

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (117) 2010



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

№ 1 (117) 2010

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 —
О. А. Шамшуріна

На фото:
Одеський художній музей

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

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

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 23.02.2010.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 200. Зам. 1364.

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

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ



Актуальна тема

МОЛОДЬ — ГРУПА ОСОБЛИВОГО РИЗИКУ ВІЛ-ІНФІКУВАННЯ А. С. Федчук, Т. Л. Гридїна, Л. І. Шитікова, О. О. Недужко, Л. М. Мудрик, С. В. Поздняков, Л. С. Котлік, В. І. Лісецька, Л. Р. Кучеренко, І. В. Демчишина, Л. М. Левицька	4
ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ ПЛОДА: СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ В. М. Запорожан, О. В. Бондар, О. М. Куліш	8
МЕТОДИ ЛІКАРСЬКОЇ ДІАГНОСТИКИ В КЛІНІЦІ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ В. М. Юрлов	13



Теорія та експеримент

ВПЛИВ ПОЛІОКСИПРОПІЛЕНПОЛІОЛУ М. М. 500 НА КЛІТИННИЙ І ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ У ПІДГОСТРОМУ ДОСЛІДІ І. Ю. Багмут	16
ВПЛИВ ЕСТРОГЕННОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ САМОК ЩУРІВ НА ГАСТРОТОКСИЧНУ ДІЮ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ, НІМЕСУЛІДУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ Н. І. Волощук	19
ПОРУШЕННЯ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ЩУРІВ, ІНДУКОВАНІ НАВАНТАЖЕННЯМ МЕТІОНІНОМ, І ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ВІТАМІНІВ В6, В9, В12 Н. В. Заїчко	24



Одеса
Одеський медуніверситет
2010



СПІВВІДНОШЕННЯ ВМІСТУ ТА РОЗМІРУ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У СЕЛЕЗІНЦІ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИКО-ПИЛОВОМУ БРОНХІТІ В. Д. Крушевський	28
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ КВЕРЦЕТИНУ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ НА ФОНІ ДИСБІОЗУ А. П. Левицький, В. Я. Скиба, С. О. Дем'яненко, О. А. Макаренко, Л. М. Розсаханова	31
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ О. В. Сивоконюк, А. И. Даниленко	34
ВПЛИВ КЕТОРОЛАКУ НА РІВЕНЬ МОНОАМІНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ БОЛЬОВОМУ СИНДРОМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ О. Є. Ядловський	37
	Клінічна практика
МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК І. З. Гладчук, В. О. Ситнікова, О. Я. Назаренко, Т. О. Ліщиновська	41
СТРЕС ЯК ТРИГЕР КОГНІТИВНИХ ЗРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І. П. Кудря	43
ВПЛИВ ПЕРЕДЧАСНОГО ВИДАЛЕННЯ ЗУБІВ НА РОЗВИТОК ЗУБОЩЕЛЕПНИХ АНОМАЛІЙ У ДІТЕЙ О. М. Ославський	47
ТЮТЮНОПАЛІННЯ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ І ЙОГО ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ БРОНХІТІВ О. М. Платонова, І. Л. Бабій	50
ОСОБЛИВОСТІ КАРІОТИПУ ПОДРУЖНИХ ПАР З РЕПРОДУКТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ О. Б. Полодієнко	53
РЕЗУЛЬТАТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ МУЛЬТИФАКТОРНОЇ ПРИРОДИ Й УСКЛАДНЕНЬ ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ І. В. Руденко	58
СТАН СИСТЕМНОГО ТА МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ І НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ІЗ ЗАТЯЖНИМ ПЕРЕБІГОМ Н. О. Скороходова	61
ПЕРЕБІГ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ ДОВЕДЕНИМ АНТЕНАТАЛЬНИМ ІНФІКУВАННЯМ ВІЛ О. О. Старець, Н. В. Котова	64
АЛГОРИТМ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ С. А. Тихонова, М. В. Тихонова	66





УВАГА!

Починаючи з нинішнього року, публікація матеріалів у журналах, які видаються Одеським державним медичним університетом («Одеський медичний журнал», «Досягнення біології та медицини», «Інтегративна антропологія»), — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський державний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський державний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До відома авторів! Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 «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 № 4 від 17.12.2009 р.





УДК 616.98:578.828 ВІЛ:616-036.22(477.7)

А. С. Федчук¹, Т. Л. Гридiна¹, Л. І. Шитiкова¹, О. О. Недужко¹,
Л. М. Мудрик¹, С. В. Поздняков¹, Л. С. Котлiк², В. І. Лісецька²,
Л. Р. Кучеренко¹, І. В. Демчишина³, Л. М. Левицька⁴

МОЛОДЬ — ГРУПА ОСОБЛИВОГО РИЗИКУ ВІЛ-ІНФІКУВАННЯ*

¹ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут
ім. І. І. Мечникова» МОЗ України, Одеса;

² Одеська обласна санітарно-епідеміологічна станція, Одеса;

³ Центральна санітарно-епідеміологічна станція МОЗ України, Київ;

⁴ Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова, Київ

Вступ

У Декларації щодо боротьби з ВІЛ/СНІДом, прийнятій Спеціальною сесією ООН у 2001 р., сформульоване положення про необхідність зупинити розповсюдження ВІЛ-інфекції до 2015 р. та започаткувати тенденцію до скорочення захворюваності [1]. За оцінками ВООЗ, у світі 10,3 млн осіб у віці 15–24 років живуть із ВІЛ, половина усіх нових випадків інфекції виникає в молодіжному середовищі, а це більше ніж 7000 випадків щодня. За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, загальна кількість ВІЛ-інфікованих у нашій країні становить понад 140 тис. осіб, які пройшли тестування на ВІЛ у державних медичних закладах. Оскільки не всі піддаються тестуванню, дійсна кількість людей, що живуть із ВІЛ, за оцінками спеціалістів, може коливатися у межах 250–680 тис. осіб. Щодня 45 українців інфікуються ВІЛ.

Приблизно 50 % усіх ВІЛ-інфікованих в Україні — особи у віці до 25 років [2]. Викликають стурбованість високі темпи поширення інфекції не тільки у групах ризику, а й серед так званих благополучних груп населення. Рівень обізнаності щодо шляхів передачі ВІЛ серед молоді досить низький. У багатьох випадках молодь не пов'язує можливість ВІЛ-інфікування з ризикованою поведінкою, а оскільки тестування на ВІЛ в Україні є добровільним, молоді люди часто не знають про свій ВІЛ-статус.

Канцлер ФРН Ангела Меркель головним заходом, що запобігає розповсюдженню епідемії ВІЛ/СНІДу, визначила профілактику, спрямовану на інформування молоді та формування у неї відповідального ставлення до ризикованої поведінки. Президент України Віктор Ющенко закликає співвітчизників до консолідації зусиль у протидії епідемії ВІЛ/СНІДу. В Україні набув чинності закон

«Про внесення змін до Сімейного та Цивільного кодексу України», відповідно до якого у разі приховування відомостей щодо стану здоров'я, які можуть призвести до заподіяння шкоди фізичному або психічному здоров'ю одного з подружжя, такий шлюб може бути визнаний недійсним. Закон, підписаний Президентом Віктором Ющенком, є формальним затвердженням змін у сімейному та цивільному кодексі України, що внесені 27 грудня 2006 р. Верховною Радою [3]. Останнім часом основним шляхом передачі ВІЛ-інфекції є статевий, його частка зростає і сягає в Україні більше 40 % [4]. Відомо, що серед осіб, які знають про свій позитивний ВІЛ-статус, ризикована сексуальна поведінка трапляється удвічі менше порівняно з ВІЛ-позитивними особами, які не знають про свій статус [5]. За оцінкою Американського центру з контролю над захворюваністю (CDC), більше ніж 50 % осіб інфікуються

* Результати, викладені в статті, отримані в межах виконання проекту ВТЕР 227/ Р 300, який фінансується Українським науково-технічним центром та Американським фондом ВТЕР.

Автори статті висловлюють щире подяку головному лікарю студентської поліклініки № 21, лікарю вищої категорії, заслуженому лікарю України, члену-кореспонденту Медичної інженерної академії України Вірі Іванівні Черниш, а також усім працівникам загсів Одеси, які сприяли проведенню цих досліджень і допомагали анкетувати осіб репродуктивного віку.



ВІЛ від ВІЛ-позитивних осіб, які не знають про свій позитивний статус [6]. Молоді люди мають право і повинні володіти інформацією щодо ВІЛ/СНІДу, способів передачі й захисту від нього.

Враховуючи різноманітність сексуальної поведінки та навичок, що впливають на ризик зараження, профілактичні заходи серед молоді репродуктивного віку повинні бути спрямовані саме на запобігання ризикованій поведінці. Багато молодих людей, які не відвідують навчальних закладів, не можуть отримати достовірну інформацію про ВІЛ-інфекцію, шляхи інфікування, набути знань і навичок щодо зниження ризику інфікування. Допомогти молоді переглянути своє ставлення до способу життя, відкласти початок статевого життя до моменту формування особистості, набути певних соціальних навичок є одним із важливих завдань профілактики ВІЛ/інфекції.

Враховуючи особливості розвитку епідемії в Україні, нами була проведена профілактична робота серед студентської молоді, а також осіб репродуктивного віку, які бажають взяти шлюб, починають будувати свою сім'ю та планувати народження дитини. Нами були проведені роз'яснювально-консультативна робота й інформаційно-профілактичні заходи: розповсюджені брошури, плакати та інші інформаційні матеріали, які містять основні відомості про ВІЛ-інфекцію, а також матеріал, який показує, що небезпека ВІЛ-інфікування має прямий зв'язок з ризикованою поведінкою. Плакати та інформаційні листівки містили додаткову інформацію про стан захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Одеському регіоні. Поінформованим особам репродуктивного віку пропонувалося пройти добровільне тестування для визначення свого ВІЛ-статусу та заповнити анкету.

Метою дослідження було виявлення рівня розповсюдження ВІЛ серед осіб репро-

дуктивного віку та визначення факторів ризикованої поведінки, яка може призвести до ВІЛ-інфікування в період епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні.

Матеріали та методи дослідження

На підставі аналізу існуючих анкетних матеріалів була розроблена анкета для молодих осіб репродуктивного віку, які бажають взяти шлюб. Питання анкети спрямовувалися на визначення обізнаності щодо епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні. Серед них такі, що характеризують наявність ризикованої поведінки респондентів: визначають кількість статевих партнерів, ставлення до споживання ін'єкційних наркотиків та ін. Анкети також містять питання, які характеризують рівень обізнаності опитуваних щодо шляхів інфікування ВІЛ і способів запобігання захворюванню. Аналіз розроблених анкет проводили за допомогою універсального статистичного пакета Epi-Info.

Добровільне скринінгове серологічне тестування проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) на тест-системах «ДСІФА АнтиВІЛ УНІФ» (НПО «Діагност тест-система», Нижній Новгород). У разі отримання позитивного результату сироватки крові повторно досліджували у двох лунках на тест-системах «ДСІФА АнтиВІЛ УНІФ» (НПО «Діагност тест-система», Нижній Новгород). На другому етапі сироватки крові піддавали верифікаційним дослідженням на французьких тест-системах фірми БІОРАД — «Genscreen — Version 2» та «Genscreen — Ag/Ab HIV 1/2». Крім того, проводили верифікаційні дослідження за допомогою імуноблоту.

Результати дослідження та їх обговорення

Співробітники Українського науково-дослідного протичумного інституту, Центральної санітарно-епідеміологічної станції

(Київ) разом із лікарями студентської поліклініки № 21 проводили анкетування серед студентів п'яти вищих технічних навчальних закладів міста Одеси. Також проводилося консультування й анкетування у загсах серед осіб репродуктивного віку, які бажають взяти шлюб, перебувають у цивільному шлюбі та планують народити дитину. Проведено анкетування 2524 молодих осіб репродуктивного віку, які проживають в Одесі, 26 районах Одеської області, Києві. Усі результати анкетування були введені до електронної бази даних з метою проведення статистичних досліджень розповсюдження інфікування ВІЛ серед вказаних контингентів, а також виявлення факторів ризикованої поведінки.

Проведена первинна обробка даних для отримання описової статистики для подальшого формулювання робочих гіпотез. Середній вік опитуваних становив $(23,7 \pm 8,4)$ року. Найбільша вікова група серед анкетованих — 14–24 роки — 67,3 % (рис. 1). Не відповідали на запитання про свій родинний стан серед молоді 5,3 %, були жонаті (заміжні) 16,1 %, не за-

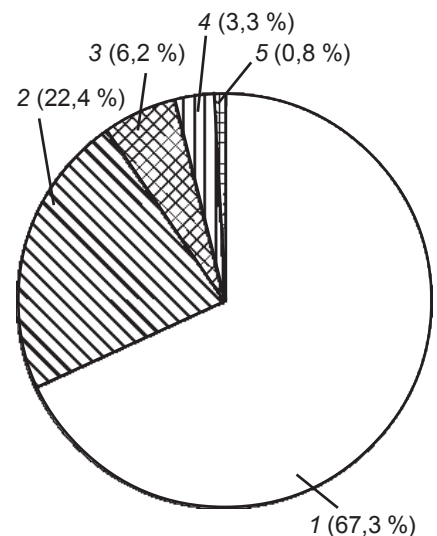


Рис. 1. Розподіл опитуваних за віковими групами: 1 — 14–24 роки; 2 — 25–34 роки; 3 — 35–44 роки; 4 — 46–54 роки; 5 — більше 55 років



міжні — 8,0 %, а 15,6 % — знаходились у цивільному шлюбі. Серед опитуваних 55,1 % вели вільний спосіб життя, тобто не мали постійного статевого партнера, 35,8 % мали постійного партнера, а 9,4 % — випадкового.

Із 2003 осіб, які відповіли на запитання про кількість статевих партнерів протягом останніх трьох місяців, 57,7 % мали одного статевого партнера, 11,0 % — двох, 0,4 % — трьох, а 7,52 % — чотирьох і більше статевих партнерів. Із 2072 осіб, які відповіли на запитання про кількість статевих партнерів протягом останнього року: 43,2 % мали одного статевого партнера, 19,4 % — двох, 5,1 % — трьох, 16,4 % — чотирьох і більше партнерів. Таким чином, у значної кількості молоді (43,2–57,7 %) не відбувається частоті зміни статевого партнера.

Слід відмітити, що 94,6 % опитуваної молоді вважає, що проблема ВІЛ-інфекції в Україні існує, і тільки 1,4 % — цього не вважає; 85,1 % осіб вважають, що проблема ВІЛ-інфекції існує і в Одесі, 3,4 % — цього не вважають, а 2,1 % — не знайомі з цією проблемою.

Серед усіх опитуваних 7,7 % осіб вважають, що ВІЛ передається при поцілунку та рукостисканні, 64,9 % не визнають такий шлях передачі ВІЛ-інфекції, а 1,0 % — не знає правильної відповіді на це запитання. На запитання про можливість передачі ВІЛ при статевому контакті без використання презерватива 2132 особи, яких опитували, а це 92,7 %, вважають, що ВІЛ може передаватися при статевому контакті без використання презерватива, 4,5 % цього не вважають, а 0,6 % не поінформовані щодо цього питання. 3-поміж опитуваних 95,6 % респондентів вважають, що ВІЛ може передаватися при переливанні донорської крові, 1,2 % осіб — так не вважають, а 0,6 % не знають відповіді. Також 92,8 % опитуваних вважають, що ВІЛ може

передатися від інфікованої матері (протягом вагітності, під час пологів, при годуванні груддю), 3,0 % — цього не вважають, 1,3 % не знають відповіді на це запитання. Щодо можливості передачі ВІЛ при використанні забруднених чужою кров'ю медичних інструментів, голоч, шприців при введенні наркотиків: 96,7 % вважають, що ВІЛ може передаватися у такий спосіб, 0,5 % цього не вважають, 0,5 % не знають відповіді. На запитання про можливість передачі ВІЛ при проколюванні вух, через пірсинг, нанесення татуювання (при недотриманні правил дезінфекції) 3,1 % опитуваних не відповіли, 90,9 % — вважають, що ВІЛ може передаватися таким чином, 4,5 % — цього не вважають, 1,5 % — не знають відповіді. Таким чином, більше 90 % опитуваних респондентів правильно визначають основні шляхи передачі ВІЛ-інфекції: статевий, від матері дитині, трансфузійний, а також через інфікований інструментарій. Однак певний відсоток (0,5–1,5 %) не знає відповіді на такі запитання взагалі.

Що стосується достатності рівня своєї обізнаності щодо ВІЛ-інфекції для профілактики можливого зараження, то 3,2 % респондентів не відповіли на це запитання, 53,6 % вважають свою обізнаність достатньою для профілактики можливого зараження, 18,7 % — недостатньою, 24,5 % — не знають відповіді на це запитання. Таким чином, тільки половина респондентів вважають рівень своєї обізнаності з питань ВІЛ-інфекції

достатнім для профілактики можливого зараження, хоча в таких анкетах трапляються неправильні відповіді щодо шляхів передачі ВІЛ-інфекції.

Рівень ризикованої поведінки визначали в питаннях щодо використання презервативів, ставлення до ін'єкційних наркотиків. Стосовно захищеності сексу спостерігається тенденція, яка проілюстрована статистикою відповідей на питання щодо використання презерватива під час статевого акту (таблиця).

Виявлено, що 52,0 % опитуваних використовують презерватив під час статевого акту, а 19,8 % — не використовують. Відсоток використання презерватива серед осіб, які збираються одружитися, вище порівняно з молоддю — 56 та 48 % відповідно, але значна частина молоді (47 %) не відповіла на це запитання. Отже, слід зазначити, що близько половини опитуваних, можливо, мають ризикований секс.

Були в анкеті й питання стосовно ставлення до наркотиків, зокрема ін'єкційних. Серед опитуваних 1,0 % не висловили свого ставлення до наркотиків, 88,6 % осіб негативно ставляться до наркотиків, 7,2 % — терпимо, 3,2 % — позитивно. Що стосується споживання ін'єкційних наркотиків, то 1,2 % респондентів з-поміж опитуваних не відповіли на запитання, 1,9 % споживали раніше чи споживають нині наркотики, 97,0 % — не споживали та не споживають.

Про власну поведінку щодо інфікування ВІЛ: 1,4 % респон-

Таблиця

Статистика відповідей на питання щодо використання презерватива під час статевого акту, %

Групи опитуваних	Особі репродуктивного віку	
	що збираються вступити до шлюбу	що навчаються
Не відповіли на запитання	12	47
Використовують презерватив	56	48
Не використовують презерватив	32	5



дентів не відповіли на запитання, 10,4 % вважають власну поведінку ризикованою, 69,8 % вважають свою поведінку не ризикованою, а 18,4 % осіб не відповіли на це запитання.

Як бачимо, рівень ризикованої поведінки серед досліджуваної молоді досить високий, хоча певна частина молодих осіб так не вважає.

Після анкетування молодим людям пропонували пройти добровільне тестування на наявність ВІЛ-інфекції методом імуноферментного аналізу (ІФА).

За період з грудня 2008 р. по жовтень 2009 р. в Одесі у скринінгових дослідженнях було протестовано 15 214 осіб репродуктивного віку (рис. 2). У 438 (2,88 %) із них антитіла до ВІЛ були виявлені та підтверджені при верифікації на двох тест-системах ("Genscreen — Version 2" і "Genscreen — Ag/Ab HIV 1/2") та в імуноблоті.

Високий рівень інфікування серед молоді можна пояснити тим, що ми провели активну роботу, спрямовану на залучення молодих людей репродуктивного віку до безкоштовного тестування на ВІЛ-інфекцію. Таким чином, молодь, яка раніш мала ризиковану поведінку, вирішила перевірити свій ВІЛ-статус. У результаті цих досліджень було виявлено понад 2,41 % ВІЛ-інфікованих серед молоді у цій групі досліджуваних.

При тестуванні 600 юнаків 18 років, що навчаються на військовій кафедрі (Одеса), не виявлено жодного випадку ВІЛ-інфікування.

У Києві було проаналізовано результати обстеження методом ІФА 636 осіб репродуктивного віку, які належать до категорії призовників до лав Збройних сил України. Серед обстежених позитивних результатів не отримано. Проведений аналіз лабораторних даних 3106 осіб, які проходили обстеження у Києві з метою одержання довідки про свій ВІЛ-статус, показав, що серед цієї ка-

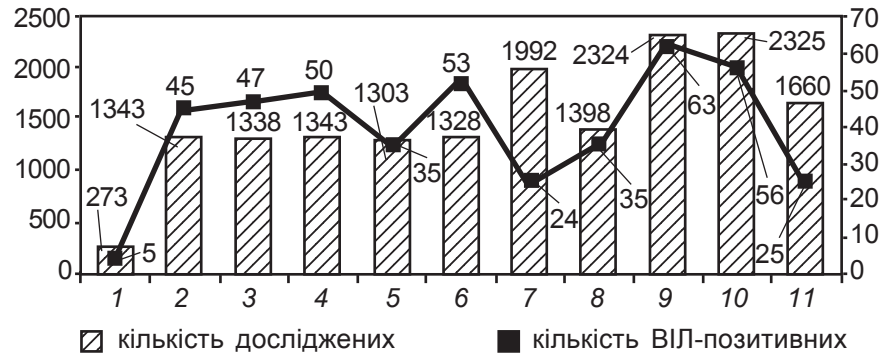


Рис. 2. Результати тестування молоді репродуктивного віку, проведеного в Одесі, на наявність антитіл до ВІЛ методом ІФА: 1 — грудень 2008; 2 — січень 2009; 3 — лютий 2009; 4 — березень 2009; 5 — квітень 2009; 6 — травень 2009; 7 — червень 2009; 8 — липень 2009; 9 — серпень 2009; 10 — вересень 2009; 11 — жовтень 2009

тегорії обстежених у 19 осіб виявили ВІЛ (0,61 %).

Висновки

Таким чином, проведені дослідження свідчать про достатньо високий рівень обізнаності молоді репродуктивного віку щодо шляхів передачі ВІЛ-інфекції. Половина з опитуваних респондентів вважає рівень своєї обізнаності з питань ВІЛ-інфекції достатнім для профілактики можливого зараження, хоча у таких анкетах трапляються неправильні відповіді щодо шляхів передачі ВІЛ-інфекції. Більше 60 % опитуваних вважає свою поведінку не ризикованою щодо інфікування ВІЛ, тимчасом як кількість опитуваних респондентів, які насправді не ризикують (застосовують презерватив), становить дещо нижчий показник (52 %).

За результатами проведених нами досліджень, як і на рівні національних показників, можна визначити, що епідемія ВІЛ увійшла в нову фазу розвитку зі зміною основного шляху інфікування з парентерального на статевий. Тому молодь, як найбільш статево активний прошарок населення, при високому рівні ризикованої сексуальної поведінки, має досить великі шанси інфікування ВІЛ.

При скринінговому тестуванні молоді репродуктивного віку, що бажає взяти шлюб, виявле-

ний високий рівень інфікування (2,88 %). Це можна пояснити тим, що молодь, яка раніш мала ризиковану поведінку, вирішила перевірити свій ВІЛ-статус. При проведенні тестування серед 1236 осіб репродуктивного віку, які належать до категорії призовників до лав Збройних сил України, а також 18-річних юнаків, що навчаються на військовій кафедрі, не виявлено жодного випадку ВІЛ-інфікування. Таким чином, показник рівня ВІЛ-інфікування серед молоді репродуктивного віку в середньому становить 1,5–1,7 %.

Беручи до уваги визначений за результатами анкетування молоді високий рівень ризикованої поведінки, погане розуміння ризику свого інфікування та значний відсоток уже інфікованих, потрібно вважати молодь однією з основних груп ризику інфікування ВІЛ. Профілактичні заходи мають бути спрямовані на цю популяційну групу не лише заради підвищення рівня інформованості, а й для формування мотиваційного компонента та зміни сексуальної поведінки на безпечну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Генеральная Ассамблея ООН по ВИЧ/СПИДу, Нью-Йорк, 2001. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.unaids.org/Unaidson+HIV_AIDS/Declaration+of+Commitment+on+HIV_AIDS.asp



2. *Епідемія ВІЧ/СПІДа в Україні: соціально-демографічний аспект. Програма розвитку.* — К. : Міністерство здравоохранення України, 2001.

3. Закон України № 524-V (Про внесення змін до Сімейного та Цивільного кодексів України) [Електронний ресурс]. — Режим доступу до ресурсу:

<http://www.president.gov.ua/documents/5572.html>

4. *ВІЛ-інфекція в Україні* // Інформаційний бюлетень. — К., 2008. — № 30. — 20 с.

5. *Low adherence to recommended infant feeding strategies among HIV-infected women: results from the pilot phase of a randomized trial to prevent*

mother-to-child transmission in Botswana / R. L. Shapiro, S. Lockman, I. Thior [et al.] // *AIDS Educ. Prev.* — 2006. — N 15 (221). — P. 30.

6. *Thumbi Ndung'u. Construction and Analysis of an Infectious Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype C Molecular Clone* / Thumbi Ndung'u, Boris Renjifo, Max Essex // *Journal of Virology.* — N 75 (11). — 2008. — P. 4964-4972.

УДК 618.33:007

В. М. Запорожан, О. В. Бондар, О. М. Куліш

ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ ПЛОДА: СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Одеський державний медичний університет

Збереження здоров'я наступного покоління — це головна мета системи охорони материнства та дитинства. Цей напрямок є пріоритетним у діяльності нашої держави, що спрямована на збереження генофонду нації. За останнє десятиріччя кількість населення України значно зменшилася. Статистичні дані констатують зниження чисельності населення України за цей період більше ніж на три мільйони осіб, або на 7,7 %, тобто Україна і досі переживає демографічну кризу. За інформацією Державного комітету статистики України, станом на листопад 2008 р. показник малюкової смертності становив 10,3 на 1000 народжених живими, що на 13,2 % більше, ніж у 2006 р. [1]. Тому збереження кожної бажаної вагітності та народження здорової дитини є одним із першочергових завдань охорони здоров'я.

Дослідження останніх років у галузі генетики та пренатальної діагностики демонструють, що частка генетичних факторів у структурі чинників перинатальної смертності зростає, у тому числі і в Україні [2]. У середньому, близько 5–10 % мертворождалих дітей мають хромосомну патологію як в Україні, так і в усьому світі [3; 4].

За даними ВООЗ, незважаючи на значні успіхи сучасної пренатальної діагностики, вроджені вади розвитку (ВВР) зумовлюють майже 20 % випадків дитячої захворюваності й інвалідності, а також 25 % випадків перинатальної смертності (Н. П. Бочков, 2002). Зокрема, в Україні ВВР плода знаходяться на другому місці у структурі перинатальної смертності. Актуальність проблеми обумовлена високою частотою цього показника у популяції та відсутністю виразної тенденції до зниження. За даними Державного комітету статистики, з 1995 по 2007 рр. захворюваність на вроджені аномалії розвитку в Україні збільшилася в 2,24 разу, відповідно у 1995 р. — 2,5 на 100 000 населення, а в 2007 р. — 5,6 на 100 000 населення; у 2006 р. показник мав максимальне значення (6,0 на 100 000 населення) [1].

Висока частота ВВР у популяції може пояснюватися тим фактом, що їх виникнення пов'язане з дією екзогенних факторів, що призводять до безпосереднього тератогенного ефекту, або хромосомними, моногенними і мультифакторіальними захворюваннями. О. С. Філіпов і А. А. Казанцева вважають, що найбільш вагомими факторами ризику ВВР плода

є наявність випадків вродженої патології в родині, антенатальна загибель плода в анамнезі, вік жінки більше 40 і менше 18 років, наявність ВВР у жінки, загроза переривання вагітності у II триместрі, тератогенний вплив у ранні терміни вагітності та ін. [5]. За прогнозами ВООЗ, через 20 років частка здорових новонароджених у популяції може знизитися до 15–20 %, тому запобігання народженню хворих дітей є соціальною проблемою.

Окремого вивчення потребує проблема вроджених дефектів нервової трубки плода (ВДНТ) як одна з найчастіших і найскладніших вад розвитку. Підвищений інтерес до її вивчення обумовлений високою поширеністю в популяції, зростаючою часткою у структурі перинатальної смертності й інвалідизації дітей з дитинства.

До цієї групи належать такі ВВР плода, як аненцефалія, краніорахішизис, іненцефалія, енцефалоцеле та *spina bifida*. За даними літератури, поширеність ВДНТ коливається від 0,2 до 2,0 на 1000 народжених живими [6]. Проведені дослідження показують, що найбільша частота ВДНТ спостерігається у Північному Китаї (19,9 на 1000 новонароджених) [7]. У країнах Європи ВВР плода найчастіше ре-



еєструються в Ірландії (9,7 на 1000 новонароджених), Росії (4,5 на 1000 новонароджених), Туреччині (4 на 1000 новонароджених). Рідше ВВР реєструються в Угорщині (2,5 на 1000 новонароджених), Мексиці та Південному Китаї (1,8–2 на 1000 новонароджених). Найнижча частота реєстрації ВДНТ плода у Фінляндії (0,2 на 1000 новонароджених), Японії (0,9 на 1000 новонароджених), північно-західних районах США (0,21–0,03 на 1000 новонароджених) [8].

Відмінності показників поширеності ВДНТ можна пояснити залежністю від повноти обліку, вікового складу й обсягу досліджуваної групи, географічних, екологічних, демографічних та інших особливостей регіону, що вивчається, тривалості спостереження тощо. Втім, достовірно встановлено, що серед мешканців міста частота розвитку дефектів нервової трубки приблизно на 30 % вища порівняно з мешканцями сільської місцевості [8]. Крім того, необхідно враховувати той факт, що частина плодів з аномаліями нервової трубки є нездатними продовжувати свій розвиток в утробі матері, тому піддаються мимовільному викидню. За даними літератури, приблизно 3 % викиднів пов'язані з ВДНТ [9].

Виявлена закономірність щодо ризику повторного розвитку ВДНТ плода за наявності вади у попередньої дитини та хвороби її близьких родичів. Так, якщо один із батьків хворий на ВДНТ або батьки здорові, але мають в анамнезі народження однієї дитини з аномалією розвитку, частота народження хворої дитини становить 5 %. За наявності в анамнезі двох дітей з ВДНТ ризик народження хворої дитини підвищується до 10 %, трьох — до 21 %. Наявність вади розвитку в одного з батьків може призвести до народження наступної дитини з ВДНТ у 13 % випадків. Менша кореляція відмічена між наявністю вад розвитку у родичів

другого ступеня спорідненості та народженням хворої дитини (1 %).

Медико-соціальна значущість аномалій розвитку нервової трубки визначається не лише підвищенням їх ролі у захворюваності та смертності дітей, а й тим, що хворі з даною патологією здебільшого мають інвалідність з дитинства і в багатьох випадках це накладає на дитину тяжкий відбиток анатомічної або функціональної неповноцінності. Вищенаведене обумовлює необхідність продовження досліджень, присвячених підвищенню ефективності методів профілактики народження дітей, що мають вроджені вади розвитку.

Відомо, що ВДНТ виникають у результаті впливу багатьох факторів, тобто є мультифакторіальними. Одним із перших факторів ризику виникнення *spina bifida* у плода був визнаний аліментарний фактор. Дослідження Hibbard і Smithells встановили факт дефіциту вітамінів у вагітних, які народили дітей з ВДНТ, виходячи з чого, у подальшому застосували полівітаміни та виявили високу ефективність їх вживання напередодні та під час вагітності для профілактики розвитку рецидивів ВДНТ у жінок з обтяженим анамнезом [10].

R. P. Steegers-Theunissen і співавтори вперше виявили зв'язок між порушенням фолатзалежних процесів обміну гомоцистеїну та розвитком ВДНТ, що далі було підтверджено багатьма дослідженнями в різних країнах [11–14]. У подальшому дефіцит фолієвої кислоти був визнаний провідним екзогенним фактором впливу на формування ВДНТ [6; 8; 11; 15]. Також подальші дослідження довели значущість вітаміну В12 у патогенезі ВДНТ, адже він бере участь у реметилюванні гомоцистеїну як кофактор ферменту гомоцистеїнметилтрансферази [16].

Отримані дані стали підставою для впровадження профі-

лактичної корекції дієти зі збагаченням її фолієвою кислотою та В12, що дозволило значно знизити частоту розвитку вад нервової трубки плода, наприклад, у Дубліні — з 4,7 до 1,3 на 1000 новонароджених (M. A. Honein і співавт., 2001). Профілактика ВДНТ набула масштабів Національних програм здоров'я у різних розвинутих країнах. Зокрема, система охорони здоров'я країн Європейського союзу, таких як Франція, Великобританія, Ірландія, Норвегія, Фінляндія, Іспанія, Італія, ввели правила обов'язкового прийому фолієвої кислоти на державному рівні [17]. Згідно з рекомендаціями міжнародних організацій, включаючи ВООЗ, Food and Drug Administration (США), March of Dimes CDC (Аланта), Spina Bifida Assotiation Public Health Service та ін., жінки з необтяженим за ВДНТ анамнезом повинні отримувати 400 мкг фолієвої кислоти на добу у поєднанні з вітаміном В12 у дозі 2 мкг/д як мінімум за місяць до зачаття і протягом першого триместру вагітності [17]. В Україні кожній жінці рекомендується щоденний прийом 400 мкг фолієвої кислоти до настання вагітності та з ранніх термінів вагітності до 16 тиж.

Попередні дані про результати призначення фолієвої кислоти жінкам до та під час вагітності свідчать про її значний протективний ефект у профілактиці розвитку ВДНТ плода. Однак за даними багатоцентрових досліджень, у тому числі проведених у 33 клінічних центрах Великобританії, виявилось, що за допомогою призначення фолієвої кислоти і вітаміну В12 можна запобігти не більше 75 % випадків вроджених дефектів нервової трубки плода [18]. Залишаються невирішеними також питання індивідуальних доз фолієвої кислоти для оптимальної корекції, а також механізм розвитку вроджених аномалій нервової системи при достатній концентрації фолатів



і вітаміну В12 в організмі матері, що трапляються у 25 % випадків.

Генетичне підґрунтя даної проблеми стало зрозумілим завдяки розвитку медичної генетики. У 1995 р. N. M. van der Put і співавтори опублікували результати, що свідчили про підвищену частоту поліморфізму С677Т гена ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у членів родин, в яких були діти з ВДНТ. Виявилось, що MTHFR перетворює фолієву кислоту в метаболічно активні форми [6], а мутації генів фолатного циклу порушують цей перехід і сприяють нагромадженню неактивних форм фолієвої кислоти, тобто існує генетична схильність до розвитку ВДНТ плода. Мутацію гена виявили у 16 % матерів, 10 % батьків і 13 % новонароджених зі *spina bifida* порівняно з 5 % у контрольній групі. Подібні результати були отримані в різних країнах, виявлені інші гени, задіяні в регуляції фолатного циклу [19–23].

Проведені дослідження доводять, що можливості запобігання формуванню ВДНТ не обмежуються лише призначенням фолієвої кислоти та вітаміну В12 жінкам, що планують вагітність, і протягом вагітності. Подальше вивчення цієї проблеми дозволить виявити генетичне підґрунтя так званої фолатної резистентності, отже, значно підвищити ефективність профілактики розвитку ВДНТ плода.

Крім того, значний інтерес у дослідників викликають експериментальні дані Nikolas D. E. Greene і Andrew J. Copp щодо ролі інозиту, вітаміну В8 у виникненні ВДНТ плода за умов фолатної резистентності [24]. P. Cavalli і A. J. Copp у 2002 р. оприлюднили результати досліджень, що доводять позитивний ефект комбінованого прийому фолієвої кислоти й інозиту у подружжя з народженням двох дітей із ВДНТ в анамнезі. Цей напрямок відкриває нові перспективи у профілакти-

ці ВДНТ, але недостатня кількість досліджень не дозволяє зробити остаточні висновки щодо усіх ланок етіопатогенезу ВДНТ і сформулювати генетичне обґрунтування нового підходу до профілактики цієї частоті патології, яка викликає інвалідизацію дітей.

Нами були проведені власні дослідження рівнів фолієвої кислоти та гомоцистеїну у жінок, що мали асоційовану з ВДНТ плода вагітність, які не проводилися раніше систематизовано.

Метою дослідження було виявити рівень фолієвої кислоти та гомоцистеїну у жінок з обтяженим за ВДНТ плода акушерським анамнезом, що мешкають в Одесі й Одеській області.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 28 жінок, що мали вагітності, асоційовані з ВДНТ плода, в анамнезі протягом 10 років. Групу порівняння утворили 20 жінок. Визначення рівня фолієвої кислоти проводилося за допомогою імуноферментного аналізу. Кількісний аналіз гомоцистеїну визначали імунохемилюмінесцентним методом. Матеріал для дослідження — 1 мл сироватки крові — брали вранці, натще і поміщали у вакуумну систему з активатором згортання. Напередодні дослідження виключали з раціону харчування жирну їжу. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Excel, з розрахунком середньої (M), похибки (m), коефіцієнтів Стьюдента і Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи дані анамнезу обстеженої групи жінок, встановили, що у 42,9 % (n=12) випадків у зв'язку з констатацією ВДНТ плода жінкам було проведено штучне переривання вагітності; 57,4 % (n=16) жінок народили дітей з ВДНТ плода,

з них 50 % (n=14) — народжені живими, 7,4 % (n=2) — мертвонародження. Середній вік жінок на момент аномального запліднення становив (22,8±0,5) року. Аненцефалія плода діагностована у 32,1 % (n=9) жінок, менингомієлоцеле — у 3,6 % (n=1); найчастіше ВДНТ плода були представлені *spina bifida* — у 64,3 % (n=18) випадків, у тому числі в поєднанні з гідроцефалією — 42,9 % (n=12). У переважній більшості наявна ізольована форма ВВР (92,9 %; n=26). В одному випадку множинних ВВР при гістологічному дослідженні абортуса виявлено поєднання ВДНТ плода з двосторонньою клишоногістю, в іншому, окрім клишоногості, у мертвонародженої дитини констатовані також полідактилія кистей та стоп і гіпоплазія статевого члена. Жодна обстежена жінка не мала обтяженого за ВДНТ анамнезу на момент встановлення діагнозу ВДНТ плода, однак у 1 жінки був мимовільний аборт у 7–8 тиж. без гістологічного дослідження абортуса. Гостру респіраторну вірусну інфекцію з підвищенням температури на ранніх термінах вагітності відмітили 15,4 % (n=4) жінок, відвідування бані — 3,6 % (n=1). З даних анамнезу відомо, що фолієву кислоту у вигляді монопрепарату прекоцепційно (400 мкг/д) приймали 7,1 % (n=2) жінок та у складі полівітамінів — 28,6 % (n=8). Ще 50 % (n=14) жінок приймали фолієву кислоту, починаючи з 4–8 тиж. вагітності.

Середній рівень фолієвої кислоти сироватки крові жінок основної групи становив (6,86±0,80) нг/мл (рис. 1, 2), коливаючись у діапазоні від 1,9 до 17,4 нг/мл (норма >5,21 нг/мл, під час вагітності >3,1 нг/мл); у жінок групи порівняння — (9,12±0,90) нг/мл. Дефіцит фолієвої кислоти був виявлений у 42,9 % (n=12) випадків у основній групі та у 5 % (n=1) — у групі порівняння. Середній рівень гомоцистеїну в обстежених жінок основної групи стано-



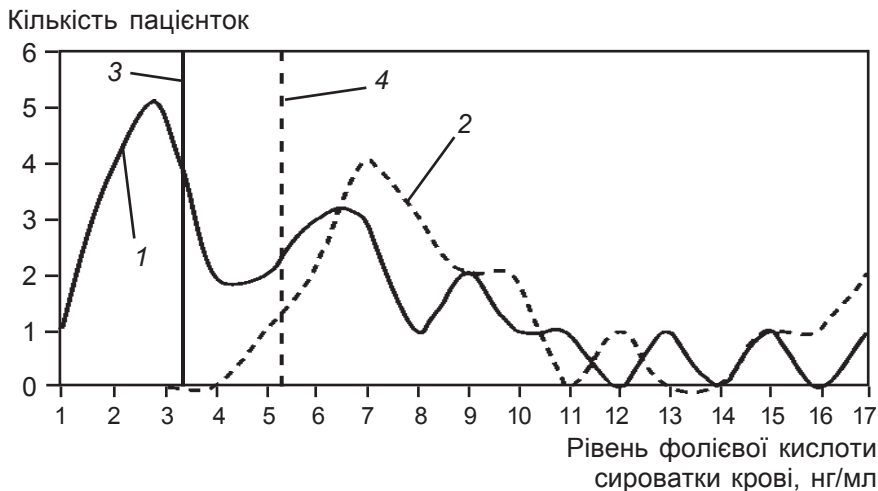


Рис. 1. Розподіл пацієнток за рівнем фолієвої кислоти сироватки крові: 1 — основна група; 2 — група порівняння; 3 — норма фолієвої кислоти сироватки крові (>3,1 нг/мл) для вагітних жінок; 4 — норма фолієвої кислоти сироватки крові (>5,21 нг/мл) для невагітних жінок

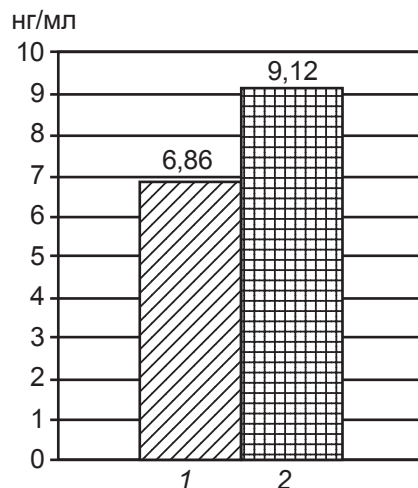


Рис. 2. Середній рівень фолієвої кислоти сироватки крові обстежених жінок: 1 — основна група; 2 — група порівняння

вив ($13,0 \pm 1,1$) мкмоль/л, підвищення показника визначено у 28,6 % ($n=8$) жінок (діапазон 6,0–27,3 мкмоль/л; норма — 4,0–15,4 мкмоль/л для невагітних жінок) (рис. 3, 4). У групі порівняння підвищення рівня гомоцистеїну відзначалося у 10 % ($n=2$) жінок, середній рівень — ($8,2 \pm 1,9$) мкмоль/л. У більшості випадків ($n=6$) констатоване поєднання дефіциту фолієвої кислоти у сироватці крові та гіпергомоцистеїнемії у жінок з асоційованими з ВДНТ плода вагітностями в анамнезі, що

віддзеркалює можливу спільність патогенетичних механізмів змін їх рівня в організмі.

Висновки

Отримані дані демонструють, що в групі обстежених жінок зареєстровано зниження середнього рівня фолієвої кислоти та гіпергомоцистеїнемію, які могли сприяти виникненню ВДНТ плода (відносний ризик 0,41, 95 % довірчий інтервал 0,18–0,93). З огляду на дані вітчизняних і міжнародних досліджень, отримані результати під-

тверджують необхідність превентивного прийому фолієвої кислоти протягом периконцепційного періоду, але слід зазначити, що у більшості випадків необхідне призначення індивідуальної дози фолієвої кислоти відповідно до її похідного дефіциту й ефективності засвоєння. Результати дослідження вказують також на існування інших патогенетичних механізмів розвитку дефектів нервової трубки плода, адже у 57,1 % випадків формування ВДНТ плода відбулося на фоні нормально-

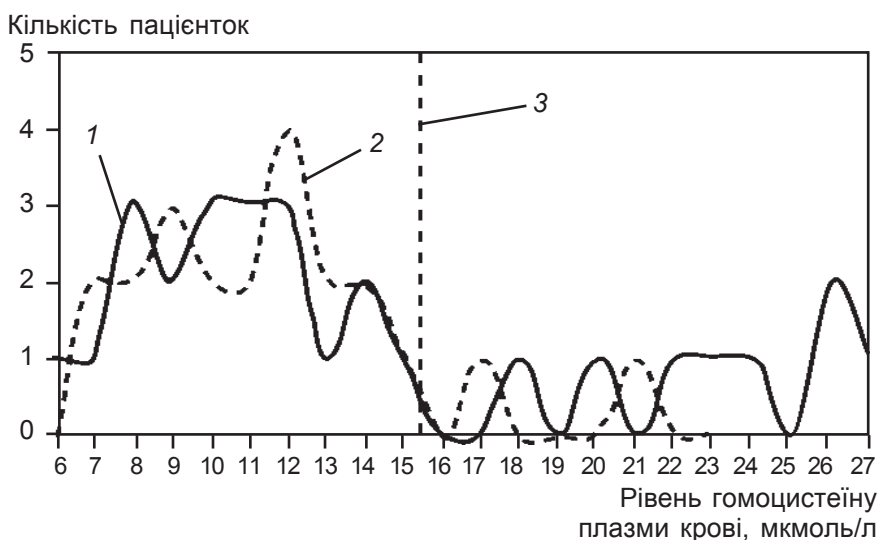


Рис. 3. Розподіл пацієнток за рівнем гомоцистеїну плазми крові: 1 — основна група; 2 — група порівняння; 3 — норма гомоцистеїну плазми крові (4,0–15,4 мкмоль/л) для невагітних жінок

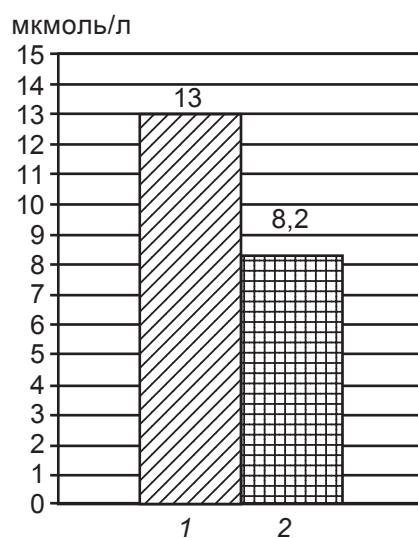


Рис. 4. Середній рівень гомоцистеїну плазми крові обстежених жінок: 1 — основна група; 2 — група порівняння



го рівня фолатів сироватки крові, а у 71,4 % випадків — за відсутності гіпергомоцистеїнемії у жінок (за умови виключення з дослідження жінок, які мали в анамнезі інші потужні фактори розвитку ВДНТ: цукровий діабет матері, прийом під час вагітності медикаментів антиконвульсивної дії тощо.

Численні дослідження у всьому світі доводять недостатню результативність існуючих програм щодо запобігання ВДНТ, що включають рутинне призначення фолієвої кислоти, адже при цьому не враховуються випадки так званої фолатної резистентності. Тому, беручи до уваги дані світових джерел наукової літератури, а також результати власних досліджень, вважаємо за доцільне продовжити пошуки генетичного підґрунтя формування ВДНТ плода. Лише знання усіх етіопатогенетичних механізмів ВДНТ дозволить відмовитися від масових методик профілактики ВДНТ і відпрацювати індивідуальний підхід до кожної пацієнтки.

