І. Степанова. — К., 2004. — 20 с.

9. Зозуля Ю. П. Антиоксидантні властивості природних сполук в умовах впливу іонізуючого випромінювання / Ю. П. Зозуля ; за ред. Ю. П. Зозулі, Л. А. Порохняк-Гановської, Л. М. Овсянникової. — К. : Чорнобильінтерінформ, 2001. — С. 85-92.

10. Исследование БАД с антиоксидантной активностью / Т. В. Вахтерова, С. Г. Сбоева, О. Н. Давыдова, И. Н. Бардин-Денисов // Фармация. — 2005. — № 2. — С. 46-48.

11. Губергриц Н. Б. Гепатофальк планта: терапевтические свойства и преимущества / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 1 (15). — С. 77-82.

12. Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice / R. P. Singh, G. Deep, M. Chit-tezhath [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. — 2006. — Vol. 98 (12). — P. 846-855.

13. Уголев А. М. Аккумулирующий препарат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку / А. М. Уголев, Д. Р. Жигуре, Е. Е. Нуркс // Физиологический журнал СССР. — 1970. — Т. 56, № 11. — С. 1638-1641.

14. Scott T. A. The determination of hexoses with antrone / T. A. Scott, E. H. Melvin // Analyt. Chem. — 1953. — N 25. — P. 1656-1658.

15. Уголев А. М. Определение пептидазной активности / А. М. Уголев, Н. М. Тимофеева // Исследование пищеварительного аппарата у человека. — Л. : Наука, 1969. — С. 178-181.

16. Сторчило О. В. Дослідження радіопротекторної дії плодів розторопші плямистої на транспорт глюкози в тонкій кишці нащадків опромінених щурів / О. В. Сторчило // Досягнення біології та медицини. — 2008. — № 2 (12). — С. 33-37.

17. The efficacy of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / H. F. Huseini, B. Larijani, R. Heshmat [et al.] // Phytotherapy Results. — 2006. — Vol. 20 (12). — P. 1036-1039.

18. Сторчило О. В. Вплив рослинних екстрактів та їх фракцій на акумуляцію вуглеводів у кишковій препараті нащадків опромінених самців / О. В. Сторчило, О. А. Багірова // Одеський медичний журнал. — 2008. — Т. 106, № 2. — С. 13-18.

19. Schilling T. A novel physiological mechanism of glycine-induced immunomodulation: Na⁺-coupled amino acid transporter currents in cultured brain macrophages / T. Schilling, C. Eder // The Journal of Physiology. — 2004. — Vol. 559 (Pt. 1). — P. 35-40.

20. Tunnickliff G. Membrane glycine transport proteins / G. Tunnickliff // Journal of Biomedical Sciences. — 2003. — Vol. 10. — P. 30-36.

21. Chin C. A. The uptake and release of [3H]glycine in the goldfish retina / C. A. Chin, D. M. Lam // Pharmacology. — 2004. — Vol. 70 (3). — P. 113-117.

22. Златкина А. Р. Современные подходы к диагностике и лечению хронических энтеропатий / А. Р. Златкина // Медицинский вестник. — 2007. — № 10 (395). — С. 6-7.

23. Variation of peptide transporter (PepT1 and HPT1) expression in Caco-2 cells as a function of cell origin / I. Behrens, W. Kamm, A. H. Dantzig, T. Kissel // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2004. — Vol. 93. — P. 1743-1754.

24. Adibi S. A. Regulation of expression of the intestinal oligopeptide transporter (Pept-1) in health and disease / S. A. Adibi // American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology. — 2003. — Vol. 285 (5). — P. G779-G788.

25. Thwaites D. T. H⁺-coupled nutrient, micronutrient and drug transporters in the mammalian small intestine / D. T. Thwaites, C. M. H. Anderson // Experimental Physiology. — 2007. — Vol. 92. — P. 603-619.

26. Сторчило О. В. Дослідження впливу деяких фітопрепаратів та рослинних екстрактів за участі жовчі на транспорт гліцину в ентероцити нащадків опромінених щурів / О. В. Сторчило // Одеський медичний журнал. — 2008. — Т. 108, № 4. — С. 7-11.

27. Сторчило О. В. Фармакологічні ефекти деяких фітопрепаратів у присутності жовчі на гідроліз та транспорт гліцил-гліцину в тонкій кишці нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило // Там же. — 2009. — Т. 111, № 1. — С. 22-26.



О. Є. Ядловський, Т. А. Бухтіарова

ПРОТИЗАПАЛЬНА Й АНАЛГЕЗУЮЧА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ПОЛІМЕТИЛЕНІМІДАЗОЛІВ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», Київ

Проблеми болю та знеболювання належить одне з центральних місць у сучасній медицині та біології, вона є предметом багатьох мультидисциплінарних досліджень [1; 3; 8]. Специфічна фармакокорекція болю здійснюється препаратами наркотичних і ненаркотичних аналгетиків (НА) та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [4; 9]. Сьогодні немає знеболювального засобу, який би оптимально задовольняв вимоги клініки. Причина цього — недостатня ефективність і/чи побічні ефекти [4; 9]. Тому актуальний пошук нових аналгетиків, які б перевершували існуючі за ефективністю та/чи безпекою. При пошуку нових НА та НПЗП значний інтерес становлять азотисті гетероцикли. Так, у медичну практику впроваджено такі азотисті гетероцикли, як кеторолак, Rimazolium та ін. [10; 11].

Метою даної роботи був пошук нових аналгетиків серед конденсованих поліметиленімідазолів.

Матеріали та методи дослідження

Фармакологічний скринінг залежності між структурою, фізико-хімічними властивостями конденсованих імідазолвмісних гетероциклічних сполук було проведено з використанням PASS-прогнозу та подальшої експериментальної верифікації експериментальних даних [7]. Прогноз за допомогою програми PASS, у режимі on line, з високою точністю оцінює вірогідність прояву речовиною різної біологічної активності. Прогноз проводився за структурною формулою сполук, він обґрунтований на базі знань, які включають структурні формули

та дані про активність біологічно активних сполук. При цьому було проведено прогноз 319 видів біологічної активності на основі аналізу «структура — активність» для навчальної вибірки, що містить більше ніж 45 000 сполук. У ході прогнозу вираховувалися вірогідність наявності (P_a) та вірогідність відсутності (P_i) біологічної активності.

Експериментальна верифікація прогнозу була проведена на білих мишах обох статей масою (22 ± 2) г. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково дозами $1/10$ ЛД₅₀. Останню розраховували за методом В. Б. Прозоровського [6]. Протизапальну активність досліджували на моделях карагенінового, каолінового та формалінового набряків. Критерієм оцінки слугував процент інгібіції набряку [8]. Оцінку аналгезуючої активності проводили на моделі «гаряча пластина» [12].

Статистичну обробку отриманих даних виконували за [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Базовою структурою для даних похідних є сполука Д-12 (2,3-біс(4¹-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол). Дана структура теоретично може проявляти протизапальну активність (антагоніст інтерлейкіну, інтерлейкіну-1, інгібітор ліпооксигенази, 5-ліпооксигенази, антагоніст простагландинів, інгібітор циклооксигенази тощо). При цьому вірогідність наявності даної активності (P_a) сягає 88,6 % при низькому рівні антиактивності (P_i) — до 5 %. Значна вірогідність впливу даної структури і

на ГАМК, що характерно для ад'ювантних аналгетиків, характеризується $P_a = 75,8$ % при $P_i = 0,011$ % (табл. 1).

При введенні у базову структуру метоксигрупи у третє положення системи піроло[1,2-а]імідазолу (сполука Д-19) виявляється значна вірогідність наявності протизапального ефекту: інгібіція 5-ліпооксигенази — 80 %, антагонізму простагландинів — 65,7 %, здатність бути нестероїдним протизапальним агентом — 54,4 % та ін. Виявляється значна вірогідність впливати на ГАМК-ергічну систему (див. табл. 1).

У сполуки Д-21, в якій у вказаному положенні метоксигрупа відсутня, виявляється теоретична можливість наявності протизапальної активності (антагоніст інтерлейкіну-1 — 87,5 %, інгібіція 5-ліпооксигенази — 80 %, антагоніст простагландинів — 65,7 % та ін.). У цієї сполуки також існує вірогідність впливу на ГАМК, однак вона значно нижча (до 50 %), ніж у базової структури та Д-19.

Сполука Д-2, що має у своєму складі тільки один параметильний замісник у другому положенні системи, разом із протизапальною активністю може проявляти вплив на ГАМК, на сигма-рецептори, що характерно для опіоїдних аналгетиків, а також загальноанастетичну активність. Однак кількість видів теоретичної активності, пов'язаних із антизапальним ефектом, та їх вірогідність значно переважає дані для вищенаведених сполук.

Якщо один параметоксифенільний замісник знаходиться у третьому положенні системи (сполука Д-27), це приводить до виходу на перші місця ан-



PASS-прогноз активності конденсованих поліметиленімідазолів

Вид активності	Д-12		Д-21		Д-19		Д-20		Д-22		Д-2		Д-27 · HCl		Д-27	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Антагоніст інтерлейкіну-1	0,886	0,004	0,875	0,004	—	—	—	—	—	—	0,719	0,007	0,746	0,007	—	—
Інгібітор 5-ліпооксигенази	0,808	0,006	0,800	0,006	0,80	0,006	0,730	0,007	0,754	0,007	0,595	0,013	0,656	0,008	0,656	0,008
Антагоніст ГАМК А-рецептора	0,758	0,011	0,418	0,016	0,756	0,01	0,723	0,018	0,672	0,032	0,662	0,035	0,755	0,012	0,755	0,012
Антагоніст інтерлейкіну	0,698	0,006	—	—	—	—	0,633	0,007	0,643	0,007	—	—	0,606	0,005	—	—
Антагоніст простагландинів	0,659	0,007	0,657	0,007	0,657	0,007	0,651	0,007	—	—	0,544	0,025	0,603	0,011	0,603	0,011
Нестероїдний протизапальний агент	0,549	0,012	0,544	0,012	0,544	0,012	0,492	0,015	0,838	0,005	0,776	0,024	—	—	0,341	0,040
Інгібітор ліпооксигенази	0,481	0,008	0,473	0,008	0,473	0,008	0,381	0,014	0,428	0,010	0,472	0,101	—	—	0,319	0,023
Інгібітор ЦОГ-1	0,528	0,065	0,413	0,018	0,413	0,018	—	—	—	—	—	—	0,769	0,015	0,464	0,107
Антиартирична активність	0,503	0,056	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Протизапальна активність	0,485	0,063	—	—	0,484	0,063	0,456	0,077	0,427	0,015	0,815	0,012	—	—	—	—
Агоніст ГАМК А-рецептора	—	—	0,358	0,014	0,418	0,016	—	—	—	—	—	—	0,560	0,007	0,606	0,005
Протизапальна, офтальмологічна активність	—	—	0,414	0,074	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Аналгетик	—	—	0,320	0,127	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Простагландин E2-антагоніст	—	—	—	—	0,458	0,004	0,443	0,005	0,426	0,005	—	—	—	—	0,425	0,005
Антиревматоїдна активність	—	—	—	—	0,497	0,058	0,435	0,048	0,513	0,021	—	—	—	—	—	—
Неопіоїдний аналгетик	—	—	—	—	—	—	0,744	0,023	—	—	—	—	—	—	—	—
Агоніст сигма-рецепторів	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,617	0,032	0,418	0,051	0,418	0,051

тимігреневої активності, що становить 81,4 %. Протизапальна активність спостерігається, однак їй не належить перше місце: інгібіція 5-ліпооксигенази — 65,6 %, антагонізм простагландинів — 60,3 % та ін.

Підсумовуючи дані прогнозу, можна стверджувати про можливість наявності протизапальної активності серед похідних конденсованих поліметиленімідазолів.

Експериментальна верифікація показала таке. Гостра токсичність вивчених сполук коливалася від 70,8 до 1780 мг/кг, що дозволяє зарахувати їх до помірно та малотоксичних сполук [2]. Найбільш токсичною була сполука Д-27 · HCl, ЛД₅₀ = 70,8 мг/кг. Найменш токсичною з досліджених сполук була Д-22 із ЛД₅₀ = 70,8 мг/кг.

Базова структура 2,3-біс(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолу мала токсичність ЛД₅₀ 260 мг/кг із досить значною антинабряковою токсичністю на моделях карагенінового та формалінового набряків — 38,5 і 38,1 % відповідно, дещо поступаючись на даних моделях препарату порівняння — диклофенаку натрію. Сполука виявляє також і значну аналгезуючу активність на моделі «гарячої пластини» (табл. 2). Наявність у другому та третьому положенні метоксигрупи вірогідно відіграє роль у формуванні біологічного ефекту, оскільки відсутність їх у молекулі (сполуки Д-21, Д-19) спричинює зниження протизапальної та знеболювальної активності. За наявності у другому чи третьому положенні груп С₂Н₅ протизапальна й аналгезуюча активність знижується ще більше. Сполука Д-2, що має метоксифенільний замісник у другому положенні молекули, спричинює стимуляцію набряку. За наявності параметоксифенільного замісника у третьому положенні молекули спостерігається зростання протизапальної активності та знеболювальної дії, але водночас і зростання гострої токсичності.



Таблиця 2

Токсичність, протизапальна й анальгезуюча активність похідних конденсованих поліметиленімідазолів

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Протизапальна активність, % інгібіції набряку			Анальгезуюча активність
		Карагеніновий набряк	Каоліновий набряк	Формаліновий набряк	
Д-12	260	-38,5*	—	-38,1	+55,6*
Д-21	820	+17,4	—	+14,7	+47,3
Д-19	178	-38,7*	—	-14,0	+36,8
Д-20	515	-32,9	—	+34,9	+20,0
Д-22	1780	-28,9	—	+47,1	+14,5
Д-2	890	+9,0	—	—	+6,3
Д-27 · НСІ	70,8	-60,4*	-47,1	-30,9	+165,5*
Д-27	89,0	-23,9	-28,2	-34,9*	+207,0*
Диклофенак натрію	130	-56,8*	—	-35,7*	+100,4*

Примітка. * — P≤0,05.

Висновки

1. Згідно з PASS-прогнозом, конденсовані поліметиленімідазоли можуть розглядатись як потенційні НПЗП.

2. Досліджені сполуки можна зарахувати до помірно та малотоксичних.

3. Наявність метоксигрупи у другому чи третьому положенні поліметиленімідазолів впливає на наявність і ступінь протизапальної й анальгезуючої активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин. — М. : Медицина, 1991. — 248 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Кай Бруне. Нестероидные противовоспалительные средства как анальгетики / Бруне Кай // Pharmedicum. — 1995. — № 1. — С. 5-7.
4. Каннер Р. Секреты лечения боли / Р. Каннер ; пер. с англ. — М. : БИНОМ, 2006. — 400 с.

5. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2002. — 640 с.

6. Прозоровский В. Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / В. Б. Прозоровский // Токсикологический вестник. — 1998. — № 1. — С. 28-32.

7. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / А. В. Садым, А. А. Лагуни, Д. А. Филимонов, В. В. Проишов // Химико-фармацевтический журнал. — 2002. — Т. 36, № 10. — С. 21-26.

8. Тринус Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. — К. : Здоров'я, 1975. — 240 с.

9. Чурюканов В. В. Нейрохимический анализ и фармакологическая регуляция кортикофугальных механизмов контроля ноцицептивных сигналов в афферентных путях / В. В. Чурюканов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 19-23.

10. Goodman A. The pharmacological basis of Therapeutic / A. Goodman, L. Gilman. — 9th ed. — N. Y. : McGraw-Hill, 1996. — Ch. 27. — P. 836-932.

11. Furst S. Analgesic profile of rimazolium as compared to different classes of pain killers / S. Furst, K. Gyires, J. Knoll // Arzneimittelforschung. — 1988. — Vol. 38, N 4. — P. 552-557.

12. Komlos E. Morfin — prostigmin synergismus / E. Komlos, J. Porsres, J. Knole // Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae. — 1950. — N 1. — P. 77-83.

УДК 612.82-092.9:615.849.11

В. Й. Кресюн, Л. С. Годлевський, П. Б. Антоненко, В. В. Годован

ВПЛИВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Сьогодні людський організм щодня зазнає впливу електромагнітного поля (головним чином, джерелами такого впливу є мобільні телефони), тому великого значення набуває вивчення дії електромагнітного поля на центральну нервову систему (ЦНС) [1].

У сучасній літературі існує багато доказів антидепресивної дії курсового застосування транс-

краніальної магнітної стимуляції (ТМС) у людей і тварин [2–4]. Також така стимуляція прискорювала початок дії і посилювала ефект стандартного антидепресивного препарату амітриптиліну [5]. Комбіноване за-



стосування L-DOPA і TMC супроводжувалось активізацією дослідницької та сексуальної поведінки у тварин із сформованим кіндлінгом (хронічною епілептичною активністю) [6].

Мета даної роботи — з'ясування впливу TMC на рухову активність мишей (за допомогою актометра), тривалість фармакологічного сну, м'язовий тонус і координацію рухів у мишей, а також на поріг агресивної поведінки щурів.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на білих мишах лінії BALB/C57 масою 18–25 г і самцях щурів лінії Вістар масою 200–240 г.

Кожна з тварин дослідної групи зазнавала впливу спеціального пристрою, що генерував електромагнітне поле з тривалістю імпульсу менше 1 мс, з індукцією понад 0,2 Тл. Кожна дослідна тварина отримувала по 50 імпульсів електромагнітного поля.

Модель фармакологічного сну відтворювали шляхом внутрішньочеревинного введення тіопенталу натрію дозою 50 мг/кг через 30 або 120 хв після впливу електромагнітного поля. Враховували латентний період засинання і тривалість сну, а також кількість тварин, що заснули [7]. Для вивчення впливу TMC на рухову активність і поведінку інтактних тварин використовували модель актометрії. В актометрії могли одночасно знаходитися лише 5 мишей. Актометр фіксував результуючу суму рухів п'яти тварин протягом трьох хвилин поспіль (окремо фіксували результати кожної хвилини). Як у контрольній, так і в дослідній групах було по 20 мишей, поділених на чотири підгрупи (по 5 у кожній). Обчислювали середній показник рухової активності цих чотирьох підгруп (дослідних і контрольних) [7].

Одним із найважливіших питань у характеристиці можливо нейротропного засобу є визначення наявності або відсут-

ності міорелаксуючої дії. Загально визнаною моделлю для визначення міорелаксуючої активності є стрижень, що обертається [8]. Для експерименту попередньо відбиралися миші, які були здатні утримуватися на стрижні, що обертається, протягом 2 хв. Нездатність дослідних тварин утримуватися на стрижні розцінювали як прояв міорелаксуючої дії. Дослідних тварин поміщали до актометра або на стрижень, що обертається, двічі — через 30 і 120 хв після впливу фізичного фактора.

Зважаючи на вже відомі ефекти магнітного поля, передбачався вплив модифікованого фактора на агресивну поведінку тварин — провокацією відтворювали бійку двох щурів у дослідній камері з електродною підлогою [8]. На підлогу камери подавався електричний струм. Реєстрували силу струму, що спричиняла бійку. Електромагнітний вплив здійснювався за 30 хв до тестування агресивної поведінки.

Статистичну обробку експериментальних даних проводили на комп'ютері Pentium-133 за допомогою пакета програм "Primer Biostatistics" (США, 1994) з використанням тесту ANOVA і таблиці точного методу Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Введення контрольним тваринам тіопенталу натрію призводило до втрати ними рефлексу перевертання на живіт, що розцінювалось як початок сну, майже через 3 хв (табл. 1). Сон у контрольних тварин три-

вав трохи більше 3,5 хв, причому заснула лише кожна п'ята миша. Через півгодини після TMC латентний період засинання експериментальних тварин скоротився на 20 % ($P < 0,001$), а тривалість сну збільшилася на 48 % ($P < 0,01$) щодо контролю. При цьому кількість тварин, що заснули, вірогідно збільшилась у 4 рази. За умов ін'єкції тіопенталу натрію через 2 год після дії електромагнітного поля латентний період засинання скоротився на 7 % ($P < 0,01$), а тривалість сну збільшилася на 31 % ($P < 0,01$) порівняно з контрольними показниками.

Згідно з результатами актометрії, за 30 хв після впливу електромагнітного поля рухова активність мишей зменшилася (табл. 2). Причому на 1-й хвилині вона скоротилася на 48 % ($P < 0,01$) порівняно з відповідним контрольним показником, на 3-й хвилині — на 64 % ($P < 0,05$).

Під час проведення повторної актометрії через 2 год після впливу фізичного фактора рухова активність була ще меншою. Так, на 1-й хвилині рухова активність скоротилася у 1,7 разу порівняно з контролем ($P < 0,001$), на другій і третій хвилинах показник активності зменшився у 3 та 7,5 рази відповідно ($P < 0,001$ в обох випадках). Характерно, що прогресуючий спад активності мишей фіксувався саме протягом 3 хв 2-го часового відрізка. Дійсно, показник рухової активності на 2-й і 3-й хвилинах був нижчим на 46 % ($P < 0,05$) та 78 % ($P < 0,001$) відповідно порівняно з вихідною (1-ю) хвилиною того ж тестуван-

Таблиця 1

Вплив транскраніальної магнітної стимуляції на показники тіопенталового сну, $M \pm m$

Група тварин	Кількість мишей	Відсоток мишей, що заснули, %	Латентний період засинання, с	Тривалість сну, с
Контроль	40	20	176,3±2,9	341,4±25,4
Через 30 хв	20	80 [#]	141,2±5,0 ^{***}	506,3±25,7 ^{**}
Через 120 хв	20	70	162,9±5,4 ^{**}	445,0±25,0 ^{**}

Примітки: 1. ** — $P < 0,01$ (критерій ANOVA).

2. *** — $P < 0,001$ (критерій ANOVA).

3. # — $P_{\text{тмф}} < 0,025$ (точний метод Фішера).



Таблиця 2

**Вплив транскраніальної магнітної стимуляції
на рухову активність мишей на моделі актометрії, M±m**

Група тварин	Кількість мишей	1-ша хвилина	2-га хвилина	3-тя хвилина
Контроль	20	57,3±2,4	52,5±5,6	53,0±6,6
Через 30 хв P ₁ P ₂	20	29,8±6,8 <0,01	30,8±5,9 >0,05 >0,05	19,0±5,2 <0,05 >0,05
Через 120 хв P ₁ P ₃	2	32,8±3,2 <0,05	17,8±3,2 <0,001 <0,05	7,3±0,6 <0,001 <0,001

Примітка. P₁ — порівняно з контролем; P₂ — порівняно з дослідом 1-ї часової позначки (30 хв) 1-ї хвилини; P₃ — порівняно з дослідом 2-ї часової позначки (120 хв) 1-ї хвилини.

ня. Такого спаду не спостерігалось ані у контрольних тварин (навіть за умов повторного дослідження), ані у дослідних тварин у 1-й часовий відрізок (30 хв).

За отриманими результатами, кількість мишей, що не втрималися на стрижні під час його обертання, через 30 і 120 хв після впливу електромагнітного поля вірогідно не змінювалась. Отже, застосування ТМС не впливало на м'язовий тонус тварин.

На початку формування агресивної поведінки щури контрольної і дослідної груп не виявляли взаємної агресії. Після подачі на електродну підлогу електричного струму (починаючи з 0,5 мА) тварини виявляли ознаки неспокою, відзначалися переступання, вокалізація. Зі збільшенням сили струму змінювалась і поведінка тварин — з'являлися підстрибування, пробіжки по камері та, нарешті, підйом на задні лапи (поза «боксерів») і взаємна бійка. Сила електричного струму, що спричинювала бійку в інтактних тварин, становила 0,80 мА. У тварин, які попередньо зазнавали впливу електромагнітного поля, цей показник збільшився у 1,5 рази порівняно з контролем і дорівнював 1,24 мА (P<0,05).

Отже, ТМС скорочувала латентний період засинання і збільшувала тривалість тіопенталового сну через 30 і 120 хв після процедури. Причому максималь-

не посилення впливу барбітурату відзначали на 30-й хвилині, коли відбувалося потенціювання дії препарату.

За результатами актометрії, через 30 і 120 хв після дії фізичного фактора спостерігалось зниження рухової активності тварин, що можна розцінювати як прояв депримууючої дії. Причому прогресуючий спад рухливості тварин фіксувався на 2-й і 3-й хвилинах 2-го часового відрізка (через 2 год). Це дещо суперечить результатам моделі фармакологічного сну, за якими максимум посилення дії барбітуратів відзначався через 30 хв. Можливо, це свідчить про часову неоднорідність і фазність нейротропної дії фактора. Самий факт спаду рухової активності через 2 год можна трактувати або як зниження працездатності тварин, або як ознаку того, що тварини навчилися більш раціональної поведінки. Це питання можна буде вирішити у подальших експериментах за допомогою моделей формування умовного рефлексу та визначення працездатності.

Висновки

Вплив ТМС пригнічував агресивну поведінку тварин, що полягало у значному збільшенні порога агресивної поведінки щурів, тобто фізичний фактор спричинював антиагресивний або антиневротичний ефект. Водночас ТМС не чинила небажаної міорелаксуючої дії, не по-

рушувала координації рухів тварин протягом 2 год після процедури, що підтверджувалось відсутністю впливу на здатність мишей утримуватися на стрижні, який обертається.

Наведені результати свідчать про перспективність подальшого вивчення ТМС для лікування порушень ЦНС у людей.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Symptoms of ill health ascribed to electromagnetic field exposure — a questionnaire survey* / M. Roosli, M. Moser, Y. Baldinini [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* — 2004. — Vol. 207, N 2. — P. 141-150.

2. *Antidepressant-like effects of cranial stimulation within a low-energy magnetic field in rats* / W. A. Carlezon, M. L. Rohan, S. D. Mague [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57, N 6. — P. 571-576.

3. *Repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient suffering from depression and rheumatoid arthritis: Evidence for immunomodulatory effects* / B. Langguth, S. Braun, J. M. Aigner [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2005. — Vol. 26, N 4. — P. 314-316.

4. *Simons W.* Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry / W. Simons, M. Dierick // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 6-25.

5. *Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study* / D. O. Rumi, W. F. Gattaz, S. P. Rigonatti [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57, N 2. — P. 162-166.

6. *Godlevsky L. S.* The effects of L-DOPA and transcranial magnetic stimulation on behavioral reactions in kindled rats / L. S. Godlevsky, E. V. Kobolev // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2005. — Vol. 35, N 3. — P. 313-317.

7. *Буреш Я.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон; пер. с англ. — М.: Высш. шк., 1991. — 398 с.

8. *Гудазепам* / С. А. Андронати, Т. А. Воронина, Н. Я. Головенко [и др.]; под ред. С. А. Андронати. — К.: Наук. думка, 1992. — 200 с.



В. І. Опришко

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НЕОПІОЇДНИХ АНАЛГЕТИКІВ І НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА СУДОМНУ ГОТОВНІСТЬ МОЗКУ

Дніпропетровська державна медична академія

Сьогодні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з найбільш широко застосовуваних груп лікарських засобів: за деякими оцінками, тільки у США щороку виписують 70 млн рецептів на ненаркотичні аналгетики та продають більше 30 млрд таблеток безрецептурних препаратів завдяки наявності широкого спектра фармакологічних ефектів: протизапального, болезаспокійливого, жарознижуючого й антиагрегатного.

Особливості фармакодинаміки цих ефектів НПЗЗ на периферії глибоко вивчені та детально описані в літературі [5; 7]. Тим же часом їх центральна дія досліджена значно меншою мірою, а інформація про неї недостатньо систематизована.

Наявність нейротропних ефектів НПЗЗ потребує уважного ставлення та їх урахування, якщо препарати призначають хворим із патологією центральної нервової системи (ЦНС), зокрема, з підвищеною судомною готовністю або з епілепсією, тим більше що є певні пересічення та взаємодія між центральною активністю НПЗЗ і механізмами епілептогенезу, а також аналгетичною дією і про- та протиконвульсантною активністю препаратів.

Так, дослідження, що проводились останніми роками, показали здатність деяких ненаркотичних аналгетиків (ННА) впливати на модельні судомні стани: відомо, що ібупрофен та

індометацин підсилювали протисудомну активність вальпроату у мишей при максимальному електросудомному шоці. М. С. Doreto et al. [13] виявили власні антиконвульсивні властивості метамізолу (анальгін) на моделі електрошоку. Анальгін (200 мг/кг) та індометацин (10 мг/кг) обмежували розповсюдження судомних розрядів, що пояснюється, на думку авторів, пригніченням дорзального гіпокампа [23]. У літературі наявні також дані про дозозалежність дії ННА на судомну активність мозку: індометацин (5 мг/кг) і бруфен (50 мг/кг) підвищували свій антиноцицептивний потенціал, але одночасно проявляли себе як проконвульсанти. Анальгін, індометацин (10 мг/кг) навпаки — знижували свій аналгетичний ефект і виявляли протиконвульсивні властивості.

Дещо пролити світло на ці центральні взаємодії можуть факти про зміни активності ферменту ЦОГ-2 — точки прикладення дії НПЗЗ — при судомних. У нещодавніх дослідженнях було доведено, що іРНК ЦОГ-2 експресується в нейронах кори головного мозку та гіпокампа у тварин при введенні епілептогенних субстанцій (каїнінова кислота, екситотоксин) та експериментальному судомному синдрому. Цей стан супроводжується вивільненням фактора активації тромбоцитів (ФАТ), який збільшує експресію іРНК ЦОГ-2, антагоністи ж ФАТ бло-

кують експресію ЦОГ-2. Водночас індукція ЦОГ-2 за часом відбувається перед апоптозом нейрональних клітин. Це свідчить про те, що ФАТ-залежна активація ЦОГ-2 є інтегральним компонентом загибелі нейрональних клітин на фоні розвитку судомного синдрому і пояснює той факт, що селективний інгібітор ЦОГ-2 (NS-398) виявляє нейропротекторну активність [8].

Враховуючи, що больовий синдром різного ступеня інтенсивності та тривалості трапляється практично у кожній другій людині на планеті [19], вірогідність застосування знеболювальних засобів у хворих на епілепсію є досить високою. Тому потрібно враховувати не тільки ті патофізіологічні зміни, на фоні яких застосовуватимуться аналгетики, а й можливість впливу болезаспокійливої терапії на розвиток судомного стану.

Оскільки у доступній нам літературі порівняльні дані щодо про- та протисудомних аспектів дії широкого спектра НПЗЗ відсутні, нас зацікавило питання, як НПЗЗ й аналгетики впливають на розвиток судомного нападу.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на 40 мишах обох статей масою 18–25 г, яких утримували у стандартних умовах віварію на стандартному раціоні відповідно до са-



нітарно-гігієнічних норм [17]. Усі досліді проводили відповідно до методик і вимог ДФЦ МОЗ України і згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» [10].

Гострий напад клоніко-тонічних судом створювали шляхом одноразової внутрішньоочеревинної ін'єкції коразолу в дозі 40 мг/кг щурам і 100 мг/кг мишам (доза залежить від чутливості експериментальних тварин) [22]. Досліджувані препарати (парацетамол, 300 мг/кг; кеторолак, 10 мг/кг; лорноксикам, 0,3 мг/кг; диклофенак, 10 мг/кг; кетопрофен, 10 мг/кг; парекоксиб, 1 мг/кг; целекоксиб, 50 мг/кг; анальбен, 1 мг/кг; бензофуурокаїн, 10 мг/кг) вводили одноразово внутрішньоочеревинно [2; 3], з 1%-м розчином ТВІН-80 у разі застосування таблетованої форми, за півгодини до хемоконвульсанту коразолу (100 мг/кг). Про активність препарату судили за ста-

тистично вірогідними змінами показників стану контрольних (введення фізіологічного розчину) і піддослідних (введення досліджуваних препаратів) груп тварин [9]. Дані експериментів обробляли методами біостатистики за допомогою програми StatPlus, OriginPro 8.0 (OriginLab Corporation, США), MS EXCEL. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$). Вірогідність міжгрупових відмінностей за значеннями показника порога больового реагування визначали за допомогою параметричного t -критерію Стьюдента, критерію рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test) Манна — Уїтні та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) [5]. Відмінності вважали статистично вірогідними при $P < 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [16].

Результати дослідження та їх обговорення

Наші досліді показали, що за впливом на судомну готовність мозку аналгетики розділилися на дві умовні групи: які посилюють пароксизмальну активність у мишей та ті, що знижують її (таблиця).

Так, кетопрофен (10 мг/кг), кеторолак (10 мг/кг) та диклофенак (10 мг/кг) вкорочували латентний період появи перших судомних реакцій на 61,07 % ($P < 0,05$), 38,62 % ($P < 0,05$) і 23,7 % ($P < 0,05$) відповідно, а тривалість життя тварин із судомами — на 35,92 % ($P < 0,05$), 24,43 % ($P < 0,05$) та 15,22 % ($P < 0,05$) відповідно (рис. 1, 2).

Ненаркотичний анагетик парацетамол (300 мг/кг) значно, порівняно з контролем, подовжував латентний період початку судом — на 130,78 % ($P < 0,05$) і час життя тварин — на 36,87 % ($P < 0,05$) (див. рис. 1, 2).

Вибіркові інгібітори ЦОГ-2 парекоксиб (1 мг/кг) і целеко-

Таблиця 1

Вплив аналгетиків на коразолові судоми у мишей

Препарат, доза, мг/кг	Показники	Тварини з судомами**	Латентний період до початку судом, с	Летальність**	Тривалість життя, хв	Бали суд. синдрому
Коразол, 100	$M \pm m$ Me	10/10	141,55 \pm 2,76 144	10/10	24,11 \pm 1,49 23	5,0 0
Парацетамол, 300	$M \pm m$ Me	10/10	326,67 \pm 3,47* 323	10/10	33,00 \pm 2,43* 31	5,0 0
Кеторолак, 10	$M \pm m$ Me	10/10	86,89 \pm 5,21* 89	10/10	18,22 \pm 0,81* 18	5,0 0
Лорноксикам, 0,3	$M \pm m$ Me	10/10	273,33 \pm 4,92* 295	10/10	30,78 \pm 2,79 29	5,0 0
Диклофенак, 10	$M \pm m$ Me	10/10	108,00 \pm 4,43* 111	10/10	20,44 \pm 0,85 17	5,0 0
Кетопрофен, 10	$M \pm m$ Me	10/10	55,11 \pm 3,50* 55	10/10	15,44 \pm 1,21* 15	5,0 0
Парекоксиб, 1	$M \pm m$ Me	10/10	376,78 \pm 4,65* 375	10/8	35,00 \pm 3,48* 32	4,11 \pm 0,59
Целекоксиб, 50	$M \pm m$ Me	10/10	353,22 \pm 3,66* 351	10/8	34,28 \pm 3,04* 35	4,11 \pm 0,59
Анальбен, 1	$M \pm m$ Me	10/10	233,67 \pm 2,87* 231	10/10	29,00 \pm 2,29 30	5,0 0
Бензофуурокаїн, 10	$M \pm m$ Me	10/10	183,11 \pm 3,85* 180	10/10	21,55 \pm 1,36 21	5,0 0

Примітка. * — $P < 0,05$ відносно контролю; ** — у чисельнику подано кількість тварин у групі, у знаменнику — кількість тварин, які мали ознаку.



% до контролю (коразол)

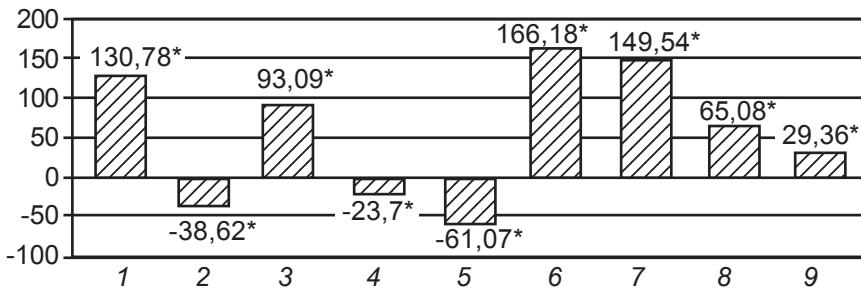


Рис. 1. Вплив анагетиків на латентний період до початку коразолових судом у мишей. На рис. 1–2: 1 — парацетамол; 2 — кеторолак; 3 — лорноксикам; 4 — диклофенак; 5 — кетопрофен; 6 — пареккоксиб; 7 — целекоксиб; 8 — анальбен; 9 — бензофурокаїн; * — $P < 0,05$ порівняно з контролем

% до контролю (коразол)

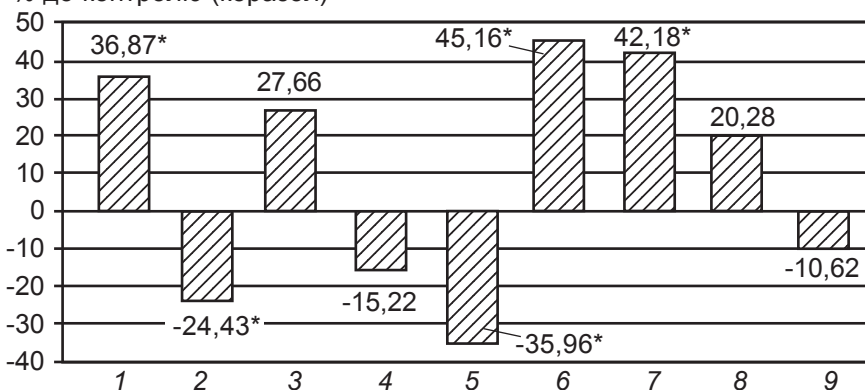


Рис. 2. Вплив анагетиків на тривалість життя мишей, які загинули від коразолової інтоксикації (модель коразолових судом)

сіб (50 мг/кг) збільшували на 166,18 % ($P < 0,05$) і 149,54 % ($P < 0,05$) час до початку посмикування м'язів і в 1,4 рази тривалість життя загиблих тварин. Лорноксикам (0,3 мг/кг) і кеторолак (10 мг/кг) проявляли аналогічний ефект, який був виражений меншою мірою (див. рис. 1, 2).

