

Клінічна та експериментальна ПАТОЛОГІЯ

ISSN 1727-4338

Міністерство охорони здоров'я України



щоквартальний український
науково-медичний журнал
Заснований у квітні 2002 року

Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.

Рекомендовано
Вченою радою Буковинського державного медичного
університету
(протокол № 5 від 04.11.2009 р.)

Згідно постанови Президії ВАК України
(№1-05/4 від 14.10.2009 р.) журнал віднесено
до таких, де можуть публікуватися основні результати
докторських та кандидатських дисертацій із медицини
та біології

© **Clinical and experimental pathology**
(Clin. and experim. pathol.), 2009
Founded in 2002
Publishing four issues a year

Редакція журналу:
58000, Чернівці, пл. Театральна, 2
Видавничий відділ БДМУ
тел./факс (0372) 553754
E-mail: vfmyslickij@rambler.ua
http://www.bsmu.edu.ua/KEP

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами

Рукописи рецензуються. Редколегія
залишає за собою право редагування.
Передрук можливий за письмової
згоди редколегії.

© **Клінічна та експериментальна патологія**
(Клін. та експерим. патол.), 2009

Буковинський державний
медичний університет, 2009 р.

Коректор – О. Р. Сенчик

Комп'ютерний набір – А. В. Череватенко

Засновник і видавець

Буковинський державний медичний університет

Головний редактор

В. П. Пішак

Перший заступник головного редактора

В. Ф. Мислицький

Відповідальні секретарі:

С. Є. Дейнека, О. С. Хухліна

Секретар

Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:

д. мед. н., проф. Л. І. Власик

д. біол. н., проф. С. С. Костишин

д. мед. н., проф. Т. В. Сорокман

Редакційна колегія:

Власик Л. І.

Мешишен І. Ф.

Денисенко О. І.

Нечитайло Ю. М.

Іващук О. І.

Пашковський В. М.

Колоскова О. К.

Пішак О. В.

Коновчук В. М.

Руденко С. С.

Костишин С. С.

Сорокман Т. В.

Марченко М. М.

Редакційна рада:

Березнякова А. І. (Харків)

Братусь В. В. (Київ)

Донченко Г. В. (Київ)

Калита М. Я. (Київ)

Лугай М. І. (Київ)

Клименко М. О. (Харків)

Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)

Колесник Ю. М. (Запоріжжя)

Мойбенко О. О. (Київ)

Резніков О. Г. (Київ)

Саєнко В. Ф. (Київ)

Чоп'як В. В. (Львів)

Шидловський В. О. (Тернопіль)

Шумаков В. О. (Київ)

УДК 616.33–002.2–07:579.835.12

А. А. Авраменко
И. Н. Шухтина

Проблемная лаборатория по вопросам
хеликобактериоза 3-й городской
больницы, г. Николаев
Городская поликлиника № 18, г. Одесса

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ СИМПТОМА «ИЗЖОГА» У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ТИПА В

Ключевые слова: изжога, «остаточный» аммиак, хеликобактерная инфекция, уровень кислотности желудочного сока.

Резюме. Было обследовано 73 больных хроническим гастритом типа В, у которых присутствовал симптом «изжога», до и после лечения. Было выяснено, что формирование симптома «изжога» зависит от уровня «остаточного» аммиака как проявления высокой степени обсеменения слизистой желудка хеликобактерной инфекцией, и не зависит от уровня кислотности желудочного сока.

Введение

Вероятнее всего, на свете нет ни одного человека, который бы хоть раз в жизни не испытывал чувство, которое называется изжогой. Изжога – это чувство жжения, которое испытывает пациент чаще всего в подложечной области (на уровне кардиального жома – нижней трети пищевода) и чаще всего через 5–30 минут после еды [5, 11]. Ведущим взглядом во всем мире на механизм формирования изжоги является обязательное наличие повышенной кислотности желудка, что делает эти два явления чуть ли не синонимами. При этом считается, что желудочный сок, содержащий соляную кислоту с повышенной концентрацией, забрасывается в пищевод и, раздражая нервные окончания слизистой пищевода, которые находятся на поверхности слизистой, формирует симптом «изжога» [11]. Однако проведенные нами ранее исследования опровергают эту точку зрения [5, 6]. Нерешённость вопроса о механизме формирования данного симптома стало поводом для проведения нашей работы.

Цель исследования

Изучить роль «остаточного» аммиака как проявления высокой концентрации хеликобактерной инфекции (НР) на слизистой желудка, в механизме формирования симптома «изжога».

Материал и методы

Нами было комплексно обследовано 73 больных хроническим гастритом (ХГ) типа В до и после проведения антихеликобактерной терапии, у которых этот симптом присутствовал в острую фазу патологического процесса. Комплексное обследование включало: определение уровня аммиака в выдыхаемом воздухе по разработанной

нами методике [10]; проведение рН-метрии по методике Чернобрового В.Н. [12] с использованием условных единиц (УЕ) [5], эзофагогастродуоденоскопию, двойное тестирование на НР-инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков – отпечатков), биопсийный материал для которого брался во время проведения эндоскопического осмотра из 4-х топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и по малой кривизне по разработанной нами методике [8].

Последовательность обследования: сначала проводился газоанализ выдыхаемого воздуха, затем – рН-метрия, а после – ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР, определением диаметра пилорического канала и тонуса пилорического жома. Исследование проводилось утром, натощак, через 12–14 часов после последнего приёма пищи. Комплексному обследованию предшествовал тщательный опрос больных с целью определения причин, приведших к развитию симптома «изжога». Лечение проводилось как по общепринятым схемам [13], так и по разработанной нами методике [9].

Обсуждение результатов исследования

Данные по опросу больных о причинах, приводящих к появлению симптома «изжога» представлены в таблице 1.

Данные по исследованию уровня кислотности у больных с ХГ типа В в активную фазу патологического процесса и после лечения представлены в таблице 2.

При переводе с УЕ средний уровень кислотности до лечения соответствовал уровню нормальности субтотальной: гиперацидность встречалась только у 17-ти (23,3%) пациентов (гипераци-

Таблица 1

Причины, приводящие к формированию симптома «изжога» у больных хроническим гастритом типа В

Название причин	Количество пациентов	%
1. Пища: а) овощи (огурцы, помидоры, капуста);	42	57,5
б) фрукты с кислым вкусом;	39	53,4
в) бахчевые культуры (арбузы, дыни)	61	83,6
г) специи	72	98,6
д) кислые продукты питания	63	86,3
е) диетическая пища	29	39,7
2. Питьё: а) алкоголь (вино, пиво);	73	100
б) безалкогольные напитки (кефир, кислые фруктовые соки);	34	46,6
в) кофе	71	97,3
в) обыкновенная вода.	13	17,8
3. Стресс	21	28,8
4. Курение	25	34,3
5. Физическая нагрузка	58	79,5

Таблица 2

Уровень кислотности желудочного сока, выявленный до и после лечения ($M \pm m$)

Период обследования	Уровень кислотности (УЕ)
1. До лечения (n = 73)	14,01 \pm 0,12
2. После лечения (n = 73)	18,71 \pm 0,12

Примечание. n – количество исследований

Таблица 3

Наличие, формы и концентрация НР-инфекции на слизистой антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне до и после проведения лечения ($M \pm m$)

Период исследований		Отделы желудка			
		Антральный отдел		Тело желудка	
		Активные формы	Неактивные формы	Активные формы	Неактивные формы
До лечения (n=73)	а)	2,31 \pm 0,12	0,53 \pm 0,12	2,84 \pm 0,12	0,43 \pm 0,14
	б)	2,18 \pm 0,12	0,41 \pm 0,12	2,93 \pm 0,12	0,22 \pm 0,12
После лечения (n=73)	а)	0,68 \pm 0,12	1,12 \pm 0,12	0,80 \pm 0,12	0,72 \pm 0,12
	б)	0,71 \pm 0,12	0,62 \pm 0,12	1,12 \pm 0,14	0,24 \pm 0,12

Примечание. n - количество исследований; а) большая кривизна, б) малая кривизна

Таблица 4

Уровень NH_3 в выдыхаемом воздухе до и после проведения лечения ($M \pm m$)

Период обследования	Уровень NH_3 в выдыхаемой газовой смеси (ммоль/л)
До лечения (n=73)	16,31 \pm 0,12
После лечения (n=73)	4,32 \pm 0,12

Примечание. n - количество исследований

дноность выраженная – у 6-ти (8,2%), гиперацидность умеренная – у 11-ти (15,1%), нормацидность – у 37-ми (50,7%), гипоацидность умеренная – у 11-ти (15,1%), гипоацидность выраженная – у 8-ми (10,9%) пациентов. Средний уровень кислотности после лечения соответствовал уровню гиперацидности умеренной субтотальной: гиперацидность встречалась у 23-х (31,5%) пациентов (гиперацидность выраженная – у 12-ти (16,4%), гиперацидность умеренная – у 11-ти (15,1%)), нор-

мацидность – у 45-ти (61,6%), гипоацидность умеренная – у 5-ти (6,9%) пациентов. Определяется достоверно более высокий ($p < 0,01$) уровень кислотности после курса лечения.

При проведении первичного эндоскопического обследования было выявлено наличие активного воспалительного процесса в желудке. Кроме того, у 7-ми (9,6%) пациентов был выявлен дистальный эрозивный эзофагит, однако уровень кислотности у них был не высокий (нормацид-

ность – у 2-х (2,7%), гипоацидность умеренная – у 4-х (5,5%), гипоацидность выраженная – у 1-го (1,4%) пациента). Причиной воспаления слизистой желудка была НР, то есть у всех больных подтверждался бактериальный тип гастрита – тип В. Данный вид инфекции в активной форме выявлялся в 100% случаев во всех топографических зонах желудка при концентрации от (+) до (+++), но с обязательной концентрацией (+++) хотя бы в одной из топографических зон. Данные по динамике изменения концентрации НР-инфекции в слизистой желудка и уровня NH_3 в выдыхаемом воздухе отображены в таблицах 3, 4.

Определено достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня активных форм НР-инфекции и выдыхаемого NH_3 , а также исчезновение симптома «изжога» в 100% случаев после лечения.

Подводя итоги исследований, можно сделать вывод, что основой для формирования симптома «изжога» является производное НР-инфекции – «остаточный» аммиак (ОА) – аммиак, который не был использован на нейтрализацию соляной кислоты вокруг бактерий, а скопился в полости желудка, при этом отмечается прямая зависимость: чем больше концентрация НР-инфекции, тем больше ОА скапливается в полости желудка [5, 7]. Среди газов, которые образуются в результате процесса пищеварения в желудке и в результате жизнедеятельности НР-инфекции (аммиак, сероводород, углекислый газ) и которые формируют внутрижелудочное давление, аммиак – самый летучий газ, в результате чего он может концентрироваться в верхних отделах желудка и особенно в области кардиального жома [5]. Согласно новой теории формирования механизма эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта – теории «едкого щелочного повреждения» (Авраменко А.А., Гоженко А.И., 2007 г.), при высоком давлении в полости желудка в узких местах, к которым относится и канал кардиального жома, создаются условия для образования из аммиака гидроксида аммония, который относится к едким щелочам [5]. При повышении давления в полости желудка ОА быстро переходит в гидроксид аммония, который через узкий канал кардиального жома желудка, как через канал иглы шприца, «впрыскивается» в виде концентрированных

капель в полость нижней трети пищевода, вызывая раздражение нервных рецепторов, а при очень большой концентрации – и повреждение слизистой в виде эрозивно-язвенных поражений, сходных с подобными поражениями слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки. Схематически данный процесс можно представить следующим образом (рис. 1).

С позиций этих взглядов на механизм формирования симптома «изжога» становятся понятны те противоречия, которые определяются и по ходу проведения исследований, и при сборе данных о причинах, предшествующих появлению данного «симптома». Отсутствие зависимости появления симптома от уровня кислотности объясняется ведущей ролью в этом процессе большой концентрации НР, которая, в зависимости от стадии развития ХГ типа В, может менять топографию расселения на слизистой и оказывать влияние на уровень кислотности [4, 5].

Причины, приводящие к повышению уровня ОА в кардиальном отделе желудка и, следовательно, формированию симптома «изжога», можно разделить на несколько групп:

1) повышение концентрации НР на слизистой желудка (главная причина). Этому способствуют снижение иммунитета по разным причинам: стресс, отравления, курение, гормональные сдвиги в организме и т.д. [2, 3, 5];

2) попадание большого количества мочевины (карбамида) с продуктами питания (овощи, фрук-

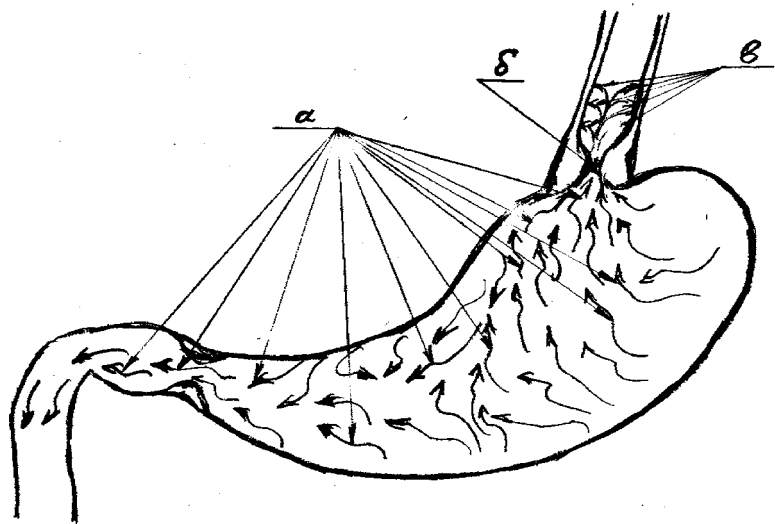


Рис. 1. Механизм формирования симптома «изжога» у больных хроническим гастритом типа В:

- а) направление потоков «остаточного» аммиака (ОА);
- б) место концентрации ОА и образования аммония гидроксида (канал кардиального жома);
- в) зона раздражения нервных окончаний слизистой пищевода и, при определённой концентрации ОА, зона формирования эрозивно-язвенных поражений слизистой (нижняя треть пищевода).

кты, бахчєвые культуры). При этом НР-инфекция быстро разлагает мочевины до аммиака, повышая уровень ОА [1, 5];

3) стимуляция секреции или искусственное закисление среды желудка, при которой НР-инфекция увеличивает выработку аммиака, что приводит к увеличению концентрации ОА. Секреция стимулируется за счёт: приёма острой, солёной, жареной пищи; алкоголя в виде вина и пива; кофе и шоколада; стресса. Закисление среды желудка происходит при приёме кислой пищи или жидкости [5];

4) повышение концентрации аммиака за счёт уменьшения объёма полости желудка (резкое давление на желудок при физической нагрузке (эффект «кузнечных мехов»), приём любой пищи и жидкости (согласно закону Архимеда газ будет вытесняться и, следовательно, концентрироваться) [5];

5) комбинация в разных вариациях выше перечисленных причин.

С этих позиций понятны и причины исчезновения симптома «изжога» при применении препаратов всех классов, влияющих на уровень кислотности желудка. Антациды просто нейтрализуют уже выработанную соляную кислоту, а М₁-холинотики, блокаторы Н₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы – блокируют саму выработку НСІ, что способствует уменьшению выработки аммиака НР-инфекцией и соответственно приводит к исчезновению данного симптома. Однако, убирая изжогу, данные препараты не убирают первопричину – НР-инфекцию, что требует полноценной эрадикации.

Вывод

Формирование симптома «изжога» зависит от концентрации «остаточного» аммиака в полости желудка, образование которого напрямую зависит от концентрации хеликобактерной инфекции на слизистой желудка, и не зависит от уровня кислотности желудочного сока.

Перспективы дальнейших исследований

Будет продолжено изучение патогенеза нарушенного кислотно-основного состояния желудочного сока при хронических гастритах.

Литература. 1. Авраменко А.О. Влияние нитратів у кавунах на життєдіяльність НР-інфекції / А.О.Авраменко // науковометодичний журнал «Наукові праці». – 2002. – Том 21, випуск 8. – С.106-108. 2. Авраменко А.А. Влияние курения на уровень кислотности и степень обсеменения слизистой оболочки желудка *Н. pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А.А. Авраменко // Врачебное дело. – 2003. - № 7. – С.61-63. 3. Авраменко А.О. Менопауза як чинник, провокуючий загострення виразкової хвороби дванадцятипалої кишки / А.О. Авраменко, А.І. Гоженко // Вісник наукових досліджень. – 2003. - № 1. – С.130-131. 4. Авраменко А. А. Хеликобактериоз / А. А. Авраменко, А. І. Гоженко – Одесса, ЧП «ФОТОСИНТЕТИКА», 2004. – 324 с. 5. Авраменко А. А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) / Авраменко А.

А., Гоженко А. И., Гойдык В. С. – Одесса, ООО «РА «АРТ-В», 2008. – 304 с. 6. Авраменко А.О. Роль концентрации НР-инфекції у формуванні симптому «печія» у хворих на хронічний гастрит типу В/ А.О. Авраменко, А.І. Гоженко, С.В. Садовник // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті Л.В. Громашевського «Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб». – Київ, 2002. – С.302-304. 7. Авраменко А. А. К вопросу о концентрации «остаточного» аммиака в полости желудка у больных язвенной болезнью 12-ти перстной кишки в разные фазы патологического процесса / А.А. Авраменко, Н.П. Петрашенко, В.А. Жуков // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2006. - №3 (5). – С.86-89. 8. Патент на корисну модель 17723 Україна, UA МПК А61В1/00 Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / А.О. Авраменко. - № u200603422; Заявл. 29.03.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10. – 4 с. 9. Патент на корисну модель 29756 Україна, UA МПК (2006), А61К31/00, А61К 35/00 /Спосіб лікування прояв хронічного гелікобактеріозу – хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О. / А.О. Авраменко. - № u 2007 10845; Заявл. 01.10.07; Опубл. 25.01.08, Бюл. № 2.- 4 с. 10. Патент на корисну модель № 40593 Україна, UA, МПК (2009) А 61 В 10/00. Спосіб визначення концентрації аміаку та сірководню у шлунковій порожнині хворих з проявами хронічного гелікобактеріозу - хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О./ А.О.Авраменко - № a200713844; Заявл.10.12.2007р.; Опубл. 27.04.2009р.; Бюл. № 8, 2009.– 4 с. 11. Передерий В.Г. Изжога. Опасно ли это?/ В.Г. Передерий, В.В.Чернявский. – Тернополь: Укрмедкнига, 2004. – 180 с. 12. Чернобровый В.Н. Клиническое применение индикатора кислотности желудка (методические рекомендации) / В.Н. Чернобровый - Винница, 1991. – С. 3 -12. 13. Malfertheiner P. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection (summary of the Maastricht 3 – 2005 Consensus Report) / P. Malfertheiner, F. Medraud, C. O'Morain // Сучасна гастроентерологія. – 2005. - № 5 (25). – С. 84-90.

НОВИЙ ПОГЛЯД НА МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ СИМПТОМУ «ПЕЧІЯ» У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТИПУ В

А. О. Авраменко, І. М. Шухтіна

Резюме. Було обстежено 73 хворих на хронічний гастрит типу В, у яких був присутній симптом «печія», до і після лікування. Було з'ясовано, що формування симптому «печія» залежить від рівня «залишкового» аміаку як прояву високого ступеня обсіювання слизової оболонки шлунка гелікобактерною інфекцією, і не залежить від рівня кислотності шлункового соку.

Ключові слова: печія, «залишковий» аміак, гелікобактерна інфекція, рівень кислотності шлункового соку.

MODERN VIEW ON THE MECHANISM OF FORMATION OF SYMPTOM «HEARTBURN» IN THE PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS TYPE B

А. А. Avramenko, I. N. Shukhtina

Abstract. 73 patients suffering from chronic gastritis type B with the «heartburn» symptom before and after treatment have been examined. It has been found out that the formation of «heartburn» symptom depends on the level of «residual» ammonia as high degree manifestation of semination of mucous coat of stomach by helicobacter infection and doesn't depend on the level of gastric juice acidity.

Key words: heartburn, «residual» ammonia, helicobacter infection, level of gastric juice acidity.

Specialized Laboratory on Helicobacter Problems (Nikolayev) Polyclinic № 18 (Odessa)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4(30). -P.3-6.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. О. І. Волошин

© А. А. Авраменко, І. Н. Шухтіна, 2009

І. В. Болтіна
І. В. Лепьошкін
Т. В. Сенченко
О. Л. Костик
О. П. Кравчук

ВИВЧЕННЯ МУТАГЕННОЇ АКТИВНОСТІ ПЕСТИЦИДНИХ ПРЕПАРАТІВ

Інститут екологієни та токсикології
ім. Л. І. Медведя, м. Київ

Ключові слова: мутагенна активність, пестицидні препарати, короткотермінові тести, токсичність, лімфоцити периферичної крові, кістковий мозок мишей, *Salmonella*/мікросоми.

Резюме. Дослідження токсичних властивостей пестицидних препаратів, мають бути частиною досліджень мутагенної активності, які слід проводити тільки в комплексі із застосуванням не менше трьох тестів. Додаткове навантаження пестицидами-мутагенами *in vitro* можна використовувати для визначення адаптивної відповіді організму на дію мутагенів та для виявлення груп ризику щодо факту зростання рівня мутаційної мінливості, особливо в контингентів, які мають професійний контакт із пестицидами. Цитогенетичні показники – кількість анеуплоїдних та мультиаберантних клітин необхідно більше використовувати як в експериментальних дослідженнях пестицидних препаратів, так і при популяційних дослідженнях.

Вступ

Саме слово “пестицид” вже значною мірою окреслює пов’язані з ним проблеми (“цид” – від латин. – “вбивати”, “пест” – “шкідник”). Але, одним з провідних аспектів “віддалених наслідків” несприятливої дії пестицидів є оцінка їх можливого внеску в індукований мутаційний процес у людини, наслідком якого може бути зріст частоти патології з генетичною компонентою. Тому до актуального напрямку у вивченні біологічного ефекту пестицидів відносять генетико-гігієнічні дослідження, основною метою яких є наукове прогнозування та запобігання мутагенної небезпеки пестицидів для здоров’я людини [3, 9, 14]: тестування пестицидів та їх метаболітів на мутагенність при експериментальних дослідженнях; цитогенетичне обстеження контингентів, професійно контактуючих з пестицидами; цитогенетичний моніторинг субпопуляцій людей, для яких пестициди є превалюючим чинником забруднення зовнішнього середовища; біологічна індикація пестицидів – мутагенів у навколишньому середовищі.

Мета дослідження

Розробка підходів до тестування пестицидів в експериментальних дослідженнях. Для досягнення мети вирішувалися наступні завдання.

1. Аналіз даних з вивчення мутагенної активності пестицидних препаратів на трьох основних тестах: на індукцію генних мутацій у *S. typhimurium*;

гім/тест Еймса; на індукцію аберацій хромосом у клітинах кісткового мозку мишей *in vivo*; на індукцію аберацій хромосом у культурі лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* без та з метаболічною активацією.

2. Аналіз даних щодо цитогенетичного обстеження осіб, професійно контактуючих з пестицидами, та вивчення «навантаження *in vitro*» пестицидами культури лімфоцитів периферичної крові людини.

Матеріал і методи

Тест Еймса, суть якого полягає в реєстрації здатності досліджуваної речовини та її метаболітів індукувати генні мутації від ауксотрофності до прототрофності за гістидином в індикаторних штамів *S. typhimurium*, які несуть *his*-мутації і не здатні синтезувати гістидин, проводять методом стандартного чашкового тесту, запропонованого D.M. Maron і B.N. Ames [16]. Мутагенний ефект у даному тесті визначається ступенем кратності перевищення кількості колоній-ревертантів у кожній концентрації над кількістю колоній у контролі (спонтанний рівень реверсій). Ступінь мутагенного ефекту згідно рекомендаціям Л.М. Фонштейну [10] оцінюється як слабкий, середній і сильний.

Культивування лімфоцитів *in vitro* та приготування препаратів хромосом виконували за стандартним напівмікрометодом [15] із модифікаціями, що прийняті в лабораторії мутагенезу [2].

Експеримент з вивчення пестицидних препаратів проводили у двох варіантах – без та з метаболічною активацією. При постановці експерименту з метаболічною активацією разом з препаратом додають мікросомальну активуючу суміш (S-9 mix), яку готують за методичними рекомендаціями D.M. Maron і B.N. Ames [16]. Відбір метафазних платівок для цитогенетичного аналізу, класифікація та метод обліку аберацій хромосом - загальноприйняті. Статистичну обробку одержаних даних проводили відповідно до критеріїв Стьюдента [1].

Дослідження метафазних хромосом клітин кісткового мозку проводили на білих нелінійних мишах, самцях за методом H.J. Evans [13]. Під час проведення експерименту дотримувались вимог Гельсінської угоди. Тварини утримувались у віварії в стандартних пластикових клітках, при температурі навколишнього середовища 20–22°C, вологості повітря 50–60%, стандартному світловому режимі “день-ніч”. Відбір піддослідних тварин проводили методом “випадкових чисел” [4]. Статистичну обробку одержаних даних проводили відповідно до критеріїв Стьюдента [1].

Обговорення результатів дослідження

У лабораторії мутагенезу було досліджено більше 100 пестицидних препаратів. У тесті Еймса та в тесті на індукцію аберацій у кістковому мозку мишей мутагенні ефекти виявлені в чотирьох препаратах. Тест на індукцію аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові *in vitro* виявився «самим чутливим» за кількістю пестицидних препаратів, які проявили мутагенні властивості. Збільшення частоти аберацій хромосом виявлено в 19 препаратів.

Підвищення частоти анеуплоїдних клітин виявлено у 10 пестицидів.

Ще одним цитогенетичним показником, на який варто звернути увагу, є мультиабераційні клітини, наявність яких свідчить про зміни в системі репарації. [11]. Мультиабераційні клітини виявлені майже у всіх препаратах у найвищих концентраціях, що свідчить про їх потенційну небезпеку.

Слід зауважити, що протягом останнього року став актуальним ще один показник – токсичність пестицидних препаратів при дослідженні їх мутагенних властивостей.

При постановці експерименту в тесті Еймса спершу визначають бактеріотоксичність (критерієм бактеріотоксичності вважали відсутність колоній у двох повторях), «відштовхуючись» від розчинності препарату. При зіставленні концентрацій пестицидних препаратів (мається на увазі однієї і тої ж діючої речовини при дослідженні

різних пестицидних препаратів) зафіксований бактеріотоксичний ефект (зниження діючих концентрацій у дослідженні на мутагенез). У тесті Еймса токсичний ефект виявлений у 13 діючих речовин різних пестицидних препаратів.

Подібна картина спостерігається і в тесті на індукцію аберацій хромосом у клітинах кісткового мозку мишей *in vivo*. Першою концентрацією вважається 1/2–1/4 ЛД₅₀. При дослідженні двох діючих речовин пестицидних препаратів виявлені токсичні властивості (загибель тварин у першій концентрації).

У тесті на індукцію аберацій хромосом у культурі лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* без та з метаболічною активацією виявлені цитотоксичні властивості у 16 пестицидних препаратів. Показником цитотоксичності вважали зниження мітотичного індексу в культурі лімфоцитів, що відповідає зниженню мітотичної активності лімфоцитів.

Можливо, це пов'язано з тим, що останнім часом з'явилися копії оригінальних препаратів, які називають генериками. Речовина, що діє, у препаратах, як правило, одна і та ж, але коли його синтезують, то неминуче з'являються домішки, що змінюють рівень токсичності.

Таким чином, дослідження токсичних властивостей пестицидних препаратів (генериків), мають бути невід'ємною складовою досліджень мутагенної активності цих речовин, тому що, токсичний ефект свідчить про можливий потенційний летальний вплив.

У 1985 році М. А. Пілінська вивчала частоту аберацій хромосом у працівників теплиць та чутливість їх лімфоцитів *in vitro* до цитогенетичної дії диматифу [6]. Ці дослідження були продовжені на контингентах населення (ліквідаторах, особах та дітях, що зазнали впливу радіоактивного забруднення) [7, 8]. У результаті дійшли висновку, що контингенти, які зазнали радіаційного впливу малої інтенсивності виявилися більш стійкими до додаткового мутагенного впливу за рахунок адаптивної реакції, ніж особи, які одержали гостре опромінення у високих дозах. Але дослідження впливу *in vitro* пестицидів на хворих з різною етіологією не проводилось.

Тому, у лабораторії було змодельоване «навантаження» *in vitro* Диметоатом у концентрації 0,025 мкг/мл культури лімфоцитів 67 хворих з гліомами головного мозку різного ступеня злоякісності. Як контроль використано 20 мешканців м.Києва, які були практично здорові. Обстежено також групу хворих на соматичну патологію шлунково-кишкового тракту (за винятком онкопатології) до лікування (всього 30 осіб) та 38 вагітних

жінок із загрозою викидня та фіброміомами. Всі обстежені заперечують свідомий професійний чи побутовий контакт з мутагенними чинниками. Визначали надспонтанний рівень частоти аберацій при дії Диметоату, яким вважали різницю між частотою абераційних метафаз при дії Диметоату та їх спонтанною частотою (без впливу). Результати наведені в табл. 1.

Отже, реакція хромосомного апарату лімфоцитів на додаткове мутагенне навантаження односпрямована, хоча середньогруповий надспонтанний рівень абераційних метафаз під впливом Диметоату зменшувався із зростанням ступеня злоякісності, що може бути пов'язано як із зниженням чутливості хромосомного апарату соматичних клітин в онкопацієнтів до генотоксичної дії, так і з елімінацією абераційних клітин.

Таким чином, додаткове навантаження пестицидами-мутагенами *in vitro* можна використовувати, по-перше, для визначення адаптивної відповіді організму на дію мутагенів, по-друге, для виявлення груп ризику щодо факту зростання рівня мутаційної мінливості.

При вивченні цитогенетичних показників у людей, які контактують з пестицидами, в якості професійних чинників, обстежено 164 мешканця м.Києва віком від 20 до 70 років: 128 – контроль-

на група (особи без впливу пестицидів), 36 – основна група (особи, які контактують із пестицидами як професійними чинниками) – табл. 2

Таким чином, під час досліджень впливу пестицидів як професійних шкідливих чинників підтверджений негативний вплив пестицидних препаратів на організм людини. Крім того, на «перший план» по значимості вийшли «додаткові» цитогенетичні показники – кількість анеуплоїдних та мультиабераційних клітин, які варто більш широко використовувати при популяційних дослідженнях.

Висновки

1. Дослідження токсичних властивостей пестицидних препаратів, мають бути невід'ємною частиною з'ясування мутагенної активності цих речовин, які слід проводити тільки в комплексі із застосуванням не менше трьох тестів: на індукцію генних мутацій у *S. typhimurium* (тесті Еймса); на індукцію аберацій хромосом в клітинах кісткового мозку мишей *in vivo*; на індукцію аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* без та з метаболічною активацією.

2. Додаткове навантаження пестицидами-мутагенами *in vitro* можна використовувати, по-перше, для визначення адаптивної відповіді органі-

Таблиця 1

Частота аберацій хромосом (%) та надспонтанні рівні в культурах лімфоцитів периферичної крові хворих із різною етіологією при навантаженні *in vitro* Диметоатом у концентрації 0,025 мкг/мл

Групи	Частота клітин з абераціями		Надспонтанні рівні
	Без впливу	При дії Диметоату	
Здорові особи	1,68 ± 0,20	8,2 ± 0,8*	6,52 ± 1,90
Хворі			
На соматичну патологію	2,6 ± 0,2	6,7 ± 0,7*	4,1 ± 1,6
Гліоми 1-2 ст.	3,4 ± 0,4	7,2 ± 1,4*	3,8 ± 1,9
Гліоми 3-4 ст.	4,5 ± 0,3	6,9 ± 0,7	2,4 ± 0,9**
З метастазами	5,6 ± 0,8	6,6 ± 1,4	1,0 ± 0,5**
Вагітні жінки			
Із загрозою зриву	2,6 ± 0,4	6,2 ± 0,9*	3,6 ± 1,3
Із фіброміомою	Без онкопатології в родині	3,2 ± 0,5	6,5 ± 1,7*
	З онкопатологією в родині	3,6 ± 0,5	7,3 ± 1,0*
			3,7 ± 1,3

Примітка. * $P \leq 0,05$ – порівняно з частотою аберацій хромосом без впливу. ** $P \leq 0,05$ – порівняно з надспонтанними рівнями в здорових осіб

Таблиця 2

Основні цитогенетичні показники в осіб без та з впливом шкідливих професійних чинників ($M \pm m$)

Цитогенетичні показники	Без впливу пестицидів	Із впливом пестицидів як професійних чинників
Частота аберацій, %	3,02 ± 0,11	3,29 ± 0,15
Частота анеуплоїдних клітин, %	8,46 ± 0,18	12,22 ± 0,28*
Кількість мультиабераційних клітин, %	0,25 ± 0,03	0,39 ± 0,05*
Надспонтанні рівні	8,54 ± 0,79	6,00 ± 0,65*

Примітка. * $P \leq 0,05$ – порівняно із групою без впливу шкідливих чинників

зму на дію мутагенів, по-друге, для виявлення груп ризику щодо зростання рівня мутаційної мінливості, особливо у контингентів, які мають професійний контакт із пестицидами.

3. Цитогенетичні показники – кількість анеуплоїдних та мультиабераційних клітин необхідно більш широко використовувати як в експериментальних, так і при популяційних дослідженнях.

Перспективи подальших досліджень

При дослідженнях пестицидних препаратів (генериків) слід звернути увагу на їх токсичні властивості, оскільки «зниження» концентрацій при дослідженні мутагенної активності, може бути підставою для перегляду деяких нормативів при застосуванні окремих препаратів. Визначення адаптивної відповіді організму на дію мутагенів при їх «додатковому навантаженні» варто використовувати більш широко для виявлення груп ризику щодо факту зростання рівня мутаційної мінливості і для глибшого дослідження впливу пестицидних препаратів на популяцію людства.

Література. 1. Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии. Учебник для студентов высших учебных заведений / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка: «Видавництво Ліхтар», 2008. – 247 с. 2. А.с. (Свідчення про державну реєстрацію прав автора на твір) Модифікація методу вивчення мутагенної активності речовин (метафазного аналізу аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові людини) *in vitro* з метаболічною активацією / Болтіна І.В. № 23794, заяв. 21.12.2007; опубл. 05.03.2008. 3. Куринный А.И. Оценка пестицидов как мутагенного фактора окружающей среды: автореф. дис на соискание ученой степени доктора биол. наук: спец. 030015 «Генетика» / А.И. Куринный. – М., 1986. – 39 с. 4. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / [И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк] – К.: Вища освіта, 1983 – 383 с. 5. Назаренко С.А. Сравнительный анализ частоты анеуплоидии в покоящихся и делящихся клетках человека при воздействии вредных внешнесредовых факторов / С.А. Назаренко, В.А. Тимошевский. // Генетика. – 2005. – Т.41, №3. – С.391-395. 6. Пилинская М.А. Частота абераций хромосом у работников теплиц и чувствительность их лимфоцитов *in vitro* к цитогенетическому действию диматифа / М.А. Пилинская. // Цитол. и генет. – 1985. – Т.19, №2. – С. 124-128. 7. Пилинская М.А. Модификация диматифом цитогенетического эффекта в лимфоцитах периферической крови детей, подвергшихся постоянному радиационному воздействию малой интенсивности / М.А. Пилинская, С.С. Дыбский, Л.Р. Педан // Цитол. и генет. - 1993. – Т.27, №4. - С. 6-8. 8. Педан Л.Р. Радиоиндуцированный цитогенетический эффект и його модифікації *in vitro* в лімфоцитах периферичної крові осіб, які постраждали від дії факторів Чорнобильської аварії: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук.: 03.00.15 «Генетика» / Л.Р. Педан. – Київ, 2005. – 19 с. 9. Порошенко Г.Г. Экогенетические аспекты мутагенеза и их изучение в модельных системах : автореферат дис. на соискание науч. степени доктора биол. наук.: спец. 03.00.15 «Генетика» / Г.Г. Порошенко. – М., 1998. – 38 с. 10. Фонштейн Л.М. Методы первичного выявления генетической активности загрязнителей среды с помощью бактериальных тест-систем. (Методические указания). / Л.М. Фонштейн, С.К. Абилов, Е.В. Бобринев. – М.: Производственно-

издательский комбинат ВИНТИ 1985. – 34 с. 11. Худолей В.В. Пути развития и перспективы экологической онкологии / В.В. Худолей, Мизгурев И.В. // Вопр. онкол. – 1997. – Т.43, №1. – С. 116 -119. 12. Duesberg P. Aneuploidy, the somatic mutation that makes cancer a species of its own / P. Duesberg, D.Rasnick. // Cell Motility and Cytoskeleton. – 2000. – V. 47. – P. 81-107. 13. Evans H.J. Cytological methods for detecting chemical mutagens. / H.J. Evans // Chemical mutagens: principles and methods for their detection. – 1976. – V. 4. – P. 1–29. 14. Flemiry L. Mortality in a cohort of licenced pesticide applicators in Florida / L.Flemiry, J.Bean, M.Rudolph. // Occup. and environ. Med. – 1999. – V.56, №1. – P. 14 -21.

ИЗУЧЕНИЕ МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ПЕСТИЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

И. В. Болтіна, И. В. Лепешкин, Т. В. Сенченко,
Е. Л. Костик, А. П. Кравчук

Резюме. Исследование токсичных свойств пестицидных препаратов, должно быть частью исследований мутагенной активности, которые следует проводить только в комплексе с применением не менее трех тестов. Дополнительную нагрузку пестицидами-мутагенами *in vitro* можно использовать для определения адаптивного ответа организма на действие мутагенов и для выявления групп риска относительно факта роста уровня мутационной изменчивости, особенно у контингентов, которые имеют профессиональный контакт с пестицидами. Цитогенетические показатели – количество анеуплоидных и мультиаберационных клеток необходимо более широко использовать как в экспериментальных исследованиях пестицидных препаратов, так и при популяционных исследованиях.

Ключевые слова: мутагенная активность, пестицидные препараты, краткосрочные тесты, токсичность, лимфоциты периферической крови, костный мозг мышей, Salmonella/микросомы.

STUDY OF MUTAGENIC ACTIVITY OF PESTICIDE SPECIMEN

I. V. Boltina, I. V. Lepeshkin, T. V. Senchenko,
O. L. Kostik, O. P. Kravchuk

Abstract. Research of toxic properties of pesticides preparations, must be a part of research of mutagenicity activity which it is necessary to conduct only in a complex with application not less than three tests. The additional loading of pesticide - mutagens *in vitro* can be used for determination of adaptive answer of organism on the action of mutagenicity and for the exposure of risk groups in relation to the fact of growth of level of mutative unsteadiness, especially in contingents which have a professional contact with pesticides. Cytogenetic indices, such as the amount of multiaberrant and aneuploidy cells must be used more widely both in experimental researches of pesticide preparations and in population study.

Key words: mutagenic activity, pesticide preparations, short-term tests, toxicity, lymphocytes of peripheral blood, marrow of mice, Salmonella/microsomes.

L. I. Meved' Institute of Ecohygiene and Toxicology (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30).-P.7-10.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Л. І. Власик

© I. В. Болтіна, I. В. Лепешкин, Т. В. Сенченко, О. Л. Костик,
О. П. Кравчук, 2009

УДК 616.12-008+009.72+616.13-004.6+615.224

І. П. Вакалюк
О. В. Стасюк

Івано-Франківський національний
медичний університет

КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ПОСТІНФАРКТНОГО СЕРЦЯ ЗА НАЯВНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА КОРЕКЦІЯ СТАНУ РЕНІН- АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ

Ключові слова: інфаркт міокарда,
артеріальна гіпертензія, лікування,
ірбесартан, еналаприл, метопро-
лол, спіронолактон.

Резюме. Вивчено динаміку клінічно-патогенетичних характе-
ристик упродовж 3 місяців поспіль після перенесеного інфарк-
ту міокарда за умов застосування комбінованої блокади ренін-
ангіотензин-альдостеронової системи. Показано сприятливу
динаміку толерантності до фізичних навантажень, процесів
постінфарктного ремоделювання, скоротливості лівого
шлуночка і позитивний клінічний ефект.