ЛІТЕРАТУРА

1. [Електронний ресурс]. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
2. Сорочман Т. В. Генетичний моніторинг. Частина II. Проблеми моніторингу уроджених вад розвитку / Т. В. Сорочман, С. В. Сокольник, М. Г. Гінгуляк // Здоров'я ребенка. — 2007. — № 4 (7). — С. 42-48.
3. Pathophysiology of increased nuchal translucency in chromosomally abnormal fetuses / C. S. Vankaisenberg, K. H. Nicolaidis, W. Jonat, B. Brand-Saberi // Der. Gynokologs. — 2005. — Vol. 32. — P. 193-199.
4. Гойда Н. Г. Аналіз стану здоров'я жінок та дітей в Україні / Н. Г. Гойда // Мистецтво лікування. — 2005. — № 10 (26). — С. 21-24.
5. Филиппов О. С. Оценка значимости различных факторов риска рождения ребенка с врожденным пороком развития / О. С. Филиппов, А. А. Казанцева // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 1. — С. 13-17.
6. Применение фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки у плода / В. Г. Вахарловский, Д. В. Воронин, К. А. Соколов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. LVII, № 2. — С. 4-9.

7. Serum zinc levels in newborns with neural tube defects / M. J. Golalipour, A. R. Mansourian, A. Keshtkar [et al.] // Indian Pediatr. — 2006. — Vol. 43, N 9. — P. 809-812.

8. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? / L. D. Botto, A. Lisi, E. Robert-Gnansia [et al.] // BMJ. — 2005. — Vol. 330, N 7491. — P. 571.

9. Барашнев Ю. И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 51-54.

10. Hibbard E. D. Folic Acid Metabolism and Human Embryopathy. Preliminary Communications / E. D. Hibbard, R. W. Smithells // The Lancet. — 1965, June 12. — N 6. — P. 180-185.

11. Доброхотова Ю. Э. Значение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобава, Л. Х. Хейдар // Проблемы репродукции. — 2006. — № 1. — С. 98-101.

12. Improvements in the status of folate and cobalamin in pregnant Newfoundland women are consistent with observed reductions in the incidence of neural tube defects / J. D. House, S. B. March, M. S. Ratnam [et al.] // Can. J. Public. Health. — 2006. — Vol. 97. — P. 132-135.

13. A comprehensive evaluation of food with folic acid for the primary prevention of neural tube defects / S. Liu, R. West, E. Randell [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. — 2004. — Vol. 4. — P. 20-20.

14. Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada / Philippe De Wals [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357, N 2. — P. 135-142.

15. Бицадзе В. О. Принципы профилактики развития дефектов нервной трубки плода / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария // Фарматека. — 2007. — № 1 (136). — С. 14-18.

16. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population / J. G. Ray, P. R. Wyatt, M. D. Thompson [et al.] // Epidemiology. — 2007, May. — Vol. 18 (3). — P. 362-366.

17. Агости С. Профилактика спина бифида в странах Европейского союза / С. Агости (Италия) // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2007, январь. — № 1. — С. 40-43.

18. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 131-137.

19. Non-Latin European descent could be a requirement for association of NTDs and MTHFR variant 677C > T: a meta-analysis / M. R. Amorim, M. A. Lima, E. E. Castilla, I. M. Orioli // Am. J. Med. Genet. A. — 2007, Aug 1. — Vol. 143A (15). — P. 1726-1732.

20. A1298C polymorphism of the MTHFR gene and neural tube defects in the state of Yucatan, Mexico. Birth Defects Res / L. Gonzalez-Herrera, I. Castillo-Zapata, G. Garcia-Escalante, D. Pinto-Escalante // A Clin Mol Teratol. — 2007, Aug. — Vol. 79 (8). — P. 622-626.

21. Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions / A. L. Boyles, A. V. Billups, K. L. Deak [et al.] // Environ Health Perspect. — 2006. — Vol. 114, N 10. — P. 1547-1552.

22. Birth Defects Research Group. Screening for new MTHFR polymorphisms and NTD risk / V. B. O'Leary, J. L. Mills, A. Parle-McDermott [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2005, Oct 1. — Vol. 138A (2). — P. 99-106.

23. Low erythrocyte folate status and polymorphic variation in folate-related genes are associated with risk of neural tube defect pregnancy / C. L. Relton, C. S. Wilding, A. J. Laffling [et al.] // Mol. Genet. Metab. — 2004, Apr. — Vol. 81 (4). — P. 273-281.

24. Cavalli P. Inositol and folate resistant neural tube defects / P. Cavalli, A. J. Copp // Journal of Medical Genetics. — 2002. — Vol. 39. — P. e5-e5.



В. М. Юрлов

МЕТОДИ ЛІКАРСЬКОЇ ДІАГНОСТИКИ В КЛІНІЦІ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ

Одеський державний медичний університет

Вітчизняна медична школа більше 180 років у діагностиці та лікуванні стоїть на позиціях клініцизму, що базується на ретельному клінічному обстеженні хворого, яке доповнюється необхідними лабораторними й інструментальними методами. Цей емпіричний підхід, який ґрунтується насамперед на глибокому знанні багатьох захворювань і величезної кількості ліків, дозволяв лікарю-професіоналу успішно проводити діагностику та лікування різних захворювань.

Але часи міняються, сучасна медична наука значно просулася від суто клінічних методів обстеження й переходить на рівень доказової медицини, що послужило основою для розробки стандартів діагностики та лікування. Як будь-яке явище, стандартизація діагностичних і лікувальних заходів має, на наш погляд, позитивні та негативні сторони. До перших можна зарахувати те, що вона дозволяє внаслідок уніфікації лікувально-діагностичного процесу підняти рівень посереднього лікаря до середнього. Негативним моментом нерідко є відмова від клінічного мислення — нема про що думати, якщо є стандарт. Виникає, як мінімум, два питання. Перше — чи потрібні взагалі методи клінічної діагностики, адже діагноз пневмонії ми маємо право ставити тільки за наявності рентгенологічних ознак легеневої інфільтрації. Друге — чи потрібно практичному лікарю знати основні закономірності лікарської діагностики й уміти ними користуватися.

Сучасні досягнення теоретичної та клінічної медицини ду-

же вагомі. Вони дозволяють розпізнавати патологію на органному, тканинному, клітинному та навіть молекулярному рівнях. Разом із тим розуміння всіх патологічних процесів, облік і оцінка патологічних і сано-генетичних механізмів їхнього розвитку, узагальнення їх у вигляді нозологічної форми у конкретного хворого, представленої у вигляді клінічного діагнозу, залишаються, як і раніше, важким завданням не тільки для студентів, але, у багатьох випадках, і для лікарів.

Термін «діагноз» у перекладі з грецької означає дослідження, розпізнавання, розрізнення. За визначенням В. Х. Василенка, «лікарський діагноз — короткий медичний висновок про сутність захворювання й стан хворого». До цього досить ёмного визначення, на наш погляд, варто додати «...виражене в термінах, передбачених існуючими класифікаціями або номенклатурою хвороб». Адже те саме захворювання, наприклад гіпертонічну хворобу, в деяких європейських країнах називають «есенціальною гіпертонією».

Діагностика — розділ медичної теорії та практики, в якому розглядаються всі методи, засоби та способи обстеження хворого, необхідні для встановлення діагнозу хвороби. Діагностика як наукова дисципліна складається з трьох основних розділів:

- 1) семіології, що вивчає діагностичне значення симптомів, синдромів, їхній патогенез;
- 2) діагностичної техніки;
- 3) загальної методики діагнозу, що розглядає послідовність розумових, логічних дій лікаря.

На жаль, багато лікарів, справедливо надаючи великого значення першим двом розділам, зовсім не уявляють загальної методики діагнозу. При цьому вони думають, що діагноз ставиться на підставі знання симптомів захворювань і результатів лабораторного й інструментального дослідження, забуваючи, що це лише методи обстеження хворого, які потребують логічного осмислення, що базується на певних методологічних принципах теорії пізнання.

Логічна сторона діагностики — важливіший її розділ, тимчасом як технічна й семіотична сторони мають підлегле значення, що стосується вихідних посилок — результатів обстеження хворого, але не ходу лікарського мислення. З розвитком медичного знання, техніки та появи нових медичних спеціальностей своєрідність логічної системи лікарського мислення у процесі встановлення діагнозу хвороби істотно не міняється, але усе більш чітко виявляє свою специфіку.

Звідси випливають деякі необхідні умови для успішної діагностики. Крім доброї загальноосвітньої та загальномедичної підготовки лікаря, знання симптомів, синдромів захворювань і їх патогенезу, правильного володіння технікою безпосереднього клінічного обстеження хворого, уміння оцінити результати лабораторних і інструментальних методів, найважливіше значення має логічна діяльність лікаря щодо аналізу та синтезу отриманих результатів, що і виливається в клінічний діагноз. Інакше кажучи, лікарська діагностика — складний пізнавальний творчий процес, в основі



якого лежать не тільки глибокі знання з предмета, але й розвинуте клінічне мислення лікаря.

Лікар, особливо молодий, у процесі діагностики захворювань нерідко стикається з великими труднощами, що призводять до діагностичних помилок. У цьому значну роль відіграють як суб'єктивні, так і об'єктивні фактори. До перших належать: недостатні знання, неповне обстеження хворого, незнання законів діалектичної та формальної логіки, невміння застосовувати їх на практиці, а також деякі особистісні, характерологічні риси лікаря (неуважність, квапливість тощо).

До об'єктивних обставин належать деякі медичні, соціальні, культурні й економічні фактори, які наклали незгладимий відбиток на сучасну хвору людину: наявність у неї кількох захворювань, при цьому приблизно у 80 % пацієнтів виявляються вогнища хронічної інфекції. До цих факторів можна зарахувати й більшу частоту у хворих ожиріння, алергії та неврозів, які можуть супроводжувати або навіть уписуватися в клінічну картину майже будь-якого довготривалого перебігаючого захворювання внутрішніх органів.

Діагностику захворювань істотно утруднює патоморфоз більшості хвороб, їх атиповий або латентний перебіг. Варто враховувати ще одну важливу особливість лікарської діагностики — майже повна відсутність специфічних, так званих патогномонічних симптомів, властивих тільки одному захворюванню, хоча ці симптоми дуже цінні для діагнозу (клітини Березовського — Штернберга при лімфогранулематозі, палички Коха в мокротинні при туберкульозі легенів та ін.). Більше того, той самий симптом залежно від клінічного фону, на якому він виявляється, може мати принципово різну діагностичну оцінку. Наприклад, додатковий третій серцевий тон залежно від цього фону може трактуватися як

прояв активної діастолі здорового серця і як «лемент хворого серця про допомогу».

Природно, тут лікарю допомагають численні сучасні лабораторні й інструментальні методи дослідження. Діагностичне значення їх зростає в тому разі, коли вони оцінюються через клінічну картину захворювання, тобто вони повинні нести клініко-лабораторний і клініко-інструментальний характер. Очевидно, результати цих методів обстеження пацієнта можуть пояснити причину хвороби тільки досвідченому лікарю, що має певну методичну підготовку в проведенні діагностичного пошуку.

Існує досить багато методів установлення діагнозу, основні з яких такі:

1) метод прямого обґрунтування діагнозу за аналогією, подібності з раніше спостережуваним випадком;

2) індуктивний метод діагностики;

3) діагностика шляхом активного спостереження за хворим;

4) установлення діагнозу за допомогою терапії *ex juvantibus*;

5) діагноз за обліком шкідливого ефекту від лікування — *diagnosis ex nonentibus*;

6) діагностика захворювання за допомогою постановки провокаційних проб (шкірних, кон'юнктивальних, інгаляційних та ін.);

7) установлення діагнозу під час операції — *diagnosis sub operatione*;

8) метод диференціальної діагностики (ДД) захворювань.

Кожний з них має свої достоїнства та недоліки, тією чи іншою мірою застосовується в лікарській практиці. У рамках статті немає можливості дати докладну характеристику кожному методу, це було зроблено в одній з попередніх наших робіт [1].

Найбільше значення має метод ДД, оскільки він дає можливість послідовного та цілеспрямованого аналізу багатьох

патологічних процесів за провідним синдромом з урахуванням даних, отриманих при використанні інших методів діагностики. Це тривалий, динамічний процес, що починається вже при першій зустрічі з хворим і триває протягом усього періоду обстеження, лікування та спостереження за ним.

Провідний — це найголовніший, етіологічний і (або) патогенетичний обґрунтований синдром, іноді найяскравіша ознака, що визначає всю клінічну картину захворювання (біль у ділянці серця, жовтяниця, артеріальна гіпертензія), або синдром, що вимагає проведення невідкладної терапії або призводить хворого до летального результату. Правильно обраний провідний синдром іноді вже на першому етапі клінічного обстеження пацієнта дозволяє зробити обґрунтований діагностичний висновок, після чого виявлену патологію у хворого можна зарахувати до певної групи захворювань. Наприклад, у пацієнта виявлена патологічна кровоточивість гематомного типу, що вже сама по собі звужує диференціальний діагноз до пошуку нозологічної одиниці всередині групи геморагічних діатезів, в основі якої лежить тільки порушення утворення тромбoplastину.

Недоцільно брати як провідний загальний симптом захворювання, наприклад, підвищення температури, загальну слабкість, тому що вони зустрічаються при багатьох захворюваннях організму. Природно, проведення ДД у цих випадках буде щонайменше утруднено. Лікареві необхідно перейти від провідного симптому до синдрому, а від нього — до нозологічної одиниці, хвороби. Наприклад, підвищення температури — це симптом, властивий багатьом захворюванням, а лихоманка неясного генезу — це вже синдром, що характеризується тривалістю понад 3 тиж., підйомом температури до 38,3 °C і вище, неясністю етіології та від-



сутністю ефекту від лікування. Цей синдром є проміжним у процесі ДД у хворих із тривалою гіпертермією. Він обмежує обсяг діагностичного пошуку однією або кількома групами захворювань. Провести ДД у середині однієї групи захворювань набагато простіше та швидше, ніж серед усієї їх великої номенклатури.

Провідним може бути суто клінічний синдром, клініко-лабораторний (нефротичний синдром), лабораторний (поява бластних клітин у периферичній крові), клініко-рентгенологічний (кардіомегалія) і, нарешті, суто інструментальний (рубцеві поля на ЕКГ, полікістоз нирок при ультразвуковому або томографічному дослідженні).

У перебігу захворювання провідні синдроми можуть мінятися, наприклад, кардіоміопатія ускладнюється серцевою недостатністю, що раніше або пізніше може стати провідною в картині захворювання або визначати її поряд з кардіомегалією.

Можуть спостерігатися й два різні провідні синдроми, не пов'язані між собою ні етіологічно, ні патогенетично, які відображають два конкуруючі захворювання в організмі. Наприклад, хворий надходить у кардіологічне відділення зі скаргами на інтенсивний біль у ділянці серця (підозра на інфаркт міокарда), а також біль і деформацію колінних і плеснефалангових суглобів (суглобовий синдром як прояв деформуючого остеоартрозу). У цьому разі варто проводити ДД за кожним із виділених синдромів окремо для встановлення двох самостійних нозологічних форм, уточнення їхнього місця в клінічному діагнозі, призначення лікування та визначення прогнозу.

Наступним етапом ДД за провідним синдромом є складання диференційно-діагностичної програми або переліку всіх захворювань, що супроводжуються цим синдромом. Для цього треба знати відповідні класифікації та номенклатуру таких

хвороб. Наприклад, хворому із провідним синдромом — артеріальна гіпертензія — лікар повинен включити у цю програму, крім гіпертонічної хвороби, всі захворювання або їх групи, що супроводжуються цим провідним синдромом. Потрібно враховувати, що у цю програму варто обов'язково включити те захворювання, що лікар визначив у хворого як попереднє. Це необхідно, по-перше, для того, щоб підтвердити або спростувати висловлену лікарську гіпотезу або попередній діагноз, а по-друге, щоб ДД хворого не перетворився в диференціальний діагноз захворювань.

Далі лікар повинен послідовно порівняти клінічні, лабораторні й інструментальні дані хворого з аналогічними показниками всіх захворювань, включених у диференційно-діагностичну програму. При цьому відмітні ознаки відіграють вирішальну роль, оскільки «тотожність — відносна, а розходження — абсолютне».

Результатом цієї роботи є встановлення формального або абстрактного діагнозу хвороби "diagnosis morbi", що визначає належність наявного у пацієнта захворювання до тієї або іншої нозологічної форми. Але для призначення адекватного повноцінного лікування цього недостатньо, лікар повинен встановити діагноз хвороби в даного хворого, тобто повний, індивідуальний діагноз, "diagnosis aegroti".

Цей етап, по суті, є обґрунтуванням клінічного діагнозу хворого, причому тут провідним є не принцип розходження, а виявлення тотожності ознак. Так, наприклад, хворому в результаті проведеної ДД було поставлено формальний діагноз хвороби — пневмонія, після цього лікар повинен обґрунтувати форму, ступінь тяжкості та визначити групу, до якої варто зарахувати хворого негоспітальною пневмонією, наявність ускладнень і супровідних захворювань.

Це й буде клінічним діагнозом, що служить для призначення індивідуального, повноцінного лікування даного хворого.

Вірний клінічний діагноз, вираженість і характер ефекту від проведеного лікування є основою для визначення медичного прогнозу хворій людині, насамперед прогнозу для її життя та видужання.

Очевидно, що ДД не є якимось ізольованим методом діагностики. У процесі його проведення лікар використовує дані й інших методів, наприклад, результати активного спостереження за хворим, пробної терапії, індуктивного методу і т. д. Він не закінчується з установленням клінічного діагнозу, адже хворобливий процес перебігає, змінюється його активність, стадія, форма, з'являються нові ускладнення. Все це приведе до зміни або уточнення індивідуального діагнозу хворого. Поява ж принципово нових даних обстеження хворого (магнітно-резонансна або комп'ютерна томографія, результати морфологічного дослідження та ін.) не виключає, а лише доповнює ДД, що може привести до зміни клінічного діагнозу у хворого. Наприклад, замість гіпертонічної хвороби пацієнтки, встановлюється діагноз симптоматичної реноваскулярної артеріальної гіпертензії, фібромускулярної дисплазії ниркових мисок.

Наш досвід показує, що все більша «технізація» медицини не тільки не скасовує, але збільшує діагностичну цінність методу ДД, тому що на всіх стадіях обстеження хворого, наприклад, при рентгенологічному обстеженні, комп'ютерній або магнітно-резонансній томографії лікар-фахівець використовує практично ті ж принципи діагностики, про які ми говорили вище.

ЛІТЕРАТУРА

1. Юрлов В. М. Диференціальна діагностика внутрішніх хвороб // В. М. Юрлов, І. Г. Кульбаба. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 360 с.





УДК 613.16:616.1/.4-036.22

І. Ю. Багмут

ВПЛИВ ПОЛІОКСИПРОПІЛЕНПОЛІОЛУ М. М. 500 НА КЛІТИННИЙ І ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ У ПІДГОСТРОМУ ДОСЛІДІ

Харківський національний медичний університет

Науково-технічний прогрес сприяє розвитку хімічної промисловості, проте він обумовив її негативний вплив на людину та довкілля. У зв'язку з цим особливої актуальності набувають наукові дослідження з вивчення впливу нових ксенобіотиків на стан імунної системи людини [1; 2]. Значні обсяги та широке впровадження у виробництво й побут поліоксипропіленполіолів потребують розв'язання актуального завдання сучасної експерс-оцінки біологічної активності й небезпеки нових груп сполук та їхній вплив на стан імунобіологічної реактивності [3; 4]. Власне, це й є актуальним підґрунтям вивчення механізмів формування порушень імунної системи від дії на організм хімічних речовин. Це повною мірою стосується Лапролу-504-2-100, який широко використовується у виробництві пластмаси, епоксидних смол, лаків, емалей та ін. [5].

Метою даної роботи є вивчення впливу Лапролу-504-2-100 на імунологічну реактивність теплокровних тварин у підгострому експерименті.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано хімічну речовину з регламентованими

фізико-хімічними характеристиками Лапрол-504-2-100 — М. М. 500.

Вивчення впливу речовини на показники клітинного й гуморального імунітету проводилося на 30 статевозрілих мишах інбредної лінії (СВА×С57BL)F₁, BALB/C із масою тіла 21–25 г й щурах популяції Вістар з масою тіла 180–200 г, які утримувалися на стандартному раціоні харчування віварію. Постановка підгострого дослідження виконувалася у відповідності з чинними «Загальними етичними принципами проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які відповідають положенням Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Тваринам дослідної групи перорально, за допомогою металевого зонда, щодня вранці натщесерце протягом 45 днів вводили водні розчини Лапролу-504-2-100. Розрахунок необхідної дози речовини проводили за даними про параметри їх гострої токсичності. Для вивчення стану показників імунної системи використовували 1/10, 1/100 й 1/1000 ДЛ₅₀. Контрольній групі тварин вводили відповідну кількість питної води.

В експерименті імунологічна перебудова організму оцінювалася за станом клітинної та гуморальної ланок імунітету. Аналіз плазмоцитарної реакції селезінки та лімфатичних вузлів білих щурів проводився за методом Г. А. Гурвича (1969). Для кількісного обліку плазмоцитарної реакції визначалися клітинні елементи у препаратах-відбитках відповідно до рекомендацій М. П. Покровської. Дослідження впливу поліоксипропіленполіолу на стан гуморального й клітинного імунітету проводилося після закінчення підгострого дослідження, коли щурів імунізували еритроцитами барана. Антитілоутворювальну здатність організму тварин оцінювали за рівнем нагромадження у селезінці гемолізін-продукуючих клітин за методом Ерне (N. K. Jerne, A. A. Nordin, 1963). Кооперативну взаємодію клітинного й гуморального імунітету досліджували на мишах інбредних ліній (СВА×С57BL)F₁ відповідно до методичних вказівок з вивчення впливу факторів навколишнього та виробничого середовища на імунобіологічну реактивність. Наприкінці підгострого дослідження мишей імунізували еритроцитами барана. На 4–6-ту добу після введення Т-залежного антиге-



ну видаляли селезінку, визначали селезінковий індекс, загальну кількість ядровмісних клітин (ЯВК) у селезінці й кількість ЯВК на міліграм тканини органа, кількість розеткоутворювальних клітин, реакцію бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на клітинний стимул — фітогемаглютинін (ФГА), ліпополісахариди (ЛПС), специфічний алерген, показник ушкодження нейтрофілів, гемолізінпродукуючу функцію ЯВК, антитілоутворювальну й антигензв'язувальну функцію імунокомпетентних клітин. Гомотрансплантаційну активність клітин лімфатичних вузлів оцінювали за рівнем інгібіції алогенного ендоклонієутворення у мишей лінії BALB/C. Функціональну активність Т- і В-лімфоцитів визначали за індексом стимуляції клітин лімфатичних вузлів і спленоцитів мітогенами ФГА й ЛПС у реакції бласттрансформації.

Експресію на лімфоцитах селезінки E_1 -, F_c -, C_3 -рецепторів вивчали у реакціях E -, EA -, EAC -розеткоутворення (M. Jon-dal et al., 1978; M. Miyama et al., 1978; T. Lyndsten et al., 1981) антигензв'язувальну здатність лімфоцитів досліджували в реакції імунного розеткоутворення (Х. Зауер, 1987). Кількість антитілоутворювальних клітин у селезінці тварин реципієнтів після імунізації еритроцитами барана визначали на 6-ту добу методом Ерне (N. K. Jerne, A. A. Nordin, 1963). Синтез ДНК й білка в лімфоміелоцитарних клітинах селезінки інтактних мишей і мишей, імунізованих еритроцитами барана, вивчали за рівнем вмісту *in vitro* радіоактивних попередників — 3H -тимідину, ^{14}C -гідролізату білка (Д. Кеннел, 1970).

Після закінчення підгострого дослідження визначали коефіцієнти маси печінки, нирок, селезінки, головного мозку за співвідношенням маси органа у грамах до маси тварини у кілограмах. Результати досліджень були статистично оброблені за допомогою критерію Стьюдента —

Фішера [6] з використанням ЕОМ-ЕС1022; ЕС-1032.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що шкірні покриви беруть участь не лише у формуванні неспецифічної резистентності, але й у розвитку специфічних імунних реакцій щодо забезпечення стабільного клітинного й гуморального імунітету. Вивчення стану автофлори й бактерицидності шкірних покривів щурів супроводжувалося інтенсивним ростом мікрофлори та зниженням бактерицидності шкіри, що є наслідком зниження неспецифічної резистентності організму, стану імунодефіциту у дослідних групах тварин, які підлягали впливу «Лапролів». У результаті отримані дані мали високий кореляційний зв'язок ($R=+0,93$) з показниками фагоцитарної активності нейтрофілів і бактерицидністю шкірних покривів при дії ксенобіотиків у дозі 1/10 ДЛ₅₀. З'ясований характер порушень з боку імунної системи на фоні інгібування бактерицидності шкірних покривів і слизових оболонок може бути пов'язаний з розвитком вторинних імунодефіцитних станів і виникненням системної патології в організмі. У свою чергу, це проявляється соматичними й інфекційними захворюваннями: васкулітами, хворобами сполучної тканини, органів дихання, травлення, дерматозів.

Дослідження змін структурного диференціювання імунокомпетентних клітин у лімфатичних вузлах і селезінці щурів виявили пригнічення плазмоцитарної реакції, що супроводжувалося збільшенням процента зрілих плазматичних клітин. Плазмобласти траплялися у вигляді поодиноких клітин. У дещо більшій кількості виявлялися незрілі клітини плазмоцитарного ряду. Результати аналізу цитогам клітин ретикулоплазмоцитарного ряду печінки, селезінки, тимуса, кісткового мозку й пахвинних лімфатич-

них вузлів тварин виявили у цих органах динамічні зміни у диференціюванні клітин за такими групами: ті, що перебувають у стані спокою ретикулярні, базofilні ретикулярні, перехідні ретикулярні, ретикулярні макрофаги, плазмобласти, бласти, незрілі й зрілі плазматичні клітини. Отже, у кістковому мозку, який є постачальником клітин-попередників імуноцитів, а також у тимусі, де клітини-попередники диференціюються в імунокомпетентні Т- й В-лімфоцити, відсоток вмісту плазмоцитів був досить високим. У печінці, селезінці й лімфоцитах, які виконують значну роль щодо фіксації чужорідних антигенів, переважали ретикулоцити, у першу чергу, ретикулярні макрофаги.

Оцінка гемолізінпродукуючої здатності виявила, що дослідні речовини у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ₅₀ знижували у тварин селезінковий і тимусний індекс, загальну клітинність, кількість ЯВК, загальну кількість імунокомпетентних клітин, кількість літичних концентрацій. Ксенобіотик знижував вміст у крові еритроцитів і лейкоцитів. У селезінці й тимусі відсоток E -, EA -, EAC -імунних розеткоутворювальних клітин збільшували показник ушкодження нейтрофілів і бласттрансформацію лімфоцитів з алергеном, знижували бласттрансформацію з фітогемаглютиніном. Вивчення стану імунної системи у мишей інбредної лінії (CBA×C57BL)F₁, які перебували під впливом «Лапролів» у підгострому досліді, виявило зниження вмісту антитілоутворювальних клітин у селезінці під час імунізації еритроцитами барана, індексу стимуляції клітин лімфатичних вузлів у реакції БТЛ на ФГА й ліпополісахариді, відсоткового вмісту у лімфовузлах і селезінці експресуючих E_1 -, F_c -, C_3 -рецепторів лімфоцитів, кількості спленоцитів інтактних й імунізованих еритроцитами барана, які формують розеткоутворення (таблиця).



Таблиця 1

**Вплив Лапролу-504-2-100 в 1/100 ДЛ₅₀
на показники імунітету мишей лінії (СВАхС57ВL)F₁
в умовах підгострого досліджу, M±m, n=15**

Показник	Контроль	Речовина Лапрол- 504-2-100
Кількість антитілоутворювальних клітин у селезінці	(3,1± ±0,2)·10 ⁴	(1,7 ±0,1)·10 ^{4*}
Інгібіція антитілоутворення, %	—	51,2
РОК, %	53,6±2,0	26,2±2,4*
Індекс стимуляції клітин лімфовузлів у реакції бласттрансформації на ФГА	18,2±1,3	8,0±0,5*
Пригнічення реакції бластної трансформації на ФГА, %	—	57,5
ППН, %	0,020±0,001	0,73±0,04*
Індекс стимуляції в реакції бласттрансформації на ЛПС лімфоцитів селезінки мишей	10,2±0,9	5,9±0,3*
Пригнічення реакції бласттрансформації на ЛПС лімфоцитів селезінки	—	48,9
Експресуючі E-рецептори лімфоцитів, %	18,4±1,3	11,3±0,6*
Експресуючі F _c -рецептори лімфоцитів, %	12,4±0,7	8,4±0,3*
Експресуючі C ₃ -рецептори лімфоцитів, %	54,3±2,2	41,8±2,1
Кількість спленоцитів інтактних тварин, які формують розетки з еритроцитами барана (на 10 ⁶ клітин)	361±15	236±9
Кількість спленоцитів, імунізованих еритроцитами барана, які формують розетки з еритроцитами барана (на 10 ⁶ клітин)	(16,4± ±1,3)·10 ³	(8,5±0,4)× ×10 ^{6*}

Примітка. * — відносно контролю.

При дослідженні можливих механізмів пригнічувальної дії речовин на імунні реакції організму було встановлено зниження відсоткового вмісту експресуючих E₁, F_c, C₃-рецепторів лімфоцитів. Тривале введення ксенобіотиків в організм приводило до інгібіції гомотрансплантаційної активності клітин лімфатичних вузлів і селезінки, що має значення у розвитку механізмів гістосумісності органів і тканин. Оцінка гомотрансплантаційної активності клітин лімфовузлів і селезінки підтверджує, що поліоксипропіленполіол Лапрол М. М. 500 здатний стримувати диференціювання й проліферацію Т-лімфоцитів, а також пригнічувати реакцію ендоклонієутворення в імунокомпетентних органах і тканинах. Аналіз розеткоутворення імунними спленоцитами виявив, що чис-

ло антигензв'язувальних клітин, як і відсотковий вміст клітин, що зв'язують 6–8 і більше 8 еритроцитів, було нижче показників контролю. Це свідчить про пригнічення ксенобіотиком імунної відповіді лімфоцитів і функціональної активності при імунізації ксеногенними еритроцитами, що підтверджувалося зниженням загальної кількості відсотка антигензв'язувальних клітин.

Вивчення здатності Т- і В-лімфоцитів до кооперативної взаємодії показало, що у летально опромінених тварин, які отримували 5·10⁶ клітин кісткового мозку й 1·10⁷ тимоцитів від тварин, що піддавалися впливу ксенобіотиків, формується значно менша кількість антигензв'язувальних клітин порівняно з тваринами, які отримували клітини від інтактних мишей. «Лапроли» М. М. 500 в 1/10 і

1/100 ДЛ₅₀ інгібували інкорпорацію ³H-тимідину, ³H-уридину, ¹⁴C-лейцину до імунокомпетентних клітин, що свідчило про уповільнення процесів обміну ДНК, РНК й білка. Схожа картина обміну нуклеїнових кислот і білка відзначалася й при антигенній стимуляції експериментальних тварин.

Результати досліджень стану імунної системи у підгострому досліді на інбредних мишах ліній свідчать про зниження антитілоутворювальної, антигензв'язувальної, гемолізінпродукуючої здатності імунокомпетентних клітин під впливом Л-504 в 1/10 і 1/100 ДЛ₅₀. Ці дози речовин інгібували функціональну активність Т- і В-лімфоцитів, їх кооперативну взаємодію при реалізації імунної відповіді на Т-залежний антиген (еритроцити барана). Таким чином, в умовах підгострого впливу ксенобіотики здатні порушувати диференціювання імуноцитів, білковий і нуклеїновий обміни в лімфомієлоїдних клітинах.

Мікроскопічні дослідження препаратів і тканин тварин свідчили про те, що у печінці, серці, нирках, наднирковій залозі, головному мозку, селезінці, спостерігаються дистрофічні й деструктивні процеси. Переважали порушення окисно-відновних процесів і тканинна галексія. Відзначалася пряма залежність інтенсивності структурних порушень від дози впливу.

Висновки

1. У результаті проведеного експерименту отримано зниження антитілоутворювальної, антигензв'язувальної, гемолізінпродукуючої здатності імунокомпетентних клітин під впливом Л-504 в 1/10 і 1/100 ДЛ₅₀; 1/1000 ДЛ₅₀ не виявила інгібуючого впливу.

2. При дослідженні можливих механізмів пригнічувальної дії речовин на імунні реакції організму було встановлено зниження відсоткового вмісту експресуючих E₁, F_c, C₃-рецепторів лімфоцитів.

3. Поліоксипропіленполіол — Лапрол-504-2-100 М. М. 500 —



спричиняє значну дію на стан імунобіологічної реактивності, що проявляється в пригніченні показників імунітету тварин, а саме, в інгібіції функціональної активності Т- й В-лімфоцитів, їх кооперативній взаємодії при реалізації імунної відповіді на Т-залежний антиген (еритроцити барана).

4. Мікроскопія тканин тварин свідчила про те, що в печінці, серці, нирках, наднирковій залозі, головному мозку, селезінці під впливом Лапролу-504-2-100 спостерігаються дистрофічні й деструктивні процеси, які призводять до порушень окисно-

відновних процесів і тканинної гіпоксії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Додина Л. Г. Некоторые аспекты влияния антропогенного загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор) / Л. Г. Додина // Гигиена и санитария. — 1998. — № 3. — С. 48-52.

2. Балаболкин И. И. Влияние экологических факторов на распространность аллергических болезней у детей / И. И. Балаболкин, А. А. Ефимова, Н. В. Авдеенко // Иммунология. — 1991. — № 4. — С. 34-36.

3. Сидоренко Г. И. Санитарное состояние окружающей среды и здоровье населения / Г. И. Сидоренко, Е. А. Можаев. — М.: Медицина, 1987. — 128 с.

4. Воробьев А. В. Общие подходы к определению экологической опасности антропогенных факторов окружающей среды / А. В. Воробьев, В. И. Коровкин, В. П. Падалкин // Гигиена и санитария. — 1991. — № 9. — С. 9-13.

5. Жуков В. И. Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния внутренних органов белых крыс под влиянием простых полиэфиров в связи с гигиенической регламентацией их в воде водоемов / В. И. Жуков, Л. А. Бондаренко, О. В. Зайцева // Актуальные вопросы патологической анатомии. — Харьков: ХМИ, 1990. — С. 88-91.

6. Вознесенский В. Л. Первичная обработка экспериментальных данных / В. Л. Вознесенский. — Л.: Наука, 1962. — 82 с.

УДК 615.357-02:591.2:615.015:615.03

Н. І. Волощук

ВПЛИВ ЕСТРОГЕННОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ САМОК ЩУРІВ НА ГАСТРОТОКСИЧНУ ДІЮ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ, НІМЕСУЛІДУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

Гастроентеропатія є одним із найтипівіших побічних ефектів у пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Відомо, що серед споживачів цієї групи засобів переважають жінки, що пов'язано з більшою схильністю до аутоімунних захворювань і більш частим використанням цих препаратів для зняття болювого синдрому іншого походження (гінекологічного, запального, неврологічного тощо). Різні етапи розвитку жіночого організму (репродуктивний статус, вагітність, лактація, перед- і постменопаузний періоди), супровідні захворювання, прийом лікарських препаратів супроводжуються досить суттєвим коливанням рівня статевих гормонів. Проте питання, яким чином ці зміни можуть впливати на токсичність НПЗП, і зокрема

на гастротоксичність, залишається відкритим. Тому метою нашої роботи було дослідження різного рівня насиченості організму щурів естрогенами на гастротоксичність сучасних нестероїдних протизапальних засобів (диклофенаку натрію, німесуліду та целекоксибу).

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на 160 самках щурів середнього віку (3 міс.), які перебували в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Кастрація тварин (оваріектомія) виконувалася під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) згідно з загальноприйнятими методиками. Замісну гормонотерапію (ЗГТ) проводили естрадіолу гемігідратом («Естримакс», АО Гедеон Рихтер), 150 мг/кг внутрішньощлунково через 21 день піс-

ля кастрації протягом 14 днів. У частині дослідів статевий гормон вводили інтактним тваринам (без кастрації). Вміст естрадіолу у плазмі крові самок визначали імуноферментним методом стандартним набором DRG Estradiol Elisa фірми DRG (USA) згідно з інструкцією фірми-виробника. Залежно від рівня естрогенів, самок щурів було поділено на кілька груп. Кастровані тварини були виділені в окрему групу (1-ша група). Інші тварини (некастровані та кастровані після замісної гормонотерапії) були поділені на 3 підгрупи за рівнем статевих гормонів згідно з методом процентилів. Другу групу утворили тварини з рівнем гормонів від 0 до 25 процентилів, наступна група (3-тя) — від 25 до 75 і 4-та група — від 75 до 100 процентилів.

Як нестероїдні протизапальні засоби використовували не-



селективний інгібітор ЦОГ-1 і ЦОГ-2 диклофенак натрію («Вольтарен», Novartis) дозою 5 мг/кг, селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід («Німесіл», Menarini Group) (15 мг/кг), а також специфічний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб («Целебрекс», Pfizer) (20 мг/кг). Для оцінки гастротоксичного ефекту препарати вводили внутрішньошлунково 1 раз на день, 7–10 днів. Стан слизової оболонки шлунка оцінювали візуально в балах. Виразковий індекс, тяжкість виразкоутворення, а також виразковий індекс [1]. У гомогенаті слизової оболонки шлунка визначали рівень глікозаміногліканів (ГАГ) за вмістом у них гексозамінів за реакцією з ацетилацетоном і пара-диметилбензальдегідом [2]. Вміст нітритів і нітратів визначали за реакцією з реактивом Гріса [3]. Рівень малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [4], а активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) — за ступенем пригнічення окиснення кверцетину [5]. Проникність стінки кишечника у щурів вивчали після одноразового перорального введення їм 0,5 г сахарози (4 мл 12,5%-го водного розчину). Сечу збирали 8 год і в ній визначали сахарозу після гідролізу останньої до глюкози інвертазою дріжджів [6]. Вміст глюкози, що утворилася, визначали специфічним ферментативним глюкозооксидазно-пероксидазним методом (набори ТОВ НПП Філісіт-діагностика, Дніпропетровськ). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм «Excel» із використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні гастротоксичності диклофенаку, німесуліду та целекоксибу у самок інтактних щурів було встановлено, що найнегативніший вплив на слизову оболонку шлунка (СОШ) проявляв неселективний інгібітор ЦОГ-1 і ЦОГ-2 диклофенак: після його 7-денного введення множинність виразко-

утворення становила (12,50±0,83) виразок, а тяжкість — (1,50±0,03) бала (табл. 1). Деяко меншу ульцерогенність зареєстровано у селективних інгібіторів ЦОГ-2 целекоксибу і німесуліду. За показником множинності вони поступалися диклофенаку в 2,8 і 3,9 разу, а за тяжкістю — в 4,0 і 4,3 разу відповідно. Гонадектомія самок суттєво посилювала негативний вплив усіх досліджуваних НПЗП на шлунок. Так, у кастрованих самок на фоні диклофенаку, німесуліду та целекоксибу множинність виразкоутворення зростала в 1,5; 1,6 та 2,1 разу відповідно. Естрадіол проявляв себе як фактор, що зменшував ушкоджувальну дію НПЗП на шлунок. Після замісного введення естрадіолу кастрованим і надмірного введення гормону інтактним самкам множинність виразкоутворення на фоні диклофенаку зменшувалася відповідно в 1,4 та 1,4 разу, а тяжкість — на 12,7 та 16 % порівняно з інтактними тваринами, які не отримували гормонотерапії. Аналогічна тенденція зафіксована і при введенні решти НПЗП. Так, множинність виразкоутворення піс-

ля 10-денного введення німесуліду та целекоксибу самкам, які отримували ЗГТ, зменшувалась у 1,2 та 1,16 разу порівняно з інтактними, а тяжкість — відповідно в 1,20 та 1,28 разу. Надмірне введення естрадіолу також сприяло зменшенню множинності виразкоутворення після введення німесуліду та целекоксибу в 1,6 та 2,1 разу, а тяжкості — в 1,3 та 1,3 разу відповідно порівняно з інтактними тваринами.

Таким чином, нами показано, що гастротоксичність усіх трьох досліджуваних НПЗП у самок суттєво змінюється залежно від вмісту жіночих статевих гормонів. Для більш детального дослідження зміни різних «рівнів» захисту шлунково-кишкового тракту (ШКТ) від дії шкідливих агентів при різній кількості естрогенів у організмі самок, у наступній частині дослідження нами вивчався вміст глікозаміногліканів (ГАГ), нітратів і нітритів, стан оксидантно-антиоксидантної системи (активність СОД і концентрація МДА), а також зміни однієї з перших доклінічних ознак гастротоксичності НПЗП — гастродуоденальної проникності для

Таблиця 1

Ульцерогенний ефект диклофенаку, німесуліду та целекоксибу у самок щурів за умов гонадектомії, замісної гормональної терапії та надмірного введення естрогенів, M±m, n=10–15

Показник	Інтактні	Інтактні + естрадіол	Гонадектомія	Гонадектомія + естрадіол
Диклофенак натрію (5 мг/кг внутрішньошлунково 7 днів)				
Множинність	12,50±0,83	8,60±1,19*	18,20±1,21*	8,70±1,14**
Тяжкість	1,50±0,03	1,31±0,13	1,68±0,04*	1,26±0,09**
Виразковий індекс	3,2	2,8	4,27	2,9
Німесулід (15 мг/кг внутрішньошлунково 10 днів)				
Множинність	3,20±0,63	2,00±0,56*	5,57±0,83*	2,75±0,60#
Тяжкість	0,86±0,14	0,64±0,14	1,47±0,11*	1,00±0,10#
Виразковий індекс	0,88	0,69	1,78	0,99
Целекоксиб (20 мг/кг внутрішньошлунково 10 днів)				
Множинність	4,42±0,74	2,13±0,63*	6,67±0,51*	3,80±0,90#
Тяжкість	0,83±0,15	0,62±0,14	1,43±0,08*	1,06±0,04#
Виразковий індекс	1,25	1,08	2,83	1,6

Примітка. * — статистично вірогідні відмінності порівняно з інтактними тваринами; # — статистично вірогідні відмінності порівняно з тваринами після гонадектомії.



Вплив диклофенаку натрію на вміст ГАГ, СОД, МДА, нітратів та нітритів і гастродуоденальну проникність для сахарози шлунка самок щурів за умов гонадектомії, замісної гормональної терапії та надмірного введення естрогенів, $M \pm m$, $n=10-15$

Група тварин	Вихідні дані (перед введенням диклофенаку натрію)	Після 7-денного введення диклофенаку натрію
Глікозаміноглікани, мг/г сирової тканини		
Інтактні, $n=15$	4,57±0,17	3,46±0,19*
Естрадіол, $n=10$	5,19±0,20#	4,65±0,15*
Гонадектомія, $n=15$	3,92±0,21#	2,58±0,14*
Гонадектомія + естрадіол, $n=10$	4,38±0,16	3,27±0,18*
Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка		
Інтактні, $n=15$	5,59±0,20	10,70±0,70*
Естрадіол, $n=10$	4,43±0,25#	6,77±0,31*
Гонадектомія, $n=15$	7,49±0,32#	16,80±1,25*
Гонадектомія + естрадіол, $n=10$	5,77±0,33	10,80±0,75*
Нітрити та нітрати в шлунку, нмоль/г тканини		
Інтактні, $n=15$	349,4±13,0	210,0±11,0*
Естрадіол, $n=10$	413,9±18,3#	291,0±11,6*
Гонадектомія, $n=15$	276,9±10,6#	124,20±8,32*
Гонадектомія + естрадіол, $n=10$	340,6±15,3	201,0±13,6*
Супероксиддисмутаза, нмоль/хв на 1 мг білка		
Інтактні, $n=15$	18,90±0,67	13,30±0,70*
Естрадіол, $n=10$	23,00±1,00#	19,40±0,60*
Гонадектомія, $n=15$	15,20±0,58#	9,03±0,46*
Гонадектомія + естрадіол, $n=10$	18,50±0,68	12,90±0,73*
Екскреція сахарози з сечею, % від введеної дози		
Інтактні, $n=15$	0,300±0,021	0,610±0,023*
Естрадіол, $n=10$	0,240±0,018#	0,410±0,032*
Гонадектомія, $n=15$	0,370±0,023#	0,880±0,048*
Гонадектомія + естрадіол, $n=10$	0,290±0,022	0,610±0,030*

Примітка. * — статистично вірогідні відмінності порівняно з тваринами після введення диклофенаку натрію; # — вірогідні відмінності порівняно з інтактними тваринами.

сахарози в інтактних, кастрованих самок щурів, а також на фоні замісного та надмірного введення естрадіолу (табл. 2). Було встановлено, що гонадектомія самок знижує вміст ГАГ (на 14,2 %), нітратів і нітритів та активність СОД (на 20,7 та 19,6 % відповідно) й одночасно підвищує гастродуоденальну проникність для сахарози та концентрації МДА (на 23,3 та 34,0 % відповідно) порівняно з інтактними тваринами. Натомість замісне та надмірне введення естрадіолу діє протилежним чином, тобто жіночі статеві гормони сприяють підвищенню захисних властивостей слизової оболонки шлунка і кишечнику, що підтверджується також і даними літератури [7; 8].

У наступній частині роботи нами було досліджено ульцерогенну дію найбільш типового препарату групи НПЗП — диклофенаку — у самок щурів з різним рівнем гонадальних гормонів (див. табл. 2). Було встановлено, що гастротоксична дія лікарського засобу супроводжувалася не тільки візуальними ознаками ульцерогенності, але і біохімічними змінами: зменшенням продукції слизу, вмісту вазодилатуючих молекул і активності ферментів антиоксидантного захисту на фоні підвищення гастродуоденальної проникності та вмісту продуктів пероксидації. Ця дія диклофенаку значно посилювалася в умовах гонадектомії самок і зменшувалася за умов замісного та надмірного введення естрадіолу. Так, після 7-денного введення диклофенаку натрію рівень ГАГ у кастрованих самок знижувався на 34,2 % (порівняно з 24,2 % у інтактних), а у тварин, які отримували ЗГТ та надмірне введення гонадального гормону, рівень ГАГ знижувався лише на 25,4 та 10,4 % порівняно з вихідним значенням. Водночас, якщо підвищення рівня МДА та зниження активності СОД під впливом диклофенаку в інтактних самок становило 91,4 та 29,6%, то у тварин після оваріектомії ці зміни були більш вираженими і становили відповідно 124,3 та

40,6 %. У кастрованих й інтактних самок, що отримували естрадіол, підвищення МДА становило 87,2 та 52,8 %, а зниження активності СОД — 30,3 та 15,6 % відповідно. Зменшення рівня нітратів і нітритів у СОШ, яке спричинив диклофенак у інтактних, кастрованих самок і після замісного та надмірного введення естрадіолу, було 39,9; 55,1; 41,0 і 29,7 % відповідно. Підвищення гастродуоденальної проникності для сахарози за цих умов експерименту становило відповідно 2,03; 2,38; 2,1 і 1,71 разу, тобто естроге-

нам притаманна захисна дія щодо ШКТ самок щурів за умов токсичної дії нестероїдних протизапальних засобів.