Вітчизняні анагетика анальбен (1 мг/кг) і бензофурокаїн (10 мг/кг) вірогідно змінювали тільки проміжок часу від моменту введення коразолу (100 мг/кг) до появи перших передвісників судомного нападу — на 65,08 % ($P < 0,05$) і 29,36 % ($P < 0,05$) відповідно (див. рис. 1, 2).

Які ж нейрохімічні аспекти дії ННА та НПЗЗ потрібно враховувати при оцінці отриманих нами результатів та їх поясненні?

При аналізі даних літератури перш за все нас зацікавила

інформація про вплив НПЗЗ на обмін збуджувальних і гальмувальних медіаторів ЦНС, а також на обмін NO — нетипового позасинаптичного медіатора ЦНС.

Є дані, що НПЗЗ змінюють ефекти або рівень збуджувальних медіаторів. Так, ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен і кеторолак при інтратекальному введенні ліквідують термічну гіпералгію, яка виникає після інтратекального застосування субстанції P або агоністів глутаматних рецепторів — NMDA й AMPA. Кеторолак також повністю запобігав збудженню, викликаному впливом N-метил-D-аспартатом (NMDA) на спинномозкові нейрони [12]. Вважають, що вплив на глутаматні рецептори може опосередковуватися через систему простагландинів і навпаки: гіпералгі-

зія, що виникає після інтратекального введення ПГЕ₂, послаблюється різними блокаторами рецепторів NMDA [20], а активація NMDA-, AMPA-рецепторів нейронів заднього рога та метаботропних рецепторів призводить до збільшення продукції простагландинів у клітинах заднього рога. Легко долаючи гематоенцефалічний бар'єр, НПЗЗ можуть спричинювати центральний анагетичний ефект кількома шляхами, один із яких — це блокада синтезу простагландинів у нейронах заднього рога [1].

Також НПЗЗ можуть змінювати кількісні характеристики системи глутамату. Так, диклофенак натрію впливав на рівень глутамату в мозку щурів (зниження у головному мозку, підвищення — у спинному мозку) [14].

Для нівелювання ефектів збуджувальних амінокислот (ЗАК) організм виробляє ендогенний антагоніст ЗАК — кінуреїнову кислоту. Передбачається, що за певних умов деякі НПЗЗ (але не всі) здатні збільшувати продукцію кінуреїнової кислоти. Таким чином, розвивається блокада на рівні рецепторів ЗАК. Це лише один можливий механізм розвитку центрального анагетичного ефекту НПЗЗ. На підтвердження цього наведемо дані S. R. Edwards et al. (2000) [15], отримані за допомогою нейрохімічних досліджень: при підшкірному введенні диклофенак виявляється в головному мозку і на цьому фоні збільшується концентрація кінуреїнової кислоти в ЦНС, головним чином, у середньому мозку і люмбосакральних відділах спинного мозку. Диклофенак опосередковано приводить до зменшення активності системи збуджувальних амінокислот, що може служити поясненням одного з центральних механізмів знеболювальної дії НПЗЗ.

Відомо, що від цитотоксичної дії глутамату в першу чергу



потерпають саме ГАМК-ергічні гальмівні інтернейрони [18]. У літературі є поодинокі дані про реакції системи ГАМК в інтактних тварин і тварин із запальним процесом і болем при дії НПЗЗ [6]: диклофенак (ортофен) і натрію мефенамат змінюють вміст ГАМК як у інтактних, так і у тварин із запаленням і болем, при цьому простежується зв'язок між аналгетичною дією даних речовин та їх нормалізуючим впливом на рівень ГАМК у досліджених тканинах мозку.

Аналіз наведених літературних даних не дозволяє пояснити отримані результати впливом НПЗЗ на активуючу глутаматну та гальмівну ГАМК-ергічну системи мозку, які мають велике значення для розвитку аналгетичної дії НПЗЗ та протисудомної дії протисудомних засобів: так, диклофенак натрію, найбільш вивчений у цьому відношенні препарат, як зазначено вище, нормалізує обмін ГАМК і зменшує рівень і деякі ефекти глутамату.

Тим же часом можна спробувати пояснити збуджувальні ефекти НПЗЗ їх впливом на обмін катехоламінів у мозку. Встановлено, що НПЗЗ ефективно взаємодіють із моноамінергічними компонентами ендogenous антиноцицептивної системи [4]. Так, антиадренергічні препарати резерпін, празозин, йохімбін блокують аналгетичний ефект кеторолаку в тесті «відсмикування хвоста з гарячої пластини» (тобто препарат виявляє антагоністичну адренолітикам, «адренопозитивну дію»). При введенні парацетамолу на фоні введення резерпіну, навпаки, відзначається збільшення аналгезуючого ефекту даних препаратів, а при введенні їх до резерпіну реєструється зменшення аналгезії [11] (тобто препарат виявляє антагоністичну адренолітикам, «адренонегативну дію»). У деяких аналгетиків виявлені й інші, се-

ротонінергічні механізми: парацетамол підвищує рівень серотоніну в варолієвому мості та корі, хлорфенілаланін виснажує запаси серотоніну і тому попереднє його використання знижує ефективність парацетамолу [21]. Таким чином препарати-антагоністи щодо впливу на судоми виявляють антагонізм і у взаємодії з катехоламінінергічними структурами мозку. Не виключено, що виявлена нами просудомна дія аналгетиків має механізми, близькі до просудомної дії антидепресантів, які також підсилюють адренопозитивний вплив на ЦНС, але це припущення потребує додаткового вивчення.

Висновки

1. Аналгетики можуть змінювати судомну готовність мозку: знижувати або підвищувати пароксизмальну активність.

2. Аналгетики у досліджених нами дозах за впливом на судомну готовність мозку можна умовно поділити на дві групи:

1) проконвульсанти: кетопрофен > кеторолак > диклофенак;

2) антиконвульсанти: парекоксиб > целекоксиб > парацетамол > лорноксикам > анальбен > бензофуракаїн.

3. Отримані експериментальні дані можна, на нашу думку, використати для обґрунтування вибору аналгетиків за умов протирецидивної терапії судомних станів: для усунення чи послаблення больового синдрому більш доцільно застосовувати аналгетики, яким притаманна антиконвульсанта активність, наприклад целекоксиб, лорноксикам та ін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адриансен Ч. Основные концепции лечения боли / Ч. Адриансен // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 1 (2). — С. 2-5.
2. Игонькина С. И. Влияние антигел к допамину на развитие нейропатического болевого синдрома у крыс / С. И. Игонькина, Г. Н. Крыжановский, М. Л. Кукушкин // Журнал высшей

нервной деятельности. — 2000. — Т. 50. — С. 54-62.

3. Кукушкин М. Л. Механизмы патологической боли / М. Л. Кукушкин, В. К. Решетняк // Боль и ее лечение. — 1999. — № 11. — С. 2-6.

4. Лемина Е. Ю. Центральный компонент в механизме болеутоляющего действия нестероидных противовоспалительных средств / Е. Ю. Лемина, В. В. Чурюканов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1995. — Т. 58, № 4. — С. 59-62.

5. Мамчур В. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / В. Мамчур, Е. Подплетняя, О. Макаренко // Вісник фармакології і фармацевції. — 2005. — № 4. — С. 3-17.

6. Мельниченко О. А. ГАМК-ергические системы при действии ненаркотических анальгетиков / О. А. Мельниченко, Т. В. Педченко // Школа академіка О. І. Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи : тези доп. наук. конф. — К., 1994. — 48 с.

7. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов ЦОГ-2 в начале XXI века / Е. Л. Насонов // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 7. — С. 9-13.

8. Насонов Е. Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2, решенные и нерешенные проблемы / Е. Л. Насонов // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 9 (1). — С. 57-63.

9. Подплетняя Е. А. Антиоксидантный механизм реализации фармакологических эффектов нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Подплетняя, В. И. Мамчур // Журнал АМН Украины. — 2004. — Т. 10, № 2. — С. 301-312.

10. Стуров Н. В. Клинико-фармакологическая характеристика нестероидных противовоспалительных препаратов / Н. В. Стуров // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 9. — С. 27-28.

11. Шатиркіна Т. В. Фармакологічний аналіз участі катехолергічної системи в аналгезуючій дії неопіоїдних аналгетиків / Т. В. Шатиркіна // Ліки. — 2001. — № 6. — С. 99-102.

12. Central effect of ketorolac involving NMDA receptors activity / M. L. Sotgiu, G. Biella, F. Formaglio [et al.] // Brain Res. — 1998. — Vol. 813, N 1. — P. 223-226.

13. Dypirone, a novel anticonvulsant agent? Insights from three experimental epilepsy models / M. C. Doretto, N. Garcia-Cairasco, N. J. Dimenta [et al.] // NeuroReport. — 1998. — Vol. 9, N 10. — P. 2415-2421.

14. Glutamate and rynurenine in the rats central nervous system following



treatments with ischemia or diclofenac / S. Edwards, L. Mather, Y. Lin [et al.] // J. Pharm. and Pharmacol. — 2000. — Vol. 52, N 1. — P. 59-66.

15. *Decosterd I.* Differential analgesis sensitivity of two distinct neuropathic pain models / I. Decosterd, A. Allchorne, C. J. Woolf // *Anesth. Analg.* — 2004. — Vol. 99. — P. 457-463.

16. *Hamilton F. A.* Non-narcotic analgesics: renal and gastrointestinal considerations / F. A. Hamilton // *Introduction. Am. J. Med.* — 1998. — N 105 (1B):1S.

17. *Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patient taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: population based case-control analysis*

/ J. Hippisley-Cox, C. Coupland, R. Logan [et al.] // *Международный неврологический журнал.* — 2007. — № 1 (11). — С. 1-11.

18. *Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence [etc.]* / A. Carlsson, N. Waters, S. Holm-Waters [et al.] // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2001. — N 41. — P. 237-260.

19. *Losher W.* Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs / W. Losher, D. Shmidt // *Epilepsia.* — 2006. — Vol. 47 (8). — P. 1253-1284.

20. *Effect of NMDA receptor antagonists on prostaglandin E2 induced hyperalgesia in conscious mice* / I. Nishihara,

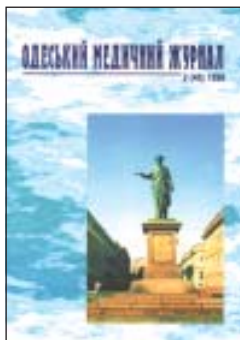
T. Minami, R. Uda [et al.] // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 677, N 1. — P. 138-144.

21. *Pini L. A.* The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain / L. A. Pini, M. Sandrini, G. Vitale // *European Journal of Pharmacology.* — 1996. — Vol. 308, N 1. — P. 31-40.

22. *Taniguchi Y.* Inhibition of brain cyclooxygenase-2 activity and the antipyretic action of nimesulid / Y. Taniguchi, K. Yokoyama // *European Journal of Pharmacology.* — 1997. — Vol. 330. — P. 221-229.

23. *Wallenstein M. C.* Attenuation of epileptogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the rat / M. C. Wallenstein // *Neuropharmacol.* — 1991. — Vol. 30, N 6. — P. 657-663.

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 616.72-009.7

Л. Н. Єфременкова

ОСОБЛИВОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ

Одеський державний медичний університет

Актуальність проблеми остеоартрозу (ОА) нині ні в кого не викликає сумнівів. Незважаючи на широкомасштабні та тривалі дослідження в усьому світі, серед проблем діагностики наявності, прогресування та лікування ОА залишається багато нез'ясованих питань. Про масштабність проблеми свідчить той факт, що Всесвітня організація охорони здоров'я період 2000–2010 рр. визначила як десятиліття захворювань опорно-рухового апарату, а до найпоширеніших і найзатратніших як з економічної, так і з соціальної точки зору належать ОА, остеохондроз, остеопороз, травми опорно-рухового апарату та болі в нижній частині спини [1]. Прямо на тривалість життя ОА не впливає, але значно погіршує його якість, він є одним із лідерів з тривалості тимчасової та стійкої непрацездатності, що призводить, окрім значного погіршення якості життя, ще й до великих економічних затрат. Тому Європейська антиревматична ліга в своїх рекомендаціях щодо дослідження ОА колінних і кульшових суглобів [2; 3] ставить завдання поглибленого вивчення патогенезу, особливостей клінічного перебігу, факторів прогресування ураження суглобів і маркерів прогресування, пошуку ефективних засобів сповільнення прогресування ураження суглобового хряща при ОА та покращання якості життя. Причому особливо акцен-

тується увага на уніфікації способів і методів дослідження для можливості подальшого використання одержаних даних при метааналізі.

За даними різних авторів, за наявності ОА кульшових і колінних суглобів існує прямий взаємозв'язок із рентгенологічною стадією ураження суглобів, а за наявності ОА неопорних суглобів такий взаємозв'язок існує не завжди [4]. Для кульшових суглобів показано взаємозв'язок між рентгенологічною стадією та інтенсивністю больового синдрому, а для колінних суглобів такі дані відсутні. Показано також, що біль при ОА може бути пов'язаний із різними факторами, а результируючий біль складається з кількох компонентів, а саме: з болю, пов'язаного із запаленням, болю, пов'язаного з ураженням навколосуглобових тканин, з венозним застоєм у субхондральній кістці та деформацією субхондральної губчастої кісткової тканини, пов'язаної зі зменшенням висоти суглобового хряща при прогресуванні ураження суглоба [5; 6].

Тому **метою** нашого дослідження було вивчення особливостей виникнення, характеру та впливу на якість життя больового синдрому при ОА колінних суглобів.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено обстеження 132 хворих на ОА колінних су-

глобів, середній вік яких становив $(61,1 \pm 2,3)$ року, усього 89 жінок і 43 чоловіки. Всім хворим проводили клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, що включало, крім суб'єктивного й об'єктивного, рентгенографію колінних суглобів у двох проекціях, загальний аналіз крові, вміст білка та білкових фракцій, вміст С-реактивного білка. Діагноз ОА визначали за критеріями Л. І. Беневоленської і співавторів [4], рентгенологічну стадію визначали за допомогою критеріїв J. H. Kellgren і J. S. Lawrence [4].

Особливості больового синдрому вивчали за допомогою з'ясування інтенсивності болю за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) й альгофункціональним індексом Лекена, якість життя визначали за допомогою стандартного опитувальника шкали EuroQol-5D. Додатково досліджували характер больового синдрому з переважним внеском у нього запального компонента, болю, пов'язаного з ураженням навколосуглобових тканин, болю, пов'язаного з венозним застоєм у субхондральній кістці та деформацією губчастої кісткової тканини при зменшенні товщини суглобового хряща. Пацієнта просили оцінити біль за ВАШ і визначити його переважний характер. Залежно від рентгенологічної стадії пацієнтів розділили на чотири групи. До першої групи увійшли 30 хворих із 1-ю, до другої — 39 осіб із 2-ю



Інтенсивність больового синдрому та якість життя у хворих на остеоартроз колінних суглобів, $M \pm m$

Показники больового синдрому та якості життя	Рентгенологічна стадія			
	1-ша, n=30	2-га, n=39	3-тя, n=35	4-та, n=28
Інтенсивність болю за ВАШ	2,5±0,3	3,7±0,4*	4,9±0,7	6,1±0,9 ^{*,**}
Альгофункціональний індекс Лекена	6,2±0,9	7,3±1,0	11,3±1,1 [#]	15,6±1,3 ^{*,**}
Індекс EuroQol-5D	2,9±0,3	3,5±0,3	6,1±0,7 [#]	8,1±0,8 ^{**}

Примітка. * — вірогідність ($P < 0,05$) відмінності показників між 1-ю та 2-ю рентгенологічними стадіями ОА; # — вірогідність ($P < 0,05$) відмінності показників між 2-ю та 3-ю рентгенологічними стадіями ОА; " — вірогідність ($P < 0,05$) відмінності показників між 3-ю та 4-ю рентгенологічними стадіями ОА; ** — вірогідність ($P < 0,05$) відмінності показників між 1-ю та 4-ю рентгенологічними стадіями ОА.

рентгенологічною стадією, до третьої — 35 пацієнтів з 3-ю і до четвертої — 28 хворих із 4-ю рентгенологічною стадією ОА.

Проводили лікування знеболювальними — парацетамолі нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ — диклофенак або мелоксикам еквівалентними дозами) протягом 10–12 днів. За оцінкою пацієнта і лікаря визначали інтегральну ефективність лікування знеболювальними препаратами та НПЗЗ еквівалентними дозами за 4-бальною шкалою: 0 — відсутність ефекту лікування, 1 — мінімальна ефективність, 2 — задовільна ефективність, 3 — добра ефективність лікування.

Обробку одержаних результатів проводили за допомогою методів математичної статистики з обчисленням середнього значення та його похибки ($M \pm m$). Вірогідність відмінностей визначали за допомогою обчислення критерію Стьюдента. Математичну обробку результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel for Windows.

Результати дослідження та їх обговорення

Зіставивши рентгенологічну стадію з характером та інтенсивністю больового синдрому у хворих на ОА, виявили, що сумарна інтенсивність больового синдрому при ОА колінних суглобів зростає зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання (табл. 1). Прогресивно збільшується також альгофункціональний індекс Лекена й інтегральний показник якості життя — індекс EuroQol-5D, причому при зростанні рентгенологічної стадії спостерігається збільшення інтенсивності болю та погіршення якості життя, вірогідне в четвертій групі порівняно з першою за всіма вивченими параметрами (біль за ВАШ, альгофункціональний індекс Лекена й індекс якості життя EuroQol-5D). Вищесказане свідчить про збільшення інтенсивності болю, погіршення можливостей для самообслуговування та соціальної адаптації, тобто якості життя у хворих на ОА колінних суглобів

зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання.

Зіставлення результатів дослідження загального аналізу крові, загального білка та його фракцій вірогідної різниці між групами не виявило. Спостерігалася тенденція до підвищення вмісту С-реактивного білка у першій та другій групах порівняно з третьою та четвертою, але різниця не була статистично вірогідною (вміст С-реактивного білка становив (3,6±0,4), (4,0±0,5), (3,0±0,4) і (3,4±0,4) мг/л у групах відповідно).

При зростанні рентгенологічної стадії змінюється не лише інтенсивність, а й характер больового синдрому (табл. 2). При початкових стадіях захворювання переважає запальний біль і біль, пов'язаний з ураженням навколосуглобових тканин. Зі

зростанням рентгенологічної стадії збільшується внесок у больовий синдром болю, пов'язаного з деформацією губчастої кістки та венозним застоєм у ній. При 4-й рентгенологічній стадії ОА значно зростає частка болю, пов'язаного з венозним застоєм у субхондральній кістці та деформацією губчастої кісткової тканини, пов'язаної зі зменшенням товщини суглобового хряща.

Зі збільшенням рентгенологічної стадії ОА погіршується ефективність лікування больового синдрому за оцінкою хворого та лікаря (табл. 3). Показник інтегральної ефективності лікування як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря прогресивно зменшується зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання, причому це сто-

Таблиця 2

Переважає характер больового синдрому при різних рентгенологічних стадіях

Характер больового синдрому	Рентгенологічна стадія			
	1-ша, n=30	2-га, n=39	3-тя, n=35	4-та, n=28
Запальний біль	+++	++	+	+
Біль, пов'язаний з ураженням навколосуглобових тканин	+++	+++	++	++
Біль, пов'язаний з венозним застоєм у субхондральній кістці	+	+	++	+++
Біль, пов'язаний із деформацією губчастої кістки	+	+	++	+++

Примітка. + — мінімально виражений біль; ++ — помірно виражений біль; +++ — виражений біль.



Таблиця 3

Ефективність різних методів лікування болю при остеоартрозі колінних суглобів, бали

Метод лікування	Рентгенологічна стадія			
	1-ша, n=30	2-га, n=39	3-тя, n=35	4-та, n=28
Знеболювальні (а)	2,6±0,2	2,4±0,2	2,1±0,2	1,8±0,3*
Знеболювальні (б)	2,4±0,4	2,3±0,2	2,0±0,1	1,8±0,3
НПЗЗ еквівалентними дозами (а)	2,6±0,1	2,5±0,3	2,3±0,2	1,8±0,2*
НПЗЗ еквівалентними дозами (б)	2,4±0,2	2,3±0,2	2,1±0,2	1,7±0,2*

Примітка. а — оцінка ефективності лікування лікарем; б — оцінка ефективності лікування пацієнтом; * — вірогідність ($P < 0,05$) відмінності показника між першою та четвертою групами.

сується і знеболювальних препаратів, і НПЗЗ. Ефективність лікування обома способами як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря вірогідно гірша у четвертій групі порівняно з першою.

Висновки

Таким чином, больовий синдром при ОА колінних суглобів має різний характер та інтенсивність залежно від рентгенологічної стадії захворювання. Інтенсивність больового синдрому збільшується, а якість життя погіршується зі збільшенням

рентгенологічної стадії захворювання. Ефективність лікування за оцінкою як пацієнта, так і лікаря також прогресивно погіршується зі збільшенням рентгенологічної стадії захворювання, тому перспективними напрямками досліджень при ОА є, поряд із пошуком нових симптомомодифікуючих засобів, вивчення ефективності та розробка нових фармакологічних і нефармакологічних засобів, які впливатимуть на перебіг хвороби, що дозволять за рахунок уповільнення прогресування ураження суглобового хряща

зменшити інтенсивність больового синдрому і покращити якість життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Насонова В. А. Международное десятилетие болезней костей и суставов (The bone and joint decade 2000–2010) — многодисциплинарная акция / В. А. Насонова, Н. Г. Халтаев // Терапевтический архив. — 2001. — № 5. — С. 5-7.

2. EULAR Recommendation: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty [et al.] // Ann. Reum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 1145-1155.

3. EULAR evidence based recommendation for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT) / W. Zang, M. Doherty, N. Arden [et al.] // Ann. Reum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 669-681.

4. Коваленко В. Н. Остеоартроз : практ. руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. — К. : Морион, 2003. — 448 с.

5. Пшетаковский И. Л. Артрозы: клиника, диагностика, лечение и реабилитация / И. Л. Пшетаковский. — Одесса : Астропринт, 2004. — 288 с.

6. Боева И. А. Метод выбора тактики лечения у больных с остеоартрозом коленных суставов / И. А. Боева // Запорожский медицинский журнал. — 2008. — № 4. — С. 64-67.

УДК 618.14-006.36-089:616.381-072.1:616-007.274

В. Н. Запорожан, И. З. Гладчук, Н. Н. Рожковская,
А. Г. Волянская, К. В. Латий

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ И НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Одесский государственный медицинский университет

Одной из важных проблем в гинекологии остается профилактика спайкообразования после лапароскопических органосохраняющих операций у больных с миомой матки и эндометриозом, поскольку в дальнейшем спаеч-

ный процесс может стать причиной трубно-перитонеальной формы бесплодия, внематочной беременности, хронических тазовых болей [1; 3; 5; 6].

В последнее время большое внимание уделяется орга-

носохраняющим операциям с целью сохранения репродуктивной функции [1; 4–6].

Минимизация частоты образования плотных спаек или их полное отсутствие являются гарантией успеха реконструк-



тивно-пластических вмешательств у бесплодных больных [2; 6; 8].

Патогенез послеоперационного спайкообразования остается до конца не изученным. Образование соединительной ткани — конечная стадия воспалительной реакции, которая регулируется сложным кооперативным взаимодействием клеточных элементов на всех этапах воспалительного процесса [6–9].

Цитокины как пептидные информационные молекулы регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия. Спектры биологической активности цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином. Во многих случаях в действиях цитокинов наблюдается синергизм [10–12].

До настоящего времени механизмы влияния цитокинов на активность ферментов системы ацетилирования остаются недостаточно изученными. Buranrat et al. (2007) описывают угнетение провоспалительными цитокинами NAT-1, но их наблюдение касается культуры клеток холангиокарциномы KKU-100. Наряду с зависимостью от факторов хронического воспаления, большое значение в активности NAT-ферментов имеет наличие субстрата и функциональное состояние антиоксидантной системы организма. Представляет интерес возможность косвенного влияния на экспрессию генов NAT-ферментов путем повышения экспрессии индуцибельной NO-синтазы и соответственно увеличения синтеза NO и пероксинитрита, повышения интенсивности перекисного окисления липидов, наконец, увеличения

роли оксидативного стресса в патоморфогенезе заболевания [7–12].

Следует отметить, что ацетилирование может идти несколькими путями. N-ацетилирование является одним из механизмов детоксикации и тесно сопряжено с функционированием системы цитохрома P450. Другой вид ацетилирования — O-ацетилирование — приводит к синтезу гетероциклических и ароматических аминов, косвенно активируя окислительные процессы в организме [2; 7].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные различным аспектам этой проблемы, связь между начальными патофизиологическими звеньями и конечным этапом развития послеоперационных спаек остается малоизученной.

Цель исследования — изучение активности N-ацетилтрансферазы, содержания уровня интерлейкинов в крови у больных с миомой матки и наружным генитальным эндометриозом для прогнозирования возникновения послеоперационных спаек.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 130 пациенток, которые были разделены на четыре клинические группы: I группу составили 65 пациенток с миомой матки, II — 65 женщин с наружным генитальным эндометриозом, III — 30 пациенток со спаечным процессом области малого таза (СПОМТ), IV (контрольную) — 20 здоровых женщин. Возраст обследованных — от 20 до 38 лет.

Во время обследования обращали внимание на анамнез (возраст, репродуктивную функцию, перенесенные ими раннее операции, воспалительные заболевания женских половых органов), данные объективного исследования (вагинальное исследование, эхография, гистероскопия, диагностическое вы-

скабливание эндометрия, кольпоскопия, лапароскопия).

Содержание уровня N-ацетилтрансферазы и уровня цитокинов сыворотки крови определяли до операции, через 24 ч и через 14 дней после эндохирургического вмешательства.

Активность N-ацетилтрансферазы определяли по калибровочному графику, построенному на основе изменения концентрации субстрата.

Калибровочный график был линейным в области исследуемых концентраций субстрата и времени инкубации. Предел обнаружения составил 8,5 мкМ/(мин·мг) белка по ацетилирующему продукту в общем объеме инкубационной смеси.

Определение содержания уровня интерлейкинов проводилось методом ELISA по методикам, рекомендованным производителем наборов для определения каждого цитокина [7–10].

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере в программе SPSS, а также в электронных таблицах MS Excel 2003.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении биохимических исследований определения активности ацетилтрансферазы (АТрФ) средний уровень активности АТрФ в I группе составил 25,1 мкМсубстр/ч, во II — 27,1 мкМсубстр/ч, в III — 26,5 мкМсубстр/ч, в IV — 23,6 мкМсубстр/ч.

Статистический анализ полученных данных позволил сделать вывод о том, что статистически значимых отличий по показателю активности АТрФ в разных клинических группах найдено не было. Однако необходимо отметить, что средние значения изучаемого показателя у женщин с миомой матки, эндометриозом и СПОМТ были несколько выше, чем такие же показатели у практиче-



ски здоровых женщин. Принимая во внимание высокую вариабельность изучаемого показателя, нами была проведена попытка оценить возможность ранжирования его по принципу диагностически значимого диапазона.

Для здоровых женщин характерно асимметрическое распределение изучаемого показателя с наличием ярко выраженных трех частотных пиков: в диапазоне 10–15 мкМ ферментированного субстрата (низкая активность), 25–30 и 30–35 мкМ ферментированного субстрата (средняя и высокая активность).

Совершенно другой характер распределения полученных величин активности ферментированного субстрата был характерен для пациенток со СПОМТ. В этом случае наблюдается наличие одного выраженного пика в диапазоне 30–35 мкМ, что соответствует высокой активности фермента.

У больных с эндометриозом график распределения активности АТрФ показывает наличие трех пиков. При этом частота встречаемости активности фермента в диапазоне 25–30 мкМ (средняя активность) у них достаточно высока. Однако в данной группе пациенток наиболее часто встречалась активность фермента в диапазоне 30–35 мкМ (высокая активность).

У пациенток с лейомиомой наблюдаются три основных диапазона активности фермента: наиболее часто встречались пациентки с высокой активностью (30–35 мкМ), немного реже — с активностью фермента, укладывающейся в диапазон 20–25 мкМ (средняя активность), и еще реже — в диапазоне 10–15 мкМ (низкая активность).

Представленные выше данные могут быть показаны на одной объединенной диаграмме (рисунок). Наиболее значимый диагностический диапазон — 25–35 мкМ. Данный диапазон активности фермента является весьма характерным

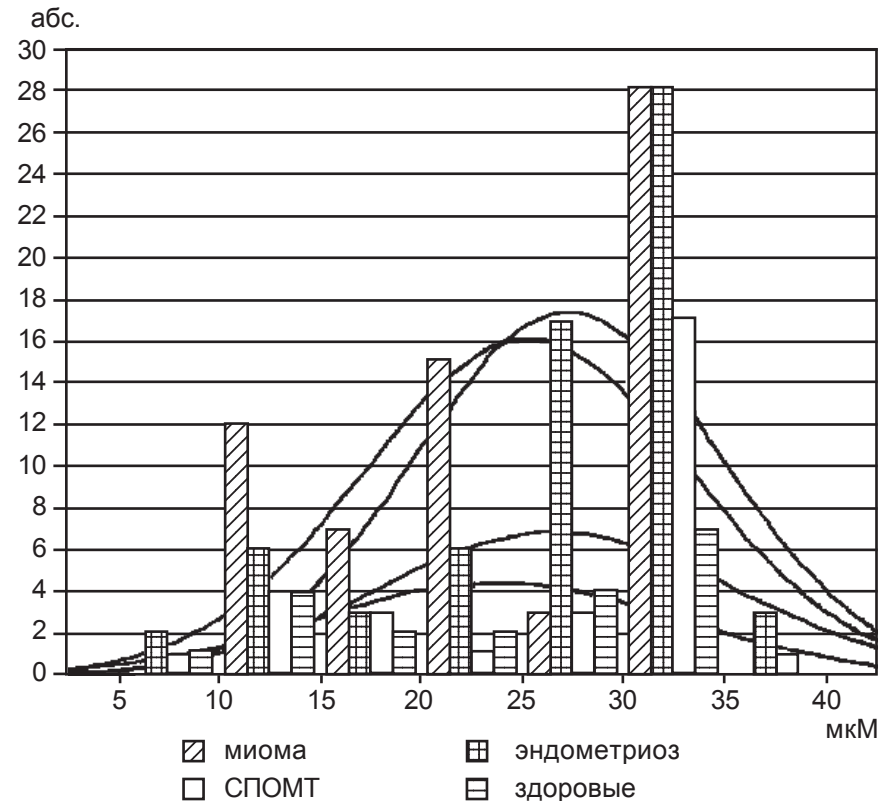


Рисунок. Интегральный график распределения активности ацетилтрансферазы в различных группах больных

для эндометриоза. В то же время, для больных с лейомиомой характерна высокая частота встречаемости пациентов с высокой активностью анализируемого фермента. Для СПОМТ также свойственна высокая активность АТрФ с высокой частотой встречаемости в диапазоне 30–35 мкМ.

У пациенток со СПОМТ и эндометриозом было достоверно более высокое содержание ИЛ-4 по сравнению с контролем, в то время как у пациенток с миомой не было значительных изменений показателей по сравнению с контрольной группой. Общей тенденцией для I, II, III групп было существенное увеличение дисперсии по сравнению с IV группой.

Подобные результаты были получены и в отношении ИЛ-6. При этом максимально высокие значения данного показателя были свойственны пациенткам со СПОМТ, причем распределение значений имело асимметричный характер. Возмож-

но, это свидетельствует о высокой активности провоспалительных процессов и об их существенной роли в процессах спайкообразования.

Описанные тенденции были характерны и для ИЛ-10. Интересно, что значения дисперсии для I и II групп пациенток были меньшими, чем для других провоспалительных цитокинов.

Для ИЛ-12 достоверные различия между группами отсутствовали, а наиболее высокие значения показателя были характерны для больных с эндометриозом.

По содержанию α -туморонекротический фактор (α -ТНФ) достоверных различий между группами выявлено не было.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют об отсутствии существенной взаимосвязи между активностью АТрФ и содержанием провоспалительных цитокинов в группе контроля (табл. 1).

Более того, отсутствовала значимая корреляция между показателями содержания ци-



**Результаты корреляционного анализа
содержания цитокинов крови
пациенток контрольной группы**

Показатели	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10	ИЛ-12	α -ТНФ
АТрФ	-0,0305 P=0,901	-0,0268 P=0,913	0,0575 P=0,815	-0,3163 P=0,187	0,0367 P=0,881
ИЛ-4		0,194 P=0,435	-0,4132 P=0,079	-0,2813 P=0,243	0,0979 P=0,690
ИЛ-6			-0,1255 P=0,609	-0,1480 P=0,545	0,6018 P=0,006
ИЛ-10				0,2378 P=0,327	-0,1549 P=0,527
ИЛ-12					-0,2988 P=0,214

токинов, исключение составили показатели ИЛ-6 и α -ТНФ, между которыми существовала прямая связь средней силы. Данные, представленные в табл. 1, отображают наличие обратной корреляционной зависимости средней силы между содержанием ИЛ-12 и АТрФ, которая, впрочем, была статистически недостоверной ($P > 0,05$).

Отсутствовали значимые корреляционные связи и между показателями активности АТрФ и уровнем провоспалительных цитокинов у пациенток со СПОМТ. У этих больных отмечалась также прямая корреляция средней силы между показателями содержания α -ТНФ и ИЛ-10, а также ИЛ-10 и ИЛ-12. Данное обстоятельство может объясняться схожестью физиологических функций данных провоспалительных цитокинов и их ролью в поддержании воспалительного процесса при СПОМТ (табл. 1, 2).

Не были выявлены значимые корреляционные связи и между показателями активности АТрФ и содержанием провоспалительных цитокинов у больных эндометриозом. Тем не менее, из результатов корреляционного анализа следует, что изменения активности различных провоспалительных цитокинов в значительной степени совпадают. Это касается практически всех корреляционных пар (табл. 3), но в особенности ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-12.

Наконец, в группе больных с миомой матки также отсутствовали сколько-нибудь значимые корреляционные связи между активностью АТрФ и уровнем провоспалительных цитокинов (табл. 4).

С другой стороны, именно в этой группе отмечалось наибольшее количество значимых корреляционных взаимосвязей между содержанием отдельных цитокинов. Тем не менее, сила наблюдаемой связи была на среднем уровне, что свидетельствует о разобщенности механизмов взаимодействия провоспалительных цитокинов при данной патологии.

**Результаты корреляционного анализа
содержания цитокинов крови пациенток
со спаечным процессом органов малого таза**

Показатели	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10	ИЛ-12	α -ТНФ
АТрФ	-0,0662 P=0,728	0,1231 P=0,517	0,1786 P=0,345	0,0418 P=0,826	0,2072 P=0,272
ИЛ-4		0,3012 P=0,106	-0,1501 P=0,428	-0,1619 P=0,393	-0,1172 P=0,538
ИЛ-6			0,0687 P=0,718	0,1517 P=0,424	0,2185 P=0,246
ИЛ-10				0,4439 P=0,014	0,6280 P=0,000
ИЛ-12					0,3464 P=0,061

**Результаты корреляционного анализа
содержания цитокинов крови пациенток
с эндометриозом**

Показатели	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10	ИЛ-12	α -ТНФ
АТрФ	0,0743 P=0,556	0,0338 P=0,789	0,0070 P=0,956	0,0148 P=0,907	0,0179 P=0,887
ИЛ-4		0,2598 P=0,037	0,1400 P=0,266	0,4741 P=0,000	0,0234 P=0,853
ИЛ-6			0,4388 P=0,000	0,4242 0	0,2982 P=0,016
ИЛ-10				0,5161 0	0,2298 P=0,066
ИЛ-12					0,3043 P=0,014

и содержанием провоспалительных цитокинов свидетельствует об определенной их независимости и о необходимости их параллельного изучения при выработке прогности-

и содержанием провоспалительных цитокинов свидетельствует об определенной их независимости и о необходимости их параллельного изучения при выработке прогности-



**Результаты корреляционного анализа
содержания цитокинов крови пациенток
с миомой матки**

Показатели	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10	ИЛ-12	α -ТНФ
АТрФ	-0,0606 P=0,631	-0,0210 P=0,868	0,0386 P=0,760	-0,0299 P=0,813	0,0012 P=0,993
ИЛ-4		0,4477 P=0,000	0,5130 P=0,000	0,3440 P=0,005	0,3609 P=0,003
ИЛ-6			0,3123 P=0,011	-0,1174 P=0,352	0,0691 P=0,585
ИЛ-10				0,2782 P=0,025	0,1329 P=0,291
ИЛ-12					0,3743 P=0,002

ческих моделей в отношении таких видов патологии, как СПОМТ, эндометриоз и миома матки.