Вступ

В останні роки розроблені і впроваджені ре-
альні підходи до ефективного медикаментозного
забезпечення відновного періоду після інфаркту
міокарда (ІМ). У той же час багатогранність пато-
генетичних механізмів постінфарктного періоду
обумовлює необхідність пошуку нових ефективних
шляхів лікування, які ґрунтувалися на диференці-
йованому підході до оптимального вибору терапії.

Виходячи з концепції нейро-гуморальної моделі
дисфункції серцевого м'язу після інфаркту міока-
рда видається за доцільне застосування такого
методичного підходу до відновного лікування, при
якому б забезпечувався патогенетичний вплив на
різні рівні регуляції ренін-ангіотензин-альдостеро-
нової системи (РААС). Така метода можлива при
одночасному впливі на синтез реніну (застосував-
ши бета-блокатор), на активність ангіотензинперет-
ворювального ферменту (застосувавши його інгі-
бітор), на чутливість АПІ рецепторів першого типу
(застосувавши блокатор рецепторів АПІ - ірбеса-
ртан) та на утворення альдостерону (застосувавши
його антагоніст - спіронолактон).

Мета дослідження

Удосконалити методику відновного лікування
хворих, що перенесли гострі коронарні синдроми,
шляхом комбінованого інгібування РААС.

Матеріал і методи

У процесі виконання роботи обстежено 200
хворих на інфаркт міокарда, серед яких у ста хво-
рих за даними анамнезу та медичної документації

не було змін з боку артеріального тиску і 100 хво-
рих із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ)
та 18 практично здорових осіб.

Відповідно до завдання в дослідження вклю-
чали хворих з діагностованим, згідно критеріїв
ВООЗ, Q і (або) Q-S ІМ на 5-6 день після гостро-
го виникнення ангінального нападу та переходу
гострої фази в підгостру за даними ЕКГ.

Хворих обстежували на початку терапії (тоб-
то через 20-28 днів після гострого періоду Q-QS
інфаркту міокарда), через 1 та 3 місяці лікування,
окрім того нами застосоване тривале проспекти-
вне спостереження за перебігом ішемічної хворо-
би серця впродовж 5-и років.

Всі хворі на інфаркт міокарда розподілялися за
відсутністю і наявністю супутньої гіпертонічної
хвороби. У дослідження не брали хворих з тяжкою
артеріальною гіпертензією, симптоматичними ар-
теріальними гіпертензіями, застійною серцевою
недостатністю, цукровим діабетом, складними
порушеннями ритму та провідності. Обстежено 82
хворих на ІМ з супутньою гіпертонічною хворо-
бою і 56 хворих, у яких артеріальної гіпертензії за
даними анамнезу, аналізу медичної документації
та при об'єктивному дослідженні не відмічали.
Далі розподіл хворих вели за використаними під-
ходами до їх лікування, зокрема пацієнти отримували
базове лікування, яке включало бета-адрено-
блокатор – метопролол, інгібітор АПФ – еналаприл
та антитромботичний засіб – аспірин.

Було сформовано наступні групи хворих на ІМ
без АГ: 1 група – 25 хворих, які отримували ба-
зову терапію (аспірин, метопролол та еналаприл);

2 група – 25 осіб, в лікувальний комплекс яких замість еналаприлу включено ірбесартан; 3 група – 25 хворих, у яких до базової терапії залучено прийом спіронолактону; 4 група – 25 хворих, в лікуванні яких застосоване комбіноване інгібування РААС метопрололом, еналаприлом, ірбесартаном та спіронолактоном у поєднанні з аспірином.

Наступні чотири групи склали хворі на ІМ із супутньою ГХ: 5 група – 25 хворих, лікуваних засобами базової терапії; 6 група – 25 хворих, у яких застосовували ірбесартан (замість еналаприлу); 7 група – 25 осіб, які отримували на фоні базової терапії спіронолактон; 8 група – 25 хворих, в лікувальний комплекс включали всі вказані засоби.

Застосовані наступні дозові режими прийому препаратів всередину: аспірин 100-125 мг 1 раз на добу, ввечері; симвастатин 20 мг 1 раз на день, метопролол 12,5-25 мг двічі на день; еналаприл 5-10 мг двічі на день; ірбесартан 75-150 мг 1 раз на день зранку; спіронолактон 12,5 мг 1 раз на добу зранку.

При виконанні дослідження використовували наступні методи: клінічне спостереження, добовий моніторинг артеріального тиску, двомірна і доплер-ехокардіографія, тести на толерантність до фізичних навантажень, вивчення стану згортальних властивостей крові та ліпідного обміну, визначення показників електролітного обміну, показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, статистичні методи комп'ютерної обробки результатів.

Всі результати підлягали комп'ютерній статистичній обробці.

Обговорення результатів дослідження

Застосування препаратів як базової терапії, так і включення до лікувального комплексу ірбесартану або спіронолактону не викликало вірогідних змін як систолічного артеріального тиску (САТ), так і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у хворих на ІМ без АГ, а у хворих із супутньою гіпертонічною хворобою, в цілому, дозволило отримати антигіпертензивний ефект. Важливим фактом є те, що у хворих без АГ застосування вказаних засобів не викликало надмірного зниження АТ і жодний показник добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) не виходив за межі нормальних величин, хоча і спостерігали поступове зниження середньодобових значень САТ і ДАТ упродовж всього дослідження. Це особливо важливо, зважаючи на відомі метаболічні і нейро-гуморальні впливи як ірбесартану, так і спіронолактону, які бажано використати у хворих після ІМ навіть при нормальних рівнях АТ.

Комбіноване інгібування РААС призводило до найбільш значимого зниження середньодобових

значень САТ і ДАТ, однак як на початку лікування, так і упродовж всього періоду спостереження надмірної гіпотензії (яка б змушувала припинити терапію), практично не спостерігали. Більше того, у хворих на ІМ на фоні супутньої ГХ застосована технологія лікування дала можливість отримати хороший антигіпертензивний ефект. Так, лікування хворих на ІМ із супутньою ГХ за технологією комбінованого інгібування РААС дало можливість спочатку знизити (упродовж першого місяця), а далі (через 3 міс.) нормалізувати середньодобові рівні як САТ, так і ДАТ, суттєво зменшивши при цьому параметри навантаження тиском.

Важливим в оптимізації відновного лікування є зменшення варіабельності АГ у всіх групах хворих з різним ступенем вираженості. Лікування ірбесартаном супроводжувалося поступовим зниженням варіабельності САТ упродовж першого місяця лікування, а у групі хворих, яких лікували шляхом комбінованого інгібування РААС, рівні СВ за САТ вже через 1 міс. лікування не відрізнялись від величин даного показника у здорових осіб.

Описане гемодинамічне розвантаження серця, внаслідок зменшення навантаження тиском у хворих як з АГ, так і при нормальних рівнях останнього, супроводжувалося зміною структурних і гемодинамічних характеристик лівого шлуночка (ЛШ).

В цілому, тут прослідковується можливість комбінованого інгібування РААС суттєво стримати неадекватне ремоделювання лівого шлуночка, зменшивши в наступному як ознаки дилатації його порожнини, так і сприяти стриманню і регресії гіпертрофії лівого шлуночка. Саме два останні фактори є основними патологічними станами, які визначають подальший клінічний перебіг постінфарктного періоду, розвиток ускладнень, зокрема прогресування після ІМ застійної серцевої недостатності.

Дослідження показали, що застосування запропонованої технології відновного лікування дозволяє зменшити відсоток впливу на постінфарктне ремоделювання не тільки систолічної дисфункції ЛШ, але й діастолічної функції серця. Так, зокрема, у хворих із ГХ післяінфарктний період супроводжувався вірогідним збільшенням часу ізвольомічного розслаблення лише в перший місяць, а через три місяці терапії час ізвольомічного розслаблення знижувався, суттєво не відрізняючись від вихідних величин. Корекцію діастолічної функції ЛШ вдалось провести і у хворих на ІМ без АГ. При цьому упродовж трьох місяців спостереження відмічали посилення скоротливої спроможності ЛШ.

Такі ефекти можуть бути отримані і при оптимізації базової терапії застосуванням лише спіронолактону, або лише ірбесартану. Однак за швидкістю та стійкістю бажаних гемодинамічних ефектів комбінованому інгібуванню РААС слід віддавати перевагу.

Відомо, що серед патогенетичних ланок патологічного ремоделювання міокарда після ІМ важлива роль відводиться не тільки суто гемодинамічним чи геометричним характеристикам системи кровоплину, але й низці патологічних змін процесів метаболізму серцевого м'яза, обміну сполучної тканини, наслідків оксидантного стресу тощо.

Медикаментозна корекція сприяла поступовому зменшенню концентрації у сироватці крові як дієнових кон'югатів (ДК), так і малонового альдегіду (МДА), однак "нормалізувати" дані показники при застосуванні технології комбінованого інгібування РААС, або включення до лікувального комплексу базової терапії спіронолактону не вдалося. Дещо менш значимою позитивна динаміка рівня в крові продуктів ПОЛ була у хворих на ІМ із супутньою ГХ.

Позитивну динаміку антиоксидантного захисту в процесі відновного лікування хворих спостерігали за активністю в крові каталази, церулоплазміну і трансферину, що в цілому вказує на оптимізацію антиоксидантних резервів організму хворих. У той же час, найвища антиоксидантна активність спостерігали при застосуванні на фоні базової терапії спіронолактону і у випадках комбінованого інгібування РААС. Причому, така дія відновного лікування не залежала від наявності супутньої ГХ, хоча у хворих на ІМ з ГХ порушення антиоксидантного захисту були не тільки більш глибокими, але й досить стійкими.

Лікування впродовж 3 міс. сприяло поступовій корекції зрушень гемостазу, зокрема агрегаційної здатності тромбоцитів, рівня фібриногену, толерантності плазми до гепарину тощо.

Показники ліпідного спектра крові залишались однаковими як при застосуванні базової терапії, так і лікуванні ірбесартаном і спіронолактоном, що все ж таки потребує обов'язкового застосування в післяінфарктному періоді власне гіполіпідемічних препаратів.

Дослідженнями останніх років показано, що надмірна продукція альдостерону у хворих після інфаркту міокарда сприяє затримці натрію одночасно з втратою калію і магнію, активації симпатичної й інгібіції парасимпатичної нервової системи, стимулює прогресування фіброзу міокарда і судин, поглиблює барорецепторну дисфункцію, погіршує податливість судин. Більшість лікарів

вважає, що блокада РААС за допомогою інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) достатньо пригнічує виділення альдостерону. Крім того, бояться одночасного призначення інгібіторів АПФ та блокаторів альдостерону через можливість небезпечного підвищення концентрації калію в крові. Проведене нами вивчення концентрації K^+ , Na^+ , Ca^{++} в крові показало, що коливання рівня даних електролітів, в цілому, були в межах нормальних величин, навіть при поєднанні еналаприлу і спіронолактону.

Важливими є дані, які показують оптимізацію рубцювання зони некрозу при застосуванні комбінованого інгібування РААС, що в цілому теж сприяє позитивним зрушенням у перебігу постінфарктного періоду.

Отримані ефекти від лікування сприяли функціональному відновленню хворих, поступовому зростанню толерантності до фізичних навантажень. При цьому встановлена взаємозалежність між показниками добового моніторингу артеріального тиску, зокрема варіабельністю САТ, ЧСС, характеристиками толерантності до фізичних навантажень. Найбільш значимий приріст об'єму адекватно виконаного навантаження (як за дами-ни сходячого тесту, так і за результатами 6-ти хвилинного тесту ходьби) мав місце у хворих на ІМ без АГ, а серед застосованих технологій лікування - у пацієнтів, яким проводили терапію з комбінованим інгібуванням РААС.

У цілому, описані ефекти комбінованого інгібування РААС дали можливість забезпечити неускладнений перебіг постінфарктного періоду в 51% хворих на ІМ із супутньою ГХ і в 60% хворих без АГ.

Таким чином, застосування в постінфарктному періоді атенололу, еналаприлу, ірбесартану і спіронолактону забезпечує таке комбіноване інгібування РААС, яке в цілому призводить до оптимального відновлення хворих, що перенесли гострі коронарні синдроми, зокрема Q-, або QS-інфаркт міокарда. Клінічні, функціональні та біохімічні характеристики постінфарктного періоду обґрунтовують необхідність та можливість патогенетичного лікування хворих, що перенесли гострі коронарні синдроми шляхом одночасного медикаментозного впливу на різні рівні функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Висновки

1. Застосування атенололу, еналаприлу, ірбесартану і спіронолактону й особливо їх одночасного поєднання, забезпечує гемодинамічне розвантаження серця, зменшує прояви систолічної та діастолічної дисфункції міокарда, стримує проце-

си гіпертрофії лівого шлуночка. Вираженість ефектів залежить як від супутньої гіпертонічної хвороби, так і від поєднання вказаних медикаментозних засобів.

2. Медикаментозна корекція функціонування різних ланок ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих, що перенесли інфаркт міокарда, володіє корегуючим впливом на стан пероксидації ліпідів, згортальної системи крові, ліпідного та електролітного обміну особливо за умови комбінованого інгібування ангіотензинперетворювального ферменту, альдостерону, блокади бета-адренорецепторів та рецепторів ангіотензину II.

3. Комбіноване медикаментозне інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, шляхом гемодинамічних та метаболічних ефектів, забезпечує оптимальне ремоделювання лівого шлуночка, що сприяє якісному функціональному відновленню хворих та зменшує ризик виникнення ускладнень у пізньому постінфарктному періоді.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих що перенесли інфаркт міокарда дозволить розробити диференційовані підходи до комбінованої медикаментозної терапії таких хворих, яка сприятиме зменшенню кількості ускладнень.

Література. 1. Амосова Е.Н. Современные методы лечения больных, перенесших инфаркт миокарда, и вторичная профилактика обострения ишемической болезни сердца / Е.Н. Амосова // Укр. кардіол. журн. - 2001. - №4. - С. 97-104. 2. Бабак О.Я. Гемодинамические и гуморальные эффекты спиронолактона у больных с острым инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью / О.Я.Бабак, И.И.Князькова // Укр. кардіол. журн. - 2004. - №4. - С. 23 - 28. 3. Волненко Н.Б. Состояние гуморальной регуляции при остром инфаркте миокарда / Н.Б. Волненко // Укр. терап. ж. - 2004. - №2. - С. 65 - 68. 4. Лутай М.И. Ангиопротекторное, противоатеросклеротическое действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / М.И.Лутай // Укр. кард. журнал. - 2002. - №6 (додаток). - С. 4 - 12. 5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. - К., 2008. - 83 с. 6. Середюк Н.М. Постінфарктне серце: особливості лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту / Н.М.Середюк, І.П.Вакалюк //Журнал

АМНУ.-1996.-Т.2,№1.-С. 7. *Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure* / [A.Abbate, G.G.L.Biondi-Zoccai, R. Bussani et al.]// J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 41. - P. 753 - 760. 8. *Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease* / [C.S.Barr, C.C.Lang, J.Hanson et al.] // Am. J. Cardiol. - 2005. - Vol. 76. - P. 1259 - 65.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТИНФАРКТНОГО СЕРДЦА В ПРИСУТСТВИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН- АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

И. П. Вакалюк, О. В. Стасюк

Резюме. Изучена динамика клинко-патогенетических характеристик в течение трех месяцев после перенесенного инфаркта миокарда в условиях комбинированной блокады ренин-ангиотензин-альдостеронової системи. Установлено благоприятную динамику толерантности к физическим нагрузкам, процессов постинфарктного ремоделирования, сократительной способности левого желудочка, положительный клинический эффект.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, лечение, ирбесартан, эналаприл, метопролол, спиронолактон.

CLINICO-PATHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE FORMATION OF POSTINFARCTION HEART IN THE PRESENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CORRECTION OF THE STATE OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM

I. P. Vakaliuk, O. V. Stasiuk

Abstract. Dynamics of clinico-pathogenetic characteristics has been studied during three months after myocardial infarction under conditions of using a combined blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system. Favourable tolerance dynamics to physical exertion, processes of postinfarction remodelling, contractive ability of the left ventricle and positive clinical effect have been shown.

Key words: myocardial infarction, arterial hypertension, treatment, irbesartan, enalapril, metoprolol, spiroolacton.

Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №4 (30).-P.11-14.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. О.І.Волошин

© І. П. Вакалюк, О. В. Стасюк, 2009

УДК 612.017.1+611.814.1]-616.055.1:578.264

О. В. ГанчеваЗапорожский государственный
медицинский университет**БИОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У ПОТОМКОВ САМОК КРЫС
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ
ГЕСТАЦИОННЫМ ДИАБЕТОМ**

Ключевые слова: лептин, инсулин, экспериментальный гестационный диабет, углеводный и жировой обмен, метаболизм, возрастной аспект, корреляционные связи

Резюме. Хроническая гипергликемия плода, вследствие формирования гестационного диабета, приводит к развитию метаболических нарушений у потомков. Более выраженные нарушения углеводного и жирового обмена наблюдаются у самцов в постпубертатном периоде. Метаболические нарушения у экспериментальных самок и самцов сопровождаются изменением степени и направленности корреляционных связей показателей жирового и углеводного обмена и уровня инсулина/лептина. Появление новой стойкой обратной корреляционной зависимости концентрации инсулина и лептина в крови у самцов в постпубертатном периоде свидетельствует об стойких нарушениях в углеводно-жировом обменах и формировании инсулинорезистентности.

Вступление

В результате ранее проведенных исследований состояния углеводного и жирового обменов у крыс линии Вистар в возрастном аспекте были выявлены устойчивые корреляционные связи отдельных биохимических показателей. В частности, установлена высокая обратная корреляционная зависимость уровня гликемии не только от концентрации инсулина, но и лептина в плазме, что подтверждает важную роль этого гормона в регуляции углеводного обмена. В то же время функциональная взаимосвязь между инсулином/лептином и показателями жирового обмена зависела от пола и возраста животного. Так у самок наблюдалась высокая позитивная корреляционная зависимость показателей жирового обмена с концентрацией лептина и негативная - с уровнем инсулина. Для неполовозрелых самцов (до 4-х месяцев) была характерна высокая корреляционная зависимость показателей жирового обмена с концентрацией лептина, но низкая корреляция с уровнем инсулина. При этом в постпубертатном периоде направленность корреляции с лептином сохранилась и при этом значительно повышалась обратная корреляционная связь с инсулином [1].

Выявленные особенности корреляционных связей метаболических показателей и концентрации регуляторных гормонов свидетельствуют о важной роли инсулина и лептина в координации метаболического гомеостаза, обеспечивающий адаптивный уровень функционирования органи-

зма в различные возрастные периоды при изменяющихся условиях среды.

При анализе вышеприведенных данных и данных литературы о возрастной и половой зависимости механизмов регуляции метаболизма [2, 3, 4] закономерно возникает вопрос, изменится ли направленность корреляционных взаимоотношений регуляторных гормонов (инсулина и лептина) и субстратов углеводного и жирового обменов у животных, потомков самок с экспериментальным диабетом, в динамике формирования метаболических нарушений.

Цель исследования

Изучить у крыс, потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом (ЭГД), особенности корреляционных связей метаболических показателей и уровня гормонов инсулина и лептина, с учетом пола и возраста животного.

Материал и методы

Исследование было проведено на 80 самках и самцах, потомках самок с ЭГД. Для моделирования ЭГД беременным самкам на 14-15 сутки беременности однократно внутривентриально (в/б) вводили стрептозотоцин в дозе 45 мг/кг веса, разведенного ex tempore в 1 мл 0,1М цитратного буфера pH 4,5. Через 2-3 суток, после введения стрептозотоцина, у всех самок глюкозооксидазным методом определяли уровень глюкозы венозной крови, концентрация которой находилась в

диапазоне 8,3-9,1 мМ/л [5]. Из потомства самок с ЭГД были сформированы 8 экспериментальных групп, по 10 животных в каждой, с учетом пола (самки/самцы) и возраста (2, 4, и 6 и 18 месяцев).

8 контрольных групп формировались по тем же критериям, от самок крыс, которым на 14-15-е сутки беременности в/б вводили 1 мл цитратного буфера. На 2-3 сутки после введения стрептозоцина уровень глюкозы у самок не превышал пороговых значений. Все группы животных находились на стандартном рационе при свободном доступе к воде и пище.

В экспериментальных и контрольных группах крыс учитывали вес, оценивали состояние углеводного (определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом, концентрацию инсулина - иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы DRG Instruments GmbH (Germany) и жирового обменов (определяли содержание липидов (ЛП), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), в плазме крови с помощью стандартных наборов). Иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы DRG Instruments GmbH (Germany) определяли концентрацию лептина.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали параметрической *t* статистикой Стьюдента, считая достоверными отличия в сравниваемых группах при $p_{st} < 0,05$. Для оценки статистической взаимосвязи изучаемых показателей использовали корреляционный анализ из программного пакета Excel (Microsoft Corp. США). При этом наличие зависимости между параметрами считали, если коэффициент корреляции был больше, чем 0,5. [6].

Обсуждение результатов исследования

У контрольных животных обоего пола, независимо от возраста [7], изученные показатели жирового и углеводного обменов находились в пределах референтных значений (табл. 1 и 2).

В экспериментальных группах самок и самцов до 6-ти месячного возраста концентрация глюкозы в крови находилась в эугликемическом диапазоне. С 6-ти месячного возраста у самцов, а у самок к 18-месяцам, формировалась стойкая гипергликемия (табл. 1 и 2). Концентрация инсулина в крови достоверно превышала показатели контроля в среднем в 2-3,5 раза, достигая максимальных значений с 4-го по 6-й месяц жизни животных. Наиболее выраженные нарушения углеводного обмена отмечались у самцов (табл. 2).

Содержание липидов, триглицеридов и холестерина в плазме крови экспериментальных животных превышало показатели контроля во всех сравниваемых группах и прогрессивно увеличива-

лось с возрастом. При этом более выраженные изменения наблюдались у самцов (табл. 1 и 2).

Концентрация лептина в периферической крови экспериментальных животных во всех возрастных группах превышала значения контроля. У самок превышение составило 55-80%, у самцов – 3-3,5 раза, по сравнению с контролем.

Выявленные в экспериментальных группах животных гиперлептинемия и гиперинсулинемия, которые формировались и прогрессировали с возрастом (начиная с 2-х месяцев), параллельно развитию метаболических нарушений, подтверждают наши предположения о роли эндокринных нарушений в гестационном периоде в формировании метаболических нарушений у потомков [8, 9]. Несмотря на то, что манифестация метаболических нарушений в экспериментальных группах приходится на период 6-18 месяцев, гормональные показатели свидетельствуют о врожденном характере нарушения метаболизма.

Проведенный корреляционный анализ возрастной динамики биохимических маркеров и концентрации гормонов инсулина/лептина у экспериментальных самок, по сравнению с контрольными животными, показал инверсию отдельных зависимостей, в частности по углеводному обмену (табл. 3). Общая направленность корреляционных связей инсулина/лептина и показателей жирового обмена не изменилась, по сравнению с контролем, но при этом установление тесной корреляционной связи инсулина и показателей жирового обмена наблюдалось с периода полового созревания. Вероятно, такая зависимость может быть обусловлено модулирующим влиянием эстрогенов на чувствительность рецепторов жировой ткани к гормональным стимулам/регуляторам, или их количеством [10, 11, 12] (см. табл. 3 и 4).

По данным корреляционного анализа у экспериментальных самцов в допубертатный период отсутствовала корреляционная связь концентрации инсулина и уровня гликемии, тогда как у контрольных животных прослеживалась четкая обратная зависимость этих двух показателей ($r = -0,69$). После периода полового созревания в экспериментальных группах наблюдалось установление корреляционной связи инсулин-гликемия ($r = -0,99$).

В ходе анализа корреляционных связей гликемии и лептина у экспериментальных животных обращает на себя внимание изменение ее направленности с обратной на прямую. Необходимо также отметить появление новой устойчивой обратной зависимости концентрации инсулина и лептина в постпубертатном периоде у экспериментальных животных ($r = -0,69$), которая отсутствовала в контрольных группах. Вероятно, формиро-

Таблица 1

Концентрация лептина и показатели углеводного и жирового обменов у самок ($M \pm m$)

Эксп. группы, возраст	Конц. глюкозы мМ/л	Конц. инсулина мкЕД/мл	Конц. лептина, нг/мл	Конц. триглицеридов мМ/л	Конц. общ. липидов, г/л	Конц. общ. холестерина, мМ/л
Контроль, 2 мес.	4,5±0,1	1,3±0,1	6,7±0,3	1,1±0,2	3,9±0,4	4,5±0,2
Эксп. жив., 2 мес	4,6±0,2	2,3±0,1*	10,5±0,4*	1,8±0,3	5,4±0,8	6,9±0,5*
Контроль, 4 мес	3,9±0,2	1,5±0,2	9,5±0,3	1,1±0,1	3,2±0,2	4,9±0,1
Эксп. жив., 4 мес	4,9±0,1*	5,4±0,4*	12,3±0,5*	2,1±0,1*	6,2±0,7*	7,1±0,1*
Контроль, 6 мес	4,6±0,1	1,4±0,1	7,6±0,2	0,9±0,2	3,9±0,5	3,5±0,1
Эксп. жив., 6 мес	4,8±0,1	4,9±0,3*	9,8±0,7*	1,6±0,2*	5,1±0,2*	5,6±0,2*
Контроль, 18 мес	4,6±0,1	1,1±0,1	8,8±0,5	1,7±0,04	4,6±0,1	6,25±0,24
Эксп. жив., 18 мес	6,2±0,1*	2,3±0,1*	10,6±0,7*	2,4±0,05*	6,6±0,2*	6,7±0,2

Примечание. * - достоверные ($p_{st} < 0,05$) отличия по отношению к контрольными самками соответствующего возраста

Таблица 2

Концентрация лептина и показатели углеводного и жирового обменов у самцов ($M \pm m$)

Эксп. группы, возраст	Конц. глюкозы мМ/л	Конц. инсулина мкЕД/мл	Конц. лептина, нг/мл	Конц. триглицеридов мМ/л	Конц. общ. липидов, г/л	Конц. общ. холестерина, мМ/л
Контроль, 2 мес.	4,5±0,1	1,5±0,1	3,3±0,15	1,1±0,2	3,5±0,4	4,7±0,1
Эксп. жив., 2 мес	4,1±0,2	2,2±0,1*	9,8±0,2*	2,1±0,4*	6,1±1,3*	7,6±0,4*
Контроль, 4 мес	4,1±0,1	2,2±0,2	3,9±0,5	1,2±0,1	3,3±0,3	5,3±0,2
Эксп. жив., 4 мес	4,8±0,2*	7,9±0,3*	12,3±0,6*	2,5±0,2*	6,5±0,5*	8,1±0,4*
Контроль, 6 мес	4,7±0,1	1,4±0,2	3,5±0,1	1,3±0,1	3,4±0,4	4,9±0,2
Эксп. жив., 6 мес	6,1±0,1*	5,6±0,5*	10,8±0,7*	2,1±0,1*	6,6±0,5*	6,7±0,2*
Контроль, 18 мес	4,2±0,2	1,3±0,2	4,4±0,5	1,6±0,1	4,1±0,2	5,6±0,2
Эксп. жив., 18 мес	8,2±0,1*	2,4±0,1*	15,2±1,2*	3,1±0,2*	7,6±0,3*	9,8±0,5*

Примечание. * - достоверные ($p_{st} < 0,05$) отличия по отношению к контрольными самцам соответствующего возраста

вание отрицательной корреляционной зависимости концентрации лептина и инсулина в крови экспериментальных самцов связано, во-первых, с переполнением субстратами адипоцитов (гипергликемией, гипертриглицеридемией), во-вторых, гиперинсулинемией и, как следствие этого, нарушением формирования жировой ткани ответного тормозящего лептинового сигнала в гипоталамические центры.

Общая направленность и степень выраженности корреляционных связей показателей жирового обмена и уровня инсулина/лептина у самцов экспериментальных и контрольных групп совпала (табл. 3 и 4).

Таким образом, в ходе проведенного исследования нами установлено, что пренатальное воздействие хронической гипергликемии на плод, вследствие формирования гестационного диабе-

Таблица 3

Возрастная корреляционная зависимость показателей углеводного/жирового обмена и концентрации инсулина/лептина у контрольных и экспериментальных животных

Пол, возраст	Контрольные самки 2-18 мес.		Эксперимент. самки 2-18 мес.		Контрольные самцы 2-18 мес.		Эксперимент. самцы 2-18 мес.	
	лептин	инсулин	лептин	инсулин	лептин	инсулин	лептин	инсулин
Лептин	-	+0,18	-	+0,36	-	+0,24	-	-0,09
Глюкоза	-0,58	-0,7	+0,94	+0,65	-0,63	-0,69	+0,84	-0,3
Вес	+0,56	-0,5	+0,18	+0,76	+0,77	-0,16	+0,3	+0,54
Триглицериды	+0,3	-0,89	+0,47	-0,37	+0,87	-0,15	+0,97	-0,2
Холестерин	+0,54	-0,67	+0,59	-0,28	+0,78	-0,4	+0,89	-0,36
Общие липиды	-0,9	-0,5	+0,98	-0,18	+0,68	-0,5	+0,94	-0,25

Таблица 4

Корреляционная зависимость показателей углеводного/жирового обмена и концентрации инсулина/лептина у контрольных и экспериментальных животных в постпубертатном периоде

Пол, возраст	Самки 4-18 мес. (контроль)		Самки 4-18 мес., потомки самок с ЭГД		Самцы 4-18 мес. (контроль)		Самцы 4-18 мес., потомки самок с ЭГД	
	лептин	инсулин	лептин	инсулин	лептин	инсулин	лептин	инсулин
Лептин	-	+0,06	-	+0,3	-	-0,11	-	-0,71
Глюкоза	-0,76	-0,7	+0,96	+0,55	-0,65	-0,67	+0,74	-0,99
Вес	-0,03	-0,99	-0,04	+0,94	+0,53	-0,9	-0,75	+0,09
Триглицериды	+0,2	-0,96	+0,44	-0,72	+0,75	-0,74	+0,99	-0,63
Холестерин	+0,64	-0,72	+0,9	-0,1	+0,74	-0,75	-0,83	-0,61
Общие липиды	-0,89	-0,5	+0,57	-0,6	+0,84	-0,64	+0,91	-0,93

та у материнского организма, приводит к развитию метаболических нарушений у потомства. Следствием внутриутробной гипергликемии является гиперинсулинемия плода, которая, по мнению целого ряда авторов, изменяет генетический импринтинг нейроэндокринной системы. Это, в свою очередь, влияет на дифференциацию клеток и порог их чувствительности к физиологическим раздражителям, т.е. в значительной мере определяет их будущий функциональный фенотип. Импринтинговые свойства инсулина проявляются в отношении его клеток-мишеней, через программирование экспрессии собственных рецепторов, ферментов, фосфорилирования белков, изменения синтеза и метаболизма нейротрансмиттеров. Описанные изменения импринтинга нейроэндокринной системы приводят к резистентности нейронов гипоталамуса к регулирующим стимулам, длительной модификации углеводного и жирового обмена, нарушению пищевого и полового поведения, ожирению, метаболическому синдрому.

Выводы

1. Хроническая гипергликемия плода, вследствие формирования гестационного диабета, приводит к развитию метаболических нарушений у потомства. Более выраженные нарушения углеводного и жирового обмена наблюдаются у самцов в постпубертатном периоде.

2. Формирующиеся метаболические нарушения у экспериментальных самок и самцов сопровождаются изменением степени выраженности и направленности корреляционных связей показателей жирового и углеводного обмена и уровня инсулина и лептина.

3. Появление новой устойчивой обратной корреляционной зависимости концентрации инсулина и лептина в крови у самцов в постпубертатном периоде свидетельствует о стойких нарушениях в углеводном/жировом обменах и формировании инсулинорезистентности.

Перспективы дальнейших исследований

Будут изучены изменения белкового обмена у потомков крыс с экспериментальным гестационным диабетом.

Литература. 1. Колесник Ю.М. Гендерные особенности регуляции метаболизма у крыс линии Вистар в возрастном аспекте / Ю.М.Колесник, О.В.Ганчева, А.В.Абрамов // Патология. - 2008. - Т.5, №4. - С.50-52. 2. Estrogens and growth / [P.J.Simm, A.Bajpai, V.C.Russo, G.A.Werther] // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* - 2008. - Vol. 6, № 1. - P. 32-41. 3. *Barb C.R.* Energy metabolism and leptin: effects on neuroendocrine regulation of reproduction in the gilt and sow / C.R.Barb, G.J.Hausman, C.A.Lents // *Reprod. Domest. Anim.* - 2008. - Vol. 43, № 2. - P. 324-330. 4. *Wells J.C.* Sexual dimorphism of body composition / J.C.Wells // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol. 21, №3. - P. 415-430. 5. Деклараци́йний патент України № 17281 «Спосіб моделювання гестаційного діабету у щурів лінії Вистар для вивчення його наслідків для нащадків»/[Ю.М.Колесник, А.В.Абрамов, І.Ф.Беленічев и др.] // Оpubл. 15.09.2006 в Бюл. №9. 6. *Закс Л.* Статистическое оценивание / Л.М.Закс - «Статистика»,

1976. -598с. 7. Колесник Ю.М. Метаболические нарушения у потомков самок-крыс линии Вистар с экспериментальным гестационным диабетом / [Ю.М.Колесник, О.В.Ганчева, А.В.Абрамов, И.Ф.Беленичев] // Материали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 9-10 лютого 2006р. - Харків - 2006– С.51-53. 8. Трусова Н.В. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, показатели гормонального баланса и липидного обмена / [Н.В.Трусова, А.С.Аметов, Л.Е.Мурашко, Н.С.Казей] // Русский медицинский журнал. – 1998. — №12 – С.764 – 70. 9. Кобозева Н.В. Перинатальная эндокринология / Н.В.Кобозева, Ю.А.Гуркин. - Л.: Медицина, 1986.- 312 с. 10. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга / А.Г.Резников – Киев: Наук.думка, 1982. –252 с. 11. Modulation of adipogenesis-related gene expression by estrogen-related receptor gamma during adipocytic differentiation / [M.Kubo, N.Ijichi, K.Ikeda et al.] // Biochim Biophys Acta. – 2009.- Vol. 1789, № 2. – P. 71-77. 12. Role of estrogen receptor-alpha and -beta in regulating leptin expression in 3T3-L1 adipocytes / [Yi K. W., J.H. Shin, H.S. Seo et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2008. – Vol. 16, № 11. – P. 2393-2399.

БІОХІМІЧНІ КОРЕЛЯТИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У НАЩАДКІВ САМОК ЦУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГЕСТАЦІЙНИМ ДІАБЕТОМ

О. В. Ганчева

Резюме. Хронічна гіперглікемія плода, внаслідок формування гестаційного діабету, приводить до розвитку метаболічних порушень у нащадків. Більш виражені порушення вуглеводного і жирового обмінів спостерігаються в самців у постпубертатному періоді. Метаболічні порушення в експериментальних самок і самців супроводжуються зміною ступеня та спрямованості кореляційних зв'язків показників жирового та вуглеводного обмінів і рівня інсуліну/лептину.

Поява нової стійкої зворотної кореляційної залежності концентрації інсуліну і лептину в крові в самців у постпубертатному періоді свідчить про стійкі порушення у вуглеводно-жировому обміні і формуванні інсулінорезистентності.

Ключові слова: лептин, інсулін, експериментальний гестаційний діабет, вуглеводний і жировий обмін, метаболізм, вік тварин, кореляційні зв'язки.

BIOCHEMICAL CORRELATES OF METABOLIC DISTURBANCES IN OFFSPRINGS OF FEMALE RATS WITH EXPERIMENTAL GESTATIONAL DIABETES

O. V. Gancheva

Abstract. Chronic fetal hyperglycemia as a result of gestational diabetes development leads to metabolic disturbances in offspring. The disturbances of carbohydrate and lipid metabolism are more expressed in male rats of puberty age. The development of metabolic disturbances in experimental male and female rats is accompanied by changes of expression degree and direction of correlation between the carbohydrate and lipid metabolism indices and insulin and leptin levels. The occurrence of new stable inverse negative relationship of insulin and leptin blood concentration in male rats of puberty age indicates steady disturbances of carbohydrate and lipid metabolism and insulin resistance development.

Key words: leptin, insulin, experimental gestational diabetes, carbohydrate and lipid metabolism, age of rats, correlation, age aspect.

Zaporozhye State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2009.- Vol.8, №4 (30).-P.15-19.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© О. В. Ганчева, 2009

УДК 591.463+616.681/.686-001-018

О. Я. ГлоданПрикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
м. Івано-Франківськ**ВПЛИВ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ ТРИВАЛОЇ ФІКСАЦІЇ СІМ'ЯНОГО КАНАТИКА ПІД ЧАС ПЛАСТИКИ ПАХВИННОГО КАНАЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ****Ключові слова:** циркуляторна гіпоксія, сперматогенез.**Резюме.** Фіксація сім'яного канатика утримувачем упродовж 15-30 хв при моделюванні операції пластики пахвинного каналу на 7, 30 і 90 добу експерименту призвело до статистично достовірного зменшення у звивистих сім'яних трубочках кількості клітин сперматогенного епітелію, що є наслідком розладів гемомікроциркуляції в яєчку.**Вступ**

Через високу захворюваність та відносно просту техніку операція герніопластики стала однією з найбільш поширених [5]. При виконанні одного з етапів хірургічного лікування пахвинної грижі в чоловіків необхідне відтягування відділеного від грижового мішка сім'яного канатика в бік і фіксація його впродовж певного часу утримувачем, що може мати негативний вплив на гемоциркуляцію в яєчку. Разом із тим у літературі ми не знайшли даних про наслідки фіксації сім'яного канатика утримувачем на сперматогенез.

Мета дослідження

Вивчити структурно-функціональні зміни в яєчку після тривалої фіксації сім'яного канатика утримувачем в експерименті.

Матеріал і методи

Експерименти проведені на 45 білих лабораторних щурах масою 150-180 г під ефірним наркозом відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р.). Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (1985 р.). Моделювали герніотомію з фіксацією сім'яного канатика утримувачем 15 і 30 хв з наступним забором яєчка через 1, 7, 30 і 90 діб. Евтаназію тварин здійснювали передозуванням ефіру для наркозу. Тканини яєчка фіксували в розчині Буена. Зрізи з парафінових блоків фарбували гематоксином і еозином та реактивом Шифф-йодна кислота з дофарбуванням гематоксином Ерліха. У гістологічних мікропрепаратах визначали діаметр звивистих сім'яних трубочок, ступінь пошкодження сперматогенного епітелію, кількість клітин сперматогенного епітелію, об'єм ядер клітин

Лейдіга. Контролем у досліджах служило інтактне яєчко.

Статистична обробка морфометричних даних проведена з визначенням середнього показника (M), середньої квадратичної похибки (m), коефіцієнта варіації (Cv), критерію Стьюдента (t) та ступеня достовірності різниці порівнювальних величин (P).

Обговорення результатів дослідження

За нашими спостереженнями через одну добу після 15 хв фіксації сім'яного канатика утримувачем в інтерстиції яєчка виражений набряк і вакуолізація цитоплазми клітин Лейдіга. Уздовж кровоносних судин мають місце дрібновогнищеві крововиливи. Власна оболонка звивистих сім'яних трубочок поширована. У частині сім'яних трубочок виявляється редукція шарів клітин сперматогенного епітелію в просвіті яких наявний клітинний детрит. Цитоплазма підтримуючих клітин також вакуолізована, в сперматоцитах - каріорексис. Кількість останніх на стадії пахітени зменшена до 239 ± 5 , сперматид 7-го етапу розвитку – до 823 ± 15 ($P < 0,001$).

На 7-му добу після 15 хв фіксації сім'яного канатика утримувачем має місце зменшення діаметру звивистих сім'яних трубочок до 154 ± 4 мкм ($P < 0,001$). Об'єм ядер клітин Лейдіга становить 82 ± 3 мкм. У 15% випадку звивистих сім'яних трубочок спостерігається тяжкий ступінь пошкодження клітин сперматогенного епітелію. Значно зменшується кількість клітин сперматогенного епітелію (табл.), що виявляються на 7-ій стадії циклу їх розвитку. Особливо це стосується сперматоцитів на стадії пахітени 231 ± 4 та сперматид – 810 ± 11 ($P < 0,001$).