Відомо, що гастро- й ентеротоксична дія НПЗП є мультифакторною і реалізується як через локальні, так і системні механізми, але частіше через їх комбінацію [9]. Ушкоджувальна дія цих препаратів на ШКТ пов'язана, перш за все, з тим, що ті фактори, які забезпечують різні «рівні» захисту слизових оболонок ШКТ від дії численних екзо- й ендогенних токсикантів, і є головною мішенню в меха-



Зв'язок функціонального стану слизової оболонки ШКТ самок щурів і гастротоксичності диклофенаку натрію з рівнем статевих гормонів, М±m

Показники	Рівень естрадіолу, нг/дл	Гастроудоденальна проникність для сахарози, % від введеної дози		Множинність виразкоутворення, кількість бали		Нітрати та нітрити, нмоль/г		МДА, нмоль/мг білка		СОД, нмоль/хв на 1 мг білка		ГАГ, мг/г	
		Контроль	Диклофенак	Контроль	Диклофенак	Контроль	Диклофенак	Контроль	Диклофенак	Контроль	Диклофенак	Контроль	Диклофенак
Умови досліджу		0,96±0,02	0,380±0,026	0,90±0,05	1,69±0,04	281,0±13,1	123,00±9,52	7,36±0,39	17,00±1,44	15,50±0,70	9,05±0,52	3,96±0,24	2,59±0,15
Рівень статевих гормонів													
Кастрація, n=13													
Некастровані тварини													
0–25 процентилів, n=27	3,50±0,15 P _{1,2} <0,05	0,35±0,02 P _{1,2} >0,05	0,770±0,036 P _{1,2} >0,05	15,18±1,05 P _{1,2} >0,05	1,65±0,07 P _{1,2} >0,05	306,0±11,5 P _{1,2} >0,05	167,00±9,37 P _{1,2} <0,05	6,64±0,29 P _{1,2} >0,05	13,80±0,74 P _{1,2} >0,05	15,90±0,57 P _{1,2} >0,05	10,00±0,58 P _{1,2} >0,05	4,05±0,18 P _{1,2} >0,05	2,92±0,15 P _{1,2} >0,05
25–75 процентилів, n=48	5,58±0,06 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	0,27±0,01 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	0,35±0,03 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	9,38±0,88 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	1,31±0,07 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	368,00±12,12 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	256,0±16,0 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	5,25±0,21 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	9,10±0,58 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	20,10±0,64 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	15,60±0,83 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	4,67±0,12 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	3,84±0,17 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
75–100 процентилів, n=23	7,82±0,22 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} >0,05	0,25±0,02 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} >0,05	0,46±0,04 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} >0,05	9,00±1,25 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} >0,05	1,33±0,10 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} >0,05	424,0±12,7 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} <0,05	300,0±12,4 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} <0,05	4,33±0,20 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} <0,05	6,91±0,35 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} <0,05	23,30±0,76 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} <0,05	19,30±0,62 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} <0,05	5,24±0,14 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} <0,05	4,57±0,13 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05 P _{3,4} <0,05
Кореляція з рівнем естрогену	1,0	-0,35*	-0,46*	-0,48*	-0,42*	0,36*	0,44*	-0,32*	-0,39*	0,39*	0,38*	0,33*	0,42*

Примітка. P — вірогідність відмінностей між відповідними групами.

нізмі дії НПЗП [10]. Одну з головних ролей у механізмах проти-запального, анальгезуючого й інших ефектів НПЗП відіграє антипростагландинова дія. Проте саме ця дія відіграє ключову роль і в механізмі гастроентеротоксичності цих засобів (особливо вплив на ПГ1 та ПГЕ2). Не менш важливим є вплив НПЗП на судинні механізми захисту СОШ, які підтримуються належною продукцією оксиду азоту й інших вазоактивних молекул [11; 12]. У механізмах реалізації захисного впливу оваріальних естрогенів на функцію ШКТ провідне місце належить позитивному впливу естрогенів на судинний тонус, у тому числі й мезентеріальних судин [13], які реалізуються головним чином через негеномні механізми, а саме через вплив на екзонуклеарні естрогенні рецептори й іонні канали [7; 14].

Отримані нами дані також свідчать про позитивний вплив естрогенів на рівень оксиду азоту в ШКТ через збільшення активності синтази оксиду азоту у самок щурів. Дані літератури свідчать, що не тільки ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS) регулюється естрогенами геномним шляхом, гостре призначення естрогенів також може активувати eNOS, що доводить, що вазодилатуюча дія естрогенів опосередковується навіть через вплив на ендотелій-незалежну (макрофагальну, нейрональну) NO-синтазу [15]. Крім того, естрогени підвищують продукцію вазодилаторних і зменшують продукцію вазоконстрикторних дериватів циклооксигенази, а також інших потужних вазоконстрикторів, наприклад ендотеліну [7; 14].

Процентильний і кореляційний аналіз дав додаткові докази тісного зв'язку між функцією ШКТ та рівнем естрогенів і підтвердив наявність гастропротекторного ефекту естрадіолу за умов дії диклофенаку натрію (табл. 3). Високий рівень естрадіолу, який спостерігався в 4-й групі, асоціювався з найвищим вмістом у слизовій оболонці ГАГ, нітритів і нітратів та мав негативні кореляційні зв'язки з



Кореляційний зв'язок між гастродуоденальною проникністю для сахарози, гастротоксичною дією диклофенаку натрію та біохімічним складом слизової оболонки шлунка самок щурів

Показники	Гастродуоденальна проникність для сахарози		Ульцерогенна дія диклофенаку натрію	
	Інтактні щури	Після введення диклофенаку	Множинність виразок	Тяжкість виразок
Нітрити та нітрати	-0,36*	-0,39*	-0,42*	-0,46*
Малоновий діальдегід	0,38*	0,42*	0,47*	0,45*
Супероксиддисмутаза	-0,28*	-0,47*	-0,38*	-0,39*
Глікозаміноглікани	-0,29*	-0,35*	-0,48*	-0,49*

Примітка. * — вірогідні відмінності ($P \leq 0,05$).

вмістом МДА і гастродуоденальною проникністю для сахарози в інтактних самок щурів.

За умов введення диклофенаку натрію високий рівень естрадіолу асоціюється з мінімальною ушкоджувальною дією препарату на ШКТ, а низький рівень естрадіолу, навпаки, — з посиленням гастротоксичності диклофенаку. Тому в 1-й групі, де рівень естрадіолу був найнижчим, після введення диклофенаку натрію зареєстровано найвищий ступінь зростання гастродуоденальної проникності для сахарози (2,4 разу), множинності та тяжкості виразкоутворення, а також вмісту МДА в слизовій оболонці шлунка (2,3 разу) та зменшення рівня ГАГ, нітратів і нітритів та активності СОД (в 1,5; 2,3 та 1,7 рази).

У той же час, у 4-й групі, де вміст гормону був максимальним, відмінності, порівняно з інтактними тваринами, виявилися найнижчими (зростання гастродуоденальної проникності та вмісту МДА в 1,8 та 1,6 разу відповідно, падіння активності СОД та рівня нітратів і нітритів і ГАГ — в 1,2; 1,4 та 1,15 разу відповідно).

Множинність і тяжкість виразкоутворення у самок у 4-й групі були в 2,00 і 1,27 разу меншими, ніж у 1-й групі (кастровані самки).

Наші результати свідчать, що висока насиченість організму самок щурів естрогенами є фактором, що протидіє токсичним впливам диклофенаку натрію на ШКТ, а механізм протекторної дії естрогенів, як вказують наші дані, може бути пов'язаний не тільки з їх стимулювальною дією на продукцію оксиду азоту, але і гальмуючим впливом на продукцію активних форм кисню поряд із активацією процесів антиоксидантного захисту. Оксидативний стрес є одним із факторів розвитку шлунково-кишкової патології, у тому числі НПЗП-гастропатії [14; 16; 17], тому цілком зрозуміло, що стан оксидантно-антиоксидантної системи може бути одним із тих факторів, що визначають чутливість ШКТ до уш-

коджувальної дії НПЗП, а використання модуляторів цих систем може суттєво змінювати токсичність цієї групи лікарських засобів.

Додаткові докази наявності зв'язку між активністю про- й антиоксидантних процесів у ШКТ і рівнем продукції глікозаміногліканів і гастро- й ентеротоксичністю диклофенаку натрію дав кореляційний аналіз (табл. 4). Виявилось, що у самок щурів величина гастродуоденальної проникності для сахарози й ульцерогенність препарату позитивно корелювали з рівнем продукту пероксидації ліпідів і негативно корелювали з продукцією оксиду азоту, активністю антиоксидантного ферменту і вмістом глікозаміногліканів.

Естрогени, як показують отримані нами результати, сприяють зменшенню продуктів пероксидації та підвищують активність антиоксидантних систем у ШКТ самок щурів. Дані літератури також підтверджують цю думку, оскільки свідчать, що антиоксидантні ефекти естрогенів, які зумовлюють менший ступінь ендотеліальної дисфункції у самок щурів, можуть бути пов'язані з модуляторним впливом естрогенів на активність НАДФН у судинах [14]. З другого боку, антиоксидантна дія оваріальних естрогенів пов'язана зі зменшенням продукції вільних радикалів, оскільки естрогени підвищують процеси окиснювального фос-

форилування та водночас зменшують процеси продукції активних форм кисню в мітохондріях клітин судинної стінки [18].

Все вищезгадане, на нашу думку, ще раз підтверджує висновки про значну роль судинного компонента і факторів, які можуть модулювати його, у тому числі й жіночих гонадальних гормонів, у підтриманні адекватного захисту ШКТ.

Отримані нами дані свідчать, що ідентифікація ключових ендогенних факторів, які беруть участь у забезпеченні захисних властивостей слизової оболонки ШКТ, до яких належать стать і рівень насиченості організму статевими гормонами, та, за необхідності, модуляція рівня відповідних гормонів (використання препаратів із естрогеноподібною дією та фітоестрогенів) є одним із перспективних напрямків для створення нових агентів для запобігання небажаній дії НПЗП на шлунок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Яковлева Л. В. Экспериментальное вивчення нових противиражковий препаратів / Л. В. Яковлева, Г. В. Оболенцева, Л. П. Брюзгінова // Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. О. В. Стефанова. — К.: ВД «Авіценна», 2001. — С. 321-333.
2. Ludowieg J. Colorimetric differentiation of hexosamines / J. Ludowieg, J. D. Benmaman // Anal. Biochem. — 1967. — Vol. 19, N 1. — P. 80-88.
3. Коренман И. М. Методы определения органических соединений / И. М. Коренман. — М.: Химия, 1975. — 360 с.



4. *Владимиров Ю. В.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. В. Владимиров, А. И. Арчаков. — М. : Наука, 1972. — С. 252.
5. *Костюк В. А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. — 1990. — № 2. — С. 88-91.
6. *Davies N. M.* Sucrose urinary excretion in the rat measured using a simple assay: a model of gastroduodenal permeability / N. M. Davies, B. W. Corrigan, F. Jamali // *Pharm. Res.* — 1995. — Vol. 12. — N 11. — P. 1733-1736.
7. *Keung W.* Nongenomic responses to 17 β -estradiol in male rat mesenteric arteries abolish intrinsic gender differences in vascular responses / W. Keung, P. M. Vanhoutte, R. Y. K. Man // *Br. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 146, N 8. — P. 1148-1155.
8. *Zhang Y.* Effect of estrogen replacement on vasoconstrictor responses in rat mesenteric arteries / Y. Zhang, S. T. Davidge // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 34. — P. 1117-1122.
9. *MacDonald T. M.* Epidemiology and pharmaco-economic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity / T. M. MacDonald // *Rheumatology.* — 2000. — Vol. 39, Suppl. 2. — P. 13-20.
10. *Martin G. R.* Gastrointestinal Inflammation: A Central Component of Mucosal Defense and Repair / G. R. Martin, J. L. Wallace // *Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 231. — P. 130-137.
11. *Свинцицкий А. С.* Гастродуоденальные осложнения противовоспалительной терапии в ревматологической практике / А. С. Свинцицкий, О. Г. Пузанова // *Український ревматологічний журнал.* — 2002. — № 2 (8). — С. 15-23.
12. *Whittle B. J. R.* Gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs / B. J. R. Whittle // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 301-313.
13. *Acute* vascular effects of the selective estrogen receptor modulator EM-652 (SCH 57068) in the rat mesenteric vascular bed / R. Tatchum-Talom, C. Martel, F. Labrie [et al.] // *Cardiovascular Research.* — 2003. — Vol. 57, N 2. — P. 535-543.
14. *Miller V. M.* Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications / V. M. Miller, S. P. Duckles // *Pharmacol. Rev.* — 2008. — Vol. 60. — P. 210-241.
15. *Vasorelaxant* action of 17 β -estradiol in rat uterine arteries: role of nitric oxide synthases and estrogen receptors / P. A. Scott, A. Tremblay, M. Brochu [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2007. — Vol. 293. — P. H3713-H3719.
16. *Girouard H.* Acute and chronic effects of free radicals on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, J. de Champlain // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — N 4. — P. 807-814.
17. *Reactive* oxygen species in vascular wall / L. M. Yung, F. P. Leung, X. Yao [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* — 2006. — Vol. 6, N 1. — P. 1-19.
18. *Estrogen* and mitochondria: a new paradigm for vascular protection? / S. P. Duckles, D. N. Krause, C. Stirkone [et al.] // *Mol. Interv.* — 2006. — N 6. — P. 26-35.

УДК 616.1:577.16-02:591.85:547.425.5

Н. В. Заїчко

ПОРУШЕННЯ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ЩУРІВ, ІНДУКОВАНІ НАВАНТАЖЕННЯМ МЕТІОНІНОМ, І ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ВІТАМІНІВ В6, В9, В12

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є незалежним фактором ризику артеріальних і венозних тромбозів. Єдиним джерелом гомоцистеїну (ГЦ) в організмі є незамінна амінокислота метіонін, надмірне надходження якої блокує цикл метилування та зумовлює розвиток ГГЦ [1]. Гіпергомоцистеїнемічна дія надлишку метіоніну посилюється в кілька разів на фоні дефіциту вітамінів В6, В9, В12, причетних до обміну сірковмісних амінокислот (САК) [1]. Водночас метіонін досить широко використовують як донор метильних груп у фармакотерапії захворювань

печінки, цукрового діабету, атеросклерозу, алкоголізму та інших патологічних станів, які часто супроводжуються мікронутрієнтною недостатністю, у тому числі й за вітамінами В6, В9, В12. Імовірно, що на фоні скомпрометованого стану судинної стінки, що спостерігається при згаданих захворюваннях, навіть нетривале підвищення рівня ГЦ може спровокувати тромбози та тромбоемболічні ускладнення. Незважаючи на те, що індуковані високими рівнями ГЦ розлади в окремих ланках системи гемостазу активно досліджувалися в остан-

ні роки, питання, як реагує система гемостазу в цілому на тимчасове підвищення рівня метіоніну та ГЦ у плазмі крові, остаточно не з'ясоване. Також не визначено, які ланки системи гемостазу є найчутливішими до гострих порушень обміну САК і якою мірою прийом вітамінів В6, В9, В12 здатний запобігати розладам у різних ланках системи гемостазу.

Мета роботи — вивчити вплив гострого навантаження метіоніном на різні ланки (тромбоцитарну, коагулянтну, антикоагулянтну, фібринолітичну) системи гемостазу щурів, визна-



чити зв'язок показників системи гемостазу з порушеннями обміну САК і оцінити протективну дію комплексу вітамінів В6, В9, В12.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 35 білих нелінійних щурах-самцях масою 250–270 г. Під час експерименту всі тварини отримували напівсинтетичний крохмально-казеїновий раціон, який забезпечував надходження в їх організм оптимальних кількостей усіх макро- і мікронутрієнтів [1; 2]. На цей раціон тварин переводили за 10 днів до початку експерименту для адаптації, режим харчування та водний режим були *ad libitum*. Щури були розподілені на три групи: 1-ша група — контроль (n=14); 2-га група — навантаження метіоніном, гостра ГГЦ (n=14); 3-тя група — навантаження метіоніном на фоні попереднього 7-денного введення комплексу вітамінів В6, В9, В12 (n=7). Гостру метіонінову ГГЦ у щурів 2-ї та 3-ї груп спричинювали шляхом одноразового інтрагастрального введення L-метіоніну дозою 500 мг/кг маси тіла у вигляді свіжовиготовленого 5%-го водного розчину (у кількості 1 мл на 100 г маси щура). Перед навантаженням метіоніном щури 3-ї групи протягом 7 днів отримували інтрагастрально суміш вітамінів В6, В9, В12, що забезпечувало додаткове надходження 0,714 мг вітаміну В6, 0,143 мг вітаміну В9 і 0,0143 мг вітаміну В12 на 1 кг маси тіла щура. Обрані дози вітамінів перевищують мінімальну добову потребу щурів у них у 7–15 разів [2] і при цьому є нетоксичними та забезпечують максимальний гіпогомостатичний ефект [1]. Щурам контрольної групи в день експерименту замість водного розчину L-метіоніну, у шлунок вводили аналогічну кількість питної води.

Через 2 год після навантаження метіоніном, коли рівень ГЦ у плазмі крові щурів сягав

максимуму [1], проводили взяття крові з серця тварин у поліетиленові пробірки: з 3,8%-м розчином цитрату натрію (у співвідношенні 9:1) для дослідження показників гемостазу і без антикоагулянтів — для біохімічних досліджень. Перед взяттям крові щурів анестезували кетаміном (100 мг/кг маси тіла інтраперитонеально). Досліди виконували згідно з правилами гуманного відношення до експериментальних тварин, затверджених комітетом з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Сироватку крові, а також багату та бідну тромбоцитами плазму крові отримували звичайними методами. Показники системи гемостазу визначали в перші 3 год після взяття крові. Плазму крові зі згустками чи ознаками гемолізу для досліджень не використовували. Для характеристики загального коагуляційного потенціалу визначали активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), вміст фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК). Вміст фібриногену визначали спектрофотометричним методом [3]. Для виявлення РФМК виконували паракоагуляційний тест із використанням фосфатних буферів, при додаванні яких утворюються полімерні волокна фібрину [10]. Антикоагулянтну ланку системи гемостазу оцінювали за активністю антитромбіну III (АТ III) та протеїну С. Активність АТ III визначали амідолітичним методом за залишковою активністю тромбіну в присутності гепарину. Протеїн С під дією специфічного активатора перетворювали у протеїн Ca, амідолітичну активність якого визначали за швидкістю гідролізу хромогенного субстрату. Для характеристики загальної фібринолітичної активності плазми крові визначали час лізису згустка, отриманого з еуглобулінової фракції плазми крові. Агрегацію тромбоцитів досліджували у зразках багатой тромбоцитами

плазми крові на фотооптичному агрегометрі AP2110 («Солар», Білорусь), як індуктор агрегації використовували АДФ.

Вміст ГЦ у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором фірми «Axis-Shield» (Англія); метіоніну — методом тонкошарової хроматографії на ацетилцелюлозі [4]; цистеїну — за реакцією з нінгідриновим реактивом у кислому середовищі [5]; H₂S — за реакцією з *p*-фенілендіаміном, як описано у [6]. Активність ферментів, які регулюють функціональний стан тромбоцитів, 5'-нуклеотидази (КФ 3.1.3.5) і апірази (КФ 3.6.1.5) у сироватці крові визначали за кількістю неорганічного фосфату, який утворився при гідролізі АМФ або АДФ відповідно [7; 8]. Активність простагландин-ендопероксид синтази (PGH-синтази, КФ 1.14.99.1) у мікросомній фракції тромбоцитів визначали спектрофотометричним методом за нагромадженням окисненої форми донора електронів адреналіну [9]. У роботі використані L-цистеїн, L-метіонін, АМФ і АДФ фірми Sigma (США), набори «Техпластин-тест», «АПТВ-ЕІ-тест», «Тромботест», «Хромотех-Антитромбин», «АДФ» фірми «Технологія-Стандарт» (Росія) та «Реахром-Протеїн С» фірми «НПО Ренам» (Росія). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм «MS Excel XP». Вірогідність відмінностей оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Як показав комплексний аналіз системи гемостазу, через 2 год після навантаження метіоніном у щурів виникали ознаки гіперкоагуляції (таблиця). Зокрема, у щурів 2-ї групи (навантаження метіоніном) спостерігалось вірогідне скорочення (на 24,4 та 30,7 %) часу згортання крові в тестах ПЧ і АЧТЧ, що свідчить про активацію фак-



Таблиця

Вплив одноразового навантаження метіоніном (500 мг/кг маси тіла) на показники системи гемостазу, агрегацію тромбоцитів, вміст САК і H₂S у сироватці крові щурів, M±m

Показник	Групи щурів		
	1-ша — контроль, n=14	2-га — навантаження метіоніном, n=14	3-тя — навантаження метіоніном, введення вітамінів B6, B9, B12, n=7
Показники системи гемостазу			
ПЧ, с	18,00±0,21	13,60±0,34*	16,00±0,39**
АЧТЧ, с	33,90±0,74	23,50±1,14*	28,10±0,80**
ТЧ, с	9,71±0,20	6,82±0,21*	8,14±0,21**
Фібриноген, г/л	2,84±0,11	2,86±0,08	2,90±0,14
РФМК, г/л	0	0,042±0,003*	0,026±0,005**
Активність АТ III, %	103,00±1,41	82,40±1,81*	98,60±3,25#
Активність протеїну С, %	100,80±1,43	83,50±2,17*	96,30±2,87#
Час лізису еуглобулінів, хв	106,80±2,70	133,60±3,49*	115,70±3,35#
Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів			
Ступінь агрегації, %	32,50±1,55	52,90±1,79*	41,20±2,88**
Час агрегації, с	380,6±10,7	382,6±10,6	371,9±16,9
Швидкість, % за 1 хв	28,6±1,0	37,70±1,32*	30,30±2,53#
Вміст сірковмісних сполук у сироватці крові			
Метіонін, мкмоль/л	26,60±3,03	471,3±31,4*	316,8±24,7**
ГЦ, мкмоль/л	6,58±0,27	31,40±1,36*	20,20±1,48**
Цистеїн, мкмоль/л	120,70±3,03	137,20±3,34*	131,10±7,60*
H ₂ S, мкмоль/л	86,30±3,91	49,60±4,77*	71,10±6,00#
Відношення ГЦ/H ₂ S	0,08±0,01	0,73±0,09*	0,30±0,04**
Відношення цистеїн/H ₂ S	1,43±0,06	3,05±0,25*	1,90±0,16**
Активність ферментів, причетних до регуляції стану тромбоцитів			
Активність РGH-синтази в тромбоцитах, мкмоль/хв на 1 мг білка	10,50±0,96	14,80±0,62*	12,40±0,85#
Активність апірази в сироватці крові, нмоль/(хв·мл)	7,29±0,25	5,82±0,26*	6,89±0,21#
Активність 5'-нуклеотидази в сироватці крові, нмоль/(хв·мл)	8,26±0,48	6,57±0,28*	7,64±0,25#

Примітка. * — P<0,05 щодо групи контролю; # — P<0,05 щодо 2-ї групи (навантаження метіоніном).

торів зовнішнього та внутрішнього шляхів згортання крові та посилення процесу активації протромбіну. Виявилось, що у щурів 2-ї групи, на відміну від тварин групи контролю, з'являлася значна кількість РФМК у плазмі крові, що свідчить про розвиток тромбінемії, а також скорочувався (на 29,8 %) час згортання плазми крові в тесті ТЧ, тобто прискорювалося пе-

ретворення фібриногену у фібрин. Зауважимо, що вміст фібриногену в плазмі крові після навантаження метіоніном не змінювався. Розлади в системі гемостазу щурів, індуковані навантаженням метіоніном, не обмежувались активацією системи згортання крові, а й проявлялися зниженням антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу. Так, через 2 год піс-

ля введення метіоніну у щурів 2-ї групи спостерігалось помірне зниження активності інгібіторів згортання крові АТ III та протеїну С (на 20–21 %) і сповільнення часу лізису еуглобулінових згустків (на 25 %). Однак більшою мірою активаційні процеси торкалися тромбоцитарної ланки системи гемостазу: у щурів 2-ї групи (навантаження метіоніном) ступінь і початкова швидкість АДФ-індукованої агрегації були на 62,8 та 31,8 % вищими, ніж у тварин у групі контролю. Зазначений комплекс змін у системі гемостазу, індукованих навантаженням метіоніну, є характерною ознакою формування ВЗК-синдрому (внутрішньосудинного згортання крові) та високого ризику тромботичних ускладнень [10].

Виникає питання щодо факторів, які лежать у основі розвитку гіперкоагуляційного стану, індукованого навантаженням метіоніном. Спочатку ми проаналізували, на якому метаболічному фоні розвинулися виявлені розлади в системі гемостазу. З'ясувалося, що через 2 год після навантаження метіоніном у щурів у сироватці крові найбільше зростали рівні метіоніну (у 17,7 разу) та ГЦ (у 4,8 разу), помірно підвищувався рівень цистеїну (у 1,4 разу), а вміст біологічно активного метаболіту САК — H₂S, навпаки, знижувався в 1,7 разу. Найбільшою мірою відобразити ступінь дисбалансу в обміні САК дозволив аналіз співвідношень між вмістом H₂S і його безпосередніх джерел ГЦ і цистеїну. Так, якщо у тварин з групи контролю відношення ГЦ/H₂S становило 0,08, то у щурів з метіоніновою ГЦ воно було майже на порядок вищим — 0,73. Менш помітно зростало (у 2,1 разу) відношення цистеїн/H₂S. На нашу думку, порушення балансу між ГЦ і H₂S (молекули з вазодилатуючими й антиагрегантними властивостями) є одним із факторів формування гіперкоагуляційного стану при гострій метіоніновій ГЦ.

Значення порушень обміну САК у формуванні розладів у системі гемостазу підтвердили



результати кореляційного аналізу. З'ясувалося, що у показників системи гемостазу кореляційні зв'язки встановлювалися з рівнем ГЦ і відношенням ГЦ/H₂S, причому виявлені в контролі закономірності помітно посилювалися за умов гострої метіонінової ГГЦ. Зокрема, рівень ГЦ обернено корелював із показниками згортання (ПЧ, АЧТЧ, ТЧ) і протизгортання крові (активність АТ III, протеїну С) з $r = -0,34, -0,38, -0,36, -0,33, -0,44$ відповідно, і цей зв'язок набував вірогідності за умов навантаження метіоніном ($r = -0,77, -0,50, -0,62, -0,60, -0,61$). Кореляційні зв'язки аналогічної спрямованості та сили у вказаних показників плазмових ланок гемостазу встановлювалися з відношенням ГЦ/H₂S. Водночас самостійно рівень H₂S у сироватці крові корелював лише з ПЧ та АЧТЧ ($r = 0,42, 0,29$), і ці зв'язки посилювалися при навантаженні метіоніном ($r = 0,56, 0,53$ відповідно). А от за нормальних умов найбільш тісно з рівнем ГЦ та співвідношенням ГЦ/H₂S корелював ступінь агрегації тромбоцитів ($r = 0,58$ і $0,53$) і виявлений зв'язок посилювався на фоні ГГЦ ($r = 0,61$ та $0,60$). Водночас між рівнями цистеїну та метіоніну, з одного боку, та показниками системи гемостазу, з другого боку, вірогідних кореляційних зв'язків як до, так і після навантаження метіоніном не виявлялося. Очевидно, більшою мірою на стан системи гемостазу впливає дисбаланс між вмістом ГЦ і H₂S у сироватці крові, ніж окремі коливання рівнів САК.

Попереднє 7-денне введення комплексу вітамінів В6, В9, В12 зменшувало ступінь індукованих навантаженням метіоніну порушень у обміні САК: у тварин 3-ї групи рівні метіоніну та ГЦ були вірогідно меншими (на 32,8 і 35,7 %), а рівень H₂S, навпаки, вищим (на 43,3 %), ніж у тварин 2-ї групи. Відношення ГЦ/H₂S при цьому зменшилось у 2,4 рази. Пом'якшення порушень у обміні САК комплексом вітамінів В6, В9, В12 запобігало формуванню гіперкоагуляційного стану при навантаженні

метіоніном. Зокрема, у тварин 3-ї групи час згортання крові в тестах ПЧ, АЧТЧ, ТЧ вірогідно перевищував (на 17,6, 19,5 і 19,4 %) такий у щурів 2-ї групи, а кількість РФМК зменшилася майже вдвічі. Насичення організму тварин вітамінами В6, В9, В12 також запобігало зниженню активності інгібіторів згортання крові АТ III та протеїну С, зменшувало час лізису еуглобулінів і ступінь агрегації тромбоцитів.

Оскільки формування ВЗК-синдрому значною мірою визначається функціональним станом тромбоцитарної ланки системи гемостазу, ми оцінили, як впливає навантаження метіоніном на активність ферментів, причетних до регуляції активаційних процесів у тромбоцитах. Виявилось, що через 2 год після введення метіоніну, тобто на пікові рівня ГЦ у сироватці крові, активність РGH-синтази у тромбоцитах підвищувалася на 41 %, а активність апірази та 5'-нуклеотидази в сироватці крові, навпаки, знижувалася на 20,2 і 20,5 % відповідно. Як відомо, РGH-синтаза тромбоцитів забезпечує утворення проагреганту тромбоксану А₂, тимчасом як апіраза гідролізує індуктор агрегації тромбоцитів АДФ до АМФ, а 5'-нуклеотидаза, у свою чергу, перетворює АМФ на антиагрегант аденозин. Тому очевидно, що індуковані навантаженням метіоніном зміни в активності вказаних ферментів будуть промотувати активаційні процеси в тромбоцитах і провокувати розвиток ВЗК-синдрому [8; 10]. Кореляційний аналіз показав, що існує тісний зв'язок між активністю ферментів, які регулюють функціональний стан тромбоцитів, і порушеннями обміну САК. Зокрема, за умов гострої метіонінової ГГЦ встановлювалася пряма залежність між активністю РGH-синтази тромбоцитів і рівнем ГЦ у сироватці крові та відношенням ГЦ/H₂S ($r = 0,78$ і $0,60$), тимчасом як активність апірази та 5'-нуклеотидази, навпаки, обернено корелювала з рівнем ГЦ ($r = -0,64$ і $-0,57$) і відношенням ГЦ/H₂S ($r = -0,71$ і $-0,61$). Попереднє насичення щурів вітамі-

нами В6, В9, В12 значною мірою стримувало зростання активності РGH-синтази тромбоцитів і зниження активності апірази та 5'-нуклеотидази в сироватці крові за умов гострої метіонінової ГГЦ.

Таким чином, гостра метіонінова ГГЦ спричинює комплекс порушень у різних ланках системи гемостазу щурів, який є предиктором ВЗК-синдрому. Найчутливішою до підвищення рівня ГЦ у плазмі крові та до дисбалансу в обміні САК виявилася тромбоцитарна ланка, активаційні процеси в якій за умов ГГЦ потенціюються внаслідок збільшення активності РGH-синтази та зменшення активності ферментів нуклеотидного обміну — апірази та 5'-нуклеотидази. Завчасне насичення організму щурів вітамінами В6, В9, В12 не лише зменшує ступінь індукованої навантаженням метіоніном ГГЦ, але і протидіє змінам у системі гемостазу та у ферментних системах, причетних до регуляції функціонального стану тромбоцитів.

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення фізіологічної ролі САК та їхніх похідних у регуляції системи гемостазу та розробка підходів до корекції тромбофілій, асоційованих із порушеннями обміну САК.

Висновки

1. Одноразове інтрагастральне введення L-метіоніну щурам дозою 500 мг/кг спричинює збільшення ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (на 60–65 %), скорочення ПЧ, АЧТЧ і ТЧ (25–30 %), помірне зниження активності інгібіторів згортання крові АТ III та протеїну С (20–22 %), сповільнення часу лізису еуглобулінів. Ступінь агрегації тромбоцитів, показники згортання та протизгортання крові корелюють з рівнем ГЦ і відношенням ГЦ/H₂S, причому за умов ГГЦ виявлені взаємозв'язки посилюються.

2. Попереднє насичення організму тварин вітамінами В6, В9, В12 пом'якшує індукований метіоніновим навантаженням дисбаланс у обміні САК і запо-



бігає формуванню порушень у системі гемостазу та ферментних системах, що регулюють функціональний стан тромбоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гіпергомоцистеїнемія*: моделювання та вплив на стан судинної системи в експерименті / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, К. П. Поставітенко [та ін.] // *Досягнення біології та медицини*. — 2004. — № 1 (3). — С.35-38.
2. *Експериментальна вітамінологія* / под ред. Ю. М. Островського. — Минск : Наука и техника, 1979. — 552 с.
3. *Беліцер В. О.* Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові лю-

дини / В. О. Беліцер, Т. В. Варецька, К. М. Веремєнко // *Лабораторна діагностика*. — 1997. — № 2. — С. 53-57.

4. *Ngo T. T.* The formation of sulphur-containing amino acids in germinating seeds of rape (*Brassica napus* L.) / T. T. Ngo, P. D. Shargool // *Biochem. J.* — 1972. — Vol. 126, N 4. — P. 985-991.

5. *Gaitonde M. K.* A spectrophotometric method for direct determination of cysteine in the presence of other naturally occurring amino acid / M. K. Gaitonde // *Biochem. J.* — 1967. — Vol. 104, N 2. — P. 627-633.

6. *Визначення* вмісту гідроген сульфід у сироватці крові / Н. В. Заїчко, Н. О. Пентюк, Л. О. Пентюк [та ін.] // *Вісник наукових досліджень*. — 2009. — № 1. — С. 29-32.

7. *Рыбальченко В. К.* Структура и функции мембран : практикум / В. К. Рыбальченко, М. М. Коганов. — К. : Вища шк., 1988. — 312 [239–241] с.

8. *Frassetto S.* Characterization of an ATP diphosphohydrolase activity (Apyrase, EC 3.6.1.5) in rat blood platelets / S. Frassetto, D. Renato, J. Sarkis // *Molecular and Cellular Biochemistry*. — 1993. — Vol. 129. — P. 47-55.

9. *Мевх А. Т.* Изучение эндопероксидпростагландинсинтетезы микросомной фракции тромбоцитов человека / А. Т. Мевх, В. В. Басевич, С. Д. Варфоломеев // *Биохимия*. — 1982. — Т. 47, № 10. — С.1635-1639.

10. *Современные представления о системе гемостазу* / Г. В. Волков, Т. Н. Платонова, А. Н. Савчук [и др.]. — К. : *Наук. думка*, 2005. — 292 с.

УДК 612.112.94:616.233-002(001.891.53)

В. Д. Крушевський

СПІВВІДНОШЕННЯ ВМІСТУ ТА РОЗМІРУ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У СЕЛЕЗИНЦІ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИКО-ПИЛОВОМУ БРОНХІТІ

Український НДІ промислової медицини, Кривий Ріг

Вступ

Хронічні неспецифічні захворювання легень (ХНЗЛ), у тому числі хронічний бронхіт токсичної, пилової та токсико-пилової етіології, посідають одне з провідних місць серед легеневи захворювань і характеризуються стійкою втратою працездатності при ранній стадії інвалідності та високою смертністю серед дорослого працюючого населення [1].

Головною функцією імунoglobulinів є нейтралізація антигенів з утворенням циклічних імунних комплексів (ЦІК), спрямована на підтримання гомеостазу в організмі. Але за деяких умов ЦІК можуть фіксуватися на стінках судин різних систем організму та спричинювати запальну реакцію, тому сьогодні велику увагу приділяють проблемі вивчення ЦІК — одних із потенціальних факторів імунного ураження органів і тканин організму, але в основному приділяється увага їхньому загаль-

ному вмісту, без урахування їх фізико-хімічних властивостей [2].

Однак умови утворення та біологічна активність ЦІК, які належать до одних із найважливіших критеріїв визначення ступеня імунотоксичного впливу антропогенних забруднювачів, залежать від багатьох факторів і насамперед від їх розміру, природи антигенів і антигенів, які входять до складу ЦІК, а також їх співвідношення, а головне — їхньої можливості фіксуватися у судинах і спричинювати запальну реакцію [3–5].

Одними з найрозповсюдженіших ксенобіотиків, які спричинюють хронічний бронхіт, є подразнюючі гази й аерозолі: сірчистий ангідрид, оксиди азоту та діоксид кремнію різної дисперсності. Тому для відтворення експериментального хронічного бронхіту нами використовувалися саме ці речовини, як при їх ізольованій дії, так і у поєднаній.

Метою даної роботи було проведення експерименталь-

них досліджень з моделювання хронічного токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту з відповідним визначенням послідовностей і співвідношення формування загального вмісту і розміру ЦІК у селезинці піддослідних тварин у динаміці дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводилися в умовах, які відтворювалися згідно з чинними нормативними документами і визначеними у відповідних роботах [6–9].

Дослідження проводилися на 600 нелінійних білих щурах із початковою масою 120–130 г 3-ї категорії якості за класифікацією, розробленою Східноєвропейськими державами у 1989 р. У тварин спричинювали хронічний токсичний, пиловий і токсико-пиловий бронхіт щоденними чотиригодинними хронічними інгаляційними ізольованими та комбінованими діями ок-



сидів азоту, сірчистого ангідриду (5 ГДК) та діоксиду кремнію різної дисперсності (15–20 ГДК).

Інгаляційній дії оксидів азоту піддавали 1-шу серію піддослідних тварин, 2-гу серію — дії сірчистого ангідриду, 3-тю серію — аморфного діоксиду кремнію, 4-ту серію — грубодисперсного діоксиду кремнію, 5-ту серію — аморфного діоксиду кремнію з оксидами азоту, 6-ту серію — аморфного діоксиду кремнію з сірчистим ангідридом.

Після закінчення 2-, 5-, 7-, 9- і 12-тижневих інгаляційних експозицій тварин декапітували під ефірним наркозом.

Бронхітогенні гази одержували внаслідок хімічних реакцій [6; 7] і подавали в експериментальну камеру за допомогою барботації. Контроль за концентрацією оксидів азоту і сірки у камері здійснювався фотометрично через кожні 30 хв [8; 9].

Як затравочні аерозолі було обрано гідрофобний діоксид кремнію з розміром частинок менше ніж 1 мкм з питомою поверхнею 100 м²/г, а також

пил молотого кварцу Овруцького кар'єру з мас-медіанним аеродинамічним діаметром (ММАД) частинок 50 мкм і вмістом вільного діоксиду кремнію 97,8%.

Критерієм для вибору першого була концепція підвищеної швидкості кліренсу пилових частинок, обумовлена їх гідрофобністю, для вибору другого — те, що грубодисперсний пил обумовлює швидкий розвиток пилового бронхіту без значних змін у респірабельній ділянці легень, тому що коефіцієнт затримки частинок у легенях із ММАД 50 мкм дорівнює нулю [6].

Для відпрацювання режимів інгаляції використовувалися ежекційно-дисккові пилоподавачі. Вимірювання концентрацій пилу в камерах здійснювалося стандартним гравіметричним методом на фільтри АФА-ВП-20. Відбір проб пилу проводився протягом усього терміну інгаляційних затравок дискретно з 1–2-хвилинними перервами на заміну фільтра.

Морфологічними дослідженнями були визначені всі характерні для хронічного бронхіту

ознаки, ступінь змін яких мала пряму дозо-експозиційну залежність [7].

Відпрепаровану селезінку подрібнювали препаративними ножицями, гомогенізували в ізотонічному розчині хлориду натрію у співвідношенні 1 : 10, визначали вміст і розміри ЦІК у фільтраті гомогенату селезінки методом преципітації з поліетиленгліколем (ПЕГ-6000) [10; 11]. Гомогенізація проводилася на електромеханізованому гомогенізаторі за стандартизованих умов — з температурою (0 °С), швидкістю обертання тефлонового пестика (50 об./хв) та експозицією (5 хв).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень показали, що в усіх серіях піддослідних тварин при 2- і 5-тижневих експозиціях швидкість утворення ЦІК у селезінці не відрізняється від контрольних параметрів (табл. 1). Розміри ЦІК при 2-тижневій експозиції також не змінюються, але на 5-й тиждень досліду утворюються ви-

Таблиця 1

Вміст ЦІК у селезінці білих щурів у динаміці розвитку експериментального токсико-пилового бронхіту, кількість ЦІК в 1 г тканини селезінки

Термін досліду, тиж.	Найменування бронхітогенних агентів											
	NO _x		SO ₂		SiO _{2 ам}		SiO _{2 гр.д}		SiO _{2 ам} +NO _x		SiO _{2 ам} +SO ₂	
	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д
2												
n	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
M±m	1110± ±119	1321± ±127	1400,0± ±97,5	1272± ±126	1121± ±112	1327± ±135	1178± ±133	1506± ±139	1228± ±132	1512± ±133	1269± ±130	1568± ±140
5												
n	10	10	10	8	10	9	10	10	10	9	10	10
M±m	1236± ±130	1152± ±135	1217± ±124	1570± ±145	1224± ±112	1468± ±148	1290± ±139	1328± ±132	1305± ±129	1576± ±137	1340± ±133	1398± ±128
7												
n	10	8	10	9	9	10	10	9	10	10	10	9
M±m	1122± ±130	1683± ±141*	1088± ±113	1791± ±137*	1322± ±122	1777± ±145*	1186± ±121	1584± ±142*	1277± ±122	1951± ±126*	1232± ±133	1990± ±154*
9												
n	10	9	10	9	10	9	10	8	10	9	10	10
M±m	1153± ±125	2063± ±127*	1199± ±121	2025± ±134*	1222± ±132	1912± ±130*	1275± ±123	1997± ±136*	1335± ±138	2148± ±152*	1331± ±139	2220± ±140*
12												
n	10	10	10	10	10	8	10	9	10	10	10	9
M±m	1139± ±127	2317± ±131*	1340± ±111	2319± ±135*	1379± ±128	2090± ±140*	1312± ±121	2150± ±124*	1305± ±121	2313± ±160*	1420± ±130	2208± ±134*

Примітка. SiO_{2 ам} — аморфний; SiO_{2 гр.д} — грубодисперсний (ММАД = 50 мкм). * — різниця вірогідна щодо контролю, P<0,05; n — кількість спостережень; M — середньоарифметична; m — помилка середньоарифметичної; К — контроль; Д — дослід.



сокомолекулярні імунні комплекси у 70,0–88,9 % піддослідних тварин 2, 3, 4, 5 і 6-ї серій, показники яких вірогідно відрізняються від контролю (табл. 2).

З 7-го тижня експерименту вірогідно підвищується вміст ЦІК у селезінці усіх піддослідних тварин у прямій дозо-експозиційній залежності.

Найбільше утворення загальних ЦІК відбувається у тварин 1, 2, 5 і 6-ї серій на 12-му тижні досліду, а також 6-ї серії на 9-му тижні експерименту. Ці показники перевищують відповідні контрольні параметри в 1,6–2,0 разу (див. табл. 1).

Що стосується розмірів ЦІК, то результати досліджень показали, що при 5-тижневій експозиції у селезінці тварин 2, 3, 4, 5 та 6-ї серій вірогідно утворю-

ються великі імунні комплекси у 70,0–88,9 %. У 1-й серії у 70,0 % випадків фіксуються низькомолекулярні комплекси (див. табл. 2).

В останні терміни експерименту в усіх серіях піддослідних тварин спостерігаються вірогідні зміни нагромадження різних розмірів ЦІК у селезінці щодо контролю. При 7-тижневій експозиції параметри цього показника подібні попередньому періоду досліду, за винятком першої серії, де у 62,5 % нагромаджуються високомолекулярні ЦІК. При 9- і 12-тижневих експозиціях відбуваються процеси нагромадження переважно (66,7–90,0 %) середньомолекулярних найбільш патогенних ЦІК.

У селезінці піддослідних тварин 2–6-ї серій на 5-му тижні

експерименту відбувається нагромадження високомолекулярних ЦІК, що свідчить про збільшення синтезу антитіл в основній мішені первинної інгаляційної дії подразнюючих речовин слизових оболонках кровоносних і кровоутворюючих систем. Лише у 1-й серії тварин цей показник статистично не відрізняється від контрольних параметрів і в 70,0 % випадків відповідає параметрам низькомолекулярних ЦІК (див. табл. 2).

Відношення загального вмісту ЦІК у досліді відповідно до контролю на 7-му тижні експерименту дорівнює від 1,5 до 1,6 разу, а при 12-тижневій експозиції досягає 1,6–2,0. Причому вірогідне підвищення концентрації ЦІК у селезінці починається з

Таблиця 2

Розмір ЦІК у селезінці білих щурів у динаміці розвитку експериментального токсико-пилового бронхіту, ум. од.

№ серії	Найменування бронхітогенних агентів		Терміни досліду, тиж.									
			2		5		7		9		12	
			п	Розмір ЦІК, $K_p, M \pm m$ (%)	п	Розмір ЦІК, $K_p, M \pm m$ (%)	п	Розмір ЦІК, $K_p, M \pm m$ (%)	п	Розмір ЦІК, $K_p, M \pm m$ (%)	п	Розмір ЦІК, $K_p, M \pm m$ (%)
1	NO _x	К	10	1,54±0,05 (70,0)	10	1,48±0,08 (60,0)	10	1,52±0,07 (70,0)	10	1,57±0,06 (80,0)	10	1,46±0,09 70,0
		Д	9	1,61±0,11 (66,7)	10	1,52±0,13 (70,0)	8	1,03±0,04* (62,5)	9	1,11±0,07* (66,7)	10	1,17±0,08* (80,0)
2	SO ₂	К	10	1,86±0,17 (80,0)	10	1,73±0,12 (70,0)	10	2,02±0,12 (60,0)	10	1,46±0,07 (70,0)	10	1,78±0,12 (70,0)
		Д	10	1,43±0,07 (90,0)	8	1,05±0,09* (75,0)	9	1,05±0,12* (77,8)	10	1,12±0,04* (80,0)	10	1,32±0,13* (90,0)
3	SiO ₂ ам	К	10	1,87±0,12 (80,0)	10	1,63±0,11 (90,0)	9	1,57±0,07 (88,9)	10	1,41±0,10 (90,0)	10	1,63±0,12 (70,0)
		Д	10	2,05±0,13 (70,0)	9	1,07±0,03* (88,9)	10	1,06±0,04* (70,0)	9	1,17±0,08* (77,8)	8	1,11±0,10* (87,5)
4	SiO ₂ гр.д	К	10	1,54±0,08 (70,0)	10	1,51±0,14 (80,0)	10	1,58±0,12 (80,0)	10	1,48±0,07 (70,0)	10	1,59±0,08 (70,0)
		Д	10	1,59±0,08 (60,0)	10	1,08±0,04* (70,0)	9	1,08±0,14* (77,8)	8	1,12±0,05* (87,5)	9	1,10±0,06* (88,9)
5	SiO ₂ ам + NO _x	К	10	1,51±0,12 (80,0)	10	1,66±0,07 (80,0)	10	1,55±0,09 (90,0)	10	1,53±0,11 (80,0)	10	1,62±0,07 (80,0)
		Д	10	1,72±0,15 (70,0)	9	1,02±0,10* (88,9)	10	1,11±0,02* (80,0)	9	1,12±0,04* (88,9)	10	1,12±0,07* (90,0)
6	SiO ₂ ам + SO ₂	К	10	1,56±0,12 (70,0)	10	1,62±0,08 (70,0)	10	1,53±0,05 (80,0)	10	1,59±0,14 (80,0)	10	1,68±0,08 (80,0)
		Д	10	1,57±0,09 (90,0)	10	1,04±0,04* (80,0)	9	1,07±0,11* (77,8)	10	1,16±0,06* (70,0)	9	1,21±0,15* (88,9)

Примітка. SiO₂ ам — аморфний; SiO₂ гр.д — грубодисперсний (ММАД = 50 мкм); * — різниця вірогідна щодо контролю, P < 0,05; п — кількість спостережень; K_p — коефіцієнт, який визначає розмір ЦІК (K_p < 1,1 — високомолекулярні; 1,1 ≤ K_p ≤ 1,5 — середньомолекулярні; K_p > 1,5 — низькомолекулярні).