Наблюдаемые корреляционные связи могут подтвердить предположение о том, что некоторые типы реакций организма при эндометриозе и миоме матки обеспечиваются активностью двух или более цитокинов, и для осуществления таких реакций отсутствие одного из них может компенсироваться наличием другого, обладающего той же активностью в отношении конкретной функции. Не следует игнорировать и тот факт, что ряд цитокинов может индуцировать продукцию других, а взаимодействие нескольких цитокинов приводит к различным биологическим эффектам, зависящим от особенностей клеток-мишеней, экспрессии рецепторов, путей передачи внутриклеточного сигнала. Даже при взаимодействии различных цитокинов через один и тот же рецептор биологические ответы на них будут различны.

В нашем исследовании по показателю активности ацетилтрансферазы достоверные различия между группами сравнения отсутствовали, в то время как для больных со СПОМТ и эндометриозом были характерны высокие уровни содержания провоспалительных цитокинов. В связи с этим нами была пред-

принята попытка оценки корреляционных взаимоотношений между данными параметрами в цензурированной выборке, включавшей только пациенток с высокими уровнями процессов ацетилирования. При этом для больных со СПОМТ была характерна достоверная обратная корреляция между показателями ИЛ-6 и АТрФ ($r = -0,53$; $P < 0,05$), что косвенно свидетельствует об адаптационном характере повышения интенсивности процессов ацетилирования.

С другой стороны, для больных с эндометриозом с высокой интенсивностью ацетилирования наличие корреляции между показателями АТрФ и цитокинами подтвердить не удалось, что может быть связано с наличием дополнительных факторов, в том числе гормональных, влияющих на активность патологического процесса.

Наконец, не было найдено и значимых корреляционных связей между показателями АТрФ и цитокинами в группе больных с миомой матки.

Выводы

Таким образом, для прогнозирования спайкообразования в послеоперационном периоде у больных с миомой матки и наружным генитальным эндометриозом целесообразно определять активность АТрФ и уро-

вень ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови на предоперационном этапе подготовки. Если при обследовании определяется высокая интенсивность ацетилирования и повышенный уровень ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10, то такие пациентки относятся к группе высокого риска по развитию СПОМТ. В таком случае следует оценить целесообразность хирургического вмешательства и определить другие альтернативные (консервативные) варианты лечения. При необходимости выполнения оперативного лечения предупреждению развития послеоперационных спаек может способствовать максимальное снижение травматичности операции и проведение профилактических мероприятий в интра- и послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. Ендоскопічна хірургія в гінекології / В. М. Запорожан // Журнал АМН України. — 1999. — Т. 5. — С. 44-52.
2. Кулаков В. И. Послеоперационные спайки / В. И. Кулаков, Л. В. Адамьян, О. А. Мынбаев. — М., 1998. — 269 с.
3. Савельева Г. М. Лапароскопия в гинекологии / Г. М. Савельева. — М., 2000. — С. 115-122.
4. Тихомиров А. Л. Новые принципы лечения миомы матки : рук. для врачей / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. — М., 2006. — 50 с.
5. Адамьян Л. В. Эндометриозы : рук. для врачей / Л. В. Адамьян, В. И. Кулаков. — М. : Медицина, 1998. — 356 с.
6. Адамьян Л. В. Факторы риска развития послеоперационных спаек у гинекологических больных: сравнительный анализ результатов традиционного и эндоскопического доступов / Л. В. Адамьян, О. А. Мынбаев, Н. А. Радченко // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки ; под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамьян. — М., 1997. — С. 38-46.
7. Магалашвили Р. Д. N-ацетилтрансфераза и процесс образования спаек в брюшной полости в эксперименте / Р. Д. Магалашвили // Хирургия. — 1985. — № 4. — С. 64-68.
8. Покидько С. П. Клінічні та експериментальні основи прогнозування



спайкової хвороби очеревини / С. П. Покидько, І. П. Феджага // Шпитальна хірургія. — 2001. — № 3. — С. 84-86.

9. Роль реакції ацетилювання в патогенезі спаяного процесу малого таза у гінекологічних больних / Н. М. Побединский, М. А. Ботвин, А. И. Ищенко [и др.] // Акушерство и гинекология. — 1997. — № 4. — С. 28-29.

10. *Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis* / J. Punnonen, K. Teisala, H. Ranta [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — N 174 (5). — P. 1522-1527.

11. *Rier S. E. Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometrioses* / S. E. Rier,

A. K. Parsons, J. L. Becker // *Fertil. Steril.* — 1994. — N 61. — P. 294-299.

12. *Taketani Y. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometrioses* / Y. Taketani, T. M. Kuo, M. Mizuno // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — N 167. — P. 265-270.

УДК 616.126-002:616.94

Л. А. Ковалевська, Ю. В. Мітасов, В. В. Селіванов

ІНФЕКЦІЙНИЙ ЕНДОКАРДИТ: ЩО ЗМІНИЛОСЯ?

Одеський державний медичний університет,
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

Трясу надежды ветвь, но где желанный плод?
Как смертный нить судьбы в кромешной тьме найдет?
Тесна мне бытия печальная темница, —
О, если б дверь найти, что к вечности ведет!

Омар Хайям

Багато ключів до дверей під назвою «Інфекційний ендокардит» знайдено; а скільки їх ще і як довго їх доведеться відкривати?..

Незважаючи на розробку та впровадження нових антибіотиків, відмічено зростання частоти інфекційного ендокардиту (ІЕ) — захворювання септичного генезу з переважним ураженням клапанного або пристінкового ендокарда, що характеризується швидким розвитком клапанної недостатності, системних емболічних ускладнень та імунопатологічних симптомів. Це зумовлено, з одного боку, розвитком резистентності мікрофлори до антибіотиків, а з другого — зростанням наркоманії [5; 10; 13].

Ураження серця при ІЕ є наслідком перенесеної бактеріємії (нешкідливе зняття зубного каменя супроводжується розвитком бактеріємії майже у 80 % випадків). І не випадково раніше як синонім ІЕ використовували термін «септичний, або бактеріальний ендокардит». Переважання тієї або іншої флори залежить від фону, на якому розвивається ураження (власний клапан або протез). Причиною первинного ІЕ (ураження нативного клапана) найчастіше є стрептокок — 50 %, стафілокок — 25 %, грамнегативні бактерії — 6 %, гриби — 1 %. Майже у половини пацієнтів із раннім протезним ендокардитом збудником є стафілокок, велика питома вага дифтероїдів (до 10 %), грамнегативних бактерій (15 %) і грибів (10 %) [2]. При пізньому протезному ендокардиті практично однаково виявляються стрептококи і стафілококи (30–40 %) [4].

В останні роки відзначають такі особливості ІЕ [1; 3; 4]:

- збільшення середнього віку пацієнтів;
- збільшення частки гострих випадків ІЕ, спричиненого стафілококами, грамнегативною мікрофлорою, змішаною й умовно-патогенною флорою, грибами;
- збільшення частки ІЕ, спричиненого внутрішньовенними ін'єкціями, ІЕ штучних клапанів;
- зниження кількості класичних ознак ІЕ, таких як вузлики Ослера, плями Рота, спленомегалія, зміни пальців за типом «барабанних паличок».

Діагноз ІЕ, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) (2004), встановлюється на підставі наявності розроблених великих і малих діагностичних критеріїв [7].

Великі діагностичні критерії включають:

- нове ураження клапана / шум регургітації;
- епізод емболії невідомого походження (особливо інфаркти мозку та нирок);
- сепсис невідомого походження;
- гематурію, гломерулонефрит або підозру на інфаркт нирки;
- гарячку.

Малі критерії:

1. Наявність протезованого клапана або іншого «імплантата».
2. Інші фактори високого ризику ІЕ (у тому числі й хворі зі складними вродженими «синіми» вадами серця, ІЕ в анамнезі).
3. Вперше виниклі шлуночкові порушення ритму і провідності.



4. Вперше виникла серцева недостатність.
5. Позитивний результат посіву крові.
6. Шкірні або очні прояви ІЕ.
7. Множинні та швидкозмінні легеневі інфільтрати.
8. Периферичні абсцеси неясного походження.
9. Недавні діагностичні / лікувальні маніпуляції, що супроводжуються бактеріємією.

Наявність великих діагностичних критеріїв — підстава для ургентного обстеження, за необхідності — госпіталізація. У 2005 р. американська кардіологічна асоціація Університету Duke запропонувала нижченаведені діагностичні критерії при ІЕ [11].

Вірогідний ІЕ:

А. Патоморфологічні ознаки:

— мікроорганізми, виявлені при бактеріологічному або гістологічному дослідженні вегетації, емболів або зразків із внутрішньосерцевих абсцесів;

— або патологічні зміни: вегетація або внутрішньосерцеві абсцеси, підтверджені гістологічним дослідженням, що виявило активний ендокардит. Діагноз доведений за наявності одного з поданих критеріїв.

Б. Клінічні критерії:

- два великих;
- один великий і три малі критерії;
- п'ять малих критеріїв.

Можливий ІЕ:

- один великий і один малий критерій;
- три малих критеріїв.

Виключений ІЕ:

— доведений альтернативний діагноз, що пояснює симптоми захворювання;

— або зникнення симптомів ІЕ при лікуванні антибіотиками протягом 4 днів;

— або відсутність доказів ІЕ при операції або автопсії при лікуванні антибіотиками до 4 днів;

— або недостатня кількість критеріїв вірогідного ІЕ, наведених вище.

Клінічні критерії ІЕ: великі (позитивна гемокультура, докази ураження міокарда), малі (температура тіла 38 °С і вище, схильність (пацієнти груп ризику), імунологічні феномени (вузлики Ослера, плями Рота, ревматоїдний фактор), мікробіологічні дані: позитивна гемокультура, яка не відповідає великому критерію, наприклад епідермальний стафілокок).

Особливості перебігу ІЕ знаходяться в чіткій залежності від збудника. Так, зловласний перебіг, як правило, спостерігається при ентерококовій інфекції, джерелом якої є запалення сечостатевої системи (у тому числі й у результаті катетеризації сечового міхура), патологія травного тракту, акушерсько-гінекологічні операції або внутрішньоматкові контрацептиви. Характерний гострий перебіг, резистентність до більшості використовуваних антибіотиків, множинні тромбоемболічні ускладнення. Останніми роками відмі-

чено зростання грибкового ендокардиту. Частіше хворіють чоловіки (3 : 1) [8].

Як і раніше, важкою є діагностика ІЕ, але не менш складним залишається питання вибору тактики ведення хворого: медикаментозна або комбінована (хірургічне лікування і медикаментозна підтримка) [6; 9; 12]. На жаль, часто лікарі розглядають направлення до хірурга як визнання власної неспроможності. Такий підхід до хворого з ІЕ може коштувати життя, оскільки, незважаючи на відсутність бактеріємії та відносну контрольованість інфекційного процесу, можливе зростання вегетації, що сприяє прогресу клапанної недостатності, може стати джерелом тромбоемболій і призвести до фатального результату. Гостра форма ІЕ без лікування, як правило, закінчується летальним кінцем протягом 4–6 тиж., підгостра — протягом 4–6 міс. На фоні адекватної антибактеріальної терапії летальність становить у середньому 30 %, а у хворих з інфікованими протезами — 50 %. При повноцінному лікуванні вдається домогтись одужання більше 70 % хворих із ІЕ.

Абсолютні показання до хірургічного лікування при ІЕ [11]:

— наявність прогресуючої серцевої недостатності;

- збережений активний інфекційний процес;
- наявність внутрішньосерцевих абсцесів;
- грибковий ендокардит.

Відносні показання до хірургічного лікування:

— ЕхоКГ-ознаки масивної вегетації на внутрішньосерцевих структурах;

- прояви емболії периферичних судин;
- наявність у крові грамнегативних паличок і стафілокока.

Найбільший досвід хірургічного лікування ІЕ в Україні накопичений в Інституті серцево-судинної хірургії АМН України ім. М. М. Амосова. Розроблені та впроваджені вченими цього Інституту нові методи обробки порожнин серця, що дозволяють зменшити ризик рецидиву захворювання, з використанням первомуру. Запропоновані немедикаментозні методи стимуляції імунної відповіді.

Ізольована медикаментозна терапія ІЕ можлива лише за таких умов:

- контрольованість інфекційного процесу;
- стабільність гемодинаміки;
- відсутність значної вегетації на клапанах лівих відділів серця;
- ураження клапанів правих відділів серця;
- відсутність ознак ураження нирок;
- можливість проведення адекватної медикаментозної терапії (тривалої внутрішньовенної катетеризації, переносимість антибіотиків);
- іноді слід враховувати й економічні фактори — можливість прийому дорогих антибіотиків тривалий час.



Схема антибіотикотерапії, згідно з рекомендаціями ЄТК (2004), залежить від збудника, віку пацієнта, функції нирок, чутливості до пеніциліну і стану клапана (природний або протез). У російських рекомендаціях в окремих випадках вказуються й альтернативні схеми етіотропної терапії ІЕ з використанням цефалоспоринов і фторхінолонів [1; 3; 5–7; 9]. Це не стосується лікування ІЕ зі злякисним перебігом, спричиненого *Enterococcus spp.*, оскільки останні мають низьку чутливість до цефалоспоринов і фторхінолонів, відносно резистентні до пеніциліну (ампіциліну), ванкомицину й аміноглікозидів (при виділенні пеніцилін-резистентних штамів ентерокока за рахунок продукції β-лактамаз рекомендуються ампіцилін/сульбактам по 2 г в/в або в/м 3–4 рази на добу протягом 4–6 тиж.) [5].

Наведемо кілька клінічних прикладів із використанням альтернативних схем антибіотикотерапії.

Приклад 1. Хворий П., 1940 р. народження, 8.01.2008 р. надійшов у кардіоревматологічне відділення ВМКЦ ПР із скаргами на задишку при ходьбі на відстані до 100 м, відчуття браку повітря, загальну слабкість. Хворіє з середини жовтня 2007 р., коли з'явилася температура тіла до 39–40 °С з ознобом, що триває 3 тиж. Коли хворий П. знаходився на стаціонарному лікуванні в МКЛ № 10, йому був поставлений діагноз: карбункул лівої нирки. Отримував консервативне лікування: ципринол, цефтріаксон, наклофен, дезінтоксикаційна терапія. Згодом був виписаний із відносним поліпшенням стану: температура тіла періодично підвищувалася до субфебрильних показників. В Одеській обласній клінічній лікарні 12.12.2007 р. хворому була виконана операція — коронарне стентування правої коронарної артерії. Далі стан різко погіршився — з'явилися напади серцевої астми, набряки гомілок. Амбулаторно приймав гіпотіазид, фуросемід, трифас, верошпірон, кораксан, кардикет-ретард, конкор, оmez, ноліпрел. Зберігалася температура тіла 37,5–38 °С із періодичними ознобами. В анамнезі — страждає на гіпертонічну хворобу 20 років; аденома передміхурової залози. Кілька років страждає на цукровий діабет 2 типу (постійно приймає діабетон MR — по 2 пігулки до сніданку 1 р/д); ІХС. Об'єктивно: стан хворого тяжкий, при свідомості. Температура тіла — 36,6 °С. Шкірні покриви гіперемовані. Периферичні лімфовузли не збільшені. Дихання везикулярне, ослаблене в задньонижніх відділах, хрипи не вислуховуються. Межі відносної серцевої тупості — ліва зміщена назовні на 1 см, верхня — III міжребер'я по лівій парастернальній лінії, права — IV міжребер'я біля правого краю груднини. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені, вислуховується шум систоло-діастоли над верхівкою, аортою, у точці Боткіна; АТ — 150/50 мм рт. ст. Пульс — 74 удари за хвилину. З боку шлунково-кишкового тракту —

без патологічних змін. Периферичні набряки відсутні.

Інструментально-лабораторні дані: УЗД органів черевної порожнини (03.01.2008 р. з медичної книжки) — ознаки гепатомегалії, хронічного холециститу. Стеатоз підшлункової залози. У плевральних порожнинах виявляється вільна рідина.

ЕхоКГ (08.01.2008 р.): сепарація листків перикарда до 16 мм. Розширення й ущільнення кореня аорти. Розширення порожнин правого шлуночка (ПШ), лівого передсердя (ЛП) і шлуночка (ЛШ). Концентрична гіпертрофія ЛШ (ГЛШ). Гіпокінез міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки ЛШ.

Недостатність мітрального клапана (МК) II ст., аортального клапана (АК) — I–II ст. (вегетації?) ФВ — 40 %.

На ЕКГ — синусовий правильний ритм. ЧСС — 76 уд/хв. Нормограма. Гіпертрофія ЛШ.

Попередній діагноз: активний інфекційний ендокардит мітрального й аортального клапанів неуточненої етіології, СН ІІБ ст. з порушеною функцією систоли ЛШ, ХСН ІІІ ФК (NYHA). Супровідні захворювання: ІХС, стенокардія напруження ІІ ФК, стан після коронарного стентування правої коронарної артерії (12.12.2007 р.), СН ІІБ ст. з порушеною систолічною функцією ЛШ, ХСН ІІІ ФК (NYHA), гіпертонічна хвороба ІІ ст., ГЛШ, ризик високий, цукровий діабет 2 типу середнього ступеня тяжкості, компенсований.

Призначено лікування: РРА № 1, дієта № 9, в/в, краплинно поляризуюча суміш, в/в рибоксин, фуросемід, в/в, краплинно цефепім 2,0 г двічі, підшкірно фрагмін 2,5 тис. од. двічі, в/м сульфокамфокаїн, анальгін, димедрол, мексидол 2,0 (3 р/д), у пігулках: авелокс 0,4 г — 1 табл. вранці, кардикет-ретард 40 мг — 1 табл. вранці, ноліпрел — 1 табл. вранці, верошпірон 25 мг — по 2 табл. 2 р/д, конкор 5 мг — 2 табл. вранці, плавікс 75 мг — 1 табл. вранці, діабетон MR — 2 табл. вранці, паріет 20 мг — по 1 капс. 2 р/д.

3 09.01.08 р. температура тіла нормалізувалася, 14.01.08 р. виконана заміна в/в антибактеріальної інфузії на максипім 0,5 — по 2 флакони 2 р/д, плюс дифлюкан 50 мг — 1 табл. на день.

Результати обстеження: фіброгастродуоденоскопія (ФГС) (11.01.2008 р.) — ерозійно-геморагічний гастрит, дуоденогастральний рефлюкс, поодинокі ерозії цибулини дванадцятипалої кишки (ДПК) діаметром 0,3 см.

Консультація ЛОР-лікаря: хронічних осередків інфекції немає.

Консультація стоматолога: у 3 металевих коронках — дефекти. Лікування можливе в плановому порядку.

У крові — гіпохромна анемія: Hb — 110 г/л, еритроцити — 3,53 Т/л, лейкоцити — 9,1 Г/л, лімфоцити — 16 %, ШОЕ — 35 мм/год, сечовина — 17,6 ммоль/л, креатинін — 0,132 ммоль/л,



глюкоза — 16,2 ммоль/л, сіалові кислоти — 320 ОД, серомукоїд — 7,48 ЛД, протромбіновий індекс — 79,1 %, МНВ — 1,36, фібриноген А — 8 г/л, фібриноген В +, СРБ — 15,0 МО/л, АСЛ-О — 400 ІО/л, ІgМ — 0,89 г/л, ІgG — 2252 г/л, ІgА — 4,34 г/л.

Мікрофлора сечі — мікрофлора не виділена. Мікробне число — 0. При 5-кратному аналізі мікрофлори крові на висоті температури тіла з 10-денним термостатуванням — мікрофлора не виділена. У сечі (08.01.08 р.) — реакція кисла, питома вага 1014, білок — сліди, лейкоцити — 8–9 у полі зору, еритроцити — 5–8 у полі зору, епітелій плоский — 2–4 у полі зору.

Через тиждень намітилася позитивна динаміка в крові — збільшилися рівень Hb, вміст еритроцитів.

У сечі (15.01.08 р.) — білок не виявлений, лейкоцити — 3–4 у полі зору, епітелій плоский — 1–2 у полі зору.

У динаміці на ЕхоКГ (15.01.08 р.) — поліпшення скоротливої функції міокарда (ФВ — 51 %). Зменшення порожнини ЛШ. Вегетація на АК (0,8×0,4 см) більш ехогенна. Недостатність АК II–III ст. Недостатність МК II ст.

ФГС (21.01.08 р.) — на місці ерозії визначається осередкова гіперемія. Уже 25.01.08 р. хворий із відносним поліпшенням стану переведений у НДІ серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова для хірургічного лікування.

Приклад 2. Хворий Н., підполковник у відставці, 1945 р. н., надійшов до кардіоревматологічного відділення ВМКЦ ПР 26.06.2008 р. зі скаргами на температуру тіла 38,5–39 °С, кашель з відходженням слизового мокротиння, слабкість, швидку втомлюваність, зниження маси більше ніж на 10 кг за 4 міс., зниження АТ до 100/40 мм рт. ст.

Анамнез захворювання: хворіє з лютого 2008 р., коли з'явилися слабкість, температура тіла — 38–39 °С. Через 2 тиж. був госпіталізований у Житомирський госпіталь (з 11.03.08 р.), потім (з 18.03.08 р.) у Головний військовий клінічний госпіталь (ГВКГ) Києва, де після ретельного обстеження поставили діагноз: сепсис із не уточненим первинним вогнищем, підгострий перибіг, ІХС, дифузний кардіосклероз.

Комбінований аортальний порок серця з переважанням стенозу. Кіста перикарда, СН I зі збереженою функцією систоли лівого шлуночка, ХСН I ФК (NYHA), ХОЗЛ. Хронічний обструктивний бронхіт, фаза ремісії. Дифузний пневмосклероз, ДН I. Виразкова хвороба ДПК, нестійка ремісія. Субкомпенсований стеноз ДПК. Хронічний холецистит, нестійка ремісія. Хронічний панкреатит, нестійка ремісія. Хронічний коліт, нестійка ремісія. Хронічна Fe-дефіцитна анемія середнього ступеня тяжкості. Субкапсулярна кіста правої нирки. Сечосольовий діатез. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози I ст.

Проведене лікування: режим I–II, дієта № 10, ванкоміцин, тебрис, амоксиклав, фуросемід,

аспаркам, гипотіазид, парієт, ентєросгель, йогурт.

Консультований у НДІ серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова 20.03.08 р.; даних щодо ІЕ не виявлено.

Пацієнт був виписаний 8.05.08 р. з рекомендаціями: спостереження терапевта, кардіолога, гастроентеролога, хірурга, уролога за місцем проживання. Дієта з обмеженням жирів тваринного походження, солі, рідини до 1 л на добу, збільшення прийому продуктів із підвищеним вмістом заліза. Контроль загального аналізу крові, сироваткового заліза через 2 тиж. Термометрія кожні 3 год протягом 10 днів з веденням щоденника з подальшим контрольним оглядом у кардіоревматологічному відділенні ГВКГ. Хірургічне лікування аортального пороку серця в НДІ серцево-судинної хірургії в плановому порядку. Також регулярний прийом лікарських препаратів: гипотіазид, сорбіфер дурулес, йогурт.

Звертають на себе увагу двічі взяті аналізи крові на стерильність: 19.03.08 р. — стерильна; 15.04.08 р. — *ent. faecium*.

З анамнезу: виразкова хвороба ДПК — з 2000 р.

Об'єктивно: стан середнього ступеня тяжкості. Астенізований, млявий, гіподинамічний. Блідість шкірних покривів, субіктеричність склер. Температура тіла 38 °С. Над легенями — дихання везикулярне, у задньо-базальних відділах ослаблене з поодинокими сухими хрипами, ЧДР — 20 за 1 хв.

Діяльність серця ритмічна, вислуховується грубий шум систоли над усіма точками аускультатії, АТ — 100/45 мм рт. ст.

З боку шлунково-кишкового тракту — без патологічних змін.

Діагноз: сепсис без первинного вогнища, аортальний порок із переважанням стенозу, СН I зі збереженою функцією систоли ЛШ, ХСН I ФК (NYHA).

Згодом, 28.06.08 р. (результат ЕхоКС див. нижче) виставлений діагноз: вторинний інфекційний ендокардит з ураженням клапанного апарату серця, підгострий перебіг, помірної активності, СН I ст. зі збереженою функцією систоли ЛШ, ХСН I ФК (NYHA), ХОЗЛ II ст.

Клініко-лабораторні дані: флюорографія легень (22.07.08 р.) — без патології.

Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) (15.07.08 р.) — субатрофічний езофагіт. Осередковий атрофічний гастрит. Груба деформація воротаря та цибулини ДПК зі стенозом вихідного відділу пілородуоденальної зони. Виразка стенозуючого відділу. Рентгеноскопія шлунка (16.07.08 р.) — рентген. Картина виразки цибулини ДПК. Гастрит.

ЕГДС (24.07.08 р.) — дані щодо стравохода та шлунка колишні, а от порівняно з ЕГДС від 15.07.08 р., у грубо деформованій цибуліні ДПК вихідний відділ різко звужений, непрохідний для апарата діаметром 0,9 см.



У межах доступної для огляду слизової оболонки виразка не визначається.

ЕхоКС (28.06.08 р.) — розширення й ущільнення кореня аорти, стенозування устя аорти. Дилатація порожнин ЛП, ЛШ, асиметрична гіпертрофія МШП, концентрична гіпертрофія ЛШ. Недостатність МК I ст., АК II ст. Скоротлива функція ЛШ збережена (ФВ — 47 %). Наявність гіперехогенних вогнищ спостерігається пристінково, ближче до правої коронарної стулки, що може свідчити про формування вегетацій на АК; КТ легенів (01.07.08 р.) — вікові зміни, лімфовузли діаметром 5–6 мм.

ЕхоКС (10.07.08 р.) — сепарація листків перикарда 11–16 мм. Недостатність МК II ст., ТК II ст., АК III ст. Вегетація в ділянці правої коронарної стулки? Гіпокінез задньої стінки ЛШ, ФВ — 47 %.

Порівняно з попередньою ЕхоКС, при ЕхоКС від 24.07.08 р. відмічений кінез задньої стінки ЛШ. Не виключається свіжа вегетація на правій стулці МК, ФВ — 53 %. В останньому — динаміка колишня.

На ЕКГ від 27.06.08 р. — ритм правильний, синусовий. Лівограма. Блокада лівої передньої гілки пучка Гіса. Ознаки гіпертрофії ЛШ. Недостатність кровотоку в передньообоковій стінці, ділянці верхівки. Можливі рубцеві зміни в ділянці перегородки.

Початково в крові — гіпохромна анемія: Нb — 68 г/л, еритроцити — 2,21 Т/л, лейкоцити — 6,9 Г/л, зрушення лейкоцитарної формули вправо (паличкоядерних нейтрофілів — 15 %), тромбоцити — 122 тис./л, ШОЕ — 52 мм/год. Надалі розвивається лімфопенія (л — 14 %), паличкоядерних — 8 %. На 10.07.08 р.: Нb — 66 г/л, еритроцити — 2,19 Т/л, лейкоцити — 8,8 Г/л, п — 3, с — 83, е — 1, л — 9, м — 4; тромбоцити — 210 тис./л, ШОЕ — 54 мм/год; анізо-, пойкилоцитоз.

Біохімічне дослідження крові: тимолова проба — 6, сіалові кислоти — 290 ОД, серомукоїд — 6,98 ОД, сечовина — 8,6 ммоль/л. На момент виписування хворого: Нb — 86 г/л, еритроцити — 2,19 Т/л, лейкоцити — 10,6 Г/л, тромбоцити — 98 тис./л, ШОЕ — 68 мм/год; анізо-, ретикулоцитоз.

У сечі — солом'яно-жовтий колір, прозора, питома вага — 1007, білок — 0,033, лейкоцити — 6–10 у полі зору, еритроцити вилужені — 30–40 у полі зору, циліндри зернисті — 3–4, слиз ++. Мікроскопічне дослідження мокротиння — патологічних змін немає.

Проведено лікування: з 26.06.08 р. — в/в краплинно цефепім — 2 г/добу, в/в краплинно авелокс — 0,4 г 1 раз на добу, в/в краплинно поляризуюча суміш, в/в рибоксин, в/м поліоксидоній, диклофенак (з 8.07 по 14.07.08 р.), в/м вітамін В12 250 мг 1 раз на добу, паріет 20 мг двічі на добу. З 27.07.08 р. відмічена нормаліза-

ція температури тіла. Підйом її до 37,7 °С — 1.07.08 р., потім з 2.07.08 р. по 11.07.08 р. зберігалася нормальна температура тіла. З 12.07.08 р. до дня виписування пацієнта включно температура була високою: від субфебрильних показників до гектичних.

За узгодженням начальника клініки кардіології ЦВКГ ПР з кардіохірургом 2-го хірургічного відділення НДІ серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова хворий був переведений для подальшого хірургічного лікування. У двох клінічних випадках успішно використаний у лікуванні авелокс (моксифлоксацин) — антибактеріальний препарат фторхінолонового ряду широкого спектра дії.

У сучасних російських практичних рекомендаціях є посилання на те, що як етіотропна терапія ІЕ, спричиненого *Str. pneumoniae*, може застосовуватись альтернативна схема з використанням левофлоксацину по 0,5 г в/в 1 раз на добу протягом 4–6 тиж. або моксифлоксацину по 0,4 г в/в 1 раз на добу протягом 4–6 тиж. [2]. (Відомо, що кількість штамів пневмокока, резистентних до пеніциліну, збільшується до 9–25 %.)

У чому переваги препарату?

Механізми стійкості мікроорганізмів, інактивуючих пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, макроліди та тетрациклін, не впливають на антибактеріальну ефективність моксифлоксацину. Не менш важливо, що перехресної резистентності між препаратом авелокс (моксифлоксацин) і вищеперерахованими антибіотиками не відзначають. Вона визначається, як правило, між засобами групи хінолонів. Цікаво, що деякі грам-позитивні й анаеробні мікроорганізми, резистентні до інших хінолонів, чутливі до моксифлоксацину. Резистентність до моксифлоксацину розвивається повільно, що необхідно враховувати при тривалій антибактеріальній терапії, яку застосовують і при лікуванні ІЕ.

Швидке всмоктування, майже повністю, при пероральному застосуванні; абсолютна біодоступність — 91 %; зв'язування з білками плазми крові приблизно на 45 %; період напіввиведення — приблизно 12 год; переносимість моксифлоксацину у більшості хворих добра; крім того, не рекомендується використовувати препарат у лікуванні дітей і підлітків; його не застосовують: при збільшенні інтервалу Q–T, гіпокаліємії, у поєднанні з антиаритмічними препаратами Ia та III класів, — ці характеристики моксифлоксацину також необхідно враховувати у практичній діяльності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белов Б. С. Инфекционный эндокардит: вопросы лечения и профилактики / Б. С. Белов, Г. М. Тарасова // Научно-практическая ревматология (Ассоциация ревматологов России, Москва; Институт ревматологии РАМН, Москва). — 2006. — № 3. — С. 51–61.
2. Клинико-микробиологическая эффективность моксифлоксацина при лечении инфекционного эндокардита



/ Н. В. Белобородова, Д. А. Попов, Е. Н. Бачинская [и др.] // Антибиотики и химиотерапия (Государственный НЦ по антибиотикам, Москва). — 2006. — Т. 51, № 9/10. — С. 33-39.

3. Белов Б. С. Инфекционный эндокардит / Б. С. Белов, Г. М. Тарасова // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 7. — С. 4-13.

4. Грабб Н. Р. Кардиология / Н. Р. Грабб, Д. Е. Ньюби ; пер. с англ. ; под ред. Д. А. Струтынского. — М. : МЕД-пресс-информ, 2006. — 704 с.

5. Гуревич М. А. Первичный инфекционный эндокардит / М. А. Гуревич, С. Я. Тазина, Т. Г. Кабанова // Российский медицинский журнал. — 2007. — № 3. — С. 40-44.

6. Демин А. А. Инфекционные болезни сердца: новые стандарты диагностики и лечения / А. А. Демин // Фарма-тека. — 2007. — № 15. — С. 66-69.

7. Демин А. А. Профилактика и лечение инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов

/ А. А. Демин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 60-65.

8. Кнышов Г. В. Инфекционный эндокардит / Г. В. Кнышов ; под ред. Г. В. Кнышова, В. Н. Коваленко. — К. : МОРИОН, 2004. — 256 с.

9. Оганов Р. Г. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии / Р. Г. Оганов ; под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007.

10. Уланова В. И. Инфекционный эндокардит: диагностика, клиническое течение, лечение / В. И. Уланова, В. И. Мазуров // Лечащий врач. — 2003. — № 6. — С. 46-49.

11. Ramsdale D. Color atlas of Infective Endocarditis / D. Ramsdale. — Springer, 2005. — 154 p.

12. Siniavski H. Active Infective Aortic Valve Endocarditis with Infection Extension / H. Siniavski. — Darmstadt : Steinkopff-Verlag, 2006. — 62 p.

13. Brusck J. L. Infective Endocarditis: Management in the Era of Intravascular Devices / J. L. Brusck. — Informa Health-Care, 2007. — 384 p.

УДК 616.314-002:616.311.2

Л. С. Кравченко, Н. О. Бас, Г. М. Солоденко, С. О. Бас

ВПЛИВ АПІСОЛОВОЇ МАЗІ НА ОСНОВІ ПРОПОЛІСУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ГІНГІВІТАХ

Одеський державний медичний університет

Пародонтологічна захворюваність — важлива складова характеристики рівня не тільки стоматологічного, а й загально-го здоров'я населення в цілому. Останнім часом спостерігається значна розповсюдженість запальних і запально-дистрофічних захворювань пародонта серед населення. Ця тенденція найбільш характерна для великих міст із техно- та антропогенним забрудненням навколишнього середовища. Незважаючи на сучасні тенденції вдосконалення методів діагностики і лікування, впровадження новітніх медичних технологій, серед дорослого населення України не спостерігається суттєвого зниження пародонтологічної захворюваності. Тому розробка нових лікарських засобів і методів лікування та профілактики запальних захворювань пародонта — актуальна проблема сучасної медицини. Один із відомих викорис-

товуваних методів індивідуальної профілактики захворювань пародонта — аплікації спеціальних засобів. Аналіз наведених у літературі даних [1; 2] і отриманих раніше результатів експериментальних досліджень дозволив виявити виразну протизапальну, слино-стимулювальну дію прополісу, що викликало інтерес до вивчення впливу 5%-ї апісолової мазі на тканини пародонта і склад ротової рідини (РР) при гінгівітах.

Мета даного дослідження — вивчення лікувально-профілактичної дії апісолової мазі на основі прополісу на склад і властивості ротової рідини та тканини пародонта.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення лікувально-профілактичної дії апісолової мазі при запальних захворюваннях пародонта було прове-

дено обстеження та лікування пацієнтів віком від 15 до 20 років, яких розподілили на 2 групи. В 1-шу (основну) групу увійшли 22 особи, в яких відзначалися гіперемія, кровоточивість ясен при зондуванні, відсутність патологічних зубосясних карманів, незадовільний рівень гігієни порожнини рота. Контрольну (2-гу) групу утворили 10 осіб, порівнянних за віком і статтю з пацієнтами 1-ї групи, але без ознак запалення і дистрофічних процесів у пародонті та без супровідних соматичних захворювань.

Для оцінки клінічного та гігієнічного стану пародонта використовували такі показники: стан тканин пародонта з'ясували при огляді, запалення виявляли за пробою Шиллера — Писарева, кількісну оцінку проводили за індексом РМА (Парма), пародонтальним індексом Рі Рассела, індексом кровоточивості за Мюллеманом



[3; 4]. Захворювання пародон- та діагностували за класифіка- цією М. Ф. Данилевського [5]. Вказані об'єктивні параметри вивчались у динаміці викорис- тання апісолової мазі. Усім дос- лідженим проводили санацію порожнини рота, усуваючи міс- цеві подразники: пацієнтам ос- новної групи щодня протягом 14 днів проводили аплікації апі- солової мазі (по 15 хв).

Ротову рідину у пацієнтів збирали в мірні пробірки про- тягом 10 хв у першій половині дня для виключення впливу фактора часу доби.

Швидкість виділення рото- вої рідини (ШР) визначали за формулою:

$$\text{ШР} = V/T,$$

де V — об'єм РР у пробірці; T — час збирання (10 хв) [6].