Структурні зміни в яєчку щурів через 30 діб після 15 хв фіксації сім'яного канатика утримувачем проявляються збільшенням сполучнотка-

Кількість клітин сперматогенного епітелію на VII стадії циклу їх розвитку в яєчку щурів через різний час після 15 хв фіксації сім'яного канатика утримувачем ($M \pm m$; $n=5$)

Вид клітин	Тривалість досліду			
	1 доба	7 діб	30 діб	90 діб
Сперматогонії типу А	9,51±1,35	8,44±0,61	8,76±0,73	8,94±0,53
Сперматоцити на стадії прелептотени	211,38±4,35 P<0,01	207,29±2,87 P<0,01	202,62±4,14 P<0,01	205,80±3,29 P<0,01
Сперматоцити на стадії пахітени	239,42±5,16 P<0,01	230,61±4,17 P<0,01	220,35±2,81 P<0,01	206,88±2,61 P<0,01
Сперматиди 7 етапу розвитку	823,39±14,73 P<0,001	810,26±11,05 P<0,001	736,51±7,89 P<0,001	749,98±6,70 P<0,001

нинних елементів за рахунок їх проліферації, особливо помітно збільшується кількість фібробластів. У клітинах Лейдіга спостерігається пікноз ядер. Діаметр звивистих сім'яних трубочок становить 152±4 мкм. Клітини сперматогенного епітелію заповнюють сім'яні трубочки нерівномірно, а в частині з них до власної оболонки звивистих сім'яних трубочок прилягають тільки підтримуючі клітини, сперматогонії та поодинокі сперматоцити. У сім'яних трубочках, що збереглися (49%) помітно зменшується загальна кількість клітин сперматогенного епітелію.

На 90 добу дослідів діаметр звивистих сім'яних трубочок становить в середньому 157±2 мкм, у 50% з них мають місце різні патологічні зміни із злуццям у просвіт значної кількості клітин сперматогенного епітелію. У міжканальцевій сполучній тканині стінка кровоносних судин потовщена, ядра клітин Лейдіга деформовані, їх об'єм зменшений до 77±3 мкм³.

Через одну добу після 30 хв фіксації сім'яного канатика утримувачем в яєчку виражений набряк строми, клітинна інфільтрація та периваскулярні крововиливи. Значно зростає (до 18%) кількість сім'яних трубочок з тяжким ступенем пошкодження сперматогенного епітелію та різко зменшується загальна кількість клітин з перетворенням їх у детрит.

Через 7 діб після 30 хв фіксації сім'яного канатика утримувачем в яєчку має місце розростання молоді сполучної тканини з лімфоїдно-гістіоцитарною інфільтрацією. Об'єм ядер клітин Лейдіга становить 79±2 мкм³, їх цитоплазма різко еозинофільна. Частина зменшених до 144±4 мкм у діаметрі звивистих сім'яних трубочок деформована, в 25% з них має місце важкий ступінь пошкодження сперматогенного епітелію або відсутність останнього взагалі. У решті звивистих сім'яних трубочок загальна кількість клітин сперматоцитів та сперматид значно зменшена.

Через 30 діб від початку дослідів прогресують атрофічні зміни в яєчку та збільшується кількість

сполучнотканинних елементів. Об'єм ядер клітин Лейдіга становить 76±2 мкм³, з вираженим пікнозом. Діаметр звивистих сім'яних трубочок зменшений, в середньому становить 110±4 мкм, їх власна оболонка потовщена. На зрізах переважають сім'яні трубочки з тяжким ступенем пошкодження клітин, або спустошені сім'яні трубочки. Загальна кількість клітин, що збереглися, різко зменшена.

На 90 добу досліду стінка звивистих сім'яних трубочок потовщена за рахунок розростання в ній, як і в інтерстиції яєчка, сполучнотканинних елементів. Діаметр сім'яних трубочок зменшується, становить в середньому до 141±5 мкм. Майже в половині сім'яних трубочок до їх власної оболонки прилягають поодинокі клітини і трапляються гігантські багатоядерні сперматиди. У звивистих сім'яних трубочках загальна кількість сперматоцитів на стадії прелептотени зменшується до 142±9, сперматоцитів на стадії пахітени – до 120±11 і сперматид – до 344±35.

Статистичні дані свідчать про те, що кожен рік виконується значна кількість операцій на пахвинному каналі, переважна більшість яких припадає на чоловіків репродуктивного віку [3, 4]. При цьому основна увага надається надійності герніопластики з метою запобігання можливого рецидиву грижі, проте післяопераційні ускладнення, в тому числі розлади сперматогенезу, вивчені недостатньо [1, 2].

Отримані нами експериментальні дані щодо фіксації сім'яного канатика утримувачем свідчать про те, що ця маніпуляція тривалістю 15 хв призводить до розвитку часткової атрофії яєчка з тяжкими розладами сперматогенезу у 15% звивистих сім'яних трубочок із статистично достовірним зменшенням кількості в них клітин сперматогенного епітелію.

Фіксація сім'яного канатика утримувачем упродовж 30 хв, яка може мати місце під час операції хворих з хронічною, ускладненою пахвинною грижею, призводить до розвитку значних атрофічних змін в яєчку та розладів сперматогенезу.

незу із зниженням або втратою в перспективі запліднюючої здатності [6].

Висновки

1. Фіксація сім'яного канатика утримувачем упродовж 15 і 30 хв при моделюванні операції пластики пахвинного каналу викликає значні гістоструктурні зміни в яечку із статистично достовірним зменшенням кількості клітин сперматогенного епітелію та об'єму ядер клітин Лейдіга.

2. Структурні зміни в яечку при фіксації сім'яного канатика утримувачем є наслідком розладів гемомікроциркуляції в ньому, характер яких зумовлений тривалістю судинної травми.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки атравматичних способів оперативних втручань на сім'яному канатіку.

Література. 1. Горбатюк О.М. Клинико-экспериментальная оценка состояния травмированного яичка / О.М. Горбатюк, Л.О. Стеченко, Д.Л. Горбатюк // Украинский медицинский часопис. – 2000. – № 3. – С. 118-120. 2. Горпиченко І.І. Чоловічий фактор у безплідному шлюбі / І.І. Горпиченко // Сексологія і андрологія. – К., 1998. – С. 20-24. 3. Грицуляк Б.В. Травмоване яечко / Б.В. Грицуляк, В.Б. Грицуляк, І.Й. Івасюк. – Івано-Франківськ: Видавничо-дизайнерський відділ ЦІТ Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, 2006. – 118 с. 4. Грицуляк Б.В. Ультраструктура компонентів гематотестикулярного бар'єру в умовах пластики передньої стінки пахвинного каналу / Б.В. Грицуляк, В.Б. Грицуляк // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 2. – С. 27-29. 5. Сагачевич А.І. Диференціальна діагностика та лікування лівобічного варикоцеле / А.І. Сагачевич, П.С. Серняк // Львівський медичний часопис. – 2002. – Т.8, №4. – С. 6-12. 6. Топка Э.Г.

Морфофункциональные изменения семенников после нарушения их кровообращения на этапах перемещения / Э.Г. Топка // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, №3. – Ч.4. – С.153-156.

ВЛИЯНИЕ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ ДЛИТЕЛЬНОЙ ФИКСАЦИИ СЕМЕННОГО КАНАТИКА ДЕРЖАТЕЛЕМ ПРИ ПЛАСТИКЕ ПАХОВОГО КАНАЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

О. Я. Глодан

Резюме. Фиксация семенного канатика держателем в течение 15 и 30 мин при моделировании операции пластики пахового канала на 7, 30 и 90 суток эксперимента приводит к статистически достоверному уменьшению в извилистых семенных трубочках количества клеток сперматогенного эпителия, что является следствием расстройств гемомикроциркуляции в яичке.

Ключевые слова: циркуляторная гипоксия, сперматогенез.

INFLUENCE ON SPERMATOGENESIS OF THE PROTRACTED RETAINING OF SEMINAL CORD IN THE HOLDER DURING INGUINAL CANAL PLASTIC OPERATION IN AN EXPERIMENT

O. Ya. Glodan

Abstract. Retaining of seminal cord by the holder during 15-30 minutes while designing plastic operation of inguinal canal on 7, 30 and 90 days of experiment resulted in the statistically reliable diminishing of amount of cells in spermatogenic epithelium of the seminiferous tubules which is the cause of hemocirculation disorders in a testicle.

Key words: circulatory hypoxia, spermatogenesis.

V.Stefanyk Pre-Carpathian National University (Ivano-Frankivsk)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.20-22.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Т. В. Хмара

© О. Я. Глодан, 2009

УДК 616.248-053.2:616.233-002.2

Р. І. Гончарук
О. К. КолосковаБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ПЕРЕБІГ І ПРОГНОЗ ФЕБРИЛЬНИХ
ЕПІЗОДІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ
РАНЬОГО І ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ
З РІЗНОЮ ВИРАЗНІСТЮ ХРОНІЧНОГО
ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В БРОНХАХ****Ключові слова:** діти, бронхіальна
астма, фебрильний напад, імуноло-
гічні показники крові**Резюме.** За результатами комплексного обстеження 54 дітей
раннього і дошкільного віку, що виділяють пурулентне мокро-
тиння в період фебрильних нападів бронхіальної астми, встано-
влено, що різний ступінь виразності хронічного алергічного
запалення в дихальних шляхах асоціює з клінічно-імунологічними
відмінностями та різним прогнозом захворювання. Показано,
що співвідношення шансів (Odd's ratio) гірших результатів
комплексної дезобструктивної терапії асоціює зі зниженням
вмісту в сироватці крові Ig A менше 1,6 г/л (СШ=5,3) та Ig G
менше 6,5 г/л (СШ=3,8).**Вступ**

Бронхіальна астма – хронічне захворювання дихальних шляхів, що сьогодні становить значну проблему охорони здоров'я дітей і підлітків, оскільки є одним із найбільш поширених у дитячій популяції. Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать про те, що від 5 до 10% дітей страждають на цю патологію, і щороку цей показник стрімко зростає в усіх країнах світу.

Попри впровадження сучасних лікувальних протоколів, велика низка питань у діагностиці, лікуванні та профілактиці астми залишається невирішеною. Зокрема, це встановлення причин неефективності лікування у значної частки пацієнтів, відсутність чітких діагностичних та прогностичних критеріїв перебігу захворювання в ранньому віці, відсутність індивідуалізованого лікувального підходу з огляду на фенотипові особливості перебігу хвороби.

Наразі існує чітка думка про те, що бронхіальна астма розпочинається в дитинстві та триває в дорослому віці у 60–80% пацієнтів [1], а в її основі лежить хронічне алергічне запалення бронхів [2]. Про активність даного запального процесу може свідчити вміст у видихуваному повітрі монооксиду нітрогену [3], рівень якого асоціює з тяжкістю захворювання та періодами загострення патологічного процесу. Оксид азоту (монооксид нітрогену) є ліпофільною молекулою, вміст якої значно підвищується при запальному процесі [4–5].

Напади астми в дітей раннього і дошкільного віку повсякчас провокуються інфекційними збудниками [6], коли на фоні перебігу ГРЗ (вірусного та/або бактеріального генезу), що супроводжу-

ються підвищенням температури тіла у хворих, виникають явища бронхіальної обструкції. Лікування фебрильних епізодів бронхіальної обструкції складне завдання [7]. Фебрильні епізоди бронхообструктивного синдрому, особливо за наявності змін у лейкоцитарній формулі крові та пурулентного мокротиння, як правило, розцінюються як ознаки бактеріальної інфекції та лікуються із застосуванням антибактеріальних засобів. При цьому, поза увагою залишається те, що антибактеріальні засоби, особливо в дітей раннього віку, виступають чинниками ризику формування гіперреактивності бронхів [8], а напади астми провокуються переважно ГРЗ вірусної етіології [9]. Не вирішеним також залишається питання індивідуалізованого підходу до активності протизапальної терапії, що базується на результатах інфламометрії конденсату видихуваної рідини.

Мета дослідження

Вивчити клінічні-параклінічні особливості перебігу фебрильних нападів залежно від алергічного хронічного запального процесу в бронхах.

Матеріал і методи

Обстежено 54 дитини раннього та дошкільного віку, в яких напад бронхіальної астми супроводжувався підвищенням температури тіла та виділенням гнійного мокротиння. Середній вік пацієнтів становив $4,6 \pm 0,2$ років, 53% дітей проживали в сільській місцевості, а частка хлопчиків сягала 62,1%. Залежно від результатів вивчення вмісту в конденсаті видихуваного повітря (КВП) метаболітів оксиду азоту (NO), середній рівень

якого становив $44,6 \pm 4,7$ мкмоль/л, дітей розподіляли на 2 групи. У I групу увійшли 27 хворих, в яких вміст NO в КВП перевищував середній показник, а II групу порівняння сформували 27 пацієнтів із вмістом оксиду азоту, який не досягав показника $44,6$ мкмоль/л у КВП.

Робочою гіпотезою слугувала та, що в пацієнтів із різним вмістом у КВП метаболітів монооксиду нітрогену, як відображення виразності запальних змін у дихальних шляхах, виявлятимуться певні клінічно-параклінічні відмінності в перебігу фебрильних нападів астми, врахування яких дозволить оптимізувати лікувально-профілактичні заходи таким хворим.

За основними клінічними характеристиками групи порівняння суттєво не відрізнялися. Зокрема, хлопчиків у I групі було $55,6\%$, а у II групі – $70,4\%$, середній вік пацієнтів становив відповідно $4,4 \pm 0,3$ та $4,7 \pm 0,2$ роки, а тривалість хвороби сягала в обох групах в середньому $1,9$ років. Переважання у II групі частки хлопчиків над дівчатками ($P < 0,01$) співпало з даними літератури щодо переважання серед хворих на бронхіальну астму дітей молодшого віку хлопчиків [10].

Всім дітям проведено комплексне обстеження, яке включало загальноклінічне, рентгенологічне, імунологічне I–II рівнів дослідження, а отримані результати аналізувалися методами варіаційної статистики, клінічної епідеміології. Тяжкість бронхообструктивного синдрому (БОС) при надходженні хворих до стаціонару під час нападного періоду захворювання оцінювали за бальною системою [11].

Вивчення індукованого серійними інгаляціями гіпертонічного розчину NaCl мокротиння передбачало бактеріологічні засіви та вірусологічне дослідження, а в конденсаті видихуваного повітря визначення активності каталази.

Обговорення результатів дослідження

Проведений порівняльний аналіз анамнестичних особливостей дітей, які страждали на фебрильні напади бронхіальної астми та вирізнялися за вмістом у КВП продуктів оксиду азоту, дозволив встановити певні відмінності. Так, серед хворих із підвищеним вмістом продуктів оксиду азоту у КВП (I клінічна група) переважали жителі сільської місцевості ($70,4\%$ проти $33,3\%$ у II групі, $P < 0,05$), менша частка пацієнтів народжувалися від першої чи другої вагітності ($74,0\%$ проти $92,6\%$ відповідно, $P = 0,05$), та майже в кожного третього хворого дебют бронхіальної астми відбувався впродовж першого року життя ($18,5\%$ проти $7,4\%$, $P = 0,05$).

Обтяжений алергійними захворюваннями сімейний генеалогічний анамнез з однаковою час-

тотою ($37,1\%$) траплявся в обох клінічних групах, зокрема, за материнським родоводом у $18,5\%$ у I групі та у $22,2\%$ у II клінічній групі, за родоводом батька – у $11,1\%$ та $14,8\%$ випадків відповідно, за обома – лише в 1 хворого у I клінічній групі (в усіх випадках $P > 0,05$). Переважання вказівок на обтяженість сімейного алергологічного анамнезу за материнським родоводом порівняно із родоводом батька співпало з даними літератури, які свідчать про вищу значущість обтяженості алергійними захворюваннями по материнській лінії для формування бронхіальної астми в дітей [13].

З однаковою частотою в пацієнтів I та II клінічних груп траплялися гострі респіраторні захворювання, і в усіх дітей реєструвалося персистення бронхообструктивного синдрому, хоча організованих дітей серед представників II клінічної групи було дещо більше ($70,4$ проти $59,3\%$), що впливало, без сумніву, на кратність епізодів ГРЗ. Зокрема, більше 3-х епізодів бронхообструктивного синдрому на рік реєструвалося в переважній більшості хворих обох клінічних груп (по $96,3\%$ випадків). Проте, якщо дві третини дітей із невисоким вмістом у КВП продуктів обміну NO (II клінічна група) щорічно від 1 до 3-х разів отримували стаціонарне лікування з приводу загострення бронхіальної астми, то лише $29,6\%$ з них ($P < 0,01$) потрапляли до стаціонарних відділень частіше (більш 3-х разів на рік). Натомість, у I групі таких вірогідних відмінностей встановлено не було ($59,3\%$ проти $40,7\%$ відповідно), що свідчило про тяжчий перебіг нападів астми в представників даної клінічної групи. Це проявлялося тенденцією до більш частого використання в комплексі терапії бронходилататорів ($40,7\%$ у I групі проти $28,9\%$ у II групі, $P > 0,05$), дещо частішої антибактеріальної терапії ($18,5\%$ проти $11,1\%$ відповідно, $P > 0,05$). Разом із тим, в анамнезі кожного четвертого хворого II клінічної групи траплялися вказівки на застосування в комплексній терапії інгаляційних кортикостероїдних засобів ($25,9\%$ проти $18,5\%$ у I клінічній групі, $P > 0,05$).

На рис. 1 наведений порівняльний аналіз результатів клінічної оцінки тяжкості бронхообструктивного синдрому в дітей із фебрильними епізодами бронхіальної астми та різним вмістом метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря.

Оцінка динаміки дезобструкції в клінічних групах дозволила дійти висновку, що комплексна терапія виявилася менш ефективною у дітей із нижчими показниками вмісту метаболітів оксиду азоту в КВП, тобто з менш вираженим алергійним запальним процесом у бронхах. Так, якщо в перший день госпіталізації тяжкість бронхообструктивного синдрому виявилася однаковою, то вже

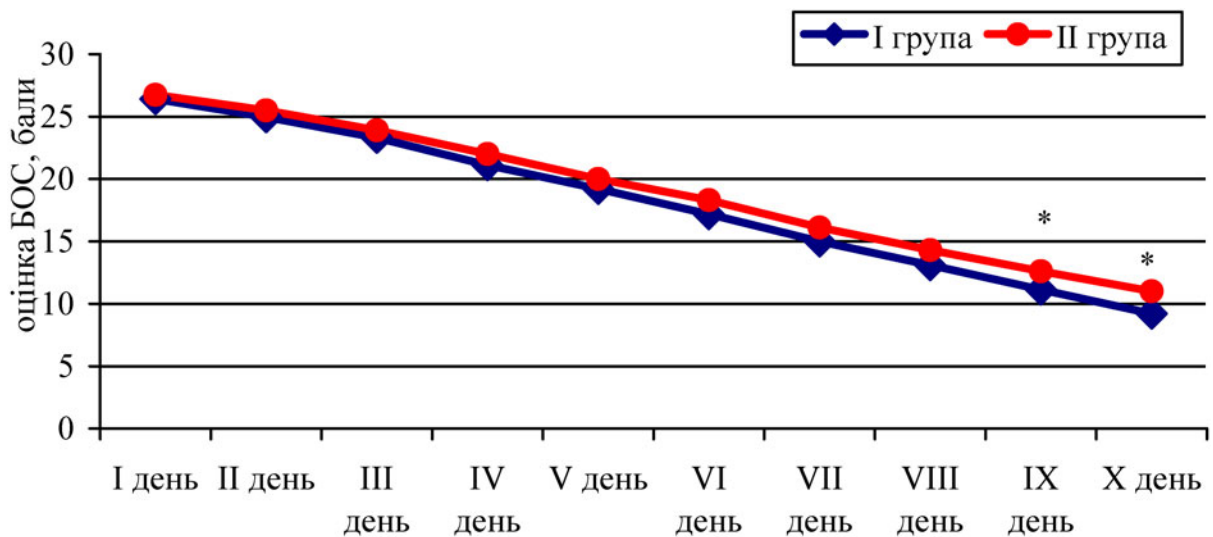


Рис. 1. Клінічна оцінка тяжкості бронхообструктивного синдрому в дітей груп порівняння.

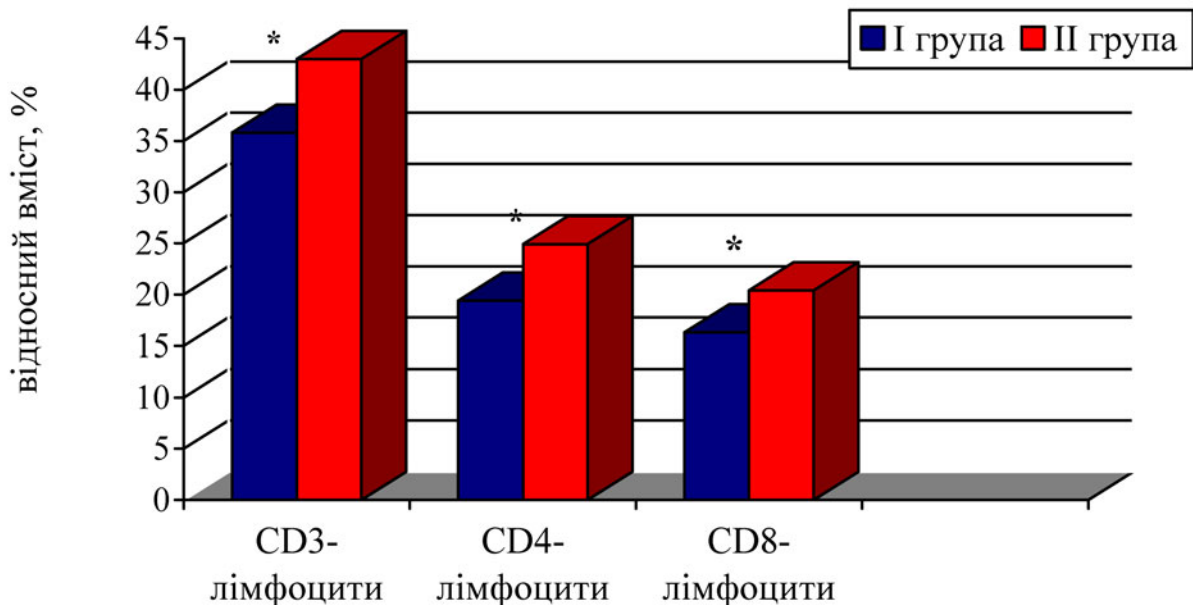


Рис. 2. Відносний вміст імункомпетентних лімфоцитів та їх субпопуляцій (у %), визначених методом моноклональних антитіл.

з II-ої доби поступово почала переважати вираженість обструкції бронхів у представників II клінічної групи, і вже на 9 і 10 доби госпіталізації ця відмінність набула статистичної вірогідності.

Напевне, виявлені особливості в перебігу нападу бронхіальної астми у вигляді темпів досягнення дезобструкції вплинули на більшу тривалість стаціонарного лікування представників II клінічної групи: $13,4 \pm 0,7$ проти $11,7 \pm 0,6$ ліжко-днів ($P < 0,05$).

Нами не встановлено вірогідних відмінностей за результатами загально клінічних обстежень в групах порівняння. Проте, виявлені зміни у вмісті імункомпетентних клітин, ідентифікованих за наявністю на їх мембрані рецепторів до CD_{3^+} , CD_{4^+} , CD_{8^+} (рис. 2).

На нашу думку, виявлені зміни відображували вірогідно меншу залученість механізмів клітинно-

го імунітету до реалізації хронічного алергічного запалення в бронхах у дітей раннього і дошкільного віку з фебрильними нападами бронхіальної астми і високим вмістом у КВП продуктів метаболізму монооксиду нітрогену.

У представників I клінічної групи вірогідно пригніченими виявилися процеси киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові (за даними спонтанного тесту з нітросинім тетразолієм – НСТ-тесту), а також здатність цих клітин до реалізації респіраторного вибуху у відповідь на антигенне подразнення (за даними стимульованого пірогеналом НСТ-тесту). Так, середній інтегральний цитохімічний показник (ЦХК) спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів крові у I групі становив $0,2 \pm 0,02$, а в II групі – $0,3 \pm 0,03$ ум.од ($P < 0,05$), а середні ре-

Показники ризику несприятливого прогнозу перебігу нападів астми
(за оцінкою БОС на 10-у добу в 10 і більше балів)

Показники	Співвідношення шансів (95% довірчий інтервал)	Абсолютний ризик, %	Відносний ризик (95% довірчий інтервал)
Метаболіти NO в КВП < 30 мкмоль/л	1,3 (0,4-4,6)	7,0	1,2 (0,6-2,4)
Активність каталази КВП < 0,8 мкмоль/хв × мг білка	1,4 (0,4-4,6)	8,0	1,2 (0,7-2,0)
Ig A сироватки < 1,6 г/л	5,3 (0,4-75,8)	37,0	1,9 (0,3-12,1)
Ig G сироватки < 6,5 г/л	3,8 (0,3-51,4)	31,0	1,7 (0,2-12,3)
CD ₃ периферичної крові > 43,0%	1,4 (0,3-6,5)	9,0	1,2 (0,4-3,4)
CD ₄ периферичної крові > 24,9%	1,2 (0,3-5,3)	3,0	1,1 (0,4-3,3)
CD ₈ периферичної крові > 20,4%	1,2 (0,3-5,2)	4,0	1,1 (0,4-2,9)
ЦХК нейтрофілів крові спонтанний > 0,3 ум.од.	1,0 (0,3-2,8)	2,0	1,0(0,5-1,9)
ЦХК нейтрофілів крові стимульований > 0,5 ум.од.	1,3 (0,4-4,0)	7,0	1,2 (0,6-2,3)

зультати стимульованого НСТ-тесту становили відповідно 0,4±0,04 та 0,5±0,03 ум.од. (P<0,05).

Разом із тим, процеси фагоцитозу в даних хворих виявилися дещо виразнішими порівняно з показниками у II клінічній групі (показники фагоцитарної активності становили в середньому 82,3±0,7% проти 79,3±1,5%, P<0,05; середнє фагоцитарне число відповідно – 9,6 і 8,9 ум.од, P>0,05), що давало підстави вважати, що тривале антигенне подразнення ефекторних клітин, можливо, за участі бактеріальних збудників, призводило до виснаження здатності нейтрофільних гранулоцитів до «респіраторного вибуху».

Непрямим підтвердженням цьому могли служити виявлені відмінності в показниках гуморальної ланки імунного захисту в пацієнтів клінічних груп порівняння. Так, середній вміст у сироватці імуноглобулінів класу А в дітей I клінічної групи сягав 3,2±0,7 г/л, імуноглобулінів М – 0,9±0,5 г/л та імуноглобулінів класу G – 12,8±2,7 г/л. У пацієнтів II клінічної групи ці показники виявилися майже вдвічі нижчими і становили відповідно 1,6±0,5, 0,5±0,3 та 6,5±2,3 г/л (в усіх випадках P<0,05).

Висловлене припущення також частково підтверджувалося і підвищеною активністю каталази у КВП в дітей із високим вмістом продуктів метаболізму NO в КВП на фоні фебрильних нападів астми (71,5±9,1 проти 40,8±7,1 мкмоль/хв × мг білка, P<0,05), що співпало з даними літератури про зростання вмісту пероксиду водню в конденсаті видихуваного повітря при патологічних процесах у дихальних шляхах та ролі каталази по знешкодженню пероксиду водню в клітинах [14].

Можливо, певним поясненням виявлених відмінностей можуть виступати результати бактеріологічного та вірусологічного дослідження пурулентного мокротиння в обстежених дітей. Так, у I клінічній групі вірогідно переважало виділення

Candida albicans (33,3% проти 7,4% у II групі, P<0,05) та позитивних тестів на RS-віруси у II групі порівняння (18,5% проти 3,7%, P<0,05). За частотою позитивних результатів засівів мокротиння на стрептококи, стафілококи, ентерококи та мікст-флору вірогідних відмінностей у групах порівняння не встановлено.

Слід зазначити, що тяжчий клінічний перебіг бронхіальної обструкції в пацієнтів II клінічної групи вимагав вірогідно частішого застосування антибіотиків, муколітиків та еуфіліну. За частотою застосування β₂-агоністів та симптоматичної терапії розбіжностей не встановлено.

Серед антибактеріальних засобів, які призначалися в клінічних групах, переважали цефалоспорины (48,2 та 51,8% випадків, P>0,05), макроліди (25,9 та 37,0% спостережень, P>0,05) та захищені амінопеніциліни (11,1 та 33,3% спостережень, P<0,05). Протигрибкові препарати отримували 14,8% пацієнтів I групи та 11,1% хворих II групи порівняння (P>0,05). Термін призначення антибактеріальної терапії у групах порівняння суттєво не відрізнявся і становив у середньому 5,9 днів, як і середня тривалість інфузійної терапії - біля 3,7 днів.

Таким чином, для дітей раннього і дошкільного віку, що хворіють на бронхіальну астму, напади якої перебігають на тлі підвищеної температури тіла з виділенням пурулентного мокротиння, за умови зростання в них у видихуваному повітрі вмісту продуктів NO, характерними є більш ранній дебют БОС, більша кількість сибсів у сім'ї, частіше звертання за стаціонарною допомогою та використання бронхолітиків і антибактеріальних засобів, зростання показників фагоцитозу нейтрофілів периферичної крові, синтезу імуноглобулінів основних класів у сироватці крові і активності каталази у КВП, частіше виділення з мокротиння *Candida albicans* і кращі темпи дезобструкції під час стаціонарного лікування.

На підставі проведених досліджень нами визначені показники клінічно-епідеміологічного ризику гіршого прогнозу фебрильних нападів астми в дітей, що проявлявся оцінкою БОС на 10-у добу стаціонарного лікування 10 балів та більше (табл.).

Отримані результати свідчили про те, що за умови зниженого вмісту імуноглобулінів класів А та G спостерігається значно вищий ризик гіршої ефективності комплексної дезобструктивної терапії у дітей із фебрильними нападами БОС та виділенням пурулентного мокротиння.

Висновки

1. Виразніший ступінь хронічного алергічного запалення в дихальних шляхах у дітей раннього та дошкільного віку, що страждають на фебрильні напади бронхіальної астми з виділенням гнійного мокротиння, асоціює з більш раннім дебютом захворювання, більшою кількістю хворих, частішим зверненням за стаціонарною допомогою та використанням бронхолітиків і антибактеріальних засобів, а також вірогідно кращими темпами дезобструкції з 9-ої доби стаціонарного лікування.

2. Особливостями результатів параклінічного обстеження дітей із виразним місцевим алергічним запаленням є зростання показників фагоцитозу нейтрофілів периферичної крові, синтезу імуноглобулінів основних класів у сироватці крові і активності каталази у видихуваному повітрі. У третини цих хворих із мокротиння висівається *Candida albicans*.

3. За умови зниження вмісту в сироватці крові Ig A менше 1,6 г/л, ризик гіршого перебігу фебрильного нападу астми зростає у 5,3 рази, а за умови вмісту Ig G менше 6,5 г/л – у 3,8 рази.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження клінічно-параклінічних особливостей перебігу фебрильних епізодів бронхіальної астми в дітей, які виділяють негнійне (серозне) мокротиння.

Література. 1. *Борукаева И.Х.* Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подростков // И.Х. Борукаева // Педиатрия. - 2007. - Т.86. - №4. - С.29-35. 2. *Глобальная стратегия* лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.) пер. с англ. Под ред. акад. А.Г. Чучалина / М.: Атмосфера, 2007. - 103 с. 3. *Цыленкова С.Э.* Содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения (под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева). - Вып.5. - Москва, 2005. - С.157-158. 4. *Ratnawati R.* Exhaled nitric oxide in the paediatrics asthma / R. Ratnawati, P. S. Thomas // Chronic respiratory disease. - 2005. - Vol. 2. - P. 163-174. 5. *ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005* // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2005. - Vol. 171. - P. 912-930. 6. *McIntosh K.* The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children / K. McIntosh, EF. Ellis, LS Hoffman [et al.] / J. Pediatr. - 1973. -

Vol.82. - P. 578-584. 7. *Лапшин В. Ф.* Критерии и сложности диагностики бронхиальной астмы у детей / В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманец // Мед. газета «Здоров'я України». - 2007. - № 5 (1). - С. 40-41. 8. *Does Antibiotic Exposure During Infancy Lead to Development of Asthma? - A Systematic Review and Metaanalysis/ Fawziyah M., L. Lynd, M. Coombes [et al.]* // CHEST. - March 2006. - vol. 129. - № 3. - P. 610-618. 9. *Berman SZ* Transtracheal aspiration studies in asthmatic patients in relapse with "infective" asthma and in subjects without respiratory disease/ Berman SZ, Mathison DA, Stevenson DD [et al.] / J. Allergy Clin. Immunol. - 1995. - Vol. 56. - P. 206-210. 10. *Sex Differences in Factors Associated with Childhood- and Adolescent-Onset Wheeze/ Piush J. Mandhane, Justina M. Greene, Jan O. Cowan [et al.]* / American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2005. - Vol 172. - P. 45-54. 11. *Безруков Л.А.* Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных бронхообструктивным синдромом у детей раннего возраста / Л.А. Безруков, Ю.Н. Нечитайло, С.А. Черевко [и др.] // Под. ред. А.Ф. Мозолевого. - Черновцы, 1989. - С. 23. 12. *Магалая В. М.* Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії БДМА / В.М. Магалая, А. О. Міхеев, Ю. С. Роговий [та ін.]. - Чернівці : БДМА, 2001. - 42 с. 13. *Parental history and the risk for childhood asthma/ A.A. Litonjua, V.J. Carey, H.A. Burge [et al.]* / Am.J. Respir. Crit. Care Med. - Vol. 158. - N 1. - 1998. - P. 176-181. 14. *Левіцький А. П.* Спектрофотометричний аналіз флавоноїдів цитрусових / А. П. Левіцький, О. А. Макаренко, І. І. Крисюн // Медична хімія. - 2009. - Т. 11, № 1. - С. 116-120.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ФЕБРИЛЬНЫХ ЭПИЗОДОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РАЗНОЙ ВЫРАЗИТЕЛЬНОСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В БРОНХАХ

Р. И. Гончарук, Е. К. Колоскова

Резюме. По результатам комплексного обследования 54 детей раннего и дошкольного возраста, которые выделяют пурулентную мокроту в период фебрильных приступов бронхиальной астмы, установили, что различная степень выразительности хронического аллергического воспаления в дыхательных путях ассоциирует с клинико-иммунологическими отличиями и разным прогнозом заболевания. Показано, что соотношение шансов (Odd's ratio) худших результатов комплексной дезобструктивной терапии ассоциирует со снижением содержания в сыворотке крови Ig A меньше 1,6 г/л (СШ=5,3) и Ig G меньше 6,5 г/л (СШ=3,8).

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, фебрильный приступ, иммунологические показатели крови.

COURSE AND PROGNOSIS OF FEBRILE EPISODES OF BRONCHIAL ASTHMA IN EARLY AND PRESCHOOL AGE CHILDREN WITH DIFFERENT ACTIVITY OF INFLAMMATORY PROCESS IN BRONCHI

R. I. Goncharuk, O. K. Koloskova

Abstract. Due to results of complex investigations of 54 early and preschool age children with purulent sputum during febrile attacks of bronchial asthma it has been stated that different degree of apparent chronic allergic airway inflammation is associated with clinic and immunologic distinctions and different diseases prognosis. It has been shown that associations of worse results of complex desobstructive therapy is associated with the decrease of level of IgA (1,6 g/l, OR=5,3) and IgG (6,5 g/l, OR=3,8) in blood.

Key words: children, bronchial asthma, febrile attack, immunological indices of blood.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, №4 (30). - P. 23-27.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Т. В. Сорокман

© Р. І. Гончарук, О. К. Колоскова, 2009

УДК 617.57/58-005.4-092.4:612.1:576.354

Д. Б. Домбровський
Є. Б. Медведський
М. Ф. Дрюк

Національний інститут хірургії та
трансплантології ім. О. О. Шалімова
АМН України, м. Київ

СТИМУЛЯЦІЯ ПРОЦЕСІВ АНГІОГЕНЕЗУ МУЛЬТИПОТЕНТНИМИ СТРОМАЛЬНИМИ КЛІТИНАМИ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ КІНЦІВКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Ключові слова: ішемія кінцівок,
реваскуляризація, жирова тканина.

Резюме. Проведені експериментальні дослідження на лабораторних тваринах з моделювання ішемії кінцівки. Застосовуючи методи гістологічних досліджень м'язової тканини та методи електронної мікроскопії ендотеліоцитів капілярів, доведено активацію процесів ангіогенезу в експерименті при застосуванні аутотрансплантації мультипотентних стромальних клітин жирової тканини при ішемії кінцівки.

Вступ

Кількість хронічних облітеруючих захворювань артерій кінцівок неухильно прогресує. Лікування такої патології є однією з найбільш складних проблем ангіології, особливо при ураженні артерій гомілки і стопи. За даними авторів 40% хворих, що страждають на захворювання судин, мають периферійну форму ураження магістральних артерій [1, 2].

Для поліпшення кровообігу активно розробляються методи стимуляції неоангіогенезу шляхом введення в організм ангіогенних чинників [3–5]: судинного ендотеліального фактора росту, фактора росту фібробластів, тромбоцитозалежного фактора росту, фактора росту гепатоцитів.

Іншим напрямком досліджень є використання клітинних технологій, стимуляції хемотаксису ангіогенних клітин у вогнищі ураження, або введення ззовні клітин, що стимулюють процеси ангіогенезу.

Із жирової тканини пацієнтів, отриманої при косметичній операції ліпосакції, отримана васкулярно-стромальна фракція і виділена популяція мультипотентних стромальних клітин [6, 7]. Обробка 300 мл ліпоаспірата дозволяє отримати $2-6 \times 10^8$ таких клітин [8] або, за даними інших авторів, 404 ± 206 тис. клітин на 1 мл аспірату.

Мета дослідження

Вивчити результати стимуляції процесів ангіогенезу мультипотентними стромальними клітинами жирової тканини за умов ішемії кінцівки в експерименті.

Матеріал і методи

Проведені експериментальні дослідження на 50 нелінійних білих щурах. Тварини поділені на

дві групи: I група – тварини, в яких змодельована ішемія кінцівки, II група – тварини, яким на фоні ішемії кінцівки вводилися васкулярно-стромальна фракція жирової тканини. Усі оперативні втручання на щурах проводилися під кетаміновим наркозом. Середня маса щурів складала $374,23 \pm 7,56$ г., вік $6 \pm 1,2$ місяці, що утримувались при кімнатній температурі, на звичайному лабораторному раціоні. Оперативні втручання проводилися на базі експериментального відділу Національного інституту хірургії та трансплантології АМН України. Моделювання ішемії тканини кінцівки у щура проводилося за методом Т.А.Князевої [9].

Для отримання стромально-васкулярної фракції збагаченої мультипотентними стромальними клітинами жирову тканину щура, яка отримана з передочеревенного жиру передньої черевної стінки. Після значного подрібнення жирову тканину обробляли колагеназою (фрагменти жирової тканини інкубували у 0,075% розчині колагенази тип I впродовж 30 хв). Потім отриману суміш розводили втричі фосфатним буфером Дульбеко і інтенсивно струшували впродовж 2–3 хв. Після центрифугування (10 хв. при 2500 об/хв) жирове кільце і супернатант видаляли, а осад, який містив мультипотентні клітини строми, судин, лейкоцити, еритроцити ресуспендували в фізіологічний розчин. Стромально-васкулярну фракцію жирової тканини вводили в ішемізовані кінцівки на 3 добу після моделювання ішемії підфасціалью тонкою смужкою на медіальній поверхні стегна. У всіх дослідних та контрольних груп тварин по закінченню терміну дослідження взята м'язова тканина медіальної та латеральної поверхонь стегна на боці проведення експериме-

нту на 3, 5, 7, 14, 21 та 25 доби після моделювання ішемії на кінцівці для гістологічного та електонномікроскопічного дослідження.

Обговорення результатів дослідження

При гістологічному дослідженні матеріалу I групи тварин зміни м'язових волокон і судин можна об'єднати в декілька підгруп: 1–3 доба ішемії; 7–15 доба і 20–25 доба за характером морфологічних змін структури тканин.

Слід зазначити, що на 1–3 добу перебігу експериментальної ішемії спостерігалися зміни у вигляді розладу кровообігу і реологічних властивостей крові в судинах, особливо венозних у всіх спостереженнях. На першу, частіше в другу і третю доби, у венозних судинах виражено вогнищеве повнокрів'я та стаз еритроцитів (рис. 1).