7-го тижня в усіх серіях досліду (див. табл. 1).

Таким чином, дослідження показали, що у динаміці розвитку експериментального токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту відбувається нагромадження ЦІК у селезінці, вірогідні зміни якого починаються з 7-го тижня досліду, тобто у період, коли елімінація імунних комплексів знижена відносно їх утворення. Однією з причин цього нагромадження є те, що переважна частка ЦІК, які утворюються у динаміці цієї патології, припадає на комплекси середніх, найбільш патогенних, розмірів. Саме тому одним із лікувально-профілактичних засобів може бути запобігання або знешкодження ЦІК на ранніх етапах розвитку хронічного бронхіту токсико-пилової етіології.

Висновки

1. Нагромадження загальних ЦІК у селезінці у динаміці експериментального токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту носить дозо-експозиційний характер.

2. Для патогенезу експериментального токсичного, пилового та токсико-пилового брон-

хіту характерні утворення та нагромадження у селезінці ЦІК середніх, найбільш патогенних, розмірів.

3. Найбільш стимулюючий ефект утворення та нагромадження патогенних ЦІК у селезінці мають оксиди азоту у поєднанні з аморфним гідрофобним діоксидом кремнію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кундіев Ю. И. Медицина труда на Украине на пороге XXI века / Ю. И. Кундіев // Медицина труда и пром-екология. — 1998. — № 6. — С. 9-13.

2. Основні наукові дослідження за останні роки та перспективи розвитку імунотоксикологічних досліджень у гігієні / О. І. Винарська, Н. О. Ніконова, Л. Є. Григоренко, С. В. Лук'ярчук // Довкілля та здоров'я. — 2006. — № 3. — С. 28-32.

3. Дмитруха Н. М. Стан імунної системи у працюючих, експонованих свинцем / Н. М. Дмитруха, Т. К. Короленко, І. М. Андрусишина // Український журнал з проблем медицини праці. — 2006. — № 1. — С. 31-36.

4. *The ecotoxicology and chemistry of manufactured nanoparticles* / R. D. Handy, F. Kammer, J. R. Lead [et al.] // *Ecotoxicol.* — 2008. — Vol. 17. — № 4. — С. 287-317.

5. *Balbus J. M. Meeting Report: Hazard assessment for nanoparticles* — Report from an interdisciplinary Workshop / J. M. Balbus, A. D. Maynard,

V. L. Colvin // *Envir. Health Persp.* — 2007. — Vol. 115, N 11. — P. 1664-1669.

6. *Патент* на винахід № 21538А, UA, А61В 10/00. Спосіб моделювання хронічного токсико-пилового бронхіту / Карнаух М. Г., Крушевський В. Д., Луговський С. П., Беднарик О. М.; заявник і патентовласник Криворізь. наук.-досл. ін-т праці і профзахворвань. — № 95010030; заявл. 02.01.95; опубл. 30.04.98, Бюл. № 2.

7. *Морфофункціональні зміни в легенях лабораторних тварин у патогенезі експериментального хронічного бронхіту токсичної та пилової етіології* / М. Г. Карнаух, В. Д. Крушевський, С. П. Луговський, М. А. Комаров // *Гігієна населених місць.* — 2003. — Вип. 41. — С. 53-58.

8. *Методические указания на фотометрическое определение двуокиси азота в воздухе* № 1638-77. Утверждены МЗ СССР 18 апреля 1977 г.

9. *Методические указания на фотометрическое определение сернистого ангидрида* № 1642-77. Утверждены МЗ СССР 13 апреля 1977 г.

10. *Белокриницкий Д. В. Методы клинической иммунологии* / Д. В. Белокриницкий // *Лабораторные методы исследования в клинике* / под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 292.

11. *Изменения физико-химических свойств иммунных комплексов при гемосорбции* / П. В. Стручков, Н. А. Константинова, А. Г. Чучалин [и др.] // *Советская медицина.* — 1985. — № 1. — С. 35-39.

УДК 613.34-008.87+616.34-002-022-07:616.31-018.73

А. П. Левицький, В. Я. Скиба, С. О. Дем'яненко,
О. А. Макаренко, Л. М. Розсаханова

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ КВЕРЦЕТИНУ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ НА ФОНІ ДИСБІОЗУ

Державна установа «Інститут стоматології АМН України», Одеса

У нашій попередній роботі [1] було показано, що на фоні дисбіозу значно посилюються патологічні явища у слизовій оболонці порожнини рота за умов моделювання стоматиту.

Враховуючи, що в антимікробному захисті організму суттєву роль відіграє печінка і при її захворюваннях дуже часто спостерігаються патологічні явища в ротовій порожнині [2; 3], ми вирішили дослідити вплив по-

єднаної патології (гепатит на фоні дисбіозу) на стан слизової оболонки та визначити можливість профілактики і лікування виникаючих порушень за допомогою препарату кверцетин. Останній належить до біофла-



воноїдів, для нього характерний дуже широкий спектр біологічної дії (антиоксидантна, мембранопротекторна, антизапальна) [4; 5].

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження було проведено на 24 білих щурах-самцях лінії Вістар віком 1 міс. (жива маса (50 ± 3) г). Усіх щурів було поділено на 3 групи (по 8 особин у кожній):

1-ша — інтактні тварини (норма), які отримували стандартний раціон віварію протягом 22 днів;

2-га — дослідна група, в якій тварини з 13-го дня з питною водою отримували антибіотик лінкоміцин дозою 50 мг/кг живої маси протягом 5 днів (метод відтворення дисбіозу [6]). На 21-й день експерименту внутрішньом'язово вводили гідразин гідрохлорид дозою 100 мг/кг для моделювання гепатиту [7];

3-тя — дослідна група, яка з 1-го дня досліді отримувала *per os* кверцетин (кверцетин-гранули, виробництво Борщівського ХФЗ) дозою 4 мг кверцетину на 1 кг живої маси. Починаючи з 13-го дня досліді, тварини цієї групи додатково отримували з питною водою лінкоміцин дозою 50 мг/кг протягом 5 днів, а на 21-й день досліді одноразово гідразин гідрохлорид дозою 100 мг/кг.

Евтаназію всіх тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) на 23-й день досліді шляхом тотального кровопускання з серця. За добу до евтаназії щури не отримували ніяких препаратів, були позбавлені їжі, однак мали доступ до води.

У тварин виділяли слизові оболонки щоки і язика та зберігали їх при -30°C .

У гомогенатах слизової оболонки, які готували з розрахунку 50 мг/мл 0,05М тріс-НСІ буферу рН 7,5, використовували надосадову рідину після центрифугування при 2500 об/хв протягом 30 хв при температурі

$+4^\circ\text{C}$. Визначали рівень маркерів запалення: концентрацію малонового діальдегіду (МДА) [8], загальну протеолітичну активність (ЗПА) [9], активність антиоксидантного ферменту каталази [10], активність уреаз, яка має мікробне походження [11], активність лізоциму бактеріолітичним методом [12], а також концентрацію розчинного білка за методом Лоурі [13].

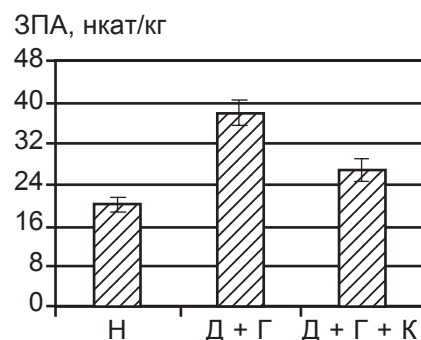
За співвідношенням активності каталази (К) та концентрації МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ за формулою [14]:

$$\text{АПІ} = \frac{10 \cdot \text{К}}{\text{МДА}}$$

За співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за методом Левицького і співавторів [15].

Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 1 наведено результати визначення маркерів запалення



ня (ЗПА і МДА) у слизовій оболонці щоки щурів, у яких відтворювали токсичний гепатит на фоні кишкового дисбіозу. З цих даних видно, що при зазначеній патології спостерігається вірогідне підвищення рівня обох маркерів запалення. Введення кверцетину суттєво знижує рівень маркерів, причому концентрацію МДА навіть вірогідно нижче показника здорових тварин.

На рис. 2 наведено аналогічні дані для слизової оболонки язика, з яких видно, що остання має більш високий рівень ЗПА навіть у здорових тварин (порівняно зі слизовою оболонкою щоки). При відтворенні гепатиту на фоні дисбіозу спостерігається вірогідне підвищення рівня обох маркерів запалення, а після введення кверцетину суттєво зниження, воно особливо сильне щодо МДА — концентрація цього маркера запалення знизилася майже в 5 разів.

У табл. 1 і 2 наведено результати визначення деяких біохімічних показників слизової обо-

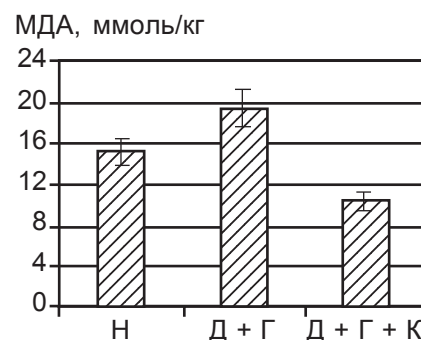


Рис. 1. Вплив кверцетину на рівень маркерів запалення у слизовій оболонці щоки щурів при дисбіозі та гепатиті: Н — норма; Д + Г — дисбіоз + гепатит; Д + Г + К — дисбіоз + гепатит + кверцетин

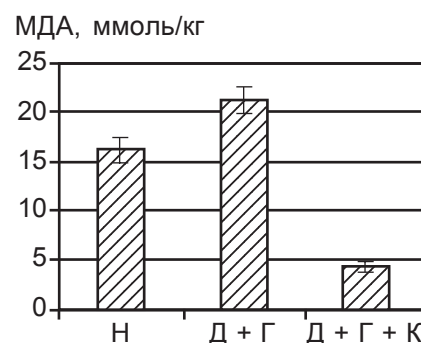
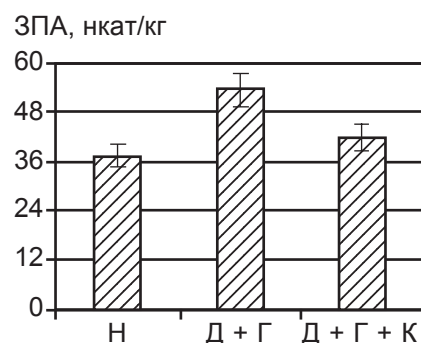


Рис. 2. Вплив кверцетину на рівень маркерів запалення у слизовій оболонці язика щурів при моделюванні дисбіозу і гепатиту: Н — норма; Д + Г — дисбіоз + гепатит; Д + Г + К — дисбіоз + гепатит + кверцетин



Вплив кверцетину на біохімічні показники слизової оболонки щоки щурів при моделюванні дисбіозу + гепатиту, M±m

Моделювання дисбіозу	Розчинний білок, г/кг	Каталаза, мкат/кг	Уреаза, мкат/кг	Лізоцим, од/кг	Індекс АПІ	Ступінь дисбіозу
Норма	29,3±3,1	9,0±0,1	1,50±0,26	620±57	5,7±0,3	1,0±0,2
Дисбіоз + гепатит	33,90±2,21 P>0,1	8,3±0,2 P<0,05	2,22±0,28 P>0,05	391±39 P<0,05	4,2±0,3 P<0,01	2,4±0,2 P<0,001
Дисбіоз + гепатит + кверцетин	27,0±1,3 P>0,1 P ₁ <0,05	9,1±0,2 P>0,7 P ₁ <0,01	1,69±0,18 P>0,3 P ₁ >0,05	357±22 P<0,05 P ₁ >0,4	9,7±0,5 P<0,001 P ₁ <0,001	2,0±0,2 P<0,001 P ₁ >0,05

Примітка. У табл. 1 і 2: P — показник вірогідності відмінностей з нормою; P₁ — показник вірогідності відмінностей з групою Д + Г.

Таблиця 2

Вплив кверцетину на біохімічні показники слизової оболонки язика щурів при моделюванні дисбіозу + гепатиту, M±m

Моделювання дисбіозу	Розчинний білок, г/кг	Каталаза, мкат/кг	Уреаза, мкат/кг	Лізоцим, од/кг	Індекс АПІ	Ступінь дисбіозу
Норма	39,3±1,4	4,3±0,1	2,14±0,15	205±25	2,7±0,1	1,0±0,1
Дисбіоз + гепатит	42,7±2,7 P>0,1	3,7±0,1 P<0,001	2,33±0,27 P>0,4	20±5 P<0,01	1,8±0,1 P<0,001	10,9±1,4 P<0,001
Дисбіоз + гепатит + кверцетин	36,7±1,2 P>0,1 P ₁ >0,05	4,1±0,1 P>0,05 P ₁ <0,05	2,25±0,13 P>0,3 P ₁ >0,4	100±11 P<0,01 P ₁ <0,01	26,0±0,8 P<0,001 P ₁ <0,001	2,1±0,2 P<0,001 P ₁ <0,001

лонки порожнини рота щурів, у яких відтворювали дисбіоз + гепатит. З цих даних видно, що при моделюванні дисбіозу + гепатиту проявляється тенденція до збільшення концентрації розчинного білка, а під дією кверцетину цей показник повертається до норми. Навпаки, активність каталази і лізоциму в слизових оболонках рота вірогідно знижується, а під впливом кверцетину повертається до норми (за винятком лізоциму).

Активність уреаз, що корелює з мікробним обміненням тканин, дещо збільшується при зазначеній патології, а під впливом кверцетину проявляє тенденцію до зниження.

Більш наочно реагують на патологічний стан і лікування показники АПІ та ступінь дисбіозу: перший показник вірогідно знижується при патології та значно підвищується при введенні кверцетину, а другий показник, навпаки, збільшується за умов

моделювання дисбіозу + гепатиту, але під впливом кверцетину знижується, особливо у слизовій оболонці язика.

Таким чином, моделювання дисбіозу з гепатитом спричинює розвиток запально-дистрофічних процесів у слизовій оболонці ротової порожнини, про що свідчить зростання рівня маркерів запалення та зниження рівня антиоксидантної системи, яку представляє в даному разі каталаза. Патологічний стан, який розвивається у слизовій оболонці рота і призводить до росту мікробного обміненія цієї тканини, можна пояснити значним зниженням рівня антимікробного ферменту лізоциму.

Кверцетин, як один із найбільш активних біофлавоноїдів, суттєво підвищує рівень антиоксидантного захисту (каталаза) і пригнічує процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, про що свідчить дуже значне зниження концентрації МДА.

Висновки

1. Моделювання кишкового дисбіозу в поєднанні з гепатитом спричинює розвиток запально-дистрофічних процесів у слизовій оболонці порожнини рота.

2. Біофлавоноїд кверцетин проявляє лікувально-профілактичну дію щодо слизової оболонки порожнини рота при гепатиті + дисбіозі, що дає підстави рекомендувати його для подальшого вивчення в клініці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Левицький А. П. Вплив дисбіозу на розвиток експериментального стоматиту у щурів / А. П. Левицький, С. О. Дем'яненко, Ю. Г. Романова // Одеський медичний журнал. — 2009. — № 2 (112). — С. 15-17.

2. Яковлев М. Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления / М. Ю. Яковлев // Казанский медицинский журнал. — 1988. — Т. 69, № 5. — С. 353-358.

3. Guarner C. Bacterial translocation and its consequence in patients with cirrhosis / C. Guarner, G. Soriano // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 17, N 1. — P. 27-31.

4. Максютіна Н. П. Новий лікарський препарат «Гранули кверцетину» та його застосування в онкології / Н. П. Максютіна, Т. П. Сиваченко, Р. А. Абизов // Ліки. — 1996. — № 4. — С. 75-80.

5. Nakamura J. Effects of quercetin and rutin on serum- and hepatic lipid concentrations, fenol stored excretion and serum antioxidant properties / J. Nakamura, S. Ishimitsu, Y. Tonogai // J. Health Sci. — 2000. — Vol. 46, N 4. — P. 229-240.

6. Пат. № 31012 Україна, МПК (2006) А61Р31/00. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицький А. П., Селиванська І. О., Цісельський Ю. В., Почтар В. М., Розсаханова Л. М., Гулавський В. Т.; заявник і патенто-власник ДУ «Інститут стоматології АМН України»; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

7. Пустовойт П. И. Клинико-экспериментальное обоснование применения ингибиторов протеаз при заболеваниях желчевыводящих путей: дис. ... канд. мед. наук / П. И. Пустовойт. — Одесса, 1983. — 210 с.

8. 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.

9. Барабаш Р. Д. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность



слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе / Р. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // БЭБИМ. — 1973. — № 8. — С. 65-67.

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

11. *Гаврикова Л. М.* Уреазная активность ротовой жидкости у больных

с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. — 1996. — Спец. вып. — С. 49-50.

12. *Левицкий А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. — Одесса : КП ОГТ, 2005. — 74 с.

13. *Protein measurement with Folin phenol reagent* / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. Z. Farr [et al.] // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

14. *Антиоксидантно-прооксидантный* индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицкий, В. М. Почтар, О. А. Макаренко [та ін.] // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 6. — С. 22-25.

15. *Ферментативный* метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации / сост. : А. П. Левицкий [и др.]. — К. : ГФЦ, 2007. — 22 с.

УДК 616.36-002.12-099-06:616.438-001

О. В. Сивоконюк, А. И. Даниленко

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Одесский государственный медицинский университет

Признание существенной роли иммунных механизмов в патогенезе большинства заболеваний печени, стремительное развитие экспериментальной и клинической иммунологии определили необходимость формирования новой медицинской дисциплины, задача которой заключается в разработке фармакологической регуляции нарушенных функций иммунной системы с применением различных средств [1].

В связи с тем, что при патологии печени существенно изменяются иммунные процессы, немаловажным является наличие иммуномодулирующих свойств у гепатопротекторов, что приводит к лучшему лечебному эффекту [2].

Гепатопротекторы улучшают функциональное состояние печени и ее дезинтоксикационную функцию, способствуют сохранению и восстановлению структуры гепатоцитов и их высокой функциональной активности [3]. Эти препараты приобрели особое значение, поскольку сегодня заболевания печени очень распространены. И это связано не только с повреждающим действием отдельных лекарственных препаратов на гепатоциты, но и с неправильным питанием и чрез-

мерным употреблением алкоголя, а также в связи с возросшим уровнем заболеваний вирусными гепатитами [4–6].

Таким образом, фармакотерапия болезней печени требует осторожного и корректного выбора лекарственных средств, и нормализация иммунологических функций — необходимое условие для эффективного лечения данных заболеваний.

Цель настоящей работы — исследование динамики иммуногистохимических особенностей основных популяций иммунных клеток, располагающихся в тимусе, а также степень выраженности апоптоза при курсовом введении гептрала в дозе 20 мг/кг в условиях острого химического повреждения печени CCl_4 . В связи с тем, что пик морфогистохимических изменений приходится на 3-и сутки острого токсического гепатита (ОТГ), этот временной промежуток был избран нами для исследований, результаты которых изложены в данной работе.

Материалы и методы исследования

Опыты проводили на 126 белых крысах линии Вистар массой 180–250 г. Животных

содержали на стандартном рационе вивария в условиях свободного передвижения и доступа к воде. Работу с лабораторными крысами выполняли с соблюдением общепринятых нормативных и биолого-этических требований [7].

Были сформированы следующие опытные группы:

а) интактные животные (контроль);

б) крысы с ОТГ;

в) животные с курсовым введением гептрала внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг в условиях ОТГ.

Острый токсический гепатит вызывали однократным внутрижелудочным введением 50%-го масляного раствора CCl_4 в дозе 5 мл/1000 г. Животных выводили из эксперимента на 3-и сутки путем декапитации под легким эфирным наркозом. После фиксации в 10%-м растворе нейтрального формалина и спиртовой проводки кусочки тимуса заливали в целлоидин-парафин, изготавливали срезы толщиной 5-6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах непрямым методом Кунса по методике Brosnan (1979). Им-



мунные клетки дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител к различным типам клеток фирмы Serotec. Применяли следующие маркеры: CD95⁺, CD8⁺, CD4⁺, CD3⁺, CD45RA⁺, ED1⁺, IgA, IgM, IgG, C3-фракцию комплемента. В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2 — фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с применением светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г. Г. Автандилова [8] в люминесцентном микроскопе.

Апоптозный индекс рассчитывали по формуле:

среднее количество клеток в поле зрения $\times 400 - 100 \%$;

среднее количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD95⁺ в поле зрения $\times 400 - X$;

$X = \text{среднее количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD95}^+ \text{ в поле зрения} \times 400 \times 100 : \text{среднее количество клеток в поле зрения} \times 400.$

Статистическую обработку цифровых данных проводили методом дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Вилкоксона. Описательная статистика приведена в виде медианы и значений первого и третьего квартилей. Нулевую гипотезу принимали при $P < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Оценка иммуногистохимических показателей местных иммунных реакций проводилась в период максимального повреждения печени. В этой группе наблюдений таким сроком являются 3-и сутки.

При ОТГ в центральном органе иммуногенеза — тимусе — развивается акцидентальная трансформация (АТ), что опре-

деляется в современной литературе как нормальная реакция тимуса в ответ на антигенное воздействие [9]. Этот процесс в органе — закономерный ответ, имеющий стереотипный фазовый характер, отражающий функциональную активность структурных элементов вилочковой железы. Акцидентальная трансформация возникает при различных стрессовых воздействиях, при голодании, рентгеновском облучении, под влиянием лекарственных, в частности гормональных и цитостатических, препаратов. Однако чаще всего она наблюдается при инфекционных заболеваниях, гемобластозах и злокачественных опухолях у детей.

Основным структурным отличием АТ от возрастной инволюции является уменьшение долек вилочковой железы, а соответственно и массы органа за счет потери лимфоцитов корковой зоны с последующим коллапсом органа. Известно, что в процессе развития АТ условно можно выделить пять основных фаз, отражающих динамику процесса [9].

Первая фаза соответствует пролиферации лимфобластов и макрофагов с появлением так называемой картины звездного неба в ответ на антигенную стимуляцию. Масса органа при этом увеличивается незначительно, что связано с быстрой сменой пролиферативного процесса, потерей лимфоцитов из корковой зоны. Вторая фаза характеризуется гнездной потерей лимфоцитов коркового слоя, налипанием их на макрофаги и последующим фагоцитозом. При этом не исключается потеря лимфоцитов вследствие их миграции в общий кровоток. Третья фаза характеризуется дальнейшей потерей лимфоцитов из коркового слоя, что приводит к начинающемуся коллапсированию ретикулярной сети долек. При этом возникает инверсия слоев — мозговое вещество оказывается богаче лимфоцитами, чем корковое, и поэтому при окраске гематоксилином и

эозином выглядит темнее. Ретикулоэпителий заметно активизируется, что выражается в новообразовании большого количества мелких тимических телец (телец Гассаля), располагающихся не только в мозговом, но и в корковом слое. В просвете некоторых телец отмечаются погибающие лимфоциты в стадии рексиса. В четвертой фазе коллапс долек нарастает, деление на корковый и мозговой слой становится неразличимым вследствие потери лимфоцитов в мозговом слое и дальнейшего коллапса коркового слоя. Тимические тельца сливаются, образуя крупные кистозно-расширенные образования, содержащие бледно окрашенный белковый секрет с чешуйчатыми сферическими включениями и ядерный детрит. Пятая фаза соответствует приобретенной атрофии органа. Дольки вилочковой железы резко коллабириваны, иногда приобретают вид узких тяжей, соединительно-тканые перегородки расширены, часто отечны. Лимфоцитов мало, дольки состоят преимущественно из ретикулоэпителия с вытянутыми гиперхромными ядрами. Часто можно наблюдать переход одной фазы в другую, так как не бывает строгих морфологических границ между отдельными фазами процесса.

В ходе эксперимента первые три фазы формируются в 1-е сутки. Уже ко 2-м суткам у большинства животных контрольной группы в тимусе отмечается четвертая фаза АТ, что свидетельствует о сильном антигенном воздействии. Общеизвестным является тот факт, что неустранение влияния антигена в дальнейшем неизбежно приведет к развитию пятой фазы АТ тимуса, проявляющейся коллапсом долек тимуса, атрофией лимфоидного компонента и склерозом [9].

У животных контрольной группы к 10-м суткам развивалась пятая фаза АТ. При использовании гепатопротектора гептрала в тимусе также развивается АТ, четвертая фаза которой регистрируется на 2-е сутки.



Согласно нашим данным, интересен тот факт, что уже с 5-х суток начинается восстановление лимфоидной популяции тимуса животных данной группы, и ни в одном из наблюдений к 10-м суткам развитие пятой фазы АТ не отмечалось. По-видимому, вышеуказанный препарат, уменьшая степень выраженности альтеративных изменений в печени, снижает уровень антигенного воздействия и модулирует иммунный ответ. Последнее подтверждается результатами иммуногистохимических исследований, позволивших в сравнении оценить основные популяции иммунных клеток тимуса животных контрольной группы, группы токсического гепатита и группы с использованием гептрала.

Обнаружено, что в тимусах здоровых животных преобладала популяция CD3⁺-лимфоцитов, представляющих собой общую популяцию преимущественно зрелых Т-лимфоцитов. При ОТГ и в группе с использованием гепатопротектора, несмотря на дефицит лимфоидной популяции, преобладающей популяцией остаются CD3⁺. Среди тимоцитов в коре и мозговом веществе тимусов всех животных, независимо от групповой принадлежности, отмечались как CD4⁺-хелперы/индукторы, так и CD8⁺-супрессоры/цитостатики. Согласно данной литературе, соотношение этих клеток (CD4⁺/CD8⁺), называемое также хелперно-супрессорным индексом, в нормальных

тимусах колеблется в пределах 1,5–2,0. В группе интактных животных нашего эксперимента это соотношение составляет 1,8, что совпадает с современными представлениями нормы.

В нормальном тимусе популяция В-лимфоцитов представлена слабо, также как и плазмобласты, продуцирующие иммуноглобулины (М, А, G и др.). Большинство авторов считают, что эти клетки гематогенного происхождения [10]. При ОТГ количество В-лимфоцитов повышается, что является гуморальным ответом на антигенную стимуляцию. При лечении их становится больше и, по-видимому, это индивидуальный ответ на антиген плюс влияние гепатопротектора.

В результате проведенных нами исследований в группе токсического гепатита обнаружено увеличение популяции клеток, экспрессирующих рецепторы к ED1⁺. Это во многом обусловлено миграцией макрофагов из крови в тимус в условиях усиленного апоптоза тимоцитов. Последнее подтверждается анализом апоптозного индекса, который составил (32,0±3,6) % и достоверно превысил контрольный показатель (апоптозный индекс тимоцитов в группе контроля составил (23,0±2,5) %).

Согласно данным экспериментальных исследований, показатель апоптозного индекса в тимусе в норме колеблется от 25 до 29 % [11; 12]. В целом резуль-

таты наших исследований соответствуют вышеприведенным.

Как и в группе токсического гепатита, в тимусе животных на фоне введения гептрала выявляется дефицит Т-лимфоцитов в обеих зонах, что приводит к стертости границы между корой и мозговым веществом. Преобладающей популяцией оказались Т-лимфоциты (CD3⁺). В коре и мозговом веществе обнаружены как CD4⁺-Т-хелперы, так и CD8⁺-Т-супрессоры. Несмотря на одну и ту же стадию АТ, а именно четвертую, иммуногистохимическое исследование выявило некоторые особенности в тимусах этой группы по сравнению с группой токсического гепатита. Анализ относительных объемов основных популяций иммунных клеток тимуса свидетельствует о том, что в этой группе среди Т-лимфоцитов относительно меньше CD8⁺-Т-супрессоров и больше CD4⁺-Т-хелперов, в связи с чем хелперно-супрессорное соотношение выше такового при токсическом гепатите (таблица).

Соотношение CD4⁺/CD8⁺ (хелперно-супрессорный индекс) составило 2,4, тогда как при токсическом гепатите оно равно 1,2 (контрольный показатель 1,8).

Как и в предыдущих группах наблюдения, кроме Т-лимфоцитов, в обеих зонах долек тимуса отмечались клетки, экспрессирующие рецепторы к ED1⁺ (макрофаги и естественные киллеры), а также В-лимфоци-

Таблица

Относительные объемы основных популяций иммунных клеток в тимусе при токсическом гепатите на фоне применения гептрала (Ме (25 %; 75 %))

Группа	Отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов			ED1 ⁺	CD45RA ⁺	Отдельные субпопуляции клеток-продуцентов иммуноглобулинов		
	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺			IgM	IgG	S3-фракция комплемента
Контроль	82 (55,5; 100,0)	65 (46,0; 79,5)	35 (22; 47)	10 (6; 14)	4 (2,5; 6,0)	2,5 (1,5; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	—
ОТГ	50 (32; 69)*	55 (41; 69)*	45 (33; 57)*	27 (22; 33)*	13 (9; 17)**	3,5 (2,5; 4,5)	4,5 (3,5; 5,0)*	1,0 (1,0; 2,0)
Гептрал	58 (52; 64)*	60 (55; 66)	24 (21; 27)*	21 (18; 24)*	18 (13; 23)**	4,0 (3,8; 4,6)	4,5 (4,0; 5,5)*	1,0 (1,0; 2,0)

Примечание. * — достоверность различий при P<0,05; ** — достоверность различий при P<0,01.



ты (CD45RA⁺) и клетки-продуценты иммуноглобулинов — IgM и IgG. Макрофаги (ED1⁺) располагались диффузно по всей паренхиме долек тимуса, а В-лимфоциты и плазмобласты располагались преимущественно в периваскулярных пространствах. По сравнению с группой токсического гепатита, несколько увеличилось количество клеток-продуцентов IgM и IgG, а также уменьшилась популяция клеток-продуцентов С3-фракции комплемента. Соотношение CD3⁺/ED1⁺/CD45RA⁺ оказалось равным 3,1 : 1,2 : 1,0 (при токсическом гепатите — 3,8 : 2,0 : 1,0 и в контроле — 20,0 : 2,5 : 1,0). Апоптотный индекс оказался достаточно высоким и составил (27,0±3,0) %.

Таким образом, если гистологическое исследование выявило преимущественно дисциркуляторные нарушения в тимусе, а также идентифицировало стадию акцидентальной трансформации, то иммуногистохимическое исследование позволило обнаружить существенные особенности отдельных популяций иммунных клеток тимуса. Показано, что при использовании гептрала в группе токсического гепатита в тимусе, несмотря на обеднение железы лимфоцитами, значительно повышается, даже по сравнению с контролем, соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, усиливается макрофагальная реакция и увели-

чивается популяция клеток-продуцентов иммуноглобулинов М и G, тогда как клетки, экспрессирующие рецепторы к С3-фракции комплемента, встречаются в единичных экземплярах. Локализация плазмобластов свидетельствует в пользу их гематогенного происхождения.

Выводы

Введение животным гепатопротектора гептрала на фоне острого токсического гепатита при выраженном дисбалансе основных звеньев иммунитета способствует снижению С3-фракции комплемента, увеличению количества Т-хелперов, повышению хелперно-супрессорного индекса, увеличению количества плазмоцитов и приближению апоптотного индекса к нормальному состоянию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Клінічна імунологія* / Ю. І. Бажора, В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, І. М. Годзієва. — Одеса : ОДМУ, 2000. — 384 с.
2. *Иммунотомулирующие свойства гепатопротекторов растительного происхождения при комбинированном применении с преднизолоном на модели токсического гепатита* / А. И. Венгеровский, Л. М. Огородова, Т. В. Перевозчикова [и др.] // *Растительные ресурсы*. — 2004. — Т. 40, № 2. — С. 107-114.
3. *Дроговоз С. М. Гепатопротекторы — сегодня и завтра в Украине (В помощь врачу, провизору) : методические указания* / С. М. Дроговоз. — 2003. — 12 с.

4. *Ивашкин В. Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя* / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 4-8.

5. *Клинико-биохимические особенности токсического гепатита, вызванного отравлениями суррогатами алкоголя* / Д. И. Федосеев, И. И. Коханович, М. М. Сачек [и др.] // *Медицинская панорама*. — 2008. — № 5. — С. 44-46.

6. *Коррекция гепатотоксического действия антибиотиков мукозапротекторами на основе лекарственных растений* / Л. А. Кумышева, С. А. Коростылев, С. Д. Марченко, Р. У. Хабриев // *Фармация*. — 2008. — № 8. — С. 32-34.

7. *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте* / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — К. : Вища школа, 1983. — 383 с.

8. *Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии* / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 2002. — 238 с.

9. *Ивановская Т. Е. Структура тимуса и иммунный статус патологического процесса* / Т. Е. Ивановская, Л. П. Катоснова // *Архив патологии*. — 1986. — № 2. — С. 3-9.

10. *Хлыстова З. С. Становление системы иммуногенеза плода человека* / З. С. Хлыстова. — М. : Медицина, 1987. — 255 с.

11. *Фильченко А. А. Апоптоз и рак* / А. А. Фильченко, Р. С. Стойка. — К., 1999. — 152 с.

12. *Thymic nurse cells are sites of thymocyte apoptosis* / L. K. Aguilar, E. Aguilar-Cordova, J. Jr. Cartwright, J. W. Belmont // *Journal of immunology*. — 1994. — Vol. 152, N 6. — P. 2645-2651.

УДК 615.217.2;615.212.314

О. Є. Ядловський

ВПЛИВ КЕТОРОЛАКУ НА РІВЕНЬ МОНОАМІНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ БОЛЬОВОМУ СИНДРОМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», Київ

Лікування больових синдромів є одним із важливих завдань сучасної медицини [1; 3; 7]. Для лікування болю використовують багато методів, але

одне з центральних місць посідає фармакотерапія. При фармакотерапії болю використовується широкий спектр лікарських засобів (наркотичні

аналгетики, нестероїдні протизапальні засоби, ненаркотичні аналгетики й інші препарати, що безпосередньо не призначені для лікування болю, але



ефективні при певних видах болювого синдрому) [5; 10]. Однак сьогодні проблема знеболювання остаточно не розв'язана через недостатню ефективність і безпеку існуючих аналгетичних засобів. Одним із шляхів оптимізації фармакотерапії є поглиблене вивчення фармакодинамічних властивостей відомих аналгетиків, оскільки така інформація дає можливість застосувати їх ефективніше та безпечніше, тому у різних наукових центрах медичного профілю світу ведуться фундаментальні дослідження у даному напрямку [5; 10].

У ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України» проводяться комплексні наукові дослідження з вивчення механізмів дії знеболювальних препаратів. Із даних літератури відомо, що катехоламінергічні механізми беруть участь у формуванні реакції на біль і належать до ендогенних антиноцицептивних систем [2; 4; 8]. Описано участь катехоламінергічних систем у формуванні перцептуального та центрального компонентів болювої реакції при термічній та електричній ноцицептивній стимуляції, механізмах опіоїдної й акупунктурної аналгезії [9]. У даних, отриманих нами раніше методом фармакологічного аналізу, було показано здатність модуляторів адренергічної системи на різному рівні модулювати ан-

тиноцицептивний ефект кеторолаку. Саме тому метою дослідження було вивчення впливу кеторолаку на рівень моноамінів у тканинах головного мозку.

Матеріали та методи дослідження

Фармакологічний аналіз участі моноамінергічних систем у дії кеторолаку був здійснений у досліді на білих щурах-самцях масою відповідно (120 ± 10) г розведення віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України». У досліді використовувалася субстанція кеторолаку ФФ «Здоров'я» (Харків, Україна).

Вивчення впливу кеторолаку на вміст моноамінів (норадреналін, дофамін, серотонін) у корі головного мозку та гіпоталамусі щурів проводили як на інтактних щодо болю, так і на тваринах з експериментальним болювим синдромом (контроль). Використовувалися моделі ноцицептивної стимуляції — периферична мононейропатія [11] і болювий синдром при запаленні, спричинений субплантарним введенням 0,1 мл 10%-го розчину каоліну [12]. Вміст моноамінів у головному мозку визначали хроматографічно. Кеторолак вводився внутрішньошлунково дозою 30 мг/кг. Як розчинник використовували воду дистильовану. Контрольна та дослідна групи отримували перорально роз-

чинник. Досліди проводилися на максимумі аналгетичної дії — на 4-ту добу після оперативної дії (периферична мононейропатія) та через 24 год після ін'єкції каоліну. Кеторолак вводився тричі: за 1 год, через 4 та 24 год після введення флогогенного агента (болювий синдром запального генезу). Через 1 год після останнього введення тварин піддавали декапітації, виділяли тканину головної кори великих півкуль у ділянці соматосенсорної зони та гіпоталамуса і досліджували вміст моноамінів. На моделі периферичної мононейропатії аналгетики вводилися за 1 год і через 4, 24, 48, 72 та 96 год. Через 1 год після останнього введення тварин піддавали декапітації, виділяли тканину головної кори великих півкуль у ділянці соматосенсорної зони та гіпоталамуса і досліджували вміст моноамінів.

Вивчення антиноцицептивного ефекту проводили через 4 доби (периферична мононейропатія) [11] та через 24 год після введення флогогенного агента (Randall et Sellitto) [12].

Статистичну обробку проводили за [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані експериментальні дані наведено у табл. 1–3.

Вивчення рівня біогенних амінів у корі головного мозку та

Таблиця 1

Вміст моноамінів у корі головного мозку та гіпоталамусі щурів з болювим синдромом запального генезу (З) при дії кеторолаку, М±m

Група тварин	Вміст моноамінів, мкг/г сирової тканини, n=5					
	Кора головного мозку			Гіпоталамус		
	норадреналін	дофамін	серотонін	норадреналін	дофамін	серотонін
Інтактні щури	0,4226± ±0,0697	0±0	0,1622± ±0,0421	1,4082± ±0,1789	1,8090± ±0,4606	0,5854± ±0,1566
Кеторолак	0,4234± 0,0249	0±0	0,1763± ±0,0408	1,8146± ±0,1187	1,3573± ±0,3173	0,3137± ±0,0988
% до інтактних	+1,8 %	0 %	+10,1	+28,8	-24,9	-46,4
З + розчинник (контроль)	0,2370± ±0,0272*	0,1605± ±0,0355**	0,0497± ±0,0092	0,9585± ±0,1546**	1,1807± ±0,1750	0±0
% змін порівняно з інтактними	-45,4	+100	-69,7	-0,32	-34,4	-100
З + кеторолак	1,6900± ±0,0110*	0,4270± ±0,0896*	0,1420± ±0,0160*	1,0010± ±0,3030	0,5000± ±0,1154	0±0
% змін порівняно з інтактними	+302,4	+100	-12,3	-28,5	-72,2	-100
% змін порівняно з контролем	+634,7	+162,5	+189,7	+5,2	-57,6	0

Примітка. * — P<0,05; ** — P<0,01.



Вміст моноамінів у корі головного мозку та гіпоталамусі щурів з периферичною мононейропатією (ПМ) при дії кеторолаку, М±m

Група тварин	Вміст моноамінів, мкг/г сирової тканини, n=5					
	Кора головного мозку			Гіпоталамус		
	норадреналін	дофамін	серотонін	норадреналін	дофамін	серотонін
Інтактні щури	0,4226± ±0,0697	0±0	0,1622± ±0,0421	1,4082± ±0,1789	1,8090± ±0,4606	0,5854± ±0,1566
Кеторолак	0,4234± ±0,0249	0±0	0,1763± ±0,0408	1,8146± ±0,1187	1,3573± ±0,3173	0,3137± ±0,0988
% до інтактних	+1,8 %	0 %	+10,1	+28,8	-24,9	-46,4
ПМ + розчинник (контроль)	1,4388± ±0,0532*	0,0558± 0,0202*	0,0332± ±0,0048*	2,3140± ±0,1098*	1,7345± ±0,4043	0,0896± ±0,0242*
% змін порівняно з інтактними	+240,3	+100	-76,9	+65,3	-0,38	-84,6
ПМ + кеторолак	1,4915± ±0,0855*	0±0*	0±0*	2,5080± ±0,0760*	1,5307± ±0,9980	0,0882± ±0,0106*
% змін порівняно з інтактними	+254,7	+100	-100	+78,5	-15,4	-84,7
% змін порівняно з контролем	+4,1	-100	0	+8,6	-11,5	-0,8

Примітка. У табл. 2 і 3: * — P<0,05.

гіпоталамуса щурів показало, що в інтактних тварин рівень норадреналіну та серотоніну становить (0,4226±0,0697) і (0,1622±0,0421) мкг/г сирової тканини відповідно. Дофамін у корі головного мозку не виявляється. У гіпоталамусі вміст норадреналіну, дофаміну та серотоніну виявляється на рівні (1,4082±0,1789), (1,8090±0,4606) і (0,5854±0,1566) мкг/г.

Уведення інтактним тваринам аналгетика, що вивчається, не супроводжувалося вірогідними змінами вмісту біогенних амінів у корі головного мозку та гіпоталамусі щурів (див. табл. 1–2). Однак умови експерименту не дозволяють зробити однозначного висновку про відсутність реакції моноамінергічних систем на введення препаратів, тому що відсутність змін абсолютних величин може спостерігатися на фоні активації процесів обороту нейромедіаторів.

При хронічній мононейропатії рівні біогенних амінів у корі головного мозку та гіпоталамусі зазнають значних змін. Так, у корі головного мозку істотно зростає вміст норадреналіну (на 240,3 %). Порівняно з інтактними тваринами, реєструється дофамін, знижується рівень серотоніну на 76,9 %. Менш виражені зміни вмісту моноамінів у гіпоталамусі, де реєструється зростання рівня

Аналгезуюча активність кеторолаку у щурів на моделях ноцицептивної стимуляції, М±m

Показники	Розчинник, n=6	Кеторолак, n=5
Периферична мононейропатія Вираженість больового синдрому, бали Процент зміни до контролю	2,66±0,22 —	2,10±0,12 -21,1*
Randall et Sellitto До введення Через 1 год після введення Процент зміни до контролю	4,85±0,48 4,75±0,25 -2,06	5,38±0,12 8,25±1,36 +55,50*

норадреналіну (на 65,3 %) і зниження рівня серотоніну (на 84,6 %). Рівень дофаміну практично не відрізняється від такого, що виявляється в інтактних тварин. Отримані дані свідчать про роль центральних моноамінергічних механізмів у патогенезі больового синдрому при периферичній мононейропатії.

Введення тваринам із периферичною мононейропатією кеторолаку не виявляє позитивної нормалізуючої дії на рівень нейромедіаторів як у корі головного мозку, так і у гіпоталамусі щурів з периферичною мононейропатією.

Таким чином, рівні моноамінів у тварин із хронічним больовим синдромом при периферичній мононейропатії, у цілому, не змінюються при дії ненаркотичного аналгетика, незважаючи на виражену знеболювальну дію при даній патології.

У тварин із больовим синдромом запального генезу спостерігається вірогідне (на 45,4 %) зниження вмісту норадреналіну у корі головного мозку та виявляється тенденція до зниження норадреналіну, дофаміну у гіпоталамусі. Звертає на себе увагу також різке (на 69,7 %) зниження серотоніну у корі головного мозку та гіпоталамусі, де даний нейромедіатор майже не виявляється. Кеторолак практично не впливає на рівні норадреналіну та дофаміну у корі головного мозку, що змінюються при болю, та нормалізує вміст серотоніну. Одночасно використання кеторолаку у щурів із запаленням нормалізує вміст норадреналіну в гіпоталамусі щурів, посилюючи зниження дофаміну, пов'язане із запаленням, і практично не впливаючи на вміст серотоніну у гіпоталамусі. Виявлені зміни моноамінів у структурах голов-



ного мозку при больовому синдромі, що супроводжується запаленням, яке спостерігається при дії кеторолаку у тварин і реєструється на фоні анальгезії, вираженої різною мірою.

Кеторолак виявляв значний антиноцицептивний ефект як на моделі хронічного болю, так і на больовому синдромі при запаленні. Це виявлялося у відповідних змінах щодо контролю (див. табл. 3).

Отримані результати свідчать про значну реакцію моноамінергічних систем кори головного мозку та гіпоталамуса на вибрані види больового впливу. При цьому зміни з боку дофамін- і серотонінергічних систем мають однаковий напрям як при периферичній мононейропатії, так і при больовому синдромі запального генезу (зниження рівнів дофаміну та серотоніну). Причому в гіпоталамусі ці зміни більш виражені. Адренергічна система реагує зростанням рівня норадреналіну у вивчених структурах головного мозку при периферичній мононейропатії та зниженням рівня нейромедіатору при болю, індукованому запаленням. Вивчений анальгетик по-різному втручається у функціонування даних систем. При цьому практично не спостерігається залежності між анальгезуючою дією при даних видах патологічного стану та їх впливом на рівень вивчених нейромедіаторів. Вірогідний ефект на моделі, що ґрун-

тується на введенні флогогенного агента, можливо може бути пов'язаний із протизапальною дією кеторолаку (вплив на циклооксигеназу).

Таким чином, отримані дані свідчать про участь моноамінергічних механізмів у патогенезі болю різного генезу, як і за умов дії ненаркотичних анальгетиків.

Висновки

1. Вивчено реакцію моноамінергічних систем кори головного мозку та гіпоталамуса на вибрані види больового впливу. Показано, що зміни з боку дофамін- і серотонінергічних систем мають однаковий напрям при периферичній мононейропатії та больовому синдромі при запаленні.

2. Практично не спостерігається залежності між анальгезуючою дією кеторолаку при даних видах патологічного стану та його впливом на рівень вивчених нейромедіаторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин. — М. : Изд-во Университета дружбы народов, 1991. — 248 с.

2. Зайцев А. А. Центральные адренорегулирующие средства как представители нового класса неопиатных анальгетиков / А. А. Зайцев // Фармакология и токсикология. — 1991. — Т. 54, № 1. — С. 4-8.

3. Кай Бруне. Нестероидные противовоспалительные средства как анальгетики / Бруне Кай // Pharmaceuticum. — 1995. — № 1. — С. 5-7.