Рівень запальних процесів визначали за вмістом білка та загальною протеолітичною активністю в РР. Концентра- цію білка в РР визначали за Лоурі [7]. У надосадовій фрак- ції РР (після центрифугування при 3000 g протягом 15 хв при $t = 4^\circ\text{C}$) визначали загальну про- теолітичну активність (ЗПА) за розподілом казеїну при $\text{pH} = 7,6$ за методом Кунітца у модифі- кації А. П. Левицького [8]. Ак- тивність ферменту виражали в нанокатал на літр (нкат/л), приймаючи за 1 нкат 1 нмоль тирозину, відщепленого від ка- зеїну за 1 с. Визначали в РР кон- центрацію малонового діальде- гиду (МДА) [9], активність ката- лази [10] і розраховували анти- оксидантно-прооксидантний ін- декс (АПІ) [11] за формулою:

$$\text{АПІ} = \frac{A_{\text{кат}}}{C_{\text{МДА}}} \cdot 100,$$

де $A_{\text{кат}}$ — активність каталази; $C_{\text{МДА}}$ — концентрація МДА.

Отримані дані обробляли ста- тистично, застосовуючи t-критерій вірогідності Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень по- дано в табл. 1: після застосу- вання мазі покращився гігіє- нічний стан порожнини рота, спостерігалось зниження індек- сів РМА, Рі та індексу кровото-

чivosti, а також підвищилася швидкість слиновиділення. Піс- ля лікувальних заходів пацієн- ти відзначали підвищення ком- фортності в порожнині рота, відсутність кровоточивості при чищенні зубів, ясна набували блідо-рожевого забарвлення, щільно прилягали до шийок зу- бів.

Порівняльний аналіз стану тканин пародонта і гігієни по- рожнини рота у пацієнтів із ка- таральним гінгівітом, яким за- стосовували аплікації апісоло- вої мазі, визначив виразну по- зитивну динаміку клініко-функ- ціональних індексів. Так, індекс РМА після лікування знизився в середньому майже в 4,75 ра- зу, пародонтальний індекс Рас- села — у середньому в 5,75 ра- зу. Індекс кровоточивості у па- цієнтів із катаральним гінгівітом зменшився після лікування в середньому в 3,2 разу, що свід-

чить про значне зниження про- никності ясенних кровоносних судин під впливом апісолової мазі. Оцінюючи гігієнічний стан ротової порожнини в обстеже- них пацієнтів, виявили, що піс- ля застосування апісолової мазі індекс гігієни у хворих із ката- ральним гінгівітом зменшився в 2,1 разу і становив у середньо- му $(0,90 \pm 0,08)$ бала, що навіть на 40 % нижче, ніж у контроль- ній групі.

Про протизапальну дію апі- солової мазі свідчать результа- ти біохімічних досліджень РР рідини (табл. 2). Так, концент- рація білка в РР у хворих із хро- нічним катаральним гінгівітом (ХКГ) значно підвищена, а при застосуванні апісолової мазі суттєво знижується. При ХКГ майже в 1,5 рази підвищений рівень ЗПА. Апісолова мазь вірогідно знижує цей рівень до нормального значення, що мо-

Таблиця 1

Вплив апісолової мазі на динаміку параклінічних показників при хронічному катаральному гінгівіті легкого та середнього ступеня тяжкості, $M \pm m$

Показники	Групи дослі- джуваних, n = 32	До засто- сування мазі	Після засто- сування мазі
Швидкість секреції РР, мл/хв	1-ша	$0,22 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,02^*$
	2-га	$0,32 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,03$
Індекс гігієни, бали	1-ша	$1,90 \pm 0,10$	$0,90 \pm 0,08^*$
	2-га	$2,10 \pm 0,10$	$1,50 \pm 0,10$
Індекс РМА, %	1-ша	$43,70 \pm 0,80$	$9,20 \pm 1,00^*$
	2-га	$34,20 \pm 0,80$	$20,60 \pm 1,00$
Індекс Рі	1-ша	$2,30 \pm 0,06$	$0,40 \pm 0,03^*$
	2-га	$1,80 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,09^*$
Індекс кровоточивості, бали	1-ша	$1,60 \pm 0,05$	$0,50 \pm 0,01^*$
	2-га	$1,10 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,02$

Примітка. * — $P < 0,05$ при порівнянні між групами.

Таблиця 2

Вплив апісолової мазі на біохімічні показники ротової рідини хворих із хронічним катаральним гінгівітом легкого та середнього ступеня тяжкості, $M \pm m$

Група	Білок, г/л	ЗПА, нкат/л	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мкат/л	АПІ, %
Здорові, n = 10	$1,38 \pm 0,13$	$6,84 \pm 1,00$	$0,48 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$	$22,91 \pm 1,60$
Хворі ХКГ, n = 22	$2,62 \pm 0,16$	$9,80 \pm 1,00$	$1,18 \pm 0,08$	$0,09 \pm 0,01$	$7,62 \pm 1,10$
	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P > 0,05$	$P < 0,001$
після лікування	$1,68 \pm 0,14$	$6,60 \pm 0,50$	$0,68 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,01$	$19,11 \pm 1,00$
	$P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	$P < 0,05$ $P_1 < 0,001$	$P < 0,001$ $P_1 < 0,001$	$P > 0,05$ $P_1 < 0,05$	$P > 0,05$ $P_1 < 0,001$

Примітка. P — показник вірогідності розбіжностей з групою «здорові»; P_1 — показник вірогідності розбіжностей з групою «до лікування».



же свідчити про її протизапальну дію.

Рівень МДА як індикатора процесів пероксидації ліпідів у пацієнтів із ХКГ був майже в 2,5 рази вищий значення у здорових з інтактним пародонтом. Проведення апіксо-мазі привело до зниження рівня МДА в РР у середньому на 42,4%. Активність антиоксидантного ферменту каталази мала тенденцію до зниження при ХКГ і до вірогідного підвищення — при застосуванні апіксо-мазі. Розрахований АПІ різко знижується при гінгівіті й вірогідно підвищується при лікуванні апіксо-мазю.

Отже, застосування апіксо-мазі поліпшує клінічний стан пародонта, вірогідно знижує показники пародонтальних і гігієнічних індексів, що свідчить про високу лікувально-профілактичну ефективність мазі. Клінічне застосування апіксо-мазі супроводжується нормалізацією салівації та біохімічних показників РР, що пов'язано, перш за все, зі складом мазі. Відомо, що прополіс, який входить до її складу, належить до складних речовин із великої кількості хімічних сполук, які зумовлюють діапазон його фармакологічної дії. Речовини, які входять до складу прополісу, здатні дифундувати в тканини і безпосередньо впливати на обмін речовин, трофіку та регенерацію.

Отримані результати дають підставу рекомендувати частіше використання апіксо-мазі в комплексних програмах профілактики і лікування стоматологічних захворювань.

Висновки

1. Клінічне застосування апіксо-мазі у вигляді апіксо-мазі визначило її пародонто-протекторну ефективність.

2. Апіксо-мазь зменшує протизапальні процеси у тканинах пародонта, нормалізує салівацію, поліпшує показники гігієни порожнини рота.

3. Лікування хворих на ХКГ апіксо-мазю приводило до зниження в ротовій рідині концентрації білка, рівнів ЗПА і МДА, підвищення активності каталази й антиоксидантно-прооксидантного індексу.

4. Отримані дані свідчать про перспективу застосування апіксо-мазі для профілактики і лікування стоматологічної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Крячко А. Г. Влияние профилактических средств на состояние полости рта у военнослужащих ВМС Украины / А. Г. Крячко, К. Н. Косенко, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. — 2007. — № 2. — С. 28-32.
2. Кравченко Л. С. Эффективность аписоловой мази на основе прополиса для первичной профилактики кариеса зубов и заболеланий пародонта / Л. С. Кравченко, Г. Н. Солоденко, С. А. Бас // Досягнення біології та медицини. — 2008. — № 2 (12). — С. 59-62.

3. Parma C. Parodontopathien / C. Parma. — Leipzig : I. A. Verlag, 1960. — 203 S.

4. Russel A. L. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease / A. L. Russel // J. Dent. Res. — 1956. — Vol. 36. — P. 922-925.

5. Данилевский Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. — К. : Здоров'я, 2000. — 461 с.

6. Пятаева А. Н. Физико-химические методы исследования смешанной слюны в клинической и экспериментальной стоматологии / А. Н. Пятаева, В. Г. Сунцов, В. А. Дистель. — Омск, 2001. — 121 с.

7. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. N. Lowry, N. I. Resebrought, A. L. Porr, R. I. Rendall // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

8. Барабаш Р. Д. Казеинолитическая и БА-эстеразная активность слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе / Р. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1973. — № 8. — С. 65-67.

9. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. — М. : Медицина, 1977. — С. 66-68.

10. Гуринов С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гуринов // Лабораторная диагностика. — 1999. — № 4. — С. 45-46.

11. Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицкий, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Грідина // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 1. — С. 22-25.

УДК 616.71-001.5-14-002.3

С. М. Кривенко, О. І. Бодня

ПРОФІЛАКТИКА СЕПСИСУ В ПОТЕРПІЛИХ ІЗ МНОЖИННИМИ ДІАФІЗАРНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ КІСТОК КІНЦІВОК

Одеський державний медичний університет

Вступ

Множинні травми, рівень зростання кількості яких зумовлений збільшенням використання сучасної техніки і транс-

портних засобів у побуті й промисловості, завдають відчутних економічних збитків суспільству та народному господарству [1; 2]. Внаслідок дії значних травмуючих факторів виникає тяж-

ка відкрита травма кінцівок, що зумовлює множинний характер переломів із масивним ушкодженням м'яких тканин і судинно-нервових утворень [4; 5]. Здебільшого наявні багато-



осколкові переломи, дефекти кісткової та м'яких тканин, розтрощення кінцівки на значному протязі. Все це призводить до розвитку низки ускладнень, серед яких виділяють поліорганну недостатність і сепсис [3].

Мета дослідження — вивчення характеру множинних діафізарних переломів кінцівок, обґрунтування методів оптимізації медичних засобів для профілактики сепсису при таких станах.

Матеріали та методи дослідження

Множинні переломи кісток верхніх і нижніх кінцівок вивчались у 228 травмованих, які перебували на лікуванні у Донецькому НДІ травматології та ортопедії протягом останніх десяти років. Діафізарні переломи верхніх кінцівок спостерігались у 104 (45,6 %) випадках, нижніх — у 124 (54,4 %). Серед потерпілих переважали чоловіки — 177 (77,6 %), жінок було 51 (22,4 %). Тяжкі множинні переломи верхніх і нижніх кінцівок найчастіше виникали внаслідок автодорожніх пригод або на виробництві, зокрема у вугільній промисловості, де зайняті переважно чоловіки. Так 103 (45,2 %) випадки травм були пов'язані з ДТП, шахтна травма становила 67 (29,4 %). Серед 228 потерпілих із множинними переломами верхніх і нижніх кінцівок односторонні суміжні переломи були у 58,2 % травмованих, двосторонні переломи одно- й різнойменних сегментів — у 27,5 %, переломи трьох і більше сегментів — у 14,3 %. Такий розподіл множинних діафізарних переломів верхніх і нижніх кінцівок є доцільним щодо прогнозу можливих ускладнень. Так, хворі з переломами плеча та передпліччя, як і з переломами стегна й гомілки на одній кінцівці, на нашу думку, утворили групу з найтяжчими ускладненнями. Ми це пояснюємо тим, що при такій травмі відбувається порушення крово- і лімфообігу в

усій кінцівці. Крім того, при таких переломах утворюються три значних фрагменти з роз'єднаним внутрішньокістковим магістральним кровообігом.

Усе це, за решти однакових умов, негативно впливатиме на відновлення цілісності кісткових і м'яких тканин ушкодженої кінцівки і може зумовити за відповідних обставин розвиток сепсису. Слід зазначити, що для прогнозу перебігу множинних діафізарних переломів верхніх і нижніх кінцівок важливе значення мають й інші фактори. Наприклад, у гострому періоді травматичної хвороби — травматичний шок, що є проявом гострої крововтрати, адекватність проведення його терапії, соматичний стан потерпілого, закриті чи відкриті ушкодження, ступінь руйнації м'яких тканин на межі перелому, тривалість ішемії, метод остеосинтезу та його якість, приєднання інфекції, імуно- й антибіотикотерапія.

У обстежених хворих було ушкоджено загалом 463 кістки. При перерахуванні загальної кількості діафізарних переломів виявлено, що їх було 674, що також свідчить про тяжкість вивчених нами травм. Тим більше, діагностовано 263 (39,02 %) відкритих переломів, серед яких особливо тяжкі частіше спостерігалися на гомілці. Зокрема 441 (61 %) перелом супроводжувався травмою м'яких тканин різного ступеня тяжкості. При відкритих переломах одного чи кількох сегментів кінцівок проводили первинну хірургічну обробку в 106 (46,5 %) випадках у найкоротший термін після травми (від 0,5 до 3 год). У стані травматичного шоку II–III ступеня тяжкості доставлено 196 (76,9 %) потерпілих. Ступінь тяжкості травматичного шоку залежав від масивності самої травми, її механізму, віку потерпілих, часу й якості надання першої медичної допомоги, а також термінів госпіталізації у спеціалізовану лікувальну устанovu. Серед причин тяжкості ста-

ну потерпілих із множинними травмами опорно-рухового апарату переважали крововтрата (62,1 %) та порушення зовнішнього дихання (35,1 %). Протишокова терапія була спрямована, у першу чергу, на поліпшення вентиляції легень та усунення гемодинамічних розладів. Тому першочергове значення надавалось інтенсивним лікувальним заходам, що включали інфузії реополіглюкіну, реоглюману, односторонньої свіжочитратної крові, рефортану, білкових препаратів крові, неогемодезу, глюкозо-новокаїнової суміші, розчину глюкози з вітамінами й інсуліном, плазми, альбуміну, гідрокортизону та фібриногену, а також невідкладним оперативним втручанням (77 %), завдяки яким вдалося вивести з тяжкого стану більшість потерпілих (90,1 %).

У 176 (69 %) із них провідним у лікуванні був комбінований оперативний метод. При лікуванні переломів діафізів довгих кісток верхніх і нижніх кінцівок здійснено накістковий остеосинтез (70,6 %) закритих косих, поперечних, косопоперечних і осколкових переломів однокісткових сегментів (плече, стегно) і черезкістковий остеосинтез апаратами зовнішньої фіксації спице-стрижневого типу переломів двокісткових сегментів (передпліччя, гомілка), незалежно від їхнього характеру. У 45,7 % випадків, за наявності у потерпілих відкритих переломів діафізів довгих кісток верхніх і нижніх кінцівок, остеосинтез здійснювався винятково апаратами зовнішньої фіксації спице-стрижневого типу, незалежно від локалізації переломів. При цьому позитивно зарекомендував себе запропонований нами (Патент України 8301 А) апарат спице-стрижневого типу з роздільною фіксацією як відкритих, так і закритих переломів променевої та ліктьової кісток. Він застосований при 75 (12,5 %) переломах і переломовивихах кісток передпліччя.



Результати дослідження та їх обговорення

Нами запропоновано алгоритм надання допомоги потерпілим із множинними діафізарними переломами кінцівок.

Перший рівень: оцінка та лікування загрозливих для життя станів.

A. Серцево-легенева реанімація.

B. Виведення з травматичного шоку, обстеження потерпілого.

C. За необхідності операції за життєвими показаннями (на головному мозку, черевній та грудній порожнині).

D. Лікування травматичного шоку.

Якщо не було загрозливих для життя станів або їх вдалося уникнути, тоді розглядалося питання другого рівня.

Другий рівень: оцінка стану враженої кінцівки, питання вибору між проведенням ампутації або зберігаючою тактикою лікування. Слід враховувати фактори, пов'язані з механізмом ушкодження:

- малоенергетичний;
- високоенергетичний;
- розмір рани м'яких тканин;
- характер ушкодження м'яких тканин у зоні перелому;
- відшарування надкiсничі та характер перелому кістки;
- наявність і характер забруднення відкритого перелому;
- характер ушкодження м'яких тканин на всьому протязі сегмента (компаратмент-синдром);
- ступінь порушення кровообігу в кінцівці (ступінь і час ішемії);
- ступінь порушення іннервації кінцівки.

Наші спостереження довели, що видалення нежиттєздатних кісткових і м'яких тканин, а також стабільний остеосинтез кінцівок сприяли кращому перебігу ранового процесу. Так, при проведеній первинній хірургічній обробці до 3 год і фіксації відкритих множинних діа-

фізарних переломів верхніх і нижніх кінцівок апаратами спице-стрижневого та стрижневого типу запалення м'яких тканин навколо стрижня і спиць спостерігалось у 5 (4,8 %) хворих. Його було усунуто консервативно, на термінах і результатах лікування це не позначилося. Видалення стрижнів і спиць не проводилося.

При лікуванні відкритих множинних діафізарних переломів кінцівок апаратом Ілізарова, де первинна хірургічна обробка була проведена в термін більше 3 год, запалення м'яких тканин спостерігалось у 23 (20,7 %) хворих, причому у 4 (3,8 %) запалення вдалося усунути тільки після видалення спиць. У подальшому ці обставини призвели до необхідності їх перепроведення, що збільшило термін лікування. Незважаючи на проведення первинної хірургічної обробки ран на ранньому (0,5–3 год) етапі лікування потерпілих із відкритими множинними діафізарними переломами верхніх і нижніх кінцівок, нам не вдалося уникнути розвитку остеомієліту у 6 (14 %) випадках.

В усіх хворих із відкритими множинними діафізарними переломами верхніх і нижніх кінцівок, що ускладнились остеомієлітом, нами використана комбінована тактика лікування. На фоні проведеної імунотерапії циклофероном за схемою й антибіотикотерапії цефалоспоринами III–IV покоління, які сьогодні є найефективнішими, застосовували оперативне лікування. Воно складалося з некрсеквестрэктомії фрагментів кістки у ділянці перелому в межах здорових тканин, що призводить до дефекту й укорочення сегмента. Через це остеосинтез здійснювали апаратами позаосередкової фіксації спице-стрижневого типу. Надалі виконували напіввідкриту остеотомію кісткового сегмента з подальшим вирощуванням регенерату для заміщення дефекту. Окрім традиційної антибак-

теріальної, десенсибілізуючої, дезінтоксикаційної та вітаміно-терапії проводилася корекція порушень метаболічного стану потерпілих. Для цього застосовували полібіолін за схемою, берлітiон, а також препарати з гепатопротекторною дією.

Висновки

Використання комбінованого методу лікування, що складався з активної хірургічної тактики і загального комплексу медикаментозної терапії, дозволило досягти у 86 % випадків позитивного результату в профілактиці інфекційних ускладнень і сепсису у хворих із множинними діафізарними переломами кінцівок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко А. В. Ранний чрескостный остеосинтез по Илизарову открытых диафизарных переломов костей голени как фактор профилактики осложнений и неблагоприятных исходов у больных с политравмой / А. В. Бондаренко // Гений ортопедии. — 2001. — № 2. — С. 23-28.
2. Ерохин И. А. Проблемы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы / И. А. Ерохин // Военно-медицинский журнал. — 1996. — № 11. — С. 26-30.
3. Фахрутдинов Р. З. Хирургическое лечение остеомиелита / Р. З. Фахрутдинов, В. В. Хаймин. — СПб., 2000. — 285 с.
4. Кривенко С. Н. Наша тактика лечения больных с множественными диафизарными переломами длинных костей конечностей / С. Н. Кривенко // Украинский медицинский альманах. — 2000. — № 2. — С. 83-84.
5. Кривенко С. М. Лікування потерпілих із множинними переломами довгих кісток кінцівок / С. М. Кривенко // Політравма — сучасна концепція надання медичної допомоги : 1-ша Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16–17 травня 2002 р. : тези доп. — К., 2002. — С. 128.



І. В. Руденко

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У ЖІНОК ПРИ ВИНОШУВАННІ ПЛОДА З ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Одеський державний медичний університет

Згідно з даними ВООЗ, у 3 % новонароджених дітей виявляють різноманітні вади розвитку. Із них 1 % — генні хвороби, 0,5 % — хромосомні хвороби, понад 2 % — природжені вади розвитку (ПВР) [1].

На момент народження дитини не всі вади розвитку діагностуються. Частота ПВР зростає протягом перших 10 років спостереження за дитиною майже у 4 рази [2].

Природжені вади розвитку ембріона, плода, новонародженого є однією з причин репродуктивних втрат, дитячої смертності, інвалідності, що являє серйозну медичну та соціальну проблему сьогодення [3].

Прогнозування та профілактика ПВР як складові комплексу заходів мають першочергове значення у роботі акушерсько-перинатальної служби. Спільна робота науковців і клініцистів, лікарів-акушерів-гінекологів і неонатологів, генетиків спрямована на виявлення факторів ризику, особливостей ранньої діагностики з метою розробки нових і вдосконалення існуючих ефективних методів профілактики, лікування в антенатальному періоді ПВР.

Вищенаведене пояснює науковий інтерес до вивчення ПВР.

Мета дослідження полягала у вивченні особливостей клінічного перебігу вагітності та лабораторної оцінки стану хоріон-ембріонального, фетоплацентарного комплексу жінок, які виношували плодів із природженими вадами розвитку.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведено дослідження екологічних особливостей місць мешкання батьків дитини; особливостей анамнезу, у тому числі сімейного; акушерсько-гінекологічного; спадкової схильності; визначення соматичного стану пацієнтів. Проводилась оцінка лабораторних показників крові (загальний аналіз крові, гемограма, коагулограма, печінкові проби, вміст загального білка та білкових фракцій); дослідження сечі (урограма, проба за Зимницьким, Амбурже, Нечипоренком; бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження); виділень із піхви, уретри, цервікального каналу. Вивчалися показники гормональної функції фетоплацентарного комплексу (прогестерон, плацентарний лактоген, хоріонічний гонадотропін людський, естріол, людський плазмовий протеїн А (PAPP-A)).

За допомогою атомно-абсорбційного методу визначався вміст макро-, мікроелементів (кальцій, магній, мідь, свинець, кадмій) у крові матері, крові з пупкового канатика. Особливу увагу приділяли вивченню вмісту оксипроліну в сечі, визначенню частоти виявлення специфічних імуноглобулінів до цитомегаловірусу, визначенню трансаміназ (глутатіон-с-трансфераз-1), гомоцистеїну. Проводилися цитогенетичне дослідження, ультразвукова оцінка стану хоріон-ембріонального і фетоплацентарного комплек-

сів. Усі одержані дані були статистично оброблені на персональному комп'ютері з використанням прикладних програм.

Обстежено 163 (100 %) вагітних, які були поділені на дві групи. До основної групи (Б) включили 136 (83,4 %) жінок, у плодів яких антенатально діагностовано ПВР. Контрольну групу (А) утворили 27 (16,6 %) вагітних із необтяженим перебігом вагітності.

Результати дослідження та їх обговорення

Вади розвитку у плода були вперше виявлені в першому триместрі у 35 (25,7 %) спостереженнях, у другому — у 82 (60,3 %), у третьому — у 19 (13,97 %).

За нозологічною ознакою поодинокі ПВР розподілені на зовнішні (щілина верхньої губи — 9 (6,6 %) випадків, опорно-рухова система — 27 (19,9 %)) і внутрішні (серцево-судинна система — 64 (47,1 %) випадки, сечовидільна система — 24 (17,6 %), пухлина черевної порожнини — 7 (5,1 %), дефект черевної стінки — 5 (3,7 %)).

Природжені вади опорно-рухової системи (полідактилія) виявлені при УЗД у 6 (22,2 %) спостереженнях у терміні 11–12 тиж. і у 21 (77,8 %) — на 20–21-му тижні.

Усі 9 (6,6 %) випадків щілини верхньої губи виявлені при УЗД у терміні гестації 10–12 тиж.

Із 64 (47,1 %) вад серцево-судинної системи в різні терміни вагітності виявлено дефект міжпередсердної перегородки



у 27 (42,2 %) плодів. Із них у терміні до 12 тиж. виявлено 1 (3,7 %) випадок, до 20 тиж. — 11 (40,7 %). Із 31 (48,4 %) випадку дефектів міжшлуночкової перегородки 3 (9,7 %) діагностовано у терміні до 12 тиж., 12 (38,7 %) — до 20 тиж. Тетрада Фалло — 3 (4,7 %) спостереження та коарктація аорти — 2 (3,1 %) випадки діагностовані у терміні 18–20 тиж. вагітності.

Пізня діагностика вад розвитку серця була у 5 (18,5 %) випадках при дефектах міжпередсердної перегородки, у 16 (51,6 %) — при дефекті міжшлуночкової перегородки.

Дефект черевної стінки (амфалоцеле, чи евентрація внутрішніх органів черевної порожнини — 5 (3,7 %) спостережень) діагностовано в 10 тиж. вагітності. Пухлини черевної порожнини (7 (5,1 %)) виявлені в терміні 10–11 тиж. у 100 % випадків.

Сечовидільна система (24 (17,6 %)): полікістоз (19 (70,4 %)), одна нирка (2 (8,3 %)), подвоєння нирки (3 (11,1 %)) — у 100 % спостережень виявлені в 11–12 тиж. вагітності.

Згідно з даними анамнезу, переважна більшість обстежуваних жінок та їх чоловіки постійно мешкали в місті Одесі (105 (77,2 %)) і районах Одеської області (31 (22,7 %)). Середній вік матерів становив (27 ± 2) роки, батьків — (29 ± 2) роки.

До професійних шкідливостей обстежувані зараховували роботу з комп'ютером, психоемоційні навантаження.

Серед обстежуваних матерів палила 61 (44,8 %) особа. Продовжували палити під час вагітності 23 (37,7 %). Вважали себе пасивними курцями 87 (63,9 %) вагітних. Навантаження тютюновим димом було вдома, на роботі, у громадських місцях. Харчування було незбалансованим у 115 (84,6 %) матерів і батьків дітей.

У 65 (47,8 %) шлюбних пар вагітність була запланована. Вона настала на фоні застосування контрацептивних засобів

у 12 (18,5 %) випадках, антибіотиків — у 15 (23,1 %), препаратів для зниження маси тіла — у 9 (13,8 %), протимікробних (з приводу лікування захворювань піхви) — у 11 (16,9 %). Деякі жінки приймали терапію з приводу захворювання щитоподібної залози, мастопатій.

У 8,1 % жінок вагітність настала на фоні гострого респіраторного захворювання (ГРВІ). У ранні терміни вагітності (до 3–4 тиж. гестації) хворіли на ГРВІ 9,6 % жінок.

Перші пологи були у переважної більшості спостережуваних — 107 (78,7 %), при цьому перша вагітність відмічена у 55 (40,4 %) жінок.

Клінічний перебіг вагітності мав певні особливості за триместрами гестації у жінок, що виношували плодів із ПВР. У 81 (59,6 %) жінки, що виношували плоди із вадами розвитку серця, в анамнезі був аборт, що не відбувся.

Із 136 (100 %) обстежуваних 92 (67,4 %) вказували на наявність клінічних ознак загрози раннього викидня з кров'яними виділеннями зі статевих шляхів, з приводу чого вони приймали терапію в амбулаторних і стаціонарних умовах. Курс терапії включав гормонотерапію (урагестан, дуфастон), фолієву кислоту, вітамін Е, спазмолітики, заспокійливі засоби.

Симптоми раннього токсикозу легкого та середнього ступеня тяжкості були у 85 (62,5 %) пацієнток. При цьому клінічні ознаки раннього токсикозу відмічені в усіх жінок, що виношували плодів із дефектом черевної стінки, патологією сечовидільної системи.

Загроза пізнього викидня діагностована у 65 (47,8 %) випадках у терміні від 13 до 20 тиж., а загроза передчасних пологів — у 29 (21,3 %) жінок.

Аномалії розташування хоріона, плаценти були у 17 (12,5 %) спостереженнях: низька плацентация — у 11 (64,7 %), передлежання плаценти (центральне, крайове, бокове) — у 6 (35,3 %).

Передчасне відшарування плаценти мали 45 (33,1 %) вагітних. Із них у терміні до 21 тиж. передчасне часткове відшарування нормально розташованої плаценти було у 11 (24,4 %) випадках, після 22–36-го тижня — у 15 (33,3 %) і у терміні пологів — у 19 (42,2 %) жінок.

Патологію кількості й якості навколоплідних вод визначено клінічно та за даними ультразвукового дослідження у 29 (21,3 %) вагітних: маловоддя — у 11 (37,9 %), багатоводдя — у 18 (62,1 %) жінок. У 100 % спостережень маловоддя було за наявності дефекту черевної стінки та при вадах розвитку сечовидільної системи у плода. У жінок, що виношували плодів із патологією сечовидільної системи, клінічні ознаки маловоддя поступово прогресували до терміну доношеної вагітності. Помірне багатоводдя спостерігали з 30-го тижня вагітності за наявності вад розвитку серця у плода. У 29 (45,3 %) обстежуваних із даного контингенту виявлено порушення плодово-плацентарного кровотоку І-Б ступеня за даними ультразвукової доплерометрії.

Вульвовагініт змішаного генезу у першому триместрі мали 49 (36,0 %), у другому — 87 (63,9 %) вагітних.

Гестаційна анемія першого ступеня верифікована у 61 (95,3 %) жінки, що виношували плодів із вадами розвитку серця, у 23 (95,8 %) — нирок, у 4 (80 %) — з дефектами черевної стінки, у 5 (71,4 %) — з пухлинами черевної порожнини.

Гестаційний пієлонефрит у першому триместрі діагностовано у 17 (12,5 %) жінок, у другому — у 23 (16,9 %).

Дисфункція плаценти верифікована у 49 (36 %) випадках, антенатальний дистрес плода — у 56 (41,2 %) обстежуваних.

Пологи у термін настали у 100 % вагітних. Передчасне вилиття навколоплідних вод було у 49 (36 %), слабкість (первинна, вторинна) пологової ді-



яльності — у 35 (25,7 %), інтранатальний дистрес плода — у 41 (30,1 %).

Пологи були завершені шляхом кесаревого розтину у 33,8 % випадків.

Оцінка за шкалою Апгар 8 балів була у 69,9 %, 7–6 балів — у 23,5 %, 5 балів — у 6,6 % новонароджених.

Маткова кровотеча в послідовому періоді виникла у 7 (5,1 %) роділей.

Післяпологовий період ускладнився субінволюцією матки у 8 (5,9 %) породілей.

Висновки

1. Вивчення індивідуальних особливостей анамнестичних даних матерів дає можливість розцінювати паління, гострі респіраторні вірусні інфекції, вживання деяких медикаментів у період запліднення та раннього ембріогенезу як екзогенні, не виключено епігенетичні, факто-

ри, що сприяють розвитку природжених вад у дітей.

2. Поглиблене вивчення особливостей стану здоров'я майбутньої матері на прегравідарному етапі та періоду раннього ембріогенезу дає змогу прогнозувати можливий ризик розвитку природжених вад у дітей і застосовувати профілактичні заходи.

3. Клінічний перебіг вагітності у жінок, що виношують дітей із природженими вадами розвитку, частіше, ніж у популяції, супроводжується загрозою раннього викидня, раннім токсикозом, патологією навколоплідних вод, порушенням плодово-плацентарного кровотоку, дисфункцією плаценти, дистресом плода.

4. При плануванні наступної вагітності доцільно проводити периконцепційну профілактику майбутнім батькам.

5. З метою поглибленого вивчення проблеми природже-

них вад розвитку й удосконалення прогностичних, діагностичних критеріїв, доцільно у регіонах застосовувати висококваліфікований комплексний програмний медико-соціальний підхід до цієї проблеми, що сприятиме зниженню зростання частоти природжених вад розвитку.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Пренатальна діагностика в акушерстві : современное состояние, методы, перспективы : метод. пособие* / Т. В. Кузнецова, В. Г. Вахарловский, В. С. Баранов [и др.]. — СПб. : ООО «Издательство Н-Л», 2002. — 64 с.

2. *Пренатальна діагностика наследственных и врожденных болезней* / под ред. акад ЗАН, проф. Э. К. Айламазяна, чл.-кор. ЗАН, проф. В. С. Баранова. — М. : МЕДпресс-информ, 2006. — 416 с.

3. *Сладкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатальній практиці* / В. М. Запорожан, А. М. Сердюк, Ю. І. Бажора [та ін.]. — К. : Здоров'я, 1997. — 355 с.

УДК 612.17-053.4/5

М. М. Стринадко

ВІДХИЛЕННЯ У ФІЗИЧНОМУ РОЗВИТКУ ДІТЕЙ 3–7 РОКІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Фізичний розвиток дітей є інтегральним об'єктивним показником стану здоров'я дитини. Його порушення з'являються задовго до маніфестації власної хвороби. Водночас він є досить чутливим показником щодо різноманітних негативних впливів зовнішнього середовища. Результати численних досліджень підтверджують зв'язок порушень фізичного розвитку дітей зі змінами АТ [1–4]. З другого боку, зміни АТ, зокрема артеріальна гіпотензія, є одним із основних симптомів у дітей

із порушеннями фізичного розвитку [3]. Разом із тим, вегетосудинна дисфункція за гіпотензивним типом часто є дебютом артеріальної гіпертензії (АГ). Ефективним напрямком профілактики розвитку АГ та гіпотензивних станів є раннє виявлення дітей із групи ризику з розвитку як гіпер-, так і гіпотонічних станів і проведення корекції виявлених порушень. Вивчення показників здоров'я даної групи дітей та зв'язку з рівнем АТ дозволить визначити фактори ризику щодо розвитку у майбутньому гіпер- і гіпотензії. Адекватна оцінка рівня АТ і його

стандартизація потребують використання регіональних нормограм [6] і формування згідно з отриманими даними груп ризику.

Мета дослідження — визначити частоту відхилень фізичного розвитку у дітей 3–7 років залежно від показників АТ (діти з артеріальною гіпотензією та нормотонією).

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 220 дітей дошкільного віку, які за отриманими результатами АТ були розподі-



лені на 2 групи, сформовані на основі регіональних нормативів АТ: основна група — 77 дітей зі зниженим АТ (показники нижче 10-ї перцентилі), контрольна група — 143 дитини з середніми показниками АТ (показники потрапляли у перцентильний коридор 10–90). У комплекс досліджень були включені загальноклінічні обстеження, тонометрія, ЕКГ, УЗД серця. Вимірювання тиску проводилось аускультативно за стандартним методом Короткова на руках і ногах із визначенням 5 фаз. Реєструвалися такі параметри: систолічний, діастолічний максимальний і мінімальний, вираховувався пульсовий тиск. Для стандартизації індивідуальних показників проводилося порівняння з номограмами артеріального тиску [6]. Для обстеження відбиралися діти без патології серцево-судинної, ендокринної систем і патології нирок, яка могла б вплинути на рівень АТ дитини.

Визначення зросту та маси тіла проводилося за стандартними методиками. Виравувався індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$). Оцінку проводили за регіональними номограмами антропометричних показників [5].

Статистичну обробку проводили з використанням програми Statistica for Windows (версія 5.0) фірми Statsoft.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного обстеження нами визначено середні значення показників маси тіла та зросту для дітей двох груп залежно від показників АТ і віку (таблиця).

Як видно з таблиці, у дітей 3 і 7 років основної групи відмічались вірогідно нижчі середні показники зросту, вірогідна різниця між показниками маси тіла у дітей двох груп була виявлена лише у дітей 7 років. Однак при порівнянні показників фізичного розвитку у дітей двох дослідних груп виявлено, що у дітей другої групи частіше

відмічались відхилення у показниках маси тіла і зросту. Так, звертав на себе увагу значний відсоток дітей із низьким зростом серед дітей із пониженим АТ — у ($13,1 \pm 3,8$) % випадків. Для порівняння: у дітей із середніми показниками АТ, згідно з регіональними номограмами АТ [6], показники зросту нижче 10-ї перцентилі відмічались у ($4,2 \pm 1,7$) % випадків ($P < 0,001$). У дітей основної групи співвідношення шансів наявності низького зросту становило 3,44, відносний ризик — 3,10, атрибутивний ризик — 0,09, що свідчить про високий ризик наявності низьких показників зросту в дітей із гіпотензією.

Вірогідна різниця між частотою виявлення понижених показників маси тіла відносно регіональних нормативів була виявлена лише у групі дітей віком 7 років, у дітей 3–6 років вірогідної різниці не відмічалось — ($11,3 \pm 3,6$) і ($16,0 \pm 3,0$) %. Діти контрольної групи вірогідно частіше мали високі та вкрай високі показники маси тіла (вище 90 %) — у ($9,8 \pm 2,1$) % випадків проти ($1,3 \pm 1,8$) % у дітей основної групи ($P < 0,001$). Співвідношення шансів наявності високих і вкрай високих показників маси тіла у дітей зі зниженим АТ становило 0,12, відносний ризик — 0,13, атрибутивний ризик — 0,09, що свід-

чить про низьку ймовірність виявлення у дитини з високими та вкрай високими показниками маси тіла низького АТ.

Аналізуючи стандартизований показник ІМТ у дітей із різними показниками АТ, ми виявили тенденції, аналогічні до змін маси тіла. Для дітей основної групи зі зниженим АТ частіше був притаманний дисгармонійний фізичний розвиток із дефіцитом маси тіла по відношенню до зросту — ($31,2 \pm 5,3$) проти ($23,1 \pm 3,5$) % у нормотоніків ($P < 0,05$). Частка дітей із пропорційним фізичним розвитком серед дітей основної та контрольної груп становила ($64,9 \pm 5,5$) і ($71,3 \pm 3,8$) % відповідно ($P > 0,05$). Співвідношення шансів наявності дисгармонійного фізичного розвитку з дефіцитом маси тіла по відношенню до зросту у дітей із пониженими показниками АТ становило 1,51, відносний ризик — 1,39, атрибутивний — 0,08. Отримані результати показують, що у дітей основної групи (при знижених параметрах АТ) суттєво частіше відмічалось виявлення відхилень від стандартизованих показників фізичного розвитку.