Разом з периваскулярним набряком, частина ендотеліальних клітин судин некротизована, злущена. Стінка судин нерівномірно інфільтрована макрофагами, лімфоцитами. Дистрофія і периваскулярний набряк м'язових волокон, носила вогнищевий, нерівномірний характер, зникала поперечна посмугованість. На 7-15 добу спостерігаються зростання деструктивних процесів у м'язових волокнах з наявністю вогнищ некрозу, ліпідної дистрофії, вакуолізації і набряку. У стінці судин спостерігалось зростання десквамації ендотеліальних клітин, їх некроз, облітерація судин. Траплялися вогнища крововиливів на тлі набряку міжм'язових ділянок, разволокнення і набряк стінки судин. В окремих спостереженнях (10 доба) виникали вогнища лімфо-макрофагальної гістіоцитарної реакції.

На 20-25 добу експериментальної ішемії розлади кровообігу спостерігали в судинному руслі зна-

чно менше повнокрів'я і стазу у більшості спостережень (рис. 2). Проте в багатьох спостереженнях траплялися вогнища фуксінофілії і периваскулярного склерозу (фіброзу). Слід зазначити, що до 20-25 доби, з'являлися фібропластичні зміни стінки судин, потовщення і фіброз стінки артеріол і периваскулярне збільшення сполучної тканини.

При проведенні ультраструктурних досліджень I групи тварин у цитоплазмі ендотеліоцитів капілярів м'язової тканини траплялися поодинокі вільні рибосоми, пластинчастий комплекс Гольджі у вигляді сплоснених цистерн і дрібних везикул, які часто розташовувалися компактно поблизу ядра. Навколяядерна зона містить різко просвітлений матрикс.

У деяких клітинах вільний край цитоплазми з незначною кількістю широких і коротких цитоплазматичних відростків, в яких відсутні мікропіноцитозні везикули. На люмінальній поверхні ендотеліоцитів з'являлися поодинокі ворсинки і брунькоподібні вирости, що збільшували робочу поверхню капілярів (рис. 3).

Ущільнені ділянки цитоплазми в межах однієї клітини чергувалися з ділянками низької щільності. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум майже у всіх клітинах слабо розвинений і розширений, його профілі заокруглені. Гранули глікогену не виявляли. Мітохондрії клітин зберігали нетипову структуру у вигляді дрібних, не чисельні крист з розширеними інтракристними проміжками.

Наслідком неконтрольованого підвищення проникності стінки судини є субендотеліальний набряк з відшаруванням ендотеліальних острівців, що збереглися, деструкцією фібрилярної структури аморфної речовини субендотеліальної зони, накопиченням великодисперсних білків

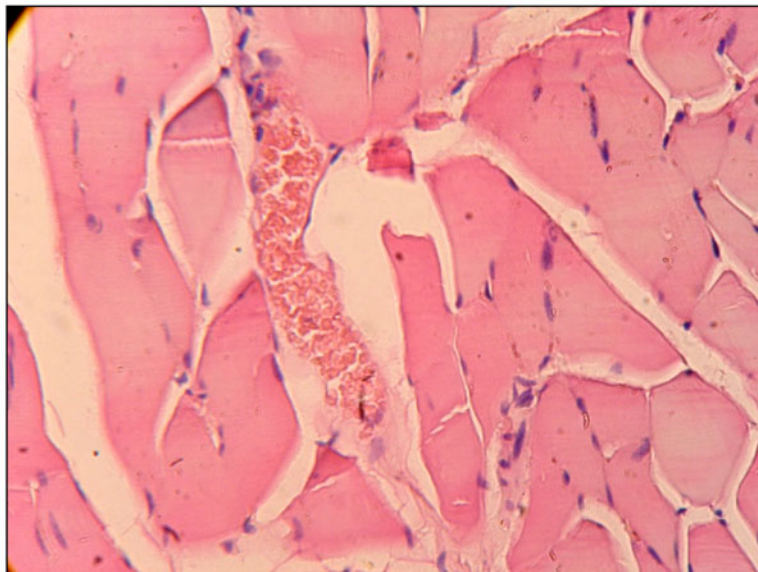


Рис. 1. Група I. Друга доба після ішемії. Вогнище повнокрів'я і стазу у венулі, периваскулярний набряк. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Об.10; Ок. 40.

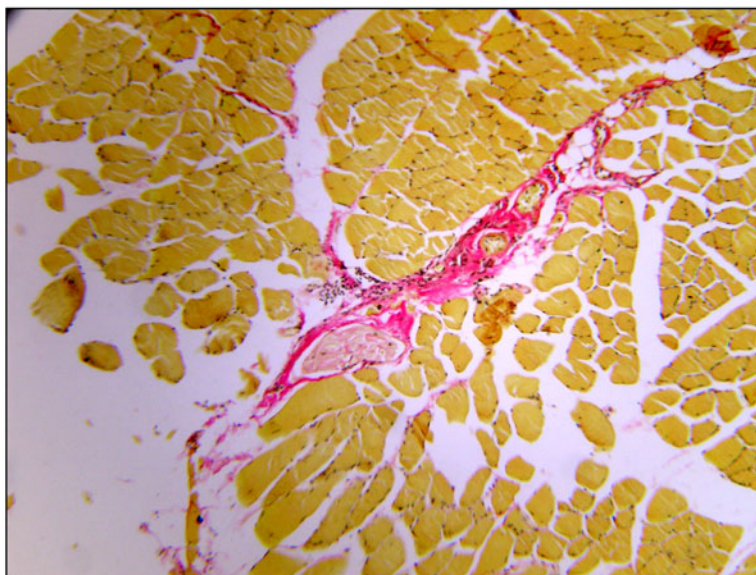


Рис. 2. Група I. Двадцять п'ять доба ішемії. Звичайна структура судин і міопласта з ділянками периваскулярного фіброзу. Забарвлення пікрофуксином за методом Ван-Гісона. Мікрофотографія. Об.10; Ок. 10.

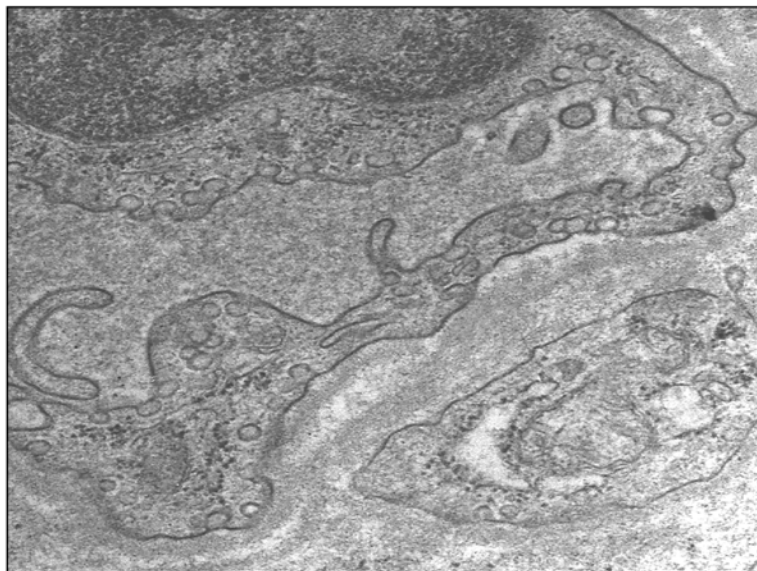


Рис. 3. Наявність на люмінальній поверхні ендотеліоцитів великих мікроворсинок і виступів. x 18000.

плазми і продуктів порушеного тканинного метаболізму.

Виявляли зміни мітохондріальної системи, а саме: дисконкомплексція і вирівнювання крист, дисоціація їх мембран. В інших клітинах, де спостерігалася гіперосмія, відбувалося порушення білкового обміну. У таких клітинах мітохондрії не піддавалися значним змінам. Неклітинний компонент базального шару стає чіткішим, особливо його фібрилярна частина.

Ультраструктурні зміни мали місце у всіх термінах спостереження I групи тварин з незначною тенденцією до зменшення проявів на 20-25 добу перебігу експерименту.

Гістологічно при дослідженні міосимпласту щурів II групи виявлені зміни, які, в основному, представлені розладом кровообігу і дистрофією з нерівномірним повнокрів'ям і стазами в судинах венозного типу. У всіх спостереженнях відмічені на 7 добу проведення експерименту зміни, що стосуються розладу кровообігу, які носили вогнищевий характер і перебігали на тлі дистрофії м'язових волокон, втрати поперечної посмугованості (рис. 4).

На 10-15 і 20-25 доби відбулися структурні зміни характерні для гіпоксії. Поступово зникали і, в більшості досліджень, вже не виявлялися. Паралельно, відмічені початкові прояви регенерації з проліферацією фіброblastів і вираженою

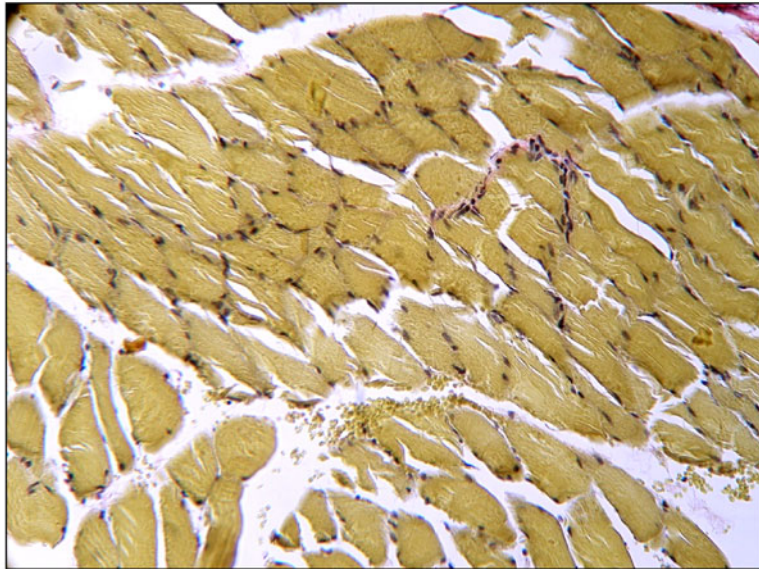


Рис. 4. Група II. Сьома доба. Вогнища макрофагальної і фібробластної проліферації в міопласті. Забарвлення пікрофуксином за методом Ван-Гізона. Мікрофотографія. Ок. 10; Об. 10.

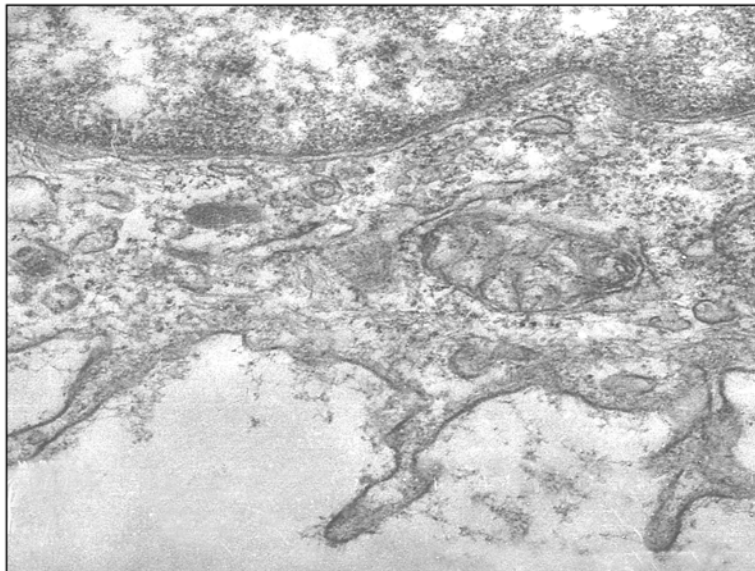


Рис. 5. Фрагмент ендотеліоцита з ознаками вираженої функціональної активності. x 28000.

макрофагальною реакцією в ендомізії і перимізії м'язової тканини.

При проведенні електронномікроскопічних досліджень на 3 добу після трансплантації стромальної фракції жирової тканини спостерігалось збільшення просвіту існуючих капілярів, поява клітинних тяжів, що складаються з ендотеліоцитів. Також мало місце появи великої кількості активно функціонуючих мезенхімальних клітин та ендотеліоцитів, про що свідчила наявність великої кількості виростів клітинної мембрани.

Про посилення білкового обміну в ендотеліоцитах свідчить розширений гранулярний ретикулум, гіперосмований матрикс мітохондрій та поява досить значної кількості полісом, окремих

везикулярних структур в цитоплазмі та великих мікроросинок (рис. 5).

Хроматин розташовується в центральних ділянках ядра відносно рівномірно, а по периферії - концентрується у вигляді суцільних електронно-щільних мас. Звертало на себе увагу звивини ядерної оболонки.

Новоутворені ендотеліоцитоподібні клітини мають великі ядра, чітко виражені структури матриксу цитоплазми, наявність вільних рибосом і поодиноких піноцитозних везикул. У цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігалися мітохондрії із звичайною щільністю матриксу; профілі зернистої ендоплазматичної мережі, мікротрубочки, множинні рибосоми і тельця Вейбеля – Палладе.

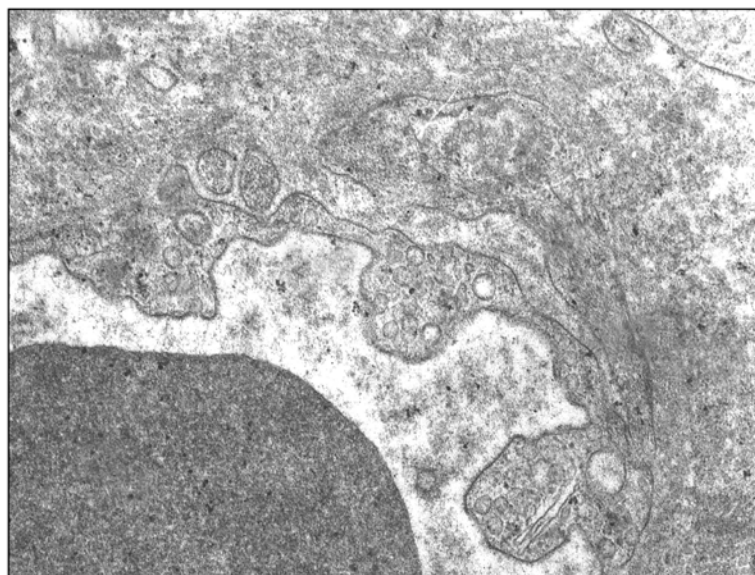


Рис. 6. Молодий капіляр, що містить високодиференційований ендотелій з наявністю функціонально активних ендотеліоцитів. x 20000.

На 22-25 добу спостереження новоутворені судини починають анастомозувати і утворюють судинну мережу за рахунок злиття капілярів, що ростуть. Бічні межі клітин звивисті і в розширених ділянках міжклітинного простору спостерігався електроннощільний матеріал. Тонка базальна мембрана переважно в найдрібніших капілярах характеризувалися шаруватістю. Зовнішня оболонка представлена адвентиціальними клітинами.

Молоді клітини характеризувалися помірною осміофілією, наявністю цитоплазматичних відростків, великих мітохондрій і вакуолярних структур. Ядро має електроннощільну нуклеоплазму, грубозернистий хроматин, зібраний в скупчення і розташований ексцентрично біля внутрішньої ядерної мембрани. Краї ядер нерівні, перинуклеарний простір місцями розширений. Ядра компактної або пухкої структури (рис. 6).

Ендоплазматичний ретикулум представлений короткими нечисленними трубочками. Пластинчастий комплекс має як дрібні везикули, так і розширені цистерни, розташовані в різних ділянках цитоплазми.

Висновки

1. В ендотелії капілярів ішемізованих м'язів спостерігаються деструктивні зміни, які характеризуються як порушення ультраструктури клітинних органел, так і повною руйнацією клітин і базальної мембрани. Процеси деструкції клітин і капілярів загалом продовжуються до 20 доби перебігу експерименту, після чого відмічається незначне фізіологічне відновлення структури капілярів, змінами в органах ендотеліоцитів і, лише на 25 добу спостерігаються перші прояви

регенераторних процесів, які поєднуються з розвитком фібродистрофічних змін тканини.

2. Трансплантація мультипотентних стромальних клітин жирової тканини на фоні ішемії м'язів на 3 добу спричиняє активні процеси компенсування ішемічного ураження. На 7 добу з'являються молоді ендотеліоцитоподібні клітини з ознаками активних пластичних та енергетичних процесів. На 12 і на 14 доби експерименту з'являються молоді ендотеліоцити, утворюються "бруньки росту" нових капілярів, а також утворюються трубочки ендотеліоцитів, які в подальшому вже на 22 добу після трансплантації утворюють розгалужену, активно функціонуючу мережу новоутворених капілярів.

Перспективи подальших досліджень

Проведені експериментальні дослідження дозволяють зробити висновок про ефективність застосування за ішемічних розладів м'язів трансплантації мультипотентних стромальних клітин жирової тканини з метою стимуляції процесів ангиогенезу та вказують на доцільність проведення досліджень цього напрямку в клінічних умовах.

Література. 1. Покровский А.В. Артериализация венозного кровотока стопы в спасении конечности от ампутации у больных облитерирующим тромбангиотом с окклюзией артерий голени и стопы при критической ишемии / А.В.Покровский, В.Н.Дан, А.В.Чупин // *Ангиология и сос. хирургия.* – 2000. – Т.6, №1. – С.86-88. 2. Wasiak K. Surgical results of leg amputation according to Ghormley's technique in the treatment of chronic lower limb ischaemia / K. Wasiak, P.M. Paczkowski, J.M. Garlicki // *Acta Chir. Belg.* – 2006. – №106(1). – P.52-56. 3. Вачев А.Н. Микрохирургическая ауто-трансплантация большого сальника на нижнюю конечность при критической ишемии у больных с облитерирующим тромбангиотом / А.Н.Вачев, М.С.Михайлов, А.В.Новожилов // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2008. – Т. 14, №3. – С. 107-110. 4. Зусманович Ф.Н. Ревас-

куляризирующая остеотрeпанация (РОТ) в лечении хронической критической ишемии / Ф.Н.Зусманович // Хирургия. – 1999. - №4. – С. 10-12. 5. *Rissanen T.* Gene therapy for therapeutic angiogenesis in critically ischaemic lower limb - on the way to the clinic / T.Rissanen, I.Yajanto, Yla- S. Herttuala // European J. of Clinical Investigation. - 2001. - №31. - P. 651-658. 6. *Стромальные* клетки предшественники жировой ткани: выделение, фенотипические и дифференцировочные свойства при монослойном культивировании / [А.Ю. Петренко, Ю.А. Петренко, Н. Г. Скоробогатова и др.] // Журн. АМН України. - 2008. - Т. 14, №2. - С. 354–365. 7. *Zuk P.A.* Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P.A.Zuk, M.Zhu, P.Ashjian // Mol. Biol. Cell. – 2002. - №13. – P. 4279-4295. 8. *Zuk P.A.* Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies / P.A.Zuk, M.Zhu, H. Mizuno // Tissue. Eng. - 2001. - vol. 7. - P. 211–218. 9. *Князева Т.А.* Первичный механизм повреждения клеток в ишемизированной ткани / Т.А.Князева // Вестн. Акад. Мед. наук СССР. – 1974. - №12. – С.3-8.

СТИМУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ АНГИОГЕНЕЗА МУЛЬТИПОТЕНТНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д. Б. Домбровский, Е. Б. Медведский, М. Ф. Дрюк

Резюме. Продолжаются поиски новых методов прямой ревазуляризации при ишемии конечностей, когда выполнение реконструктивных оперативных вмешательств на артериях невозможно. Жировая ткань, является доступным и достаточным источником мультипотентных клеток. Проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных с моделированием ишемии конечности. Применяемые методы гистологических исследований и методы элек-

тронной микроскопии доказана активация процессов ангиогенеза в эксперименте при применении аутотрансплантации мультипотентных стромальных клеток жировой ткани при ишемии конечности.

Ключевые слова: ишемия конечностей, ревазуляризация, жировая ткань.

STIMULATION OF ANGIOGENESIS PROCESSES WITH MULTIPOTENT STROMAL CELLS OF ADIPOSE TISSUE UNDER CONDITIONS OF EXTREMITY ISCHEMIA IN EXPERIMENT

D. B. Dombrovsky, Ye. B. Medvedsky, M. F. Druk

Abstract. The searches of new methods of indirect revascularisation in case of ischemia of extremities, when implementation of reconstructive operative interferences on arteries is not possible. Adipose tissue, is the accessible and sufficient source of mesenchymal stem cells. Experimental researches are conducted on laboratory animals with the design of ischemia of extremity. Applying methods of histologic investigations and electronic microscopy activation of angiogenesis processes in the experiment applying autotransplantation of mesenchymal stem cells of adipose in case of extremity ischemic has been proved.

Keywords: ischemia of extremities, revascularisation, adipose tissue.

O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation of AMS of Ukraine (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.28-33.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. В. П. Польовий

© Д. Б. Домбровский, Е. Б. Медведський, М. Ф. Дрюк, 2009

УДК 615.9:632.95:57.089.3:616-007

Н. О. Корнута
В. І. СтаховичІнститут екогігієни і токсикології
ім. Л. І. Медведя, м. Київ**ВПЛИВ КАРБОКСИНУ НА ВАГІТНИХ
САМИЦЬ І РОЗВИТОК ПЛОДУ ЩУРІВ
WISTAR**

Ключові слова: Карбоксин, токсичний ефект, вагітні самиці щурів, ембріотоксичний ефект, порушення розвитку плода, безпечні рівні впливу.

Резюме. У роботі досліджено вплив Карбоксину в дозах 10, 40 і 160 мг/кг на вагітних самиць і розвиток плода щурів. Карбоксин у дозах 40 і 160 мг/кг проявляє токсичний ефект у вагітних самиць (зниження і приросту маси тіла; збільшення маси печінки, підвищення рівня середньомолекулярних пептидів і циркулюючих імунних комплексів у крові), ембріотоксичний ефект (збільшення після імплантаційної загибелі), порушення розвитку плода (зниження середньої маси тіла плодів, збільшення кількості плодів з уповільненням процесів осифікації скелета). Карбоксин у дозі 10 мг/кг не викликає токсичного ефекту у вагітних самиць, ембріотоксичного ефекту та порушень розвитку плода. Безпечний рівень впливу Карбоксину для вагітних самиць і розвитку плода - 10 мг/кг.

Вступ

В останні роки особлива увага надається проблемі віддалених наслідків дії хімічних речовин, які забруднюють навколишнє середовище. Одним із джерел можливого забруднення довкілля є хімічні препарати, які використовуються для боротьби з різними шкідливими організмами в сільському господарстві, промисловості, медицині, побуті. Всі вони об'єднані загальною назвою – пестициди. Не дивлячись на запобіжні заходи, систематичне надходження пестицидів у повітря, водойми, ґрунт, а також наявність залишкових кількостей у продуктах харчування, сприяє попаданню їх в організм людини і виникненню захворювань хімічної етіології [9]. Виявлення наслідків пестицидного впливу на репродуктивне здоров'я людини залишається актуальною проблемою, оскільки порушення первинного ланцюга відтворення – ембріонального розвитку - пов'язано з тенденцією до збільшення частоти спадкових захворювань, уроджених вад і аномалій розвитку в новонароджених [3, 5].

Карбоксин (2,3-дигідро-2-метил-1,4-оксатіин-3-карбоксилід) належить до групи карбоксанілідів. В Україні на основі цієї діючої речовини зареєстровано препарати: Вітавакс, 75%, з.п.; Кемікар, 75%, з.п.; Фенорам, 70% з.п та інші. Згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпеки за інтегральним показником належить до III класу небезпеки (помірно небезпечний) [2]. В умовах хронічного впливу Карбоксин призводить до загальнотоксичної дії на організм, проявляє канцерогенну та ембріотоксич-

ну активність, репродуктивну токсичність [10,12]. Впродовж багатьох років у різних лабораторіях вивчався вплив Карбоксину на організм вагітних самиць та ембріональний розвиток, але спеціалістами були отримані суперечливі дані. На основі цих даних складно визначити безпечні рівні доз (NOEL) для вагітних самиць і розвитку плода.

Мета дослідження

Вивчити вплив Карбоксину на вагітних самиць і розвиток плода щурів та встановити безпечні рівні доз.

Матеріал і методи

Дослідження виконані на 100 статевозрілих самицях щурів Wistar (маса тіла 200-240 г). Дослідження на тваринах проведені відповідно до принципів біоетики і вимогами Комісії з питань етики медичних та біологічних досліджень Інституту екогігієни і токсикології ім. Л. І. Медведя. Методичні підходи з вивчення ембріотоксичної і тератогенної активності Карбоксину технічного 98% відповідають вимогам [6, 11].

Стан ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП_{λ254} нм, СМП_{λ280} нм) і загальної кількості циркулюючих імунних комплексів з оцінкою їх розмірів (ЦІК) у сироватці крові вагітних самиць у відповідності до методик [1,7, 8, 10].

Вагітні самиці розподілені відповідно до доз препарату: 1 група - контроль, 2 група - 10 мг/кг маси тіла, 3 група - 40 мг/кг маси тіла, 4 група - 160 мг/кг маси тіла. Водна суспензія Карбоксину

готувалася щодня *ex tempore*. Препарат вводили натще зондом внутрішньошлунково з 6 по 15 добу вагітності. Динаміка маси тіла самиць вивчалась на 1, 6, 13 і 21 добу вагітності. На 21 день вагітності самиць умертвляли в камерах парами дієтилового ефіру. На кожну самицю у процесі проведення експерименту заповнювалася окрема реєстраційна карта з інформацією, що дозволяла якісно і кількісно оцінити ембріотоксичний і тератогенний ефекти впливу Карбоксину. Узагальнені таблиці складені по матеріалах 95 індивідуальних карток, в яких сконцентрована інформація по аналізу 1011 плодів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою t-критерія Стьюдента у випадку нормального розподілу ознак і критерія Манна-Уїтні у випадку відмінності закону розподілу від нормального (критичний рівень значущості статистичних даних приймали рівним 0,05). База даних сформована в програмі Microsoft Excel. Розрахунки проведені в програмі Biostat [4].

Обговорення результатів дослідження

Вагітні самиці. При щоденному спостереженні за вагітними самицями не виявлено їх загибелі ні в одній із експериментальних груп. Уведення Карбоксину не позначалося на тривалості вагітності самиць, не зафіксовано абортів та передчасних пологів. У вагітних самиць 4 групи спостерігали клінічні ознаки токсичного ефекту Карбоксину, які проявлялися у вигляді судом про-

тягом 10-15 хвилин після уведення препарату. У 3 і 4 групах спостерігалось статистично вірогідне зниження маси тіла та приросту маси тіла вагітних самиць у період уведення Карбоксину і після припинення введення (рис.1). Збільшення маси печінки спостерігали у вагітних самиць 3 і 4 груп (14,2±1,17 і 14,4±1,71 г, у контролі 13,3±1,94 г), збільшення маси нирок у самиць 4 групи (2,12±0,19 г у контролі 1,88±0,25).

У табл. 1 представлені результати серологічних досліджень крові вагітних самиць: вміст СМП і загальна кількість ЦК з оцінкою їх розмірів.

Рівні вмісту СМП_{λ254 і λ280} на 13 добу вагітності були статистично вищими від значень контрольних тварин у всіх експериментальних групах; % самиць з ЦК великого розміру виявило тенденцію дозозалежного зниження цього показника і збільшення кількості самиць з переважним формуванням ЦК середньодисперсних розмірів. На 21 день у самиць 2 групи спостерігалась стабілізація вмісту СМП (СМП_{λ254 і λ280}); у самиць 3 групи показник СМП_{λ254} також стабілізувався, а СМП_{λ280} надалі залишався вищим порівняно з показниками контрольних тварин; у самиць 4 групи показники СМП (СМП_{λ254 і λ280}) залишалися статистично вищими від контролю. Дослідження рівня ЦК на 21 день вагітності показало тенденцію до стабілізації показника % самиць з ЦК великого розміру у самиць всіх експериментальних груп у порівнянні з показниками 13 дня вагітності. Але слід зауважити, що при всіх дослі-

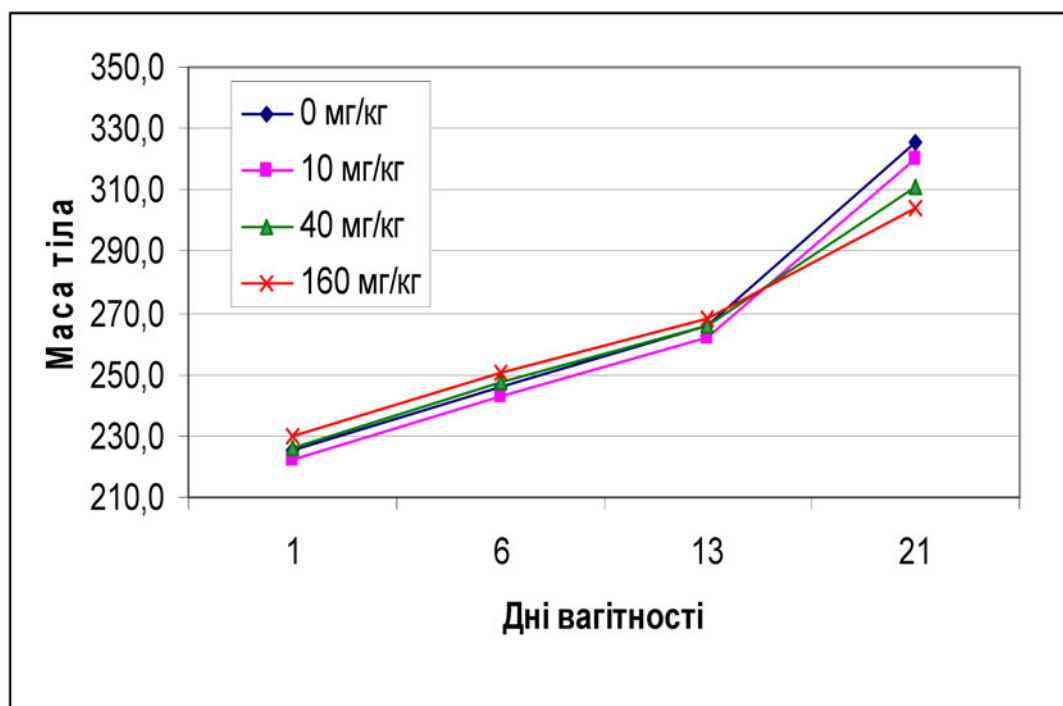


Рис. 1. Динаміка маси тіла вагітних самиць при уведенні Карбоксину з 1 по 21 добу вагітності

Таблиця 1

Рівні СМП λ_{280} і λ_{254} нм (умов.од) та кількість ЦІК (г/л) і їх відносні розміри (% співвідношення) у вагітних самиць щурів Wistar при пероральному уведенні Карбоксину ($M \pm m$)

Показники	Вагітність 13 доба			
	Контроль	Дози Карбоксину		
		10 мг/кг	40 мг/кг	160 мг/кг
СМП λ_{280} t/P	0,180 ± 0,007	0,293 ± 0,006 2,5/0,02	0,290 ± 0,026 2,4/0,02	0,332 ± 0,015 3,0/0,01
СМП λ_{254} t/P	0,184 ± 0,007	0,246 ± 0,003 2,0/0,05	0,260 ± 0,012 2,2/0,04	0,310 ± 0,032 2,9/0,01
ЦІК t/P	2,40 ± 0,016	2,30 ± 0,35 0,9/0,5	2,22 ± 0,24 1,6/0,2	1,77 ± 0,16 1,9/0,06
ЦІК: великодисперсні	60	66,6	50	40
середньодисперсні	40	33,4	50	60
дрібнодисперсні	-	-	-	-
Вагітність 21 доба				
СМП λ_{280} t/P	0,193 ± 0,014	0,196 ± 0,009 0,7/0,6	0,264 ± 0,014 2,3/0,03	0,271 ± 0,012 2,8/0,01
СМП λ_{254} t/P	0,253 ± 0,009	0,247 ± 0,008 0,8/0,7	0,260 ± 0,008 1,0/0,6	0,290 ± 0,015 2,2/0,04
ЦІК t/P	3,12 ± 0,20	2,86 ± 0,14 1,1/0,7	3,23 ± 0,48 0,4/0,7	3,64 ± 0,30 1,8/0,07
ЦІК: великодисперсні	60	60	58,3	53,8
середньодисперсні	40	33,3	33,3	38,4
дрібнодисперсні	-	6,7	8,4	7,8

Таблиця 2

Вплив Карбоксину на показники ембріогенезу

Показники	Групи тварин			
	1	2	3	4
Кількість жовтих тіл t/P	12,1 ± 2,0	13,0 ± 1,22 1,7/0,1	13,0 ± 1,64 1,5/1	13,2 ± 1,84 1,9/0,09
Кількість місць імплантації t/P	12,1 ± 2,22	11,9 ± 1,64 0,3/0,8	11,7 ± 2,61 0,7/0,5	12,1 ± 1,93 0,08/1,0
Передімплантаційні втрати t/P	1,4 ± 1,92	0,4 ± 0,65 3,2 / 0,01	1,0 ± 1,46 1,5 / 0,1	1,1 ± 1,42 1,3 / 0,2
Післяімплантаційні втрати t/P	0,3 ± 0,51	0,4 ± 0,50 0,9/0,4	0,7 ± 0,47 2,3/0,03	0,7 ± 0,51 2,2/0,03
Кількість живих плодів t/P	10,5 ± 0,85	11,4 ± 1,33 1,8/0,1	11,3 ± 1,13 1,6/0,1	10,7 ± 1,17 1,4/0,2
% співвідношення самців і самиць у посліді	54,5/45,5	50,2/49,8	48,3/51,7	48,7/51,3
Середня маса тіла плодів, г t/P	3,92 ± 0,34	3,77 ± 0,21 1,4/0,15	3,69 ± 0,24 1,9/0,06	3,29 ± 0,42 2,8/0,01

джуваних дозах Карбоксину спостерігалась поява особин з формуваннями в сироватці крові ЦІК дрібних розмірів.

Отримані експериментальні дані свідчать про токсичний вплив Карбоксину на вагітний організм. Токсична дія препарату носить дозозалежний характер. При цьому, як правило, саме у ва-

гітних самиць з проявом токсичного ефекту (вірогідне зниження приросту маси тіла, збільшення маси печінки) спостерігалися найбільш суттєві і стійкі підвищення в сироватці крові рівнів СМП і ЦІК дрібно- і середньодисперсних розмірів. Як відомо, збільшення вмісту СМП вище межі, яка визначається рівнем катаболізму і функціональ-

ної активності систем детоксикації в нормі, призводить до розвитку токсичної симптоматики [1, 8]. ЦК (великих і середніх розмірів) є потужним механізмом підтримання гомеостазу в організмі. У випадку дії токсичного препарату відбувається неадекватна імунна відповідь з утворенням патогенних ЦК зі зміненими фізико-хімічними властивостями (зміна співвідношення великих, середніх і дрібних ЦК) у бік переважного формування ЦК дрібно- і середньодисперсних розмірів. Враховуючи високу біологічну активність ЦК малих розмірів і їх здатність накопичуватись у крові і тканинах, вони призводять до розвитку іммунокомплексних патологічних процесів [7].

Показники ембріогенезу. Такі показники ембріогенезу, як кількість жовтих тіл, місць імплантації та передімплантаційні втрати суттєво не відрізнялися в контрольній і експериментальних групах. Але наявність токсичного ефекту у вагітних самок 3 і 4 груп, позначилося на наступних показниках: збільшення кількості вагітних самок з резорбцією ембріонів (47,8 % і 59,1 %, у контролі 27,3%), післяімплантаційна летальність у цих групах вірогідно перевищувала таку в контролі (6,1% і 9,7%, у контролі 3,0%, $p \leq 0,05$) (табл. 2).

Аналіз плодів. Середня маса тіла плодів від самок 4 групи вірогідно знижена, у 3 групі — спостерігається тенденція до зниження середньої маси тіла плодів. Виявлено вплив Карбоксину на незначний зсув співвідношення самців і самок у послідах експериментальних груп порівняно з контролем (табл. 2).

Візуальне та макроскопічне обстеження плодів контрольної групи і плодів експериментальних груп не виявили аномалій розвитку лицьового та мозкового черепу, очей, передньої черевної стінки, кінцівок, хвоста. Мікроанатомічна оцінка органів і тканин плодів з експериментальних груп, також не виявила порушень топографії і анатомії великих судин (артерій і вен), серця, легень, органів черевної порожнини і малого таза, що могли б бути пов'язані з впливом Карбоксину. В окремих плодів з експериментальних груп виявлені підшкірні гематоми та збільшення кількості випадків гідронефрозу, але ці показники суттєво не перевищували аналогічних показників у контрольній групі.

У групі плодів, де самці отримували Карбоксин у дозах 40 і 160 мг/кг, виявлено вірогідне збільшення кількості плодів з ознаками затримки осифікації кісток черепа, груднини та кінцівок, укорочення 13 пари ребер.

Системні порушення розвитку ембріонів (збільшення післяімплантаційної загибелі) і плодів

(зниження маси тіла плодів, затримка осифікації скелета плодів) при дозах препарату Карбоксину 40 і 160 мг/кг асоціюється з посиленням розпадом білка (рівень СМП_{λ254nm}) і нуклеопротейдів (рівень СМП_{λ280nm}), а також збільшенням кількості дрібнодисперсних ЦК у сироватці крові вагітних самок.

Висновки

1. Карбоксин технічний 98% при дії в дозах 40 і 160 мг/кг маси тіла викликає токсичний ефект у вагітних самок (клінічні ознаки – судомні протягом 10–15 хвилин після уведення препарату; зниження маси тіла та приросту маси тіла в період і після припинення уведення препарату; збільшення рівня СМП і ЦК; збільшення кількості вагітних самок з резорбцією ембріонів), а також – ембріотоксичний ефект (збільшення кількості постімплантаційної загибелі), порушення розвитку плоду (зниження середньої маси тіла плодів, збільшення кількості плодів з уповільненням процесів осифікації скелета). Тератогенний ефект не виявлено.

2. Визначення рівня СМП і ЦК у крові вагітних самок щурів дає можливість отримувати додаткову інформацію, використання якої в комплексі з іншими даними буде сприяти об'єктивізації оцінки стану вагітного організму і впливу його на розвиток плоду.

3. Карбоксин у дозі 10 мг/кг маси тіла у вагітних самок не викликає токсичного, ембріотоксичного і тератогенного ефектів.

4. Недіюча доза (NOEL) для вагітних самок – 10 мг/кг маси тіла NOEL для розвитку плоду – 10 мг/кг маси тіла

Перспективи подальших досліджень

З метою об'єктивізації вивчення ембріотоксичної дії пестицидів планується впровадження сучасних методів дослідження характеристики та специфічних властивостей ендотоксинів.

Література. 1. Средние молекулы и уровень эндоинтоксикации у реанимационных больных / [Н.И. Габриэлян, А.А. Дмитриев, О.А. Севостьянова и др.] // *Анестезиология и реаниматология*, 1985. - №1 - С.36-38. 2. *Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності*. - ДСанПіН 8.8.1.002-98. - Київ: МОЗ України, 1998. - 25 с. 3. *Іванов В.П.* Практика использования инсектицидов и акарицидов в сельскохозяйственном производстве Курской области и их вклад в формирование врожденных пороков развития / В.П. Иванов, В.А. Королев, М.И. Черноусов // *Здоровье населения и среда обитания*. - 2005. - №9. - С.9-12. 4. *Лопач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лопач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. - К.: МОРИОН, 2000. - 320 с. 5. *Марцонь Л.В.* Изучение тератогенной активности факторов окружающей среды: итоги и перспективы / Л.В. Марцонь, Н.А. Корнута // *Совр. проблемы токсикологии*. - 2002. - №3. - С.62-64. 6. *Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов*. - Киев, 1988. - С.55-67. 7. *Стахович В.И.* Диагностическая значимость физико-химических показателей

лей циркулирующих иммунных комплексов при острых и хронических интоксикациях ксенобиотиками / В. И. Стахович // Совр. проблемы токсикологии. - 2006. - №1. - С. 67-69. 8. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств циркулирующих иммунных комплексов / [П.В. Стручков, Н.Н. Константинова, В.В. Лаврентьев, А.Г. Чучалин] // Лаб. дело. - 1985. - №7. - С. 410-412. 9. Черных А.М. Угроза здоровью человека при использовании пестицидов / А.М. Черных // Гиг. и сан. - 2003. - №5. - С.25-29. 10. EPA 40 CFR Part 180 Carboxin Pesticide Tolerance 5/02-.Final rule. [OPP-2002-0028; FRL-7180-6] – 89 p. 11. Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment: Notice/ federal register. Environmental Protection Agency. Part 5.- 1991.- V.56, № 234. – P. 63798-63828. 12. Kegley S. Carboxyn - Identification, toxicity, use, water pollution potential, ecological toxicity and regulatory information. PAN Pesticide Database, Pesticide Action Network, North America / S.Kegley, B.Hill, S.Orme - San Francisco, CA. - 2007. - 24 p.