4. Влияние клонидина на потенциалзависимые натриевые токи сенсорных нейронов / И. Е. Катина, Б. В. Крылов, Р. С. Хрусталева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2005. — Т. 139, № 1. — С. 44.

5. Каннер Р. Секреты лечения боли / Рональд М. Каннер ; пер. с англ. ; под ред. А. М. Овечкина. — М. : «Издательство БИНОМ», 2006. — 400 с.

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

7. 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.

8. Шатиркіна Т. В. Катехоламінергічні механізми знеболюючої дії неопіодних анальгетиків : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : 14.03.05 / Т. В. Шатиркіна. — К., 2002. — 20 с.

9. Aubin N. Aspirin and salicylate protect against MPTP — induced dopamine depletion in mice / N. Aubin, O. Curet, A. Deffois // J. of Neurochem. — 1998. — Vol. 71, N 4. — P. 1635-1642.

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. Jazati F. The "tonic" pain related behaviour seen in mononeuropathic rats is modulated by morphine and naloxone / F. Jazati, G. Guilbaud // Pain. — 1991. — Vol. 44. — P. 97-102.

12. Randall L. O. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue // L. O. Randall, J. J. Sallitto // Arch. Intern. Pharmacodyn. et Therap. — 1966. — Vol. 159, N 2. — P. 310-316.

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 618.11-005.1-02:618.1-002.2]-091

І. З. Гладчук, В. О. Ситнікова, О. Я. Назаренко, Т. О. Ліщиновська

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК

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

Апоплексія яєчника — це раптовий крововилив у яєчник, що супроводжується порушенням цілісності його тканини й у деяких випадках кровотечею в черевну порожнину. Найчастішою причиною апоплексії яєчника є розрив судин зрілого граафоваго фолікула, строми яєчника, жовтого тіла, кісти жовтого тіла, фолікулярної кісти [1]. У загальній структурі гінекологічних захворювань апоплексія яєчника становить від 0,3 до 0,7 %, проте займає третє місце серед причин «гострого живота» у жінок, поступаючись лише гострим запальним процесам органів малого таза і порушеній позаматковій вагітності [1; 3].

Більшість хворих знаходяться у віці найбільшої репродуктивної активності — 20–35 років [4]. Про можливу роль запальних захворювань органів малого таза в розвитку апоплексії яєчника та гемоперитонеума йшлося і раніше. Вони характеризувалися змінами як у тканині яєчника, так і в його судинах (склероз, гіаліноз, варикозне розширення оваріальних вен), застійна гіперемія [1; 3; 6].

Мета роботи — визначити роль запальних захворювань органів малого таза у жінок у розвитку апоплексії яєчника.

Матеріали та методи дослідження

Було проаналізовано 63 клінічних випадки апоплексії яєчника у жінок, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці гінекології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону з 2004 до 2008 рр. Вік спостережуваних хворих варіював від 18 до 35 років ($25,7 \pm 2,1$) року). Всім пацієнткам ургентно було виконано лапароскопічне оперативне втручання за загальноприйнятою методикою під ендотрахеальним наркозом із використанням моно- та біполярної електрохірургічної техніки [2]. Патоморфологічному дослідженню підлягали шматочки тканини яєчників, видалені під час операції. Матеріал фіксували в 10%-му нейтральному формаліні, заливали у парафін. Для морфологічного дослідження з кожного блока робили не менше 5–7 ступінчастих зрізів. Депарафіновані зрізи завтовшки 5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином і пікнофуксином за ван Гізона.

Результати дослідження та їх обговорення

Розлади менструального циклу виявлялися у вигляді мено-

рагії у 8 (13,4 %) пацієнток, ациклічних маткових кровотеч — у 4 (6,8 %), альгодисменореї — у 5 (11,3 %) хворих, опсоменореї — у 4 (6,8 %). Не було статевих стосунків у 6 (9,5 %) пацієнток. Регулярні статеві стосунки були у 20 (31,7 %) хворих, більшість жінок мали нерегулярні статеві стосунки — 37 (58,7 %). Серед них скарги з приводу первинної або вторинної безплідності мали 14 (24,5 %) пацієнток.

Таким чином, серед жінок, які перенесли апоплексію яєчника, розлади менструального циклу відмічалися у кожному третьому випадку, а кожна четверта жінка лікувалася з приводу первинної або вторинної безплідності.

У спостережуваних пацієнток в анамнезі відмічалася значна частота стаціонарного лікування запальних захворювань внутрішніх статевих органів — 16 (25,2 %), а також операцій на органах малого таза та черевній порожнині — 14 (22,2 %). Найчастішими були: резекція яєчників — 8 (12,6 %), тубектомія — 5 (7,9 %), аднексектомія — 5 (7,9 %), апендектомія — 12 (19,0 %). Усі перенесені в минулому оперативні втручання виконувалися шляхом череворозтину. Амбулаторне лікуван-



ня з приводу захворювань шийки матки і статевих інфекцій зафіксовано у 11 (17,4 %) жінок з апоплексією яєчника.

У прооперованих хворих з приводу апоплексії яєчника середній об'єм внутрішньочеревної кровотечі становив $(317,4 \pm 41,5)$ мл, що, згідно з запропонованою класифікацією апоплексії яєчника, залежно від об'єму внутрішньочеревної кровотечі зараховують до середнього рівня крововтрати, який становить від 150 до 500 мл [6].

Під час проведення оперативного втручання була виявлена така супровідна патологія: запальні захворювання органів малого тазу у 24 (38,0 %) випадках, спайковий процес органів малого тазу був виявлений у 19 (30,4 %) пацієнток.

Усім хворим, незалежно від обсягу крововтрати, була виконана сегментарна резекція яєчника. У 3 (4,7 %) випадках виконували двобічну сегментарну резекцію яєчників; у 4 (6,3 %) — видалення придатків матки з боку ураження у зв'язку зі значним руйнуванням яєчничкової тканини патологічним процесом; у 6 (9,5 %) випадках — сальпінгооваріолізис; у 5 (8,4 %) хворих — діатермокаутеризація яєчників; у 5 (7,9 %) пацієнток — високочастотна каутеризація й ексцизія осередків ендометріозу. У 3 (4,7 %) хворих апоплексія яєчника супроводжувалася розвитком гнійного запального процесу в гематомі яєчника, що захоплювала практично всю тканину органа.

При морфологічному дослідженні встановлено, що в 43 (68,2 %) випадках джерелом апоплексії яєчника були кісти жовтого тіла, у 6 (9,5 %) — стигми овуляції, у 14 (22,2 %) — апоплексія фолікулярної кісти.

Таким чином, у більшості випадків джерелом апоплексії яєчника були кісти жовтого тіла.

У 31 (49,2 %) випадку при гістологічному дослідженні було встановлено діагноз — хронічний оофорит, у 6 (9,5 %) — хронічний сальпінгоофорит.

Таким чином, хронічний оофорит переважав серед інших хронічних запальних захворювань органів малого тазу у жінок з апоплексією яєчників. Хронічний оофорит характеризувався вираженими склеротичними та дистрофічними змінами у тканині яєчника, осередками текаматозу, ангиоматозу, наявністю фіброзних тіл і атрезованих кістозно-змінених фолікулів, гістіолімфоцитарною інфільтрацією строми яєчника.

При хронічному сальпінгоофориті в стінках маткових труб, як результат хронічного запалення, визначалися дистрофічні, склеротичні, рубцевоспайкові зміни.

Макроскопічно поверхня яєчників у всіх випадках була гладкою, з дрібними субкапсулярними порожнинами, діаметром від 0,2 до 0,5 см, з прозорим жовтуватим вмістом. На поверхні білкової оболонки чіткий судинний рисунок.

Стигма овуляції мала вигляд підійнятої над поверхнею жовтого тіла плями діаметром 0,3–0,5 мм, з ознаками кровотечі або у вигляді лінійного розриву, завдовжки 0,3–0,7 мм, з ознаками кровотечі. Гістологічно жовте тіло було у стадії васкуляризації та проліферації. Одночасно спостерігалися дифузний крововилив у зовнішню сполучнотканинну оболонку жовтого тіла і в прилеглу до неї строму яєчника та крововилив у жовте тіло. У сполучнотканинній капсулі та сполучнотканинних тяжках жовтого тіла у 3 (4,7 %) випадках спостерігалися варикозно змінені судини, переповнені кров'ю, обсяг крововтрати у цих жінок становив від 80 до 150 мл.

Діаметр кісти жовтого тіла варіював від 35,0 до 45,0 мм і становив $(40,7 \pm 5,3)$ мм. Внутрішня поверхня кісти вохряножовтого кольору, складчаста, в просвіті — геморагічний вміст. Характерна наявність внутрішнього фіброзного шару, за яким розташовані гранульозо-текалютеїнові клітини. Білкова обо-

лонка була нерівномірної товщини, містила різко повнокровні судини з потовщеною стінкою. Обсяг крововтрати у жінок з апоплексією кіст жовтого тіла становив від 300,0 до 2000,0 мл.

Фолікулярні кісти макроскопічно мали вигляд однокамерних гладкостінних і тонкостінних утворень з рожевою рідиною, діаметром від 4,0 до 6,0 см. Їх стінка утворена внутрішнім шаром округлих гранульозних клітин і зовнішнім сполучнотканинним шаром, який містив колагенові волокна, поодинокі кровоносні судини. Збільшення діаметра фолікулярних кіст супроводжувалось атрофією клітин їхньої внутрішньої стінки, позбавлених будь-яких ознак функціональної або проліферативної активності. Об'єм гемоперитонеума у жінок з апоплексією фолікулярних кіст становив від 350,0 до 700,0 мл.

Таким чином, найбільший об'єм гемоперитонеума відмічався при апоплексії кіст жовтого тіла яєчника, про що зазначалось і в роботах інших авторів [5; 7–10]. У наших дослідженнях привернули до себе увагу фолікулярні кісти яєчника, які, згідно з нашими дослідженнями, посідали друге місце за кількістю виникнення апоплексій і за об'ємом гемоперитонеума.

Висновки

1. Хронічний оофорит посідав перше місце серед хронічних запальних захворювань органів малого тазу у жінок з апоплексією яєчників.

2. Серед жінок, які перенесли апоплексію яєчника, розлади менструального циклу відмічались у кожному третьому випадку.

Кожна четверта жінка лікувалася з приводу первинної або вторинної безплідності.

3. У 35,4 % випадків жінки з апоплексією яєчника страждали від спайкового процесу органів малого тазу різного ступеня вираженості.



4. У переважній більшості випадків джерелом апоплексії яєчника були кісти жовтого тіла. Найбільший об'єм гемоперитонеума відмічався при апоплексії кіст жовтого тіла яєчника. Друге місце за об'ємом гемоперитонеума та частотою виникнення апоплексії посідали фолікулярні кісти яєчника.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айлмазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии / Э. К. Айлмазян, И. Т. Рябцева. — М. : Медицинская книга, 2003. — 183 с.

2. Оперативна лапароскопія та штучне запліднення в лікуванні хворих з неплідністю трубного походження / О. М. Юзько, Т. А. Юзько, С. П. Польова, С. Г. Приймак // Педіатрія,

акушерство та гінекологія. — 2003. — № 6. — С. 111-114.

3. *Гладчук І. З.* Апоплексія яєчника в сучасній гінекології / І. З. Гладчук, В. Л. Кожаків, О. В. Якименко // Репродуктивное здоровье женщины. — 2005. — № 4. — С. 56-58.

4. *Коколина В. Ф.* Острый живот в детской гинекологии / В. Ф. Коколина // Медицинская помощь. — 1994. — № 3. — С. 25-27.

5. *Носенко О. М.* Сучасні методи діагностики та лікування функціональних ретенційних кістозних пухлиноподібних утворень яєчників у жінок репродуктивного віку / О. М. Носенко // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2002. — № 7. — С. 15-20.

6. *Краснопольский В. И.* Гнойные воспалительные заболевания придатков матки / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянов, Н. А. Щукина. — М. : МЕДпресс, 1999. — 317 с.

7. *Диагностика и лечение апоплексии яичника* / О. Ю. Панкова, А. А. Евсеева, В. Г. Бреусенко [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1998. — № 2. — С. 110-114.

8. *Серов В. Н.* Доброкачественные опухоли и опухолеподобные образования яичников / В. Н. Серов, Л. И. Кудрявцева. — М. : Триада-Х, 1999. — 152 с.

9. *Кудрявцева Л. И.* Современные методы диагностики и лечения жидкостных образований малого таза / Л. И. Кудрявцева, Л. К. Рязанова, Н. А. Якимова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — № 2. — С. 50-54.

10. *Диагностика и лечение острых гинекологических заболеваний. Современные тенденции* / О. С. Элибекова, А. С. Гаспаров, А. С. Косаченко, Е. Л. Стрекалова // Журнал российского общества акушеров-гинекологов. — 2005. — № 2. — С. 3-6.

УДК [616.12.-005.4-008.331.1]:612.176

І. П. Кудря

СТРЕС ЯК ТРИГЕР КОГНІТИВНИХ ЗРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

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

Вступ

Відомо, що стрес є важливою життєвою реакцією, що супроводжує людину в процесі її діяльності [1–3]. Постійно діючий стрес, когнітивні порушення є факторами росту захворюваності та смертності населення розвинутих країн від серцево-судинних захворювань, що супроводжуються змінами активності вегетативної та нейроендокринної систем, можуть призвести до раптової смерті [3–7]. Патогенез запобігання стресових, ішемічних ушкоджень серця та когнітивних порушень відіграють важливу роль у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) і становлять одну з актуальних проблем кардіології.

Метою дослідження було визначення впливу стресу на когнітивні зрушення у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 52 хворих на ІХС у поєднанні з ГХ. Клінічна характеристика цих хворих: 40 (76,9 %) хворих із 52 мали стабільну стенокардію напруження, у тому числі 14 (26,9 %) — II функціонального класу (ФК), 26 (50 %) — III ФК, 12 (23,1 %) — ІХС у вигляді кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю, у тому числі 7 (13,5 %) у поєднанні з порушенням ритму. Супровідним захворюванням ГХ II ст. була у 26 (50 %) із

52 пацієнтів, ГХ III ст., постінфарктний кардіосклероз — у 26 (50 %). Пароксизмальну фібриляцію передсердь мали 5 (31,25 %) із 52 хворих, постійну фібриляцію передсердь — 2 (12,5 %), надшлуночкову екстрасистолію — 3 (18,75 %), шлуночкову екстрасистолію — 1 (6,25 %), шлуночкову бігемінію — 1 (6,25 %), поєднання політопної шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії — 4 (25 %). Серцева недостатність I ст. за М. Д. Стражеском, В. Х. Василенком, II ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (НУНА, 1964) була у 27 (51,9 %) хворих із 52; СН II А, III ФК — у 20 (38,5 %); СН II Б, III ФК — у 2 (3,8 %); СН III, IV ФК — у 3 (5,8 %). Вік досліджуваних 44–81 рік (61,25±1,15; 8,3; (58,94–63,56)). За статтю хво-



рі на ІХС у поєднанні з ГХ розподілилися так: 33 (63,5 %) — чоловіки, 19 (36,5 %) — жінок.

Обстеження досліджуваних проводилося згідно зі стандартами України, у тому числі класичний словесно-кольоровий стрес-тест Струпа. Цілодобове моніторування електрокардіограми й артеріального тиску здійснювали за допомогою амбулаторного моніторування за системою «Кардіотехніка 4000АТ» і «Кардіотехніка 04 АД-3» («ИНКАРТ», Росія) з реєстрацією трьох модифікованих відведень, близьких до V4, V6 і III стандартного, що дозволяв визначати клас стенокардії напруження стабільної за змінами сегмента ST: кількість епізодів його депресії за добу, тривалість одного епізоду та їхню сумарну тривалість, амплітуду депресії, порогову частоту серцевих скорочень (ЧСС) на початку цього епізоду. Патологічними змінами сегмента ST вважали його горизонтальне або косонизхідне зниження на 1,5 мм і більше, віддалене не менш ніж на 80 мс від точки J, тривалістю не менше 1 хв.

Стан когнітивності, стресової чутливості досліджуваних визначали за класичним психоемоційним Струп-тестом, що в своєму варіанті включав три стимульні картки:

1) картку слів, надрукованих чорним шрифтом;

2) карту кольорів (представлених у формі квадратів);

3) карту слів, надрукованих шрифтом невідповідних значень кольорів. Використовували п'ять кольорів і слів: «червоний», «синій», «зелений», «коричневий» і «фіолетовий».

Досліджуваним пропонували такі завдання:

1) читання назв кольорів, надрукованих чорним шрифтом (ЧНКч);

2) називання кольорів (НЦ);

3) читання назв кольорів, де колір шрифту відрізняється від значення слів (ЧНКо);

4) називання кольорів слів, де колір шрифту відрізняється

від значення слів (НКСо) [8–10].

Для оцінки хронотропно-інотропних, пресорних змін використовували такі показники: ЧСС і артеріальний тиск (АТ) до та після читання назв кольорів, надрукованих чорним шрифтом; після називання кольорів; після читання назв кольорів, де колір шрифту відрізняється від значення слова; після називання кольору слова, де колір шрифту відрізняється від значення слова. Визначали час читання назв кольорів, надрукованих чорним шрифтом; час і помилки при називанні кольорів; при читанні назв кольорів, де колір шрифту відрізняється від значення слова; називання кольору слова, де колір шрифту відрізняється від значення слова. Розраховували такі показники: ригідність (t (НКСо) – t (НК)) і «вербальність» (НК/ЧНКч) [8; 9].

Стрес визначали за результатами змін ЧСС, рівня АТ, наявності «ішемічних» змін електрокардіограми, гіпертензивних і гіпотензивних реакцій під час і після проведення психоемоційного стрес-тесту Струпа [9].

Статистичний аналіз отриманих результатів включав дисперсійний аналіз (ANOVA/MANOVA — analysis of variance — аналіз відхилень, варіацій за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989–2004) за лінійним характером залежності варіабельностей. Нормальність розподілу варіацій перевіряли за значенням результатів однофакторного W-тесту Shapiro–Wilk (SW) при кількості досліджуваних менше 50, якщо $P_{SW} > 0,05$, то дані є параметричними, $P_{SW} < 0,05$ — непараметричними (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989–2004). Якщо варіабельності не мали нормального розподілу, то використовували непараметричні методи статистики, зокрема Mann–Whitney U (MW), Kruskal–Wallis аналіз рангів (за програмою SPSS for Windows

Release 13.00, SPSS Inc., 1989–2004).

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на стенокардію напруження стабільну, III ФК у поєднанні з ГХ на відміну від стенокардії напруження стабільної, II ФК, кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю та/або порушенням ритму спостерігається збільшення часу читання назв кольорів, надрукованих чорним шрифтом; називання кольорів; читання назв кольорів, де колір шрифту відрізняється від значення слів, і називання кольорів слів, де колір шрифту відрізняється від значення слів (табл. 1).

Відмічається зменшення помилок під час називання кольорів; читання назв кольорів, де колір шрифту відрізняється від значення слова; називання кольорів слів, де колір шрифту відрізняється від значення слів у хворих на ІХС у вигляді кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю та/або порушенням ритму порівняно зі стенокардією напруження стабільною, II та III ФК (табл. 2).

Зниження швидкості та збільшення кількості помилок у хворих на стенокардію напруження стабільну, III ФК вказує на невисокий рівень здатності концентрації уваги в умовах інформаційного навантаження, тобто погіршення ігнорування частини інформації та мобілізації уваги в режимі «самоконтролю» [9].

Тест Струпа надає можливість оцінити рівень емоційного інформаційного навантаження, ефективність відповідної реакції. Дезінтеграція діяльності нервової системи при стресі призводить до зниження ефективності інформаційної переробки, при цьому сповільнюється швидкість реакції переробки інформації, збільшується кількість помилок [9; 10].

Відмічається висока інтерференція, знижена частка від поділу різниці часу ЧНКч від



Час виконання стимульних карт класичного тесту Струпа у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою (M±SEM; SD; 95 % CI; Med; q)

Показники	Хворі на ІХС у поєднанні з ГХ у вигляді		
	кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю та порушенням ритму (група 1, n = 12)	стенокардії напруження стабільної	
		II ФК (група 2, n = 14)	III ФК (група 3, n = 26)
Читання назв кольорів, надрукованих чорним шрифтом, с	82,91±2,38; 8,23; (77,69–88,15); 83; (75–91); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,058; P _{KW} 1~2~3=0,0001; P _{MW} 1~2=0,011; P _{MW} 1~3=0,0001	97,5±4,39; 16,46; (87,99–107,00); 94,5; (86,0–107,5); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,246; P _{ANOVA} =0,0001	127,77±4,49; 22,87; (118,56–137,00); 126; (113,25–145,25); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,51
Називання кольорів, с	113,67±9,76; 33,79; (92,19–135,14); 95,5; (95,00–130,25); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,01; P _{KW} 1~2~3=0,0001; P _{MW} 1~3=0,001	115,79±5,37; 20,09; (104,19–127,38); 110; (99,75–135,00); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,224; P _{ANOVA} =0,0001	152,19±4,84; 24,69; (142,22–162,17); 151; (135–170); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,332
Читання назв кольорів, де колір шрифту відрізняється від значення слова, с	99,42±4,77; 16,53; (88,92–109,92); 96; (87,0–108,5); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,198	115,36±5,31; 19,85; (103,89–126,82); 112,5; (96,5–131,5); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,550; P _{ANOVA} =0,001	150,35±6,36; 32,44; (137,24–163,45); 144; (131,5–181,0); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,074
Називання кольору слова, де колір шрифту відрізняється від значення слова, с	188,84±20,29; 70,3; (144,16–233,50); 163,5; (136,75–211,75); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,007; P _{KW} 1~2~3=0,001; P _{MW} 1~2=0,016	240,86±15,10; 56,51; (208,23–273,49); 225,5; (192,75–286,25); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,109; P _{ANOVA} =0,0001	355,04±8,39; 42,83; (337,74–372,34); 354,5; (321,0–381,5); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,586

Примітка. У табл. 1–3: M — середня похибка, SEM — стандартна похибка, SD — стандартне відхилення; 95 % CI — 95 % довірчі інтервали для середньої; Med — медіана; Q — нижні та верхні квартилі; P_{sw} — визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro–Wilk; P_{KW} 1~2~3 — різниця між групами за даними непараметричних еквівалентів ANOVA/MANOVA тестів, зокрема Kruskal–Wallis (KW) аналіз рангів (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989–2004); P_{MW} — різниця між групами за даними непараметричного еквівалента до двовибіркового t-тесту Стьюдента для двох незалежних виборок варіабельностей за тестом Mann–Whitney (MW).

Таблиця 2

Помилки під час виконання стимульних карт психоемоційного тесту Струпа у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою (M±SEM; SD; 95 % CI; Med; Q)

Показники	Хворі на ІХС у поєднанні з ГХ у вигляді		
	кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю та порушенням ритму (група 1, n = 12)	стенокардії напруження стабільної	
		II ФК (група 2, n = 14)	III ФК (група 3, n = 26)
Називання кольорів	5,0±1,0; 3,49; (2,78–7,22); 4,5; (3,0–6,5); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,072; P _{ANOVA} =0,0001	7,29±0,89; 3,36; (5,35–9,23); 6,5; (4,75–10,00); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,544	13,81±0,99; 5,08; (11,76–15,86); 14; (9,75–15,50); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,198
Читання назв кольорів, де колір шрифту відрізняється від значення слів	3,25±0,62; 2,14; (1,89–4,60); 3; (0,090–0,026); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,098; P _{ANOVA} =0,001	4,43±0,51; 1,91; (3,33–5,53); 4; (0,080–0,028); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,115	9,15±0,96; 4,9; (7,17–11,13); 9; (0,090–0,023); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{sw} =0,062



Показники	Хворі на ІХС у поєднанні з ГХ у вигляді		
	кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю та порушенням ритму (група 1, n = 12)	стенокардії напруження стабільної	
		II ФК (група 2, n = 14)	III ФК (група 3, n = 26)
Називання кольору слова, де колір шрифту відрізняється від значення слів	7,75±1,71; 5,91; (3,99–11,50); 5,5; (4,25–9,50); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,0001; P _{KW} 1~2~3=0,001; P _{MW} 1~2=0,019	10,86±1,17; 4,27; (8,39–13,33); 11; (7,75–15,00); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,911; P _{ANOVA} =0,0001	19,85±1,33; 6,78; (17,11–22,59); 17,5; (15–24); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,009; P _{MW} 2~3=0,0001

Таблиця 3

Показники ригідності при проведенні психоемоційного тесту Струпа у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою (M±SEM; SD; 95 % CI; Med; Q)

Показники	Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ у вигляді		
	кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю та порушенням ритму (група 1, n = 12)	стенокардії напруження стабільної	
		II ФК (група 2, n = 14)	III ФК (група 3, n = 26)
Частка від поділу різниці часу ЧНКч від НКСо по відношенню до ЧНКч	-1,26±2,22; 0,76; (-1,74–(-0,78)); -1,1; (-1,22–(-0,81)); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,001; P _{KW} 1~2~3=0,02; P _{MW} 1~3=0,001; P _{MW} 1~2=0,04	-1,47±0,11; 0,39; (-1,7–(-1,25)); -1,49; (-1,82–(-1,17)); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,724; P _{ANOVA} =0,019	-1,87±0,13; 0,68; (-2,15–(-1,59)); -1,63; (-2,17–(-1,44)); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,01
Частка від поділу різниці часу НК від НКСо по відношенню до НК	-0,66±0,09; 0,32; (-0,86–(-0,46)); -0,61; (-0,98–(-0,41)); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,026; P _{KW} 1~2~3=0,0001; P _{MW} 1~2=0,02; P _{MW} 1~3=0,0001	-1,08±0,09; 0,34; (-1,28–(-0,89)); -1,02; (-1,32–(-0,87)); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,797; P _{ANOVA} =0,0001	-1,39±0,09; 0,45; (-1,57–(-1,2)); -1,22; (-1,71–(-0,99)); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,016; P _{MW} 2~3=0,025
Інтерференція (різниця між НКСо — НК)	75,17±12,84; 44,47; (46,91–103,42); 62,5; (41,75–92,50); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,006; P _{KW} 1~2~3=0,0001; P _{MW} 1~2=0,04; P _{MW} 1~3=0,0001	125,07±12,39; 46,34; (98,31–151,93); 107,5; (86,75–156,75); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,086; P _{ANOVA} =0,0001	202,85±9,16; 41,59; (186,05–219,64); 204,5; (169,00–237,75); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,347
Інтерференція (різниця між НКСо — ЧНКч)	105,92±19,29; 66,84; (63,45–148,38); 84; (61,00–116,25); непараметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,002; P _{KW} 1~2~3=0,0001; P _{MW} 1~2=0,016; P _{MW} 1~3=0,0001	143,36±12,58; 47,08; (116,17–170,54); 124,5; (103,75–185,50); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,181; P _{ANOVA} =0,0001	227,27±9,02; 45,99; (208,69–245,84); 232,5; (195,00–252,75); параметричний за Shapiro–Wilk; P _{SW} =0,944

НКСо по відношенню до ЧНКч і частка від поділу різниці часу НК від НКСо по відношенню до НК у хворих на ІХС у вигляді стенокардії напруження стабільної, III ФК у поєднанні з ГХ

порівняно зі стенокардією напруження стабільною, II ФК і кардіосклерозом атеросклеротичним з серцевою недостатністю та/або порушенням ритму (табл. 3).

Отримані результати свідчать про зниження уваги, когнітивної функції, толерантності до стресових ситуацій у хворих на ІХС у вигляді стенокардії напруження стабільної, III ФК по



рівняно зі стенокардією напруження стабільною, II ФК і кардіосклерозом атеросклеротичним із серцевою недостатністю та/або порушенням ритму. Більш виражений ефект інтерференції у хворих зі стенокардією напруження стабільною, III ФК, що вказує на більш виражену ригідність (вузькість, жорсткість) пізнавального контролю. Інтерференція у таких хворих є результатом конфлікту вербальних і сенсорно-перцептивних функцій, тобто характерна більша «сила» вербальних функцій і «слабкість» сенсорно-перцептивних [8–10]. Низька інтерференція, що спостерігається у хворих з ІХС у вигляді кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю та/або порушенням ритму, свідчить про здатність гальмувати вербальні функції за рахунок сприйняття кольору.

Отже, визначення індивідуального стресового й ішемічного профілів у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ дозволило уточнити механізми патогенезу та бути передумовою до корекції лікування.

Висновки

1. Знижений когнітивний стиль (зниження швидкості, ува-

ги, толерантність до стресових ситуацій і збільшення кількості помилок) у хворих на стенокардію напруження стабільну, III ФК вказує на невисокий рівень здатності концентрації уваги в умовах інформаційного навантаження.

2. Виражена ригідність пізнавального процесу у хворих на стенокардію напруження стабільну, III ФК порівняно з хворими на стенокардію, II ФК і кардіосклероз атеросклеротичний з серцевою недостатністю та/або порушенням ритму є результатом конфлікту вербальних і сенсорно-перцептивних функцій.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати мають свій подальший розвиток для визначення співвідношення психосоматичних компонентів у індивідуальних механізмах ішемічної хвороби серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою як передумова до корекції лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Панченко Л. Л. Диагностика стресса : учеб. пособие / Л. Л. Панченко. — Владивосток : Мор. гос. ун-т, 2005. — 35 с.
2. Щербатых Ю. В. Психология стресса / Ю. В. Щербатых. — М. : Эксмо, 2006. — 304 с.

3. Соколова Е. Д. Эмоциональный стресс: психологические механизмы, клинические проявления, психотерапия / Е. Д. Соколова, Ф. Б. Березин, Т. В. Барлас // *MateriaMedica*. — 1996. — № 1 (9). — С. 5-25.

4. Белялов Ф. И. Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца / Ф. И. Белялов // *Кардиология*. — 2002. — № 8. — С. 63-67.

5. Левин О. С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы / О. С. Левин // *Consilium medicum*. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 55-61.

6. Никитина Ю. М. Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца / Ю. М. Никитина, Ф. Ю. Копылов // *Врач*. — 2008. — № 4. — С. 2-5.

7. Ушенин С. Г. Психические расстройства при ишемической болезни сердца / С. Г. Ушенин // *Український вісник психоневрології*. — 2000. — Т. 8, № 3 (25). — С. 72-74.

8. Холодная М. А. Когнитивные стили. О природе индивидуального ума / М. А. Холодная. — М.: Пер Сэ, 2002. — 480 с.

9. Koch C. Self-monitoring, need for cognition, and the Stroop effect: a preliminary study / C. Koch // *Percept Mot Skills*. — 2003. — Vol. 96. — P. 212-214.

10. MacLeod C. M. The Stroop task: The "gold standard" of attentional measures / C. M. MacLeod // *J. Exper. Psych. General*. — 1992. — Vol. 121. — P. 12-14.

УДК 616.314-089-06:616.314-007.1]-053.2

О. М. Ославський

ВПЛИВ ПЕРЕДЧАСНОГО ВИДАЛЕННЯ ЗУБІВ НА РОЗВИТОК ЗУБОЩЕЛЕПНИХ АНОМАЛІЙ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Загальновідомо, що зубощелепні аномалії (ЗЩА), у тому числі скупчене положення зубів — хвороби поліетіологічні й пояснюються в більшості випадків взаємодією спадкових і

ендогенних факторів [1; 6; 7]. Якщо усунення перших мало ймовірно, то на набуті фактори ми можемо впливати цілком реально [1; 3; 4; 8]. Перед плануванням усунення ЗЩА, насамперед, необхідно визначитись із діагнозом, етіологією,

патогенезом розвитку аномалії. Допомогти у розв'язанні цих питань може комплекс методів діагностики, що включає клінічні, функціональні, біометричні та рентгенологічні дослідження [5]. У даній статті проведено оцінку ортопантомограми як



методу діагностики патології зубощелепної системи (ЗЩС).

Метричне вивчення ортопантограм щелеп з подальшою оцінкою отриманих за допомогою варіаційно-статистичного дослідження даних дозволяє визначити середні лінійні та кутові розміри окремих ділянок щелеп при ортодонтичному прикусі з урахуванням статі та періодів формування прикусу.

Метою роботи було вивчення впливу передчасного видалення зубів на розвиток скупченого положення зубів у дітей та показати важливість використання ортопантомографії для діагностики аномалій щелеп.

Матеріали та методи дослідження

У відповідності до мети дослідження, нами було обстежено 198 дітей віком від 8 до 15 років — учнів середніх шкіл Одеси, що потребували ортодонтичного лікування. З метою встановлення й уточнення діагнозу всім пацієнтам проводилися рентгенологічні дослідження, а саме ортопантомографію.

Усі 198 ортопантомограм були виконані у центральній оклюзії без прокладки між передніми зубами (рис. 1). На ортопантомограмах щелеп визначали такі параметри (рис. 2):

— розташування коронок зачатків постійних зубів по відношенню до коренів поряд розміщених постійних зубів;

— аномалію кількості зубів (часткову адентію, кількість і розміщення надкомплектних зубів);

— кількість і розташування ретенуваних зубів;

— напрямок прорізування зачатків постійних зубів і місце їх розташування;

— збіг середньої лінії між центральними верхніми і нижніми різцями;

— взаємовідношення сегментів зубного ряду у вертикальному і мезіо-дистальному напрямках правої та лівої сторони;

— корпусне або вертикальне зміщення зубів, їх нахил по



Рис. 1. Діагностична ділянка на ортопантомограмі

відношенню до зубів, розміщених на протилежному боці щелепи;

— тісне розташування постійних різців і клів, що прорізались, та їх зачатків;

— «віялоподібне» розміщення різців верхньої та нижньої щелеп;

— кути нахилу поздовжніх осей зачатків зубів чи постійних зубів, що прорізалися, по відношенню до площини, перпендикулярної до серединної площини обличчя;

— наявність проміжків між постійними зубами до і під час ортодонтичного лікування;

— ступінь формування коренів постійних зубів;

— місце, що займає третій моляр у ретромоларному просторі верхньої щелепи [8];

— кут між поздовжніми осями першого і третього постійних молярів верхньої та нижньої щелеп;

— симетричність розвитку нижньої та верхньої щелеп.

Ортопантомограми розшифровували за допомогою запро-

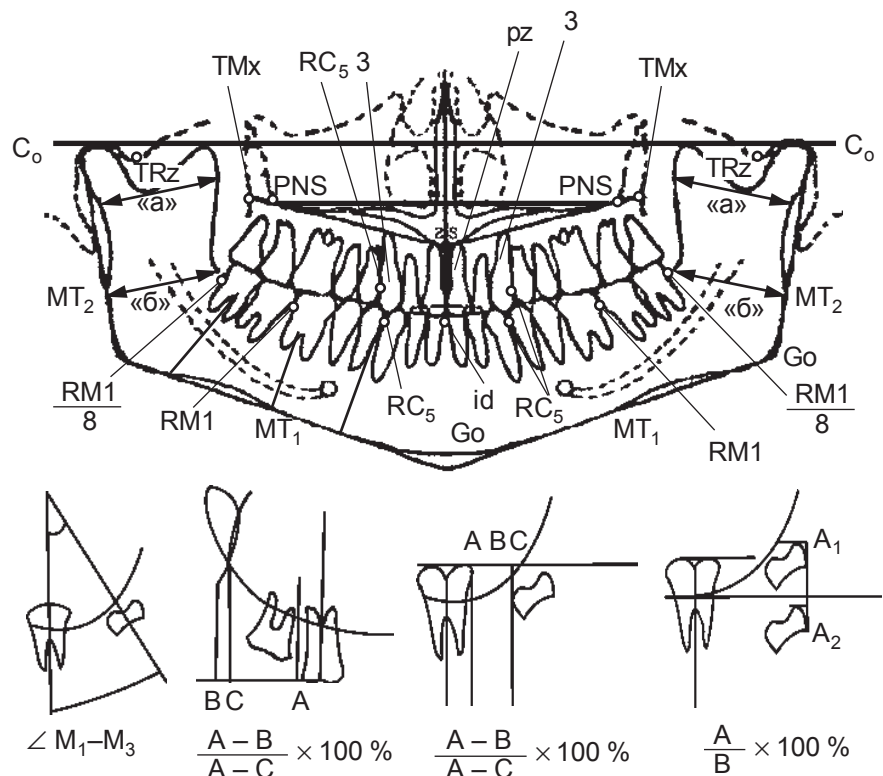


Рис. 2. Схема позначень точок і ліній вимірювань на ортопантомограмі щелеп



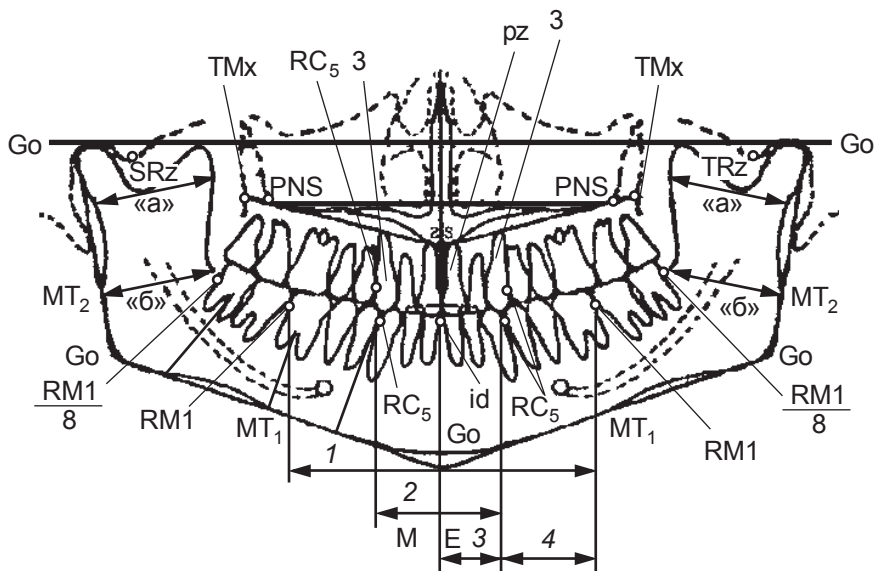


Рис. 3. Схема аналізу ортопантомограми щелеп: 1 — проекція довжини сегмента зубного ряду; 2 — проекція довжини центрального сегмента; 3 — проекція довжини переднього сегмента; 4 — проекція довжини бокового сегмента

понованої нами методики [2]. На Rtg-знімку створюється пряма, що дотично з'єднує, торкаючись найбільш високого місця (Go-Go) суглобових головок скронево-нижньощелепного суглоба (рис. 3). Перпендикулярно до цієї лінії та паралельно одна до одної проводять такі лінії з точок:

- а) медіальна поверхня нижніх центральних різців;
- б) дистальний край нижніх іклів;
- в) дистальний край перших постійних молярів.

Внаслідок цього утворюються такі сегменти:

- довжина зубного ряду між першими постійними молярами (від дистальної поверхні 36-го до дистальної поверхні 46-го зуба);
- центральний сегмент зубного ряду (73, 32, 31, 41, 42, 83-й зуби — змінний прикус) і (33, 32,

31, 41, 42, 43-й зуби — постійний прикус);

— бокові (36, 75, 74, 84, 85, 46-й у змінному періоді формування прикусу та 36, 35, 34, 44, 45 і 46-й у постійному);

— передній правий нижній (83, 42, 41-й або 43, 42, 41-й) у змінному і передній лівий нижній (31, 32, 73-й або 31, 32, 33-й) у постійному періодах формування прикусу.

За даною методикою було проведено дослідження відношення проекції центрального і бокових сегментів до проекції довжини зубної дуги. За відносною величиною бокових сегментів оцінювали симетричність їх розвитку. Порушення співвідношення між сегментами вказує на деформацію щелепи. Відношення проекції сегментів 31-33 (73) і сегмента 34 (74)-36 до проекції відстані між 31-м і

36-м зубами і такі ж виміри на симетричній стороні дозволяють стверджувати про симетричність щелепи, а також дефіцит чи надлишок місця в зубному ряду. Такий досить простий метод дослідження свідчить про аномалію розмірів і форми щелеп.

Результат наших досліджень показав, що у пацієнтів, які в анамнезі не мали передчасного видалення зубів, на рентгенограмі, між правим і лівим сегментами щелепи існує статистично вірогідна відповідність розмірів цих ділянок.

Проведене вивчення ортопантомограм у дітей з передчасно видаленими тимчасовими зубами показало зміну кутів нахилу постійних зубів, наявність відхилень у лінійних розмірах симетричних половин щелеп у цих пацієнтів. Для дослідження впливу передчасного видалення тимчасових зубів на формування скупченого положення постійних зубів нами проведено аналіз частоти їх видалення в різних вікових групах дітей, що мешкають в Одесі (таблиця). Згідно з даними таблиці, у період пізнього змінного прикусу (8–10 років) близько 40 % дітей мають дефекти зубних рядів. Найчастіше видаляли другі молочні моляри — (31,1±2,2) %, також виявлено 2,2 % дітей з видаленими першими постійними молярами. У постійному прикусі загальна кількість видалених зубів зменшується, що пояснюється завершенням фізіологічної зміни зубів, однак зростає відсоток видалених постійних молярів (8,2±2,4) % на верхній щелепі та (15,1±2,4) % на нижній щелепі.

Таблиця 1

Частота видалення тимчасових і постійних зубів за віковими групами у дітей, які мешкають в Одесі, %, M±m

Вікова група, років	Видалені зуби	Молочні другі моляри		Постійні перші моляри		Премоляри	
		верхні	нижні	верхні	нижні	перші	другі
8–10	39,9±3,1	6,3±1,1	31,1±2,2	0,30±0,01	1,9±1,1	—	—
11–13	18,6±1,7	—	—	3,90±0,02	14,7±2,3	—	—
14–15	23,5±1,9	—	—	8,2±1,0	15,1±2,4	0,200±0,004	—

Висновки

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що обстежені діти у віковій групі 8–10 років у (39,9±3,1) % випадків мають видалені як тимчасові, так і постійні зуби. При цьому також слід зауважити, що профілактичне протезування проводилося тільки в поодиноких випадках. Результати аналізу ортопантограм, які показали статистично вірогідне зменшення розмірів проекції нижньої щелепи з боку, де було виявлене передчасне видалення тимчасових і постійних зубів у періоді змінного прикусу, підтвердили думку щодо ролі в патогенезі скупченого положення зубів передчасного видалення зубів (без профілактичного протезування). Відставання розвитку нижньої щелепи з

боку передчасного видалення зубів зберігається і в постійному прикусі, що є однією з причин скупченого положення зубів у постійному прикусі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Даминов Т. О. Роль общих факторов в патогенезе развития деформаций зубочелюстной системы у детей / Т. О. Даминов, Р. К. Якубов, И. Р. Мавлянов // *Стоматология*. — 2002. — № 4. — С. 57-60.

2. Деклараційний патент на корисну модель № 5678, Україна, МПК 7 А61С7/00. Спосіб діагностики симетричності верхньої та нижньої щелеп при скупченості зубів / Ославський О. М. — № 20040806377; заявл. 02.08.2004; опубл. 15.03.2005, Бюл. № 3.

3. *Результаты* ортодонтического лечения аномалий зубного ряда с удалением и без удаления зубов / Е. Н. Еловинова, Л. М. Гвоздева, К. Л. Бударман [и др.] // *Стоматология*. — 1989. — Т. 8, № 6. — С. 60-62.

4. Зубкова Л. П. Аномалии зубочелюстной системы при ранней потере временных моляров / Л. П. Зубкова // *Стоматологический журнал*. — 2002. — № 4. — С. 21-22.

5. Нётцель Ф. Практическое руководство по ортодонтической диагностике. Анализ и таблицы для использования в практике / Ф. Нётцель, К. Шульц; науч. ред. изд. на рус. яз. М. С. Дрогомирецкая; пер. с нем. — Львов: ГалДент, 2006. — 176 с.

6. Ясинская Е. В. Проблемы раннего и позднего сменного прикуса / Е. В. Ясинская, И. Л. Скрипник // *Сучасна ортодонція*. — 2008. — № 3. — С. 37-38.

7. Флис П. С. Распространенность аномалий формы и размера отдельных зубов по данным статистического исследования / П. С. Флис, Г. П. Леоненко, П. В. Леоненко // *Сучасна ортодонція*. — 2007. — № 1. — С. 16-20.

8. Vince Kokich Jr. Раннее решение проблемы врожденного отсутствия зубов / Jr. Vince Kokich // *Сучасна ортодонція*. — 2009. — № 3. — С. 9-12.

УДК 616.233-002.1-007.272-02:613.84]-053.5

О. М. Платонова, І. Л. Бабій

ТЮТЮНОПАЛІННЯ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ І ЙОГО ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ БРОНХІТІВ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Однією з актуальних проблем сучасності є тютюнопаління у дитячому віці. Незважаючи на все більш поширені в літературі та пресі дані щодо шкідливості цієї звички, тютюнопаління нестримно проникає у дитячу популяцію [1; 3; 4]. Доведено, що нікотин — одна з найсильніших отрут (речовина з сильним аддиктивним ефектом) рослинного походження — здатен викликати у дітей психологічну й фізичну залежність. Дослідження, проведені Хеннінгфілдом і Беновітцем, показали, що нікотин більшою мірою викликає фізичну залежність,

ніж кофеїн і марихуана, але меншою, — ніж алкоголь, кокаїн і героїн [10; 11]. Тютюнопаління негативно впливає на стан багатьох систем дитячого організму, однак найбільший пресинг тютюну відчуває дихальна система [3; 4]. Паління також спричинює виникнення деструкції епітелію бронхів, під впливом тютюнового диму відбувається гіпертрофія бронхіальних слизових залоз, сповільнюється ескалація слизу, порушується мукоциліарний кліренс [9]. При тривалому палінні тютюновий дим впливає на імунну систему: знижує активність Т-лімфоцитів, пригнічує синтез антитіл основних класів

(А, М, G), стимулює синтез імуноглобулінів Е, підвищує активність блукаючого нерва. Тютюнопаління запускає ланцюгову хімічну реакцію за участі активних форм кисню екзо- й ендогенного генезу. Встановлено, що тютюновий дим є інгібітором хемотаксису нейтрофілів [9]. Кількість альвеолярних макрофагів під його впливом збільшується, але зменшується їхня фагоцитарна активність [1; 2; 6].

Про вплив на дитячий організм пасивного, або «примусового», тютюнопаління написані численні роботи [1; 6; 7]. Усі автори одноставно констатують несприятливу, ушкоджую-



чу дію тютюнового диму: найчастіше зростає захворюваність на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), збільшується кількість хворих з бронхообструктивним синдромом (БОС).

Водночас слід зауважити, що роботи з вивчення впливу паління цигарок на реологічні якості мокротиння дітей поодинокі.

Мета дослідження — визначити особливості перебігу гострого обструктивного бронхіту (ГОБ) у дітей, які палять.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 112 дітей віком від 6 до 15 років, хворих на ГОБ. За статтю вони розподілилися так: хлопчиків — 66 (58,93 %), дівчаток — 46 (41,07 %). Із дослідження виключали дітей з обтяженою спадковістю за атопією, супровідними алергічними захворюваннями, підвищеним рівнем IgE, з вродженими, спадковими хворобами, що перебігають з епізодами БОС.