Висновки

У дітей 3–7 років із пониженими показниками АТ частіше ($P < 0,001$), ніж у нормотоніків, відмічаються низькі та вкрай

Таблиця

Дескриптивна статистика показників фізичного розвитку дітей 3–7 років залежно від показників АТ, $M \pm m$

Показники	Вік, роки				
	3	4	5	6	7
Зріст, см					
Основна група, n=77	94,40± ±0,01*	104,80± ±1,35	110,80± ±0,64	116,90± ±0,55	115,50± ±1,40*
Контрольна група, n=143	101,10± ±2,00*	103,30± ±1,88	109,00± ±1,12	112,70± ±2,20	120,90± ±1,86*
Маса тіла, кг					
Основна група, n=77	14,40± ±0,50	16,90± ±0,42	18,20± ±0,36	20,60± ±0,34	18,80± ±0,54*
Контрольна група, n=143	14,80± ±0,65	15,90± ±0,51	17,70± ±0,57	19,40± ±0,70	22,10± ±0,89*

Примітка. * — вірогідність різниці ($P < 0,05$).



низькі показники зросту, рідко трапляються високі та вкрай високі показники маси тіла, їм притаманний дисгармонійний фізичний розвиток із дефіцитом маси тіла по відношенню до зросту. Співвідношення шансів наявності низьких показників зросту, дисгармонійного фізичного розвитку з дефіцитом маси тіла у дітей із низькими показниками АТ становить відповідно 3,44 й 1,51; відносний ризик — 3,10 і 1,39 відповідно, атрибутивний ризик — 0,09 в обох випадках.

У дітей із пониженим АТ рідко відмічалися високі та вкрай високі показники маси тіла — у 1,3 %. Водночас переважна кількість дітей із середніми показниками АТ мають показники

фізичного розвитку, що відповідають середнім.

Порівняння показників фізичного розвитку дітей 3–7 років із нормотонією та гіпотензією показало достеменно більшу частоту відхилень у показниках зросту й індексу маси тіла у дітей із пониженими показниками АТ, що дає підставу використовувати отримані дані з метою покращання ранньої діагностики відхилень АТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дроздова И. В. Методологические подходы к стратификации общего сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии / И. В. Дроздова // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 4. — С. 28-32.

2. Каладзе М. М. Реабілітація дітей з вегетосудинною дисфункцією в умовах санаторію / М. М. Каладзе,

Ю. В. Чабаненко // ПАГ. — 2001. — № 5. — С. 41-43.

3. Майданник В. Г. Стан вегетативного гомеостазу у дітей з артеріальною гіпотензією / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, Л. Я. Іванишин // ПАГ. — 2003. — № 2. — С. 20-24.

4. Маковкіна Ю. А. Поширеність вегетосудинної дисфункції за васкулярним типом у дітей шкільного віку з урахуванням їх соматотипу та рівня фізичного розвитку / Ю. А. Маковкіна, Л. В. Квашніна // ПАГ. — 2003. — Додаток до № 2. — С. 50-51.

5. Нечитайло Ю. М. Антропометрія та антропометричні стандарти у дітей / Ю. М. Нечитайло. — Чернівці : БДМА, 1999. — С. 92-131.

6. Стринадко М. М. Особливості морфофункціонального стану серцево-судинної системи у дітей дошкільного віку та скринінгові методи його оцінки : автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / М. М. Стринадко. — Тернопіль, 2006. — 20 с.

УДК 616.155.392.2.-053.2

В. Г. Фурман

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЛЕЙКОЗ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

Проблема лікування дітей, хворих на гострий лейкоз (ГЛ), є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем світового масштабу [1]. Негативна демографічна ситуація в Україні, високий рівень смертності й інвалідності дітей зі зловідомими новоутвореннями виводять питання дитячої лейкології за рамки суто медичних проблем і свідчать про їх загальнодержавний характер. Сьогодні накопичено великий клінічний матеріал, який свідчить про певні успіхи у терапії лейкозів [2]. Основні досягнення у цій галузі пов'язані з хімотерапією, що спрямована на повну ерадикацію пухлинного клону [3]. Незважаючи на те,

що збільшилося виживання дітей із ГЛ (з лімфобластними формами — до 75–80 %, з мієлобластними — до 40–45 %), залишається багато нерозв'язаних проблем, серед яких найбільш важливим є питання ранньої діагностики, профілактики та сучасної корекції ускладнень хімотерапії, які перешкоджають своєчасному проведеному передбачених програмою протоколів лікування, погіршують стан хворого і загальний прогноз захворювання [4].

Сучасні концепції діагностики та лікування лейкемії дитячого віку набули найбільш повного втілення у терапевтичних протоколах BFM, UCAL, POG та ін. (ГЛЛ ІК БФМ-2002, ГМЛ БФМ-98-2002, ALL-REZ-BMF

Pilot 02). Протоколи, що затверджені наказом МОЗ України № 364 від 20.07.2005 р., чітко регламентують специфічну діагностику та терапію, але внаслідок непередбачуваного спектра і тяжкості ускладнень при проведенні агресивної поліхіміотерапії, містять лише найбільш загальні положення програм супроводжувального лікування. Досягнення ремісії та підвищення відсотка довготривалого безподійного виживання значною мірою залежать від ефективності корекції ускладнень, які можуть бути фатальними. Це підтверджується тим, що протипухлинні препарати мають значні недоліки, до яких, у першу чергу, належить відсутність вибіркової дії тільки на пухлину.



Ураженню гепатобіліарної системи при лейкозах належить особливе місце, тому що печінка є органом, який метаболізує більшість цитостатиків. Крім того, гепатобіліарна система відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу організму, а також в адаптаційних реакціях, що визначає її участь у метаболічних функціях, підтримці міжорганих і міжсистемних зв'язків [5]. Деякі дослідники вважають ураження печінки при ГЛ наслідком гепатотоксичного впливу цитостатиків. Одночасно серйозного впливу зазнають тканини печінки за рахунок патогенетичних механізмів ГЛ. Сьогодні не існує докладних рекомендацій щодо використання тих чи інших показників ураження гепатобіліарної системи. Безперечно, кваліфікований контроль стану печінкового цитолізу, холестаза, гепатодепресивного синдрому, мезенхімального запалення та печінкового кровотоку повинен містити оцінку найважливіших, найбільш інформативних показників роботи гепатобіліарної системи, що буде потребувати алгоритму діагностичного дослідження. Це дасть змогу виявити характер, ступінь, механізми порушень гепатобіліарної системи і вжити заходів щодо їх корекції або усунення.

Метою нашого дослідження було визначення функціональних змін гепатобіліарної системи у дітей із ГЛ.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети обстежено 78 дітей: 41 (52,6 %) хлопчик і 37 (47,4 %) дівчаток, хворих на ГЛ, віком від 1 до 16 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з 1999 по 2008 рр. Як контрольну групу обстежено 40 практично здорових дітей. У всіх хворих застосовувалися традиційні клінічні методи обстеження, класичні методики

об'єктивного дослідження органів і систем.

Діагностика ГЛ проводилася згідно з наказом № 364 МОЗ України від 20.07.05 р. (за клінічним, цитологічним, цитохімічним, імунофенотипічним і цитогенетичним дослідженнями). У всіх хворих паралельно проводилися дослідження на бластних клітинах периферичної крові — цитохімічні реакції на мієлопероксидазу, із суданом чорним Б, PAS-реакцією, на нафтилацетатестеразу. При вивченні імунофенотипу використовувалися моноклональні антитіла до антигенів В-лінії, Т-лінії, мієлоасоційованих. Імунофенотипування лейкозних клітин виконувалося за допомогою методу проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл (МКА) виробництва фірм "Becton Dickinson" (США) і "Dako" (Данія).

Для діагностики уражень гепатобіліарної системи проводилася оцінка основних біохімічних синдромів: цитолізу, холестаза, печінково-клітинної недостатності й імунозапального. Синдром цитолізу підтверджувався проведенням визначення активності цитохімічних амінотрансфераз (уніфікований метод Ратмана — Франкеля); рівня лактатдегідрогенази (на спектрофотометрі Stat Fax 1904 Plus), рівня сироваткового заліза. Синдром холестаза підтверджувався шляхом проведення визначення активності лужної фосфатази (метод Боденського); рівня γ -глутамілтрансферази (набір реактивів фірми «Лакхема», Чехія), білірубину та його фракцій (уніфікований метод Ендрассика), холестерину (метод S. II ca), загальних ліпідів (метод L. Lazaro), ліпопротеїдів високої, низької і дуже низької щільності, коефіцієнта атерогенності. Синдром печінково-клітинної недостатності (гепатодепресивний) підтверджувався шляхом проведення визначення вмісту загального білка, альбумінів, протромбіну, білірубину. Імуноза-

пальний синдром (або мезенхімального запалення) характеризували визначенням рівня γ -глобулінів у сироватці крові, імуноглобулінів класів G, A, M, кількості й співвідношення субпопуляцій лімфоцитів. Одержані біохімічні дані використані для оцінки функціонального стану гепатобіліарної системи та ступеня ураження печінки, визначення прогнозу та контролю за ефективністю лікування.

Обов'язковим елементом збору діагностичної інформації було проведення скринінгу специфічних імунологічних маркерів гепатитів: анти-HAV-IgM, HBeAg, HBsAg, анти-HBc, анти-HBe, анти-HBs, анти-HCV за методом РІА або ІФА — та дослідження на інфекції (герпес I/II, ЦМВ-, ЕБВ-інфекції, а також бактеріологічне дослідження з різних ділянок при можливому їх ураженні).

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл обстежених дітей відповідно до форми ГЛ показав, що 66 (84,6 %) дітей було з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) і 12 (15,4 %) з гострим мієлобластним лейкозом (ГМЛ). Група дітей дошкільного та переддошкільного віку з ГЛЛ становила 44 (66,6 %) дитини і перевищувала за кількістю в 4 рази групи дітей віком 7–11 і 12–16 років.

Розділивши дітей, які хворіли на ГЛЛ, за FAB-типом на групи з L_1 і L_2 , L_1/L_2 , дістали дані, що вказують на переважання L_1 FAB-типу ГЛЛ — 30 (28,9 %), на який найчастіше хворіють діти переддошкільного та дошкільного віку — 23 (76,7 %) особи.

Комбінації різноманітних моноклональних маркерів дали основу для виділення 6 імунологічних підваріантів ГЛЛ: В-лінійні (BL) — про-В, пре-пре-В, пре-В, В; Т-лінійні (TL) — пре-Т, Т. У хворих BL- і TL-ГЛЛ були класифіковані як мієлоїдно-позитивні (My^+), якщо більше 20 % бластних клітин були позитивними за одним і більше мієлоїдними



антигенами. Залежно від експресії мієлоїдних антигенів було визначено 12 Му-позитивних хворих (18,2 %) і 52 (81,8 %) Му-негативних пацієнти. Крім того, за належністю до певного ряду лінійних клітин, нами спостерігалось 43 (67,2 %) дитини, які були BL-Му-негативними, 10 (15,6 %) дітей — BL-Му-позитивними, 9 (14,1 %) — TL-Му-негативними; TL-Му-позитивних було лише 2 (3,1 %). При L_1 і L_2 імунопідваріантах частіше спостерігається коекспресія мієлоїдних антигенів, відповідно 41,7 % при L_1 імунопідваріанті і 33,3 % — при L_2 імунопідваріанті. Комбінація різних диференційованих маркерів на поверхні бластних клітин, за даними імунофенотипування, дала підставу для виділення таких показників імунологічних підваріантів В-лінійних ГЛЛ: пре-В — 49 (89,1 %) дітей, пре-В імунопідваріант — 2 (3,6 %), про-В — 4 (7,2 %).

У клінічній синдромології ГЛЛ у обстежених дітей переважали прояви інтоксикаційного синдрому — у 58 (87,8 %) дітей, поряд із цим, більше ніж у 2/3 пацієнтів зафіксовані проліферативний — 48 (72,7 %), анемічний — 47 (71,2 %) і геморагічний — 46 (69,6 %) синдроми. При обстеженні дітей із мієлоїдними формами виявлено, що анемічний синдром був лідируючим у 10 (83,3 %) дітей. Ступінь ураження слизових оболонок виразково-некротичними змінами при ГЛЛ значно більший (6 (49,9 %)), ніж при ГЛЛ (3 (4,5 %)). Геморагічні прояви спостерігалися більше ніж у 60 % усіх хворих на ГЛ, із переважанням шкірних проявів — 34 (43,5 %), зрідка кровотечі зі слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, носова кровотеча (7 дітей, що становить 8,9 %). Нирковий синдром, що в дебюті захворювання проявлявся явищами гематурії, протеїнурії, лейкоцитурії, збільшенням розмірів нирок, за даними ультразвукового дослідження спостерігався у 19 (24,4 %) хворих. Уражен-

ня легень при ГЛ у дебюті захворювання зумовлено лейкозною інфільтрацією легень і клінічно проявлялось у 32 (41,0 %) хворих на альвеоліт, бронхіт, пневмонію, плеврит.

У 56 (71,8 %) обстежених дітей, хворих на ГЛ, спостерігалось ураження гепатобіліарної системи (рисунок). Клінічні прояви подібного ушкодження включали наявність жовтяниці (10,2 %), диспептичних проявів (24,3 %), біль у ділянці печінки (17,9 %), збільшення печінки (76,9 %), гіркоту в порожнині рота (7,2 %). При ураженні гепатобіліарної системи гепатомегалію можна виділити як основну ознаку, що свідчить про ступінь інфільтрації бластними клітинами (у дебюті захворювання), і як головну ознаку, що з'являється при дії хіміопрепаратів на фоні протокольного лікування. У даної групи обстежених хворих із ГЛ гепатомегалія була найбільш постійною клінічною ознакою у 56 (71,8 %) випадках, ступінь гіперплазії

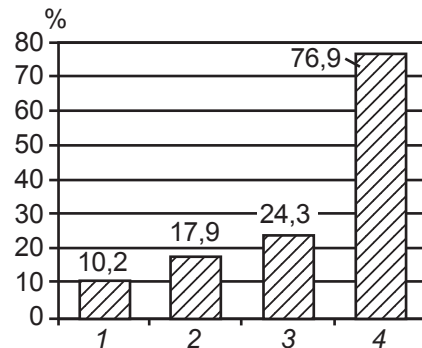


Рисунок. Частота клінічних симптомів ураження гепатобіліарної системи у дітей, хворих на гострий лейкоз: 1 — жовтяниця; 2 — біль у ділянці печінки; 3 — диспептичні прояви; 4 — гепатомегалія

печінки більше виражений у хлопчиків — 31 (75,6 %) випадок, що часто супроводжувалося болями в правій підреберній ділянці — 33 %. У дівчаток гепатомегалія у 8 (21,6 %) осіб супроводжувалася диспептичними проявами. Найбільш численну групу дітей, у яких було збільшення печінки, становили діти переддошкільного та дошкільного віку — 35 (74,5 %), незалежно від FAB-варіанта ГЛЛ, а саме при L_1 — 21 (70 %) і L_2 — 8 (80 %) дітей відповідно. З таблиці видно, що диспептичні прояви спостерігаються однаковою мірою на фоні гепатомегалії як у дітей переддошкільного, так і дошкільного віку і дітей від 7 до 11 років.

При аналізі активності індикаторних ферментів цитолізу при ураженні гепатобіліарної системи у дітей з ГЛ показана вірогідна різниця ($P < 0,01$) показників цитолізу у хворих на гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) залежно від FAB-типу. Так, рівень АСТ у групі дітей з L_2 -типом на 50 % більший, ніж у дітей з L_1/L_2 -типом, і на 42,9 % порівняно з дітьми з L_1 ГЛЛ. Рівень АЛТ у групі дітей з L_2 -типом більший на 60 % ($P < 0,01$) порівняно з подібним показником у пацієнтів із L_1 та L_1/L_2 FAB-типами. Вміст ЛДГ у групі дітей із L_2 -типом також перевищує показники у пацієнтів із L_1/L_2 - і L_1 -типами на 37,5 і 25,3 % відповідно.

Спостерігається чітка вірогідна різниця показників цитолізу (АЛТ, АСТ) у дітей, хворих на ГЛЛ, залежно від лінійної форми ГЛЛ з переважанням рівнів даних показників АЛТ на 42,9 %,

Таблиця

Розподіл обстежених дітей, хворих на гострий лейкоз, за симптомами ураження гепатобіліарної системи та віком, абс. (%)

Вік обстежених, роки	Збільшення печінки	Диспептичні прояви	Жовтяниця	Біль у ділянці печінки
1–6, n=47	35 (74,5)	12 (25,5)	3 (6,4)	6 (12,8)
7–11, n=16	11 (68,8)	4 (25)	3 (18,8)	2 (12,5)
12–16, n=15	8 (53,3)	3 (20)	1 (6,7)	3 (20)



АСТ на 38,5 % при Т-асоційованих формах ГЛЛ, причому більшою мірою змінюється рівень АЛТ. Різниця показників синдрому цитолізу ($P < 0,001$) виявлена у дітей, хворих на ГЛЛ, залежно від наявності коекспресії мієлоїдних антигенів, спостерігалось збільшення рівня АЛТ на 53,34 %, рівня АСТ на 50 %. Менш вірогідна різниця простежується щодо рівня ЛДГ ($P < 0,01$), який за наявності коекспресії одного або більше мієлоїдних антигенів збільшується на 27,4 %.

Серед усіх показників синдрому цитолізу найбільшу частоту відхилення від референтного інтервалу контролю має рівень АСТ (66,6 %), меншою мірою АЛТ (62,8 %), переважно у дівчаток від 7 до 11 та 12–16 років. Менша частота відхилення рівня ЛДГ (60 %) виявлена у групі дітей 7–11 років, також переважно у дівчаток.

Серед показників цитолізу найчастіше змінюється рівень АЛТ (у 91,6 % дітей) при ГМЛ, меншою мірою АСТ (у 83,3 % дітей). У всіх пацієнтів із ГЛЛ L₂ FAV-типу спостерігається відхилення від референтного інтервалу контролю показників синдрому цитолізу, з меншим відсотком АСТ і АЛТ (60 %), ЛДГ (46,6 %) при L₁ FAV-типі. При Т-асоційованих формах ГЛЛ відзначається найбільша частота відхилень від референтного інтервалу показників АЛТ і АСТ (100 %), у половині випадків ЛДГ (54,5 %). Діти, в яких при фенотипуванні ГЛ виявлено коекспресію мієлоїдних антигенів у 100 % випадків, мають збільшення рівнів АЛТ, АСТ, ЛДГ.

Аналіз взаємозв'язку між показниками ліпідного обміну та показниками синдрому цитолізу показав, що найбільш сильний позитивний взаємозв'язок існує між ЛПВЩ і ЛДГ: $r_{xy} = +0,82$ ($P = 0,47$). Помірний позитивний зв'язок спостерігається між рівнем холестерину й АЛТ: $r_{xy} = +0,374$ ($P = 0,001$) і рівнем АСТ: $r_{xy} = +0,434$. По-

мірний зворотний зв'язок відмічається між ЛПВЩ і АЛТ: $r_{xy} = -0,38$ ($P = 0,001$) і АСТ: $r_{xy} = -0,365$ ($P = 0,001$). Таким чином, взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та показниками синдрому цитолізу є різноспрямованим, найбільш сильний позитивний взаємозв'язок існує між ЛПВЩ і ЛДГ, зворотний помірний — між ЛПВЩ і АЛТ.

Висновки

1. Ураження гепатобіліарної системи спостерігалось у 56 (71,8 %) дітей, хворих на ГЛ, незалежно від FAV-варіанта. При ушкодженні печінки та біліарного тракту при ГЛ гепатомегалія була найбільш постійним клінічним симптомом, переважно у хлопчиків — 31 (75,6 %), і в третині випадків супроводжувалася болями в животі — 8 (21,6 %) і диспептичними проявами — у 7 (17 %) випадках.

2. Дослідження порушення активності індикаторних ферментів синдрому цитолізу показало, що найбільш чутливими маркерами цитолізу при ураженні гепатобіліарної системи у дітей із ГЛ є рівні АЛТ і АСТ. Вірогідної зміни показників цитолізу залежно від статі й клінічної форми не виявлено. Активність цитолітичних маркерів найбільш виражена при L₂ FAV-типі ГЛЛ і його Т-лінійній формі та прямо пов'язана з коекспресією мієлоїдних антигенів. Найбільшим відхиленням від референтного інтервалу контролю характеризується показник АСТ, який є найвищим у дітей 7–11 років і дівчаток підліткового віку.

Перспективи подальших досліджень. Цілком зрозуміло, що сьогодні не існує алгоритму діагностичного дослідження найбільш інформативних показників стану гепатобіліарної системи. Це потребує кваліфікованого контролю стану печінкового цитолізу, явищ холестази, показників мезенхімального запалення, проявів гепатодепресивного стану, тому не-

обхідне подальше вивчення характеру ступеня механізмів порушень гепатобіліарної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шалімов С. О. Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних новоутворень у дітей / С. О. Шалімов // Онкологія. — 2005. — Т. 7 (4). — С. 303.
2. Глузман Д. Ф. Морфоцитохимическая и иммунофенотипическая характеристика лейкоза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Д. Ф. Глузман, И. В. Абраменко, Л. М. Скляренко // Гематология и трансфузиология. — 2000. — № 4. — 24 с.
3. Божьева М. Г. Клинико-гематологические особенности и результаты лечения детей, больных острым лимфобластным лейкозом с экспрессией миелоидных антигенов / М. Г. Божьева, С. А. Маякова, Н. М. Тупицин // Российский онкологический журнал. — 2003. — № 1. — С. 32-34.
4. Афанасьева О. А. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы у детей с острыми лейкозами на фоне химиотерапии / О. А. Афанасьева, Ю. В. Одинец // Таврический медико-биологический вестник. — 2004. — № 3 (7). — С. 19.
5. Особенности поражения печени у больных гемобластозами в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии / Т. И. Поспелова, М. И. Лосева, Т. А. Агеева, Г. С. Солдатова // Информационный бюллетень. — 2000. — № 2 (9). — 45 с.



В. В. Аксенов

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОКОМПРЕССИОННЫХ СИНДРОМОВ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА МЕТОДОМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ МИКРОДИСКЭКТОМИИ

Одесская областная клиническая больница

Введение

Многочисленные способы хирургического лечения неврологических проявлений шейного остеохондроза отражают постоянный поиск исследователями оптимальных вариантов оперативных вмешательств. Традиционные открытые декомпрессивные и декомпрессивно-стабилизирующие операции при грыжах шейного отдела позвоночника (ШОП) сопровождаются существенным уровнем периоперационных осложнений, длительным периодом восстановления, значительными экономическими потерями. Поэтому в последние десятилетия, наряду с традиционными вмешательствами, все шире применяются малотравматичные микрохирургические, пункционные [2; 5; 7] и эндоскопические [1; 3; 4; 8–16] методики.

Опыт эндоскопических операций с момента внедрения их в хирургию шейных межпозвонковых дисков (J. Theron, 1991) относительно невелик, по сравнению с аналогичными вмешательствами на поясничном и грудном отделах [3; 6]. Он свидетельствует о высокой эффективности эндоскопической шейной микродискэктомии (ЭШМ) (90–94,5 %, по обобщенным данным J. C. Chiu [8]) при незначительной частоте осложнений (1–1,5 %) [8] и минимальном (20–30 мин) операционном времени [1; 3; 4; 8–16].

В условиях интенсивного развития рынка медицинских

услуг быстро совершенствуется эндоскопическое оборудование, улучшаются его технические характеристики. Это определяет разные возможности и ограничения в проведении эндоскопических операций отдельными клиниками и обуславливает некоторые отличия в их подходах при установлении показаний и противопоказаний к этим вмешательствам.

В настоящей статье обобщен опыт проведения ЭШМ в клинике лазерной и эндоскопической спинальной нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины [4; 13; 14].

Критерии инструментального отбора

Выбор оптимального метода хирургического лечения при наличии клинических показаний к операции базируется на данных лучевой диагностики. По данным МРТ ШОП диагностируется дискорадикакулярный и/или дискомедуллярный конфликт и оценивается его топическое соответствие неврологической симптоматике. Из группы кандидатов на ЭШМ исключаются пациенты с секвестрированными грыжами, распространяющимися краниально или каудально, с разрывами задней продольной связки, а также с клинически значимыми сопутствующими структурными изменениями позвоночного сегмента, которые невозможно ликвидировать в ходе данной эндоскопической опера-

ции (стенозирование позвоночного канала, обусловленное спондилоартрозом, гипертрофией задней продольной или желтой связок, рубцово-спаечным эпидуритом) [4]. Большинство авторов едины во мнении, что идеальными показаниями к ЭШМ являются «мягкие» несеквестрированные медианные и парамедианные грыжи на уровне С₃-С₇, имеющие размеры 4–5 мм [1; 4; 9].

По данным рентгенологических методов исследования (спондилографии и КТ ШОП) исключаются деструктивные процессы и аномалии позвоночника, дополнительные недискогенные факторы компрессии (дислокации в позвоночном сегменте, фораминальный и центральный стеноз позвоночного канала) и уточняется возможность эндоскопических манипуляций в полости диска [2; 3; 5; 7]. Грубые остеофиты, критически малая высота диска способны блокировать введение эндоскопического инструментария в полость диска [3; 9]. Неправильная оценка соотношения высоты диска и диаметра рабочей канюли может привести к травмированию замыкательных пластинок смежных позвонков и последующему их слиянию в отдаленном периоде [9].

Не проводится ЭШМ при местных изменениях в зоне операционного доступа (лимфаденопатия лимфоузлов яремной группы, узловый и диффузный зоб III степени и пр.), при наличии общих противопоказаний к



оперативному лечению и общей анестезии, предшествующих открытым вмешательствам на том же уровне [4].

Эндоскопический инструментарий и специальная аппаратура. Основные этапы и техника эндоскопической шейной микродискэктомии

Операционная, в которой проводится ЭШМ в нашей клинике, дополнительно к стандартной комплектации оснащена эндоскопической стойкой с аппаратами для коагуляции и аспирации, видеомонитором и видеомагнитофоном; электронно-оптическим преобразователем (ЭОПом) "Siremobil-2000" фирмы "Siemens" (Германия); эндоскопами диаметром 7 мм и микрохирургическим оборудованием производства фирмы "Karl Storz" (Германия).

Специальная пункционная игла имеет длину 18 см, внешний диаметр 1,2 мм и диаметр внутреннего канала для проводника 1 мм. Проводник, вводимый в канал пункционной иглы, внешним диаметром 0,9 мм и длиной 30 см, может свободно продвигаться внутри канала. Его дистальный конец, направляемый в полость диска, тупой, с зазубринами на боковой поверхности — для предотвращения свободного продвижения в полости канала.

Система дилататоров состоит из двух инструментов, подогнанных таким образом, что меньший входит во внутренний канал большего по системе телескопа. Меньший из дилататоров несколько длиннее — для возможности удаления его при установке большего.

Используются эндоскопические порты 3,0 и 3,5 мм. Последний дает возможность удалять большие фрагменты пульпозного ядра. Узкие межпозвоночные промежутки чаще требуют применения меньшего эндоскопического порта.

Визуализация осуществляется при помощи жестких эн-

доскопов с углом зрения 0° и 70°, внешним диаметром 4 мм и длиной 18 см, подключенных к видеокамере и видеомагнитофону для документирования. Эндоскоп прямого вида (0°) обеспечивает видимость впереди порта, а с боковым полем зрения 70° — по бокам от него. Эндоскоп вводится в порт вместе с тубусом, имеющим отдельные каналы для системы аспирации и ирригации.

Анулотомия (фенестрация диска) проводится при помощи трефанов. Используются трефаны внешним диаметром 3,5 и 4,5 мм и длиной по 22 см. Трефан диаметром 3,5 мм применяется при сниженной высоте межпозвоночного диска, больший — для формирования достаточного окна в фиброзном кольце.

Удаление материала диска проводится при помощи кусачек. Чаще это кусачки Blakesly и Kelly. Использование определенного типа кусачек Blakesly (с активной нижней или верхней браншами) зависит от необходимости резецировать переднюю или заднюю часть пульпозного ядра; оба типа кусачек имеют длину 20 см и внешний диаметр 3,5 мм.

На всех этапах вмешательства для контроля расположения эндоскопического инструментария используется ЭОП. Он имеет внешний диаметр приемной камеры 18 см, настраивается автоматически и обеспечивает рентгеновскую съемку в разных проекциях без изменения положения больного. Аппарат работает в режиме спондилографии с минимальной лучевой нагрузкой на пациента и операционную бригаду, позволяет проводить документирование путем выведения снимков на принтер.

Основными этапами операции являются (рис. 1, 2):

— пункция межпозвоночного диска (МПД);

— последовательная установка дилататоров по проводнику;

— установка эндоскопического порта по последнему дилататору;

— введение эндоскопа через порт;

— анулотомия (фенестрация диска);

— собственно микродискэктомия;

— интраоперационная дискография;

— удаление хирургического инструментария и порта;

— наложение одного атравматического шва.

Вмешательство проводится по монопортальной методике. После обработки операционного поля (спирт — раствор йода — спирт) и местной анестезии (0,5%-й новокаин или 2%-й лидокаин — 2–5 мл) осуществляется пункция межпозвоночного диска. Она проводится передним доступом под рентгенологическим контролем в двух проекциях (переднезадней и боковой). Игла устанавливается по медиальному краю *m. sternocleidomastoideus*, обычно справа, и направляется между мышцами и трахеей. Гортань и трахея смещаются медиально, а сосудисто-нервный пучок — латерально (см. рис. 1).

Для более четкого определения положения пищевода во время операции в него вводит-



Рис. 1. Схема пункции межпозвоночного диска при проведении эндоскопической шейной микродискэктомии (аксиальная проекция) (J. C. Chiu, M. W. Reuter, 2007)



ся специальная трубка. Пульсация сонных артерий при необходимости усиливается симпатомиметиками.

Продвижение иглы и ее окончательное расположение контролируются ЭОПом (см. рис. 2, а).

Для предстоящей установки порта оптимальным является размещение иглы параллельно концевым пластинам смежных позвонков и вхождение ее дистального конца в полость диска по середине межпозвонокового промежутка.

При уверенности в правильном расположении дистального конца иглы из нее извлекается мандрен и вводится специальный проводник. В полости диска дистальный конец проводника должен продвинуваться на 2,0–2,5 см глубже, чем пункционная игла.

После рентген-контроля положения проводника пункционная игла удаляется. Далее проводится 2–3-миллиметровый разрез кожи и подкожной клетчатки, и по проводнику последовательно устанавливаются дилататоры путем нанизывания большего на меньший с одновременным продвижением к фиброму кольцу (см. рис. 2, б, в).

По последнему дилататору устанавливается эндоскопический порт (рис. 2, г). Обеспечивается максимально плотное прилегание порта к заднебоковой поверхности межпозвонокового диска. В порт вводится эндоскоп с тубусом, подключенным к системе аспирации. С этого этапа эндоскоп используется для всех дальнейших манипуляций.

Под эндоскопической визуализацией контролируется нахождение тубуса у фиброзного кольца диска. В фиброзном кольце с помощью трепана проводится фенестрация диска.

Проворотами микрокюретки разрушается пульпозное ядро, пролабирующее под высоким давлением в просвет порта. С помощью введенных в полость

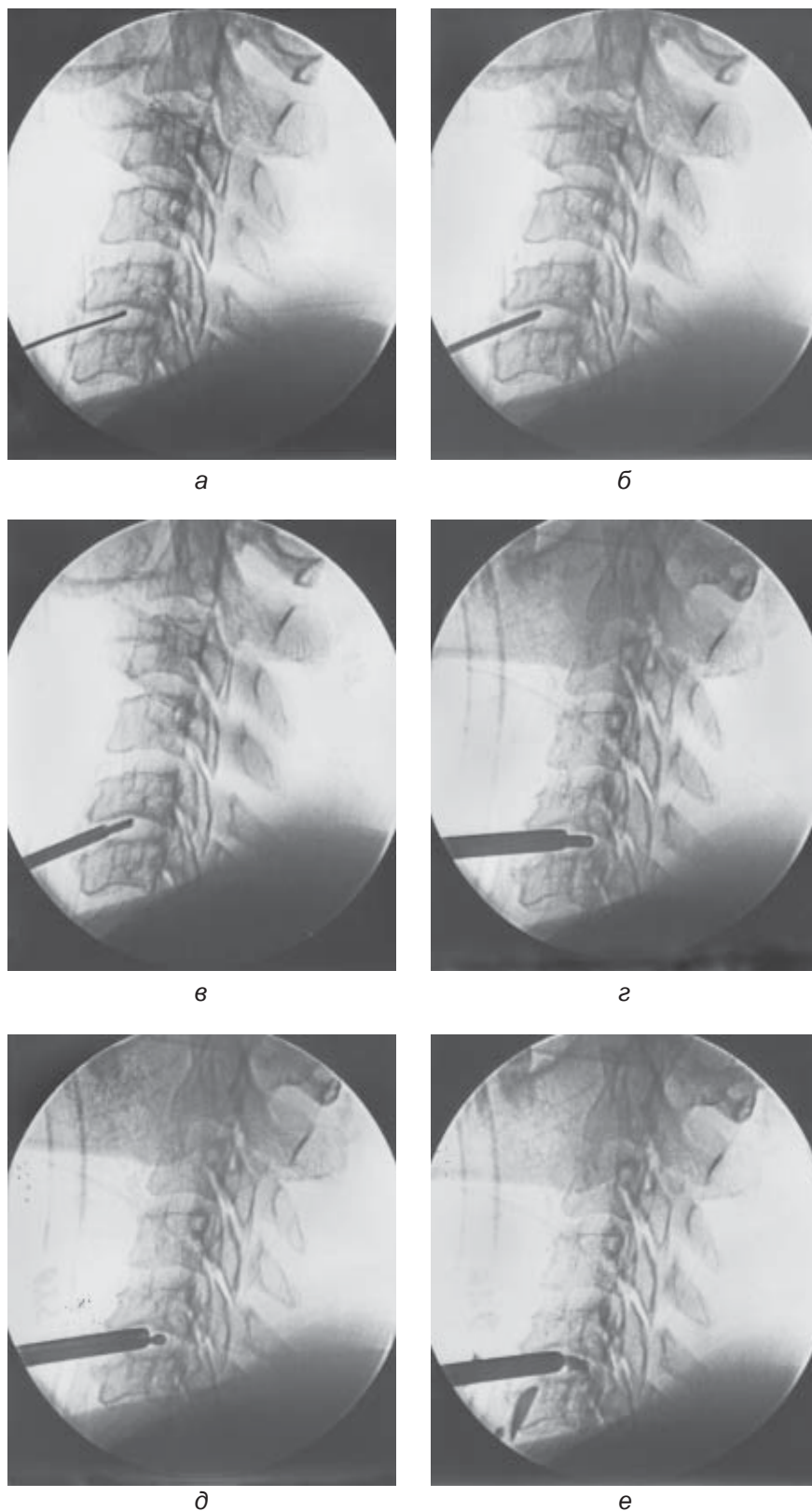


Рис. 2. Этапы эндоскопической шейной микродискэктомии (интраоперационные спондилограммы, сагиттальная проекция, материалы клиники лазерной и эндоскопической спинальной нейрохирургии Института нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины): а — пункция межпозвоночного диска; б — установка первого дилатора по проводнику; в — установка второго дилатора по первому дилатору; г — установка эндоскопического порта по второму дилатору; д — микродискэктомия (микрокюретка в полости диска); е — дискография



диска микрокусачек разных видов постепенно проводится нуклеоэктомия (микродискэктомия). Удаляется вещество пульпозного ядра (как правило, 2–3 мл) сначала из передней части межпозвоночного диска, затем — из задней. Манипуляции проводятся под рентген-контролем для исключения механического повреждения задней части фиброзного кольца и травматизации сосудисто-нервных образований в позвоночном канале (рис. 2, д). Если пульпозное ядро представляет собой желеобразную массу, применяется вакуум-экстракция специально разработанным в клинике металлическим мандреном, подключаемым к вакуумной установке с отрицательным давлением 1 атм. Объем полости контролируется эндоскопом.

В отдельных случаях для объективизации объема вмешательства проводится дискография (рис. 2, е). После удаления грыжи и дискографии инструментарий и порт удаляются. По показаниям накладывается 1 шов атравматической иглой. Асептическая повязка.

Результаты лечения дискогенных нейрокомпрессионных синдромов методом эндоскопической шейной микродискэктомии

За период 2001–2005 гг. в клинике лазерной и эндоскопической спинальной нейрохирургии Института нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины методом ЭШМ проведено 92 операции. Клиническими показаниями к ней у 90 (97,8 %) больных были шейные дискогенные компрессионные синдромы: корешковый — 78 (84,8 %) случаев, миелопатический — 5 (5,4 %), миелорадикулопатический — 7 (7,6 %); и лишь у 2 (2,2 %) больных — дискогенные рефлекторные синдромы (ирритативный ангиоспастический синдром позвоночной артерии (АССПА) в

сочетании с миосклеротомным синдромом).