ВЛИЯНИЕ КАРБОКСИНА НА БЕРЕМЕННЫХ САМОК И РАЗВИТИЕ ПЛОДА КРЫС WISTAR

Н. А. Корнута, В. И. Стахович

Резюме. В работе исследовано воздействие Карбоксина в дозах 10, 40 и 160 мг/кг на беременных самок и развитие плода крыс. Карбоксин в дозах 40 и 160 мг/кг вызывает токсический эффект у беременных самок (снижение массы тела и прироста массы тела, увеличение массы печени, увеличение уровня среднемолекулярных пептидов и циркулирующих иммунных комплексов), эмбриотоксический эффект (увеличение количества постимплантационной гибели), нарушения развития плода (снижение средней массы тела плодов, увеличение количества плодов с замедлением процессов оссификации скелета). Карбоксин в дозе 10 мг/кг не вызывает токсический эффект у беременных самок, эмбриотоксический эффект, не влияет на развитие плода. Безопасный уровень Карбоксина для беременных самок и развития плода – 10 мг/кг.

Ключевые слова: Карбоксин, токсический эффект, беременные самки крыс, эмбриотоксический эффект, нарушения развития плода, безопасный уровень влияния.

INFLUENCE OF CARBOXYN UPON PREGNANT WISTAR RATS AND FETUS DEVELOPMENT

N. O. Kornuta, V. I. Stakhovych

Abstract. The aim of this investigation was to assess effects of oral administration of Carboxyn during the organogenesis phase of gestation upon the progress and outcome of pregnancy in the rat. For this purpose Carboxyn was administered by gavage at dose levels of 10, 40 and 160 mg/kg/day to groups of Wistar pregnant rats from day 6 to day 15 of gestation inclusive. At 40 and 160 mg/kg/day, maternal weight gain was lower, increase weight of liver, increase of the parameters of midleweight peptides and circulating immune complexes than those of the Controls. The numbers of resorptions were increased at 40 and 160 mg/kg/day, with a consequent increase in post-implantation loss and a decrease in viable litter size. Foetal weight was lower than in the Control group, the incidence of fetuses with reduced ossification of the skeleton. Carboxyn at dose level of 10 mg/kg/day d'not influence maternal and developmental toxicity. The NOEL of Carboxyn for both maternal toxicity and developmental toxicity was 10 mg/kg/day.

Key words: Carboxyn, toxicity effect, pregnant rats, embryotoxicity effect, disorders of fetus development, safe level of influence.

L.I.Medved Institute of Ecohygiene and Toxicology (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.34-38.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Л. І. Власик

© Н. О. Корнута, В. І. Стахович, 2009

УДК 616.37-008.64:616.831-005.1-091

О. М. ЛеньковБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИНИ
ГІПОКАМПА ЗА УМОВ ДВОБІЧНОЇ
КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ
ДІАБЕТИ В САМЦІВ-ЩУРІВ**

Ключові слова: двобічна каротидна ішемія-реперфузія, цукровий діабет, стрептозотозин, гіпохромні та гіперхромні нейроцити.

Резюме. Двобічна каротидна ішемія-реперфузія головного мозку при стрептозотозин-індукованому цукровому діабеті в самців-щурів спричинює зменшення щільності розташування нейроцитів, появу гіпохромних і різко гіпохромних, гіперхромних і різко гіперхромних, пікнотично змінених клітин у різних полях гіпокампа, що вказує на грубі порушення морфофункціонального стану тканини і загибель нейроцитів.

Вступ

Ішемічний інсульт та цукровий діабет (ЦД) посідають перші місця серед причин смерті та інвалідності в усьому світі [2,7]. Крім того, ЦД є одним із головних фонових захворювань, на тлі яких розвивається ішемія головного мозку. Ризик розвитку ішемічних уражень головного мозку у хворих на ЦД підвищений у декілька разів порівняно з подібними показниками у здорових осіб того ж віку без порушень вуглеводного обміну, при цьому перебіг даних захворювань у них характеризується тяжкими наслідками [7]. Важливим чинником виникнення ішемії мозку при ЦД є також гіпоглікемічні, кетоацидотичні та гіпоглікемічні коми, що часто ускладнюють перебіг діабету. Такий зв'язок говорить про важливість вивчення патофізіологічних, патохімічних та патоморфологічних особливостей перебігу церебральної ішемії на тлі ЦД.

На сьогодні вивчені деякі морфологічні аспекти ішемічно-реперфузійних пошкоджень різних структур головного мозку, зокрема й гіпокампа як однієї з найбільш реактивних структур до такого виду стресу [1,3,4,6]. Досліджуються також гістологічні зміни цієї структури за умов ЦД [5]. Разом із тим, відсутня інформація щодо морфологічних змін гіпокампа за умов ішемічного пошкодження головного мозку на тлі порушеного вуглеводного обміну, що й обумовлює доцільність нашої роботи.

Мета дослідження

Вивчити морфологічний стан тканин різних полів гіпокампа головного мозку самців щурів при двобічній каротидній ішемії-реперфузії за умов стрептозотозин-індукованого цукрового діабету.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 44 самцях білих нелінійних щурів чотирьох груп: контрольні тварини, щурі, яким виконано двобічну каротидну ішемію-реперфузію (ДКІР), щурі з ЦД і щурі з ЦД, яким виконано ДКІР.

ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотозину (Sigma, Aldrich) у дозі 60 мг/кг самцям щурів віком два місяці. Тривалість діабету – три місяці. Для виконання ДКІР під внутрішньоочеревинним наркозом (каліпсол, 75 мг/кг) переднім середнім шийним доступом виділяли обидві загальні сонні артерії, які кліпсували на 20 хвилин, після чого кліпси знімали для реперфузії упродовж однієї години. Забій тварин здійснювали декапітацією під каліпсоловим наркозом.

Головний мозок одразу після забору фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну й після відповідної гістологічної проводки заливали в парафін. Готували гістологічні зрізи товщиною 10-15 мкм, які зафарбовували толуїдиновим синім за Нісслем. У зафарбованих гістологічних препаратах визначали поля CA1, CA2 та CA3 і досліджували їх морфоскопічним та фотографічним методами за допомогою світлооптичного мікроскопа Биолам Ломо С11 та цифрового фотоапарата Canon Ixus 50 [8]. Вивчали загальний вигляд нейроцитів, їхню здатність до зафарбовування, форму і структуру клітинних компартментів.

Усі дослідження проводилися з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.

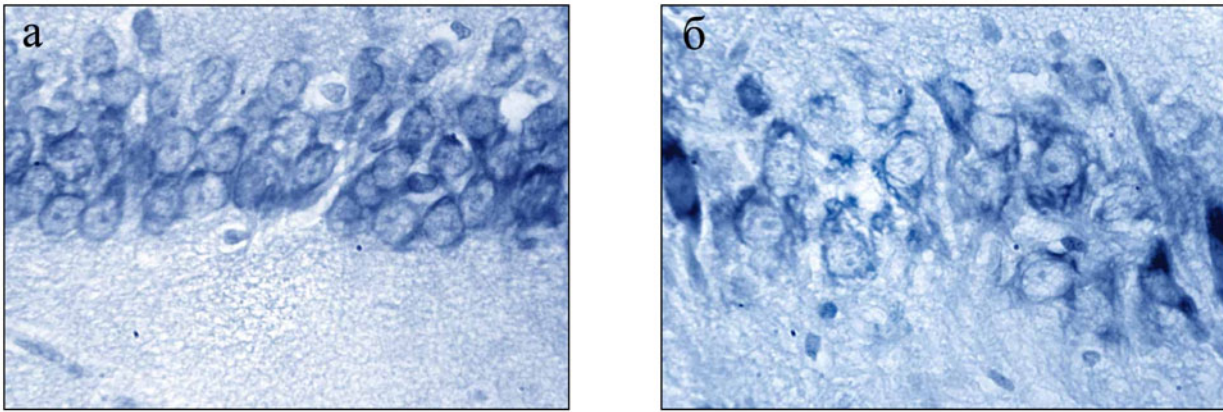


Рис. 1. Структурна організація поля CA1 (а) і поля CA3 (б) гіпокампа інтактної тварини. Компактно розташовані нормохромні нейрони. Забарвлення за методом Ніссля. x 400

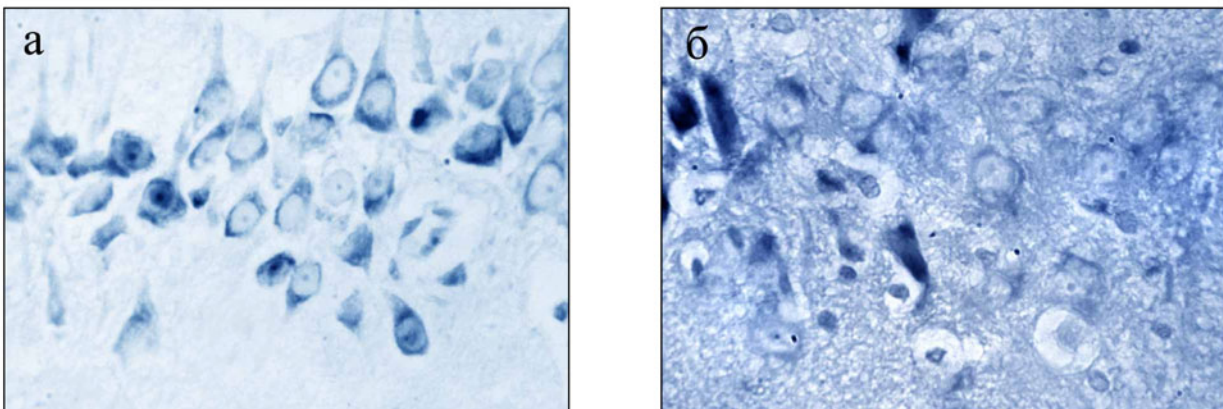


Рис. 2. Мікроскопічна організація гіпокампа тварини при ДКІР. Гіпохромні нейрони поля CA1 (а) з низькою базофілією нейро- і каріоплазми. Гіпохромні і гіперхромні нейрони поля CA3 (б). Забарвлення за методом Ніссля. x 400

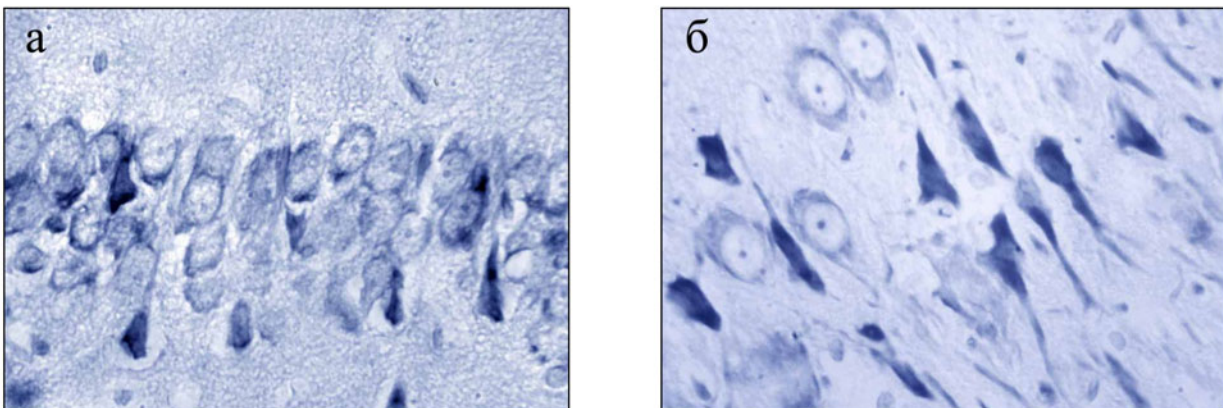


Рис. 3. Мікроскопічна організація гіпокампа тварини при експериментальному ЦД. Гіперхромні і пікноморфні нейрони з базофільною нейроплазмою і каріоплазмою: поле CA1 (а) і поле CA3 (б). Забарвлення за методом Ніссля. x 400

Обговорення результатів дослідження

На світлооптичному рівні в полях CA1 та CA2 інтактних тварин виявляються переважно нормохромні нейрони. Такі клітини мають ядра кулястої форми зі світлою каріоплазмою, ядерцями та незначною кількістю грудочок базофільної речовини в перикаріоні невеликої площі. Найвні в невеликій кількості гіпохромні і гіперхромні не-

ровні клітини. Останні менших розмірів, ядра ущільнені, неправильної форми та інтенсивніше забарвлені нейро- і каріоплазма (рис. 1, а).

У полі CA3 нейрони більші за розмірами, із більшими грудочками базофільної речовини, також більше гіперхромних клітин (рис. 1, б).

Гістологічні дослідження гіпокампа тварин в умовах ДКІР показали, що на фоні світлої набря-

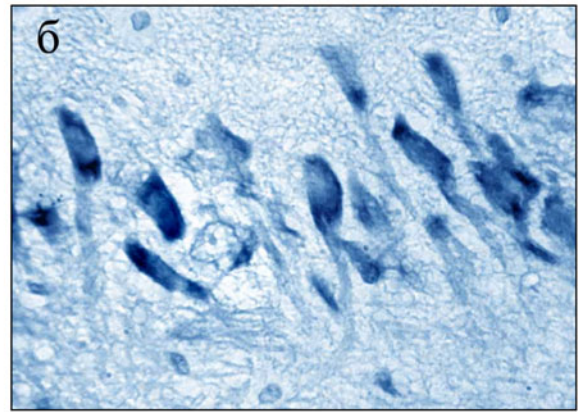


Рис. 4. Значні мікроскопічні зміни нейронів гіпокампа тварин при експериментальному ЦД та ДКІР. Гіпохромні, гіперхромні пікнотично змінені нейрони поля СА1 (а). Різко гіпохромні і гіперхромні, пікнотично змінені клітини поля СА3 (б). Забарвлення Забарвлення за методом Ніссля. х 400

клові нейроплазми зберігається щільність розташування нейронів у полях. Проте, у полях СА1 та СА2 наявні гіпохромні клітини, у нейроплазмі яких мало грудочок базofilної речовини, що відповідає тигролізу. Тіла таких нейронів округлені, а відростки – потовщені (рис.2, а).

У полі СА3 також наявні гіпохромні нейрони зі збільшеними округленими тілами. Проте спостерігаються окремі гіперхромні клітини, в яких добре зафарбовані цитоплазма і ядро. Тіла таких нейронів зменшені, а відростки – стоншені (рис. 2, б).

Мікроскопічні дослідження гіпокампа при експериментальному ЦД встановили зменшення щільності розташування нейронів, набряк в усіх полях, просвітлення нейропіля з утворенням вакуолоподібних структур. В усіх полях зростає кількість гіперхромних нейронів, а у полі СА3 наявні також різко гіперхромні, пікнотично змінені нервові клітини (рис. 3, а, б).

Для гіперхромних нейронів характерними є зменшення тіл, форма яких стає веретеноподібною або трикутною, стоншення відростків, інтенсивна базofilія нейро- і каріоплазми. Наявний каріопікноз – зменшені, зморщені, неправильної форми і погано контуровані ядра.

Проведені мікроскопічні дослідження гіпокампа тварин в умовах експериментального ЦД та ДКІР показали значні зміни у всіх його зонах. Так, у полях СА1 та СА2 зменшена щільність розташування нейронів, наявні як гіпохромні, так і гіперхромні та різко гіперхромні, пікнотично змінені нейрони (рис.4, а). У полі СА3 також наявні як різко гіпохромні, так і гіперхромні нейрони, але останніх значно більше (рис.4, б).

Нейроплазма гіпохромних клітин значно просвітлена, із поодинокими грудочками базofilної речовини. Відростки таких нейронів потовщені, виглядають набряклими, а округло-овальні

ядра мають світлу каріоплазму без гетерохроматину. Гіперхромні нейрони значно зменшені за розмірами, довгастої або трикутної форми, їх відростки стоншені. Ядра таких клітин нечітко контуруються, а для каріо- і нейроплазми характерна інтенсивна базofilія.

Нейроплазма гіпохромних нейронів дуже світла і не має грудочок базofilної речовини. Ядра мають нерівні контури і прозору каріоплазму. Окремі ядра значно зменшеної площі і погано контуруються.

Різко гіперхромні і пікнотично змінені нейрони мають невелику площу та різну форму. Відростки таких клітин значно стоншені. Нейроплазма інтенсивно базofilна. Ядра мають неправильну форму, невелику площу та погано контуруються.

Висновки

1. Усі поля гіпокампа реагують на ішемію-реперфузію, цукровий діабет або їх поєднання схожим чином, але найбільш виражені зміни спостерігаються в полі СА3.

2. Вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на тлі тримісячного цукрового діабету позначається на всіх полях гіпокампа зменшенням щільності розташування нейронів, появою гіпохромних і різко гіпохромних, гіперхромних і різко гіперхромних, пікнотично змінених клітин, що свідчить про загибель нейронів і є відображенням порушення морфофункціонального стану цих ділянок головного мозку.

Перспективи подальших досліджень

Результати вказують на доцільність вивчення ультраструктурних змін тканини гіпокампа на електроннооптичному рівні за таких же умов експерименту.

Література. 1. *Артюхина Н.И.* Межполушарная асимметрия поврежденный гиппокампа после двусторонней перевязки обих сонных артерій / Н.И.Артюхина, К.Ю.Саркисова // Рос физиол. журн. – 2004. – Т.90, №2. – С.21-22. 2. *Гусев Е.И.* Ишемия головного мозга / Е.И.Гусев, В.И.Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с. 3. Залежність ступеня пошкодження нейронів гіпокампа від тривалості ішемії мозку та постішемичного періоду / [Г.Г.Скибо, Т.М.Коваленко, І.О.Осадченко та ін.] // Запорозький мед. журн. – 2002. – Т.13, № 3. – С.21-22. 4. *Моделювання ішемічного ушкодження мозку на культивованих зрізах гіпокампа* / [І.В. Лушнікова, П.Ю.Маляревський, К.Ю.Воронін та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2006. – №3. – С.48-50. 5. *Орловський М.О.* Загибель нейронів гіпокампа при стрептозоточиновому цукровому діабеті / М.О.Орловський, Г.Г.Скибо // Вісник наукових досліджень. – 2006. – №3. – С.57-60. 6. *Ультроструктурні основи відстроченої загибелі нейронів гіпокампа після експериментальної ішемії мозку* / [Коваленко Т.М., Осадченко І.О., Сможаник К.Г. та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2006. – №3. – С.42-45. 7. *Joslin's Diabetes Mellitus* / [C.R. Kahn, C.W.Gordon, L.K.George et al.]. – [14th ed.]. – Philadelphia.: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1224p. 8. *Sherwood N.M.* A stereotaxis atlas of the developing rat brain/ N.M.Sherwood, P.S.Timiras // Berkely – Los Angeles – London: University of California Press, 1970. – 208 p.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ГИППОКАМПА В УСЛОВИЯХ ДВУСТОРОННЕЙ КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У САМЦОВ КРЫС

А. М. Ленков

Резюме. Двустороння каротидна ішемія-реперфузія головного мозку при стрептозоточин-індуцированном саха-

рном діабеті у самців крыс вызыває зменшення щільності розміщення нейронів, появлення гіпохромних і різко гіпохромних, гіперхромних і різко гіперхромних, пікнотически змінених кліток в різних полях гіпокампа, що указує на грубі порушення морфофункціонального стану ткани і гибель нейронів.

Ключевые слова: двустороння каротидна ішемія-реперфузія, головного мозку, сахарний діабет, стрептозоточин, гіпохромні і гіперхромні нейрони.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE HIPPOCAMPAL TISSUE UNDER THE INFLUENCE OF BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION IN MALE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

A. M. Lenkov

Abstract. Bilateral carotid ischemia-reperfusion leads to neurons accommodation density decreasing appearance of hypochromic and sharply hypochromic, hyperchrome and sharply hypochromic, pyknotic neurons in different hippocampal zones in male rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. These changes indicate tissue morphological and functional severe violation and neurons death.

Key words: bilateral carotid ischemia-reperfusion, brain, diabetes mellitus, streptozotocin, hypochromic and hyperchromic neurons.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.39-42.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© О. М. Ленков, 2009

УДК 612.7:504.3.054(477.46)

К. П. МалоногЧеркаський національний університет
ім. Б. Хмельницького**ЗАБРУДНЕННЯ АТМОСФЕРНОГО
ПОВІТРЯ ПРОМИСЛОВОГО МІСТА ЯК
ЧИННИК КАНЦЕРОГЕННОГО РИЗИКУ
ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ЙОГО МЕШКАНЦІВ****Ключові слова:** забруднювачі
атмосферного повітря, здоров'я
населення, середні добові дози
впливу, канцерогенний ризик.**Резюме.** Провели оцінку канцерогенного ризику для здоров'я населення міста Черкаси у зв'язку із забрудненням атмосферного повітря викидами промислових підприємств та автотранспорту. Визначили рівні канцерогенного ризику для здоров'я від впливу бензолу, бенз(а)пірену, свинцю, формальдегіду та хрому (VI). Показали більшу інформативність показників ризику у порівнянні з ГДК.**Вступ**

У більшості країн світу, у тому числі й в Україні, за останні два десятиліття відзначається неухильне збільшення онкологічної захворюваності населення. Однією із причин зростання захворюваності та смертності від раку є несприятлива екологічна ситуація. Як відзначають науковці, близько 10% всіх випадків злоякісних новоутворень обумовлені шкідливим впливом забрудненого довкілля [1,2].

За даними МОЗ України, за останні 20 років рівень онкозахворювань серед чоловіків зріс на 47%, серед жінок – на 35%. Національний канцер-ресстр прогнозує збільшення захворюєлих на рак в Україні на третину до 2020 року – до 200 000 чоловік на рік.

Враховуючи високу значущість проблеми, важливо завчасно виявляти та здійснювати динамічний контроль за чинниками навколишнього середовища, які можуть обумовити зростання захворюваності серед населення. Тому набуває актуальності визначення рівня канцерогенного ризику від забруднювачів навколишнього середовища, тобто імовірності виникнення негативного ефекту внаслідок впливу певного шкідливого чинника.

Мета дослідження

Встановити канцерогенний ризик для здоров'я населення внаслідок забруднення атмосферного повітря м. Черкаси.

Матеріал і методи

Дослідження проводили відповідно до міжнародної методології оцінки ризику для здоров'я населення від забруднювачів навколишнього середовища [3]. В роботі визначали середньорічні

концентрації канцерогенних хімічних речовин за період з 2003 по 2007 роки, на основі чого розраховували середні добові дози впливу на мешканців міста та величини канцерогенного ризику для здоров'я населення.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням комп'ютеризованої програми Microsoft Excel.

Обговорення результатів дослідження

Проведено аналіз та узагальнення даних про середньодобові та середньорічні концентрації канцерогенних хімічних речовин за період з 2003 по 2007 роки, надані Черкаською міською СЕС, а також Черкаським обласним центром з гідрометорології Департаменту гідрометорологічної служби і моніторингу (табл. 1). Визначили, що речовини бензол, бенз(а)пірен, свинець, формальдегід та хром (VI) є пріоритетними канцерогенного ризику для здоров'я населення м. Черкаси від забруднення атмосферного повітря. Пріоритетність речовин встановили на основі вивчення інформації про канцерогенність, фізико-хімічні властивості, валові викиди в атмосферне повітря, середньорічні та максимально річні концентрації всіх канцерогенних хімічних речовин, що присутні в атмосферному повітря міста.

Для визначення величини канцерогенного ризику встановили кількісне надходження пріоритетних канцерогенних речовин в організм людини від забрудненого атмосферного повітря. З цією метою розраховували середні добові дози впливу, стандартизовані з урахуванням середньої тривалості життя (70 років) та середньої маси тіла людини (70 кг) [1]. Величини середніх добових доз впливу (LADD) пріоритетних канцерогенних речовин на організм людини приведені в табл. 2.

Таблиця 1

Середньорічні концентрації пріоритетних канцерогенних речовин в атмосферному повітрі м. Черкаси (мг/м³)

Речовини	Середньорічні концентрації (мг/м ³)				
	2003	2004	2005	2006	2007
Бензол	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Бенз(а)пірен	0,8x10 ⁻⁶	0,6 x 10 ⁻⁶	0,45 x 10 ⁻⁶	*	*
Свинець	0,00003	0,00004	0,00002	0,00001	0,00001
Формальдегід	0,011	0,010	0,011	0,009	0,008
Хром (VI)	0,00005	0,00004	0,00001	0,00001	0,00001

Примітка. * – за даними Черкаської міської СЕС концентрація бенз(а)пірену менше нижньої межі діапазону вимірюваних концентрацій (0,5 нг/м³)

На основі отриманих середніх добових доз впливу канцерогенних речовин та величин чинників канцерогенного потенціалу [3] розрахували індивідуальні канцерогенні ризики для населення в м. Черкаси. Під індивідуальним канцерогенним ризиком (ICR) розуміли величину додаткової імовірності розвитку раку в дорослого індивіда протягом життя від забруднення атмосферного повітря міста.

При характеристиці канцерогенного ризику для здоров'я населення в м. Черкаси орієнтувалися на систему критеріїв, рекомендовану в публікаціях ВООЗ (1996, 1999, 2000), а також на класифікацію агентства США з токсичних сполук і реєстрації захворювань (ATSDR) значень ризиків

протягом життя [3]. На основі цього рівень канцерогенного ризику для населення в м. Черкаси від бензолу та формальдегіду – низький, тобто є припустимим, від свинцю та бенз(а)пірену – мінімальний, від хрому (VI) є середнім (табл. 3), що потребує динамічного контролю та поглибленого вивчення джерел викиду речовини і можливих наслідків її шкідливого впливу на населення міста.

Враховуючи кількість населення (292 000 чол.), визначили, рівні популяційного канцерогенного ризику для здоров'я населення м. Черкаси. Величина популяційного ризику відображає додаткову (до фонові) кількість випадків злоякісних утворень, що можуть виникнути протягом життя внаслідок впливу пріоритетних канцерогенних речовин атмосферного повітря на населення міста. Отже, популяційний канцерогенний ризик від бензолу становить 9,3, від бенз(а)пірену – 0,07, від свинцю – 0,04, від формальдегіду – 16,0, від хрому (VI) – 37,9 випадків.

Таблиця 2

Середньодобові дози впливу пріоритетних канцерогенних речовин на організм людини (мг/кг*доба)

Речовини	CAS*	LADD (мг/кг*доба)
Бензол	71-43-2	0,0012
Бенз(а)пірен	50-32-8	0,0000008
Свинець	7439-92-1	0,0000027
Формальдегід	50-00-0	0,0012
Хром (VI)	18540-29-9	0,000003

Примітка. * CAS – реєстраційний номер, що є унікальною ідентифікаційною характеристикою речовин або їх сумішей.

Таблиця 3

Характеристика канцерогенного ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря м. Черкаси

Речовини	ICR	Рівні ризику
Бензол	3,2 x 10 ⁻⁵	низький
Бенз(а)пірен	2,3 x 10 ⁻⁷	мінімальний
Свинець	1,2 x 10 ⁻⁷	мінімальний
Формальдегід	5,5 x 10 ⁻⁵	низький
Хром (VI)	1,3 x 10 ⁻⁴	середній

Висновки

1. Рівень канцерогенного ризику для дорослого населення м. Черкаси від бензолу і формальдегіду (низький рівень), а також бенз(а)пірену і свинцю (мінімальний рівень) за міжнародними критеріями оцінюється як прийнятний – рівень, на якому, як правило, встановлюються гігієнічні нормативи для населення.

2. Рівень канцерогенного ризику від хрому (VI) є середнім. Такий рівень ризику не потребує проведення екстрених заходів з його усунення, однак не може розглядатися як прийнятний.

3. На прикладі гігієнічної оцінки вмісту в атмосферному повітрі хрому (VI) показано більшу інформативність показників ризику у порівнянні з ГДК. Незважаючи на те, що концентрація цієї сполуки в атмосферному повітрі міста не перевищує ГДК (установлену за критерієм токсичної дії), вона дає суттєвий внесок у формування індивідуального канцерогенного ризику для населення міста (1,3x10⁻⁴).

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення канцерогенних ризиків для жителів м. Черкаси залежно від віку і пори року

Література. 1. *Осноvy* оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / [Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. и др.] ; под ред. Г.Г. Онищенко. – М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. – 408 с. 2. *Варивоник Д.В.* Динаміка онкологічної захворюваності населення України в залежності від рівня технологічного забруднення навколишнього середовища / Д.В. Варивоник // Гігієна населених місць. – 2005. - № 45. – С. 181-185. 3. *Оцінка* ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря: МР 2.2.12-142-2007. – Офіц. вид. - К.:М-во охорони здоров'я України, Державна санітарно-епідеміологічна служба, 2007. – 39 с. 4. *Малоног К.П.* Гігієнічна оцінка ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря міста з розвинутою хімічною промисловістю: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 14.02.01 «Гігієна» / К.П. Малоног. – К., 2007. – 20 с.

**ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА
ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА КАК ФАКТОР
КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЕГО
ЖИТЕЛЕЙ**

К. П. Малоног

Резюме. Провели оценку канцерогенного риска для здоровья населения города Черкассы в связи с загрязнением

атмосферного воздуха выбросами промышленных предприятий и автотранспорта. Определили уровни канцерогенного риска для здоровья от воздействия бензола, бенз(а)пирена, свинца, формальдегида и хрома (VI). Показали большую информативность показателей риска в сравнении с ПДК.

Ключевые слова: загрязнители атмосферного воздуха, здоровье населения, среднесуточные дозы воздействия, канцерогенный риск.

**ATMOSPHERIC AIR POLLUTION OF INDUSTRIAL
CITY AS CARCINOGENIC RISK FACTOR FOR
HEALTH OF ITS DWELLERS**

K. P. Malonog

Abstract. The article is dedicated to the study of the hygienic estimation of carcinogenic risks for health of the population under conditions of influencing chemical agents, which contaminate atmospheric air. Carcinogenic risk levels of benzene, benzy(a)pyrine, lead, formaldehyde and chromium (VI), on health were determined. Greater informativeness of risk indices in comparison with MPC were shown.

Key words: contaminants of atmospheric air, health of the population, daily affecting average doses, carcinogenic risk.

B.Khmelnytskyi National University (Cherkasy)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №4 (30).-P.43-45.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Л. І. Власик

© К. П. Малоног, 2009

УДК 616-058+369.223.22+314.44+616-002.5

З. М. Митник¹О. З. Децик²І. В. Стовбан²

ОСОБЛИВОСТІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІНВАЛІДІВ ВНАСЛІДОК ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ НА ПОСТГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ

¹ Міністерство охорони здоров'я України² Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: медична реабілітація, інвалідність, туберкульоз легень.

Резюме. Дослідження присвячене вивченню особливостей організації медичної реабілітації на постгоспітальному етапі 450 інвалідів внаслідок туберкульозу легень, що проживають в Івано-Франківській області. Виявлено, що перехід до постгоспітального етапу продовження лікування, диспансеризації та реабілітації в амбулаторно-поліклінічних та санаторно-курортних закладах супроводжується недотриманням стандартів їх виконання та зниженням контролю над пацієнтами. Нерегулярність відвідування ними медичних закладів, неповне (на 50%) охоплення санаторно-курортним лікуванням, незнання індивідуальної програми реабілітації призводить до її виконання тільки на 30%, а відповідно – до недостатньої ефективності. Виявлені особливості слід враховувати в програмах профілактики туберкульозу на всіх рівнях.

Вступ

Особливістю лікувально-профілактичної допомоги хворим на туберкульоз є те, що її надання покладається як на загальносоматичну мережу закладів охорони здоров'я, так і на спеціалізовані фтизіатричні заклади [2, 5]. Зокрема, в закладах загальної медичної мережі здійснюється виявлення туберкульозу під час звертань (з приводу інших захворювань) чи медичних оглядів та формування груп ризику. Подальше уточнення діагнозу та спеціалізоване лікування проводиться у протитуберкульозних закладах, а контрольоване лікування і реабілітація у підтримуючу фазу хіміотерапії після виписки із них – знову у загальносоматичних закладах [3, 4, 6].

Впровадження в Україні ДОТС стратегії та виконання вже другої Загальнодержавної програми протидії захворюванню на туберкульоз показало їх ефективність і дозволило за кошти державного бюджету забезпечити діагностику та медикаментозне лікування хворих у повному обсязі.

Разом з тим, у вказаних програмах недостатня увага приділяється реабілітації, хоча особливості перебігу, своєрідність контингенту хворих на туберкульоз, вплив чинників навколишнього середовища досить часто приводять до інвалідизації, а відповідно і до значних соціально-економічних збитків.

Мета дослідження

Встановити особливості організації медичної реабілітації на постгоспітальному етапі інвалідів унаслідок туберкульозу легень.

Матеріал і методи

Вирішення поставлених завдань здійснювалось шляхом медико-соціологічного дослідження репрезентативної групи 450 інвалідів унаслідок туберкульозу легень. Усіх обстежених розподілено за статтю та місцем проживання зведено в шість вікових груп: 18–24 роки, 25–34 роки, 35–44 роки, 45–54 роки, 55–64 роки та 65 років і старші. Дослідження проводилося на базах обласної медико-соціальної експертної комісії (МСЕК), фтизіопульмонологічної МСЕК, фтизіопульмонологічного центру м. Івано-Франківська, Городенківського, Косівського та Тисменицького протитуберкульозних диспансерів, кафедри соціальної медицини, організації та економіки охорони здоров'я.

Статистична обробка даних здійснювалася з використанням прикладних стандартних програм для Microsoft Excel.

Обговорення результатів дослідження

Наступним після стаціонарного етапом медичної реабілітації хворих на туберкульоз є продовження лікування та диспансерне спостереження в амбулаторних умовах, обсяг та частота яких залежать від загального стану хворого, тяжкості перебігу, встановленої групи інвалідності та інших чинників [1, 7].

Слід зазначити, що первинним моментом взяття на диспансерне спостереження вважається дата встановлення діагнозу. Тому досить дивно, що хоча абсолютна більшість опитаних (94,22±1,10%)

вказали, що знаходяться на диспансерному обліку з приводу туберкульозу, однак решта – заперечили. На наш погляд, це свідчить про низьку поінформованість пацієнтів щодо технологій, які до них застосовуються з боку медичного персоналу.

З іншого боку, очевидні і недоліки у виконанні самого стандарту диспансерного нагляду, оскільки на запитання скільки разів лікар чи медична сестра запрошували респондентів на прийом або відвідували їх вдома з приводу захворювання на туберкульоз, майже третина ($32,67 \pm 2,21\%$), незалежно від статі та місця проживання, відповіла, що жодного.

Це явно не співпадає із рекомендаціями лікарів, зафіксованими в офіційній медичній документації. Згідно із записами, на контрольний огляд до фтизіатра після завершення повного курсу медикаментозного лікування через рік повинна з'явитися тільки незначна частка хворих – $9,56 \pm 1,39\%$. Більшості хворих ($70,22 \pm 2,16\%$) це рекомендовано зробити через шість місяців, і ще п'ятій частині ($20,22 \pm 1,89\%$) – через три.

Зіставлення відповідей самих пацієнтів із наведеними даними медичної документації, в черговий раз підкреслює, що частина хворих є недисциплінованими та не виконують рекомендацій лікарів, тим більше, що в амбулаторних умовах це важко проконтролювати. Враховуючи соціальне значення захворювання на туберкульоз, це очевидно створює додаткову загрозу для суспільства.

З іншого боку, можливо, медичному персоналу слід детальніше пояснювати пацієнтам важливість диспансерного спостереження та відноситися до нього менш формально. Адже, $12,22 \pm 1,54\%$ респондентів вказали, що взагалі не знають що таке диспансеризація, а практично половина опитаних ($52,44 \pm 2,35\%$) – незадоволена її якістю.

Аналізуючи результат повного курсу лікування за даними записів офіційної медичної документації при виписці із стаціонару, встановлено, що тільки у трьох пацієнтів з групи спостереження спостерігалосьвилікування від туберкульозу легень. Хоча покращання відзначили у $66,44 \pm 2,23\%$ обстежених, однак жодного результату проведені курси лікування та реабілітації не виявили практично у четвертій частини хворих ($23,11 \pm 1,99\%$). Більше того, у $3,33 \pm 0,85\%$ обстежених зафіксоване погіршення стану, а $6,44 \pm 1,16\%$ – взагалі померло. Причому загальні результати лікування хворих з числа мешканців міст були дещо гірші, ніж серед сільських жителів – сумарно без змін чи з погіршення виписані $39,51 \pm 5,43\%$ з них проти $27,64 \pm 2,33$ відповідно ($p < 0,05$).

Вказані результати підкреслюють неефективність реабілітаційних заходів у третині інвалідів внаслідок туберкульозу легень і очевидно вимагають корекції. Адже згідно даних ВООЗ, за умови своєчасного виявлення, на сьогодні туберкульоз вважається виліковною хворобою, за винятком незначної частки резистентних форм [7]. Навіть, незважаючи на те, що 2/3 обстежених були виявлені із пізніми формами туберкульозу, проте відсутність серед них інвалідів першої групи ($94,67\%$ респондентів мають другу групу інвалідності і ще $5,33\%$ – третю) не дає підстав для отриманих низьких результатів лікування та реабілітації і вимагає поглибленого вивчення їх причин.