У роботі проводили загальноклінічне, рентгенологічне обстеження хворих, а також оцінку стану однієї з важливих систем біотрансформації — системи перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту за рівнем дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, активності каталази; цитологічне дослідження мокротиння. Функціональні тести включали вивчення функції зовнішнього дихання (спірограф "Spirosift SP-5000"), аналіз стану вегетативної нервової системи за допомогою кардіоінтервалографії (ЕКГ-прилад Heart Screen 80G).

Суттєву роль у виникненні БОС відіграють зміни реологічних якостей трахеобронхіального секрету. Реологічну характеристику цього секрету можна дати за реологічними якостями мокротиння. Виходячи з концепції «клубка з ланцюгів муцину», що пояснює підвищену в'язкість бронхіального секрету, вивчали реологічні якості мокротиння за часом релакса-

ції. Частоту тютюнопаління визначали за допомогою методу анонімного анкетування дітей, їхніх батьків і результатів спостереження за хворими у відділенні.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення на персональному комп'ютері Pentium за програмами Microsoft Excel, Statistica 6. Вірогідність результатів оцінювали за критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні анамнезу дітей з ГОБ ми встановили, що у більшості обстежених — у 85 (75,89 %) хворих — наявні шкідливі звички у сім'ях (паління): у батьків — 57,64 % (45), у матерів — 42,35 % (36), у обох батьків — 28,23 % (24).

При дослідженні преморбідного фону обстежених дітей з ГОБ особливу увагу ми звертали на залежність від тютюнопаління. Важливо зауважити, що й у дітей з ГОБ, які перебували під наглядом, виявлено звичку до тютюнопаління у 16,9 % спостережень. З віком частота тютюнопаління суттєво зростає, і серед підлітків палить тютюн майже кожний третій (33,3 %), причому майже 45 % становлять дівчата. Виявити цю пристрасть було легко, тому що майже всі діти не приховували цього факту. Індекс тютюнопаління, який визначали як відношення кількості випалених цигарок за день до стажу паління в роках, дорівнював від 4 : 1 до 20 : 5. Зазначені цифри обчислено зі слів курців, імовірно, іноді вони дещо занижені. У нашому дослідженні проаналізовано частоту тютюнопаління у різних вікових групах (рисунок).

Як видно з рисунка, з віком частота паління суттєво зростає. Серед дітей палить цигарки приблизно третина. Важливо, що при цьому майже 45 %

становлять дівчата. Отримані дані збігаються з даними О. К. Романюк і співавторів, які показали, що палить 31 % підлітків, а за спостереженнями С. І. Лосевої, Т. А. Бородуліна, у 5-му класі палять 14,4 % хлопців і 0,8 % дівчат, у 10-му класі — вже відповідно 53,2 і 28,2 % [3; 5].

У ході роботи проведено аналіз взаємозв'язку характеру перебігу ГОБ (затяжний і гострий) з наявністю тютюнопаління у хворих, які перебували під спостереженням. При цьому встановлено, що паління має прямий кореляційний зв'язок на рівні +0,546 з затяжним перебігом захворювання. Виходячи з цього, тютюнопаління можна розцінювати як один із маркерів несприятливого прогнозу щодо тривалого перебігу ГОБ у дітей.

В. І. Чергинець і Н. С. Башкірова встановили наявність змін бронхомоторного тону у дітей, які зазнають впливу тютюнопаління: у тесті на фізичне навантаження бронхоспазм виникав майже вдвічі частіше, ніж за відсутності цієї шкідливої звички [8].

Характерно, що при цитологічному дослідженні мокротиння у підлітків, які палили цигарки, ми виявили морфологічні зміни з боку альвеолярних макрофагів — наявність включень жовтого кольору (продуктів тютюнового диму) — у 2/3 обстежених.

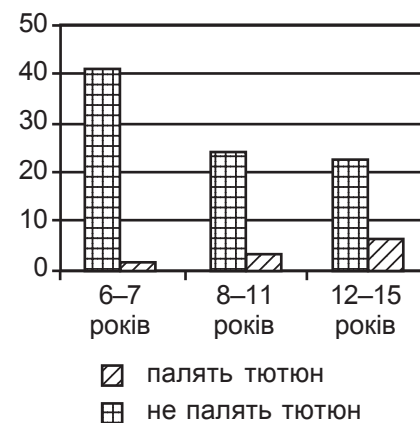


Рисунок. Частота тютюнопаління у групі дітей з гострим обструктивним бронхітом



Кореляційний аналіз реологічних порушень та основних клініко-функціональних параметрів гострого обструктивного бронхіту у дітей

Таблиця

Клініко-функціональні параметри	Коефіцієнт кореляції з порушеннями реологічних якостей мокротиння	P
День появи БОС від початку захворювання (>5)	+0,324	<0,01
Тютюнопаління	+0,363	<0,01
Мозаїчний характер перкуторного звуку	+0,359	<0,01
Переважаючі свистячі хрипів	-0,646	<0,01
Асиметрія локалізації хрипів	+0,646	<0,01
Купірування асиметрії хрипів	-0,203	<0,05
Порушення на рівні дрібних бронхів (за даними спірографії)	+0,791	<0,01
Затяжний перебіг захворювання	+0,055	<0,05

Слід зазначити, що реологічні якості мокротиння в основному вивчали при хронічних бронхітах у дорослого контингенту. При цьому показано, що в'язкість мокротиння суттєво підвищується (до 600–700 пуаз, що в 10 000 разів вище за в'язкість води). В. О. Фьоклін і О. В. Шарикадзе довели наявність патогенетичного зв'язку між станом фібринолітичної функції легень і клінічним перебігом, наслідками ГРЗ і обструктивним синдромом [6]. Доведено залежність реологічних якостей від вмісту фукомуцинів, маси сухого компонента. Інфекційне запалення призводить до підвищення в'язкості трахеобронхіального секрету.

Для виявлення взаємозв'язку та його сили між реологічними порушеннями й основними клініко-функціональними параметрами ГОБ у даній роботі проведено кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнта кореляції Спірмена (таблиця). До таблиці внесено тільки інформативні параметри. Показник 0,1–0,3 оцінювали як зв'язок слабкої сили, 0,31–0,6 — зв'язок помірної сили, 0,61–1,00 — сильний зв'язок. Знак (+) — прямий зв'язок, знак (–) — зворотний зв'язок.

З таблиці видно, що порушення реологічних якостей мокротиння мають прямий помірний зв'язок із наявністю тютюнопаління.

Висновки

Таким чином, на підставі аналізу результатів дослідження можна зробити такі висновки:

- 1) частота тютюнопаління серед підлітків становить 33,3 %;
- 2) у дітей, які палять, вірогідно частіше ($P < 0,01$) спостерігається затяжний перебіг гострого обструктивного бронхіту;
- 3) встановлено порушення реологічних якостей мокротиння при тютюнопалінні, що можна вважати одним із патогенетичних механізмів формування затяжного перебігу гострого обструктивного бронхіту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баешко Г. И. Особенности течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста из социально неблагополучных семей / Г. И. Баешко, М. П. Лимаренко // Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі : 11-й з'їзд педіатрів України : матеріали. — К., 2004. — С. 116-117.
2. Гуржий Е. В. Взаимосвязь курения и состояния мукоцилиарного клиренса у пациентов с хроническим бронхитом / Е. В. Гуржий, Т. А. Перцева, Т. В. Киреева // 15-й нац. кон-

гресс по болезням органов дыхания : материалы. — М., 2005. — С. 150.

3. Лосева С. И. Роль педиатра в формировании здорового образа жизни у детей и подростков / С. И. Лосева, Т. А. Бородулин // Российский педиатрический журнал. — 2006. — № 2. — С. 44-48.

4. Мирская Н. Б. Сравнительный анализ состояния здоровья учащихся средних классов в зависимости от их образа жизни / Н. Б. Мирская // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — № 5. — С. 11-14.

5. Романюк О. К. Антропогенний вплив шкідливих звичок на підлітків міста Суми / О. К. Романюк, О. Г. Васильєва, Ю. С. Зубарева // Вісник Сумського державного університету. — 2006. — № 2. — С. 116-118.

6. Фьоклін О. В. Залежність клінічних показників від порушень фібринолітичної функції легень у дітей з гострими захворюваннями органів дихання / О. В. Фьоклін, О. В. Шарикадзе // Сучасні проблеми клінічної педіатрії : 3-й конгрес педіатрів України : матеріали. — К., 2006. — С. 47-48.

7. Цветкова О. А. Курение и хроническая обструктивная болезнь легких / О. А. Цветкова // Врач. — 2006. — № 4. — С. 31-33.

8. Чергинець В. І. Профілактика негативного впливу тютюнопаління на органи дихання у дітей / В. І. Чергинець, Н. С. Башкірова // Актуальні питання медичної реабілітації дітей та підлітків : всеукр. наук.-практ. конф. : матеріали. — Одеса, 2005. — С. 73-74.

9. Узунова А. Н. Особенности клеточного состава носовой слизи у подростков при курении табака / А. Н. Узунова, В. В. Мрясева // Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 111-113.

10. Benowitz N. L. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics / N. L. Benowitz // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 2009. — Vol. 49. — P. 57-71.

11. Henningfield J. E. Tobacco dependence treatment: scientific challenges; public health opportunities / J. E. Henningfield // Tob. Control. — 2000. — N 9, Suppl. 1. — P. 3-10.



О. Б. Полодієнко

ОСОБЛИВОСТІ КАРІОТИПУ ПОДРУЖНІХ ПАР З РЕПРОДУКТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

Міська дитяча лікарня № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка, Одеса

Світлій пам'яті чудового лікаря, який стояв біля витоків медико-генетичної служби в Одесі та області, **Зінаїді Миколаївні Живац** присвячується.

Вступ

Останні роки характеризуються зростанням частоти неплідних шлюбів, збільшенням кількості подружніх пар, в анамнезі яких були факти невиношування вагітності. Етіологія звичного невиношування вагітності різноманітна. Його причинами можуть бути соматичні та гінекологічні порушення у матерів, екстрагенітальна патологія, штучні аборти, генетичні фактори [1]. Результати обстежень подружніх пар з репродуктивними розладами свідчать, що частота хромосомних аномалій у них може коливатися від 4,3 до 9,6 % [2]. Під час генетичного консультування подружніх пар з порушенням репродуктивної функції (ПРФ) при з'ясуванні причин виникнення мимовільних абортів, народження дітей із множинними природженими вадами розвитку (МПВР) і/або мікроаномаліями розвитку (МАР), а також при визначенні повторного ризику даних негативних подій у родині, тактики проведення пренатальної діагностики провідна роль належить цитогенетичним дослідженням [3]. Відомо, що кожна восьма пара з репродуктивними проблемами потребує цитогенетичного дослідження, тому що фенотипово здорові індивідууми можуть бути носіями хромосомної перебудови. Причинами репродуктивних втрат можуть бути: носійство хромосомної перебудови в батьків, «прихований» бать-

ківський мозаїцизм, наявність додаткової маркерної хромосоми (mar), а також, за припущенням деяких дослідників, генетично зумовлена тенденція до нерозходження хромосом [3–5].

Мета даної роботи — цитогенетичне обстеження подружніх пар із ПРФ.

Матеріали та методи дослідження

Цитогенетичне обстеження кожної подружньої пари здійснювали за показниками, прийнятими у клінічній генетиці: наявність в анамнезі дитини з хромосомними аномаліями, МПВР і/або МАР; спонтанні аборти на різних термінах вагітності; мертвонароджуваність і безплідність [3].

Цитогенетичну діагностику проводили на препаратах метафазних хромосом, отриманих за стандартними методиками [6]. Ідентифікацію хромосом виконували відповідно до ISCN (2005) [7] після диференційного забарвлення хромосом GTG-і C-методами. З допомогою метафазного аналізу досліджували 29 метафаз кожного з подружжя, у разі «прихованого» мозаїцизму або наявності додаткової mar-хромосоми — не менше 100.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що наявність у одного із подружжя збалансованої транслокації (t) підвищує ризик народження дитини з хромосомною патологією або може бути

причиною звичного невиношування [8]. Частота носійства хромосомних перебудов, що не позначалася на фенотипі індивідуумів з невиношуванням вагітності, становить 2,3 %, що приблизно у 10 разів вище, ніж у загальній популяції (0,19 %) [9].

На цитогенетичну діагностику була направлена подружня пара Я. зі звичним невиношуванням вагітності. У результаті дослідження встановлено, що дружина Я. є носієм збалансованої реципрокної транслокації короткого плеча хромосоми 2 на коротке плече хромосоми 1 і довгого плеча хромосоми 2 на довге плече хромосоми 1 (рис. 1, а). Каріотип пробанда Я. — 46,XX,t(1;2)(1pter -> 1p10::2p10 -> 2pter;1qter -> 1q10::2q10 -> 2qter). Хромосомний набір чоловіка Я. у нормі — 46,XY. При родинному носійстві хромосомних перебудов ризик народження дитини з МПВР варіює від 0 до 50 % і залежить від довжини транслокованих ділянок, що визначає життєздатність плодів з незбалансованим каріотипом. У пробанда Я., найімовірніше, зиготи з аномальним набором хромосом, через присутність потрібної дози генів довгого плеча хромосоми 1 (або 2) (рис. 2, а (5; 6)), або з трисомією за коротким плечем хромосоми 1 (або 2) (рис. 2, а (3; 4)) нежиттєздатні й елімуються на ранніх термінах розвитку. Переривання вагітності при хромосомній аномалії у зародка запобігає народженню дитини з тяжкими ва-



дами розвитку і свідчить про біологічну доцільність мимовільного аборту. На жаль, патогенез переривання вагітності при хромосомній патології залишається невідомим [10].

Додатковою демонстрацією, коли обтяжений акушерський анамнез зумовлений збалансованою перебудовою в одного з подружжя, є подружжя пара Т. При цитогенетичному обстеженні у чоловіка (пробанд Т.) ідентифікована транслокація термінальної частини довгого плеча (qter->q32) хромосоми 13 на коротке плече хромосоми 8 (рис. 2, б). Каріотип пробанда Т. — 46,XY,der(8) t(8;13)(p23,2;q32). Така перебудова може обумовлювати народження в дружини Т. як здорових дітей (без або з транслокацією, аналогічно батьківській (рис. 2, б (1; 2)), так і дітей із хромосомною патологією (частковою трисомією або частковою моносомією за термінальною ділянкою (qter->q32) хромосоми 13 (рис. 2, б (3; 4)). Родина Т. звернулася в медико-генетичну консультацію з приводу невиношування вагітності (4 мимовільних викидні). Ймовірно, у жінки елімінувалися ембріони (плоди) із хромосомним дисбалансом. Звичайно, здоровий жіночий організм абортуює ембріони (плоди) з аномаліями розвитку, такий природний добір, що може відбуватися також на стадіях зиготи та ранньої бластоцисти і клінічно не діагностується, зменшує ймовірність народження дитини з ПВР, у тому числі хромосомного генезу. Однак він цілком не виключає зачаття і народження дитини з хромосомною аномалією. У зв'язку з ризиком народження дитини з хромосомною патологією дружині Т., у разі наступної вагітності, показана інвазивна діагностика. Сучасний рівень пренатальної діагностики дозволяє визначити каріотип плода з 9-го тижня вагітності, тобто існує ефективний спосіб допомогти таким родинам уникнути народження хворої дитини.

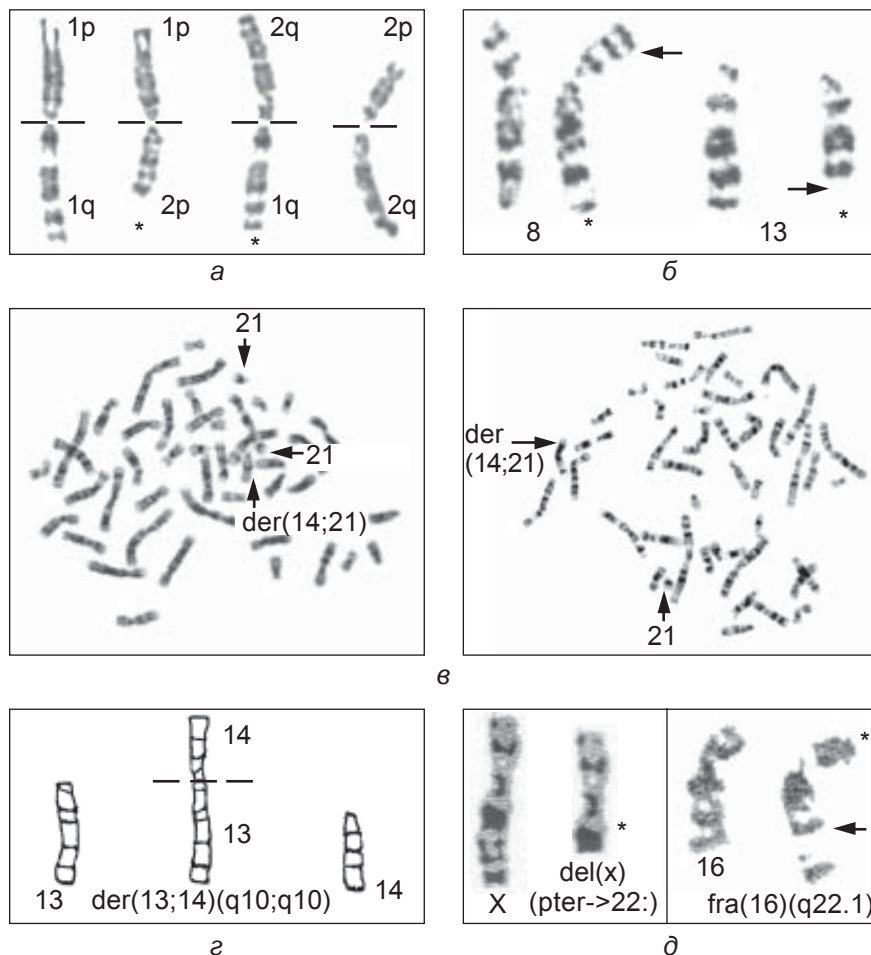


Рис. 1. Нормальні та утворені у результаті збалансованої структурної перебудови (*) хромосоми: а — збалансована реципрокна транслокація 1р на 2р (1pter->1p10::2p10->2pter) та 1q на 2q (1qter->1q10::2q10->2qter) (пробанд Я.); б — збалансована транслокація термінальної ділянки (qter->q32) 13 хромосоми на 8р (der(8)t(8;13)(p23,2;q32->qter)) (пробанд Т.); в — метафазні пластинки з Робертсонівською транслокацією (der(14;21)) пробанда Л. (46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21mat) і її матері (45,XX,der(14;21)(q10;q10)); г — der(14;21)(q10;q10) (пробанд Н.); д — делетована X-хромосома (*) та фрагільна (*) 16-та хромосома (пробанд К.). Мікрофотографії, ок. 10 × про. 100

Однією з причин народження хворої дитини або звичного невиношування є наявність в одного з батьків Робертсонівської транслокації (rob). Rob — особливий тип хромосомних перебудов із залученням акроцентричних хромосом 13, 14, 15, 21 і 22. Утворення rob відбувається за рахунок злиття довгих плечей акроцентричних хромосом з одночасною втраченою обох коротких плечей. Цей тип перебудов є однією з найчастіших структурних аномалій хромосом, частота rob становить 1 на 1000 індивідумів [11]. Rob із залученням гомологічних хромосом дорівнюють не біль-

ше 10 %, тимчасом як із залученням негомологічних хромосом — близько 90 %. Серед цих аномалій найбільш частими є rob(13q;14q) і rob(14q;21q) — 76 і 10 % відповідно. Загальна частота інших rob оцінюється як 15 % і нижче. Зазначені хромосомні перебудови не пов'язані з аномальними фенотиповими проявами. Це пояснюється тим, що короткі плечі усіх акроцентричних хромосом містять не кодуєчі сателітні ДНК і гени рибосомальної РНК (18S і 28S), втрата яких суттєво не позначається на фенотипі. Однак індивідууми з rob входять у групу ризику наро-



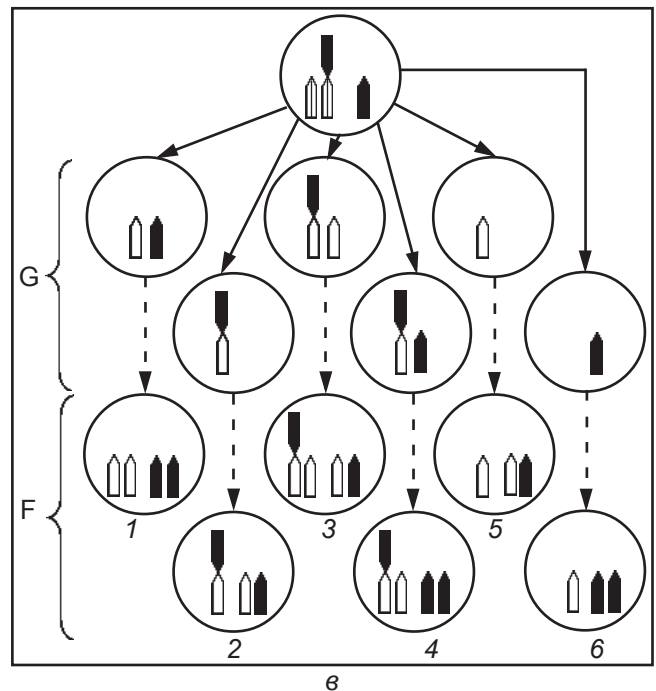
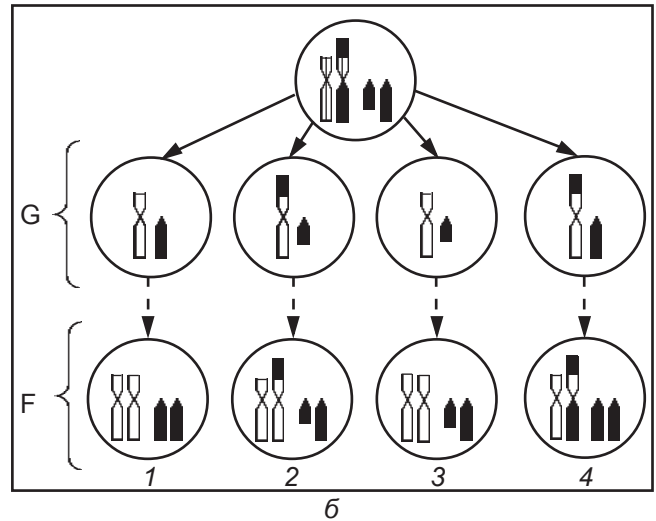
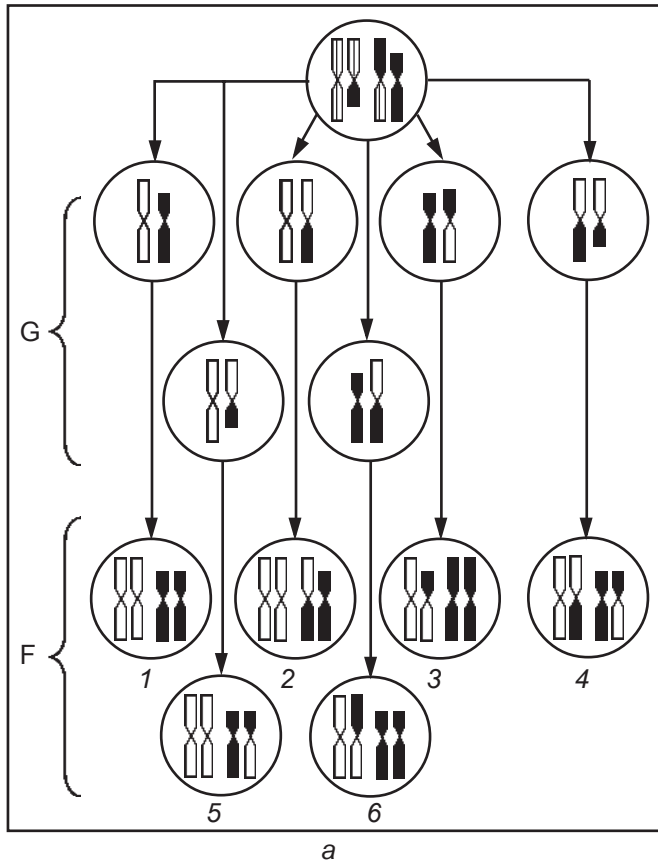


Рис. 2. Схематичне зображення формування гамет (G) і зигот (F) у носіїв зі структурною перебудовою хромосом: 1, 2 — зиготи з нормальним набором хромосом (без або зі збалансованою структурною перебудовою, аналогічною батьківській); 3–6 — зиготи з хромосомною патологією; а — пробанд Я.; б — пробанд Т.; в — пробанд Л.

дження дітей з численними хромосомними аномаліями й уніпарентною дисомією, а також за мимовільними викиднями.

Відомо, що наявність в одного з батьків *rob* із залученням хромосоми 21 може призводити до народження дитини з трисомією за хромосомою 21. Приблизно у 5 % дітей з синдромом Дауна виявляється *rob* із залученням хромосоми 21. Так, при цитогенетичному обстеженні подружжя Л., у яких від першої вагітності народилася дівчинка із синдромом Дауна (каріотип 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21mat (рис. 1, в)), було встановлено, що мати дитини є носієм *rob* — каріотип 45,XX,der(14;21)(q10;q10)

(рис. 1, в). У даному випадку, та у двох інших, де один з подружжя був носієм *rob* хромосоми 13 на 14 (родина Н.) (рис. 1, г) і хромосоми 14 на 15 (сім'я П.), тільки інвазивна діагностика допоможе уникнути народження хворої дитини (рис. 2, в (3–6)) і народити здорове дитя (рис. 2, в (1, 2)).

Серйозну проблему в родинах із ПРФ становить мозаїцизм, у тому числі «прихований», за гоносомами або автосомами, оскільки, як правило, у їхніх носіїв збережена здатність відтворити потомство [3; 5]. Хромосомний мозаїцизм зумовлений порушеннями на постзиготній стадії ембріогенезу. Організм у

цьому разі сформований двома або більше клонами клітин із різною хромосомною конституцією, що закріпилися в онтогенезі клітинною селекцією. Співвідношення клітинних клонів залежить від стадії розвитку зиготи, на якій відбулося мутаційне порушення. Так, у результаті порушення в одній (або декількох) клітинах на пізніх стадіях дроблення зиготи утворюється індивідуум, більша частина клітин якого має нормальний хромосомний набір, а незначна — аномальний («прихований» мозаїцизм).

У пробанда Р., дружина якого двічі переривала вагітність за медичними показниками, був



виявлений «прихований» аномальний клон клітин з додатковою хромосомою 21 у мінімальному відсотку — 4,6 % (рис. 3, а). Каріотип пробанда Р. — $47,XY,+21$ [6] / $46,XY$ [131]. Каріотип дружини Р. у нормі — $46,XX$. Наявність такого мозаїцизму в одного з подружжя може бути причиною народження дитини з додатковою 21-ю хромосомою батьківського походження. У літературі висловлюється припущення розглядати «прихований» мозаїцизм як деяку хромосомну нестабільність, яка виникла спонтанно в 1–2 клітинах, тому таких пацієнтів слід, імовірно, зарахувати до групи ризику щодо утворення гамет з анеуплоїдним каріотипом.

Наступний клінічний випадок становить інтерес щодо наявності при мозаїчному каріотипі двох аномальних клітинних ліній: одна — з моносомією за Х-хромосомою; друга — з наявністю двох Х-хромосом, одна із яких делетована за термінальною ділянкою ($qter \rightarrow q22$) довгого плеча (рис. 1, д). Співвідношення клітинних клонів — 1,4 : 1. Каріотип пробанда К. — $45,X$ [59] / $46X,del(X)(pter \rightarrow q22:)$ [41]. Відомо, що для диференціювання і нормального функціонування яєчників і, головне, для дозрівання ооцитів необхідна наявність подвійної дози деяких генів, локалізованих на обох плечах Х-хромосоми. Зокрема, хромосомні ділянки $Xp11.2-p22.1$, $Xq13-q21$ і $Xq26-q28$ відповідальні за розвиток фертильних гонад. Вважається, що гени, необхідні для підтримки функціональної здатності ооцитів, локалізовані між $Xp21$ і центромерою [11].

Заслуговує на увагу наявність у пробанда К. в обох клітинних лініях клонів клітин з фрагільною хромосомою $16(fra(16)(q22.1))$ (див. рис. 1, д) — що є варіантом норми відповідно до ISCN [7]. Однак відомо, що наявність ламкого сайту може призводити до хромосомних аномалій: делецій, ацентричних фрагментів, ба-

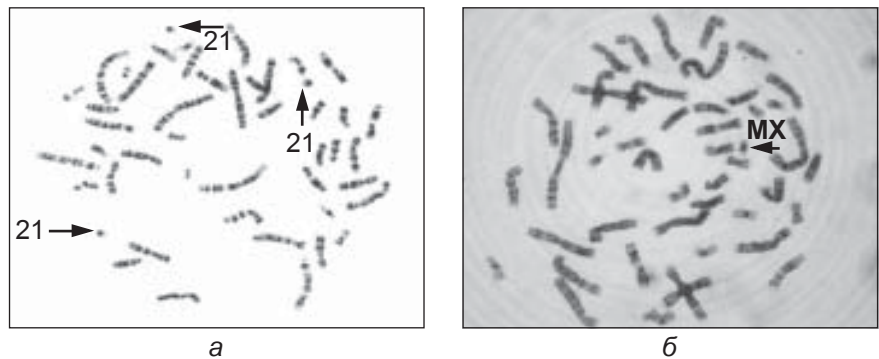


Рис. 3. Мікрофотографії метафазних пластин: а — з додатковою 21-ю хромосомою («прихований» мозаїцизм — пробанд Р.); б — з МХ хромосомою ($47,XX,+mar$ — пробанд М.). Ок. $10 \times$ про. 100

гаторадіальних фігур. Тому даний факт потрібно також взяти до уваги при медико-генетичному консультуванні подружжя. При УЗД пробанда К. виявлена гіпоплазія матки 1-го ступеня (її розмір $40-33-38$ мм) і гіпогонадізм (розміри яєчників: лівого — $19-18-18$ мм, правого — $17-16-18$ мм). У даному разі, з огляду на особливості каріотипу пробанда К., вирішення питання про зачаття і народження здорової дитини можливе тільки із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Ці технології надають жінкам, які бажають стати матерями, і раніше були приречені на безплідність та втрату дітей, певний і чималий шанс завагітніти й народити не тільки живих, але і здорових дітей.

Особливе місце серед причин ПРФ і хромосомної патології людини посідають невеликі надчисленні маркерні хромосоми (МХ). Частота їх зустрічальності коливається між 0,65 і 1,5 на 1000 чоловік, причому 40 % випадків — родинні [12–15]. Маркерні хромосоми — це додатковий хромосомний матеріал у вигляді:

1. Маркерні хромосоми, які не містять еухроматинові сегменти хромосом, — можлива присутність районів ядерцеутворення (ЯУ).

2. Маркерні хромосоми, що містять еухроматинові сегменти хромосом.

3. Маркерні хромосоми з «неоцентричними».

4. Маркерні хромосоми, що містять матеріал двох або більше хромосом [16].

Маркерні хромосоми першого типу не чинять помітного впливу на фенотип носія. Відсутність клінічних проявів подібних МХ здається цілком логічним, тому що вони не містять еухроматинових сегментів і функціонально активних генів. Однак формування цих МХ може вказувати на підвищену хромосомну нестабільність і на необхідність проведення більш ретельного цитогенетичного аналізу. Клінічно здорові носії МХ входять у групу ризику народження дітей із хромосомними аномаліями й уніпарентною дисомією, а також за мимовільними викиднями. Однак виявлення у плода (при інвазивній діагностиці) МХ із молекулярним складом, аналогічним хромосомі фенотипово здорової матері, дає підставу для збереження вагітності [17].

На цитогенетичну діагностику була направлена подружня пара М. із ПРФ. У результаті проведених досліджень каріотипи дружини і чоловіка ідентифіковані відповідно: $47,XX,+mar$ і $46,XY$. В усіх 100 проаналізованих клітинах дружини виявлена надчисленна МХ (mar). Додаткова хромосома мала вигляд ізохромосоми зі супутниковими нитками і супутниками (рис. 3, б). Особливості структури виявленої МХ дозволяють припустити, що вона є похідною однієї з акроцентричних хро-



мосом. Відомо, що близько 80 % МХ є ізохромосомами за короткими плечами акроцентричних і деяких двоплечових хромосом [18]. Однак точне визначення походження і складу виявленої надчисленної хромосоми методами класичної цитогенетики вкрай проблематичне і знаходиться за межами її роздільної здатності. Визначити хромосомну належність МХ дозволяють методи молекулярно-цитогенетичного аналізу. Для проведення такої діагностики, а також для обґрунтування, розробки і виконання передімплантаційної діагностики з метою народження здорової дитини пробанду М. було рекомендовано продовжити обстеження у клініці «ИСИДА-IVF» (Київ). Таким чином, жінкам, вагітність і пологи в яких належать до категорії високого ризику, необхідна високоспеціалізована медична допомога, що забезпечує контроль за розвитком ембріона і плода. Сучасний набір засобів пренатальної діагностики надає широкі можливості для активної профілактики ПВР, що дозволяють знизити кількість народження дітей з аномаліями розвитку на 30 % [19].

Отже, цитогенетичне обстеження подружніх пар дозволило встановити, що ПРФ у них обумовлено генетичними факторами, на підставі отриманих даних лікарем-генетиком розраховано ризик народження хворої дитини і ризик спонтанного переривання вагітності та вибрана подальша тактика ведення таких родин. Подружжям до планованої вагітності рекомендована комплексна програма подальшого обстеження та проведення прекоцепційного лікування і профілактики, що гарантує найбільш сприятливі фізіологічні умови на період зачаття [1]. При настанні вагітності обов'язкове проведення інвазивної діагностики і спостереження за вагітністю. Наведені приклади є переконливим доказом необхідності медико-генетичного консультуван-

ня подружніх пар із ПРФ і обов'язковим каріотипуванням обох майбутніх батьків.

Висновки

1. Цитогенетичне обстеження родини є обов'язковим для визначення причин неплідності, розрахунку повторного ризику народження хворої дитини або спонтанного викидня, а також необхідне з метою вибору подальшої тактики планування та спостереження при вагітності.

2. Носії хромосомних аномалій мають підвищений ризик народження дитини з хромосомною патологією або несприятливого результату вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богатирьова Р. В. Генетика репродуктивних втрат / Р. В. Богатирьова, О. Я. Гречанина. — К., 2003. — 206 с.

2. *Результаты молекулярно-цитогенетической диагностики супружеских пар с нарушением репродуктивной функции при медико-генетическом консультировании* / С. Г. Ворсанова, П. З. Казанцева, А. К. Берешева [и др.] // Молекулярная диагностика наследственных болезней и медико-генетическое консультирование : республ. сб. науч. тр. — М., 1995. — С. 124-131.

3. *Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции* / С. Г. Ворсанова, А. К. Берешева, Л. З. Казанцева [и др.] // Проблемы репродукции. — 1998. — № 4. — С. 41-46.

4. Гинзбург Б. Г. Цитогенетические аспекты невынашивания беременности в системе медико-генетического консультирования / Б. Г. Гинзбург // Проблемы репродукции. — 2000. — № 1. — С. 57-59.

5. Бужиевская Т. И. Анеуплоидия у человека / Т. И. Бужиевская, Т. В. Выгорская // Цитология и генетика. — 1990. — Т. 24, № 3. — С. 66-72.

6. Зерова-Любимова Т. Е. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини : (методичні рекомендації) / Т. Е. Зерова-Любимова, Н. Г. Горovenko. — К., 2003. — 23 с.

7. *ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature* / ed. F. Mitelman. — Basel : S. Karger, 2005. — 115 p.

8. Підгорна О. В. Особливості каріотипу подружніх пар з репродуктивними розладами різного походження :

автореф. дис. ... канд. біол. наук / О. В. Підгорна. — К., 2004. — 21 с.

9. Evans H. S. Chromosome anomalies among livebirths / H. S. Evans // J. Med. Genet. — 1997. — Vol. 14. — P. 309-312.

10. *Морфология ворсинчатого хориона при спонтанных абортах с хромосомными аномалиями* / И. Н. Волощук, Ю. В. Горбачева, Н. М. Дышева [и др.] // Медицинская генетика. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 38-41.

11. Kim S.-R. Robertsonian translocations: mechanisms of formation, aneuploidy, and uniparental disomy and diagnostic considerations / S.-R. Kim, L. G. Shaffer // Genet. Testing. — 2002. — Vol. 6. — P. 163-168.

12. Соколова Т. А. Фертильность у женщин с синдромом Шерешевского — Тернера / Т. А. Соколова, Г. Г. Шупта, М. П. Корф // Проблемы репродукции. — 2000. — № 2. — С. 26-29.

13. *Обратная in situ гибридизация ДНК-зондов аномальных хромосом в диагностике хромосомных патологий* / Н. Б. Рубцов, Т. В. Карамышева, В. Г. Матвеева [и др.] // Генетика. — 2001. — Т. 37, № 11. — С. 1545-1552.

14. *Small familial supernumerary ring chromosome 2: FISH characterization and genotype-phenotype correlation* / D. Giardino, P. Finelli, S. Russo [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 2002. — Vol. 111, N 3. — P. 319-323.

15. Graf M. D. Molekular approaches for delineating marker chromosomes / M. D. Graf, S. Schwartz // Methods Mol. Biol. — 2002. — Vol. 204. — P. 211-218.

16. *Identification of de novo chromosomal markers and derivatives by spectral karyotyping* / B. R. Haddad, E. Schroeck, J. Merc [et al.] // Hum. Genet. — 1998. — Vol. 103, N 5. — P. 619-625.

17. *Современные методы молекулярной цитогенетики в пре- и постнатальной диагностике хромосомной патологии* / С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров, И. В. Соловьев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 8. — С. 36-39.

18. *Swedish survey on extra structurally abnormal chromosomes in 39 105 consecutive prenatal diagnoses prevalence and characterization by fluorescence in situ hybridization* / E. Blenow, T. H. Bui, U. Kristoffersson [et al.] // Prenat. Diagn. — 1994. — Vol. 14, N 11. — P. 1019-1028.

19. Барашнев Ю. И. Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право / Ю. И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 1. — С. 6-11.



РЕЗУЛЬТАТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ МУЛЬТИФАКТОРНОЇ ПРИРОДИ Й УСКЛАДНЕНЬ ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ

Одеський державний медичний університет

Частота природжених вад розвитку (ПВР) коливається в широкому діапазоні меж (10,3–32,3 на 1000 немовлят), по Україні — 29 на 1000 немовлят, із них — 0,5 % у структурі загальної захворюваності дітей. Природжені вади розвитку є однією з основних причин анте-, інтранатальної загибелі плода, малюкової смертності. Відомо понад 4 тис. видів ПВР [5].

Переважаючо ПВР є патологією поліетиологічною. Понад 60 % їхніх причин залишаються невстановленими. Більше ніж 25 % аномалій є наслідком комплексного впливу багатьох невеликих генетичних дефектів і факторів ризику довкілля; 10–13 % пов'язані з впливом навколишнього середовища; лише 12–25 % мають суто генетичні прояви [3].

Складність виділення одного первинного ізольованого причинного фактора пояснює розробку прекоцепційної профілактики ПВР мультифакторної етіології. Прекоцепційна профілактика спадкових і природжених захворювань — це одне з важливих завдань сучасної медицини. Визначення стану здоров'я організмів майбутньої матері і батька, їхньої спадковості та спадкової схильності на етапі до планування вагітності, проведення відповідної корекції та підготовки до запліднення є важливими заходами прекоцепційної підготовки щодо зниження частоти ПВР і спадкових захворювань [1; 2].

Зниження акушерських і перинатальних ускладнень у жінок, які належать до групи ризику розвитку ПВР у дітей та які виношували плоди з ПВР, на підставі впровадження прекоцепційної підготовки та комплексної оцінки клініко-лабораторного перебігу вагітності, розробки лікувально-профілактичних заходів є важливим завданням сучасного акушерства [4].

Мета — на основі аналізу результатів з прогнозування, профілактики ПВР, зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок, які належать до групи ризику розвитку ПВР, виношували та народили дітей із ПВР, показати ефективність запропонованих і застосованих лікувально-профілактичних заходів і прекоцепційної підготовки.

Матеріали та методи дослідження

Враховуючи мультифакторну природу ПВР, були сформовані групи обстежених (таблиця). Обстежено 588 жінок, які народили дітей із ПВР серцево-судинної системи, центральної нервової системи, опорно-рухової системи, сечовидільної системи, шлунково-кишкового тракту. З них у 157 вагітних для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень проводилася стандартна терапія, у 158 — стандартна терапія та запропоновані лікувально-профілактичні заходи, у 250 — проведена прекоцепційна

підготовка, стандартна терапія та запропоновані лікувально-профілактичні заходи [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Проведений аналіз основних показників перебігу гестаційних процесів і застосування стандартної терапії, запропонованих лікувально-профілактичних заходів і прекоцепційної підготовки у вагітних груп спостереження дають можливість простежити наявність, частоту найважливіших показників ускладнень гестаційного процесу й ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів і прекоцепційної підготовки у комплексній профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних, які народили дітей із ПВР.

Частота кольпіту, ерозії шийки матки, гестаційного пієлонефриту, гестаційної анемії при стандартній терапії у кінці III триместру становила відповідно 109 (69,7 %); 126 (80,4 %); 147 (93,5 %); 92 (58,7 %) випадків. Застосування стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів під час вагітності дозволило знизити ці показники до 86 (54,3 %); 106 (67,4 %); 134 (84,8 %); 82 (52,2 %) спостережень відповідно, що було у 1,3; 1,2; 1,1; 1,1 разу менше щодо тільки стандартної терапії.

У групі вагітних, яким була проведена прекоцепційна підготовка на фоні стандартної терапії та запропонованих ліку-



вально-профілактичних заходів, частота вищеперерахованої патології була виявлена у 22 (8,7 %); 11 (4,37 %); 76 (30,4 %); 44 (17,4 %) випадках, що дозволило знизити частоту кольпіту, ерозії шийки матки,

гестаційного пієлонефриту, гестаційної анемії порівняно з групою, де проводилася лише стандартна терапія у 8,0; 18,7; 3,1; 3,4 рази відповідно та щодо групи зі стандартною терапією та запропонованими лікуваль-

но-профілактичними заходами — у 6,2; 15,7; 2,8; 3,0 рази відповідно.

Ознаки гестозу, гіпертонусу матки і на цьому фоні — загрози передчасних пологів (ЗПП) у групі вагітних, яким проводилася стандартна терапія, виявлені у 126 (80,4 %); 61 (39,1 %); 99 (63,0 %) випадках відповідно. Стандартна терапія у комплексі з запропонованими лікувально-профілактичними заходами знизила ці показники до 103 (65,2 %); 55 (34,8 %); 91 (58,7 %), що було менше у 1,2; 1,1; 1,1 рази відповідно, ніж при стандартній терапії. Проведення прекоцепційної підготовки та комплексної стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів дозволило зменшити ознаки гестозу, гіпертонусу матки та загрози передчасних пологів у групі вагітних із рубцем на матці до 33 (13, %); 76 (30,4 %); 54 (21,7 %), що відносно стандартної терапії зменшилось у 6,2; 1,3; 2,9 рази, а відносно комплексної стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів — у 5,0; 1,1; 2,7 рази.

Наявність ознак гіпертрофії плаценти, венозних синусів, багатоводдя та маловоддя у групі, де проводилася лише стандартна терапія, під кінець гестації виявлена у 140 (89,1 %); 27 (17,4 %); 58 (37,0 %); 38 (23,9 %) вагітних відповідно. Стандартна терапія у комплексі з запропонованими лікувально-профілактичними заходами дозволила зменшити частоту перерахованої патології до 131 (82,6 %); 24 (15,2 %); 41 (26,1 %); 27 (17,4 %) спостережень відповідно, що у 1,1; 1,1; 1,4; 1,4 рази менше щодо лише стандартної терапії. Прекоцепційна підготовка у комплексі зі стандартною терапією та запропонованими лікувально-профілактичними заходами суттєво знизила прояви даної патології до 163 (65,2 %); 11 (4,3 %); 33 (13,0 %); 22 (8,7 %) випадків, що було у 1,4; 4,0; 2,8; 2,7 рази менше порів-

Таблиця

Результати застосування прекоцепційної підготовки та лікувально-профілактичних заходів у вагітних, які народили дітей з природженими вадами розвитку, абс. (%)

Ознаки	Основна група Б, n=315		Група В, n=250
	Стандартна терапія, n=157	Стандартна терапія + запроп. лік.-проф. заходи, n=158	Стандартна терапія + запроп. лік.-проф. заходи + прекоцепційна підготовка, n=250
Кольпіт	109 (69,7)	86 (54,3)	22 (8,7)
Ерозія шийки матки	126 (80,4)	106 (67,4)	11 (4,3)
Пієлонефрит	147 (93,5)	134 (84,8)	76 (30,4)
Анемія	92 (58,7)	82 (52,2)	44 (17,4)
Гестоз	126 (80,4)	103 (65,2)	33 (13,0)
Гіпертонус матки	61 (39,1)	55 (34,8)	76 (30,4)
Загроза передчасних пологів	99 (63,0)	91 (58,7)	54 (21,7)
Гіпертрофія плаценти	140 (89,1)	131 (82,6)	163 (65,2)
Наявність венозних синусів	27 (17,4)	24 (15,2)	11 (4,3)
Багатоводдя	58 (37,0)	41 (26,1)	33 (13,0)
Маловоддя	38 (23,9)	27 (17,4)	22 (8,7)
Порушення плацентарно-маткового кровотоку	68 (43,5)	38 (23,9)	22 (8,7)
Порушення плодово-плацентарного кровотоку	102 (65,2)	79 (50,0)	22 (8,7)
Хронічна гіпоксія	79 (50,0)	65 (41,3)	22 (8,7)
Гостра гіпоксія	7 (4,3)	3 (2,2)	—
Плацента у нижньому сегменті	92 (58,7)	69 (43,5)	87 (34,8)
Передчасне вилиття вод	38 (23,9)	27 (17,4)	33 (13,0)
Слабкість пологової діяльності	38 (23,9)	31 (19,6)	44 (17,4)
Акушерські кровотечі	34 (21,7)	31 (19,6)	11 (4,3)
Часткове відшарування плаценти	10 (6,4)	7 (4,3)	—
Кесарів розтин	46 (29,3)	32 (20,3)	15 (6,0)
Травми плода	7 (4,3)	3 (2,2)	—
6 балів за шкалою Апгар	14 (8,7)	7 (4,3)	—
Лохії	7 (4,3)	3 (2,2)	—
Ендометрит	7 (4,3)	—	—
Субінволюція матки	17 (10,9)	7 (4,3)	—
Гіпотонічні кровотечі післяопераційні	3 (2,2)	—	—
Інфільтрація швів	11 (6,9)	3 (2,2)	—



няно зі стандартною терапією і у 1,3; 3,5; 2,0; 2,0 разу менше, ніж при стандартній терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходах.