Выполнена ЭШМ на 95 клинически актуальных МПД (С₃–С₇) односторонним (91 (98,9 %) наблюдение) и двухсторонним (1 — 1,1 %) передним доступом. У 3 (3,3 %) больных одномоментно оперировались два уровня. Дополнялась ЭШМ термодископластикой с использованием Nd:YAG-лазера: в равном количестве случаев — 15 (16,3 %) — на уровне эндоскопического вмешательства и на других клинически значимых шейных МПД.

Удалялись преимущественно (93,7 %) медианные и парамедианные грыжи МПД средним размером (4,5±0,7) мм. В незначительном числе случаев оперировались грыжи с фораминальным распространением — 5 (5,2 %) и секвестрированные грыжи без повреждения задней продольной связки и без краниального или каудального распространения — 2 (2,2 %). Следует отметить, что в настоящее время вопрос о возможности адекватной декомпрессии в ходе эндоскопической операции при фораминальных и секвестрированных грыжах дискутируется. Отдельные авторы [9] отмечают хороший эффект ЭШМ при таких грыжах, а противопоказанием к этой операции считают наличие свободных фрагментов диска только в случае их миграции на значительное расстояние от оперируемого уровня.

Эффективность операции, оцененная по шкале Nurik, через 2,5–7 лет составила 93,4 %. Стойкие положительные результаты получены у 94,8 % больных с радикулопатией, у всех пациентов с миелорадикулопатией, у 80,0 % больных с изолированной миелопатией, у 78,9 % пациентов с АССПА.

Повторная открытая операция (1 (1,1 %) случай) была обусловлена недостаточной декомпрессией корешка у больного с фораминальной грыжей. В связи с относительно низкой эф-

фективностью эндоскопического вмешательства фораминальные грыжи в дальнейшем нами были включены в противопоказания к его проведению.

Интраоперационное осложнение (1 — 1,1 %) было связано с техническими погрешностями на начальном этапе становления методики ЭШМ в нашей клинике: отмечено частичное механическое повреждение *a. transversa colli*. Оно было не тяжелым и не потребовало интраоперационной конверсии в открытую операцию.

Послеоперационные осложнения наблюдались в 2 (2,2 %) случаях в раннем периоде. У одной пациентки (1,1 %) с высокими показателями артериального давления на 4-е сутки возникло эпидуральное кровоизлияние на уровне эндоскопического вмешательства. У другого пациента (1,1 %) на 7-е сутки развился асептический спондилит на уровне комбинированного (эндоскопического и лазерного) вмешательства. В обоих случаях симптоматика полностью регрессировала на фоне консервативной терапии.

Таким образом, строгая селекция больных, основанная на интегральной оценке клинико-инструментальных данных и учете технических возможностей и ограничений метода ЭШМ, знание специфических особенностей проведения этой операции дают основания рассчитывать на высокую эффективность ее при нейрокомпрессионных синдромах шейного остеохондроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуца А. О. Наш опыт эндоскопических вмешательств при патологии позвоночника [Электронный ресурс] / А. О. Гуца, И. Н. Шевелев, С. О. Арестов // Хирургия позвоночника — полный спектр : материалы науч. конф., посвященной 40-летию отделения патологии позвоночника, Москва, 2007. — М., 2007. — Режим доступа: <http://www.minclinic.ru/stranicy/maloinvaziv4.html>

2. Луцки А. А. Компрессионные синдромы остеохондроза шейного от-



дела позвоночника / А. А. Луцк. — Новосибирск : Издатель, 1997. — 400 с.

3. *Педаченко Е. Г.* Эндоскопическая спинальная нейрохирургия / Е. Г. Педаченко, С. В. Куцаев. — К. : А.Л.Д., РИМАНИ, 2000. — 216 с.

4. *Эндоскопическая микрохирургия при грыжах шейных дисков* / Е. Г. Педаченко, А. Ф. Танасейчук, М. В. Хижняк, Ю. Е. Педаченко // Вопросы нейрохирургии. — 2003. — № 1. — С. 15-17.

5. *Попелянский Я. Ю.* Ортопедическая неврология (вертеброневрология) : рук-во для врачей / Я. Ю. Попелянский. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2003. — 672 с.

6. *Сак Л. Д.* Эндоскопическая хирургия межпозвонковых дисков / Л. Д. Сак, Е. Х. Зубаиров. — Магнитогорск : ИПЦ «Новая типография», 2004. — 188 с.

7. *Хелимский А. М.* Хронические дискогенные болевые синдромы шейного и поясничного остеохондроза / А. М. Хелимский. — Хабаровск : РИОТИП, 2000. — 256 с.

8. *Multicenter study of endoscopic cervical, thoracic and lumbar discectomy* [Электронный ресурс] / J. Chiu,

T. Clifford, M. Savitz [et al.] // The 10th International Spine Congress (Cairo & Alexandria, Egypt, March 17-22, 2008). Режим доступа : http://www.california-spineinstitutemedctr.com/presentations/WEBEGYPT/MCTRE_files/frame.htm

9. *Chiu J. C.* Anterior endoscopic assisted cervical microdecompression of disc and foramen [Электронный ресурс] / J. C. Chiu, M. W. Reuter // The Internet J. Minim. Inv. Spin. Technology. — 2007. — Vol. 1, N 2. — Режим доступа до журн. : http://www.spine-center.com/articles/ScientificArticles/vol1n2_cervical.asp

10. *Fontanella A.* Percutaneous endoscopic spinal surgery for degenerative disc disease from pioneering applications in 1989 to proven standatds in 2009 / A. Fontanella // In Abstr. International 27th Course for Percutaneous Endoscopic Spinal Surgery and Complementary Minimal Invasive Techniques (Bethania Hospital, Zurich, Switzerland, January 29–30, 2009). — Zurich, 2009. — P. 17.

11. *Hellinger S.* Selective cervical percutaneous endoscopic decompression with a new instrumentation / S. Hellinger // In Abstr. International 24th Course for Percutaneous Endoscopic Spinal Surgery and Complementary Minimal Invasive Techniques (Bethania Hospital, Zurich,

Switzerland, January 26–27, 2006). — Zurich, 2006. — P. 11-12.

12. *Lee S. H.* Comparison of percutaneous endoscopic discectomy to open anterior discectomy for cervical herniations / S. H. Lee // J. Minimal Invasive Spinal Technology. — 2001. — Vol. 1. — P. 17-19.

13. *Pedachenko E. G.* Endoscopic cervical microdiscectomy / E. G. Pedachenko // Acta Neurochirurgica. — Glasgow, 2007. — FP. 22.2. (In Abstr. 13th Congress of the European Association of Neurosurgical Societies. Glasgow, UK, September 2–7, 2007).

14. *Pedachenko E. G.* Endoscopic Cervical Microdiscectomy / E. G. Pedachenko // J. Neurol Neurosurg Psychiatr (Wien). — 2005. — N 1. — S. 27.

15. *Reuter M. W.* Cervical endoscopic discectomy / M. W. Reuter // The Internet J. Minimal Invasive Spinal Technology. — 2007. — Vol. 1, N 1.

16. *Ruetten S.* Full-endoscopic cervical discectomy with posterior and anterior approach / S. Ruetten // In Abstr. International 27th Course for Percutaneous Endoscopic Spinal Surgery and Complementary Minimal Invasive Techniques (Bethania Hospital, Zurich, Switzerland, January 29–30, 2009). — Zurich, 2009. — P. 13.





УДК 618.25:618.177-089.888.11:312

С. Р. Галич, В. О. Ситнікова

БАГАТОПЛІДНА ВАГІТНІСТЬ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ДЕМОГРАФІЧНІ ПРОЦЕСИ

Одеський державний медичний університет

Останні десятиріччя ХХ та початок ХХІ ст. характеризуються виразними негативними демографічними процесами, які розцінюються вітчизняними фахівцями як глибока демографічна криза. За умови від'ємного приросту населення України (-6,4 на 1000 населення в 2006 р.), зазначений показник в Одеській області щороку знижується (з -7,2 у 2000 р. до -5,1 у 2007 та до -3,8 — у 2008 р.), залишаючись нижчим від середнього показника по країні [14].

Зменшення від'ємного показника приросту населення Одеської області зумовлено деяким зростанням кількості пологів і показника народжуваності (з 8,0 у 2000 р. до 11,2 у 2007 та 15,9 — у 2008 р.), однак це не забезпечує відтворення населення області. Водночас статистичні звіти свідчать про наявність в Україні й у області стабільно високих показників смертності, які все ще випереджають показники народжуваності. Так, в Одеській області найвищий показник смертності зареєстровано у 2006 р. (16,7), найнижчий — у 2008 р. (12,1).

Зазначені демографічні тенденції формулюють об'єктивну необхідність переорієнтації

демографічної політики країни та регіонів, зміщення пріоритетів із стимулювання народжуваності, яке не під силу суспільству в сучасних умовах, до збереження саме здоров'я. Воно має розглядатись як найважливіший пріоритет нації, що є важливим орієнтиром, довкола якого повинна формуватися система заходів, спрямованих на оздоровлення умов відтворення населення України [2].

Одна з важливих складових суспільного здоров'я — репродуктивне здоров'я. За даними 2007 р., в Україні проживає понад 25 млн жінок, з яких понад 12,4 млн — фертильного віку, що становить 51,7 % населення [20]. Із 2 млн 384 тис. жінок Одеської області 596 738 (25 %) осіб — жінки фертильного віку. Рівень їхнього здоров'я віддзеркалює соціальну, економічну, політичну та медичну ситуацію в суспільстві.

Однією з найважливіших проблем репродуктивного здоров'я залишається проблема безплідного шлюбу. У різних країнах світу відсоток неплідних пар коливається у межах 10–15 і 18–20 %. За даними ВООЗ, близько 100 млн шлюбних пар у світі є неплідними і,

згідно зі статистикою, кожного року з'являється 10 млн нових неплідних пар. Наголошується, що безплідний шлюб впливає на демографічні показники значно більше, ніж разом взяті невиношування вагітності та перинатальна патологія [9; 10; 39].

За даними Української асоціації репродуктологів, у 2008 р. у країні зареєстровано понад 1,9 млн безплідних жінок [28]. На думку фахівців, поширеність безплідності в Україні загрожує нації прямими репродуктивними втратами. Встановити справжню частоту безплідності в окремих регіонах країни зазвичай складно, оскільки донині відсутня вірогідна реєстрація цієї патології, значна кількість неплідних пар не звертається по медичну допомогу [12]. Зокрема, у 2005 р. в Одеській області зареєстровано 316 безплідних пар на 1 тис. жінок фертильного віку, у 2007 р. — 320 на 1 тис. жінок фертильного віку [20], що свідчить про стабільну частоту зазначеного офіційного показника в регіоні.

Різноманітні фактори, що сприяють виникненню неплідності, зумовлюють розмаїтість патологічних процесів у репродуктивній системі, що усклад-



нює діагностику, особливо коли слід визначити основні її причини та вилучити другорядні. При цьому в кожному конкретному випадку неплідність може зумовлювати не один, а кілька факторів [9; 33; 40].

Відомо, що у 30–75 % випадків безплідність зумовлена різноманітною патологією маткових труб [3]. Ефективними технологіями лікування таких пацієнток в усьому світі є допоміжні репродуктивні технології (ДРТ).

Вони являють собою лікування та процедури, які включають *“in vitro”* маніпуляції людських ооцитів і сперми чи ембріонів із метою досягнення вагітності. До них належать *“in vitro”* («у пробірці») запліднення і трансцервікальне перенесення ембріонів, перенесення гамет до фаллопієвих труб, перенесення зигот до фаллопієвих труб, перенесення ембріонів у порожнину труб, криоконсервацію гамет та ембріонів, донацію ембріонів та ооцитів та гестаційне сурогатство. До ДРТ не належить допоміжна (штучна) інсемінація з використанням сперми. Допоміжні репродуктивні технології протягом 25 років є предметом медичних, соціальних і політичних дебатів [11; 35].

В Україні 1,1 млн жінок мають показання для застосування ДРТ. Найрозповсюдженішим методом у розвинутих країнах є метод IVF (In Vitro Fertilization). Його використання надає унікальну можливість реалізувати функцію дітонародження при таких формах жіночої безплідності, які раніше вважалися абсолютно безперспективними для лікування (наприклад, за відсутності або у разі непрохідності маткових труб). Аналіз ефективності використання зазначених технологій у лікуванні безплідності свідчить про зростання їхнього застосування в усьому світі, зокрема в Україні. Так, за даними вітчизняних авторів, середньорічний показник ефективності лікування зріс від 10 % вагітностей при перене-

сенні ембріонів (ПЕ) у 1992 р. до 23,6 % — у 1994 р. Національний показник у Франції становить 23,7 % (FIVN AT, 1993), у США — 21,9 % (Assisted Reproductive Technology in the USA and Canada) [16; 17; 21]. Доповнення стандартної процедури IVF іншими програмами, зокрема програмою із застосуванням донорських ооцитів, дозволяє забезпечити досягнення вагітності у жінок із гіпофункцією яєчників, зумовленою різноманітними факторами. Використання в межах технологій IVF процедури інтрацитоплазматичного введення до ооциту єдиного сперматозоїда чи сперматозоїда, отриманого завдяки біопсії яєчка, дозволило майже повністю розв'язати проблему подолання тяжкої чоловічої безплідності, яка характеризується вираженою оліго- чи навіть аспермією [43]. Отже, технології IVF, їхні модифікації дозволяють долати найтяжчі форми жіночої, чоловічої та змішаної безплідності, які не піддаються лікуванню різними терапевтичними та хірургічними засобами, спрямованими на відновлення природної фертильності [41].

За даними Української асоціації репродуктологів, у країні щороку зростає кількість розпочатих лікувальних циклів, які закінчилися клінічною вагітністю (33,53 на 100 розпочатих лікувальних циклів у 2006 р. проти 21,9 у 1999 р.) [5]. При цьому із 454 813 жінок, які народжували в 2006 р., 3957 (0,87 %) мали багатоплідні пологи. Питома вага багатоплідних пологів після IVF від загальної кількості багатоплідних пологів становить 7,25 %. При цьому мертвонароджуваність серед немовлят, що народилися після розпочатих лікувальних циклів, — 11,27 на 1000 народжених живими і мертвими.

Одним із важливих аспектів лікування безплідності із застосуванням ДРТ є настання багатоплідної вагітності (БВ). Так, із 1048 пологів, що настали піс-

ля застосування IVF у 2006 р. в Україні, 287 (27,38 %) були багатоплідними. Частота БВ щороку зростає не лише серед пацієнток, яким застосовані ДРТ, а й у популяції в цілому, що робить цю проблему особливо актуальною на сучасному етапі [15; 18; 22; 32].

Актуальність вивчення особливостей перебігу БВ за умов застосування ДРТ посилюється обтяжливою дією різноманітних факторів. Серед останніх — численні медикаментозні засоби, що застосовуються напередодні, часто впродовж тривалого часу, для стимуляції супероуляції. Неминучість впливу згаданих факторів на передгравідарну реактивність жіночого організму безперечна. Йдеться, насамперед, про зниження опірності організму, мультикомпонентну алергізацію, посилення активності аутоімунних реакцій та гормональний дисбаланс. Відтак при БВ, що розвивається за умов застосування ДРТ, імовірно суттєве збільшення ризику розвитку ускладнень як для матері, так і для плодів на всіх етапах гестації та під час пологів [12; 18]. Так, у літературі наводяться дані щодо частоти вагітностей, які настали після застосування ДРТ. Із них народилася двійня у 20–30 %, трійня — у 4,6 %, четверо і більше дітей — у 0,2–0,4 % спостережень [26; 31]. За даними Національного реєстру ДРТ, у 2000 р. багатоплідні гестації становили 34,6 %, а питома вага багатоплідних пологів у цілому зросла на 9,7 % [5; 26; 29; 36].

Згідно з даними Міжнародного реєстру результатів лікування безплідності методами ДРТ, у Росії у 1997 р. тільки 65 % вагітностей після застосування ДРТ закінчились народженням живих дітей, із них передчасними пологами в терміни від 22 до 30 тиж. — 30 %. Репродуктивні втрати в I триместрі при вагітності після ДРТ становили 29 %, а частота загрози переривання сягала 80 %.



Серед найчастіших ускладнень гестаційного перебігу при БВ виділяють пізній гестоз (36–41 %), плацентарну дисфункцію, субкомпенсована форма якої дорівнює 72 %.

Причиною ускладнень вагітності та пологів при екстракорпоральному заплідненні (ЕКЗ) є багатоплідність, що зумовлюється технологією ЕКЗ — перенесенням у порожнину матки, зазвичай, 4 ембріонів (жінкам до 35 років імплантують одночасно 2 яйцеклітини, віком 35–40 років — 3 і навіть 4 яйцеклітини). Характер і частота ускладнень при БВ виявляються такими самими, як і у жінок із багатоплідністю, запліднення у яких сталося природним шляхом. Пропонують розцінювати БВ як ускладнення ЕКЗ через високу частоту мимовільних викиднів і акушерської патології. Частота БВ не зменшується впродовж багатьох років застосування ЕКЗ і коливається від 25 до 40 % [4; 6]. Аналіз даних літератури виявляє низьку масу тіла новонароджених, оцінку за шкалою Апгар нижче 7 балів, високу частоту внутрішньоутробної затримки розвитку плода та перинатальну смертність [42].

Усіх пацієнток після запліднення за допомогою методів ЕКЗ із ПЕ рекомендовано включати до групи високого ризику з невиношування вагітності, гестозу, слабкості пологової діяльності та плацентарної недостатності [4; 15]. Результати досліджень А. Н. Стрижакова і співавторів [1] свідчать про існування чіткої залежності між ступенем тяжкості гемодинамічних порушень у системі мати-плацента-плід і наслідком БВ [34].

За даними літератури, серед жінок, які долучилися до відновлення репродуктивної функції за допомогою ЕКЗ із ПЕ, частіше зустрічаються пацієнтки, які вперше народжували у зрілому віці (за різними даними, 44,1–74,2 %), вагітність у яких ускладнюється передчасними

пологами, внутрішньоутробною затримкою розвитку плодів, гестозом, гестаційним діабетом. При цьому частіше використовують оперативне розродження, тяжче перебігає післяпологовий період, що підвищує перинатальну та материнську захворюваність і смертність [6; 19].

За даними P. Brian, W. Michael, у вагітних з ятрогенною багатоплідністю показник перинатальної смертності нижчий, ніж при спонтанній вагітності. Це пояснюється переважною плацентациєю монохоріального типу при мимовільному настанні БВ, що негативно впливає на внутрішньоутробний розвиток двієнь. При індукованій вагітності зазвичай розвивається біхоріальна плацентация плодів, що є сприятливішою ознакою [8; 19].

Отже, стратегія, спрямована на поліпшення кінцевих результатів ЕКЗ, перш за все, включає зменшення частоти багатоплідності. Для цього представляється перспективним рекомендоване багатьма авторами зменшення кількості ембріонів, що переносяться. Але яка саме кількість перенесених ембріонів є оптимальною — все ще предмет дискусії фахівців [13; 25].

При БВ дуже важливим моментом є знання гестаційного віку плодів, що найточніше встановлюється при УЗД на ранніх термінах вагітності. При визначенні терміну розродження при двійні загальноновизнаною є точка зору, згідно з якою вагітність при двійні вважається перенесеною з 39-го тижня гестації [19; 24; 30].

Профілактика передчасних пологів з ультразвуковим динамічним моніторингом стану шийки матки (починаючи з II половини вагітності) та внутрішньоутробного росту плодів у поєднанні з контролем за адекватним збільшенням маси тіла (не менше 18–20 кг), а також терапія залізодефіцитної анемії (препаратами тривалентного заліза) — ключові моменти, які мають сприяти зниженню пери-

натальної захворюваності та смертності при БВ [23].

Не викликає сумніву, що БВ, особливо отримана за допомогою застосування ДРТ, потребує пильного моніторингу від моменту діагностики і до самих пологів, включаючи ультразвукові та лабораторні методи для виявлення вроджених вад розвитку та дисоційованого розвитку плодів.

При БВ, що настала мимовільно, основним фактором, який впливає на перинатальні наслідки, є монохоріальний тип плацентациї. При БВ після застосування ДРТ визначені фактори, що впливають на перебіг і наслідки вагітності: вік жінок, що народжують уперше (44,1 %); плацентарна дисфункція та патологія пуповини (68 %); маса тіла новонароджених менше 2500 г (57,2 %); розродження шляхом кесаревого розтину (96,5 %). Зазвичай ускладнений перебіг вагітності та висока перинатальна захворюваність при трійні дозволяє рекомендувати фахівцям зменшувати кількість ембріонів, які переносять у порожнину матки, або використовувати селективну редукацію при ЕКЗ [3; 13; 19; 25].

Прогнозуванню та профілактиці передчасних пологів належить провідна роль у зниженні перинатальної смертності та захворюваності при БВ [7; 23].

Все перелічене, а також прогресуюче збільшення частоти багатоплідності у світі, зокрема в Україні, порушує питання про необхідність ретельного вивчення клінічних особливостей перебігу і наслідків багатоплідних гестацій на сучасному етапі для уточнення існуючих схем спостереження та розробки раціональних алгоритмів ведення таких вагітних. Подібні дослідження мають велике медичне й соціальне значення, вони повинні сприяти профілактиці найчастіших ускладнень у даній когорті пацієнток, ранній їх діагностиці, своєчасному й раціональному лікуванню [27; 37; 38].



ЛІТЕРАТУРА

1. *Беременность* после экстракорпорального оплодотворения: течение, осложнения, исходы / А. Н. Стрижаков, В. М. Здановский, З. М. Мусаев [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2001. — № 6. — С. 20-24.
2. *Богатирьова Р. В.* Демографічна ситуація в Україні і проблеми медико-генетичної служби / Р. В. Богатирьова // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. — 1999. — № 1. — С. 72-74.
3. *Вдовиченко Ю. П.* Вагітність та пологи після екстракорпорального запліднення (огляд літератури) / Ю. П. Вдовиченко, Л. С. Шкоба // *Журнал АМН України*. — 2002. — Т. 8, № 2. — С. 322-333.
4. *Ведение* беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: осложнения и их лечение / А. Н. Стрижаков, В. М. Здановский, З. М. Мусаев [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2000. — № 2. — С. 22-26.
5. *Веселовский В. В.* Вспомогательные репродуктивные технологии в Украине / В. В. Веселовский // *Материалы науч.-практ. конф., Донецк, 2-5 февраля 2009.* — Донецк, 2009. — С. 5-6.
6. *Голота В. Я.* Медико-соціальні аспекти багатопліддя / В. Я. Голота, В. О. Бенюк, С. В. Тагайчинова // *Український медичний часопис*. — 2004. — № 5 (43). — IX/X. — С. 103-104.
7. *Современные* подходы к тактике ведения многоплодной беременности / В. Я. Голота, В. А. Бенюк, В. А. Половинка, С. В. Тагайчинова // *Репродуктивное здоровье женщины*. — 2005. — № 3 (23). — С. 77-78.
8. *Гулькевич Ю. В.* Патология последа человека и ее влияние на плод / Ю. В. Гулькевич, М. Ю. Маккавеева, Б. И. Никифоров. — Минск : Беларусь, 1968. — 232 с.
9. *Іванюта Л. І.* Принципи діагностики та лікування неплідності у жінок / Л. І. Іванюта, С. О. Іванюта // *Вісник асоціації акушерів-гінекологів України*. — 2001. — № 5-6 (15). — С. 3-7.
10. *Іванюта Л. І.* Частота та структура неплідного шлюбу в Буковинському регіоні за даними епідеміологічного дослідження / Л. І. Іванюта, О. В. Хасан // *Репродуктивное здоровье женщины*. — 2006. — № 1 (25). — С. 170-173.
11. *Беременность* и роды после переноса криоконсервированных эмбрионов: течение, перинатальные исходы, период новорожденности / А. С. Калугина, К. В. Краснополянская, Т. Л. Коновальчикова, А. П. Груненко // *Акушерство и гинекология*. — 2006. — № 1. — С. 21-24.
12. *Камінський В. В.* Багатоплідна вагітність: нові аспекти проблеми за умов застосування допоміжних репродуктивних технологій / В. В. Камінський, Л. І. Прокопів // *Акушерство и гинекология*. — 2006. — № 6. — С. 85-92.
13. *Проблемы* редукции эмбрионов при множественной имплантации / Н. А. Каретникова, А. М. Стыгар, В. А. Бахарев, Н. Д. Фанченко // *Акушерство и гинекология*. — 2005. — № 1. — С. 17-22.
14. *Коломейчук В. М.* Актуальні питання збереження репродуктивного здоров'я населення України / В. М. Коломейчук // *Материалы науч.-практ. конф., Донецк, 2-5 февраля 2009.* — Донецк, 2009. — С. 3-4.
15. *Курцер М. А.* Беременность и роды у пациенток после ЭКО / М. А. Курцер, Л. Х. Ероян, К. В. Краснополянская // *Акушерство и гинекология*. — 2001. — № 5. — С. 24-28.
16. *Липелис Г.* Бесплодие: проблема — глобальная, решение — индивидуальное [Електронний ресурс] / Г. Липелис // *Здоров'я України*. — 2005. — № 120. — Режим доступу до газети : <http://www.health-ua.com/articles/1078.html>
17. *Лікування* неплідності методами допоміжних репродуктивних технологій / І. Є. Ільїн, В. В. Веселовський, І. А. Матвісьць [та ін.] // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. — 1996. — № 3. — С. 58-60.
18. *Пашкова О. Н.* Избирательный перенос одного эмбриона: за и против / О. Н. Пашкова, А. В. Панков, В. А. Пекарев // *Проблемы репродукции*. — 2002. — № 3. — С. 72-74.
19. *Использование* репродуктивных технологий и результаты родов при многоплодной беременности / Н. М. Побединский, Е. С. Ляшко, С. Ю. Титов, А. В. Кузнецова // *Акушерство и гинекология*. — 2001. — № 5. — С. 16-19.
20. *Показники* здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я Одеської області за 2006-2007 роки. — Одеса, 2008. — С. 11-13.
21. *Результаты* лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения / В. М. Здановский, И. М. Грязнова, М. Б. Аншина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 1990. — № 12. — С. 50-53.
22. *Романенко Т. Г.* Особенности течения беременности и родов при многоплодной беременности / Т. Г. Романенко, О. Ю. Завадская // *Репродуктивное здоровье женщины*. — 2004. — № 1 (17). — С. 67-69.
23. *Перинатальные* исходы при многоплодной беременности / Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина, С. А. Калашников, А. С. Ермолаева // *Акушерство и гинекология*. — 2006. — № 4. — С. 10-14.
24. *Ультразвуковая* диагностика в тактике ведения беременности и родов при многоплодии / Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина, С. А. Калашников, М. Б. Висаитова // *Акушерство и гинекология*. — 2001. — № 6. — С. 5-9.
25. *Стыгар А. М.* Редукция эмбрионов — способ оптимизации прогноза многоплодной и сверхмногоплодной беременности / А. М. Стыгар, Н. А. Каретникова // *Акушерство и гинекология*. — 1998. — № 1. — С. 31-32.
26. *Ткаченко А. В.* Особенности плацентации при багатоплідності різного генезу / А. В. Ткаченко // *Репродуктивное здоровье женщины*. — 2005. — № 4 (24). — С. 83-92.
27. *Ткаченко А. В.* Перебіг та наслідки багатоплідних гестацій у порівняльному аспекті / А. В. Ткаченко // *Акушерство та гінекологія*. — 2005. — № 3. — С. 89-95.
28. *Юзько О. М.* Сучасний стан репродуктивної медицини в Україні та роль Української асоціації репродуктивної медицини в її розвитку / О. М. Юзько // *Материалы науч.-практ. конф., Донецк, 2-5 февраля 2009.* — Донецк, 2009. — С. 9-10.
29. *Aggressive* perinatal care for high-order multiple gestations: Does good perinatal outcome justify aggressive assisted reproductive techniques? / L. A. Jeffrey, S. K. Craig, W. J. Morales [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 1999. — Vol. 181, N 2. — P. 253-259.
30. *Antenatal* visualization of vascular anastomoses in monochorionic twins using color Doppler sonography: the protective function of these anastomoses and the phenomenon of interference beating / H. Joern, B. Klein, H. Schmid-Shoenbein, W. Rath // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 1999. — Vol. 14, N 6. — P. 422-425.
31. *Benirschke K.* The placenta in multiple pregnancy: outstanding issues / K. Benirschke, E. Masliah // *Reproduction, Fertility and Development*. — 2001. — Vol. 13, N 8. — P. 615-622.
32. *Brinsden P. R.* A Textbook of in Vitro Fertilization and Assisted Reproduction / P. R. Brinsden. — N. Y. : Parthenon Publishing, 1999. — 557 p.
33. *Buck G. M.* Life-style factors and female infertility / G. M. Buck, L. E. Sever, R. E. Batt // *Epidemiology*. — 1997. — Vol. 8, N 4. — P. 435-441.
34. *Hecher K.* Color Doppler Ultrasonography in the identification of communication vessels in twin-twin transfusion syndrome and acardiac twins / K. Hecher, Y. Ville, K. Nicolaidis // *Journal of Ultrasound in Medicine*. — 1995. — Vol. 14. — P. 37-40.
35. *Is the obstetric* outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study / B. E. Reubinoff, A. Samueloff, E. Beh-Haim [et al.] // *Fertility and Sterility*. — 1997. — Vol. 67, N 6. — P. 1077- 1083.



36. *Multiple pregnancy* / K. Hirtenlehner-ferber, E. Krampfl, H. Strohmmer, P. Husslein // *Tren. Umsch.* — 2002. — Vol. 59, N 12. — P. 683-691.

37. *Pharoah P. O. Cerebral palsy and multiple birth* / P. O. Pharoah, T. Cooke // *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition.* — 1996. — Vol. 75. — P. 174-177.

38. *Preeclampsia, preterm delivery and infant cerebral palsy* / A. Spinillo, E. Capuzzo, A. Cavallini [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* — 1998. — Vol. 77, N 2. — P. 151-155.

39. *RMBC*, DSM Group 2002, BOO3 2002 на 2005 рік. — Женева, 2005.

40. *Selective reduction of multifetal pregnancies to twins improves outcome over nonreduced triplet gestations* / M. Smith-Levitin, A. Kowalik, J. Birchholz [et al.] // *American Journal of Obstetric and Gynecology.* — 1996. — Vol. 175, N 4. — P. 878-882.

41. *Speroff L. Clinical gynecologic, endocrinology and infertility* / L. Speroff,

R. H. Glass, N. C. Kase. — 6th ed. — Baltimore Lippincott Williams & Wilkins, 1999. — 1200 p.

42. *Steinman G. Mechanisms of twinning: III. Placentation, Calcium Reduction and Modified Compaction* / G. Steinman, E. Valderrama // *The Journal of Reproductive Medicine.* — 2001. — Vol. 46, N 11. — P. 995-1002.

43. *Tarlatzis B. C. Treatment of Infertility: the New Frontiers* / B. C. Tarlatzis, H. Bili; eds. M. Filicori & C. Flamingni. — N. J.: Communications Media for Education, 1998. — P. 301-308.

УДК 618.14-002-07-055.26

О. І. Мінков

СУЧАСНІ АЛГОРИТМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ У ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ

Одеський державний медичний університет

Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених проблемі хронічного ендометриту, частота цієї патології залишається високою — близько 140 випадків на 10 000 жіночого населення [1; 2; 6]. На думку деяких авторів [7], реальна поширеність хронічного ендометриту є значно більшою, оскільки діагностика цієї патології складна [1; 4–6]. Клінічні наслідки хронічного ендометриту — порушення репродуктивної функції [2; 6], ускладнення вагітності та перинатальна патологія [11], психосоматичні порушення [4; 7; 10; 11].

Донині залишаються недостатньо дослідженими питання етіопатогенезу хронічного запалення і морфофункціональних змін в ендометрії [2]. З одного боку, патологічна проліферація ендометрія зумовлена дисфункцією стероїдно-рецепторних систем слизової оболонки матки, з другого — значну роль відіграють специфічні інфект-агенти [1–3]. Останнім часом розглядається гіпотеза про існування генетичних передумов до секреторної трансформації ендометрія [6].

Тому пошук нових підходів до лікування і діагностики хронічного ендометриту — надзвичайно важливе наукове завдання. Подальше удосконалення й підвищення ефективності лікувально-діагностичних комплексів дозволило б суттєво знизити частоту ускладнень хронічного ендометриту, покращити репродуктивне здоров'я населення.

Мета огляду літератури — оцінка сучасних тенденцій у розробці алгоритму діагностики і лікування хронічного ендометриту у жінок фертильного віку.

Матеріали та методи дослідження

Бібліографічний пошук і бібліометричні дослідження проведені в інформаційному масиві з ретроспективою у 5 років. Основними джерелами інформації були відкриті спеціалізовані бібліографічні бази EMBASE, Direct Science, Ovid і PubMed. Додаткові джерела інформації — електронні каталоги Національної бібліотеки ім. В. І. Вернадського і Російської державної бібліотеки. Пошук проводився за ключовими

словами «хронічний ендометрит», «діагностика», «лікування». Із загальної кількості знайдених інформаційних джерел (n=340) для подальшого аналізу були відібрані публікації з найвищим рівнем доказовості (I–IIb за CEBM), релевантністю та пертинентністю до мети дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

F. Polissenia, E. Vambirrab, A. Samargos (2003) вважають, що здебільшого хронічний ендометрит перебігає без жодних клінічних маніфестацій, тому надзвичайно важливе значення має пошук високоінформативних методів діагностики захворювання. За даними авторів, гістероскопія має чутливість 16,7 % (ДІ 95 %: 0,9–63,5 %), специфічність 93,2 % (ДІ 95 %: 80,3–98,2 %), прогностичність позитивного результату тесту дорівнює 25 % (ДІ 95 %: 1,3–78,1 %), а прогностичність негативного результату — 89,1 % (ДІ 95 %: 65,6–95,9 %). Таким чином, цінність гістероскопії для діагностики хронічного ендометриту є низькою, що не доз-



воляє рекомендувати широке впровадження методу в практику. Обмежену діагностичну цінність мають і ультрасонографічні технології [13].

I. B. Bayer-Garner et al. (2004) вважають найціннішим для діагностики хронічного ендометриту метод імуногістохімічного дослідження з синдеканом-1, протеогліканом, що входить до складу клітинних мембран плазмоцидів і кератиноцитів і не є характерним для клітин нормального ендометрія [4].

Багато вчених пов'язує виникнення хронічного ендометриту зі змінами експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону [1; 6; 12]. Водночас чіткої кореляції між імуногістохімічними параметрами та рівнем відповідних гормонів у сироватці крові не виявлено [8; 11; 17].

Подібні дані були одержані й іншими дослідниками [18]. Однак A. R. Thurman, C. H. Livengood і D. E. Soper (2008) визначили, що у жінок, які користуються з контрацептивною метою депо-препаратами медроксипрогестерону ацетату, хронічний ендометрит спостерігається частіше, ніж у загальній популяції. Автори пов'язують цей факт із підтриманням запального процесу на фоні атрофічних змін в ендометрії.

Цікаві дані одержані Л. С. Іщенко [1], якій вдалося визначити особливості місцевих імунних реакцій при хронічному ендометриті (зниження IPI, гіперпродукція IgG-продукуючих лімфоцитів і меншою мірою — IgM-синтезуючих клітин, зниження кількості IgA-плазмоцитів). Ці порушення здебільшого були характерні для хронічного ендометриту з секреторними порушеннями. Автор вважає характерними структурними змінами для хронічного ендометриту інтенсифікацію апоптозу гландулоцитів на фоні їх помірної проліферативної активності.

Г. М. Соболева та ін. (2007) пропонують використовувати як маркер тяжкості патологічного процесу й ефективності ліку-

вання при хронічному ендометриті тканинну експресію метапротеїназ-2 і -9 [16].

Італійські дослідники (E. Cicinelli et al., 2008) дослідили роль різних інфектагентів у етіопатогенезі хронічного ендометриту. За їхніми даними, найчастіше запальний процес був пов'язаний з інфікуванням неспецифічною флорою (58 % усіх випадків). У 10 % пацієнток була визначена *Ureaplasma urealyticum*, а у 2,7 % — *Chlamydia spp.* При цьому лише у третини пацієнток у вагінальній і ендометріальній культурі висівався той самий інфектагент, що свідчить про необхідність відбору матеріалу з обох ділянок генітального тракту жінки [9].

«Золотим стандартом» діагностики хронічного ендометриту сьогодні є морфологічне дослідження ендометрія. Основні патоморфологічні критерії діагностики хронічного ендометриту — наявність плазматичних клітин, лімфоїдної інфільтрації базального і функціонального шарів, осередковий фіброз строми і склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія [14].