Звертає на себе увагу, що тільки $32,22 \pm 2,20\%$ респондентів вказали, що ознайомлені медичним персоналом із програмою реабілітації (відновлення здоров'я і активного життя), а ще $50,67 \pm 2,38\%$ знають її частково. При цьому аж п'ята частина – $17,11 \pm 1,78\%$ опитаних взагалі не знають, що таке

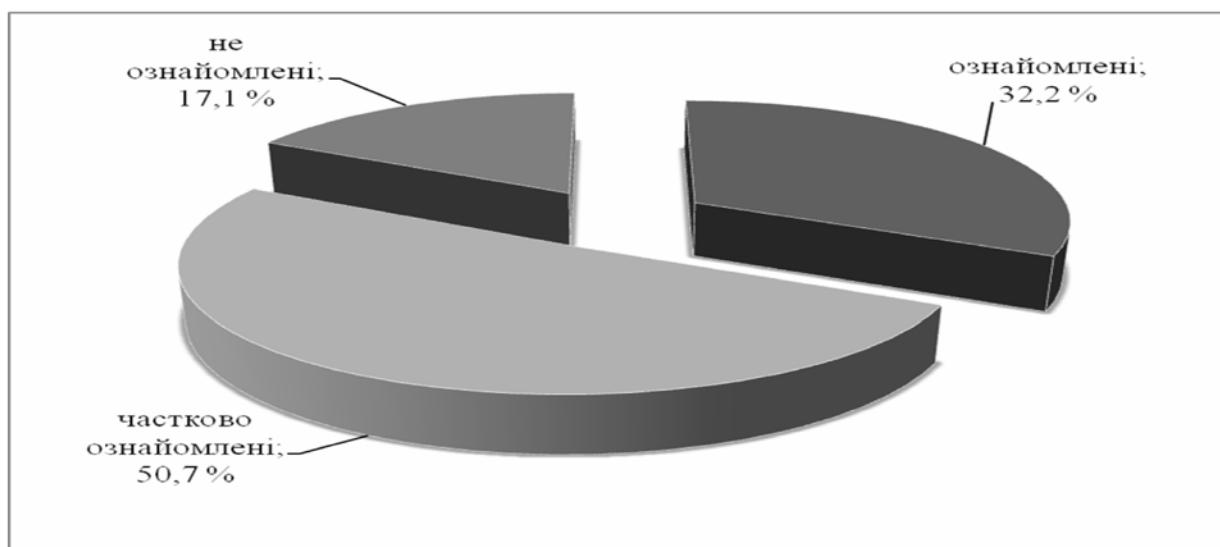


Рис. 1. Ступінь ознайомленості інвалідів внаслідок туберкульозу легень із програмою їх реабілітації

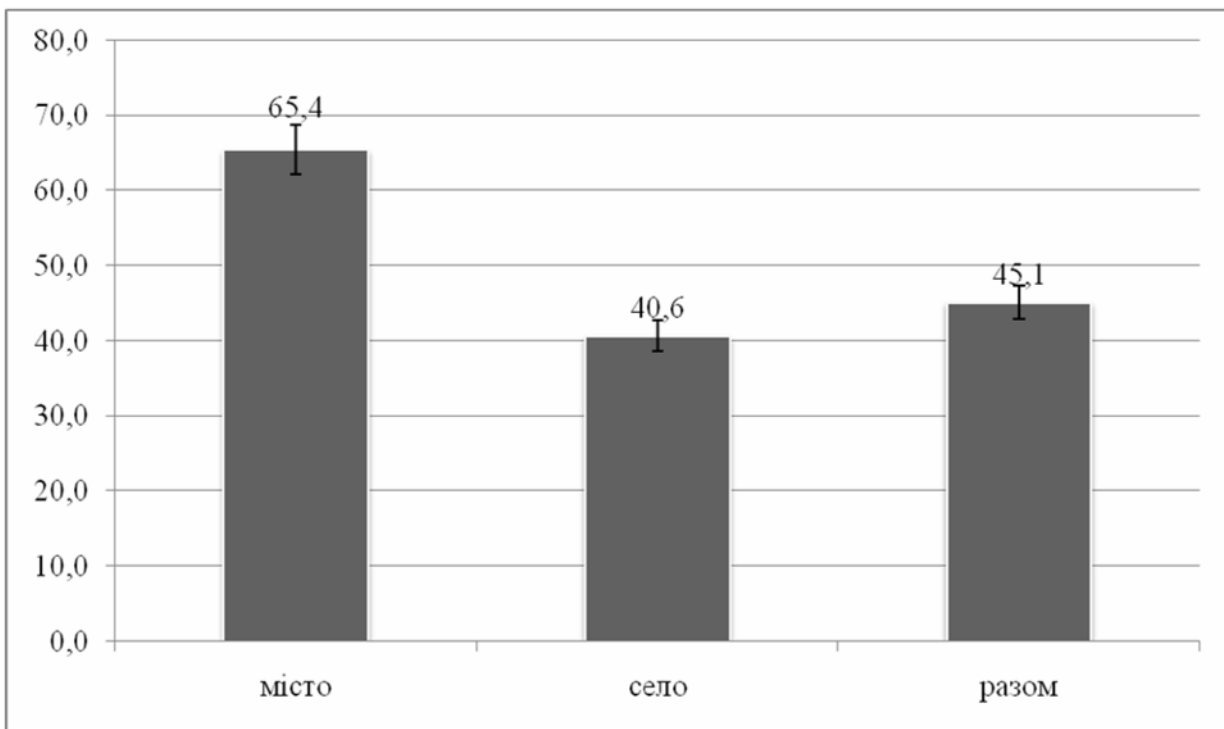


Рис. 2. Повнота охоплення інвалідів внаслідок туберкульозу легень санаторно-курортним лікуванням

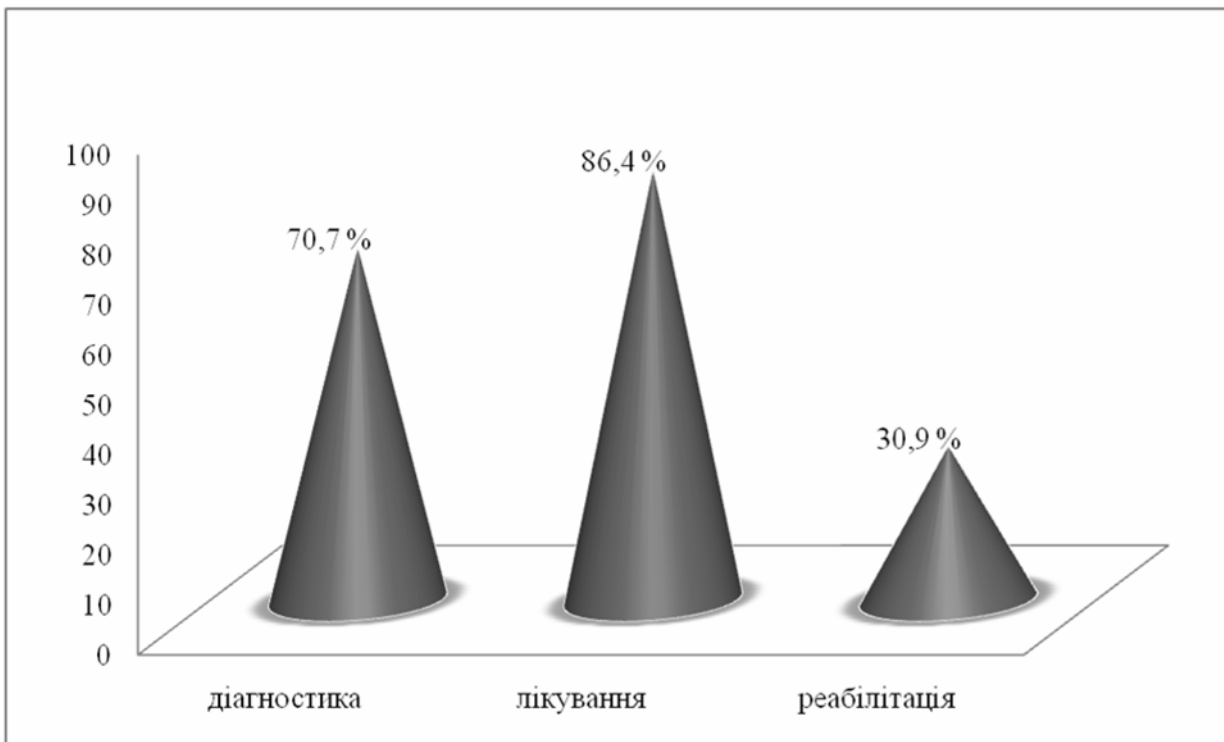


Рис. 3. Повнота виконання стандартів діагностики, лікування та реабілітації інвалідів внаслідок туберкульозу легень за даними експертних оцінок

реабілітація та як повинні її проходити (рис.1). Враховуючи вже встановлений загальний вищий рівень освіченості респондентів – міських мешканців, досить дивно, що аналогічний показник серед них майже втричі вищий, ніж серед сільських жителів – $40,74 \pm 5,46\%$ проти $11,92 \pm 1,69\%$ ($p < 0,001$).

Важливим етапом в організації лікування, оздоровлення та реабілітації хворих на туберкульоз є санаторно-курортне лікування. Згідно з наказом МОЗ України №131 від 10.03.2004 воно використовується в таких випадках: для відновлення або підтримання працездатності, функціо-

нальної реабілітації; для додавання до комплексу лікувальних заходів природно-кліматичних факторів; для переважної більшості хворих із вперше діагнованим туберкульозом після попереднього лікарняного лікування; для всіх інших хворих при відсутності протипоказань для санаторного лікування. Термін перебування в санаторії визначається індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням форми туберкульозного процесу, обтяжуючих чинників, у тому числі супутньої патології, тривалості й результатів попереднього стаціонарного або амбулаторного лікування.

З наведеного випливає, що всі інваліди (за відсутності протипоказань) повинні пройти санаторно-курортне лікування. Тому звертає на себе увагу той факт, що, як видно на рис.2, повнота охоплення ним далека від ідеальної. Більше половини ($54,89 \pm 2,35\%$) опитаних протягом останніх трьох років не були жодного разу на такому лікуванні, причому частка таких серед мешканців села вдвічі більша, ніж міста – $59,36 \pm 2,56\%$ проти $34,57 \pm 5,28\%$ ($p < 0,001$). Ще $43,56 \pm 2,34\%$ вказали, що одноразово пройшли санаторне лікування, і тільки п'ять осіб вказали, що були там два рази, а два опитані – три рази за останні три роки.

Сказане підтвердили і високо досвідчені фахівці-експерти, на думку яких стандарт реабілітації інвалідів внаслідок туберкульозу легень на постгоспітальному етапі був дотриманий найгірше – тільки на $30,89 \pm 2,18\%$, порівняно із стандартами діагностики ($70,67 \pm 2,15\%$) та лікування ($86,44 \pm 1,61\%$) в спеціалізованих закладах (рис. 3).

Висновки

1. Перехід до постгоспітального етапу продовження лікування, диспансеризації та реабілітації в амбулаторно-поліклінічних та санаторно-курортних закладах супроводжується недотриманням стандартів їх виконання та зниженням контролю над пацієнтами.

2. Нерегулярність відвідування інвалідами внаслідок туберкульозу легень медичних закладів, неповне (на 50%) охоплення санаторно-курортним лікуванням, незнання індивідуальної програми реабілітації призводить до її виконання тільки на 30% (за даними експертних оцінок), а відповідно - до недостатньої ефективності.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у розробці та апробації моделі системи профілактики туберкульозу легень та інвалідності внаслідок нього.

Література. 1. Галиуллин А.Н. Прогнозирование туберкулеза легких по медико-социальным факторам риска /

А.Н. Галиуллин, Р.А. Альмитов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2006. - №5. – С.15-19. 2. Даниленко В.І. Матеріали та пропозиції щодо становища інвалідів в Україні і шляхів його поліпшення / В.І. Даниленко, Л.І. Дмитренко // Основи здоров'я та фізична культура. – 2006. – 3. – С.5-6. 3. Литвинов В.І. Новые технологии диагностики туберкулеза / В.И. Литвинов // Фтизиатрия. – 2007. – №7. – С. 7. 4. Мельник В.М. Социальные и медицинские проблемы туберкулеза в Украине / В.М. Мельник, В.В. Волошина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – №2. – С. 22-24. 5. Москаленко В.Ф. Туберкулез как глобальная медико-социальная проблема / В.Ф. Москаленко, Т.С. Грузева // Охрана здоровья Украины. – 2007. – №1(25). – С.220-222. 6. Moda G. Non-technical constraints to eradication: the Italian experience / G.Modal // Vet Microbiol. – 2006. – Feb 25;112(2-4):253-8. 7. Tulchinsky T. H. The New Public Health: second edition / T. H. Tulchinsky, E. A. Varicova. – Amsterdam: Academic Press is an Imprint of Elsevier. – 2009. – P.672.

ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ ВСЛЕДСТВИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ НА ПОСТГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

З. М. Митник, О. З. Децик, И. В. Стовбан

Резюме. Исследование посвящено изучению особенностей организации медицинской реабилитации на постгоспитальном этапе 450 инвалидов вследствие туберкулеза легких, проживающих в Ивано-Франковской области. Обнаружено, что переход к постгоспитальному этапу продолжения лечения, диспансеризации и реабилитации, в амбулаторно-поликлинических и санаторно-курортных учреждениях сопровождается несоблюдением стандартов их выполнения и снижением контроля за пациентами. Нерегулярность посещения ими медицинских заведений, неполный (на 50%) охват санаторно-курортным лечением, незнание индивидуальной программы реабилитации приводит к ее выполнению только на 30%, а соответственно - к недостаточной эффективности. Обнаруженные особенности следует учитывать в программах профилактики туберкулеза на всех уровнях.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, инвалидность, туберкулез легких.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF MEDICAL REHABILITATION OF INVALIDS DUE TO PULMONARY TUBERCULOSIS ON THE POSTHOSPITAL STAGE

Z. M. Mytnik, O. Z. Decyk, I. V. Stovban

Abstract. Research is dedicated to the study of specific characteristics of organization of medical rehabilitation of 450 invalids of Ivano-Frankivsk region due to pulmonary tuberculosis on the posthospital stage. It has been revealed that continuative of treatment on the posthospital stage, in outpatient – and polyclinic, sanatorium and – spa institutions is accompanied with non-observance if standards of their fulfilment and decrease of control above patients. Irregular visits by them of medical establishments, incomplete (only 50%) scope sanatorium-and-spa treatment, ignorance of individual program of rehabilitation results in its implementation only 30%, and accordingly – to insufficient efficacy. The revealed peculiarities must be taken into account in programs of tuberculosis prophylaxis at all levels.

Key words: medical rehabilitation, disability, tuberculosis.

National Medical University of Ivano-Frankivsk
Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.46-49.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. В. І. Сливка

© З. М. Митник, О. З. Децик, І. В. Стовбан, 2009

УДК 616.681-007.41-053.3-092:612.018

А. Й. НаконечнийЛьвівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького**ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС У ДІТЕЙ ПІСЛЯ
ОРХІПЕКСІЇ****Ключові слова:** ретенція яєчок,
орхіпексія, гіпофізарно-гонадна
система.**Резюме.** В 267 хлопчиків через 4 і більше років після орхіпексії з приводу ретенції яєчок та у 62 практично здорових дітей у сироватці крові радіоімунологічним методом визначали базальний рівень тестостерону (Т), а імунорадіометричним – ЛГ і ФСГ. Прооперовані діти розподілені на 2 групи – із загальноприйнятим та запропонованим лікуванням. У віддалені терміни після орхіпексії відмічено тенденцію до нормалізації показників гормонів. Особливо це стосується хлопців молодшого віку, в яких застосовували запропоновану терапію.**Вступ**

Патологія опускання яєчок займає важливе місце в проблемі репродукції чоловіків. Зрозуміло, що без адекватного розвитку та функціонування яєчок у дітей, годі розраховувати на позитивний прогноз щодо майбутньої фертильності [2, 3]. Критеріями ефективного лікування ретенції яєчок є не лише відновлення анатомічного положення сім'яників у мошонці, а також, що максимально важливо, їх адекватна функціональна здатність. Засвідчити успішність проведеного лікування можна лише в зрілому віці [1, 4, 7, 9]. Ефективність лікування різних форм ретенції яєчок повинна визначатися об'єктивними критеріями. Серед ведучих діагностичних критеріїв беззаперечно треба виділити гормональну функцію зведених сім'яників. Оскільки ретенція яєчок у дітей характеризується суттєвими порушеннями гіпофізарно-гонадного комплексу, то коливання рівнів гонадотропних і статевих гормонів у хворих відображають різноманітність патогенетичних форм вади [5, 6, 8].

Мета дослідження

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування різних клінічних форм ретенції яєчок у дітей. Завдання – вивчити сутність негативних впливів орхіпексії на яєчка, об'рунтувати оптимальні терміни хірургічного лікування ретенції яєчка, запропонувати ефективну медикаментозну профілактику уражень яєчок при орхіпексії.

Матеріал і методи

Обстежено 267 хлопчиків через 4 і більше років після орхіпексії з приводу ретенції яєчок та 62 практично здорових, які не мали патології зовнішніх статевих органів. Усім хворим проводили

внутрішньомошонкову фіксацію яєчка. Оперовані діти розподілені на 2 групи. Перша – це 174 хлопці, в яких орхіпексію виконано із загальноприйнятим веденням до і післяопераційного періоду. Другу групу склали 93 хлопчики, в яких використано запропоноване лікування. Зокрема, безпосередньо перед орхіпексією проводились регіонарна провідникова клубово-підчеревно-пахвинна блокада і протекція яєчок глюкокортикоїдом пролонгованої дії.

Радіоімунологічним методом у сироватці крові обстежених визначали базальний рівень тестостерону (Т), а імунорадіометричним – лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулювального гонадотропінів (ФСГ). Використовували стандартні набори IMMUNOTECH a Beckman Coulter Company. Оцінювали співвідношення ЛГ/Т та ФСГ/ЛГ.

Статистичні обрахунки проведено з використанням комерційного статистичного пакету прикладних програм STATISTICA фірми StatSoft Inc. USA, 1999 для персонального комп'ютера. Визначали середнє арифметичне значення (М), середнє квадратичне (стандартне) відхилення (SD), рівень статистичної значущості відмінностей між відповідними віковими групами хворих і здорових дітей (р), а також хворих і дітей через 4 роки після орхіпексії (р'). Використовували непараметричний метод Kolmogorov-Smirnov two-sample test.

Обговорення результатів дослідження

У хлопчиків, яким яєчко зводили до 4-річного віку, рівень ЛГ, ФСГ і Т через 4-5 років після орхіпексії практично наближався до норми. Незначне відставання зафіксовано за Т та співвідношенням гіпофізарних гормонів. Інші гормональні показники характеризувалися підвищенням. За відношенням до вікової норми відмінності в обох

групах виявилися невірогідними. Порівняно з хворими на ретенцію яєчок відмічено зростання ЛГ, ФСГ і Т. Збільшення ЛГ і Т було статистично значущим в обох групах. В 1 групі ЛГ становив 1,334 МО/л (0,422), $p' < 0,025$ і Т – 0,081 нг/мл (0,036), $p' < 0,05$, а в 2 групі: ЛГ – 1,323 МО/л (0,435), $p' < 0,05$ і Т – 0,085 нг/мл (0,039), $p' < 0,05$. Обидва індекси мали тенденцію до зниження, окрім співвідношення ЛГ/Т в дітей 1 групи, яке підвищувалося. Зниження індексу ФСГ/ЛГ було статистично значущим: у 1 групі – 1,208 (0,161), $p' < 0,01$ і в 2-й – 1,198 (0,166), $p' < 0,05$.

У дітей, яких оперували між 5 і 9 роками життя, відмічено більш суттєві зміни у гормональному статусі. У порівнянні з нормою в обох групах вищими були ФСГ та індекси, а нижчими ЛГ і Т. Статистично значущі відмінності констатовано за Т та обома індексами. Так, рівень Т в дітей 1 групи становив 0,12 нг/мл (0,05), $p < 0,005$, $p' < 0,025$, а в 2-й – 0,132 нг/мл (0,06), $p' < 0,05$. Відповідно індекс ЛГ/Т складав 16,989 (7,141), $p < 0,01$, $p' < 0,001$ і 16,081 (4,907), $p < 0,025$, $p' < 0,005$, а співвідношення гіпофізарних гормонів – 1,091 (0,118), p і $p' < 0,001$ та 1,054 (0,091), $p < 0,005$, $p' < 0,025$. Рівень ФСГ в обох групах суттєво відрізнявся від норми: у 1-й групі – 1,98 МО/л (0,436) і в 2-й – 1,962 МО/л (0,329). Відмінності між групами залежно від застосованого лікування були статистично незначущими. Порівняно з хворими на ретенцію яєчок в обох групах зменшувалися індекси, а також рівень ЛГ в 1-й та ФСГ в 2-й. Інші гормональні показники зростали.

У юнаків, яких оперували після 10 років, зареєстровано відчутні зміни за всіма параметрами.

У 1-й групі щодо хворих на ретенцію яєчок ЛГ і Т підвищувалися, а ФСГ та обидва індекси знижувалися. Причому відмінності за рівнем ФСГ були вірогідними – $p' < 0,025$, а за Т та обома індексами статистично високозначущими – $p' < 0,001$. У 2-й групі виявлено практично ідентичні тенденції. Зниження ФСГ було статистично значущим – $p' < 0,005$. Порівняно з нормою в обох групах гіпофізарні гормони залишилися підвищеними, а Т зниженим. Тестостерон статистично значущо відставав від показників норми і більш виражено в 1-й групі – відповідно 1,2 нг/мл (0,728), $p < 0,005$ та 1,359 нг/мл (0,799), $p < 0,05$. Тому статистично високозначущо зростало співвідношення ЛГ до Т в обох групах – $p < 0,001$. У 1-й групі індекс ЛГ/Т становив 5,001 (5,624) і в 2-й – 4,525 (4,899). Співвідношення ФСГ/ЛГ навпаки відставало від показника в практично здорових підлітків.

У віддаленому післяопераційному періоді ЛГ в основному коливався навколо відповідних показників практично здорових дітей і особливо після орхіпексії в ранньому віці. У дітей зі справжнім крипторхізмом, а тим більше з двобічною вадою, яких оперували у старшому віці, рівень ЛГ значно переважав показник норми. ФСГ, порівняно з хворими, зазвичай мав тенденцію до зростання. Це стосується справжнього і псевдокрипторхізму, який корегували у ранньому віці. Але він помірно знижувався після хірургічного втручання в старшому віці. Рівень Т суттєво підвищувався при всіх формах ретенції яєчок і найбільше в оперованих у ранньому віці. Однак по-

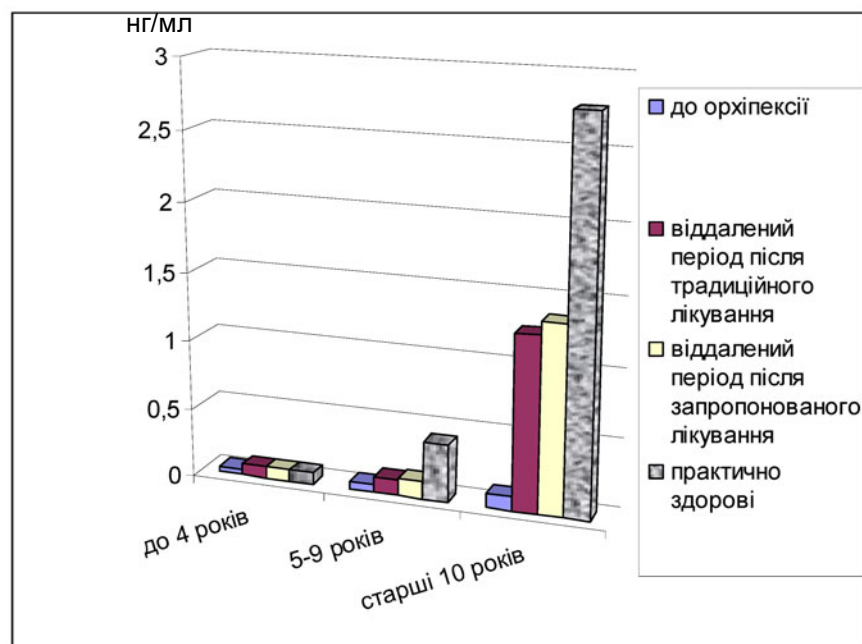


Рис. Динаміка тестостерону в хворих на ретенцію яєчок у віковому аспекті залежно від способу лікування

казників практично здорових дітей він, як правило, не досягав (рис.). Індекси ЛГ/Т та ФСГ/ЛГ мали тенденцію до зниження, хоча в переважній більшості залишалися вищими за норму.

У віддаленому терміні після орхіпексії найкращі результати ми отримали у хлопчиків, яких оперували до однорічного віку. Більш виражена тенденція до нормалізації показників була притаманна хлопчикам, яким орхіпексію проведено в молодшому віці та застосовано альтернативне лікування.

Висновки

У віддалені терміни після орхіпексії відмічено тенденцію до нормалізації ЛГ, ФСГ і тестостерону. Особливо це стосується хлопчиків молодшого віку, в яких застосовували запропоновану терапію.

Оптимальним терміном хірургічної корекції аномалії розташування яєчок є вік до одного року.

Перед орхіпексією доцільно застосовувати регіонарну провідникову клубово-підчеревно-пахвинну блокаду і органопротекцію глюкокортикоїдом пролонгованої дії. Це лікування не має побічних ефектів, просте у виконанні, тому рекомендується для широкого використання в дитячій урологічній і хірургічній практиці.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні становлення гормональної та сперматогенної функцій після хірургічної корекції ретенції яєчок.

Література. 1. Демченко А.Н. Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма: методические рекомендации / [сост. А.Н. Демченко]. – Харьков, 2000. – 16 с. 2. *Руководство по охране репродуктивного здоровья* / [В.И. Кулаков, В.Н. Серов, Л.В. Адамьян и др.]. – М.: Триада, 2001. – 568 с. 3. *Сексология и андрология* / [Н.И. Бойко, Ю.А. Борисенко, А.А. Быстров и др.]; под ред. А.Ф. Возианова, И.И. Горпинченко. – К.: Абрис, 1997. – 880 с. 4. *Шабалов Н.П.* Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: справочник / под ред. проф. Н.П. Шабалова. – М.: МЕД-пресс-информ, 2003. – 544 с. 5. *Hutson J.M.* Testicular

descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004. / J.M. Hutson, S. Hasthorpe // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2005. – Vol. 40. – P. 297–302. 6. *Kolon T.F.* Cryptorchidism: diagnosis, treatment, and long-term prognosis / T.F. Kolon, R.P. Patel, D.S. Huff // *Urol. Clin. N. Am.* – 2004. – Vol. 31. – P. 469–480. 7. *Murphy F.* Orchidopexy and its impact on fertility / F. Murphy, T. Sri Paran, P. Puri // *Peditr. Surg. Int.* – 2007. – Vol. 28. – P. 625–632. 8. *Serum* inhibin B, FSH, LH and testosterone levels before and after human chorionic gonadotropin stimulation in prepubertal boys with cryptorchidism / P. Christiansen, A.M. Andersson, N.E. Skakkebaek, A. Juul // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147, № 1. – P. 95–101. 9. *Trussel J.C.* The relationship of cryptorchidism to fertility / J.C. Trussel, P.A. Lee // *Curr. Urol. Rep.* – 2004. – Vol. 5. – P. 142–148.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ОРХИПЕКСИИ

А. Й. Наконечный

Резюме. У 267 мальчиков через 4 и больше лет после орхипексии по поводу ретенции яичек и 62 практически здоровых мальчиков в сыворотке крови радиоиммунологическим методом определяли базальный уровень тестостерона (Т), а иммунорадиометрическим – ЛГ и ФСГ. Прооперированные дети распределены на 2 группы – с общепринятым и предложенным лечением. В отдаленные сроки после орхипексии отмечена тенденция к нормализации показателей гормонов. Особенно это касается мальчиков младшего возраста, у которых применяли предложенную терапию.

Ключевые слова: ретенция яичек, орхипексия, гипофизарно-гонадная система.

HORMONAL STATUS IN CHILDREN AFTER ORCHIOPEXY

A. Y. Nakonechnyi

Abstract. Basal testosterone level (T) using radio-immunologic method and dH and FSH using immunoradiometric method were determined in the blood serum in 267 boys after 4 and more years of orchiopexy in case of retention of testicles and in 62 practically healthy boys. Post-operative children are distributed in 2 groups – with generally accepted and offered treatment. In remote terms after orchiopexy a tendency to normalization of indexes of hormones is marked. Especially it concerns the boys of junior age, who were treated with offered therapy.

Key words: retention of testes, orchiopexy, pituitary-gonadal system.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, №4 (30). - P.50-52.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Б. М. Боднар

© А. Й. Наконечный, 2009

О. В. Павлюкович¹**В. Т. Бачинський¹****Ю. О. Ушенко²****О. Я. Ванчуляк¹**¹ – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці² – Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича**СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РОЗПОДІЛІВ
СТУПЕНЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦІЇ ЛАЗЕРНОГО
ВИПРОМІНЮВАННЯ, РОЗСІЯНОГО
ЗМІНЕНОЮ ТКАНИНОЮ МІОКАРДА,
ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ПРИЧИНИ
НАСТАННЯ СМЕРТІ****Ключові слова:** смерть, асфіксія, крововтрата, лазер, поляриметрия.**Резюме.** Дослідження спрямоване на встановлення можливостей диференціації причини настання смерті в результаті механічної асфіксії або крововтрати шляхом вивчення двовимірних розподілів ступеня деполаризації лазерних зображень серії зрізів тканини міокарда.**Вступ**

Визначення причини смерті є одним із головних питань які повинен вирішити судово-медичний експерт під час проведення досліджень чи експертиз. Іноді через відсутність обставин та об'єктивних даних, які могли б вказувати на можливу причину настання смерті вирішення цього завдання є складним.

Мета дослідження

Провести статистичний аналіз розподілів ступеня деполаризації лазерного випромінювання, розсіяного тканиною міокарда, для диференціації причини настання смерті.

Матеріал і методи

Використано зрізи міокарда від 20 осіб різної статі із відомою причиною смерті та часом її настання, які померли внаслідок механічної асфіксії – тип “А” (дев'ять випадків) та крововтрати – тип “К” (одинадцять випадків). За допомогою заморожувального мікроскопа з вилучених шматочків отримували нативні зрізи.

Опромінювання об'єкта дослідження (6) проводилося колімованим пучком ((D=10⁴ мкм) 2) He-Ne лазера ((λ=0.6328 мкм) 1). За допомогою поляризаційного освітлювача формувалися різні стани поляризації освітлюючого пучка. Поляризаційні зображення координатних розподілів α і β біологічних тканин формувались у площині світлочутливої площадки (800x600) CCD камери за допомогою мікрооб'єктива, роздільна здатність якого достатня для проведення вимірів у діапазоні розмірів структурних елементів тканин людини 2-2000 мкм з подальшого передачею інформації на персональний комп'ютер.

Отримані результати обчислювалися за стандартними алгоритмами програмного продукту MATLAB [1].

Формування розподілів ступеня деполаризації лазерного випромінювання, розсіяного зрізом тканини міокарда в процесі проходження лазерного пучка крізь нього внаслідок його багаторазового розсіювання (рис. 1) [1-6].

У результаті має місце перетворення станів поляризації [7]. Тому в кожній точці відповідного лазерного зображення накладається велика кількість різнополяризованих хвиль. Результатом такого накладання є деполаризація або усереднення станів поляризації локальних пучків.

Нами використано класичний метод вимірювання такого параметра [9]:

1. За допомогою обертання осі пропускання аналізатора θ в межах = 0–180° визначаються масиви мінімальних і максимальних рівнів інтенсивності:

$$I_{\min} \begin{pmatrix} r_1, \dots, r_m \\ \dots \\ r_n, \dots, r_m \end{pmatrix}; I_{\max} \begin{pmatrix} r_1, \dots, r_m \\ \dots \\ r_n, \dots, r_m \end{pmatrix}$$

зображення зрізу тканини міокарда для кожного окремого пікселя (mn) CCD-камери і, відповідні їм кути повороту:

$$\Theta \begin{pmatrix} r_1, \dots, r_m \\ \dots \\ r_n, \dots, r_m \end{pmatrix} \left(I \begin{pmatrix} r_1, \dots, r_m \\ \dots \\ r_n, \dots, r_m \end{pmatrix} \equiv \min \right);$$

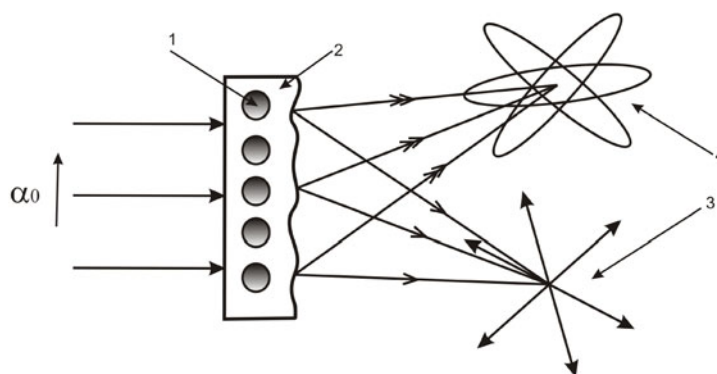


Рис. 1. Формування деполаризації лазерного випромінювання; 1 – анізотропні міозинові волокна; 2 – ізотропна речовина; 3 – розсіювання лазерного променя; 4 – еліптичності лазерного променя

2. Розраховуються значення ступеня деполаризації лазерного випромінювання в точці r_1 зображення зрізу тканини міокарда за наступним співвідношенням:

$$\Delta = \frac{2I_{\min}}{I_{\max} + I_{\min}}$$

Обговорення результатів дослідження

Для встановлення об'єктивних критеріїв диференціації причини настання смерті ми отримали наступні поляризаційні зображення тканини міокарда (рис. 2).

Аналізуючи отримані поляризаційні зображення тканини міокарда (рис. 2) виявлено наступні явища: а) Порівняльний візуальний аналіз поляризаційних зображень зрізів тканин міокарда одержаних у співвісних поляризаторі і аналізаторі не може бути використаний для об'єктивної диференціації причини настання смерті –

структура розподілів інтенсивності відповідних зображень достатньо близька; б) поляризаційно візуалізовані зображення тканини міокарда в перехрещених (“б”, “г”) поляризаторі та аналізаторі вказують на наявність оптично анізотропної складової, що виявляється у наявності ділянок “просвітлення” за рахунок формування еліптично поляризованих або деполаризованих хвиль у ділянках крововиливів.

Для зрізу тканини міокарда “А” типу характерним є дещо більший рівень інтенсивності лазерного випромінювання зрізу ніж для тканини міокарда типу “К”. Дана обставина якісно свідчить про більш високе кровонасичення біологічної тканини, проте кількісно її оцінити не виявляється можливим.

На рис. 3 наведені експериментально виміряні координатні розподіли значень ступеня деполаризації лазерного випромінювання, розсіяного тканиною міокарда з “А” типу (а) і “К” типу (б)

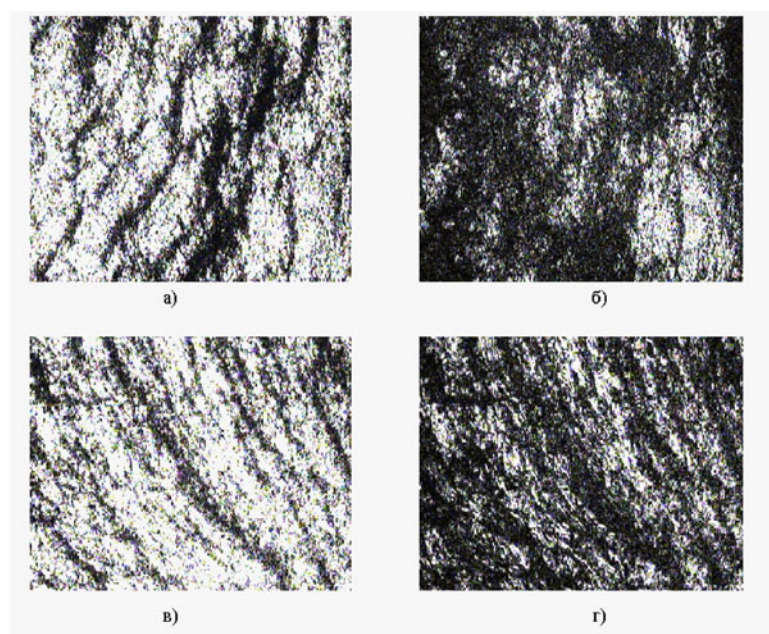


Рис. 2. Поляризаційні зображення у співвісних (“а”, “в”) і перехрещених (“б”, “г”) поляризаторі та аналізаторі тканини міокарда “А” - типу (“а”, “б”) і “К” - типу (“в”, “г”)

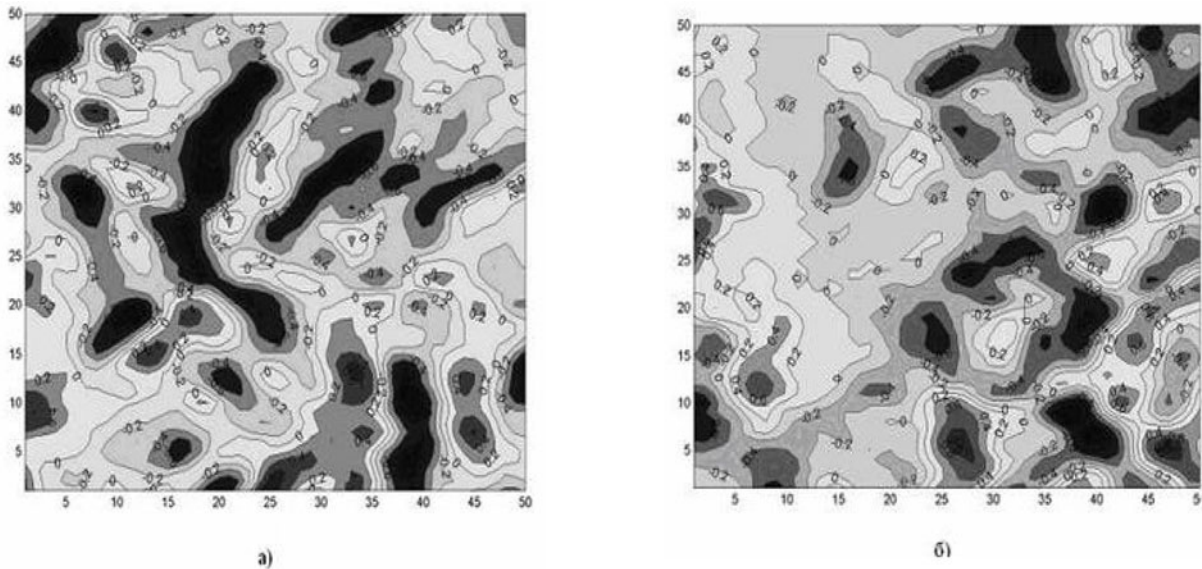


Рис. 3. Координатні розподіли ступеня деполаризації лазерного випромінювання тканиною міокарда “А” типу (а) і “К” типу (б)

Порівняльний аналіз виявив, що координатний розподіл ступеня деполаризації лазерного випромінювання тканиною міокарда “А” типу характеризується ділянками із значно більшим рівнем поляризації (рис. 3а) ніж аналогічний розподіл, визначений для тканини міокарда “К” типу (рис. 3б).

Така різниця поляризації напевно зумовлена різним кровонаповненням. Для тканини міокарда “А” типу вона більша. Внаслідок цього лазерне випромінювання, що проходить крізь такий кровонасичений шар зазнає більшої кратності світлорозсіяння і, відповідно, більше деполаризується.

В якості основного аналітичного інструменту для оцінювання розподілів випадкових значень Δ , які характеризують поле розсіяного випромінювання зрізами тканини міокарда використовувалися статистичні моменти першого M , другого σ , третього A і четвертого E порядків, які обчислювалися за стандартними алгоритмами програмного продукту MATLAB [10 - 12]

тут $N=800 \times 600$ - повна кількість пікселів CCD-камери, яка реєструє поляризаційно-неоднорідне об'єктне поле.

$$M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |\Delta_i| = \frac{1}{N} (|\Delta_1| + |\Delta_2| + \dots + |\Delta_N|);$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta_i^2} = \sqrt{\frac{1}{N} (\Delta_1^2 + \Delta_2^2 + \dots + \Delta_N^2)};$$

$$A = \frac{1}{\sigma^3} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta_i^3 = \frac{1}{\sigma^3} \frac{1}{N} (\Delta_1^3 + \Delta_2^3 + \dots + \Delta_N^3);$$

$$E = \frac{1}{\sigma^2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta_i^4 = \frac{1}{\sigma^2} \frac{1}{N} (\Delta_1^4 + \Delta_2^4 + \dots + \Delta_N^4),$$

Таблиця

Статистичні моменти 1–4-го порядків розподілу ступеня деполаризації лазерного випромінювання тканиною міокарда “А” і “К” типів

Статистичні моменти	Причина настання смерті	
	Асфіксія	Крововтрата
M	$0,31 \pm 0,027$	$0,24 \pm 0,019$
σ	$0,18 \pm 0,011$	$0,29 \pm 0,021$
A	$7,14 \pm 0,54$	$13,34 \pm 0,11$
E	$17,32 \pm 0,174$	$9,25 \pm 0,973$

Об'єктивну статистичну відмінність між координатними розподілами ступеня деполаризації лазерного випромінювання, що пройшло крізь різні типи тканини міокарда ілюструють дані про значення статистичних моментів, наведені в таблиці.

Висновки

Отримані статистичні моменти всіх порядків розподілу ступеня деполаризації лазерного випромінювання досліджуваних тканин мають різні, об'єктивні, відмінні між собою значення, що дозволяє проводити диференційну діагностику причини смерті:

- Відмінності між значеннями середнього M становлять 30-40%; дисперсії σ 50% - 70%.

- Відмінності між значеннями асиметрії A і ексцесу E , досягають до 100%.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати відкривають перспективи розробки нових об'єктивних критеріїв судово-медичної діагностики причини настання смерті з подальшим можливим використанням їх для вирішення інших цілей судово-медичної науки та практики.