Порушення плацентарно-маткового та плодово-плацентарного кровотоку, проявами яких була хронічна та гостра гіпоксія плода, при стандартному лікуванні у III триместрі спостерігались у 68 (43,5 %); 102 (65,2 %); 79 (50,0 %); 7 (4,3 %) жінок, при стандартній терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходах — у 38 (23,9 %); 79 (50,0 %); 65 (41,3 %); 3 (2,2 %) відповідно, що було у 1,8; 1,3; 1,2; 2,0 разу менше щодо стандартного лікування. Комплексне лікування, яке включало прекоцепційну підготовку, стандартну терапію та запропоновані лікувально-профілактичні заходи, суттєво знизило частоту порушень плацентарно-маткового, плодово-плацентарного кровотоку та хронічної гіпоксії до 22 (8,7 %); 22 (8,7 %); 22 (8,7 %) випадків відповідно, що було менше щодо стандартної терапії у 5,0; 7,5; 5,7 разу та у 2,7; 5,7; 4,7 у разі комплексної стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів. Ознак гострої гіпоксії плода не спостерігалось.

Як показали УЗД, дані клінічного обстеження й обстеження матки під час кесаревого розтину, локалізація плаценти у нижньому сегменті була характерною ознакою у вагітних, які одержували стандартне лікування упродовж вагітності, у 92 (58,7 %). При комплексному лікуванні, яке включало стандартну терапію та запропоновані лікувально-профілактичні заходи, ці показники відповідно виявлялись у 69 (43,5 %) вагітних, що було у 1,3 разу менше щодо стандартної терапії.

Комплексний підхід у лікуванні, яке включало прекоцепційну підготовку, стандартну терапію та запропоновані лікувально-профілактичні заходи,

дозволив знизити частоту розміщення плаценти у нижньому відділі матки до 87 (34,8 %) випадків, що у 1,7 разу менше щодо стандартної терапії та у 1,3 разу відносно стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Передчасне вилиття навколоплідних вод, слабкість пологової діяльності, акушерські кровотечі, часткове відшарування плаценти у групі вагітних, яким протягом вагітності проводилося стандартне лікування, становили 38 (23,9 %); 38 (23,9 %); 34 (21,7 %); 10 (6,4 %) випадків. Стандартна терапія та запропоновані лікувально-профілактичні заходи знизили частоту перерахованих ускладнень відповідно до 27 (17,4 %); 31 (19,6 %); 31 (19,6 %); 7 (4,3 %), що було у 1,4; 1,6; 1,1; 1,2 разу менше, ніж при стандартній терапії. Комплексне лікування у складі прекоцепційної підготовки, стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів дозволило знизити наявність передчасного вилиття навколоплідних вод, слабкості пологової діяльності, акушерських кровотеч до 33 (13,0 %); 44 (17,4 %); 11 (4,3 %) випадків, що становило щодо стандартної терапії зниження у 1,8; 1,4; 5,0 разу та щодо стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів — у 1,3; 1,1; 4,6 разу відповідно. Ознак часткового відшарування плаценти у даній групі вагітних не було.

Кесарів розтин як метод розродження за поєднаними показаннями був застосований у 46 (29,3 %) вагітних, яким проводилося стандартне лікування протягом вагітності, у 32 (20,3 %) — при стандартній терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходах, що у 1,4 разу менше, ніж при стандартній терапії, та у 15 (6,0 %), яким проведена комплексно прекоцепційна підготовка, стандартна терапія та запропоновані лі-

кувально-профілактичні заходи, що було у 1,4 разу менше щодо стандартної терапії та у 1,1 разу щодо стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Наявність травматизму у пологах значною мірою залежить від виду лікування, що проводиться. У групі вагітних, які одержували стандартну терапію, травми плода спостерігались у 7 (4,3 %) випадках, народження у стані глибокої гіпоксії (6 балів за шкалою Апгар) — у 14 (8,7 %). Комплексне лікування, що складалось із стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів, дозволило зменшити у 2 рази травми плода і стан глибокої гіпоксії плода (6 балів за шкалою Апгар) — до 3 (2,2 %) і 2 (4,3 %) випадків відповідно. Проведена комплексна прекоцепційна підготовка на фоні стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів дозволила у 100 % уникнути вищеперахованих ускладнень у пологах.

У групі вагітних, де протягом гестаційного періоду проводилася стандартна терапія, у післяпологовому періоді часто виявлення лохий, ендометриту, субінволюції матки, гіпотонічних маткових кровотеч, інфільтрації швів становила відповідно 7 (4,3 %); 7 (4,3 %); 17 (10,9 %); 3 (2,2 %); 11 (6,9 %). У групі вагітних, яким проводилося комплексне лікування у вигляді стандартної терапії та запропонованих лікувально-профілактичних заходів, частота лохий, субінволюції матки, інфільтрації швів дорівнювала відповідно 3 (2,2 %); 7 (4,3 %); 3 (2,2 %) випадки, що було у 2,0; 2,5; 3,1 разу менше, ніж при стандартній терапії, а ендометрит і гіпотонічні маткові кровотечі виключені у 100 % спостережень.

При комплексній прекоцепційній підготовці на фоні стандартної терапії та запропонова-



них лікувально-профілактичних заходів ці ускладнення не визначалися.

Висновки

Для зниження ймовірності розвитку ПВР у жінок групи ризику рекомендовано проведення прекоцепційної підготовки.

Для зменшення кількості акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних, у яких діагностовано ПВР у плода, до комплексної стандартної терапії необхідно включати елементи прекоцепційної профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Генетическая медицина* / В. Н. Запорожан, В. А. Кордон, Ю. И. Бажора [и др.]. — Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2008. — 432 с.
2. *Запорожан В. Н.* Стволовые клетки / В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора // Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2004. — 228 с.
3. *Иммунофармакология* микроэлементов / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков [и др.]. — М. : изд-во КМК, 2001. — 537 с.
4. *Мищенко В. П.* Плацентарна недостатність в умовах сучасної екологічної системи (діагностика, профілактика та лікування) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед.

наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Міщенко Валентина Павлівна. — Одеса, 1998. — 32 с.

5. *Спадкові захворювання і народжені вади розвитку в перинатальній практиці* / В. М. Запорожан, А. М. Сердюк, Ю. І. Бажора [та ін.]. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. — 356 с.

6. *Руденко І. В.* Прекоцепційна профілактика розвитку природжених вад мультифакторної природи / І. В. Руденко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крым. гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. — Симферополь : Изд. центр КГМУ, 2009. — Т. 145, ч. II. — С. 229-231.

УДК 616.24-002.5-07-085

Н. О. Скороходова

СТАН СИСТЕМНОГО ТА МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ І НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ІЗ ЗАТЯЖНИМ ПЕРЕБІГОМ

Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер,
Запорізька медична академія післядипломної освіти

Рутинні клініко-лабораторні методи, фібробронхоскопія у більшості випадків не дозволяють розрізнити інфільтративний туберкульоз легень із негативним мазком мокротиння та негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, що потребує додаткових обстежень [1–5]. Трансторакальна та трансbronхіальна біопсія високоінформативні щодо онкологічних процесів у легенях, проте діагностична цінність пункційної біопсії не перевищує 40 % при запальних процесах [6; 7].

Одним із додаткових обстежень є імунологічне дослідження, оскільки при виникненні інфекції в організмі людини розвиваються специфічні імунні реакції зі складними клітинними взаємодіями. Імунна відповідь, спрямована проти позаклітинно розташованих бак-

терій (стафілококів, стрептококів, збудників дифтерії, кишкових інфекцій, клостридій та ін.), переслідують дві мети: елімінацію самих бактерій і нейтралізацію їхніх токсинів [8]. Головну протективну (захисну) роль при цьому відіграє гуморальна імунна відповідь, що проявляється синтезом специфічних антитілоімуноглобулінів. У реалізації такої відповіді беруть участь В-лімфоцити, Т-лімфоцити-хелпери й антигенпрезентуючі клітини. Основна протективна роль в імунній відповіді, спрямована проти внутрішньоклітинних паразитів (мікобактерій туберкульозу, грибів, найпростіших, вірусів), належить клітинним механізмам. Вирішальний момент специфічної імунної відповіді — це відповідь CD4 — Т-лімфоцитів-хелперів на розпізнавання антигену. На цьому етапі

визначається форма імунної відповіді: з перевагою антитіл (гуморальної) або з перевагою клітинних реакцій (гіперчутливості уповільненого типу) [9; 10].

Метою даного дослідження є вивчення стану системного та місцевого імунітету у хворих на інфільтративний туберкульоз легень і негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом для диференційної діагностики цих захворювань.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 40 хворих на туберкульоз легень, 40 хворих із негоспітальною пневмонією із затяжним перебігом та 25 здорових волонтерів.

Хворі у групах не відрізнялися за статтю та віком, в обох



групах переважали чоловіки — відповідно 29 та 23 особи молодого та середнього віку. Вік хворих на туберкульоз становив $(39,3 \pm 4,6)$ року, на негоспітальну пневмонію — $(40,2 \pm 3,8)$ року ($P > 0,05$).

Діагноз пневмонії встановлювали з урахуванням клінічної та рентгенологічної картини захворювання, даних мікробіологічних, біохімічних, імунологічних, функціональних та інструментальних методів дослідження. Підтверджували діагноз на основі повної регресії патологічних змін у легенях під впливом антибактеріальних препаратів широкого спектра дії. Діагноз інфільтративного туберкульозу легень верифікований виділенням кислотостійких бактерій (а згодом і мікобактерій туберкульозу культуральним методом).

Стан Т-ланки імунітету вивчали за допомогою визначення відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3-лімфоцитів), їх субпопуляційного складу (CD4, CD8) та відносної кількості природних кілерів (NK), імунорегуляторного індексу в периферичній крові та бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ), узятим із дренажного бронха з ураженої ділянки легень. Функціональний стан В-клітинної ланки імунітету оцінювали за допомогою визначення відносного вмісту В-лімфоцитів (CD22-лімфоцитів) у периферичній крові та БАЛ, концентрації IgA, M, G у сироватці крові, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), концентрації IgE в БАЛ та IgA в слині. Функціональну активність фагоцитуючих клітин визначали за рівнем кисеньзалежного метаболізму нейтрофілів і моноцитів у периферичній крові та альвеолярних макрофагів.

Дані імунологічного обстеження обробляли за параметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента — Фішера, U-критерію Уїлкоксона — Манна — Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження отримано показники Т-ланки системного та місцевого імунітету у хворих на вперше діагностований раніше нелікований туберкульоз легень і негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом (табл. 1).

У хворих на негоспітальну пневмонію показники Т-ланки системного та місцевого імунітету не відрізнялися від контрольних значень здорових волонтерів. У хворих на вперше

діагностований туберкульоз легень показники Т-ланки системного імунітету також були на контрольному рівні на відміну від показників місцевого імунітету, які усі були зниженими за виключенням імунорегуляторного індексу, — CD3, CD4, CD8 клітин, природних кілерів.

Визначено показники В-ланки системного та місцевого імунітету у хворих на негоспітальну пневмонію та туберкульоз легень із затяжним перебігом (табл. 2).

У хворих на негоспітальну пневмонію кількість CD22-лім-

Таблиця 1

Показники Т-ланки системного та місцевого імунітету у хворих на вперше діагностований раніше нелікований туберкульоз легень і негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, $M \pm m$

Показники Т-ланки системного та місцевого імунітету	Групи обстежених		
	Хворі на туберкульоз, n=40	Хворі на негоспітальну пневмонію, n=40	Здорові, n=25
CD3 (кров), %	63,2±2,6	62,5±2,4	63,4±1,5
CD3 (БАЛ), %	52,1±1,8*	63,3±2,7	64,3±1,2
CD4 (кров), %	36,2±2,3	38,4±1,9	38,2±1,2
CD4 (БАЛ), %	27,4±2,7*	35,3±2,2	34,8±1,2
CD8 (кров), %	26,7±2,2	27,2±1,9	25,3±1,3
CD8 (БАЛ), абс.	20,2±1,8*	29,6±2,4	32,8±1,5
CD4/CD8 (кров)	1,3±0,1	1,6±0,2	1,6±0,1
CD4/CD8 (БАЛ)	1,30±0,09	1,60±0,06	1,60±0,13
NK (кров), %	13,2±1,5	12,7±1,6	11,2±1,0
NK (БАЛ), %	11,5±1,1*	13,3±0,6	14,7±0,8

Примітка. У табл. 1–3: * — значення показника вірогідно відрізняється порівняно зі здоровими, $P < 0,05$.

Таблиця 2

Показники В-ланки системного та місцевого імунітету у хворих на вперше діагностований раніше нелікований туберкульоз легень і негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, $M \pm m$

Показники В-ланки системного та місцевого імунітету	Групи пацієнтів		Здорові, n=25
	Туберкульоз, n=40	Негоспітальна пневмонія, n=40	
CD22 (кров), %	10,9±1,5	11,0±1,8	10,2±0,7
CD22 (БАЛ), %	10,2±1,2	9,7±1,5	9,8±0,5
IgG (кров), г/л	12,3±1,4	12,1±1,6	12,9±0,1
IgM (кров), г/л	1,8±0,4	1,8±0,1	2,4±0,2
IgA (кров), г/л	2,6±0,2	4,2±0,3*	2,8±0,3
IgE (кров), г/л	129,4±21,2	296,2±11,3*	90,0±1,7
IgA (слина), г/л	1,50±0,09	1,15±0,12	1,4±0,1
ЦІК, ум. од.	96,3±11,2	163,3±8,4*	90,6±8,1



фоцитів у крові та БАЛ була на контрольному рівні здорових донорів, відзначали суттєве підвищення в крові вмісту IgA, IgE, ЦІК. Рівні IgG та IgM у крові не перевищували контрольні значення. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень усі показники Т-ланки системного та місцевого імунітету не відрізнялися від показників здорових донорів. Отже, у хворих на негоспітальну пневмонію ми відзначали суттєве підвищення секреторних антитіл класу імуноглобуліну А та Е, які відповідальні за нейтралізацію дії токсинів бактерій, що розташовані на слизовій оболонці.

Показники фагоцитарної ланки системного та місцевого імунітету у пацієнтів обстежених груп наведені в табл. 3.

Змін функції нейтрофілів периферичної крові у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і негоспітальну пневмонію не виявлено. У хворих на негоспітальну пневмонію було зареєстровано зниження функціональної активності моноцитів периферичної крові, що проявлялося зниженням рівня киснезалежного метаболізму в реакції з нітрозолієм синім (НСТ-тест).

У хворих на туберкульоз легень відзначали підвищення функціональної активності альвеолярних нейтрофілів і моноцитів, що проявлялося збільшенням рівня киснезалежного метаболізму в реакції з нітрозолієм синім (НСТ-тест). Резервні можливості нейтрофілів і моноцитів периферичної крові та БАЛ у хворих на негоспітальну пневмонію та туберкульоз легень були на контрольному рівні.

Отже, з боку системного імунітету у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень не було ніяких відхилень порівняно зі здоровими, тимчасом як у хворих на негоспітальну пневмонію визначали підвищення в крові вмісту секреторних імуноглобулінів класу А й Е, циркулюючих імунних комплексів. Решта показників В-, Т- і фагоцитарної ланок були на контрольному рівні.

З боку місцевого імунітету у хворих на інфільтративний туберкульоз легень відзначали суттєве зменшення кількості CD4-, CD8-лімфоцитів, природних кілерів і підвищення функціональної активності альвеолярних нейтрофілів і моноцитів порівняно зі здоровими. У хво-

рих на негоспітальну пневмонію відхилень з боку місцевого імунітету порівняно зі здоровими не було.

Висновки

Показники системного імунітету у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень не відрізняються від контрольних значень здорових осіб. Проте у БАЛ відзначається суттєве зменшення кількості CD4-лімфоцитів, CD8-лімфоцитів, природних кілерів та підвищення функціональної активності альвеолярних нейтрофілів і моноцитів порівняно зі здоровими.

У хворих на негоспітальну пневмонію реєструється підвищення у крові вмісту секреторних імуноглобулінів класу А й Е, циркулюючих імунних комплексів. Решта показників В-, Т- та фагоцитарної ланок знаходяться на контрольному рівні здорових. З боку місцевого імунітету відхилень порівняно зі здоровими не відзначається.

Імунологічні дослідження із визначенням стану гуморальної ланки імунітету можна застосовувати для диференційної діагностики туберкульозу та негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом.

Перспектива подальших досліджень. Проведені дослідження вказують на необхідність подальшого вивчення імунорегуляторних механізмів імунної відповіді на підставі визначення цитокінового профілю при цих захворюваннях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Патоморфоз туберкульозу легень за клінічним перебігом, рентгенологічними та бактеріологічними змінами в умовах епідемії [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. — 2007. — № 2. — С. 49-53.
2. Пневмония у больных противотуберкулезного диспансера [Текст] / А. Е. Дитяков, Л. М. Митина, Ю. Г. Григорьев [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2003. — № 9. — С. 23-26.
3. Синопальников А. И. Внебольничная пневмония: диагностика и дифференциальная диагностика [Текст]

Таблиця 3
Показники фагоцитарної ланки системного та місцевого імунітету у хворих на вперше діагностований раніше нелікований туберкульоз легень і негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, $M \pm m$, %

Показники системного та місцевого фагоцитозу	Туберкульоз, n=40	Негоспітальна пневмонія, n=40	Здорові, n=25
Нейтрофілоцити			
НСТсп. (кров)	41,2±3,4	41,1±2,5	38,0±1,2
НСТінд. (кров)	45,3±2,5	48,4±1,4	44,0±1,8
PM (кров)	21,3±2,7	20,4±3,1	18,2±1,7
НСТсп. (БАЛ)	38,9±2,1*	31,4±2,4	32,2±2,1
НСТінд. (БАЛ)	40,3±2,6	37,8±2,7	38,3±1,6
PM (БАЛ)	21,5±3,2	22,3±2,3	22,5±1,9
Моноцити			
НСТсп. (кров)	13,6±2,5	7,8±1,5*	14,5±2,2
НСТінд. (кров)	12,7±2,6	10,6±1,1*	18,7±2,7
PM (кров)	34,2±2,7	36,4±3,4	33,8±4,4
НСТсп. (БАЛ)	38,7±1,8*	32,7±1,7	32,9±2,6
НСТінд. (БАЛ)	41,6±2,3	40,4±2,7	39,4±3,1
PM (БАЛ)	21,3±2,4	22,4±2,8	23,0±1,5



/ А. И. Синопальников // Пульмонология и аллергология. — 2003. — № 3. — С. 7-10.

4. Течение и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких [Текст] / В. Ю. Мишин, С. Е. Борисов, В. А. Аксенова [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2006. — № 1. — С. 17-20.

5. Шихинбеев Д. А. Вопросы диагностики и дифференциальной диагностики пневмоний [Текст] / Д. А. Шихинбеев, Л. М. Джалилова, П. Н. Мурзаев // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тез. — М., 2005. — С. 106.

6. Эндобронхиальная и чрезбронхиальная биопсия в дифференциальной диагностике туберкулеза легких [Текст] / И. А. Табанаква, Н. И. Александрова, Д. С. Судомоин [и др.] // Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров : тез. докл. — М., 2007. — С. 205.

7. Does needle size affect diagnostic yield of transthoracic needle biopsy in pulmonary lesions?: Comparison of 18-, 22- and 25-gauge needles in surgical specimens [Text] / E. Unver, A. Filmaz, F. Aksou [et al.]. // *Respirology*. — 2006. — Vol. 11. — P. 648-651.

8. Dynamics of cytokines and role of immunocorrection in nosocomial pneumonia [Text] / V. P. Kuznetsov, E. V. Markelova, E. V. Silich [et al.] // *Russ. J. Immunol.* — 2002. — Vol. 7. — N 2. — P. 151-160.

9. Kaufmann S. H. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages [Text] / S. H. Kaufmann // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61. — Suppl. 2. — P. 54-58.

10. Schroder R. Interferon- γ an overview of signals, mechanisms and functions [Text] / R. Schroder // *J. Leukocyte Biology*. — 2004. — Vol. 75. — P. 163-189.

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

О. О. Старець, Н. В. Котова

ПЕРЕБІГ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ З ДОВЕДЕНИМ АНТЕНАТАЛЬНИМ ІНФІКУВАННЯМ ВІЛ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Захист материнства і дитинства є однією з найактуальніших проблем сьогодення. Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні продовжує розвиватися швидкими темпами, що негативно впливає як на демографічну ситуацію в країні у цілому, так і на стан здоров'я дітей. Основним шляхом інфікування дітей вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) в Україні є перинатальна трансмісія вірусу. Існуючі дані про особливості перебігу ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, обмежені через практику призначення лікування дітям у розвинутих країнах одразу після встановлення діагнозу.

Клінічні прояви та перебіг захворювання у дітей з перинатальним інфікуванням ВІЛ мають суттєві особливості, що пов'язано з низкою факторів: типом вірусу, станом імунної системи матері та дитини, особливостями інфікування дитини, дією соціальних факторів. Серед доведених факторів, які впливають на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, одними з найважливіших є час

трансмисії (під час вагітності, пологів або при природному вигодовуванні) [1], стан здоров'я матері (стадія ВІЛ-інфекції, вірусне навантаження, імунний статус) [2], субтип вірусу [3]. Так, високе вірусне навантаження у матері під час пологів статистично вірогідно асоціюється з високим ризиком швидкого прогресування ВІЛ-інфекції, особливо у перше півріччя життя [4]. Крім того, було виявлено зв'язок між швидкістю прогресування ВІЛ-інфекції та генетичними особливостями дитини. Мета-аналіз результатів вивчення впливу генетичного поліморфізму на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції продемонстрував, що мутації CCR5-32 bp і CCR2-641 асоціюються з меншим ризиком швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом [5]. Повільне прогресування ВІЛ-інфекції у дітей асоціюється з високою кількістю CD8-лімфоцитів, високим рівнем ВІЛ-специфічних і неспецифічних інтерлейкінів IL-2 і IFN- γ та низькою концентрацією IL-7 [6].

Предметом науково-практичних дискусій є рекомендація

раннього призначення високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) дітям, інфікованим ВІЛ перинатальним шляхом [7]. Оптимізація протоколів ведення дітей із ВІЛ-інфекцією потребує ретельного вивчення особливостей клінічного перебігу захворювання у дітей з доведеним антенатальним інфікуванням (у яких у віці 48 год отримано перший позитивний результат дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)).

Метою проведеного дослідження було визначення факторів ризику, особливостей перебігу ВІЛ-інфекції та причин смерті дітей з доведеним антенатальним інфікуванням.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проводилося проспективне когортне дослідження дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію, з ретроспективним аналізом анамнестичних і клініко-лабораторних даних з урахуванням встановлення терміну інфікування дитини ВІЛ. У досліджувану когорту було включено 207 дітей,



які були інфіковані ВІЛ перинатальним шляхом. Проводилися клінічні, імунологічні та вірусологічні дослідження, вивчення вірусного навантаження. Порівняння частоти клінічних станів між дітьми з доведеним антенатальним інфікуванням та іншими ВІЛ-інфікованими дітьми в досліджуваній когорті здійснювали за допомогою встановлення частоти бінарної ознаки та розрахунку відношення шансів (ВШ) і 95%-го довірчого інтервалу (95 % ДІ). Статистичні розрахунки проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 5,5 на персональному комп'ютері.

У 15 дітей у досліджуваній когорті (7,25 %; 95 % ДІ 3,52–10,82 %) було доведено антенатальне інфікування ВІЛ. У цій підгрупі перший позитивний результат дослідження провірусної ДНК ВІЛ за методом ПЛР було отримано через 48 год після народження і в подальшому було підтверджено другим позитивним результатом провірусної ДНК ВІЛ або позитивним результатом дослідження антитіл до ВІЛ методом імуноферментного аналізу, підтвердженим імуноним блотом у віці після 18 міс.

Результати дослідження та їх обговорення

Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед дітей із доведеним антенатальним інфікуванням становило 7 і 8, що вірогідно не відрізняється від показника у досліджуваній когорті (ВШ 1,01; 95 % ДІ 0,35–2,89). Недоношеними народилися 6 дітей, що вірогідно більше, ніж у досліджуваній когорті (ВШ 2,78; 95 % ДІ 0,94–8,27). Також було виявлено статистично вірогідну різницю кількості дітей, що народилися з затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), серед хворих із доведеним антенатальним інфікуванням та в досліджуваній когорті — 11 і 4 та 74 і 133 (ВШ 4,94; 95 % ДІ 1,52–16,07).

Більшість дітей (13) народилися через природні пологові шляхи та не отримали повного курсу профілактики передачі

ВІЛ від матері до дитини. Середній вік матерів дорівнював 26,14 року (95 % ДІ 24,18–28,10). У більшості матерів дітей з доведеним антенатальним інфікуванням під час вагітності встановлено численні фактори ризику. Більш ніж половина ВІЛ-інфікованих жінок із цієї групи мала низький соціально-економічний статус і розвинуті стадії ВІЛ-інфекції (табл. 1). Отримані нами дані свідчать, що розвинуті стадії ВІЛ-інфекції під час вагітності, хронічна плацентарна недостатність і наявність під час вагітності інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), є факторами

ризiku антенатального інфікування ВІЛ. Не виявлено зв'язку між низьким соціальним статусом сім'ї, палінням, вживанням ін'єкційних наркотиків під час вагітності й антенатальним інфікуванням дитини ВІЛ.

Дванадцять дітей із групи з доведеним антенатальним інфікуванням на першому році життя мали розгорнуту клінічну картину розвинутих стадій ВІЛ-інфекції, що вірогідно відрізняється від кількості дітей зі швидким прогресуванням захворювання у досліджуваній когорті (ВШ 9,14; 95 % ДІ 2,49–33,53). У табл. 2 наведено виявлені прояви ВІЛ-інфекції та СНІД-

Таблиця 1

Перебіг вагітності у матерів дітей із доведеним антенатальним інфікуванням та у досліджуваній когорті

Фактори ризику	Доведене антенатальне інфікування так/ні	Досліджувана когорта так/ні	ВШ (95 % ДІ)
Наявність розвинutoї стадії ВІЛ-інфекції під час вагітності	11/4	29/178	16,88* (5,03–56,59)
Низький соціально-економічний статус сім'ї	8/7	111/96	0,98 (0,35–2,83)
Вживання ін'єкційних наркотиків	6/9	84/123	0,98 (0,34–2,84)
Паління	9/6	107/100	1,40 (0,48–4,08)
Наявність хронічної плацентарної недостатності	11/4	70/137	5,38* (1,65–12,52)
ІПСШ	8/7	46/161	4,00* (1,38–11,61)

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідна статистична відмінність між групами порівняння.

Таблиця 2

Клінічні прояви ВІЛ-інфекції у дітей із доведеним антенатальним інфікуванням

Клінічні прояви ВІЛ-інфекції	Кількість хворих	% (95 % ДІ)
Генералізована лімфаденопатія	15	100
Гепатомегалія	15	100
Спленомегалія	13	86,67 (62,50–96,41)
Затримка фізичного розвитку	13	86,7 (62,50–96,41)
ВІЛ-енцефалопатія	11	73,33 (50,53–95,47)
Часті гострі респіраторні захворювання	11	73,33 (50,53–95,47)
Синдром виснаження	10	66,67 (43,20–90,79)
Сепсис	4	26,67 (4,53–49,47)
Енцефаліт	2	13,33 (3,59–37,50)
Пневмоцистна пневмонія	1	6,67 (1,29–30,24)



індикаторні стани (синдром виснаження, ВІЛ-енцефалопатія, сепсис, опортуністичні інфекції), що було виявлено на першому році життя у хворих дітей із доведеним антенатальним інфікуванням ВІЛ.

Як свідчать отримані нами дані, у хворих на ВІЛ-інфекцію дітей з доведеним антенатальним інфікуванням вірогідно частіше, ніж у досліджуваній когорті, на першому році життя відзначалися генералізовані бактеріальні інфекції (ВШ 14,69; 95 % ДІ 3,45–62,51).

Перебіг ВІЛ-інфекції при перинатальному інфікуванні характеризується високим рівнем вірусного навантаження, у середньому на першому році життя — 487 294 копії у 1 мл плазми крові (95 % ДІ 6241–980 830), а в окремих дітей з антенатальним інфікуванням ВІЛ — більше, ніж 3 млн копій РНК ВІЛ у 1 мл плазми крові.

На першому році життя у віці від 6 тиж до 12 міс. померли 6 дітей із доведеним антенатальним інфікуванням, що вірогідно більше ніж у досліджуваній когорті, в якій на першому році життя з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції померли 14 дітей (ВШ 9,19; 95 % ДІ 2,86–29,52). Отримані нами дані не повною мірою відображають рівень смертності дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції через неможливість лабора-

торного підтвердження діагнозу до впровадження ПЛР-методи визначення генетичного матеріалу ВІЛ. Серед причин смертності дітей із доведеним антенатальним інфікуванням на першому місці знаходяться генералізовані бактеріальні інфекції (4 хворих) у поєднанні з синдромом виснаження (3 хворих). Причиною смерті двох дітей були генералізовані вірусні інфекції, енцефаліт.

Висновки

1. Групою ризику антенатального інфікування ВІЛ є недоношені або діти зі ЗВУР, чий ВІЛ-інфікований матері не знали заходів анте- й інтранатальної профілактики передачі ВІЛ, мають ускладнений перебіг вагітності й інфекції, що передаються статевим шляхом.

2. Антенатальне інфікування ВІЛ асоціюється зі швидким перебігом захворювання (ВШ 9,14; 95 % ДІ 2,49–33,53) та підвищеним ризиком смерті на першому році життя (ВШ 9,19; 95 % ДІ 2,86–29,52).

3. Враховуючи високий ризик вродженої ВІЛ-інфекції, що асоціюється з високим ризиком смерті, недоношених або дітей зі ЗВУР (за умови відсутності профілактичних заходів під час вагітності та пологів їхніх матерів) доцільно обстежувати методом ПЛР у період новона-

родженості, що дасть можливість рано призначити ВІЛ-інфікованим антиретровірусну терапію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease // JAMA.* — 1996. — N 275. — P. 606-610.

2. *Relation of the course of HIV infection in children to the severity of disease in their mother at delivery // N. Engl. J. Med.* — 1994. — N 330. — P. 308-312.

3. *Clinical significance of human immunodeficiency virus type 1 phenotypes in infected children // J. Infect. Dis.* — 1994. — N 169. — P. 491-495.

4. *Maternal viral load and infant disease progression in vertically HIV-1 infected infants: an international meta-analysis // Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* — Boston ; Massachusetts, 2003. — Abstract 870.

5. *Effects of CCR5-delta32 and CCR2-641 on the rate of disease progression of perinatally HIV-1 infected infants / Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* — Boston ; Massachusetts, 2003. — Abstract 869.

6. *Early and late effects of highly active antiretroviral therapy: a 2 year follow-up of antiviral-treated and antiviral-naive chronically HIV-infected patients // AIDS.* — 2002. — N 6 (13). — P. 1767-1773.

7. *PENTA: 2009 Guidelines for the use of Antiretroviral therapy.* Accepted for publication in HIV Medicine. — Режим доступу : <http://www.pentatrials.org/key.htm>. — Назва з екрана.

УДК 616.12-008.331.1-08

С. А. Тихонова, М. В. Тихонова

АЛГОРИТМ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Багато факторів ризику (ФР) відіграють певну роль у розвитку серцево-судинних захворювань [1; 2]. Однак остаточно не з'ясовано, як перейти від за-

гальних досліджень до оцінки індивідуального ризику конкретного пацієнта щодо розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) як найбільш впливового ФР. Якщо розробити таку систему оцінки визначення персональ-

ного ризику розвитку АГ на найближчий термін, то на її основі можна рекомендувати ефективні зміни способу життя та/або планувати медикаментозне лікування для запобігання як розвитку захворювання, так



і прогресування ураження органів-мішеней (УОМ) [3]. Визначення ризику розвитку АГ на найближчий термін має також підвищити мотивацію пацієнта і клініциста щодо початку активної первинної профілактики.

Мета дослідження — розробити алгоритм відбору чоловіків молодого віку з високим ризиком розвитку АГ протягом 5 років на основі вивчення особливостей формування гіпертензивного фенотипу залежно від спадкового анамнезу з АГ (СААГ).

Матеріали та методи дослідження

Чоловіки 18–35 років із вихідним нормальним і високим нормальним артеріальним тиском (ВНАТ) були обстежені двічі: вперше у 2000–2006 рр., вдруге — у 2007–2008 рр. При 1-му обстеженні в усіх пацієнтів залежно від СААГ вивчалися особливості структурних параметрів лівого шлуночка (ЛШ) за даними стандартної ехокардіографії (ЕхоКГ) [4], реакція артеріального тиску (АТ) при велоергометрії (ВЕМ) [5], параметри добового моніторування АТ (ДМАТ) [6], при клінічному обстеженні оцінювалися ФР [1]. При 2-му обстеженні використовували анкету, розроблену на основі рекомендацій за програмою CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme) [7]. При 2-му обстеженні пацієнта вважали гіпертензивним, якщо його офісний систолічний АТ ($\text{САТ}_{\text{оф}}$) становив ≥ 140 мм рт. ст., а діастолічний ($\text{ДАТ}_{\text{оф}}$) — 90 мм рт. ст. і більше, або йому вже були призначені антигіпертензивні ліки.

Для аналізу були відібрані 227 пацієнтів — 155 із СААГ і 72 без СААГ із нормальним і ВНАТ при 1-му обстеженні та з зафіксованим розвитком АГ під час 2-го контакту. Серед предикторів АГ були ідентифіковані такі: вік на початку дослідження, індекс маси тіла (ІМТ), вихідні рівні $\text{САТ}_{\text{оф}}$ і $\text{ДАТ}_{\text{оф}}$. Також оцінювалися параметри ДМАТ, ВЕМ, структури ЛШ як

додаткові предиктори розвитку АГ у чоловіків молодого віку.

З використанням методу множинної лінійної регресії (Multiple liner regression) [8; 9] на основі виявлених ознак формування гіпертензивного фенотипу у чоловіків з розвитком АГ через 5 років від часу 1-го обстеження було оцінено їхній вплив на розвиток захворювання залежно від СААГ. Роль помірного вживання алкоголю, надмірного вживання солі та вплив тютюнопаління оцінювалися за допомогою розрахунку відношення шансів (OR).

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програми STATISTICA 5,0 (StatSoft) [10]. Результати наведені як середнє значення (M) і стандартне відхилення (\pm SD). Для оцінки вірогідності різниці показників (P) між групами за кількісними ознаками використовували t-критерій Стюдента. Вірогідність різниці частотних показників оцінювали за критерієм χ^2 . Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Зі 155 чоловіків із СААГ, які первинно мали нормальний або ВНАТ, розвиток АГ на час 2-го обстеження зафіксований у 63 (40,6 %) пацієнтів. Із них 14 (22,2 %) були нормотензивними і 49 (77,8 %) мали ВНАТ при 1-му обстеженні. Із 72 пацієнтів без СААГ розвиток АГ виявлений у 14 (19,4 %) осіб. Усі 14 пацієнтів при 1-му обстеженні мали ВНАТ. Різниця за частотою розвитку АГ у пацієнтів із і без СААГ була вірогідною, $P = 0,046$. Артеріальна гіпертензія у молодих чоловіків із СААГ у дослідженні розвивалася в середньому в 2,9 рази частіше, ніж у пацієнтів без СААГ (OR=2,85; 95 % довірчий інтервал (CI) 1,43–5,45).

Далі були порівняні клінічні характеристики пацієнтів із та без СААГ, у яких зафіксований розвиток АГ. При розподілі пацієнтів із розвитком АГ за віком із кроком у 5 років (23–27, 28–32, більше 33 років) визначено, що серед пацієнтів із СААГ при 2-му обстеженні 70 (75,2 %) чоловіків були з вікової групи 23–27 років, серед пацієнтів без СААГ — 11 (78,6 %) чоловіків належали до вікової групи ≥ 28 років. Різниця у частотному розподілі пацієнтів із розвитком АГ за віком була вірогідною, $P = 0,0003$.

При зіставленні основних ФР виявлено, що чоловіки з СААГ при 1-му обстеженні мали менший ІМТ (1-ше обстеження: група з СААГ — $(23,2 \pm 2,4)$ кг/м², група без СААГ — $(25,2 \pm 2,60)$ кг/м², $P = 0,050$), на момент 1-го та 2-го обстежень серед них було менше осіб із надмірною масою та ожирінням, ніж серед пацієнтів без СААГ (1-ше обстеження: 15,5 % проти 37 %, $P = 0,0002$; 2-е — 16,1 % проти 50 %, $P = 0,004$ відповідно). Серед чоловіків без СААГ частіше виявлялися особи, які помірно вживають алкоголь (75 % проти 38,7 %, $P = 0,001$).

Незважаючи на зіставні рівні АТ при 2-му обстеженні в групах пацієнтів із різним сімейним анамнезом АГ, серед чоловіків із СААГ визначено вірогідне збільшення кількості осіб із УОМ — 11,6 % проти 22,6 %, $P = 0,030$ (у групі без СААГ — 9,7 % проти 14,3 %, $P = 0,957$) та ремоделюванням ЛШ.

У нормотензивних чоловіків із СААГ (табл. 1) виявлений середньої інтенсивності зв'язок між рівнем $\text{САТ}_{\text{оф}}$ при 2-му огляді та віком при 1-му обстеженні. Встановлено прогностичне значення таких параметрів ВЕМ, як відносна величина збільшення САТ ($\Delta \text{САТ} \%$), та таких параметрів ДМАТ, як варіабельність денного ($\text{СОСАТ}_{\text{д}}$) і нічного ($\text{СОСАТ}_{\text{н}}$) САТ , швидкість ранкового підвищення АТ (ШРПАТ), індекс періоду гіпертензії за добу для САТ ($\text{ІПАГСАТ}_{\text{доб}}$), АТ середнього нічного ($\text{АТ}_{\text{сер-н}}$) та добового індексу (ДІ) САТ при 1-му обстеженні. У 5 (35,7 %) нормотензивних пацієнтів, які стали гіпертензивними, при 1-му обстеженні виявлений патологічний добовий профіль АТ — статус non-dipper. Якщо використати середні значення вищенаведених предикторів при 1-му обстеженні нормотензивних пацієнтів з СААГ, тоді роз-



Таблиця 1

**Фактори, які впливають на рівні САТ і ДАТ
через 5 років спостереження у чоловіків
молодого віку з СААГ**

Фактор (при 1-му обстеженні)	B±SD	P
Для пацієнтів із вихідним нормальним АТ, n=14		
Незалежна варіанта — САТ _{оф} при 2-му обстеженні; коефіцієнти: множинної кореляції R=0,643; детермінації R ² =0,413; відкоригований коефіцієнт детермінації R ² =0,209; P=0,032		
Вік	1,310±0,498	0,017
ΔСАТ% при ВЕМ	0,428±0,173	0,011
ДІ САТ при ДМАТ	1,990±0,905	0,032
СОСАТ _д при ДМАТ	-1,130±0,522	0,035
СОСАТ _н при ДМАТ	-1,410±0,676	0,042
ШРПАТ при ДМАТ	0,348±0,139	0,016
ІПАГС АТ _{сер.-доб} при ДМАТ	-0,863±0,386	0,031
АТ _{сер.-н} при ДМАТ	1,610±0,748	0,050
Незалежна варіанта — ДАТ _{оф} при повторному обстеженні; коефіцієнти: множинної кореляції R=0,697; детермінації R ² =0,485; відкоригований коефіцієнт детермінації R ² =0,321; P=0,002		
ДАТ _{оф}	0,413±0,189	0,032
ΔАТ _{сер} % при ВЕМ	0,286±0,131	0,033
СОДАТ _д при ДМАТ	-0,678±0,122	0,001
ВРПАТ при ДМАТ	0,471±0,183	0,006
ШРПАТ при ДМАТ	0,743±0,189	0,002
КДР ЛШ	0,315±0,147	0,046
Для пацієнтів із вихідним ВНАТ, n=49		
Незалежна варіанта — САТ _{оф} при 2-му обстеженні; коефіцієнт множинної кореляції R=0,664; коефіцієнт детермінації R ² =0,441; відкоригований коефіцієнт детермінації R ² =0,328; P=0,0002		
Вік	-0,616±0,235	0,011
Кількість ФР	1,840±0,838	0,032
ДАТ _{оф}	0,472±0,204	0,024
ІММЛШ	0,143±0,068	0,024
САТ _{макс} при ВЕМ	0,173±0,068	0,041
ДАТ _{сер.-доб} при ДМАТ	0,595±0,221	0,0009
ІПАГС АТ _{сер.-доб} при ДМАТ	-0,341±0,074	0,0002
Незалежна варіанта — ДАТ _{оф} при 2-му обстеженні; коефіцієнти: множинної кореляції R=0,524; детермінації R ² =0,275; відкоригований коефіцієнт детермінації R ² =0,156; P=0,022		
Вік	0,322±0,169	0,041
КДР ЛШ	6,20±3,11	0,050
ΔСАТ% при ВЕМ	-0,304±0,146	0,042
ДІ ДАТ при ДМАТ	-0,381±0,165	0,045

Примітка. У табл. 1, 2: В — стандартизований β-коефіцієнт.

раховане за рівнянням регресії значення САТ_{оф} становитиме 144,7 мм рт. ст. Фактичний рівень середніх значень САТ_{оф}, визначений при 2-му огляді у цих пацієнтів, становив (145,0±9,1) мм рт. ст. (95 % СІ 142,6–147,1).

На підвищений рівень ДАТ_{оф} на момент 2-го огляду в нор-

мотензивних чоловіків із СААГ (див. табл. 1) впливали вихідні рівні ДАТ_{оф}, відносна величина зростання АТ_{сер} при ВЕМ (ΔАТ_{сер}%) і такі параметри ДМАТ, як зменшення СОДАТ_д і збільшення величини ранкового підвищення АТ (ВРПАТ) і ШРПАТ при 1-му обстеженні. Серед структурних параметрів

ЛШ зв'язок із підвищенням ДАТ_{оф} при 2-му обстеженні виявлений для кінцево-діастолічного розміру ЛШ (КДР). При 1-му обстеженні 8 (57,2 %) нормотензивних пацієнтів з розвитком АГ мали КДР ≥ 5,0 см. Розраховане за рівнянням регресії з використанням середніх значень вищенаведених предикторів при 1-му обстеженні для нормотензивних пацієнтів із СААГ значення ДАТ_{оф} становило 92,1 мм рт. ст. Фактичний рівень середніх значень ДАТ_{оф}, визначений при 2-му обстеженні у цих пацієнтів, становив (90,0±6,6) мм рт. ст. (95 % СІ 86,2–91,5).

У чоловіків із ВНАТ з СААГ (див. табл. 1) виявлений середньої інтенсивності зв'язок між підвищенням САТ_{оф}, віком пацієнтів і кількістю ФР на момент 1-го обстеження. Також на час 1-го огляду 30 (61,2 %) пацієнтів мали ФР≥3. Предикторами підвищення САТ_{оф} також були вихідний рівень ДАТ_{оф}; збільшення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), максимальні значення САТ при ВЕМ (САТ_{макс}) і такі параметри ДМАТ, як ІПАГС АТ_{сер.-доб} і середньодобовий рівень ДАТ (ДАТ_{сер.-доб}). Якщо використати середні значення вищенаведених предикторів при 1-му обстеженні пацієнтів із ВНАТ з СААГ, тоді розраховане за рівнянням регресії значення САТ_{оф} становитиме 146,5 мм рт. ст. Фактичний рівень середніх значень САТ_{оф}, визначений при 2-му обстеженні у цих пацієнтів, становив (144,8±8,9) мм рт. ст. (95 % СІ 142,7–146,9).

На підвищення ДАТ_{оф} на момент 2-го обстеження у чоловіків із ВНАТ з СААГ (див. табл. 1) впливали вік, величина КДР, ΔСАТ% і такий параметр ДМАТ, як ДІ ДАТ, при 1-му обстеженні (див. табл. 1). Якщо використати середні значення вищенаведених предикторів при 1-му обстеженні пацієнтів із ВНАТ з СААГ, тоді розраховане за рівнянням регресії значення ДАТ_{оф} становитиме 92,2 мм рт. ст. Фактичний рівень середніх значень ДАТ_{оф}, визначений при 2-му обстеженні у цих пацієнтів, становив (90,8±6,8) мм рт. ст. (95 % СІ 86,2–91,5 мм рт. ст.).



У чоловіків із ВНАТ без СААГ (табл. 2) виявлений значущий зв'язок між віком пацієнтів, кількістю ФР, значеннями ІММЛШ і такими параметрами ВЕМ, як рівень максимального підвищення ДАТ (ДАТ_{макс}) і $\Delta\text{АТ}_{\text{сер}}\%$; такими параметрами ДМАТ, як середньоденний рівень ДАТ (ДАТ_д) і ІПАГСАТ_{сер.-н} при 1-му обстеженні. Якщо використати середні значення вищенаведених предикторів при 1-му обстеженні пацієнтів із ВНАТ без СААГ, тоді розраховане за рівнянням регресії значення ДАТ_{оф} становитиме 100,2 мм рт. ст. Фактичний рівень середніх значень ДАТ_{оф}, визначений при 2-му обстеженні у цих пацієнтів, становив (90,0±7,2) мм рт. ст. (95 % СІ 85,0–96,6).

Для значень САТ_{оф} при 2-му обстеженні у молодих чоловіків із вихідним ВНАТ без СААГ не виявлено вірогідного зв'язку з жодним із предикторів, що вивчалися (див. табл. 2).

Враховуючи значення таких ФР, як надмірна маса, паління, кількість вжитого алкоголю, для розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ) [11], порівнювалася частота розвитку АГ протягом 5 років у молодих чоловіків з ІМТ≥25,5 кг/м²,

у пацієнтів, які палять і помірно вживають алкоголь, і у пацієнтів без цих ФР.

З 24 молодих чоловіків із СААГ з нормальним і ВНАТ та ІМТ≥25,5 кг/м² у 15 (62,5 %) розвинулася АГ, а зі 131 пацієнта з нормальною масою — у 78 (59,6 %) (OR=1,13; 95 % СІ 0,46–2,78). Різниця у частоті розвитку АГ не була вірогідною, P=0,784. З 27 молодих чоловіків без СААГ із ВНАТ та ІМТ≥25,5 кг/м² у 7 (25,9 %) розвинулася АГ, а з 45 пацієнтів із нормальною масою — у 8 (17,7 %) (OR=1,62; 95 % СІ 0,51–5,12). Різниця у частоті розвитку АГ не була вірогідною, P=0,273. Якщо порівняти ризик розвитку АГ протягом 5 років у пацієнтів із надмірною масою із та без СААГ, то OR становить 4,76 (95 % СІ 1,44–15,7). Різниця у частоті розвитку АГ була вірогідною, P=0,018.