На думку В. І. Кулакова і А. В. Шуршаліної (2005), алгоритм лікування хронічного ендометриту має враховувати всі ланки патогенезу захворювання [2]. Однак, зважаючи на складний характер взаємодії різноманітних патофізіологічних механізмів, які підтримують стале порушення системного і тканинного гомеостазу з формуванням каскаду вторинних ушкоджень, вибір оптимальної схеми терапії і досі залишається складним завданням. Поряд із нормалізацією співвідношення прооксидантних і антиоксидантних впливів, ліквідацією джерел антигенної стимуляції, надзвичайно велике значення має застосування адекватної етіотропної терапії. Так, E. B. Johnston-Macananny et al. (2009) вважають, що репродуктивні втрати у 30–35 % випадків пов'язані з наявністю хронічного

ендометриту, і через це наполягають на застосуванні адекватних схем антибіотикотерапії перед процедурою ЕКЗ [10].

Вочевидь, лікування хронічного ендометриту має бути спрямоване на відновлення морфофункціонального потенціалу тканини та корекцію метаболічних і гемодинамічних порушень. З цією метою різні автори використовують як медикаментозні схеми, так і преформовані фізичні фактори. Втім, рівень доказовості робіт, присвячених проблемі лікування хронічного ендометриту, є невисоким.

Основні критерії ефективності проведеної терапії хронічного ендометриту — купірування основних симптомів захворювання, нормалізація ехографічної картини, елімінація або значне зниження активності інфектагента, відновлення морфологічної структури тканини [15]. Останніми роками для профілактики ускладнень і підвищення ефективності лікування при хронічному ендометриті стали призначати препарати з імуномодулювальною дією. Впливаючи на макрофагальну ланку імунітету, вони сприяють елімінації збудників, у тому числі резистентних до традиційних схем антимікробної терапії, а також сприятливо впливають на стан імунної системи у цілому. Перспективним напрямком є використання у комплексній терапії хронічного ендометриту індукторів інтерферону. Втім, цей напрямок розглядається лише у незначній кількості наукових досліджень [11].

Висновки

Діагностичний алгоритм у пацієнток із підозрою на наявність хронічного ендометриту має містити дослідження мікроекології піхви, цервікального каналу і порожнини матки, морфологічне дослідження ендометріальної тканини з використанням імуногістохімічного методу оцінки експресії рецепторів до статевих гормонів і



металопротеїназ-2 і -9. При виборі схеми лікування перевагу слід віддавати комплексній терапії з обов'язковим включенням етіотропних та імуномодулювальних лікарських засобів, у тому числі індукторів інтерферону.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ищенко Л. С.* Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» ; 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Л. С. Ищенко. — Челябинск, 2007. — 178 с.
2. *Кулаков В. И.* Хронический эндометрит / В. И. Кулаков, А. В. Шуршалина // *Consilium Medicum*. — 2005. — Т. 11, № 5. — С. 24-27.
3. *Хронический эндометрит в сочетании с невоспалительными заболеваниями тела и шейки матки* / Н. Д. Вартазарян, Г. Г. Агабекян, С. Ф. Канаян, А. С. Канаян // *Архив патологии*. — 2005. — Вып. 67, № 4. — С. 37-40.
4. *Bayer-Garner I. B.* Routine Syndecan-1 Immunohistochemistry Aids in the Diagnosis of Chronic Endometritis / I. B. Bayer-Garner, J. A. Nickell, S. Kourourian // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2004. — Vol. 128 (9). — P. 1000-1003.
5. *Cicinelli E.* Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 89 (3). — P. 677-684.
6. *Crossman S. H.* The challenge of pelvic inflammatory disease / S. H. Crossman // *Am. Fam. Physician.* — 2006. — Vol. 73 (5). — P. 859-864.
7. *Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy* / E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti, M. Tartagni // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2005. — Vol. 12 (6). — P. 514-518.
8. *Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery* / W. W. Andrews, R. L. Goldenberg, J. C. Hauth [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 193, N 3, Pt. 1. — P. 739-745.
9. *Heatley M. K.* The association between clinical and pathological features in histologically identified chronic endometritis / M. K. Heatley // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2004. — Vol. 24 (7). — P. 801-803.
10. *Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization* / E. B. Johnston-Macananny, J. Hartnett, L. L. Engmann [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 112. — P. 28-31.
11. *Judlin P. G.* Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des infections genitales hautes / P. G. Judlin // *Gynecol. Obstet. Fertil.* — 2009. — Vol. 37 (2). — P. 172-182.
12. *Mishra K.* ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis / K. Mishra, N. Wadhwa, K. Guleria // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2008. — Vol. 34 (3). — P. 371-378.
13. *Polissenia F.* Detection of Chronic Endometritis by Diagnostic Hysteroscopy in Asymptomatic Infertile Patients / F. Polissenia, E. Bambirrab, A. Camargos // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2003. — Vol. 55. — P. 205-210.
14. *Predictors of chronic pelvic pain in an urban population of women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease* / C. L. Haggerty, J. F. Peipert, S. Weitzen [et al.] // *Sex Trans. Dis.* — 2005. — Vol. 32 (5). — P. 293-299.
15. *Sharkey A. M.* The endometrium as a cause of implantation failure / A. M. Sharkey, S. K. Smith // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology*. — 2003. — Vol. 17 (2). — P. 289-307.
16. *Soboleva G. M.* Serum activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 / G. M. Soboleva, A. V. Shurshalina, G. T. Sukhikh // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 141 (2). — P. 247-249.
17. *Sukhikh G. T.* Immunomorphological characteristics of endometrium in women with chronic endometritis / G. T. Sukhikh, A. V. Shurshalina, V. N. Verryasov // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 141 (1). — P. 104-106.
18. *Thurman A. R.* Endometrial histology of Depomedroxyprogesterone acetate users: a pilot study / A. R. Thurman, D. E. Soper // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 69402.

УДК 61:613.73:575

О. Г. Юшковська, В. К. Стоянов

СПОРТИВНА ГЕНЕТИКА — ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМОК РОЗВИТКУ СПОРТИВНОЇ МЕДИЦИНИ

Одеський державний медичний університет

Спортивна генетика як наука зародилася й розвивається під впливом деяких біологічних і педагогічних дисциплін. Зокрема, серед біологічних дисциплін науковим фундаментом стала загальна генетика. Матеріальні основи спадковості, закономірності спадкування й мінливості ознак є методологічною основою дослідження спортивної генетики.

Як самостійна наука спортивна генетика відокремилася від генетики поведінки людини. Нині генетику поведінки людини все частіше називають психогенетикою. Вивчення генетичних особливостей психічної діяльності спортсменів, безумовно, є важливим у спортивній діяльності.

Медична генетика забезпечила методологічний підхід, а

також інтерпретацію результатів, отриманих у спортивній генетиці. Наукові положення про генетичні маркери, використувані для прогнозування розвитку спадкових хвороб, успішно застосовуються в спортивній генетиці [1; 2].

Клод Бушар, професор фізіології фізичних вправ з Університету Лаваль у Квебеці, у 1983 р. запропонував термін



«генетика фізичної діяльності» (Genetics of Fitness and Physical Performance) [3]. Під керівництвом Клода Бушара почав здійснюватися міжнародний проект "HERITAGE" (Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics), у якому брали участь кілька дослідних центрів, і вивчався зв'язок між генотиповими й фенотиповими даними понад 800 осіб після кількох тижнів різних фізичних навантажень. Прогрес у розумінні успадкування фізичних якостей людини в результаті досліджень "HERITAGE" був значним. К. Бушар і його колеги опублікували сотні робіт у різних фізіологічних і генетичних журналах, а резюмували (і все ще продовжують) усі досягнення у цій галузі щороку у журналі *Medicine & Science in Sports and Exercise* у вигляді генетичної карти фізичної діяльності людини [3; 4].

Одночасно з "HERITAGE" діє ще один міжнародний проект — «ГЕНАТЛЕТ». Він виконується вченими чотирьох країн (США, Канада, Німеччина, Фінляндія). Під спостереженням перебувають 300 спортсменів, що мають показник максимального споживання кисню (МСК) понад $75 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$, та 300 нетренованих випробуваних із МСК нижче $50 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ [5].

У 1998 р. у журналі "Nature" були опубліковані результати досліджень британського вченого щодо вивчення гена ангіотензин-конвертуючого ферменту (англійською — ACE), який був названий «геном спорту», оскільки доведено зв'язок поліморфізму даного гена з фізичною працездатністю людини й схильністю до того чи іншого виду спорту. Результати було підтверджено багатьма фізіологами й біохіміками світу. З того часу молекулярна спортивна генетика почала інтенсивно розвиватися [6; 7]. Крім гена ACE, пізніше були виявлені й інші значущі гени, поліморфізми яких асоціюються з фізичною діяльністю у спортсменів, такі як ген альфа-актиніну-3

(ACTN3), ген АМФ-дезамінази (AMPD1), ген альфа-рецептора, активованого проліфераторами пероксису (PPARA), і ген альфа-коактиватор гамма-рецептора, активованого проліфераторами пероксису (PGC1A) [8].

У Росії активно проводяться дослідження з даної проблематики у Санкт-Петербурзькому науково-дослідному інституті фізичного розвитку. У лабораторії спортивної генетики при цьому інституті, що використовує молекулярні методи, нині вивчаються 23 генетичні маркери фізичних якостей [9]. В Україні перші дослідження з вивчення взаємозв'язку генотипу і здатності переносити фізичні навантаження (у тому числі гіпоксію навантаження) були проведені на базі Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця [10]. Результатом цих досліджень стало створення нового розділу спортивної генетики — молекулярної генетики фізичної активності. Сьогодні існують два напрямки її діяльності: відбір і профорієнтація юних спортсменів згідно з їхньою генетичною схильністю; корекція процесу підготовки спортсменів з урахуванням їхніх геномів [11].

Завданням молекулярної генетики фізичної активності є пошук генетичних поліморфізмів, що зумовлюють індивідуальні відмінності, у прояві фізичних і психічних якостей, асоційованих із високими спортивними результатами. Більшість генів людини є поліморфними, тобто у популяції трапляються різні варіанти того самого гена, які сумісні з нормальним розвитком і життям. Однак структурні відмінності у генах можуть привести до функціональних відмінностей білків і, відповідно, до відмінностей на організменому рівні. Незважаючи на всі труднощі, існують методи, що дозволяють вивчати механізми спадковості людини: онтогенетичний, генеалогічний, сімейний, близнюковий, імуногенетичний, біохімічний, популяційно-статистичний, морфоло-

гічний, клінічний, фізіологічний. Сучасні дослідники генетики фізичної активності використовують молекулярні (QTL-картування, біочіпова технологія), цитогенетичні (вивчення структури хромосомного набору й окремих хромосом), молекулярно-цитогенетичні (метод флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH)) і біохімічні методи. Одним із молекулярно-біологічних методів, що найчастіше зустрічаються в дослідженнях спортивних генетиків, є полімеразна ланцюгова реакція (виявлення поліморфізмів генів) [12].

Нині вчені перейшли до значних поглиблених досліджень з ідентифікації генетичних маркерів фізичної діяльності, що дозволяє прогнозувати розвиток фізичних якостей людини й має велике практичне значення для ефективного спортивного відбору. Перевага генетичного відбору в спорті полягає в можливості найбільш раннього прогнозування спортивних задатків людини. Крім того, результати генетичного аналізу можуть нести рекомендаційний характер відносно здоров'я людини. Є багато даних про негативні наслідки тривалих й інтенсивних тренувань при виконанні різних вправ залежно від генотипу людини. Для практичних цілей дослідження використовують абсолютні й умовні маркери [13].

Маркери абсолютні відрізняються найбільшою мірою спадкової зумовленості. До них належать групи крові (системи АВО), швидкість виникнення деяких смакових відчуттів (сприйняття гіркового смаку ARN — фенілтіокарбаміду), особливості хромосомного набору. Ці маркери не змінюються у людини протягом усього її життя.

Маркери умовні — менш детерміновані генетично. До них належать соматотип людини; тип темпераменту (вищої нервової діяльності), характеру; домінантність півкуль, тип моторної й сенсорної функціональної асиметрії та індивідуальний про-



філь асиметрії; склад м'язових волокон; гормональні особливості. На їхній прояв помітну дію справляють зовнішні впливи протягом життя людини, які можуть їх значно змінювати [15].

Специфічними маркерами є окремі гормони та їх співвідношення в крові, що можуть бути показниками морфологічних особливостей і поведінкових реакцій людини. Особливе значення у спорті має прояв адреногенітального синдрому — природженої аномалії надниркової залози, яка зумовлена патологічним геном у 6-й хромосомі й супроводжується порушенням біосинтезу статевих гормонів. Жінки з цим синдромом належать до особливого виду жіночого організму — маскулінічних жінок (інтерсексуальний тип), пов'язаного з підвищенням вмісту в організмі чоловічих статевих гормонів — гіперандрогенією. Використання гормональних маркерів може стати вирішальною характеристикою при складанні прогнозів у процесі спортивного відбору [14].

За останні роки накопичено дані про роль окремих груп крові як серологічних генетичних маркерів. На великій групі естонських школярів (1789 хлопців і дівчат) 8–17 років показана залежність фізичних здібностей від груп крові системи АВ0, яка в молодших школярів (8–11 років) проявляється у 8,6 % випадків, у підлітків 12–13 років — у 12,7 % випадків, а у старшокласників 14–17 років — у 7,0 % випадків. Вірогідна залежність цих здібностей від групи крові у хлопців відзначена частіше (на 37 %), ніж у дівчат. Швидкість і координація рухів краще виражені у школярів із III (В) групою крові, дещо менше — з IV (АВ) групою. Показники сили й потужності рухів вищі у хлопців із IV (АВ) групою крові [15].

Підтверджуються особливі здібності до спринту в осіб, що мають I (0) і III (В) групи крові, і зниження частот фенотипу III (В) системи АВ0 при збільшенні час-

тот фенотипу NN системи MN зі збільшенням довжини бігової дистанції аж до марафону. Таким чином, знання групи крові може допомогти тренерів прогнозувати здібності молодих спортсменів до занять певним видом спорту, підібрати характер спортивних вправ, адекватний природженим особливостям організму [16].

Заслужують на увагу роботи авторів, що розглядають склад м'язових волокон як генетичний маркер [17]. У зв'язку з характерною для індивідуума стабільністю складу (композиції) м'язових волокон і кореляцією цього показника з багатьма генетичними ознаками, він може бути надійним маркером для розв'язання багатьох проблем спортивної генетики. Наприклад, знайдено зв'язок між кількістю повільних волокон у чотириголовому м'язі стегна й величини МСК, яка зберігає прямо пропорційний характер у межах до значень 60–65 % повільних волокон. Значущість типології м'язових волокон як генетичного маркера аеробних можливостей підтверджується даними про кількість повільних волокон I типу у спортсменів різних видів спорту: у нетренованих людей — 51 %, у висококваліфікованих веслярів — 66,5 %, у бігунів на довгі дистанції — 73,7 %. Оскільки тривалий тренувальний процес не вносить змін до складу м'язових волокон скелетних м'язів, то цей генетичний маркер повинен використовуватися вже на початкових етапах відбору. Серед спортсменів вищого рівня спортивної майстерності відмінностей за цим показником у будь-якому виді спорту практично не існує, що є результатом багаторічного відбору. Для прогнозування придатності людей до занять фізичними вправами різної потужності й тривалості рекомендують орієнтуватися на такі показники складу м'язових волокон, вивчені в результаті аналізу біоптатів більше 1500 спортсменів [17]:

— у видах спорту з однократним виконанням роботи максимальної потужності, що триває до 10–30 с, — менше 20 % повільних волокон I типу (таких людей у популяції приблизно 8 %);

— для фізичної роботи субмаксимальної потужності (тривалістю від 30–40 с до 3–5 хв) — 20–40 % повільних волокон (таких осіб 23 %);

— для роботи на витривалість (від 30–40 хв до кількох годин) — більше 60 % повільних волокон (таких осіб 27 %);

— для роботи змінної потужності (у ситуаційних видах спорту — спортивних іграх, єдиноборствах) — близько 50 % (40–60 %) повільних волокон (таких осіб 42 %).

В особливу групу (близько 10 %) виділяють людей, здатних виконувати будь-яку роботу скелетних м'язів, що мають у складі 50 % і більше проміжних волокон ІІ-А типу й близько 20 % волокон I типу.

За невідповідності складу м'язових волокон характеру виконуваної роботи зростання спортивної майстерності припиняється, і такі спортсмени відсиваються у процесі багатоетапного відбору [17].

Заслужують на увагу роботи авторів, що вивчають фізичні якості людини (силу, швидкість, витривалість, спритність, гнучкість), які генетично детерміновані, й такі, що передаються спадково [18]. Формування, розвиток і виявлення цих якостей протягом життя підпорядковані складному ланцюгу взаємодії як внутрішніх (генетичних) факторів, так і зовнішнього впливу навколишнього середовища. У результаті цієї взаємодії спадкові ознаки можуть виявлятися частково або повністю. Отож, ті самі гени у різних осіб працюють по-різному, тобто кількість продукту гена може більшою або меншою мірою залежати від будови регуляторних ділянок гена. Результати розшифрування гена людини показали, що ті 32 000 генів, які іденти-



фіковані сьогодні, становлять тільки 5 % за обсягом, а 95 % припадає на повтори різних типів, псевдогени, молекулярні залишки вірусів і бактерій та інші елементи, функціональна роль яких залишається нерозкритою [19].

Ген ACE є основним генетичним маркером, зв'язок якого зі спортивними результатами в різних видах спорту продовжує інтенсивно досліджуватися в лабораторіях світу [21]. Ангіотензин-конвертуючий фермент є ключовим ферментом ренін-ангіотензинової системи — найважливішого гуморального регулятора артеріального тиску. Під дією цього ферменту відбувається генерація ангіотензину II — найбільш активної судинозвужувальної речовини й деградація брадикініну — важливого судинорозширювального фактора. Ген ACE локалізується у q23 локусі 17-ї хромосоми та містить 26 екзонів. Вивчення гена ACE показало можливість інсерційно-делеційного поліморфізму, який полягає в наявності (insertion) або відсутності (deletion) фрагмента завдовжки 287 пар нуклеотидів у 16-му інтроні. На підставі розподілу I- та D-алелів виділяють три генетичні варіанти поліморфізму: гомозиготні I/I та D/D, а також гетерозиготний I/D. Х. Монтгомері і співавтори встановили асоціацію інсерційно-делеційного поліморфізму гена ACE зі зростанням спортивних результатів [20]. Спортсмени, що мають генотип DD гена ACE, більшою мірою схильні до розвитку швидкісно-силових фізичних якостей. Носії іншого генотипу — II, навпаки, більшою мірою схильні до виконання тривалої фізичної роботи. Також було виявлено, що I-алель — маркер витривалості, D-алель — маркер швидкості, сили й м'язової маси. Особи з DD-генотипом ACE мають підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда, ішемічної й дилатаційної кардіоміопатії; у них також частіше

трапляється гіпертрофія міокарда [20; 21].

Великий інтерес викликають роботи авторів, які виявили поліморфізм у ще двох генів: альфа-актиніну-3 (ACTN3), АМФ-дезамінази (AMPD1) — у представників швидкісно-силових видів спорту й здійснили їх аналіз [22; 23]. На підставі результатів уперше отримана розгорнута картина генетичної схильності людини до виконання швидкісно-силової фізичної роботи й визначено спектр генів (ACTN3, AMPD1 і ACE), які можуть бути використані в діагностичному комплексі для відбору у швидкісно-силові види спорту. При розгляді трьох варіантів генотипу гена ACTN3 (XX, RX, RR) виявлені деякі відмінності. Наявність генотипу XX у спортсменів свідчить про відсутність у них структурного білка ACTN3 у швидкоскорочувальних м'язових волокнах. Цей факт суттєво знижує показники швидкісно-силової роботи й обмежує можливості досягнення високих результатів у швидкісно-силових видах спорту. Таким чином, високих спортивних результатів у швидкісно-силових видах спорту досягають спортсмени, що мають генотипи RR і RX гена ACTN3, тимчасом як спортсмени з генотипом XX матимуть суттєві обмеження в досягненні високих спортивних результатів. При розгляді гена аденозинмонофосфатдезамінази (АМФД) було виявлено три варіанти генотипу гена AMPD1 (CC, CT, TT) з деякими відмінностями. Спортсмени, що належать до генотипу CC, домінують у важкій атлетиці (92 %), у боротьбі (92 %) і веслуванні (70 %). Спортсмени, що належать до гетерозиготного генотипу CT, більшою мірою представлені серед боксерів (36 %) і ковзанярів (36 %). Нарешті, спортсмени, що належать до мутантного генотипу TT, представлені по одній особі тільки серед веслярів і важкоатлетів. Наявність генотипу TT у спортсменів свідчить про низь-

ку активність AMPD1 у швидкоскорочувальних м'язових волокнах, що обмежуватиме зростання спортивних результатів у обраному спортсменами виді спорту. Також було відзначено, що така невелика кількість спортсменів із наявністю мутантного алеля гена AMPD1 свідчить про досить ефективний відбір для занять швидкісно-силовими видами спорту [22; 23].

Британські вчені дослідили 23 гени, відповідальні за прояв витривалості. Як алелі витривалості були використані варіанти 8 генів: CNB (ген кальциневрину В — дефосфорилує транскрипційні фактори сімейства NFAT, що спричинює активацію експресії генів, яка бере участь у гіпертрофічній відповіді); NFATC4 (ген ядерного фактора активованих Т-клітин — регуляція експресії безлічі генів, залучених в аеробний метаболізм і м'язове скорочення); PGC1A (ген-коактиватор гамма-рецептора, який активується проліфераторами пероксису, тип 1A — коактивує дію низки транскрипційних факторів, регулює мітохондріальний біогенез і обмін речовин); PGC1B (ген-коактиватор гамма-рецептора, який активується проліфераторами пероксису, тип 1B — коактивує дію низки транскрипційних факторів, регулює мітохондріальний біогенез і обмін речовин); TFAM (ген мітохондріального транскрипційного фактора А — активує транскрипцію мітохондріальних генів і реплікацію мітохондріальної ДНК); VEGF (ген фактора росту ендотелію судин — збільшує проникність судин, кількість кровоносних і лімфатичних судин); UCP2 (ген роз'єднувального білка 2 — бере участь у роз'єднанні дихання й окисного фосфорилування) та UCP3 (ген роз'єднувального білка 3 — бере участь у роз'єднанні дихання й окисного фосфорилування, а також у транспорті жирних кислот). Було показано, що ймовірність того, що у світовій популяції можна виявити одну лю-



дину з наявністю всіх 46 алелів витривалості, дорівнює 0,0005 %. Це означає, що світові рекорди зростатимуть навіть за відсутності подальшого прогресу в удосконалюванні тренувального процесу й спортивної фармакології. Головна умова для цього — активний і методично обгрунтований пошук потенційних спортивних генів і талантів, своєчасне орієнтування їх на оптимальну спортивну діяльність, в якій вони здатні досягти найвищих результатів без негативних наслідків для здоров'я [23].

У першу чергу, генетиками було виявлено, що частоти алелів витривалості (CNB I, NFATC4 Gly, PGC1A Gly, PGC1B Pro, TFAM Thr, VEGF C, UCP2 Val, UCP3 T) значно переважають у групі спортсменів, що працюють над розвитком витривалості (стаєри) порівняно з контрольною групою. У групі спортсменів найвищим числом носіїв цих алелів було 12 (з 16 можливих). Найцікавішими виявилися дані щодо процентного співвідношення високого (8–12) числа алелів витривалості. Відсоток носіїв 8–12 алелів значно переважав у спортсменів порівняно з контролем. Іншими словами, щоб стати елітним стаєром, необхідна наявність як мінімум 7 алелів витривалості; водночас носії 8 і більше алелів витривалості мають більшу ймовірність досягнення значних результатів у видах спорту, де потрібна висока витривалість [24].

Сьогодні вчені мають у своєму розпорядженні дані карти (The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006–2007 update), яка свідчить про асоціацію 214 генетичних маркерів людини з фізичною активністю [25].

Вивчення різних напрямків сучасних досліджень у галузі молекулярної генетики людини дозволяє зробити висновок про можливість незаконного використання результатів для ство-

рення і вживання генетичного допінгу. Всесвітня антидопінгова асоціація (ВАДА) виділяє на розробку методів виявлення генного допінгу близько 1 млн доларів на рік, починаючи з 2002 р. За визначенням ВАДА, генний допінг — це «нетерапевтичне вживання клітин, генів, генетичних елементів або модуляторів експресії генів, що мають здатність підвищувати спортивні результати». Експресія генів є синтезом закодованих у них білків. «Генетичні елементи» — це модифіковані гени, а «модулятори експресії» — це, зокрема, різні типи РНК, які переносять інформацію з ДНК або регулюють синтез білків [26].

За останній час накопичені дані, які стверджують, що у найближчому майбутньому відіграватимуть роль такі форми генетичного допінгу:

— використання стовбурових клітин;

— використання репоксигену (препарат на основі популярного в генній інженерії аденовірусного вектора, що несе ген еритропоєтину);

— введення додаткової копії інсуліноподібного фактора росту IGF-1 (insulin-like growth factor 1). У дорослих осіб мишей м'язи не росли, але лишалися «молодими». У трансгенних мишей, що виростили з яйцеклітин, в ядро яких ввели той самий ген, м'язи були на 20–50 % більше норми і не слабшали до старості;

— блокування синтезу білків за допомогою si-РНК (si-RNA, small interfering Ribonucleic Acids);

— активація гена PPAR δ (один із рецепторів клітинної мембрани, що стимулює поділ мітохондрій і перетворення м'язових волокон типу II в тип I — збільшення кількості міоглобіну, а також концентрації ферментів, необхідних для окиснення глюкози і синтезу АТФ);

— використання гена VEGF — гена росту клітин внутрішньої поверхні судин. Спортсме-

ни зможуть застосовувати його для поліпшення кровопостачання м'язів. Ген розробляється для пацієнтів, які страждають від атеросклерозу [27].

Таким чином, спортивна генетика є надзвичайно перспективною науково-практичною дисципліною, яка вивчає закономірності спадкування моторної поведінки людини, відкриваючи тим самим нові можливості як у виявленні й прогнозуванні спортивної геніальності, так і в удосконалюванні медичних знань про особливості функціонування організму спортсмена.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сергиенко Л. П. Основы спортивной генетики : учеб. пособие / Л. П. Сергиенко. — К., 2004. — 631 с.
2. Сергиенко Л. П. Генетика и спорт : учеб. пособие для вузов / Л. П. Сергиенко. — М., 1990. — 170 с.
3. Bouchard C. Physiological fitness: influences of heredity and training / C. Bouchard // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. — 1993. — Vol. 15 (2). — P. 170.
4. Bouchard C. Aims, design, and measurement protocol / C. Bouchard // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. — 1995, May. — Vol. 27 (5). — P. 721-729.
5. Rogozkin V. A. Генетическая предрасположенность человека к выполнению физических нагрузок / А. В. Rogozkin // *Генетические, психофизиологические и педагогические технологии подготовки спортсменов* : сб. науч. трудов. — СПб., 2006. — Вып. 12. — С. 28-42.
6. Montgomery H. Human gene for physical performance / H. Montgomery, R. Marshall // *Nature*. — 1998, May. — Vol. 21, N 393 (6682). — P. 221-222.
7. Montgomery H. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training / H. Montgomery, P. Clarkson // *Nature*. — 1997, Aug. — Vol. 5, N 96 (3). — P. 741-747.
8. Ахметов И. И. Генетическое тестирование спортсменов / И. И. Ахметов, В. А. Rogozkin, И. В. Астратенкова // *Состояние и перспективы развития медицины в спорте высших достижений* : междунар. науч. конф. — М. : Спортмед, 2006. — С. 214.
9. Маньківська І. М. Особливості перебування функціональної системи дихання після тривалого перебування в умовах Антарктики / І. М. Мань-



ківська, Є. В. Мойсеєнко, М. П. Дяченко // Фізіологічний журнал. — 2005. — Вип. 51. — С. 25-31.

10. *Серебровська Т. В.* Індивідуальні особливості адаптації людини до періодичної гіпоксії: пошук можливих генетичних механізмів / Т. В. Серебровська, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило // Фізіологічний журнал. — 2007. — Вип. 53. — С. 16-17.

11. *Ахметов И. И.* Молекулярная генетика спорта: состояние и перспективы [Электронный ресурс] / И. И. Ахметов // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. — 2007. — № 5. — Режим доступа к журналу : <http://dic.academic.ru/dic.nfs/ru/wiki/233138>.

12. *Черч Д.* Коммерческая биотехнология [Электронный ресурс] / Д. Черч // В мире науки. — 2006. — № 4. — Режим доступа к журналу : <http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=1934>.

13. *Никитюк Б. А.* Новое в проблеме спортивного отбора / Б. А. Никитюк // Теория и практика физической культуры (Москва). — 1998. — № 8. — С. 62-64.

14. *Бочков Н. П.* Клиническая генетика : учеб. пособие / Н. П. Бочков. — М., 1997. — 288 с.

15. *Дашиноорбоев В. Д.* Физическая культура : учеб. пособие / В. Д.

Дашиноорбоев. — Улан-Уде, 2007. — 229 с.

16. *Асанов А. Ю.* Некоторые проблемы генетических исследований в спорте / А. Ю. Асанов, Э. Г. Мартиросов // Морфогенетические проблемы спортивного отбора. — М., 1992. — С. 30-45.

17. *Язвиков В. В.* Состав мышечных волокон смешанных скелетных мышц как фактор конституции человека / В. В. Язвиков, В. Г. Петрухин // Новости спортивной медицины и медицинской антропологии (Москва). — 1990. — Т. 113. — 115 с.

18. *Киселев Л. Л.* Геном человека и биология XXI века / Л. Л. Киселев // Вестник РАН (Москва). — 2000. — Т. 30, № 5. — С. 412-424.

19. *Рогозкин В. А.* Генетические маркеры физической работоспособности человека / В. А. Рогозкин, И. Б. Назаров, В. И. Казаков // Теория и практика физической культуры (Москва). — 2000. — № 12. — С. 34-36.

20. *Myerson S.* Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance / S. Myerson, H. Hemingway, R. Budget // J. Appl. Physiol. — 1999. — Vol. 87 (4). — P. 1313-1316.

21. *Montgomery H.* Human gene for physical performance / H. Montgomery, P. Clarkson, H. Hemingway // Nature. — 1998. — Vol. 393. — P. 221.

22. *Рогозкин В. А.* Расшифровка генома человека и спорт / В. А. Рогозкин // Теория и практика физической культуры (Москва). — 2001. — № 6. — С. 60-63.

23. *Пат. 2194982* Россия Способ выявления предрасположенности к длительной физической работе / Рогозкин В. А., Назаров И. Б., Казаков В. И.; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт. — № 2194982; выдан 20.12.2002, Бюл. № 35. — 8 с.

24. *Williams A. G.* Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance / A. G. Williams, J. P. Folland. — 2008. — Vol. 586 (1). — P. 113-121.

25. *Rankinen T.* The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update / T. Rankinen, M. Bray, J. M. Hagberg // Medicine & Science in Sports & Exercise. — 2009. — Vol. 41 (1). — P. 35-73.

26. *Дикхут Г.* Генетика и пределы человеческих возможностей / Г. Дикхут // Наука в олимпийском спорте (Москва). — 2004. — № 2. — С. 56-64.

27. *Чубенко А.* Генетика и пределы человеческих возможностей [Электронный ресурс] / А. Чубенко // Коммерческая биотехнология. — 2008. — № 2. — Режим доступа к журналу : www.cbio.ru/article.php?storyid=168.

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





70-РІЧЧЯ ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАН І АМН УКРАЇНИ ОЛЕКСАНДРА ГРИГОРОВИЧА РЕЗНІКОВА



У листопаді 2009 року виповнюється 70 років від дня народження і 45 років наукової діяльності видатного вченого в галузі ендокринології та патофізіології, члена-кореспондента НАН і АМН України, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії УРСР, доктора медичних наук, професора Олександра Григоровича Резнікова.

Вищу освіту О. Г. Резніков здобув у Одеському медичному інституті ім. М. І. Пирогова, який з відзнакою закінчив у 1962 році. Після закінчення інституту протягом трьох років працював завідувачем сільської лікарської дільниці і головним лікарем Сухо-Єланецької лікарні в Миколаївській області. Ще навчаючись в інституті, О. Г. Резніков проявив себе як талановитий експериментатор, дослідник важливих проблем патологічної фізіології. Будучи учнем відомого вченого-патофізіолога, члена-кореспондента АМН

СРСР М. Н. Зайка, він брав участь у фундаментальних дослідженнях, присвячених вивченню ролі гормонів надниркових і прищитоподібних залоз у регуляції внутрішньоочного тиску і проникності гематофтальмічного бар'єру. Результати цієї роботи знайшли відображення в кандидатській дисертації, яку Олександр Григорович успішно захистив 1965 року за спеціальністю «Патологічна фізіологія».

Подальший науковий шлях О. Г. Резнікова від 1965 року і до сьогодні пов'язаний з Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. Упродовж 1967–1973 років він працював молодшим науковим співробітником, а потім старшим науковим співробітником лабораторії патологічної фізіології, якою керував академік В. П. Комісаренко. У 1973–1991 роках О. Г. Резніков — завідувач організованої ним лабораторії нейрогормональної регуляції розмноження, а з

1991 року очолює відділ ендокринології репродукції та адаптації.

О. Г. Резніков як науковець виріс у школі академіка В. П. Комісаренка і є одним із найбільш перспективних його учнів і продовжувачів. Під керівництвом академіка В. П. Комісаренка він брав безпосередню участь у створенні, дослідженні механізмів дії та впровадженні препарату хлодитану та його аналогів — засобів лікування раку кори надниркових залоз і хвороби Іценка — Кушинга. Результати цих досліджень стали основою його докторської дисертації, успішно захищеної в 1974 році за спеціальністю «Патологічна фізіологія», і першої в світі монографії про інгібітори функції кори надниркових залоз, виданої у 1972 році у співавторстві з академіком В. П. Комісаренком.

Наукова діяльність О. Г. Резнікова багатогранна і різноманітна. О. Г. Резніков — авто-



ритетний фахівець у галузі фізіології та патофізіології ендокринної системи, нейроендокринології, ендокринної фармакології, онкології, клітинної біології. Коло його інтересів охоплює важливі наукові напрямки, що визначають перспективний розвиток медичної науки та практики, серед них — нейроендокринна регуляція статевих і надниркових залоз за умов норми та патології, статева диференціація мозку, патогенез і лікування андрогенозалежної патології (рак простати, синдром полікістозних яєчників, безплідність, гірсутизм), синдрому пренатального стресу, а також ендокринна фармакологія та раціональне застосування фармакологічних препаратів у медицині й тваринництві. У кожному з цих напрямків О. Г. Резніков досяг вагомих наукових результатів, які збагатили світову науку й набули визнання в СНД і за кордоном.

О. Г. Резніков є одним із засновників нової галузі патофізіології — функціональної нейротератології та нового наукового напрямку в медицині — превентивної нейроендокринології. У галузі нейроендокринології пріоритетним для О. Г. Резнікова є створення теоретичної концепції гормон-нейромедіаторного імпринтингу мозку в нормі та за умов патології, головні положення якої покладено в основу рекомендацій щодо профілактики вроджених аномалій статевої поведінки й ендокринної безплідності.

О. Г. Резніков зробив вагомий внесок у розв'язання проблеми діагностики та лікування ендокринних і онкологічних захворювань. Він вперше в СРСР ініціював створення, дослідження та впровадження у медичну практику антиандрогенів для лікування раку простати, гірсутизму, синдрому полікістозних яєчників, діагностики гіпогонадізму. Експериментальне обґрунтував і втілює у онкоурологічну практику новий

метод фармакотерапії раку простати — низькодозову естроген-антиандрогенну терапію. В останні роки О. Г. Резніков активно працює у галузі клітинної біології. Він вперше у світі отримав дані щодо протипухлинної дії рекомбінантного білка ЕМАР-II на трансплантовану тканину раку простати людини, що відкриває шлях до розробки принципово нового методу лікування раку простати.

О. Г. Резніков — автор понад 475 наукових праць, у тому числі 23 монографій (з них дві — англійською мовою: “Hormone-Neurotransmitter Imprinting in the Neuroendocrine Control of Reproduction”, New York, 2004; “Androgen Deprivation Strategy in Prostate Cancer”, 2001), трьох підручників з патофізіології та ендокринології, 16 авторських свідоцтв і патентів, кількох лікарських засобів (хлодитан, ніфтолід, флугафарм). Наукові праці О. Г. Резнікова мають пріоритетний характер і широко цитуються зарубіжними авторами. У 90-х роках минулого століття на запрошення університетів США і Канади він протягом трьох років працював у них професором, зміцнюючи авторитет України у світі.

Свій досвід і знання О. Г. Резніков передає молодим вченим, виховує висококваліфіковані наукові кадри. Він створив наукову школу з патофізіології ендокринної системи. Під його керівництвом підготовлено 5 докторських і 23 кандидатські дисертації.