Література. 1. Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині / [О. Г. Ушенко, В. П. Пішак, О. В. Ангельський]. – Чернівці : Медакадемія, 2000. – 305 с. 2. Ушенко О. Г. Лазерна поляриметрия фазово-неоднорідних об'єктів і середовищ / О. Г. Ушенко, – Чернівці: Медакадемія, 2000. – 251с. 3. Лазерна поляризаційна морфологія біологічних тканин: статистичний і фрактальний підходи / [О. Г. Ушенко, В. П. Пішак, О. В. Ангельський, Ю. О. Ушенко]. – Чернівці: Колір-Друк, 2007. – 314 с. 4. Polarization-correlation mapping of biological tissue coherent images / [O.V. Angelsky, A.G. Ushenko, Yu.A. Ushenko et al.] // J. Biomed. Opt. 2005 – V. 10, No.6. P. 064025. 5. Henssge C. Estimation of the time since death in the early post-mortem period / C. Henssge, B. Madea // Forensic Sci. Int. – 2004. – Vol. 144, № 2-3. – P. 167-175. 6. Handbook of Optical Coherence Tomography; edited by B.E. Bouma and G.J. Tearney // Polarization-sensitive optical coherence tomography / [J. F. de Boer, T. E. Milner, M. G. Ducros et al.] – Marcel Dekker Inc.: New York, 2002. – P. 237-274. 7. Jacques S. L. Imaging superficial tissues with polarized light / S. L. Jacques, J. R. Roman, K. Lee // Lasers in Surg. & Med. – 2000. – V.26. – P.119-129. 8. Automatic polarimetric system for early medical diagnosis by biotissue testing / [R. Jozwicki, K. Patorski, O. V. Angelsky et al.] // Optica Applicata. – 2002. – Vol. 32, № 4. – P. 603-612. 9. Laser Polarimetry of Biological Tissue. Principles and Applications / [A.G.Ushenko, V.P.Pishak] // In Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science / ed. V.Tuchin. - Kluwer Academic Publishers, 2004. – P.67.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ, РАССЕЯНОГО ИЗМЕНЕННОЙ ТКАНЬЮ МИОКАРДА, ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ПРИЧИНЫ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ

*А. В. Павлюкович, В. Т. Бачинский,
Ю. А. Ушенко, О. Я. Ванчуляк*

Резюме. Исследование направлено на определение возможностей дифференциации причины наступления смерти в результате механической асфиксии или кровопотери путем изучения двумерных распределений степени деполаризации лазерных изображений серии срезов ткани миокарда.

Ключевые слова: смерть, лазер, поляриметрия, асфиксия, кровопотеря.

STATISTICAL ANALYSIS OF DISTRIBUTIONS OF THE DEGREE OF DEPOLARIZATION OF LASER RADIATION SCATTERED BY THE CHANGED MYOCARDIAL TISSUE IN ORDER TO DIFFERENTIATE CAUSES OF DEATH COMING

*O. V. Pavliukovych, V. T. Bachynsky,
Yu. O. Ushenko, O. Ya. Vanchuliak*

Abstract. The research is aimed at establishing possibilities of differentiate causes of death coming as a result of mechanical asphyxia or blood loss by means of studying bivariate distributions of the degree of depolarization of laser images of a series of sections of the myocardial tissue.

Key words: death, asphyxia, blood-loss, laser, polarimetry.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Yu. Fed'kovych National University (Chernivtsi)**

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.53-56.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. М. В. Шаплавський

*© О. В. Павлюкович, В. Т. Бачинський, Ю. О. Ушенко,
О. Я. Ванчуляк, 2009*

УДК 612.017:615.834:615.83+615.34:547:616.25

А. М. Пілецький

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, м. Київ

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ З ВИКОРИСТАННЯМ ПОЛІОКСИДОНІЮ**Ключові слова:** бронхіальна астма, синдром хронічної втоми, поліоксидоній, клінічна ефективність лікування, віддалені результати.**Резюме.** У роботі наведено аналіз динаміки змін клінічних, функціональних, алергологічних показників у хворих на БА з синдромом хронічної втоми (СХВ) в процесі комплексного лікування з використанням імунотропного препарату поліоксидонію (П). Наводяться віддалені результати клінічної ефективності лікування. Застосування П на тлі традиційної терапії досягається більш чіткий і стійкий клінічний ефект лікування, зменшується частота побічних реакцій, а також подовжуються терміни ремісії хворих на БА із СХВ.**Вступ**

Бронхіальна астма (БА) - генетично детерміноване запальне захворювання дихальних шляхів, яке відрізняється наявністю зворотньої обструкції бронхів, алергійного процесу в ділянці слизової оболонки бронхів, чутливістю бронхіального дерева до різних чинників середовища (2, 4, 5).

Основною метою лікування стає не усунення симптомів хвороби, а пригнічення запального процесу, на якому ґрунтуються ці симптоми. Ситуація ще більше погіршується, коли БА проходить на фоні синдрому хронічної втоми, що супроводжується значними змінами в системному імунітеті (1, 2, 3).

Мета дослідження

Дослідити динаміку змін показників клінічних симптомів у хворих на БА із синдромом хронічної втоми (СХВ) в процесі лікування імунотропним препаратом поліоксидонієм (П).

Матеріал і методи

Клінічне обстеження до і після лікування П проводилося у 150 хворих на БА із СХВ, з них 100 (основна група) хворих, яких лікували П на тлі базисної терапії та 50 (контрольна група) пацієнтів, які лікувалися традиційною терапією без застосування П. Контролем клінічних досліджень слугували 20 практично здорових осіб – донорів крові. Хворі були розподілені за статтю, віком, тяжкістю захворювання і відповідними клінічно-імунологічними показниками.

Проведений порівняльний аналіз клінічних, функціональних, алергологічних показників до та після лікування хворих основної та контрольної груп, а також проаналізовані віддалені результати лікування, тривалість перебігу ремісії. Проаналізовано клінічну ефективність хворих на БА із

СХВ до та після лікування П (за схемою Адо А.Д. та співавт.)

Доведено, що П слід використовувати для комплексного лікування хворих на БА із СХВ, клінічні прояви якої супроводжуються значними змінами в системному імунітеті - це переважно хворі на БА із СХВ з середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання з переходом до тяжких клінічних проявів, яким необхідно проводити ретельне імунологічне обстеження з метою підключення до базисного лікування П, оскільки вже відбулися відчутні імунологічні зміни в організмі хворого, та їх потрібно по можливості нормалізувати, щоб не привести пацієнта до передчасної інвалідизації.

Обговорення результатів дослідження

Частота основних клінічних симптомів в процесі лікування з використанням П представлена в табл. 1.

Як видно із представлених в таблиці 1 даних, в контрольній групі утруднене дихання від 1 до 3 разів на добу до лікування спостерігалось в 67 хворих (44,7±4,6%), а після – в 11 (7,3±2,7%) при $P < 0,05$. Слід зазначити, що в контрольній групі частота нападів утрудненого дихання від 1 до 3 разів на добу зменшилася з 72,0% до 28,0%, тобто на 44%, а в основній - з 44,7% до 7,3% або на 36,7%. В цілому цей симптом у контрольній групі до лікування мав місце у 40 (80,0±5,96%) хворих, а після лікування - 14 (28,0±5,86%, $P < 0,05$) або, загалом, зменшився на 52%. В основній групі частота цього симптому знизилася з 52,1±4,6% до 8,0±0,5% ($P < 0,05$). Порівнюючи основну та контрольну групи за частотою зникнення нападів задухи, можна відзначити помітну різницю в поліпшенні стану хворих основної групи.

Таблиця 1

Частота основних клінічних симптомів у хворих на бронхіальну астму із синдромом хронічної втоми (M±m)

Симптоми захворювання	Групи хворих									
	основна (n=100)					контрольна (n=50)				
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування		абс.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частота нападів утрудненого дихання - 1-3 рази на добу - 4-6 рази на добу - більше 6 разів на добу Всього:	67	44,7 ± 4,6	11	7,3 ± 2,7 *	36	72,0 ± 6,4	14	28,0 ± 6,0 *		
	7	4,7 ± 2,2	1	0,6 ± 0,9 *	1	2,0 ± 1,8	-	-		
	4	2,7 ± 1,7	-	-	3	6,0 ± 3,1	-	-		
	78	52,1 ± 4,6	12	8,0 ± 0,5 *	40	80,0 ± 6,0	14	28,0 ± 6,0 *		
Задихка: експираторна інспираторна змішана Всього:	33	22,0 ± 4,2	9	6,0 ± 2,5 *	12	24,0 ± 5,6	6	12,0 ± 4,3		
	2	1,3 ± 1,2	1	0,6 ± 0,6 *	-	-	-	-		
	3	2,0 ± 1,5	-	-	-	-	-	-		
	38	25,3 ± 6,6	10	6,7 ± 2,3 *	12	24,0 ± 5,6	6	12,0 ± 4,3		
Кашель: сухий Вологий Всього:	46	52,0 ± 1,4	11	7,3 ± 2,7 *	31	62,0 ± 6,7	11	22,0 ± 5,5 *		
	31	42,0 ± 2,1	5	3,3 ± 1,9 *	8	16,0 ± 4,8	5	10,0 ± 3,9 *		
	77	94,0 ± 2,2	16	10,6 ± 2,3 *	39	78,0 ± 4,9	16	32,0 ± 4,8 *		
	31	20,7 ± 4,2	5	3,3 ± 1,9 *	22	24,0 ± 6,7	6	12,0 ± 4,2 *		
Мокрота: - слизова - слизово-гнійна Всього:	11	7,3 ± 2,7	-	-	-	-	-	-		
	42	28,0 ± 2,8	5	3,3 ± 1,9 *	22	24,0 ± 6,7	6	12,0 ± 4,2 *		
	76	50,7 ± 4,4	24	16,0 ± 3,8 *	40	80,0 ± 6,0	35	70,0 ± 6,5		
	24	16,0 ± 3,8	6	4,0 ± 2,1 *	10	20,0 ± 5,3	6	12,0 ± 2,1		
Дихання: везикулярне жорстке Всього:	18	58,6 ± 3,9	9	62,0 ± 2,3	16	59,3 ± 6,7	16	32,0 ± 6,0		
	8	12,0 ± 3,4	6	10,0 ± 3,2	6	29,6 ± 6,2	11	22,0 ± 5,5		
	26	5,3 ± 2,4	15	4,0 ± 2,0	22	11,1 ± 4,3	27	6,0 ± 3,3		
	80	53,3 ± 4,2	16	10,6 ± 3,2 *	42	84,0 ± 5,7	16	32,0 ± 6,2 *		
Хрипи: сухі вологі Всього:	1	0,6 ± 0,6	-	-	-	-	-	-		
	81	54,9 ± 4,7	16	10,6 ± 3,2 *	42	84,0 ± 5,7	16	32,0 ± 6,2 *		

Примітка. * - вірогідні відмінності при порівнянні даних до і після лікування (P<0,05).

Таблиця 2

Динаміка показників ФЗД у хворих на бронхіальну астму із синдромом хронічної втоми (M±m)

Показники ФЗД, %	Групи хворих			
	основна (n=100)		контрольна (n=50)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЖЄЛ	89,3 ± 2,5	91,3 ± 2,4	92,7 ± 4,9	86,9 ± 2,9
ФЖЄЛ	63,4 ± 2,3	101,9 ± 1,9 *	92,9 ± 6,7	95,6 ± 3,3
ОФВ ₁	80,9 ± 2,7	88,4 ± 2,4 *	90,2 ± 5,0	88,6 ± 3,2
ІТ	83,9 ± 1,7	85,8 ± 2,9	77,1 ± 5,5	81,1 ± 3,2
МОШ ₇₅	67,9 ± 2,8	70,0 ± 3,0	66,8 ± 4,7	70,2 ± 4,8
МОШ ₅₀	52,6 ± 2,5	65,4 ± 2,9 *	62,3 ± 9,1	60,5 ± 5,7
МОШ ₂₅	43,3 ± 2,4	48,8 ± 2,9	56,1 ± 7,4	41,6 ± 7,2

Примітка. * - вірогідні відмінності при порівнянні даних до і після лікування (P<0,05).

Вивчення симптому задишки встановило, що експіраторна її форма в основній групі до лікування спостерігалася в 33 (22,0±4,2%) пацієнтів, а після - в 9 (6,0±2,5%), P< 0,05. У контрольній же групі вказаний симптом до лікування мав місце в 12 (24,0±5,6%), а після - в 6 (12,0±4,3%) хворих (P< 0,05). У цілому, всі види задишки в основній групі залишилися в 10 (6,7±2,3%) з 38 пацієнтів (25,3±6,6%), а в контрольній – в 6 з 12 пацієнтів, відповідно (P<0,05). Тобто частота задишки під впливом методу, що вивчається, зменшилася на 18,6%, а в контролі - на 12,0%.

Така ж закономірність виявлена при вивченні частоти кашлю у процесі лікування, що застосовувалось. Так, сухий кашель у контрольній групі до лікування був відмічений в 31 (62,0±6,7%) хворого, а після лікування - в 11 (22,0±5,5%) пацієнтів (P<0,05). У основній групі ці показники становили, відповідно 52,0±1,4% та 7,3±2,7% (P<0,05). У цілому, частота кашлю в основній групі зменшилася на 40,8%, а в контрольній - на 40,0%.

Особливо показовою була частота симптому закладеності носа. До лікування в контрольній групі вона мала місце в 40 (80,0±6,0%) хворих, а після лікування - в 35 (70,0±6,5%) пацієнтів (P<0,05). У основній групі частота цього показника зменшилася в 3 рази з 50,7±4,4% до 16,0±3,8% (P<0,05). Аналогічну картину спостерігали при вивченні частоти свербіння повік і сльозотечі, тобто тенденція зберігалася. У основній групі цей показник зменшився з 16,0±3,8% до 4,0±2,1%, а в контролі з 20,0±5,3% до 12,0±2,1%, (P<0,05).

Аналіз результатів дослідження ФЗД у хворих на БА із СХВ показав, що в основній групі хворих до лікування ФЖЄЛ становить 63,5±2,3%, а після лікування спостерігалася вірогідне збільшення цього показника (табл. 2).

Спостерігалось також вірогідне збільшення ОФВ₁ і МОШ₅₀ у хворих основної групи після лікування. Решта показників ФЗД не змінювалася у цих хворих. Що стосується контрольної групи хворих, то статистично вірогідне поліпшення показників ФЗД не виявлено.

Застосування П на тлі комплексного лікування хворих на БА із СХВ сприятливо впливало на нормалізацію загальноклінічних лабораторних показників, зокрема, еозинофілі крові в основній групі хворих бронхіальну астму до лікування виявлялися в 80 (53,3±4,3%) хворих, а після лікування - тільки в 39 пацієнтів (26,0±4,4%, P<0,05), тоді як у контрольній групі вона траплялася в 90,0±5,1% випадків (в 45 пацієнтів) до лікування та в 52,0±6,8% (26 пацієнтів) - після лікування (P<0,05). Еозинофілі в мокроті виявлялися в основній групі до лікування в 40 (26,6±4,0%) хворих, після лікування - в 12 пацієнтів (8,0±1,9%, P<0,05); у контрольній групі до лікування - в 27 (54,0±6,8%) пацієнтів і після лікування - в 18 хворих (38,0±6,4%, P<0,05).

У процесі лікування відмічена позитивна динаміка показників ЕКГ у пацієнтів обох груп, проте більш виражений ефект у хворих основної групи. Так, зменшення метаболічних змін у м'язі серця після лікування виявлено лише в 11 пацієнтів, що становило 7,3±1,1% основної групи, та в 14 (28,0±6,6%) хворих контрольної групи. Наявність дистрофічних змін міокарда не змінювалася в процесі лікування. Синусова тахікардія реєструвалася тільки в 11 (7,3±1,1%) хворих основної групи після лікування та в 5 (10,03,8%) пацієнтів контрольної групи.

Детальний аналіз динаміки клінічних, функціональних, алергологічних та імунологічних даних дозволив дати загальну оцінку ефективності лікування, згідно схеми, розробленої Адо А.Д. з

Таблиця 4

Частота основних клінічних симптомів у хворих на бронхіальну астму із синдромом хронічної втоми через 6 - 12 місяців спостереження після лікування (M±m)

Клінічні симптоми	Групи хворих			
	основна (n=58)		контрольна (n=27)	
	абс.	%	абс.	%
Наявність нападів утрудненого дихання	11	18,9 ± 5,1 *	11	40,7 ± 9,5
Тривалість нападів: -15-30 хвилин -30-60 хвилин	7	12,1 ± 4,3	3	11,1 ± 6,0
	3	5,2 ± 2,9 *	7	25,9 ± 8,4
Кількість нападів: - 1-3 рази - 3-5 разів	7	12,1 ± 4,3	8	29,6 ± 8,8
	4	6,9 ± 3,2	3	11,1 ± 3,2

Примітка. * - вірогідні відмінності в порівнянні з групою контролю (P<0,05).

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити стійкіший клінічний ефект в основній групі, ніж у контрольній. Погіршення стану хворих, що призводить до тимчасової втрати працездатності, спостерігалось в 10 (20,0±3,9%) хворих основної групи та в 15 пацієнтів (55,5±9,6%) контрольної групи.

Що стосується клінічної ефективності проведеної терапії у віддалені терміни, то отримані нами дані (табл. 5) свідчать про те, що застосування П дає відмінні результати лікування через 6-12 місяців в 43 (74,1±5,7 %) хворих основної групи, тоді як у контрольній тільки в 12 пацієнтів (44,4±9,6 %, P<0,05). В цілому застосування П дозволяє підвищити клінічну ефективність лікування (відмінні + добрі результати) в порівнянні з контролем на 23,2% .

Таблиця 5

Клінічна ефективність лікування хворих на бронхіальну астму із синдромом хронічної втоми через 6 - 12 місяців спостереження (M±m)

Результати лікування	Групи хворих			
	основна (n=58)		контрольна (n=27)	
	абс.	%	абс.	%
Відмінні	43	86,0 ± 5,7 *	12	44,4 ± 9,6
Добрі	7	14,0 ± 2,4	5	18,6 ± 7,5
Задовільні	4	6,9 ± 3,3	4	14,8 ± 6,8
Без ефекту	4	6,9 ± 3,3	6	22,2 ± 8,0

Примітка. * - вірогідні відмінності в порівнянні з групою контролю (P<0,05).

При дослідженні тривалості періоду ремісії у хворих на бронхіальну астму із синдромом хронічної втоми в результаті проведеної терапії отримані дані (табл. 6), які показують, що завдяки лікуванню П у хворих на БА із СХВ тривалість ремісії збільшилася на 21,8 %. Причому це відбувається, в основному, за рахунок питомої ваги осіб, що знаходилися під наглядом протягом 6 місяців після виписки із стаціонару. Серед них

співавт. (1976). Відмінним результатом лікування вважалося відсутність нападів задухи, кашлю, значне поліпшення або нормалізація показників ФЗД, відсутність аускультативних ознак бронхоспазму, а також поліпшення лабораторних показників. Добрим вважався ефект лікування при значному зменшенні числа і тяжкості нападів задухи, позитивної динаміки ФЗД і даних об'єктивного обстеження. Задовільним було лікування в тому випадку, якщо при виписці із стаціонару у хворого спостерігалися 1-3 напади задухи в добу, зберігався кашель, при аускультативній легенів вислуховувалися сухі свистячі хрипи, а за показниками ФЗД визначалася слабо виражена позитивна динаміка. Неefективним було лікування за відсутності динаміки клінічних і функціональних показників, а також змін імунного статусу організму. Погіршення загального стану в обстежених хворих обох груп не спостерігалось. Дані загальної ефективності лікування хворих на БА представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Ефективність лікування хворих на бронхіальну астму із синдромом хронічної втоми (M±m)

Результати лікування	Групи хворих			
	основна (n=100)		контрольна (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Відмінні	45	47,5 ± 5,6*	15	30,0 ± 5,0
Добрі	35	37,5 ± 6,2	17	34,0 ± 2,3
Задовільні	17	13,5 ± 5,1	10	20,0 ± 9,3
Без ефекту	3	1,5 ± 2,6	8	16,0 ± 6,8
Всього:	100	100	50	100

Примітка. * - вірогідні відмінності в порівнянні з групою контролю (P<0,05).

Одержані та наведені в таблиці дані засвідчують про найбільш виражений клінічний ефект отриманий у хворих на БА із СХВ, в результаті комплексного лікування, що включає поліоксидоній.

Таким чином, отримані результати вказують на те, що застосування П при лікуванні хворих на БА із СХВ сприяє зменшенню частоти і тривалості нападів задухи або утруднення дихання, зникнення задишки, нормалізації аускультативної картини в легенях.

Враховуючи механізми дії П в аспекті клінічної ефективності, велике значення мають віддалені результати лікування, які вивчені через 6-12 місяців. З метою встановлення віддалених результатів лікування обстежено 85 хворих на БА із СХВ. Основну групу склали 58 хворих, в лікування яких застосовувалася імунотерапія П, а до контрольної увійшли 27 пацієнтів, що отримували тільки традиційне базове лікування. Основна і контрольна групи за основними клінічно-лабораторними показниками були зіставні. Отримані дані представлені в табл. 4.

Таблиця 6

Тривалість періоду ремісії у хворих на бронхіальну астму із синдромом хронічної втоми після проведеного курсу лікування ($M \pm m$)

Тривалість ремісії	Групи хворих			
	основна (n=50)		контрольна (n=27)	
	абс.	%	абс.	%
Немає ремісії	-	-	3	11,1 ± 6,0
1-4 місяці	26	4,8 ± 6,5	15	55,5 ± 9,6
6 місяців	20	34,5 ± 6,2 *	4	14,8 ± 6,8
1 рік	12	20,7 ± 5,3	5	18,6 ± 7,5

Примітка. * - достовірні відмінності в порівнянні з групою контролю ($P < 0,05$).

ремісія спостерігалася в 20 (34,5±6,2 %) хворих основної групи проти 4 (14,8±6,8 %) пацієнтів з контрольною групою.

Висновок

Застосування поліоксидонію на тлі традиційної терапії хворих на бронхіальну астму із синдромом хронічної втоми призводить до більш вираженого та стійкого клінічного ефекту лікування, зменшується частота побічних реакцій, а також подовжуються терміни ремісії.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено подальше вивчення імунотропного препарату поліоксидонію та об'єднання використання його в комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму із синдромом хронічної втоми. До кінця не вивчений механізм клінічної ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із синдромом хронічної втоми поліоксидонієм.

Література. 1. Богова А.М. Аллергические заболевания. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / А.М. Богова // Под ред. А.М. Вихерта, А.В. Чаплина. – М.: Медицина. - 2001. - с. 92-105. 2. Венгеров Б.Б. Сравнительная характеристика механизма действия бета-2 - агонистов / Б.Б. Венгеров // Украинский пульмонологический журнал. - 2000. - №2. - с. 51 - 52. 3. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / И.С. Гуцин / М.: Фармарус принт. –1998. - 252 с. 4. Казмірчук В.С. Клі-

нічна імунологія та алергологія / В.С. Казмірчук, Л.В. Ковальчук // Вінниця: НОВА КНИГА. - 2006. – 528 с. 5. Клиническая иммунология и аллергология. // Под редакцией Г.Лолора младшего, Т.Фишера, Д.Адельмана. - М.: Практика. - 2000. - 806 с.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИОКСИДОНИЯ

А. М. Пилецкий

Резюме. В работе приводится анализ динамики изменений клинических, функциональных, аллергологических показателей у больных БА с синдромом хронической усталости (БА с СХУ) в процессе комплексного лечения с использованием иммуотропного препарата полиоксидония (П). Также приводятся отдаленные результаты клинической эффективности лечения. Применение П на фоне традиционной терапии достигается более выраженный и стойкий клинический эффект лечения, уменьшается частота побочных реакций, а также увеличиваются сроки ремиссии больных на БА с СХУ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, синдром хронической усталости, полиоксидоний, клиническая эффективность лечения, отдаленные результаты.

CLINICAL EFFICACY OF MEDICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH THE SYNDROME OF CHRONIC FATIGUE USING POLIOXIDONIUM

А. М. Piletskyi

Abstract. The article gives the analysis of dynamics of changes of clinical, functional, allergological indices in BA patients with the syndrome of chronic fatigue in the process of complex medical treatment using immunothropic preparation of Polioxidonium (P). The remote results of clinical efficacy of medical treatment are also presented. Owing to the P inclusion in complex therapy more expressed and firm clinical effect of medical treatment is achieved, frequency of side reactions decreases, and also the terms of remission of patients with BA and CFS are also prolonged.

Key words: bronchial asthma, syndrome of chronic fatigue, clinical efficiency of medical treatment, polioxidonium, remote results.

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, №4 (30). - P.57-61.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. І. Й. Сидорчук

© А. М. Пилецкий, 2009

УДК 611.613:611.06

Г. І. ПташникПрикарпатський національний
університет ім. Василя Стефаника,
м. Івано-Франківськ**КРОВОНОСНІ СУДИНИ ОБОЛОНОК ЯЄЧКА
У ЧОЛОВІКІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ****Ключові слова:** *кровоносні судини,
оболонки яєчка.***Резюме.** *Узагальнено результати досліджень кровоносних судин оболонки яєчка 15 чоловіків зрілого віку. Встановлено особливості архітектоники кожної з оболонок яєчка, що зумовлено їх походженням із шарів черевної стінки. Має місце різниця в густоті судин мікроциркуляторного русла оболонок внутрішньої і зовнішньої поверхонь мошонки. Структурні зміни в мікроциркуляторному руслі різних оболонок яєчка проявляються їх нерівномірною концентрацією та наявністю мікроеварикозів.***Вступ**

Кровопостачанню яєчка присвячені роботи окремих авторів [1, 2]. Особлива увага в них надається топографії артерій та вен в межах сім'яного канатика яєчка, оскільки це має важливе значення у зв'язку з досить поширеними в цій ділянці операціями при пахвинних грижах, варикозному розширенні вен сім'яного канатика та водянці яєчка.

Разом із тим мікроциркуляторне русло оболонок яєчка в чоловіків зрілого віку вивчене недостатньо, хоча добре відомо, що мошонка, регулюючи температурний режим яєчок, відіграє важливу роль для перебігу сперматогенезу.

Мета дослідження

На основі морфологічного аналізу встановити особливості розподілу судин гемомікроциркуляторного русла в оболонках яєчка чоловіків зрілого віку.

Матеріал і методи

Матеріалом для дослідження послужили зовнішня сім'яна фасція, м'яз-підіймач яєчка та його фасція, внутрішня сім'яна фасція, пристінкова та нутроцева пластинки піхвової оболонки яєчка 15 чоловіків 18-35 років, що загинули в результаті нещасних випадків. У просвіті кровоносних судин оболонок яєчка вводили суміш паризької синької в ефірі з хлороформом, а також імпрегнували азотно-кислим сріблом, просвітлювали їх у гліцерині і вивчали під мікроскопом МБС-2. Просвіті кровоносних судин визначали гвинтовим окуляр-мікрометром АМ-2 (МОФ-1-15^х) з наступною статистичною обробкою.

Обговорення результатів дослідження

У чоловіків зрілого віку (18-35 років) у зовнішній сім'яній фасції пучки кровоносних судин, артерії та вени-супутниці мають прямолінійний

характер і по своєму ходу формують мало виражену сітку з великими петлями. Артерії розгалужуються на артеріоли, поряд з якими залягають більш широкі венули. Місця поділу артерій співпадають із злиттям вен. Має місце перехід кровоносних судин з одного пучка в інший, що зумовлює формування судинних петель, простори в котрих заповнені судинами гемомікроциркуляторного русла (рис. в). Просвіті артеріол у зовнішній сім'яній фасції коливається в межах 24 ± 4 мкм в середньому. Вони дихотомічно галузяться на прекапіляри просвітом 15 ± 2 мкм, а останні у свою чергу – на капіляри просвітом 8 ± 1 мкм. З них беруть початок посткапіляри з просвітом 18 ± 2 мкм, з яких формуються венули, діаметром 35 ± 4 мкм в середньому. Їм характерний хвилястий хід та нерівномірний просвіт. У зовнішній сім'яній фасції виявляються артеріоло-венулярні анастомози. Щільність гемокапілярів у мікроциркуляторному руслі невелика.

У м'язі-підіймачі яєчка та його фасції сітка судин гемомікроциркуляторного русла є більш вираженою і має специфічний вигляд, характерний для судин м'язової тканини. Судинні пучки м'яза-підіймача яєчка розміщуються по ходу м'язових волокон і мають прямолінійний напрямок. Меншого діаметру (6 ± 1 мкм) капіляри формують дрібнопетлисту густу сітку, орієнтовану вздовж м'язових волокон (рис. б, в). Венозна ланка сформована переважно дрібними венулами та венами, що характеризуються різної форми розширеннями просвіту (мікроеварикози). Кількість артеріоло-венулярних анастомозів, порівнюючи із зовнішньою сім'яною фасцією дещо превалює.

Для внутрішньої сім'яної фасції притаманна значна кількість малосудинних зон. У мікроциркуляторному руслі наявна середньопетлиста судинна сітка, в котрій переважає венозна ланка. По

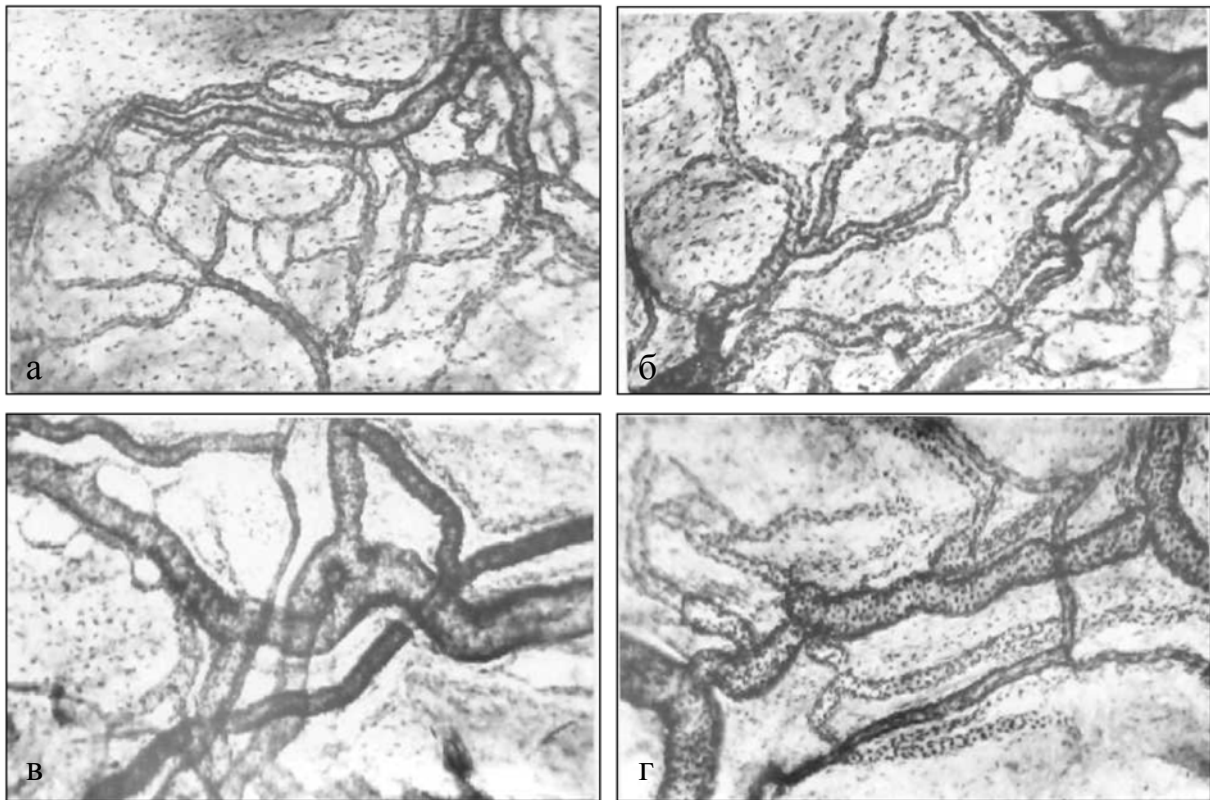


Рис. Характер розподілу судин гемомікроциркуляторного русла в пристінковій пластинці піхвової оболонки (а), внутрішній сім'яній фасції (б), зовнішній сім'яній фасції (в) чоловіка 22 років; б, г – артеріоло-венулярні анастомози. Імпрегнація азотно-кислим сріблом. Збільшення: об. -20, ок.- 10.

ходу венул та вен спостерігаються лакуни, синусоїдні артеріо-венулярні шунти (рис. б).

Особливістю кровоносних судин пристінкової та нутрощевої пластинок піхвової оболонки яєчка є переважання в них артерій та вен більшого діаметру, котрі формують широкопетлисту сітку, що містить дрібнопетлисту сітку судин мікроциркуляторного русла з просвітом капілярів 7 ± 1 мкм.

Білкова оболонка яєчка містить незначну кількість різного діаметра спіралеподібних судин.

Отримані нами результати підтверджують дані інших авторів, що кожна з оболонок яєчка зберігає характер гемомікроциркуляторного русла того шару передньої черевної стінки, з котрого вона походить. Так, чітко наближаються до них за конструкцією кровоносні судини фасціальних оболонок та м'яз-підіймача яєчка. Іншою особливістю ангіоархітектоніки оболонок яєчка є те, що більш густа сітка кровоносних судин спостерігається в їх латеральній ділянці, що може бути одним із чинників, котрі забезпечують терморегуляцію в мошонці.

Визначено, що магістральні кровоносні судини в оболонках яєчка мають поздовжню орієнтацію, зумовлену топографічним розташуванням органу. До характерних особливостей гемомікроциркуляторного русла оболонок яєчка відноситься наявність в них значної кількості артеріоло-венулярних анастомозів, котрі виконують роль

шунтів та зумовлюють поліморфізм венулярної ланки мікроциркуляторного русла у вигляді лакун і синусоїдів, які сповільнюють кровотік, регулюють температуру мошонки та яєчок [3].

Наші спостереження щодо особливостей конструкції гемомікроциркуляторного русла оболонок яєчка підтверджують його значну біологічну роль у терморегуляції яєчок, що є важливим для процесу сперматогенезу.

Висновки

1. Структура сітки судин гемомікроциркуляторного русла оболонок яєчка зумовлена їх походженням із передньої черевної стінки.

2. Поліморфізм венулярної ланки гемомікроциркуляторного русла оболонок яєчка сприяє депонуванню в них крові та терморегуляції яєчка.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень буде продовжено вивчення ангіоархітектоніки оболонок яєчка у чоловіків різних вікових груп.

Література. 1. Грицуляк Б.В. Особливості морфології кровоносних судин оболонок яєчка людини / Б.В.Грицуляк, М.Б.Пастух, В.Б.Грицуляк //Актуальні питання морфогенезу. Матеріали наукової конференції. – Чернівці, 1994 – С.44. 2. Кв'ятковська Т.О. Морфофункціональний стан парієтальної пластинки піхвової оболонки яєчка при гідроцеле / Т.О.Кв'ятковська, Є.А.Кв'ятковський, Г.С.Короленко / Урологія. – 2003. - №2. – С. 40-45. 3. Пішак В.П. Ембріо-

генез чоловічих статевих органів у нормі та патології / В.П.Пішак, Т.В.Хмара, М.М.Козуб – Чернівці: Медуніверситет, 2006. – 368 с.

КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ ОБОЛОЧЕК ЯИЧКА У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Г. И. Пташник

Резюме. Обобщенно результаты исследований кровеносных сосудов оболочек яичка 15 мужчин зрелого возраста. Установлены особенности ангиоархитектоники каждой из оболочек яичка, что предопределено их происхождением из слоев брюшной стенки. Имеет место разница в густоте сосудов микроциркуляторного русла оболочек внутренней и наружной поверхностей мошонки. Структурные изменения в микроциркуляторном русле разных оболочек яичка проявляются их неравномерной концентрацией и наличием микрoварикозов.

Ключевые слова: кровеносные сосуды, оболочки яичка.

BLOOD VESSELS OF MUCOUS TUNICS OF TESTIS IN MEN OF REPRODUCTIVE AGE

G. I. Ptashnik

Abstract. The results of investigation of blood vessels of mucous tunics of testis in 15 mature men are generalized. Peculiarities of angioarchitecture of each tunica determined by their origin from the layers of abdominal wall have been established. There is a difference in the vessels' density of microcirculatory bed of the tunics of internal and external scrotum surfaces. Structural changes in microcirculatory bed of different testicular tunics appear in their non-regular location and presence of microvaricoses.

Key words: vascular bed, testicular tunics.

Vasyl Stefanyk Precarpathian National University (Ivano-Frankivsk)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №4 (30).-P.62-64.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Т. М. Хмара

© Г. І. Пташник, 2009

УДК 612.017:615.834:615.83+615.34:547:616.26

Л. І. Романюк

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ ІЗ ПЕРЕХРЕСНОЮ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ**Ключові слова:** цитокіни, поліноз, перехресна харчова алергія, тяжкість перебігу, кореляційний зв'язок.**Резюме.** Цитокіни ІЛ-1 α , ФНП- α та ІНФ- γ являються маркерами інтенсивності запальної реакції, а їх рівень визначає ступінь тяжкості алергійного захворювання. Ступінь вираженості порушень цитокінового профілю прямо пропорційна тяжкості перебігу полінозу (П) із перехресною харчовою алергією (ПХА), дозволяє індивідуально підходити до призначення адекватної протизапальної та імунорегуючої терапії хворим на П із ПХА.**Вступ**

Патогенетичні механізми алергійного запалення потребують поглибленого вивчення, приймаючи до уваги кооперативну взаємодію між клітинами імунної системи, які забезпечують секрецію і рецепцію цитокінів. Цитокіни містять у собі велику кількість ендogenous біологічно активних сполук (близько двох десятків інтерлейкінів, інтерферонів, колонієстимулюючих факторів та факторів, що некротизують пухлини, та ряд інших сполук). У формуванні алергійного запалення бере участь велика кількість різних медіаторів запалення, їх функції багато в чому взаємозалежні, але про вплив запального процесу з певною часткою вірогідності можливо судити за деякими цитокінами, які відіграють головну роль у розвитку запальної реакції. До них відносяться ІНФ- γ , ФНП- α , ІЛ-1 α , ІЛ-4 (1, 2, 4, 5). Відомо, що у хворих на алергійні захворювання, до яких відноситься поліноз із перехресною харчовою алергією (П із ПХА), комплексне визначення вмісту в сироватці крові ІЛ-1 α , ФНП- α та ІНФ- γ може служити маркером інтенсивності запальної реакції, в багатьох випадках, вони визначають ступінь тяжкості захворювання. Крім того, визначення вмісту вищеперерахованих цитокінів в сироватці крові хворих на П із ПХА залежно від тяжкості перебігу може бути надзвичайно важливим критерієм, який дозволяє індивідуально підійти до призначення адекватної протизапальної та імунорегуючої терапії.

Мета дослідження

Виявити вірогідну залежність концентрації рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові від тяжкості перебігу П із ПХА.

Матеріал і методи

Склад досліджуваних цитокінів у сироватках вивчали спектрофо-токолориметричним методом з © Л. І. Романюк, 2009

використанням наборів реактивів для ІФА, який розроблений Державним НДІ особливо чистих біопрепаратів (Санкт-Петербург) та фірмою "Протеиновый контур", на основі "сендвіч"-методу твердофазного ІФА з використанням пероксидази хрому. Даний метод є твердофазним ензимопов'язаним імуносорбентним аналізом (ELISA), заснованим на принципі "бутерброду". Мікрочастинки покриті антитілами, що направлені на антигенну детермінанту молекули антигену (ІНФ- γ , ІЛ-1 α , ІЛ-4, ФНП- α). Аліквоти сироватки крові пацієнтів інкубували в частинках покритих первинними антитілами, і любий присутній антиген, що досліджувався, зв'яжеться з цим антитілом. Біотинуліроване вторинне антитіло, направлене в іншу частину молекули антигену, зв'яжеться з ним, створивши бутерброд. Далі додається кон'югат стрептавідинпероксидази, який зв'яжеться в комплекс з біотином, котрий залишається на стінці лунок. Після додавання розчину субстрату ТМФ (ферментний субстрат) інтенсивність забарвлення буде пропорційна концентрації антигену в пробі. Змінені значення оптичної щільності стандартів використовуються для побудови калібровочної кривої, відносно якої вираховуються невідомі проби. Використовувалась довжина хвилі 450 нм. Вимірювання виконувалось з дублюванням стандартів, для побудови калібровочних кривих використовували метод регресивного аналізу. Отримані дані лабораторних досліджень наведені в міжнародній системі одиниць (СИ) й опрацьовані з використанням методів варіаційної статистики. Обробка матеріалу проведена на IBM PC із застосуванням комп'ютерного пакету Microsoft Excel® 9.0.