У всіх 36 (100 %) чоловіків із СААГ з нормальним АТ і ВНАТ, які палили на момент первинного обстеження, зафіксовано розвиток АГ через 5 років спостереження, а зі 119 пацієнтів, які не палили, — у 57 (47,9 %) (OR=4,19; 95 % СІ 1,53–8,98). Різниця у частоті розвитку АГ була вірогідною, P<0,00001. З 27 молодих чоловіків без СААГ із ВНАТ, які палили на момент

1-го обстеження, у 7 (25,9 %) розвинулася АГ, а з 45 пацієнтів, які не палили? — у 7 (15,6 %) (OR=1,90; 95 % СІ 0,58–6,18). Різниця у частоті розвитку АГ не була вірогідною, P=0,281. Якщо порівняти ризик розвитку АГ протягом 5 років у пацієнтів, які палять, із та без СААГ, то OR становить 7,58 (95 % СІ 3,74–21,7). Різниця у частоті розвитку АГ була вірогідною, P=0,005.

Оцінка такого фактора, як помірне вживання алкоголю, на розвиток АГ протягом 5 років у молодих чоловіків із та без СААГ виявила більшу частоту розвитку гіпертензії в осіб без СААГ, які не вживали алкоголю, — 44,4 % проти 9,3 %, P=0,030, які вживали. Але ризик розвитку АГ у чоловіків з та без СААГ залежно від помірного вживання алкоголю не змінювався (OR=0,31; 95 % СІ 0,10–0,96).

Таким чином, ризик розвитку АГ протягом 5 років для чоловіків молодого віку може бути визначений як високий за наявності наведених у табл. 3 ознак.

Висновки

1. У молодих чоловіків із СААГ протягом 5 років АГ розвивається в середньому втричі частіше, ніж у пацієнтів без СААГ, і у більш молодшому віці.

2. У молодих чоловіків наявність двох таких ФР, як надмірна маса та спадковість, призводить до зростання ризику розвитку АГ протягом 5 років у середньому більше, ніж у 4 рази.

3. У чоловіків молодого віку поєднання двох таких ФР, як паління та спадковість, призводить до зростання ризику розвитку АГ протягом 5 років у середньому більше, ніж у 7 разів.

4. У молодих чоловіків із СААГ з нормальним і ВНАТ, віком більше 19 років, з 2 і більше ФР для оцінки ризику розвитку АГ протягом наступних 5 років слід виконувати ЕхоКГ з оцінкою КДР і ІММЛШ; ВЕМ — з оцінкою відносних величин збільшення САТ і середнього АТ; ДМАТ — з оцін-

Таблиця 2

Фактори, які впливають на рівні САТ і ДАТ через 5 років спостереження у чоловіків молодого віку з високим нормальним вихідним рівнем АТ без СААГ, n=14

Фактор (при 1-му обстеженні)	B±SD	P
Незалежна варіанта — САТ _{оф} при 2-му обстеженні; коефіцієнти: множинної кореляції R=0,512; детермінації R ² =0,263; відкоригований коефіцієнт детермінації R ² =0,140; P=0,061		
ІММЛШ	-0,392±0,177	0,032
САТ _{макс} при ВЕМ	-0,259±0,121	0,022
АТ _{сер.-д} при ДМАТ	0,204±0,005	0,003
Незалежна варіанта ДАТ _{оф} при 2-му обстеженні; коефіцієнти: множинної кореляції R=0,737; детермінації R ² =0,542; відкоригований коефіцієнт детермінації R ² =0,425; P=0,0001		
Вік	-0,597±0,267	0,030
Кількість ФР	-3,150±0,898	0,001
ІММЛШ	-0,211±0,087	0,020
ДАТ _{макс} при ВЕМ	0,434±0,144	0,005
$\Delta\text{АТ}_{\text{сер}}\%$ при ВЕМ	-0,126±0,063	0,050
ДАТ _д при ДМАТ	1,940±0,470	0,0002
ІПАГСАТ _{сер.-н} при ДМАТ	-0,101±0,044	0,029



Таблиця 3

**Предиктори високого ризику розвитку АГ
протягом 5 років у чоловіків молодого віку**

Предиктор	АТ 120–129 / 80–84, мм рт. ст.	АТ 130–139 / 85–89, мм рт. ст.	АТ 130–139 / 85–89, мм рт. ст.
Фактори ризику			
Спадковість	Позитивна		Негативна
Вік, роки	> 19		
ІМТ, кг/м ²	> 25,5		
Паління	Так		
Кількість ФР	>2	≥1	
ЕхоКГ-параметри ЛШ			
ІММЛШ, г/м ²	—	≥98,7	≥91,5
КДР ЛШ, см	≥4,9		—
Параметри ВЕМ			
ΔСАТ _{сер} , %	>36	≥33	—
ΔАТ _{сер} , %	≥15,2	—	≥10,3
Параметри ДМАТ			
ДАТ _{доб} , мм рт. ст.	—	≥69,3	—
ДАТ _д , мм рт. ст.	—	—	≥ 74,9
ДІ ДАТ, %	—	<19,2	—
ДІ САТ, %	<11,3	—	—
АТ _{сер} за ніч, мм рт. ст.	>74	—	—
ІПАГ:			
АТ _{сер} за добу	—	≥19,2	—
АТ _{сер} за ніч	≥18,4	—	≥14,8
СОСАТ _д , мм рт. ст.	≥9,4	—	—
СОСАТ _н , мм рт. ст.	≥6,3	—	—
СОДАТ _д , мм рт. ст.	≥8,9	—	—
ВРПАТ, мм рт. ст.	>31,1	—	—
ШРПАТ, мм рт. ст./год	>19,5	—	—

кою добового профілю АТ, параметрів АТ за нічний період вимірювань, показників варіабельності САТ і ДАТ за денний та нічний періоди, а також величини та швидкості підвищення АТ у період ранкового підйому.

5. У молодих чоловіків без СААГ із ВНАТ, які мають 1 і більше ФР, високий ризик розвитку АГ протягом 5 років додатково визначається збільшенням ІММЛШ, підвищенням відносної величини середнього АТ при ВЕМ, підвищенням нічних рівнів ДАТ та індексу періоду гіпертензії для середнього АТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease prevention in Clinical*

Practice // European J. of Cardiovascular risk Prevention and Rehabilitation. — 2003. — N 10, Suppl. 1. — S. 1-78.

2. *Рекомендації Української Асоціації Кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. — 4-те вид., виправл. і доп. / ННЦ Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска. — К., 2008. — 128 с.*

3. *A Risk Score for Predicting Near-Term Incidence of Hypertension: The Framingham Heart Study / N. I. Parikh, M. J. Pencina, T. J. Wang [et al.] // Ann. Intern. Medicine. — 2008. — Vol. 148 (2). — P. 102-110.*

4. *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms / N. B. Schiller, P. M. Shah,*

M. Crawford [et al.] // J. Amer. Soc. Echocardiography. — 1989. — Vol. 2. — P. 358-367.

5. *ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing); R. J. Gibbons, G. J. Balady, J. T. Bricker [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. — 2002. — Vol. 40. — P. 1531-1540.*

6. *Дзяк Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорецкий. — Днепропетровск, 2005. — 200 с.*

7. *Мониторирование поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения. Ч. 1 / Р. А. Потемкина, И. С. Глазунов, Р. Г. Оганов [и др.] // Профессиональные заболевания и укрепление здоровья. — 2005. — № 4. — С. 3-16; Ч. 2. — 2005. — № 5. — С. 8-17.*

8. *Sullivan L. M. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions / L. M. Sullivan, J. M. Massaro, R. B. Sr. D'Agostino // Stat. Med. — 2004. — Vol. 23. — P. 1631-1660.*

9. *Harrell F. E. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors / F. E. Jr. Harrell, K. L. Lee, D. B. Mark // Stat. Med. — 1996. — Vol. 15. — P. 361-387.*

10. *STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.*

11. *National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black [et al.] // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2560-2572.*



ОЦІНКА ПРОЗАПАЛЬНОГО ВПЛИВУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ДОБРОЯКІСНУ ГІПЕРПЛАЗІЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський державний медичний університет

Такий компонент метаболічного синдрому (МС), як хронічне запалення низьких градацій, деякими авторами розглядається як один із факторів прогресії доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Кілька досліджень доводять, що збільшена концентрація С-реактивного протеїну може бути індикатором інтрапростатичного запалення при ДГПЗ [1]. На нашу думку, при МС, завдяки ознакам системного запалення, що є доведеним фактором прогресії ДГПЗ, змінюється клініка та перебіг хвороби.

Гостре запалення простати, наприклад, часто пов'язане з затримкою сечовипускання, тимчасом як хронічне — з патогенезом і прогресуванням ДГПЗ, що дозволяє розглядати їх як передумову природного розвитку цього стану. V. С. Mishra і співавтори порівняли випадки гострого та хронічного запалення передміхурової залози у пацієнтів, що перенесли трансуретральну резекцію простати (TURP) у зв'язку з гострою затримкою сечовипускання та симптомів нижніх сечових шляхів. Ризик затримки сечовипускання у чоловіків із ДГПЗ значно вищий у пацієнтів з гострим або хронічним запаленням передміхурової залози, аніж без нього. Наприклад, трансуретральна резекція простати у зв'язку з затримкою сечі значно частіше виконується при супровідному запаленні простати, ніж при звичайному збільшенні об'єму простати [2].

Визначальними стають ключові імунологічні властивості хронічного запалення при ДГПЗ. Майже усі зразки тканини ДГПЗ,

досліджені G. Kramer і співавторами, при гістологічному вивченні продемонстрували запальну інфільтрацію, але ніякої визначеної кореляції з бактеріями або іншими зовнішніми агентами встановлено не було. Виявлення у секреті простати продуктів автореактивних Т-клітин у експериментальних тварин при моделюванні простатиту продемонструвало аутоімунний компонент хронічного запалення. Запальний інфільтрат складається переважно з активованих CD4(+)-Т-лімфоцитів, які постійно доставляються в тканини простати в результаті зростання рівня інтерлейкіну-15 та гамма-інтерферону, прозапальних цитокінів, які продукуються гладкими м'язами та Т-клітинами відповідно. При появі інфільтрату Т-клітини виробляють цитокіни — гамма-інтерферон, інтерлейкін-2 і фактори росту, кількість яких значно зростає у тканинах ДГПЗ порівняно з тканиною нормальної простати. У розвинутих вузлах ДГПЗ двократно збільшується вміст інтерлейкінів. Порушення регуляції імунної відповіді при ДГПЗ може статися через зростання рівня цитокінів, які вважаються ключовими стимуляторами стромального росту ДГПЗ [3].

Мета — оцінити прозапальний вплив МС у хворих на ДГПЗ.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 69 чоловіків віком від 45 до 80 років, середній їх вік складав (66,1±8,3) року. Усі пацієнти страждали на ДГПЗ. З метою виключення

впливу гострих запальних змін, у дослідженні не брали участь пацієнти з гострою затримкою сечі, пацієнти з підозрою на рак простати, онкохворі, та такі, що мали маніфестну хронічну запальну хворобу будь-якої локалізації. Усі пацієнти були поділені за ознакою наявності або відсутності МС відповідно на основну та групу порівняння. Діагноз МС встановлювався за класифікацією АТР III (США, 2001). Відповідно до останньої, МС встановлювався за наявністю трьох будь-яких ознак з нижченаведених:

- окружність талії ≥ 102 см (у чоловіків);
- тригліцериди крові $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ЛПВЩ $\leq 1,0$ ммоль/л (чоловіки);
- АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л [4].

Усі пацієнти проходили антропометрію, трансректальне УЗ-дослідження передміхурової залози та визначення залишкової сечі за допомогою УЗ-сканера Hitachi EUB-8500 (Японія) з мікроконвексним біплан датчиком, частотою 5,0 МГц; визначався ліпідний профіль крові: загальний холестерин — ферментативним методом із холінестеразою, ліпопротеїди низької щільності методом взаємодії з хлоридом кальцію, тригліцериди — ферментативним із ліпазою та пероксидазою, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) — розрахунковим методом, глюкоза визначалася глюкозооксидазним методом, С-реактивний протеїн (як маркер хронічного запалення та складова МС) — методом латекс-аглоїнації, тестостерон крові та ПСА



визначалися імуноферментним аналізом. Статистична обробка результатів здійснювалася за допомогою програм Microsoft Excel 2003 та Statistica 6.0. База даних створена у Microsoft Excel 2003. Застосовувалися такі статистичні методики: обчислення середнього значення та стандартного відхилення, кореляційний аналіз (методи непараметричної статистики), обчислення вірогідності.

Результати дослідження та їх обговорення

Всі досліджені пацієнти з ДГПЗ за ознакою наявності МС були розподілені на основну та групу порівняння. У дослідженій нами групі хворих МС ідентифіковано у 28 (40 % загальної кількості пацієнтів), що узгоджується з даними щодо розповсюдженості МС у популяції даної вікової категорії [5]. Середній вік становив 67,8 року в групі пацієнтів без МС, та 63,6 року в групі пацієнтів із МС. Виявлено, що в групі пацієнтів із МС С-реактивний протеїн становив у середньому 5,17 МО/мл, об'єм гіперплазії простати — 56,4 см³, об'єм простати — 75,5 см³, тестостерон — 13,5 нмоль/л, тим часом як у контрольній групі пацієнтів із ДГПЗ, але не ускладнених МС, тестостерон у середньому становив 18,3 нмоль/л, С-реактивний протеїн — 4,59 МО/мл, об'єм простати — 59,3 см³, об'єм гіперплазії — 35,0 см³. Тоб-

то у хворих з асоціацією ДГПЗ та МС концентрація С-реактивного протеїну була більша, концентрація тестостерону крові — нижча, а розмір простати більший, ніж у групі порівняння. У хворих із МС величина С-реактивного протеїну слабкопозитивно корелювала з об'ємом гіперплазії простати ($r(s)=0,195$; $P<0,05$) та негативно — з рівнем тестостерону крові ($r(s)=-0,295$; $P<0,05$). Відмічається зв'язок між С-реактивним протеїном і концентрацією ПСА ($r(s)=0,307$; $P<0,05$), що логічно можна пояснити збільшенням ПСА при запаленні передміхурової залози.

На підставі проведеного аналізу отримана інформація, що свідчить про підвищений прозапальний фон, більшу вираженість об'єму гіперплазії простати, знижену андрогенну насиченість у пацієнтів із ДГПЗ в асоціації з МС, порівняно з пацієнтами із ДГПЗ, не ускладненими МС.

Висновки

Дані, отримані нами під час дослідження передбачають, що за наявності метаболічного синдрому ДГПЗ перебігає на фоні імунозапального захворювання, воно відіграє певну роль у прогресії гіперплазії та є складним патогенетичним зв'язком з андрогенним дефіцитом старіючого організму. Визначення специфічної природи імунної дисрегуляції може допомогти у

пошуку нових напрямків профілактики, стримання прогресії та лікування ДГПЗ. На нашу думку, проблема потребує подальшого вивчення з урахуванням більшої кількості тканинних маркерів запалення: малонового діальдегіду, каталази, сіалових кислот — та на більшій популяції досліджуваних, що сприятиме отриманню більш вичерпної інформації. Необхідне пояснення зв'язку запалення, зумовленого МС і ДГПЗ на клітинному та молекулярному рівнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / S. Rohrmann, A. M. De Marzo, E. Smit [et al.] // Prim Care. — 2003. — Vol. 30, N 2. — P. 281-299.
2. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? / V. C. Mishra, D. J. Allen, C. Nicolaou [et al.] // BJU Int. — 2007. — Vol. 100, N 2. — P. 327-331.
3. Kramer G. Is benign prostatic hyperplasia an immune inflammatory disease? / G. Kramer, D. Mitteregger, M. Marberger // Eur. Urol. — 2007. — Vol. 51, N 5. — P. 1202-1216.
4. Метод установления наличия метаболіческого синдрому у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / Т. Н. Эриванцева, С. П. Олимпиева, И. Е. Чазова [и др.] // Терапевтический архив. — 2006. — № 4. — С. 9-15.
5. Боднар П. М. Діагностика та лікування метаболічного синдрому: метод. рекомендації / П. М. Боднар. — К., 2001. — 12 с.

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 616.98:578.828 ВПЛ:616-036.22(477.7)
МОЛОДЕЖЬ — ГРУППА ОСОБЕННОГО РИСКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАНИЯ

А. С. Федчук, Т. Л. Гридина, Л. И. Шитикова, А. А. Недужко, Л. М. Мудрик, С. В. Поздняков, Л. С. Котлик, В. И. Лисецкая, Л. Р. Кучеренко, И. В. Демчишина, Л. М. Левицкая

Молодежь находится в центре эпидемии ВИЧ/СПИДа. Повышение уровня информированности относительно эпидемии ВИЧ/СПИДа в Украине, формирование безопасного сексуального поведения, а также достоверное определение ВИЧ-статуса способствует предотвращению рискованного поведения, ведущего к ВИЧ-инфицированию.

Ключевые слова: профилактика ВИЧ-инфекции, эпидемия ВИЧ/СПИДа в Украине, рискованное поведение.

УДК 615.357-02:591.2:615.015:615.03
ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА САМОК КРЫС НА ГАСТРОТОКСИЧНОСТЬ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ, НИМЕСУЛИДА И ЦЕЛЕКОКСИБА

Н. И. Волощук

В опытах на самках крыс показано, что защитные свойства ЖКТ негативно коррелируют с уровнем эстрогенов. Гонадэктомия животных уменьшала продукцию ГАГ, нитратов и нитритов, а также активность СОД с одновременным повышением содержания МДА и гастродуоденальной проницаемости для сахаразы. Ульцерогенность диклофенака натрия, нимесулида и целекоксиба усиливалась после кастрации и уменьшалась после заместительного и избыточного введения эстрадиола. На примере диклофенака натрия показано, что гастротоксическое действие тесно коррелирует с уровнем экспрессии вазодилатирующих и вазоконстрикторных молекул.

Ключевые слова: гастротоксичность, эстрогены, диклофенак натрия, нимесулид, целекоксиб.

УДК 618.33:007
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В. Н. Запорожан, О. В. Бондар, О. Н. Кулиш

В статье представлены современные данные о врожденных пороках развития плода, в частности, основное внимание уделено проблеме врожденных дефектов нервной трубки. На основании результатов проведенного исследования показана роль дефицита фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии в формировании пороков центральной нервной системы плода. Приводятся данные о необходимости поиска новых патогенетических механизмов развития данной патологии, что позволит выработать индивидуальный дифференцированный подход к профилактике врожденных дефектов нервной трубки.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, дефекты нервной трубки, профилактика, фолиевая кислота.

УДК 616.1:577.16-02:591.85:547.425.5
НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА КРЫС, ИНДУЦИРОВАННЫЕ НАГРУЗКОЙ МЕТИОНИНОМ, И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ В6, В9, В12

Н. В. Заичко

Исследовано влияние нагрузки метионином (500 мг/кг массы тела) на систему гемостаза крыс. Установлено, что острая метиониновая гипергомоцистеинемия вызывает комплекс нарушений в системе гемостаза, который является предиктором формирования ДВС-синдрома. Профилактическое введение витаминов В6, В9, В12 уменьшает дисбаланс в обмене серосодержащих аминокислот и предупреждает формирование нарушений в системе гемостаза, индуцированных нагрузкой метионином.

Ключевые слова: метионин, гипергомоцистеинемия, гемостаз, витамины.

УДК 616.1/4-07
МЕТОДЫ ВРАЧЕБНОЙ ДИАГНОСТИКИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

В. М. Юрлов

Обсуждаются вопросы использования различных способов врачебной диагностики в практике работы врача-интерниста, имеющего данные самых современных инструментальных и лабораторных методов исследования. Подчеркивается, что дифференциальный диагноз — ведущий метод в установлении и обосновании клинического диагноза, он не утратил своего значения и в настоящее время.

Ключевые слова: врачебная диагностика, дифференциальный диагноз.

УДК 612.112.94:616.233-002(001.891.53)
СООТНОШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ И РАЗМЕРА ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В СЕЛЕЗЕНКЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИКО-ПЫЛЕВОМ БРОНХИТЕ

В. Д. Крушевский

В эксперименте на 600 нелинейных белых крысах третьей категории качества смоделирован экспериментальный токсический, пылевой и токсико-пылевой хронический бронхит для выявления изменений в образовании и накоплении ЦИК различных размеров в селезенке в динамике его патогенеза.

Установлено, что для патогенеза экспериментального токсического, пылевого и токсико-пылевого бронхита характерно образование и накопление в селезенке ЦИК средних, наиболее патогенных размеров.

Ключевые слова: ЦИК, соотношения концентрации и размеров, селезенка, экспериментальный токсический, пылевой, токсико-пылевой бронхит.

УДК 613.16:616.1/4-036.22
ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИПРОПИЛЕНПОЛИОЛА М. М. 500 НА КЛЕТОЧНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ В ПОДОСТРОМ ОПЫТЕ

И. Ю. Багмут

Изучали действие полиоксипропиленполиола Лапрол-504-2-100 на состояние иммунобиологической реактивности животных. Установлены выраженное угнетение окислительно-восстановительных процессов и тканевая гипоксия в зависимости от 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀, ингибирование бактерицидности кожных покровов. Изученные ксенобиотики снижают уровень биоэнергетического гомеостаза. Лапрол-504 оказывает выраженное воздействие на состояние иммунобиологической реактивности. Установлено снижение процентного содержания экспрессирующих E₁₇, F_с, C₃-рецепторы лимфоцитов. Получено снижение антигенообразующей, антигенсвязывающей, гемолизинпродуцирующей способности иммунокомпетентных клеток.

Ключевые слова: иммунитет, иммунобиологическая активность, подострый эксперимент, ксенобиотики, полиоксипропиленполиолы, Лапрол-504-2-100.

УДК 613.34-008.87+616.34-002-022-07:616.31-018.73
ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КВЕРЦЕТИНА НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ НА ФОНЕ ДИСБИОЗА

А. П. Левицкий, В. Я. Скиба, С. А. Демьяненко, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова

При моделировании токсического гепатита (после введения гидразина) на фоне кишечного дисбиоза (после введения линкомицина) наблюдается развитие воспалительно-дистрофического процесса в слизистой оболочке полости рта. Предварительное введение *per os* кверцетина в дозе 4 мг/кг оказывает лечебно-профилактическое действие.

Ключевые слова: гепатит, дисбиоз, кверцетин, слизистая оболочка полости рта, воспаление.





UDC 615.357-02:591.2:615.015:615.03

THE INFLUENCE OF ESTROGEN PRODUCTION IN ORGANISM OF FEMALE RATS ON GASTROTOXICITY OF DICLOPHENAC SODIUM, NIMESULIDE AND CELECOXIB

N. I. Voloshchuk

In experiments on female rats was shown that gastric mucosal defence has negative correlation with estrogen level. Gonadectomy decreases the production of GAG, nitrite/nitrates, and SOD activity and at same time increases MDA level and gastrointestinal permeability. Ulcerogenic effect of diclophenac sodium, nimesulid and celecoxib increased after castration and decreased after substitutive and excessive introduction of estradiole. An example of diclophenac sodium demonstrates that gastrotoxic action closely correlates with the level of vasodilating and vasoconstrictive molecules expression.

Key words: gastrotoxicity, estrogens, diclophenac sodium, nimesulid, celecoxib.

UDC 616.98:578.828 HIV:616-036.22(477.7)

YOUTH IS GROUP OF A SPECIAL RISK OF HIV-INFECTING
A. S. Fedchuk, T. L. Gridina, L. I. Shitikova, O. O. Neduzhko, L. M. Mudrik, S. V. Pozdnyakov, L. S. Kotlik, V. I. Lisetska, L. R. Kucherenko, I. V. Demchishina, L. M. Levitska

The youth stands in the center of the HIV/AIDS epidemic. The increase of the information level concerning the HIV/AIDS epidemic in Ukraine as well as the determination of the HIV/AIDS status of the young people could stop the risky behavior which leads directly to the HIV infection.

Key words: HIV-infection prophylactics, HIV/AIDS epidemic in Ukraine, risky behavior.

UDC 616.1:577.16-02:591.85:547.425.5

IMBALANCE IN RAT HEMOSTASIS SYSTEM INDUCED BY METHIONINE LOADING AND PROPHYLACTIC ACTION OF VITAMINS B6, B9, B12

N. V. Zaichko

Influence of methionine loading (500 mg/kg of body weight) on hemostasis system was investigated. It was established that acute methionine hyperhomocysteinemia caused complex disturbance in hemostasis system which was a predictor of disseminated intravascular coagulation. Prophylactic administration of vitamins B6, B9, B12 decreased imbalance of sulfur-containing amino acids metabolism and prevented formation of hemostasis disturbance induced by methionine loading.

Key words: methionine, hyperhomocysteinemia, hemostasis, vitamins.

UDC 618.33:007

CONGENITAL ABNORMALITIES OF THE FETUS: MODERN PROBLEMS AND PROSPECTS

V. M. Zaporozhan, O. V. Bondar, O. M. Kulish

The article presents current state of the problem of birth defects. Special attention is paid to the neural tube defects. Based on the study results, it is shown the role of folic acid deficiency and hyperhomocysteinemia in forming malformations of the central nervous system of the fetus. On the other hand, the article presents data of the expediency to search a new pathogenetic mechanisms of development of this pathology, that will allow to find the individual differential approach to prevention of the neural tube defects.

Key words: congenital abnormalities, neural tube defects, prevention, folic acid.

UDC 612.112.94:616.233-002(001.891.53)

CORRELATION OF CONTENTS AND SIZE OF IMMUNE COMPLEXES IN THE WHITE RATS' SPLEEN IN EXPERIMENTAL TOXIC-DUSTY BRONCHITIS

V. D. Krushevsky

In experiment on 600 nonlinear white rats of the third category of quality after classification the experimental toxic, dust and toxic-dust chronic bronchitis were simulated for revealing changes in formation and accumulation of the circulatory immune complexes in the spleen.

It is determined that pathogenesis of experimental toxic, dust and toxic-dust bronchitis the CIC of the middle-sized, the most pathogenic measurements are formed and accumulated in the spleen.

Key words: CIC, correlation of concentration and sizes, the spleen, experimental toxic, dust, toxic-dust bronchitis.

UDC 616.1/4-07

METHODS OF DOCTOR'S DIAGNOSIS IN THE CLINICAL COURSE OF INTERNAL DISEASES

V. M. Yurlov

There are discussed issues of using different methods of doctor's diagnosis in practice of the intern having data of the most up-to-date instrumental and laboratory methods of examination. It is emphasized that differential diagnosis is still a leading method of making and substantiation of clinical diagnosis of portance nowadays.

Key words: doctor's diagnosis, differential diagnosis.

UDC 613.34-008.87+616.34-002-022-07:616.31-018.73

THE TREATMENT AND PROPHYLACTIC EFFECT OF QUERCETHYN UPON THE STATE OF ORAL MUCOUS MEMBRANE IN RATS AT TOXIC HEPATITIS SIMULTANEOUS TO DISBIOSIS

A. P. Levitsky, V. Ya. Skyba, S. O. Demyanenko, O. A. Makarenko, L. M. Rossakhanova

At the simulation of toxic hepatitis (after introduction of hydrazine) simultaneous to intestinal disbiosis (after the introduction of lincomycin) the development of inflammatory and dystrophic process in the oral mucous membrane is observed. The preliminary introduction of quercethyn *per os* in the dose of 4 mg/kg has the treatment and prophylactic effect.

Key words: hepatitis, disbiosis, quercethyn, oral mucous membrane, inflammation.

УДК 613.16:616.1/4-036.22

INFLUENCE OF POLYOXYPROPYLEN POLYOLE M. M. 500 ON CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN SUBACUTE EXPERIMENT

I. Yu. Bagmut

We have studied influence of polyoxypropilenpolyole Laprol-504-2-100 on the state of immunobiological reactivity of animals. Intensive depression of oxidation-reduction processes and tissue hypoxia, inhibition of bactericidal action of skin were proved under influence of 1/10 and 1/100 DL₅₀. Studied xenobiotics, reduce level of bioenergetic homeostasis. Laprol-504 causes strong action on state of immunobiological reactivity. Decrease of percentage content of expressive E₁⁻, F_C⁻, C₃-receptors of lymphocytes was proved. Decrease of antibody forming, antigenconnecting, hemolysinproducing abilities of immunocompetent cells was obtained.

Key words: immunity, immunobiological activity, subacute experiment, xenobiotics, polyoxypropilenpolyole, Laprol-504-2-100.



УДК 616.36-002.12-099-06:616.438-001
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

О. В. Сивоконюк, А. И. Даниленко

Проведено иммуногистохимическое исследование основных популяций иммунных клеток, располагающихся в тимусе крыс при введении гептрала на фоне острого токсического гепатита (ОТГ), вызванного четыреххлористым углеродом (CCl₄). Показано, что введение животным гептрала на фоне ОТГ при выраженном дисбалансе основных звеньев иммунитета способствует снижению С3-фракции комплемента, увеличению количества Т-хелперов, повышению хелперно-супрессорного индекса, увеличению количества плазматиков, приближению апоптозного индекса к нормальному состоянию. Полученные данные дают представление об иммунокорректирующем действии гепатопротектора гептрала.

Ключевые слова: иммуноморфология, токсический гепатит, гептрал.

УДК 616.314-089-06:616.314-007.1]-053.2
ВЛИЯНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ НА РАЗВИТИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ У ДЕТЕЙ

А. М. Ославский

Представлены результаты рентгенологических исследований влияния преждевременного удаления зубов на развитие скученного их положения у 198 детей — учащихся средних школ Одессы. На основе анализа ортопантомограмм определена роль преждевременного удаления зубов в период сменного прикуса в патогенезе скученного положения зубов без профилактического протезирования у данного контингента детей.

Ключевые слова: скученность зубов, дети, зубочелюстные аномалии.

УДК 615.217.2:615.212.314
ВЛИЯНИЕ КЕТОРОЛАКА НА УРОВЕНЬ МОНОАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

О. Е. Ядловский

При помощи хроматографии получены данные о содержании катехоламинов в различных участках головного мозга при моделировании боли. Показана однонаправленность изменений дофаминической и серотонинергической систем при болевом синдроме разного генеза. Практически отсутствуют зависимости между вызываемой кеторолаком анальгезией и уровнем изученных нейромедиаторов при его введении.

Ключевые слова: кеторолак, ноцицепция, норадреналин, дофамин, серотонин.

УДК 616.233-002.1-007.272-02:613.84]-053.5
ТАБАКОКУРЕНИЕ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИТОВ

Е. М. Платонова, И. Л. Бабий

На основании современных данных относительно стремительного роста вредных привычек в детской популяции проанализирована частота табакокурения у детей школьного возраста, больных острым обструктивным бронхитом, исследованы особенности течения этого заболевания. Среди детей старшего школьного возраста курят 33,3 % детей. Установлена прямая связь табакокурения с характером течения острого обструктивного бронхита (при затяжном — на уровне 0,546), с нарушением реологических свойств мокроты — 0,363, что позволяет прогнозировать неблагоприятное течение данного заболевания у курящих детей.

Ключевые слова: дети, острый обструктивный бронхит, табакокурение.

УДК 618.11-005.1-02:618.1-002.2]-091
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АПОПЛЕКСИИ ЯИЧНИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН

И. З. Гладчук, В. А. Ситникова, О. Я. Назаренко, Т. А. Лищинская

Проведен ретроспективный анализ 63 клинических случаев апоплексии яичника у женщин, находившихся на стационарном лечении в клинике гинекологии Военно-медицинского клинического центра Южного региона с 2004 по 2008 гг. Возраст наблюдаемых пациенток составил (25,7±2,1) года. Были изучены структурные особенности яичников при апоплексии, определялась зависимость возникновения апоплексии яичника от наличия сопутствующих хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы женщины. Установлено, что хронический оофорит встречается наиболее часто у женщин с апоплексией яичников.

Ключевые слова: апоплексия яичника, воспаление.

УДК 618.33:575.224.3
ОСОБЕННОСТИ КАРИОТИПА СУПРУЖЕСКИХ ПАР С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

О. Б. Полодиенко

Проведено цитогенетическое обследование супружеских пар с нарушением репродуктивной функции.

Показано, что наличие у одного из супругов сбалансированной перестройки, «скрытого» мозаицизма или дополнительной маркерной хромосомы может быть причиной привычного невынашивания. Семьи с отягощенным акушерским анамнезом требуют большего внимания со стороны врачей медико-генетической службы, потому что имеют повышенный риск неблагоприятного результата беременности.

Ключевые слова: нарушение репродуктивной функции, карриотип, хромосомные аномалии, цитогенетическая диагностика.

УДК [616.12.-005.4-008.331.1]:612.176
СТРЕСС КАК ТРИГГЕР КОГНИТИВНЫХ СДВИГОВ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

И. П. Кудря

Целью исследования было определение влияния стресса на когнитивные сдвиги у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Объект исследования — 52 больных с вышеупомянутой патологией. Согласно полученным результатам исследования, выяснили более выраженную ригидность познавательного процесса, снижение когнитивного стиля во время и после проведения словесно-цветного теста Струпа у больных стенокардией напряжения стабильной, III ФК в сочетании с гипертонической болезнью в сравнении со стенокардией напряжения стабильной, II ФК и кардиосклерозом атеросклеротическим с сердечной недостаточностью и/или нарушением ритма.

Ключевые слова: стресс, вербальность, сенсорно-перцептивность.

УДК 618.3-06:618.33-007-053.1]-084
РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ МУЛЬТИФАКТОРНОЙ ПРИРОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

И. В. Руденко

Обследовано 588 женщин, которые родили детей с врожденными пороками развития сердечно-сосудистой, центральной нервной, опорно-двигательной и мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта. У 157 беременных для снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений проводилась стандартная терапия, у 158 — стандартная терапия и лечебно-профилактические мероприятия, у 250 — прекоцепционная подготовка, стандартная терапия и лечебно-профилактические мероприятия. У женщин группы риска показано проведение прекоцепционной подготовки. Для уменьшения количества осложнений у беременных в терапию необходимо включать элементы пре- и периконцепционной профилактики.

Ключевые слова: прекоцепционная профилактика, врожденные пороки развития, акушерские и перинатальные осложнения.



UDC 616.314-089-06:616.314-007.1]-053.2
INFLUENCE OF THE PREMATURE TEETH EXTRACTION ON
MAXILLODENTAL ANOMALIES DEVELOPMENT AT CHILDREN

O. M. Oslavskiy

The results of roentgenologic researches of influencing of the premature teeth extraction on development of their crowding position in 198 children of secondary schools of Odessa are represented in the article. On the basis of analysis of orthopantomograms the role of the premature teeth extraction in the period of removable bite in pathogenesis of crowding teeth position without prophylactic prosthetics at this contingent of children was determined.

Key words: crowding of teeth, children, maxillo dental anomalies.

UDC 616.36-002.12-099-06:616.438-001
PATHOMORPHOLOGICAL PECULIARITY OF THE EXPERI-
MENTAL ANIMALS THYMUS DURING ACUTE TOXIC HEPATITIS

O. V. Sivokonyuk, A. I. Danilenko

Immunomorphological research of basic populations of immune cells located in the thymus was carried out in the rats at injections of heptral on the background of the experimental acute toxic hepatitis (ATH) caused by carbon tetrachloride. It was shown that injections of heptral decreases complement's C-3 fractions, increases amount of T-helpers, helper-suppressor's index, increases amount of plasmocytes and approaches apoptosis index to the normal condition. The received results show immunocorrecting action of hepatoprotector heptral.

Key words: immunomorphology, toxic hepatitis, heptral.

UDC 616.233-002.1-007.272-02:613.84]-053.5
TOBACCO SMOKING IN THE SCHOOL AGE CHILDREN AND
ITS INFLUENCE ON BRONCHITIS COURSE

O. M. Platonova, I. L. Babiy

Taking into account modern data about swift increase of harmful habits in children's population, frequency of tobacco smoking in school age children with acute obstructive bronchitis and peculiarities of diseases course were analyzed. Among teenagers 33.3% of children are smoking. The direct correlation of tobacco smoking with acute obstructive bronchitis course was formed (prolonged — on the level of 0.546), with rheological violations of the sputum — 0.363. This allow forecast unfavorable acute obstructive bronchitis course at smoking children.

Key words: children, acute obstructive bronchitis, tobacco smoking.

UDC 615.217.2:615.212.314
THE EFFECT OF KETOROLAC ON THE LEVEL OF MONO-
AMINES IN THE BRAIN OF RATS WITH THE EXPERIMENTAL
PAIN SYNDROME

O. Ye. Yadlovsky

With the help of chromatography method the data of catecholamins contents in various departments of the brain during pain syndrome modeling have been obtained. One-direction changes of the dofaminergic and serotonergic systems at pain syndrome of different genesis was shown. Practically there are no dependences between ketorolac's analgesia and level studied neuromediators with ketorolac administration.

Key words: ketorolac, nociception, noradrenalin, dofamin, serotonin.

UDC 618.33:575.224.3
FEATURES OF KARYOTYPE OF MARRIED COUPLES WITH
REPRODUCTIVE INFRINGEMENTS

O. B. Polodienko

Cytogenetic observation of married couples with infringement of reproductive function (IRF) was carried out. It is shown that the balanced reorganization, "hidden" mosaicism or presence of additional marker chromosome in one of spouses can cause a habitual incompetent pregnancy. Such families with aggravated obstetric anamnesis demand more attention from doctors of medical-genetic service since have the raised risk of failed of pregnancy.

Key words: infringement of reproductive function, karyotype, chromosomal anomalies, cytogenetic diagnosis.

UDC 618.11-005.1-02:618.1-002.2]-091
MORPHOLOGICAL ASPECTS OF OVARIAN APOPLEXY IN
CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF REPRODUCTIVE
SYSTEM IN WOMEN

I. Z. Gladchuk, V. O. Sytnikova, O. Ya. Nazarenko, T. O. Lishchinovska

We have performed a retrospective analysis of 63 clinical cases of ovarian apoplexy in women receiving in-patient treatment in the gynecological clinic of the Military Medical Clinical Center of South Region from 2004 to 2008 year. The age of observed patients was 25.7 ± 2.1 years. We have studied structural peculiarities in ovarian apoplexy, determined the dependence of development of ovarian apoplexy on presence of concomitant chronic inflammatory diseases of the reproductive system. It was proved that chronic oophoritis is found most often in women with ovarian apoplexy.

Key words: ovarian apoplexy, inflammation.

UDC 618.3-06:618.33-007-053.1]-084
RESULTS OF INTRODUCTION OF PRECONCEPTIAL PRO-
PHYLAXIS OF INNATE TERATOSIS MULTIFACTOR NATURE AND
COMPLICATIONS OF GESTATIONAL PROCESSES COURSE

I. V. Rudenko

588 women which gave birth to children with innate teratosis of the cardiovascular, central nervous, locomotor, urinoexcretory system, the gastrointestinal tract were examined. Standard therapy was conducted at 157 pregnant to reduce obstetric and perinatal complications. Standard therapy and treatment-prophylactic measures were conducted in 158 pregnant. Preconception preparation, standard therapy and treatment-prophylactic measures were conducted in 250 pregnant. The preconception preparation is indicated in women of a risk group. It is necessary to include elements of pre- and periconception prophylaxis to complex standard therapy to reduce obstetric and perinatal complications in pregnant.

Key words: preconception prophylaxis, innate teratosis, obstetric and perinatal complications.

UDC [616.12-005.4-008.331.1]:612.176
STRESS AS A TRIGGER COGNITIVE CHANGES IN PATI-
ENTS SUFFERING FROM ISCHEMIC HEART DISEASE IN COM-
BINATION WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

I. P. Kudrya

The aim of the study was to determine the effects of stress on cognitive changes in patients suffering from ischemic heart disease in combination with essential hypertension. The object of the research were 52 patients with the above mentioned pathology. According to the survey they revealed a more pronounced rigidity of the cognitive process, reduced cognitive style during and after the verbal-colored Stroop test in patients with stable exertional angina, III FC in combination with hypertension compared with stable exertional angina, FC II and cardiosclerosis with atherosclerotic heart failure and/or rhythm disturbance.

Key words: stress, verbal, sensory-perceptual.



УДК 616.24-002.5-07-085

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С ЗАТЯЖНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Н. О. Скороходова

У 40 больных с впервые диагностированным инфильтративным туберкулезом легких, у 40 больных с негоспитальной пневмонией и у 25 здоровых добровольцев изучали состояние клеточной и гуморальной цепи системного и местного иммунитета с целью определения показателей, которые можно использовать для дифференциальной диагностики этих заболеваний. Установили, что наиболее важные показатели — уровни IgA, IgE, ЦИК, которые существенно повышаются у больных негоспитальной пневмонией по сравнению со здоровыми, а у больных туберкулезом находятся на контрольном уровне. По остальным иммунологическим показателям существенных отличий не выявлено.

Ключевые слова: туберкулез легких, негоспитальная пневмония, гуморальная и клеточная цепь иммунитета.

УДК 616.12-008.331.1-08

АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

С. А. Тихонова, М. В. Тихонова

Разрабатывался алгоритм отбора мужчин молодого возраста с высоким риском развития гипертензии в течение 5 лет в зависимости от наследственного анамнеза по гипертонической болезни (НАГБ). Первично (в 2000–2006 гг.) и повторно (в 2007–2008 гг.) обследовано 227 мужчин 18–35 лет с исходным нормальным и высоким нормальным АД.

С использованием метода множественной линейной регрессии и расчета отношения шансов были определены предикторы развития АГ в течение 5 лет с момента 1-го обследования (ср. срок наблюдения — $4,6 \pm 1,3$ г.). Среди предикторов были идентифицированы: исходный возраст, индекс массы тела, курение, конечно-диастолический размер и масса миокарда левого желудочка, параметры велоэргометрии и суточного мониторинирования АД.

Ключевые слова: гипертензия, молодой возраст, стратификация риска, предикторы.

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

ТЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ДОКАЗАННЫМ АНТЕНАТАЛЬНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ ВИЧ

Е. А. Старец, Н. В. Котова

Проведено когортное исследование факторов риска и особенностей течения ВИЧ-инфекции у детей с доказанным антенатальным инфицированием ВИЧ. Установлены факторы риска: недоношенность, ЗВУР, продвинутая стадия ВИЧ-инфекции матери во время беременности, хроническая плацентарная недостаточность и наличие инфекций, передающихся половым путем. Наиболее частыми клиническими проявлениями врожденной ВИЧ-инфекции являются генерализованные бактериальные инфекции. Риск смерти у детей с антенатальным инфицированием ВИЧ в 9 раз выше, чем у других детей с ВИЧ-инфекцией. Недоношенных или детей со ЗВУР, лишенных ante- и интранатальной профилактики, перинатальной профилактики ВИЧ, целесообразно обследовать методом ПЦР в период новорожденности, что даст возможность рано назначить антиретровирусную терапию.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антенатальное инфицирование ВИЧ, дети.

УДК 616.65-007.61:616-008.9

ОЦЕНКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С. С. Шаталюк, Ф. И. Костев

Обследованы 69 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), осложненной и неосложненной метаболическим синдромом (МС). Установлено, что величина С-реактивного протеина положительно коррелировала с объемом гиперплазии простаты и негативно с уровнем тестостерона крови. Полученные данные свидетельствуют о большей выразительности объема гиперплазии простаты, сниженной андрогенной насыщенности и повышенном воспалительном фоне у пациентов с ДГПЖ в ассоциации с МС, сравнительно с пациентами с ДГПЖ, не усложненными МС. Допускаем, что ДГПЖ перебегаёт на фоне иммуновоспалительного заболевания.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия простаты, метаболический синдром, С-реактивный протеин, хроническое воспаление.



UDC 616.12-008.331.1-08
RISK EVALUATION ALGORITHM OF ARTERIAL HYPERTENSION ONSET IN YOUNG MEN

S. A. Tykhonova, M. V. Tykhonova

There was developed an algorithm of selection of young men with high risk of hypertension development in the next five years depending on hereditary anamnesis of primary hypertension (HAPH). Primarily (2000–2006 yrs) and repeatedly (2007–2008 yrs) 227 men of 18–35 years old were examined, having initially normal and high normal blood pressure.

Using the method of multiple linear regression and calculation of odds ratio the predictors of hypertension development during next 5 years follow up from 1st examination (mean period of follow-up — 4.6 ± 1.3 yr) were determined. As predictors the following ones were identified: initial age, body mass index, smoking, end diastolic diameter and left ventricle myocardial mass index, parameters of veloergometry and ambulatory blood pressure measurement.

Key words: hypertension, young age, stratification of risk, predictors.

УДК 616.24-002.5-07-085
STATE OF SYSTEM AND LOCAL IMMUNITY IN PATIENTS SUFFERING FROM PULMONARY TUBERCULOSIS AND LONG-COURSE NON-HOSPITAL PNEUMONIA

N. O. Skorohodova

The main data of immunity were studied in 40 patients with infiltrative pulmonary tuberculosis, 40 patients with pneumonia and in 25 healthy volunteers for the purpose of definition of indicators which can be used for differential diagnosis of these diseases. It was established that the most important indicators are levels IgA, IgE, CIC, which essentially raise in patients with pneumonia in comparison with healthy group and patients with tuberculosis. The rest immunological values do not essentially differ.

Key words: pulmonary tuberculosis, pneumonia, immunity.

UDC 616.65-007.61:616-008.9
METABOLIC SYNDROME INFLAMMATION-INDUCED INFLUENCE EVALUATION IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

S. S. Shatalyuk, F. I. Kostyev

69 patients with BPH complicated and not complicated by metabolic syndrome (MS) are examined. It is revealed, that c-reactive protein correlated positively with BPH volume, and negatively with serum testosterone level. Information obtained testifies to more pronounced prostatic hyperplasia, decreased androgen saturation and elevated inflammation status of BPH patients complicated by the MS, comparing to the BPH patients without MS. It is supposed that BPH proceeds simultaneously with an immune-inflammatory disease.

Key words: benign prostatic hyperplasia, metabolic syndrome, c-reactive protein, chronic inflammation.

UDC 616-053.2:616.98:578.828БІЛ
COURSE OF HIV INFECTION IN CHILDREN WITH CONFIRMED ANTENATAL HIV-TRANSMISSION

O. O. Starets, N. V. Kotova

Cohort study of risk factors and peculiarities of course of the disease in children with confirmed antenatal HIV transmission was done. Risk factors of antenatal HIV transmission include prematurity, IUGR, advanced HIV stages in pregnant women, chronic placental insufficiency and presence of infections. Main clinical manifestation of inborn HIV infection is generalized bacterial infections. Risk of death in children with antenatal HIV transmission is increased. Premature newborns and children with IUGR must be tested by PCR test during newborn period. It will make the possibility to start HAART early to HIV infected children.

Key words: HIV-infection, antenatal HIV-infection, children.



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, починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах, які видаються Одеським державним медичним університетом («Одеський медичний журнал», «Досягнення біології та медицини», «Інтегративна антропологія»), — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що автори повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський державний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський державний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

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; оригі-

нальні 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 підрахунком 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 кожну 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**