Наукові досягнення О. Г. Резнікова гідно відзначені державою. В 1996 році за вагомий здобуток у розвитку медичної науки йому було присвоєно звання заслуженого діяча науки УРСР, у 1991 році — обрано членом-кореспондентом НАН України, а у 1993 році — членом-кореспондентом АМН України. О. Г. Резніков нагороджений Державною премією УРСР, премією ім. О. О. Богомольця НАН України, премією з теоретичної медицини АМН України, медаллю

ім. В. В. Підвисоцького НАН України й ОДМУ, медаллю ім. В. Я. Данилевського, Почесними грамотами Президії НАН України, Президії АМН України, Міністерства охорони здоров'я України.

Плідну наукову діяльність О. Г. Резніков поєднує з науково-організаційною та громадською роботою. Протягом тривалого часу Олександр Григорович очолює Проблемну комісію АМН і МОЗ України «Патологічна фізіологія та імунологія», призначався заступником голови експертної ради ВАК. Він є членом бюро Відділення біохімії, фізіології та молекулярної біології НАНУ, заступником голови Наукової ради з теоретичної та профілактичної медицини АМНУ, віце-президентом Наукового товариства патофізіологів України, головою його Київського відділення, членом Науково-громадської ради ВАК, заступником голови Комітету з біоетики Президії НАН України, одним із засновників і співголів семінару НАНУ і АМНУ «Молекулярна медицина», членом двох спецрад із захисту докторських дисертацій, консультантом Державного фармакологічного центру МОЗ, президії Асоціації ендокринологів України, членом редколегій кількох провідних наукових журналів. О. Г. Резніков є почесним членом Міжнародного товариства нейроендокринологів, членом міжнародних наукових співтовариств фізіологів і патофізіологів.

Наукова громадськість, колеги й учні щиро вітають Олександра Григоровича Резнікова — випускника Одеського державного медичного університету — з ювілеєм і бажають йому міцного здоров'я, творчої наснаги, нових звершень і наукових відкриттів.

**Вчена рада
Одеського державного
медичного університету
Редакційна колегія
журналу**





УДК 616.1:615.273.2
ЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ И РЕКОМБИНАНТНЫМ ЭРИТРОПОЭТИНОМ КАК АЛЬТЕРНАТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ НЕКОРОНАРОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

В. Н. Запорожан, Е. Л. Холодкова, Д. М. Пыхтеев, Н. Н. Перепелюк, А. Л. Щербатюк, Е. А. Кулешова

В работе изложены данные о том, что в условиях экспериментального моделирования адрибластиновой кардиомиопатии у мышей гранулоцитарный фактор роста индуцирует регенеративно-пластические процессы в миокарде, причем этот эффект более выражен при раннем введении препарата. Использование на той же модели рекомбинантного эритропоэтина усиливает стромально-паренхиматозное взаимодействие в миокарде и нормализует метаболизм кардиомиоцитов. Превентивное введение препарата ухудшает состояние сердечной мышцы.

Ключевые слова: адрибластиновая кардиомиопатия, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, рекомбинантный эритропоэтин.

УДК 577.152.3:122
ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В НА БИОСИНТЕЗ НИКОТИНАМИДНЫХ КОФЕРМЕНТОВ В ТКАНЯХ МЫШЕЙ

Л. М. Карпов, В. Ю. Анисимов

Исследовали влияние различных доз никотинамида, его комбинаций с тиаминном (В₁) и другими витаминами группы В на биосинтез никотинамидных коферментов в печени и крови мышей линии F₁ (СВА x Black). Было установлено, что между витамином В₁ и витамином РР (никотинамидом) существует оптимальное соотношение относительно биосинтеза никотинамидных коферментов в органах мышей, которое мало зависит от дозы никотинамида. Сочетание никотинамида с другими витаминами группы В позволяет значительно увеличить его способность превращаться в коферментные формы. Эффективность витаминных комплексов по этим показателям растет по мере увеличения количества компонентов в них, но уже для 6-компонентного (В₁, флавинононуклеотид, никотинамид, В₃, В₆, липоевая кислота) достигает предела.

Ключевые слова: никотинамидные коферменты, витамины группы В.

УДК 616.8-009.15/009.3:615.015.2
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕУТОЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИЙ БРОМОКРИПТИНА С НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ В УСЛОВИЯХ КАТАЛЕПСИИ И ТРЕМОРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

О. В. Макаренко

В работе проведено экспериментальное обоснование рационального использования цефекоксиба и парацетамола в качестве обезболивающих средств для купирования болевого синдрома средней интенсивности при паркинсонизме на фоне терапии бромокриптином. Совместное использование бромокриптина с цефекоксибом и парацетамолом при нарушении нейросинаптической передачи по типу катаlepsии и тремора способствует развитию выраженного болеутоляющего действия, достоверно снижает проявления паркинсонического синдрома в эксперименте.

Ключевые слова: обезболивание, нейросинаптическая передача, катаlepsия, тремор, анагетика, бромокриптин.

УДК 616.61-008-64:616-001.8
ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ И ИОНОРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КРЫС

С. П. Пасевич, И. И. Заморский, И. Л. Куковская

Установлено, что применяемая модель гипобарической гипоксии (эквивалентная высоте 4000 м над уровнем моря, длительностью по 2 ч ежедневно в течение 1–4 нед.) вызывает нарушения функционального состояния почек взрослых самцов белых крыс. Выраженность этих нарушений возрастает с продолжением срока действия хронической гипобарической гипоксии. Максимальное истощение компенсаторных возможностей почек наблюдается на 4-й неделе эксперимента.

Ключевые слова: белые крысы, хроническая гипобарическая гипоксия, почки.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12
ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ (ЛД₅₀) МАЗИ «ТРОФЕПАРИН» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОФЛЕБИТА

В. А. Рыбак, В. М. Кузнецова

Изучена острая токсичность мази «Трофепарин» по методике Б. М. Штабского на 2 видах животных (белых нелинейных крысах и белых нелинейных мышцах обоего пола) при двух путях введения (накожном и внутривенном). Установлено, что мазь «Трофепарин» не проявляет токсического действия при накожном и внутривенном введении; при накожном нанесении ЛД₅₀ мази «Трофепарин» превышает 25 000 мг/кг, а при внутривенном введении равняется 20 000 мг/кг; мазь «Трофепарин» принадлежит к относительно безвредным веществам (VI класс токсичности) согласно принятой классификации.

Ключевые слова: метилурацил, гепарин, «Трофепарин», тромбоз, острая токсичность.

УДК 616.441-008.64.001.57-092.9
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АДЕКВАТНОЙ МОДЕЛИ ГИПОТИРЕОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА БЕЛЫХ КРЫСАХ

А. Г. Родинский, П. А. Неруш, В. Н. Белоконов, А. С. Короленко

Предложен способ формирования гипотиреоза путем внутривенного введения тиреостатика мерказолила. Биохимическая верификация показала, что уровень Т₄ в сыворотке крови белых крыс снижается в 2,5 раза, уровень ТТГ увеличивается в 5,5 раза. Морфометрический анализ щитовидной железы подтвердил гипотиреостатическое и гиперпластическое действие мерказолила, которое проявилось в уменьшении объемов фолликулов, отсутствии коллоида, увеличении количества фолликулов путем фрагментации больших фолликулов перифолликулярными капиллярами и пролиферации тироцитов, увеличении объема паренхимы органа и ядер тироцитов и снижении объема тироидного эпителия одного фолликула.

Ключевые слова: моделирование, гипотиреоз, мерказолил, белые крысы, морфологический и иммуноферментный анализ.

УДК 612.38-57.042.+615.+616.3
ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТОНКОЙ КИШКИ ПОТОМСТВА ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС ПРИ РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ ПРИЖИЗНЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РОДИТЕЛЕЙ

О. В. Сторчило

Транспортная активность тонкой кишки потомства облученных крыс зависит от функционального состояния родителей: облучение самцов крыс голодными не меняет активности систем транспорта углеводов и разнонаправленно изменяет активность систем транспорта свободного глицина и его димера у потомства. Облучение животных в состоянии сытости нивелирует влияние облучения по всем указанным транспортным системам. Радиопротекторный эффект расторопши пятнистой установлен для систем транспорта свободной глюкозы и мальтозы, а радиокорректирующий эффект — для системы транспорта глицил-глицина.

Ключевые слова: транспорт углеводов и белков, тонкая кишка, расторопша пятнистая, радиокорректирующий и радиопротекторный эффект.

УДК 615.217:615.217.2:615.217.7:615.212.314
ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНАЛГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИМЕТИЛИМИДАЗОЛОВ

О. Е. Ядловский, Т. А. Бухтиарова

Проведен PASS-прогноз конденсированных полиметилимидазолов, согласно которому данным структурам теоретически присуща противовоспалительная и анагезирующая активность. Экспериментальная верификация прогноза показала наличие противовоспалительной и анагезирующей активности. Наличие метоксигруппы во втором или в третьем положении влияет на степень противоотечного и анагезирующего эффекта.

Ключевые слова: противовоспалительная и анагезирующая активность, полиметилимидазолы, метоксигруппа.





UDC 615.454.1:616.14-02:547.995.12
THE STUDY OF ACUTE TOXICITY (LD_{50}) OF THE OINTMENT "TROFEPARIN" FOR TREATMENT OF THROMBOPHLEBITIS

V. A. Rybak, V. M. Kuznetsova

It is studied acute toxicity of the ointment "Trofeparin" according to the method of B. M. Shtabsky on 2 types of animals (the white nonlinear mice of both sexes) of introduction (skin and intragastric). It is established that the ointment "Trofeparin" does not show toxicity with skin and intragastric introduction; with skin application (LD_{50}) the ointment "Trofeparin" exceeds 25,000 mg/kg, but with intragastric introduction is 20,000 mg/kg; the ointment "Trofeparin" belongs to comparatively harmless substances (VI class of toxicity) according to accepted classification.

Key words: methyluracil, heparin, "Trofeparin", thrombophlebitis, acute toxicity.

UDC 616.441-008.64.001.57-092.9
FEATURES OF FORMING OF HYPOTHYROIDISM ADEQUATE MODEL IN EXPERIMENT ON THE WHITE RATS

O. G. Rodinsky, P. O. Nerush, V. M. Belokon, G. S. Korolenko

A way of hypothyriosis formation by thyrostatic mercazolil intraperitoneal introduction during 30 days with gradual increase of a doze is offered in this work. Biochemical verification of the given model has shown that level T_4 increases 2.5 times as much in comparison with control animals, and level TSH increases 5.5 times. The morphometric analysis of the thyroid gland has confirmed hypothyriostatic and hyperplastic action of mercazolil which was showed in reduction of volumes of follicles, absence of the colloid, increase in follicles number by a fragmentation of greater follicles with perifollicularis capillaries and by proliferation of thyrocytes, increase in the volume of organ's parenchyma and thyrocytes' nuclei, and decrease in volume of the thyroid epithelium of one follicle.

Key words: modelling, hypothyroidism, mercazolil, white rats, morphological and immunofermental analysis.

UDC 612.38-57.042.+615.+616.3
PECULIARITIES OF THE IRRADIATED RATS POSTERITY SMALL INTESTINE UNDER THE PARENTS LIFETIME DIFFERENT CONDITIONS

O. V. Storchilo

It was detected that the irradiated rats posterity small intestine transport activity depends differently on the functional condition of their parents irradiation male rats in a hungry condition doesn't change activity of the different carbohydrate transport systems but changes activity of the free glycine and glycyglycine transport systems into different directions. Irradiation of the repleted animals annihilates effect of irradiation in the posterity small intestine for all detected transport systems. Radioprotective effect was detected for the free glucose and maltose transport systems. Radiocorrective effect was detected for the glycyglycine transport system.

Key words: transport of carbohydrates and proteins, small intestine, milk thistle fruits, radioprotective and radiocorrective effect.

UDC 615.217:615.217.2:615.217.7:615.212.314
THE ANTIINFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTIVITY OF POLYMETHILIMIDAZOL DERIVATIVES

O. Ye. Yadlovsky, T. A. Bukhtiarova

It was conducted the PASS-prognosis condensed polymethylimidazole according to which the antiinflammatory and analgesic activity is inherent in the given structures. The experimental verification of the prognosis revealed the presence of antiinflammatory and analgesic activity. The presence of methoxygroup in the second or in the third position influences degree of antiedematous and analgesic effect.

Key words: antiinflammatory and analgesic activity, polymethylimidazoles, methoxygroup.

UDC 616.1:615.273.2

CYTOKINE THERAPY BY THE GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR AND RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN AS ALTERNATIVE STRATEGY IN NON-CORONAROGENIC CARDIOMYOPATHY CONDITION

V. M. Zaporozhan, O. L. Kholodkova, D. M. Pykhtyeyev, M. M. Perepelyuk, A. L. Shcherbatyuk, O. A. Kuleshova

Data that the granulocyte colony-stimulating growth factor induces regenerative-plastic processes in the myocardium under conditions of experimental modelling of adriblastin cardiomyopathy at mice are presented in the work, thus this effect is more pronounced at early introduction of preparation. The use of recombinant erythropoietin on that model strengthens stromal-parenchymal co-operation in the myocardium and normalizes metabolism of cardiomyocytes. Preventive introduction of preparation worsens the state of the cardiac muscle.

Key words: adriblastin cardiomyopathy, granulocyte colony-stimulating factor, recombinant erythropoietin.

UDC 577.152.3:122

INFLUENCE OF GROUP B VITAMINS ON THE BIOSYNTHESIS OF NICOTINAMIDE COENZYMES IN THE MICE TISSUES

L. M. Karpov, V. Yu. Anisimov

Influence of different doses of nicotinamide, its combinations with thiamine (B_1) and other group B vitamins on the biosynthesis of nicotinamide coenzymes in the liver and the blood of the F_1 line mice (CBA x Black). It was established that between the vitamin B_1 and vitamin PP (nicotinamide) there is optimum ratio in relation to the nicotinamide coenzymes biosynthesis in the organs of mice, which little depends on the dose of nicotinamide. Combination of nicotinamide with other vitamins of group B allows to multiply considerably its ability to transform into coenzyme forms. Efficiency of vitamin complexes in these indices grows with multiplying the amount of components in them, but for a 6-component (B_1 , flavine mononucleotide, nicotinamide, B_3 , B_6 , lipoic acid) achieves a limit.

Key words: nicotinamide coenzymes, vitamins of group B.

UDC 616.8-009.15/009.3:615.015.2

COMPARISON OF BROMOCRIPTINE THERAPY IN COMBINATION WITH NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY SUBSTANCES UNDER CONDITIONS OF CATALEPSY AND TREMOR IN EXPERIMENT

O. V. Makarenko

The experimental work substantiates the rational use of Celecoxibe and Paracetamol as analgesics to arrest middle intensity pain syndrome at parkinsonism against a background therapy of Bromocriptine. The combination of Bromocriptine with Celecoxibe and Paracetamol usage with the violation of neurosynaptic transmission with clinical displays as catalepsy and tremor promotes development of the pronounced analgetic effect, for certain reduces the displays of Parkinson's syndrome in an experiment.

Key words: analgesia, neurosynaptic transmission, catalepsy, tremor, analgetics, Bromocriptine.

UDC 616.61-008-64:616-001.8

INFLUENCE OF CHRONIC HYPOBARIC HYPOXIA UPON EXCRETORY AND IONOREGULATIVE FUNCTION OF RATS' KIDNEYS

S. P. Pasevich, I. I. Zamorsky, I. L. Kukovska

It has been established that the applied model of hypobaric hypoxia (equivalent to the altitude of 4,000 m and duration for 2 hours daily from 1 to 4 weeks) causes disturbances in the functional condition of puberal male white rats' kidneys. The expression of these disturbances increases with the prolongation of chronic hypobaric hypoxia action. The maximum exhaustion of kidneys compensatory resources has been observed during the 4th week of the experiment.

Key words: white rats, chronic hypobaric hypoxia, kidneys.



УДК 612.82-092.9:615.849.11
ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ
В. И. Кресюн, Л. С. Годлевский, П. Б. Антоненко, В. В. Годован

Статья посвящена изучению нейротропного влияния транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) с индукцией свыше 0,2 Тл. Электромагнитное поле обладало депримирующей нейротропной активностью, что проявлялось в усилении выраженности фармакологического (тиопенталового) сна, снижении двигательной активности в актометре и повышении порога агрессивного поведения животных. В то же время, ТМС не оказывала миорелаксантного действия. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования ТМС для предупреждения и лечения неврозов, а также для коррекции действия барбитуратов.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, центральная нервная система, невроз, агрессия.

УДК 616.126-002:616.94
ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ?
Л. А. Ковалевская, Ю. В. Митасов, В. В. Селиванов

Представлены сведения о возбудителях инфекционного эндокардита, современных особенностях течения инфекционного эндокардита (ИЭ). Рассмотрены диагностические критерии ИЭ, вопросы хирургического, консервативного и комбинированного лечения. Приведены клинические примеры.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностические критерии, лечение, клинические случаи.

УДК 615.212.3:616.853
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕОПИОИДНЫХ АНАЛГЕТИКОВ И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА СУДОРОЖНУЮ ГОТОВНОСТЬ МОЗГА
В. И. Опрышко

В работе приведены результаты собственных экспериментальных исследований, которые отображают влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств на пароксизмальную активность мозга. Показано, что анальгетики способны изменять судорожную готовность мозга, повышая ее (кетопрофен, кеторолак, диклофенак) либо снижая (парекоксиб, целекоксиб, парацетамол, лорноксикам, анальбен, бензофуракин), что может быть использовано для обоснования выбора обезболивающих средств в условиях патологии мозга.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, ненаркотические анальгетики, обезболивание, повышенная судорожная готовность мозга.

УДК 616.314-002:616.311.2
ВЛИЯНИЕ АПИСОЛОВОЙ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРОПОЛИСА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ГИНГИВИТАХ
Л. С. Кравченко, Н. А. Бас, Г. Н. Солоденко, С. А. Бас

У 22 пациентов с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) были изучены саливация и ряд биохимических показателей ротовой жидкости (РЖ) до и после лечения аписоловой мазью на основе прополиса. При ХКГ установлено снижение скорости саливации, повышение в РЖ содержания белка, активности протеаз и концентрации малонового диальдегида (МДА). Применение разработанной лечебной мази на основе прополиса нормализует саливацию, снижает уровень белка, активность протеаз, концентрацию МДА, а также увеличивает у обследованных активность каталазы и антиоксидантно-прооксидантный индекс.

Ключевые слова: саливация, ротовая жидкость гингивиты, активность протеаз, антиоксидантно-прооксидантный индекс.

УДК 616.72-009.7
ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ
Л. Н. Ефременкова

Изучали особенности болевого синдрома по 10-балльной визуально-аналоговой шкале, индексу Лекена и качеству жизни — с помощью шкалы EuroQol-5D при различных рентгенологических стадиях остеоартроза коленных суставов. При 1-й рентгенологической стадии болевого синдрома был минимальным, причем в основном состоял из боли в пораженных околоуставных тканях и воспалительной стартовой боли. Обнаружено увеличение интенсивности болевого синдрома преимущественно за счет боли, связанной с венозным застоем и с деформацией губчатой кости, с повышением рентгенологической стадии заболевания. Максимальная интенсивность болевого синдрома по 10-балльной визуально-аналоговой шкале и индексу Лекена, самое низкое качество жизни наблюдались у больных с 4-й рентгенологической стадией остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, боль, качество жизни.

УДК 616.71-001.5-14-002.3
ПРОФИЛАКТИКА СЕПСИСА У ПОСТРАДАВШИХ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ДИАФИЗАРНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ
С. Н. Кривенко, А. И. Бодня

Проведен анализ лечения множественных переломов костей верхних и нижних конечностей 228 травмированных. Рассмотрены способы профилактики развития сепсиса у данной категории пострадавших. Приведены основные принципы профилактики и лечения осложнений.

Ключевые слова: множественные переломы, профилактика сепсиса, лечение.

УДК 618.14-006.36-089:616.381-072.1:616-007.274
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ И НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
В. Н. Запорожан, И. З. Гладчук, Н. Н. Рожковская, А. Г. Волянская, К. В. Латий

Изучены активность N-ацетилтрансферазы, содержание уровня интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови у 65 больных с миомой матки, у 65 больных с наружным генитальным эндометриозом, у 30 больных со спаечным процессом органов малого таза для разработки критериев прогнозирования возникновения послеоперационных спаек. Установлено: для больных со СПОМТ характерна высокая активность ацетилтрансферазы с высокой частотой встречаемости в диапазоне 30–35 мкМ, высокий уровень содержания интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, что свидетельствует о целесообразности определения активности N-ацетилтрансферазы и уровня интерлейкинов в сыворотке крови на предоперационном этапе подготовки.

Ключевые слова: спайкообразование, миома матки, эндометриоз.

УДК 618.3-06:616-053.1-007
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У ЖЕНЩИН ПРИ ВЫНАШИВАНИИ ПЛОДА С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ
И. В. Руденко

Изучены особенности клинического течения беременности и лабораторной оценки состояния хорион-эмбрионального, фетоплацентарного комплекса у 163 женщин, вынашивающих плодов с врожденными пороками развития, которые были впервые обнаружены в первом триместре в 35 (25,7 %) наблюдениях, во втором — в 82 (60,3 %), в третьем — в 19 (13,97 %). Определение анамнестических данных женщин, которые родили детей с врожденными пороками развития, служит ранним прогностическим критерием их развития. Клиническое течение беременности у женщин, которые вынашивают детей с врожденными пороками развития, имеет определенные особенности по триместрам гестации: сопровождается патологией околоплодных вод, нарушением плодно-плацентарного кровообращения, дисфункцией плаценты.

Ключевые слова: течение гестационных процессов, врожденные пороки развития.



UDC 616.126-002:616.94

INFECTIOUS ENDOCARDITIS: WHAT HAS CHANGED?

L. A. Kovalevska, Yu. V. Mitasov, V. V. Selivanov

There is presented information about causative agents of infectious endocarditis (IE), modern special features of IE course. There were regarded diagnostic criteria, aspects of surgical, conservative and combined treatment. A few clinical examples are given.

Key words: infectious endocarditis, diagnostic criteria, treatment, clinical cases.

UDC 612.82-092.9:615.849.11
ACTION OF THE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

V. Y. Kresyun, L. S. Godlevsky, P. B. Antonenko, V. V. Godovan

The present article is based on the study of neurotropic activity of a transcranial magnetic stimulation (TMS) with induction more than 0.2 tesla. Electromagnetic field possessed neurotropic activity of depressive type that was exhibited by prolongation of pharmacological (thiopental-induced) sleep, by lowering of motion activity at aktometr, and by increasing threshold of aggressive behavior of animals. At the same time, TMS field did not cause relaxation of the skeletal muscles. The obtained results testify the possible using of TMS for the prevention and treatment of neurosis as well as correction of barbiturates actions.

Key words: transcranial magnetic stimulation, CNS, neurosis, aggression.

UDC 616.314-002:616.311.2

THE INFLUENCE OF THE OINTMENT CONSISTING PROPOLIS UPON THE BIOCHEMICAL INDICES OF ORAL LIQUID AT GINGIVITIS

L. S. Kravchenko, N. O. Bas, G. M. Solodenko, S. O. Bas

Salivation and some biochemical indices of oral liquid were studied in 22 patients with chronic catarrhal gingivitis (CCG) before and after treatment with ointment consisting propolis. Reduction in salivation speed, increase of albumen contents activity of proteases and malonic dialdehyde (MDA) in oral liquid were determined at CCG. The application of the elaborated treatment ointment consisting propolis normalizes salivation, reduces the level of albumen, activity of proteases, concentration of MDA and increases activity of catalase and antioxidant-prooxidant index (API) in the examined patients.

Key words: salivation, oral liquid, gingivitis, activity of proteases, antioxidant-prooxidant index.

UDC 615.212.3:616.853

EXPERIMENTAL RESEARCH OF NONOPIOID ANALGETICS AND NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS INFLUENCE ON CONVULSIVE READINESS OF BRAIN

V. I. Opryshko

The results of our own experimental researches which represent influence of nonopioid analgetics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on paroxysmal activity of brain are resulted in the work. It is shown that analgetics can change convulsive readiness of brain, increasing (ketoprofen, ketorolak, diclofenac) or reducing it (parecoxib, celecoxib, paracetamol, lornoxicam, analben, benzofurocain), that can be used for the substantiation choice of analgesic drugs under conditions of brain pathology.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nonopioid analgetics, anesthesia, high convulsive activity of brain.

UDC 616.71-001.5-14-002.3

PROPHYLAXIS OF SEPSIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE DIAPHYSEAL FRACTURES OF EXTREMITIES

S. M. Krivenko, O. I. Bodnya

The analysis of treatment of multiple fractures of bones of the upper and lower extremities was conducted in 228 injured patients. The basic principles of sepsis prophylaxis and treatment of complications are given.

Key words: multiple fractures, prophylaxis of sepsis, treatment.

UDC 616.72-009.7

PECULIARITIES OF THE PAIN SYNDROME IN OSTEOARTHRISIS

L. N. Yefremenkova

There were studied peculiarities of the pain syndrome by 10-point visual-analogue scale, index of Lequesne and quality of life with the help of the EuroQoL-5D scale at different roentgenological stages of osteoarthritis of knee joints. The pain syndrome was minimum at the 1st roentgenological stage, and mainly consisted of pain in the affected periarticular tissues and inflammatory starting pain. There was revealed an increase in intensity of the pain syndrome predominantly due to the pain associated with venous congestion and deformation of the trabecular bone, increased roentgenological stage of the disease. The maximum intensity of the pain syndrome by the 10-point visual-analogue scale and index of Lequesne, the lowest quality of life was observed in the patients with 4th roentgenological stage of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis of the knee joints, pain, quality of life.

UDC 618.3-06:616-053.1-007

CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE GESTATIONAL PROCESS COURSE IN WOMEN DURING CARRYING THE FETUS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS

I. V. Rudenko

The features of clinical course of pregnancy and laboratory estimation of the chorion-embryo, phetal-placental complex condition in 163 women which matured fetus with congenital malformations are studied. Congenital malformations of fetus were first discovered in the first trimester in 35 (25,7 %) supervisions, in the second — in 82 (60,3 %), in the third — in 19 (13,97 %). Determination of these anamnestic data of women which gave birth to children with congenital malformations serves as an early prognostic criterion of their development. The clinical course of pregnancy in women which carry children with congenital malformations has certain features by the trimesters of gestation: accompanied with pathology of amniotic fluid, violation of the fetal-placental circulation, placental disfunction.

Key words: course of gestational processes, congenital malformations.

UDC 618.14-006.36-089:616.381-072.1:616-007.274

PROGNOSTICATION OF ADHESIONS FORMATION IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA AND ENDOMETRIOSIS AFTER SURGICAL TREATMENT

V. N. Zaporozhan, I. Z. Gladchuk, N. N. Rozhkovskaya, A. G. Volyanskaya, K. V. Latiy

There were studies the NA activity, contents of interleukins IL-4, IL-6, IL-10 in the blood serum in 65 patients with uterine myoma, 65 patients — with endometriosis, in 30 patients — with adhesions for prognostication of origin of post-operative adhesions. It was established that the patients had high activity of NA with high-frequency in the range of 30–35 mcM, high level of interleukins IL-4, IL-6, IL-10 contents. Therefore, to our opinion it is expedient to determine NA activity and interleukins IL-4, IL-6, IL-10 level in the blood serum at the pre-operative stage.

Key words: adhesions formation, uterine myoma, endometriosis.



УДК 612.17-053.4/5
ОТКЛОНЕНИЯ В ФИЗИЧЕСКОМ РАЗВИТИИ ДЕТЕЙ 3–7 ЛЕТ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ
М. М. Стринадо
Изучены основные параметры физического развития 220 детей дошкольного возраста со средними и сниженными (ниже 10-й перцентили) показателями артериального давления (АД) согласно разработанным региональным нормативам. Определены средние значения показателей массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и роста для детей двух групп в зависимости от показателей АД. Дети с гипотензией, по сравнению с нормотониками, чаще имели низкие показатели роста ($P < 0,001$) — $(13,1 \pm 3,8)$ и $(4,2 \pm 1,7)$ % соответственно, чаще дисгармоническое физическое развитие с дефицитом массы тела по отношению к росту ($(31,2 \pm 5,3)$ сравнительно с $(23,1 \pm 3,5)$ % у нормотоников), чаще отмечались крайне низкие показатели ИМТ — в $23,4$ % сравнительно с $19,6$ % детей со средним АД. Подавляющее количество детей со средними показателями АД имели показатели физического развития, соответствующие средним.
Ключевые слова: артериальное давление, дети.

УДК 618.25:618.177-089.888.11:312
МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ
С. Р. Галич, В. А. Ситникова
Показано влияние экстракорпорального оплодотворения на демографические процессы и связанные с ним особенности течения многоплодной беременности.
Обоснована необходимость дальнейшего изучения клинических особенностей течения и последствий многоплодных гестаций с целью уточнения существующих схем наблюдения и разработки рациональных алгоритмов введения таких беременных.
Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, многоплодная беременность.

УДК 616.155.392.2-053.2
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ
В. Г. Фурман
Изучены особенности гепатобилиарной системы у 78 детей, больных острым лейкозом (ОЛ), в возрасте от 1 до 16 лет, которые находились на стационарном лечении в онкогематологическом отделении ВОДКБ на протяжении 1999–2008 гг. У 56 (71,8 %) детей с ОЛ наблюдается поражение гепатобилиарной системы, которое зависит от пола, возраста, FAB-типа лейкоза. Наиболее чувствительными маркерами цитолиза при поражении гепатобилиарной системы у детей с ОЛ являются уровни АЛТ и АСТ. Достоверное изменение показателей цитолиза в зависимости от пола и клинической формы не выявлено. Активность цитолитических маркеров наиболее выражена при L_2 FAB-типе ОЛЛ и его Т-линейной форме и прямо связана с коэкспрессией миелоидных антигенов.
Ключевые слова: острый лейкоз, гепатобилиарная система, дети.

УДК 618.14-002-07-055.26
СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА
А. И. Минков
Обзор посвящен проблеме оптимизации алгоритмов диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин фертильного возраста. Проанализированы литературные источники за 2003–2009 гг. Диагностический алгоритм у пациенток с подозрением на хронический эндометрит должен содержать исследование микроэкологии влагалища, цервикального канала и полости матки, морфологическое исследование эндометриальной ткани с использованием иммуногистохимического метода оценки экспрессии рецепторов к половым гормонам и металлопротеиназ-2 и -9. При выборе схемы лечения преимущество отдается комплексной терапии с обязательным включением этиотропных и иммуномодулирующих лекарственных средств, в том числе индукторов интерферона.
Ключевые слова: хронический эндометрит, диагностика, лечение.

УДК 616.711.1-018.3-001.35-089.87
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОКОМПРЕССИОННЫХ СИНДРОМОВ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА МЕТОДОМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ МИКРОДИСКЭКТОМИИ
В. В. Аксенов
Описаны критерии инструментального отбора и техника проведения эндоскопической шейной микродискэктомии (ЭШМ). Приведены результаты лечения дискогенных шейных нейрокомпрессионных синдромов методом ЭШМ в клинике лазерной и эндоскопической спинальной нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины.
Ключевые слова: шейный отдел позвоночника, грыжи межпозвоночных дисков; эндоскопическая шейная микродискэктомия.

УДК 61:613.73:575
СПОРТИВНАЯ ГЕНЕТИКА — ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ
О. Г. Юшковская, В. К. Стоянов
Рассмотрена проблема взаимосвязи молекулярной генетики спорта со спортивной медициной. Задачей спортивной генетики является поиск генетических полиморфизмов, обуславливающих индивидуальные различия в проявлении физических и психических качеств, ассоциированных с высокими спортивными результатами. Преимущество генетического отбора в спорте заключается в возможности самого раннего прогнозирования спортивных задатков человека. Изложены основные аспекты взаимосвязи генетических маркеров с физической активностью и физическими качествами человека.
Ключевые слова: спортивная генетика, спортивная медицина, генетические маркеры, физические показатели, спортивные результаты.



UDC 618.25:618.177-089.888.11:312
MULTIPLE PREGNANCY CAUSED BY USE OF AUXILIARY
REPRODUCTIVE TECHNOLOGY AND ITS INFLUENCE ON
DEMOGRAPHIC PROCESSES

S. R. Galich, V. O. Sitnikova

Influence of extracorporal fertilization on demographic processes was shown, as well as connected to its peculiarities of course of multiple pregnancy.

Necessity of further investigation of clinical peculiarities of course and consequences of multiple gestations in order to accurate existing schemes of observation and create rational algorithms of conducting such pregnant patients was proved.

Key words: extracorporal fertilization, multiple pregnancy.

UDC 612.17-053.4/.5
DEVIATIONS IN PHYSICAL DEVELOPMENT OF 3–7 YEAR OLD
CHILDREN SUFFERING FROM ARTERIAL HYPOTENSION

M. M. Strynadko

The basic parameters of physical development were studied in 220 children of preschool age with either decreased (below 10 pc) and normal values of the arterial blood pressure (ABP) according to regional normatives. The mean values of indexes of weight and height for the children of both groups depending on the indexes of ABP were obtained. Hypotensive children had low height indexes ($P < 0,001$) — (13.1±3.8) and (14.2±1.7) % accordingly as compared to normotensive children, more frequently they had disharmonious physical development with the weight deficit in relation to height (31.2±5.3) % against (23.1±3.5) % in normotensive children), more frequent the extremely low body mass indexes were marked — in 23.4 % against 19.6 % in normotensive children had the average physical development.

Key words: arterial pressure, children.

UDC 618.14-002-07-055.26
MODERN ALGORITHMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF CHRONIC ENDOMETRITIS AMONG FEMALES OF FERTILE
AGE

O. I. Minkov

The review is devoted to the problem of the optimizing algorithms and treatment of chronic endometritis among females of fertile age. There were analysed the literature sources for 2003–2009. Diagnostic algorithm should include the investigations of vaginal, cervical and endometrial microecology, morphological investigation of endometrial tissue with the use of immunohistochemical method of the assessment of receptors for sexual hormones and metalloproteinases 2 and 9. When selecting the scheme of the treatment it is necessary to prefer the complex therapy with ethiotropic and immunomodulating medications including the interferon inducers.

Key words: chronic endometritis, diagnosis, treatment.

UDC 616.155.392.2.-053.2
FUNCTIONAL CHANGES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM
AT CHILDREN WITH ACUTE LEUKOSIS

V. G. Furman

We have studied features of defeat of the hepatobiliary system in 78 children with acute leukemia in the age from 1 to 16 years, that had in-patient treatment in the oncogematological department of the Vinnitsa Regional Children Clinical Hospital during 1999–2008. It has been found that the defeat of the hepatobiliary system, which depends on gender, age, FAB-type of leukemia, is observed in children with acute leukemia in 56 (71,8 %) cases. Levels of ALT and AST are the most sensible markers of cytolysis at the defeat of the hepatobiliary system at children with AL. Activity of cytolysis markers is most expressed at the L₂ FAB type of ALL and its T-linear form and is directly correlated with coexpression of myeloid antigens.

Key words: acute leukemia, hepatobiliary system, children.

UDC 61:613.73:575
SPORTS GENETICS — THE PERSPECTIVE DIRECTION OF
DEVELOPMENT OF SPORTS MEDICINE

O. G. Yushkovska, V. K. Stoyanov

The problem of interrelation of molecular genetics of sports with sports medicine is considered in this article. The problem of sports genetics is search for genetic polymorphism, causing individual distinctions in display of physical and mental equalities, associated with high sports results. Advantage of genetic selection in sports consists in possibility of the earliest forecasting of sports deposits of the person. The basic aspects of interrelation of genetic markers with physical activity. Interrelation of genetic markers with physical qualities of the person are stated.

Key words: sports genetics, sports medicine, genetic markers, physical indicators, sports results.

UDC 616.711.1-018.3.-001.35-089.87
SURGICAL TREATMENT OF NEUROCOMPRESSION SYNDROMES OF CERVICAL SPINE WITH ENDOSCOPIC MICRODISCECTOMY METHOD

V. V. Aksonov

Criteria of instrumental selection and operative technique of endoscopic cervical microdiscectomy (ECM) are described. Additionally, the outcomes of discogenic cervical neurocompression syndromes treatment using ECM method in a clinic of laser and endoscopic spinal neurosurgery of the Romodanov Institute of Neurosurgery, the Academy of Medical Science of Ukraine are presented here.

Key words: cervical spine; hernias of intervertebral discs; endoscopic cervical microdiscectomy.



ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Повновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

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», «Огляди», «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



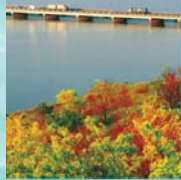
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (109) 2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (110) 2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (111) 2009



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (113) 2009



2010

Січень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24 31

Лютий

1 8 15 22
2 9 16 23
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Березень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Квітень

Пн	5 12 19 26
Вт	6 13 20 27
Ср	7 14 21 28
Чт	1 8 15 22 29
Пт	2 9 16 23 30
Сб	3 10 17 24
Нд	4 11 18 25

Травень

3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

Червень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Липень

Пн	5 12 19 26
Вт	6 13 20 27
Ср	7 14 21 28
Чт	1 8 15 22 29
Пт	2 9 16 23 30
Сб	3 10 17 24 31
Нд	4 11 18 25

Серпень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Вересень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26

Жовтень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24 31

Листопад

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Грудень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**