Обговорення результатів дослідження

У хворих на алергійні захворювання, до числа яких відносяться і П із ПХА, комплексне визначення вмісту в сироватці крові ІЛ-1 α , ФНП- α та ІНФ- γ може служити маркером інтенсивності запальної реакції, в багатьох випадках, вони ви-

значають ступінь тяжкості захворювання. Крім того, встановлення вмісту вищеперерахованих цитокінів в сироватці крові хворих на П із ПХА в залежності від важкості перебігу може бути надзвичайно важливим критерієм, який дозволяє індивідуально підійти до призначення адекватної протизапальної та імунорегулюючої терапії.

У зв'язку з цим, нами представляється актуальним проведення порівняння вмісту в сироватці крові ІЛ-1 α , ФНП- α та ІНФ- γ і клінічної характеристики тяжкості алергічного запалення у хворих на П із ПХА з метою виявлення можливих клініко-імунологічних критеріїв його тяжкості перебігу. Обстежені хворі на П із ПХА при різній ступені тяжкості патологічного процесу: при важкому процесі було обстежено 15 пацієнтів, при середньому ступені тяжкості – 20 пацієнтів і при легкому протіканні – 20 пацієнтів, в стані ремісії – 55 пацієнтів хворих на П із ПХА.

Отримані нами дані демонструють вірогідну залежність концентрації рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові від тяжкості перебігу П із ПХА. Особливо виражені порушення відмічені у пацієнтів під час важкого перебігу П із ПХА. Виявлені зміни вірогідно відрізнялись від значень, отриманих в групі порівняння (табл. 1).

Так, якщо при важкому перебігу П із ПХА рівень сироваткового ФНП- α в обстежених був значно підвищений (227,9 \pm 75,96 пг/мл, ремісія 86,09 \pm 29,23, $p < 0,01$), то при середньої тяжкості протікання П із ПХА відмічається лише помірне підвищення цього цитокіну (117,6 \pm 38,45 пг/мл, ремісія 86,09 \pm 29,23, $p < 0,05$), а при легкому перебігу П із ПХА, рівень ФНП- α був порівняний з сироватковою концентрацією цієї речовини в період ремісії (86,91 \pm 14,61 пг/мл).

Аналогічні зміни відмічені і при аналізі рівня ІЛ-1 α в сироватці крові. При важкому перебігу П із ПХА відмічено майже десятикратне підвищення сироваткового рівня в порівнянні з ремісією захворювання (354,2 \pm 152,9 пг/мл, ремісія 37,63 \pm 25,38, $p < 0,01$). Встановлено трьохразове підвищення рівня даного цитокіну при П із ПХА середньої тяжкості (108,2 \pm 60 пг/мл, ремісія 37,63 \pm 25,38,

$p < 0,05$). Не знайдено вірогідної різниці у вмісті ІЛ-1 α у пацієнтів, які знаходяться в ремісії і при легкому перебігу П із ПХА (48,57 \pm 32,49). Відмічено знижений, в порівнянні з групою порівняння, рівень ІНФ- γ при П із ПХА будь-якого ступеня тяжкості. Виявлені зміни для важкого перебігу П із ПХА (84,71 \pm 10,25 пг/мл), перебігу середньої тяжкості (87,18 \pm 17,51) та легкому перебігу П із ПХА (84,98 \pm 18) були практично однакові в досліджених групах, але вірогідно ($p < 0,01$) відрізнялись від показників у групі порівняння (127,8 \pm 94,05 пг/мл).

Дані літератури свідчать, що при запальній реакції ІНФ- γ , активуючи макрофагальну складову імунітету, є прямим індуктором синтезу ІЛ-1 α . ІЛ-1 α у фізіологічних умовах зможе підсилювати продукцію ІНФ- γ шляхом активації Th1-клітин.

Таким чином, висока ступінь взаємозв'язку цитокінів їх сироваткового вмісту є фізіологічною. Виходячи з цього, нам представилося цікавим провести кореляційне дослідження між концентраціями цих цитокінів при П із ПХА різного ступеня тяжкості (табл. 2).

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити наявність прямого зв'язку між вмістом у сироватці крові ІНФ- γ та ІЛ-1 α . Доведено, що сила цього зв'язку має зворотньо-пропорційну залежність від тяжкості перебігу П із ПХА. Так, якщо в період ремісії П із ПХА коефіцієнт кореляції був близький до одиниці ($r = 0,949$), то при легкому і середньотяжкому перебігу П із ПХА, значення коефіцієнту кореляції складало відповідно 0,726 та 0,59, а при важкому П із ПХА нами встановлений найменший взаємозв'язок цих показників ($r = 0,369$). Можливих коефіцієнтів кореляції між іншими парами показників вмісту цитокінів не отримано ні в жодній групі пацієнтів.

Отже, результатами нашого дослідження підтверджується наявність взаємозв'язку між концентраціями ІНФ- γ та ІЛ-1 α в плазмі, причому виявлена зворотня залежність між силою кореляційного зв'язку, що описується, і тяжкістю протікання П із ПХА, що може свідчити про ступінь порушень імунорегулюючих механізмів контролю алергічного запалення в залежності від тяжкості П із ПХА.

Таблиця 1

Рівень ФНП- α , ІЛ-1 α , ІНФ- γ (M \pm m) в сироватці крові у хворих на П із ПХА різного ступеня тяжкості (пг/мл)

Цитокіни	Тяжкий перебіг П із ПХА (n=15)	Перебіг середньої тяжкості П із ПХА (n=20)	Легкий перебіг П із ПХА (n=20)	Ремісія (n=55)
ФНП- α	227,9 \pm 75,96*	117,6 \pm 38,45**	86,91 \pm 14,61***	86,09 \pm 29,23
ІЛ-1 α	354,2 \pm 152,9*	108,2 \pm 60,0**	48,57 \pm 32,49***	37,63 \pm 25,38
ІНФ- α	84,71 \pm 10,25*	87,18 \pm 17,51**	84,98 \pm 18,0***	127,8 \pm 94,05

Примітка. Достовірність отриманих результатів в порівнянні тяжкості процесу і стану ремісії:

* - тяжкий перебіг; ** - середньої тяжкості; *** - легкий перебіг.

Кореляційні зв'язки між досліджуваними цитокінами (r)

Хворі П із ПХА	ФНП- α		ІЛ-1 α
	ІЛ-1 α *	ІНФ- γ **	ІНФ- γ ***
Тяжкий (n=15)	-0,12	-0,15	0,369
Середній (n=20)	-0,15	-0,11	0,59
Легкий (n=20)	0,021	0,123	0,726
Ремісія (n=55)	0,191	0,124	0,949

Примітка. кореляційні зв'язки: * - між ФНП- α та ІЛ-1 α ; ** - між ФНП- α та ІНФ- γ ; між ІЛ-1 α та ІНФ- γ .

Приймаючи до уваги отримані нами дані, що свідчать про зниження концентрації сироваткового ІНФ- γ в період загострення П із ПХА, а також враховуючи його значення в патогенезі алергічного запалення, ми вважаємо, що в період загострення П із ПХА можливе порушення ІЛ-1 α опосередкованої продукції ІНФ- γ Th1-клітинами, які в числі інших факторів, можливо, приводять до недостатнього синтезу даного цитокіна клітинами-продуцентами. Ступінь вираженості цих порушень прямо пропорційна тяжкості протікання П із ПХА. Також не виключено, що активація макрофагальної складової імунітету, яка має місце при загостренні П із ПХА, може сприяти підвищенню продукції макрофагами речовин, які інгібують синтез ІНФ- γ .

Таким чином, П із ПХА характеризується високим вмістом ФНП- α і ІЛ-1 α в сироватці крові, яка корелює з тяжкістю перебігу П із ПХА.

Висновок

У хворих на поліноз із перехресною харчовою алергією тяжкий перебіг захворювання асоціюється із значним підвищенням концентрацій ІЛ-1 α та ФНП- α , помірне підвищення цих цитокінів встановлено у хворих на П із ПХА середньої тяжкості, легкий перебіг цього захворювання не призводить до змін концентрацій ІЛ-1 α та ФНП- α . Ступінь підвищення концентрацій ІЛ-1 α та ФНП- α прямо пропорційний тяжкості перебігу П із ПХА.

Сироватковий рівень ІНФ- γ при будь-якому ступені тяжкості був вищим, ніж в період ремісії захворювання і не залежав від тяжкості перебігу П із ПХА.

Перспективи подальших досліджень

Виявлені кореляційні зв'язки між рівнем цитокінів при П із ПХА різної тяжкості перебігу дозволяють розробити протизапальну імунорегулюючу терапію для таких хворих.

Література. 1. Богова А.М. Аллергические заболевания. Эпидемиология неинфекционных заболеваний. /Под ред. А.М. Вихерта, А.В. Чаплина. – М.: Медицина. - 2001. - с. 92-105. 2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г.Н.Дранник. - Киев: Издательство ООО «Полиграф Плюс». – 2006. – 482 с. 3. Клиническая аллергология // Под ред. Р.М.Хайтова. М.: “МЕДпрессинформ”, 2002. - 624 с. 4. Казмірчук В.Є. Клінічна імунологія та алергологія / В.Є.Казмірчук, Л.В.Ковальчук -Вінниця: НОВА КНИГА, - 2006. – 528 с. 5. Клиническая иммунология и аллергология. //Под редакцией Г.Лолора младшего, Т.Фишера, Д.Адельмана. - М.: Практика, 2000. - 806 с.

ЦИТОКИНОВИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ С ПЕРЕКРЕСТНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Л. И. Романюк

Резюме. Цитокины ІЛ-1 α , ФНП- α и ІНФ- γ являются маркерами интенсивности воспалительной реакции и их уровень определяет степень тяжелой аллергической заболевания. Степень выраженности нарушений цитокинового профиля прямо пропорциональна тяжести протекания поллиноза в сочетании с перекрестной пищевой аллергией. Это позволяет индивидуально подходить к назначению адекватной противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии больным на поллиноз в сочетании с перекрестной пищевой аллергией.

Ключевые слова: цитокины, поллиноз, перекрестная пищевая аллергия, тяжесть течения, корреляционная связь

CYTOKINE STATUS OF PATIENTS WITH POLLINOSIS AND FOOD CROSS-ALLERGY WITH DIFFERENT DEGREES OF SEVERITY

L. I. Romaniuk

Abstract. Cytokines ІЛ-1 α , TNF- α and ІНФ- γ are the markers of intensity of inflammatory reaction and their level determines the degree of severity of allergic disease. The degree of imbalance in cytokine profile is straight proportional to the degree of severity of pollinosis combined with food cross-allergy. It allows to choose individually adequate antiinflammatory and immunocorrective therapies for patients with pollinosis combined with food cross-allergy.

Keywords: cytokines, pollinosis, food cross-allergy, severity, correlation.

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.65-67.

Надійшла до редакції 20.12.2009
Рецензент – проф. І. Й. Сидорчук
© Л. І. Романюк, 2009

УДК 616.153: 615.099:577.122.856

Л. А. Рудая
П. Г. Жминько
Ю. И. Лобода
Л. И. Повакель
Е. В. Решавская

ТОКСИКОДИНАМИКА ДИЭТИЛЭТАНОЛАМИННОЙ СОЛИ ХЛОРСУЛЬFUРОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ БЕЛЫХ КРЫС

ГП «Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя», г. Киев

Ключевые слова: диэтилэтанол-аминная соль хлорсульфурана, хроническая токсичность, характер токсического действия.

Резюме. Изучено токсическое действие гербицида диэтилэтанол-аминной соли хлорсульфурана (ДЭЭА-соль ХС) при хроническом пероральном воздействии на организм белых крыс самцов. Установлено, что ДЭЭА-соль ХС в дозе 65,5 мг/кг и 6,55 мг/кг оказывает политропное действие. Недействующий уровень ДЭЭА-соли по общетоксическим показателям - 0,655 мг/кг.

Вступление

В настоящее время в сельском хозяйстве в качестве гербицидов и регуляторов роста растений широко применяются препараты на основе сульфонилмочевины (СМ) [1,4]. Ассортимент препаратов данного класса химических соединений с каждым годом расширяется, поскольку они при низких нормах расхода проявляют высокую гербицидную активность и избирательное действие.

В Научно-исследовательском институте химических средств защиты растений (НИИХСЗР, г. Москва, РФ) синтезирована диэтилэтанол-аминная соль хлорсульфурана - диэтилэтанол-аминная соль 2-хлор-[(N-4-метокси-6 метил-1,3,5-триазин-2-ил) аминокарбонил] бензолсульфамида (ДЭЭА-соль ХС), рекомендуемая в качестве гербицида на посевах зерновых культур и льна. Ранее установлено, что ДЭЭА-соль ХС по параметрам острой пероральной и дермальной токсичности относится к малоопасным веществам (4 класс опасности согласно ДСанПиН 8.8.1.002-98), не раздражает кожу и слизистые оболочки глаз, не обладает сенсibiliзирующими свойствами, кумулятивное действие слабо выражено.

Показано, что в механизме острого токсического воздействия ДЭЭА-соли ХС на организм крыс важную роль играет развитие гипоксии, вследствие интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижения уровня дыхательных ферментов, смещения кислотно-щелочного равновесия крови (КЩР) в сторону компенсаторного ацидоза. Специфическим действием является нарушение углеводного обмена и функции щитовидной железы, что характерно и для других представителей класса сульфонилмочевины [7].

В то же время, в литературе отсутствуют данные о влиянии ДЭЭА-соли ХС на организм теплокровных животных при многократном перораль-

льном воздействии, что затрудняет всестороннюю токсикологическую оценку данного вещества.

Цель исследований

Изучить характер токсического действия ДЭЭА-соль ХС при хроническом пероральном воздействии на организм белых крыс и установить недействующий уровень.

Материал и методы

Исследования проведены на белых нелинейных крысах самцах массой тела 150-170 г. Крысы содержались на стандартном пищевом рационе в условиях вивария института. Исследования проводили в соответствии с принципами биоэтики и требованиями гуманного отношения к животным (Конвенция Совета Европы по охране позвоночных животных, которые используются в экспериментах и других научных целях, от 18.03.1986 г.).

ДЭЭА-соль ХС вводили животным внутривентрикулярно в виде водно-гликолевого раствора в дозах 65,5 мг/кг и 6,55 мг/кг и 0,655 мг/кг (1/100, 1/1000 и 1/10000 ЛД₅₀ соответственно) на протяжении 6 мес. Контрольные группы животных получали аналогичное количество отстоянной водопроводной воды (ГОСТ 2874-82). Через 1, 3, 6 месяцев изучали интегральные, физиологические и биохимические показатели состояния организма крыс. Ежедневно наблюдали за поведением животных, симптомами интоксикации и временем их проявления.

Функциональное состояние нервной системы животных оценивали по ориентировочной реакции и норковому рефлексу [2]. О влиянии на периферическую кровь судили по общему количеству лейкоцитов, эритроцитов, содержанию гемоглобина. Количество эритроцитов и лейкоцитов подсчитывали с помощью электронного автоматического счетчика "Целлоскоп-134" (Швеция);

© Л. А. Рудая, П. Г. Жминько, Ю. И. Лобода, Л. И. Повакель, Е. В. Решавская, 2009

содержание гемоглобина в крови определяли унифицированным гемиглобинцианидным методом. Функциональное состояние печени оценивали по активности аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови. Содержание в сыворотке крови общего холестерина, как одного из показателей липидного обмена, изучали с помощью унифицированного метода S.Пса [6]. О состоянии углеводного обмена судили по содержанию глюкозы в крови [8].

О состоянии монооксигеназной гидроксимирующей системы (МОГС) печени судили по активности N-деметилазы амидопирина в надсодочной постмитохондриальной фракции печени, определяемой по количеству образовавшегося формальдегида (ФА) [3]; перекисного окисления липидов (ПОЛ) – по содержанию малонового диальдегида (МДА) в митохондриальной фракции печени; окислительно-восстановительных процессах - по изменению активности каталазы крови, а также по содержанию никотинамидных коферментов: окисленному и восстановленному никотинамидадениндинуклеотиду (НАД и НАДН соответственно) в ткани печени [3]. Для оценки функционального состояния почек изучали основные показатели: диурез при водной нагрузке, относительную плотность мочи рефрактометрическим методом, рН мочи, содержание мочевины в моче и сыворотке крови, а также содержание общего белка в моче [8].

Физико-химический гомеостаз организма крыс оценивали по изменению кислотно-щелочного равновесия крови (КЩР) и электролитного обмена. Для изучения КЩР на приборе «Микро-Аструп» фирмы «Радиометр» (Дания) в крови определяли: величину рН крови, парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) по номограмме Зиггард-Андерсена-Энгеля - количество истинного (TCO_2) и стандартного (SB) бикарбоната, содержание буферных оснований (BB) и щелочной резерв крови (BE- избыток оснований, ВД – дефицит оснований). Минеральный обмен в организме крыс изучали по содержанию электролитов (Na^+ , Cl^- , K^+) в сыворотке крови и моче. Концентрацию хлоридов в крови и моче определяли меркуриметрическим методом с индикатором дифенилкарбазоном.

В конце эксперимента изучали влияние ДЭЭА-соли ХС на функциональную активность щитовидной железы по содержанию гормонов тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови, определяемых методом радиоконкурентного анализа. Радиоактивные метки просчитывали на стационарном сцинтиляционном счетчике «Гамма-1».

По окончании эксперимента общепринятыми методами проводили патоморфологические ис-

следования следующих органов: печени, селезенки, почек, легких, сердца, головного мозга, надпочечников, семенников, щитовидной железы [5]. Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием программы Excel [9]. Определяли среднюю арифметическую (X), критерий Стьюдента (t) и вероятность полученных данных (P), различия в группах сравнения достоверны при $P < 0,05$.

Обсуждение результатов исследований

Установлено, что при многократном пероральном воздействии ДЭЭА - соли ХС на организм крыс, на протяжении всего эксперимента симптомов интоксикации и гибели животных не наблюдалось. Через 3-и месяца воздействия отмечалось достоверное снижение прироста массы тела животных, получавших ДЭЭА-соль ХС в дозах 65,5 мг/кг и 6,55 мг/кг на 18% и 37% соответственно.

Исследование влияния ДЭЭА-соли ХС на функциональное состояние центральной нервной системы показало, что через месяц воздействия в дозе 65,5 мг/кг достоверно снижалась ориентировочная реакция крыс (количество пересеченных квадратов в мин составило в контроле - $1,80 \pm 0,30$, в опыте - $0,70 \pm 0,10$, $P < 0,05$), норкового рефлекса (количество заглядываний в норки за 3 мин в контроле - $1,40 \pm 0,30$, в опыте - $0,83 \pm 0,10$, $P < 0,05$). В этот же срок исследований в дозе 6,55 мг/кг отмечалось достоверное снижение норкового рефлекса (в контроле - $1,40 \pm 0,30$, в опыте - $0,70 \pm 0,09$, $P < 0,05$). В последующие сроки исследований изученные показатели у подопытных крыс были на уровне контроля. Полученные данные свидетельствуют о том, что ДЭЭА-соль ХС оказывает слабое угнетающее действие на центральную нервную систему животных.

Влияние ДЭЭА-соли ХС на систему крови не выражено. При воздействии вещества в дозе 65,5 мг/кг через 3-и месяца исследований отмечалось незначительное снижение содержания эритроцитов (в контроле $8,25 \pm 0,15 \cdot 10^{12}/\text{л}$, в опыте - $7,97 \pm 0,36 \cdot 10^{12}/\text{л}$, $P < 0,05$), на 6-й месяц - увеличение содержания гемоглобина (в контроле $10,40 \pm 0,08$ ммоль/л, в опыте - $11,00 \pm 0,13$ ммоль/л, $P < 0,05$).

В сыворотке крови крыс (таблица) через 3 месяца воздействия ДЭЭА-соли ХС в дозах 65,5 мг/кг и 6,55 мг/кг отмечалось достоверное увеличение активности АСТ (на 103,2% и 61,6% соответственно) и содержания холестерина (на 231,3% и 90,6% соответственно). Через 6 месяцев в дозе 6,55 мг/кг выявлено повышение активности АЛТ (на 93,3%), ЩФ (на 137,8%) и содержания мочевины (на 53,3%). Изменения изученных показателей указывают на то, что в зависимости от дозы

Таблица

Изменение некоторых показателей сыворотки крови белых крыс при хроническом пероральном воздействии ДЭЭА-соли ХС, (M±m), n=6

Доза, мг/кг	Сроки исследования, месяцы	АЛТ, нмоль/л	АСТ, нмоль/л	ЩФ, мк кат/л	Холестерин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Глюкоза**, ммоль/л
Контроль	1	1,9±0,19	2,1±0,24	1,7±0,24	3,2±0,40	5,4±0,70	3,5±0,10
	3	2,3±0,23	2,4±0,32	1,9±0,37	3,2±0,34	4,4±0,26	2,6±0,15
	6	2,2±0,38	3,0±0,12	1,6±0,34	4,1±0,24	3,3±0,31	2,7±0,10
65,5	1	1,9±0,14	2,1±0,15	1,6±0,17	3,0±0,40	6,2±0,26	4,2±0,75
	3	2,3±0,24	4,8±0,20*	2,0±0,32	10,6±1,26*	4,4±0,43	4,2±0,23*
	6	2,6±0,36	2,8±0,25	1,8±0,24	3,9±0,46	4,0±0,27	1,8±0,27*
6,55	1	1,9±0,20	2,1±0,27	1,5±0,27	3,9±0,82	6,4±0,72	6,1±0,68*
	3	2,1±0,28	3,8±0,22*	2,1±0,48	6,1±0,76*	4,1±0,34	3,8±0,45
	6	4,3±0,24*	3,9±0,56	3,9±0,41*	3,9±0,68	4,9±0,40*	2,0±0,24*
0,655	1	1,7±0,17	1,9±0,10	1,6±0,22	3,1±0,28	6,0±0,48	3,1±0,40
	3	2,2±0,16	2,3±0,29	1,9±0,71	3,2±0,36	5,0±0,28	2,5±0,25
	6	2,8±0,20	2,9±0,21	1,8±0,35	4,0±0,35	4,1±0,85	2,5±0,27

Примечание. * - различия достоверны при P < 0,05. ** - уровень глюкозы в крови

ДЭЭА-соли ХС нарушения в печени имеют свою особенность. При воздействии вещества в высокой дозе нарушается преимущественно обмен холестерина, не исключено поражение сердца, поскольку отмечается высокая активность АСТ. В дозе на порядок ниже повышается проницаемость мембран, холестаза и мочевинообразовательная функция печени.

Содержание глюкозы в крови крыс во времени было разнонаправленным: в дозе 65,5 мг/кг через 3 месяца отмечалось увеличение на 60,4%, через 6 месяцев - снижение на 30%. Через месяц воздействия ДЭЭА-соль ХС в дозе 6,55 мг/кг вызывала повышение уровня глюкозы на 74,3%, через 6 месяцев - снижение на 25,9%. Из представленных данных видно, что ДЭЭА-соль ХС в начальные сроки воздействия на организм крыс вызывает гипергликемию, в конце эксперимента - гипогликемию, что согласуется с данными литературы [7].

При воздействии ДЭЭА-соли ХС в дозе 65,5 мг/кг в постмитохондриальной фракции печени отмечалось повышение активности N-деметилирования амидопиринна через 6 месяцев - на 190% (в контроле - 73,60±7,68 мкмоль ФА/г белка * час, в опыте - 213,88±8,70 мкмоль ФА/г белка * час, P<0,05) и увеличение содержания МДА: через 3 месяца - на 81,3% (в контроле 0,75±0,07 нмоль мг/белка * 30 мин., в опыте - 1,36±0,14 нмоль мг/белка * 30 мин., P<0,05), через 6 месяцев - на 239,5% (в контроле 0,81±0,09 нмоль мг/белка * 30 мин, в опыте - 2,75±0,26 нмоль мг/белка * 30 мин., P<0,05), что свидетельствует об индукции МОГС и интенсификации процессов перекисного окисления липидов в печени. При этом, по окончании эксперимента при воздействии вещества в дозе 65,5 мг/кг отмечалось: повышение активности каталазы крови (на 25,75%), снижение соде-

ржания НАД и НАДН в ткани печени (на 38,7% и 32,6% соответственно); в дозе 6,65 мг/кг - снижение содержания НАД в ткани печени на 29,13%. Это может свидетельствовать о том, что при многократном воздействии ДЭЭА-соли ХС накопления вредных перекисей в организме не будет происходить, поскольку они обезвреживаются каталазой. Вместе с тем, снижение содержания никотинамидных коферментов указывает на угнетение окислительно-восстановительных процессов в печени.

При воздействии ДЭЭА-соли ХС в дозе 65,5 мг/кг наблюдалось изменение показателей, характеризующих функциональное состояние почек. Через 3 и 6 месяцев - отмечалось увеличение диуреза на 133,5% (в контроле 5,88±0,64 мл, в опыте - 13,73±1,80 мл, P<0,05) и 59,0% (в контроле - 7,00±0,21 мл, в опыте - 11,13±2,98 мл, P<0,05) соответственно. Плотность мочи снижалась незначительно (на 1,3 и 0,6%), величины рН мочи не отличались от контроля. Достоверное увеличение содержания белка в моче (на 172,7%) выявлено только через 6 месяцев эксперимента. ДЭЭА-соль ХС в дозе 6,55 мг/кг вызывала разнонаправленное изменение содержания мочевины в моче: через 1 месяц - увеличение на 105,9%, через 3 месяца - снижение на 35,3%. Выявленные изменения могут свидетельствовать о нарушении выделительной и фильтрационной функции почек.

При воздействии ДЭЭА-соли ХС в дозе 65,5 мг/кг отмечено изменение показателей, характеризующих состояние КЩР: через 1 месяц выявлено снижение рН (в контроле - 7,35±0,020, в опыте - 7,28±0,010), рСО₂ - на 28,3%, ВЕ - на 77,8%, ВВ - на 20,58%, ТСО₂ - на 37,96%, НСО₃ - на 38,5%; через 3 месяца: снижение рН (в контроле - 7,40±0,03, в опыте - 7,38±0,002), рСО₂ - на 25,4%, ВВ - на 19,2%, СВ - на 28,6%, ТСО₂ - на

25,7%, HCO_3^- – на 25,9%; через 6 месяцев: увеличение BE – на 65%, BB – на 13,6%, SB – на 30,0%, TCO_2 – на 31,6%, HCO_3^- – на 30,86%. В дозе 6,55 мг/кг сохранялась та же направленность изменений КЩР в течение 3 месяцев исследований. Наряду с нарушением КЩР отмечались изменения содержания электролитов в сыворотке крови и моче. При воздействии вещества в дозе 65,5 мг/кг в сыворотке крови выявлено достоверное увеличение содержания ионов Na^+ (через 1 месяц на 76,6%, через 6 месяцев снижение на 32,4%), а также K^+ и Cl^- (через 6 месяцев - увеличение на 40,3% и 29,2% соответственно). В моче животных наблюдалось достоверное увеличение содержания ионов Na^+ (через 3 месяца на 80,9%), K^+ и Cl^- (через 6 месяцев на 48,9% и 38,1% соответственно). В сыворотке крови при воздействии вещества в дозе 6,55 мг/кг отмечено увеличение содержания ионов Na^+ (через 1 месяц на 28,7%) и Cl^- (через 6 месяцев на 41,9%); в моче - увеличение содержания K^+ (через 3 месяца на 331%), Na^+ и Cl^- (через 6 месяцев на 203,6% и 75% соответственно). Нарушение электролитного баланса может быть обусловлено нарушением функции почек.

Воздействие ДЭЭА-соли ХС в дозе 0,655 мг/кг на протяжении всего эксперимента не вызывало достоверных изменений изученных биохимических и физиологических показателей.

При патоморфологическом исследовании органов крыс после воздействия ДЭЭА-соли ХС в дозе 65,5 мг/кг, во всех изученных внутренних органах наблюдались мелкоочаговые кровоизлияния, очаги плазморрагий, лимфогистиоцитарная инфильтрация. Более выраженные изменения выявлены в щитовидной железе, сердце, почках и надпочечниках.

ДЭЭА-соль ХС в дозе 0,655 мг/кг не вызывала морфологических изменений в исследуемых органах.

Выводы

1. При хроническом воздействии на организм белых крыс самцов ДЭЭА-соль ХС оказывает политропное действие с преимущественным поражением печени, почек и щитовидной железы.

2. Гепатотоксическое действие ДЭЭА-соль ХС проявляется повышением активности ряда ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ), индукцией МОГС, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов.

3. Важную роль в механизме токсического действия ДЭЭА-соли ХС может играть развитие гипоксии.

4. По общетоксическим показателям установлена недействующая доза ДЭЭА-соли ХС - 0,655 г/кг.

Перспективы дальнейших исследований

Обоснованным является дальнейшее изучение механизма токсического действия ДЭЭА-соли ХС.

Литература. 1. Алиев Т. Г. Применение гербицидов на основе сульфонилмочевины в плодовых питомниках / Т. Г. Алиев // *АгроXXI* – М., 2007. – № 1-3. – С. 25-26. 2. Балынина Е. С. К вопросу применения поведенческих реакций в токсикологических исследованиях / Е. С. Балынина, Л. А. Тимофеевская // *Гигиена и санитария*. - 1978. - № 7. - С. 54– 58. 3. *Биохимические методы в токсикологическом эксперименте и клинике: методическое руководство*. – К.: ВНИИГИНТОКС, 1985. – С. 20 – 23. 4. *Богословский В. Н.* Агротехнологии будущего / В. Н. Богословский, Б. В. Левинский, В. Т. Сычева. – М.: Антика, 2004. – 150 с. 5. *Волкова О. В.* Основы гистологии и гистологической техники. / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий – М.: Наука, 1982. – С. 25–40. 6. *Горячковский А. М.* Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский – Одесса: Экология, 2005 – 616 с. 7. *Данилюк В. П.* Токсикология новых регуляторов роста (эллипс, харэлли) и гигиеническая регламентация их применения в сельском хозяйстве: автореф. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.07 “Гигиена” / В. П. Данилюк — К., 1991. — 22 с. 8. *Камышников В. С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. / В. С. Камышников – Минск, 2000. – Т. 1. – 495 с. 9. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К: МОРИОН, 2000 – 320 с.

ТОКСИКОДИНАМІКА ДІЕТИЛЕТАНОЛАМІННОЇ СОЛІ ХЛОРСУЛЬФУРОНУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВПЛИВОВІ НА ОРГАНІЗМ БІЛИХ ЩУРІВ

*Л. О. Руда, П. Г. Жмілько, Ю. І. Лобода,
Л. І. Повякель, О. В. Решавська*

Резюме. Вивчена токсична дія гербіциду діетилетаноламінової солі хлорсульфурону (ДЕЕА-сіль ХС) при хронічному пероральному впливові на організм щурів-самців. Встановлено, що ДЕЕА-сіль ХС в дозі 65,5 мг/кг та 6,55 мг/кг проявляє політропну дію. Недіючий рівень ДЕЕА-солі за загальнотоксичними показниками - 0,655 мг/кг.

Ключові слова: діетилетаноламінна сіль хлорсульфурону, хронічна токсичність, характер токсичної дії.

TOXICODYNAMICS OF CHLORSULPHURON DIETHYLETHANOLAMINE SALT IN PERORAL EFFECT UPON WHITE RATS' ORGANISM

*L. O. Rudaya, P. G. Zhminko, Yu. I. Loboda,
L. I. Povyakel, O. V. Reshavskaya*

Abstract. Toxic action of herbicide chlorsulphurone diethylethanolamine salt (CS DEEA-salt) in peroral effect upon male rat organism has been studied. The polytropic effect of CS DEEA-salt on test-animal organism in dose levels of 65,5 mg/kg and 6,55 mg/kg has been established. Inefficacious level for systemic toxicity of CS DEEA-salt is 0,655 mg/kg.

Key-words: Chlorsulphurone diethylethanolamine salt, long-term toxicity, toxic action pattern.

L. I. Medved' Institute of Ecohygiene and Toxicology (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, №4 (30). - P. 68-71.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Л. І. Власик

*© Л. А. Рудая, П. Г. Жмілько, Ю. І. Лобода, Л. І. Повякель,
Е. В. Решавська, 2009*

УДК 616.858-008.6-092-071-058

Т. Н. Слободин

Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика, г. Киев

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, тревожные расстройства, депрессивные расстройства.

Резюме. В результате обследования 104 больных с болезнью Паркинсона обнаружена высокая распространенность тревожных расстройств и их коморбидность с депрессивными расстройствами у этих пациентов.

Вступление

Среди немоторных проявлений болезни Паркинсона (БП), которые являются такой же важной составляющей клинической картины, как и акинезия, мышечная ригидность и тремор, депрессивные и тревожные расстройства (ТР) являются наиболее частыми и значимыми для влияния на качество жизни этих пациентов. Данные литературы свидетельствуют о наличии клинически значимых ТР у 40% больных БП, что значительно выше, чем в общей популяции [5]. Более того, наличие ТР коррелирует с более высокими показателями инвалидизации и худшими показателями качества жизни [4]. У больных БП описываются все варианты ТР, наиболее частыми среди которых являются: генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР), тревожно-фобическое расстройство (ТФР), в т.ч. социальная фобия (СФ) [2, 3, 5]. В литературе встречаются наблюдения, свидетельствующие о высоком риске ТР и депрессии у родственников и пробандов больных БП, а также о ТР как факторе риска развития БП в дальнейшем [2].

Цель исследования

Изучить распространенность и феноменологию тревожных расстройств среди больных болезнью Паркинсона, а также их взаимосвязь с другими проявлениями болезни Паркинсона и влияние на построение лечебных программ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 104 пациента с БП, а также 16 больных с нарушениями рав-

новесия и ходьбы (6 больных с МСА, 8 больных с мозжечковой атаксией и 2 больных со спиноцеребеллярной атаксией).

Все больные обследовались в амбулаторном режиме. Диагноз БП устанавливали на основании диагностических критериев БП Британского банка мозга. Распределение по стадиям БП (согласно Hoehn & Yahr) дано в табл. 1.

60% больных принимали препараты леводопы, 26% – агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол – 23%), амантадины – 52%, селегелин – 27%, тригексифенидил – 35%. Монотерапию одним из указанных препаратов принимали 30% пациентов. 21% больных на момент обследования не принимали противопаркинсоническое лечение. 11% больных принимали снотворные препараты: 8% – бензодиазепины, 4% – антидепрессанты. Ни один из обследованных больных не принимал антипсихотические препараты.

Двигательная активность оценивалась по II и III частям Унифицированной шкалы оценки БП (УШОБП). Оценка наличия нейропсихиатрических проявлений проводилась по I части УШОБП, новой версии 2007 года [1], состоящей из 6 подразделов, каждый из которых оценивается по 5-балльной системе в зависимости от влияния на повседневную социальную и бытовую активность пациента. В данном исследовании мы оценивали пункты 1.3 (наличие депрессии) и 1.4 (тревожное состояние). Для выделения из группы обследованных больных с деменцией, применялась шкала оценки психического состояния (КШОПС). Для диагностики ТР использовали классификацию психических и поведенческих расстройств

Таблица 1

Распределение больных по демографическим показателям

Общее количество больных	Распределение по полу	Средний возраст	Продолжительность болезни	Стадия по Hoehn & Yahr
104	Мужч. – 55 (52,8%) Женщ. – 49 (47,2%)	68,3±7,8	5,3±4,9	1 – 5 (5%) 2 – 44 (43%) 3 – 54 (52%) 4 – 0

МКБ-10, для оценки степени выраженности тревоги и депрессии применялась шкала Госпитальной оценки тревоги и депрессии (ГОШТД) и шкала депрессии Бека (ШДБ), валидизированные для больных БП. Личностную тревожность определяли по шкале Дж.Тейлор.

Обсуждение результатов исследования

После проведения тестирования по шкале КШОПС выделено 29 пациентов с показателями по шкале J24, что было расценено как наличие деменции. Оценка тестирования по I части УШОБП проводилась с учетом суммы баллов по каждой из 6 подгрупп и в целом по всем показателям. Минимальное количество баллов – 0, максимальное – 24, отдельно - по каждому из подразделов – минимальное – 0, максимальное – 4 (табл. 2).

При анализе I части УШОБП на наличие тревожных симптомов в виде нервного, напряженного, взволнованного, тревожного состояния, включая панические атаки, указали 62 пациента (59,6%), включая больных с низкими показателями КШОПС; на наличие депрессии (сниженного настроения, ощущения печали, чувства беспомощности, пустоты или потери удовольствия на протяжении последней недели) указали 75 пациентов (72,1%). Оценка личностной тревожности по шкале Тейлор, проведенная всем больным, не зависимо от результатов I части УШОБП, продемонстрировала неожиданные результаты. Средний балл по шкале 22, $69 \pm 9,44$, при этом 52% больных набрали более 20 баллов (что указывает на высокую тревожность среди обследуемых больных), остальные – более 6, (что свидетельствовало о среднем уровне тревожности). Это дает возможность подтвердить существование особого личностного портрета больных БП, заключающегося в нерешительности, застенчивости, уклонении от новых социальных контактов, чрезмерной педантичности, ригидности и приверженности социальным условностям, консерватизме, бережливости, скромности, аккуратности. Именно эти особенности личности наших больных входят в структуру тревожного (или уклоняющегося), а также ананкастного вариантов расст-

роств личности согласно МКБ-10, однако не достигая степени расстройства на протяжении многих лет. С наибольшей вероятностью, такие личностные черты формирует изначально существующий медиаторный дисбаланс с недостаточностью дофаминергических проекций, которые обуславливают поисковое, рискованное поведение в стремлении к получению удовольствия. В дальнейшем, по результатам тестирования больных по шкале КШОПС, 29 больных исключили из исследования в связи с наличием деменции. Выявлена высокая корреляция между показателями шкалы Тейлор, ГОШД ($r = 0,53$, $p < 0,01$), а также Тейлор и ШДБ ($0,508$, $p < 0,01$), что является свидетельством высокого риска развития депрессии у больных БП, причем особенно велик этот риск при высоком уровне тревожности.

При попытке соотнесения тревожных расстройств к тому или иному типу, согласно МКБ-10, было обнаружено преобладание варианта расстройств, приближающегося к генерализованному тревожному расстройству, но не достигающему всех критериев по МКБ-10; тревожно-фобических расстройств, среди которых наиболее частым оказалась социальная фобия, и панические расстройства в виде панических атак, которые наблюдались в нашем исследовании только у пациентов с двигательными флюктуациями, причем не только в период «выключения», но при ожидании этого периода. Обсессивно-компульсивное расстройство было, как правило, коморбидно другим вариантам и наблюдалось у троих больных в виде навязчивого счета (2) и перебирания пальцами (1). У большинства пациентов симптомы тревоги были клинически значимыми, но не всегда отвечали критериям МКБ-10 (табл. 3).

Проводя зависимость тревожного расстройства с двигательным вариантом БП, больные с клинически значимыми проявлениями тревоги были поделены на две группы. Первую – составили пациенты в возрасте $62 \pm 3,2$ года с двигательными флюктуациями, с большей продолжительностью БП ($5 \pm 2,5$ года), принимающие леводопасодержащие препараты. Из 40 больных с флюктуациями, у 19 – наблюдалось паническое расстройство, которое в 65% случаев было коморбидно с

Таблица 2

Распространенность нейропсихиатрических проявлений у больных болезнью Паркинсона

Подразделы I части УШОБП	Когнитивные функции	Галлюцинации	Депрессия	Тревога	Апатия	СДД*
Больные, набравшие ≥ 1 балла	70 (67,3%)	6 (5,7%)	75 (72,1%)	62 (59,6%)	54 (51,9%)	5 (4,8%)

Примечание. * - синдром дофаминовой дисрегуляции

Таблиця 3

Распространенность тревожных расстройств у больных болезнью Паркинсона

Варианты тревожных расстройств у больных БП	Тревога в целом	ПР*	ТФР*	ГТР*	ОКР*	НТР*
Распространенность среди больных БП	62 (из 104) (59,6%)	19 (из 62) (30%)	22 (из 62) (35%)	6 (из 62) (9,6%)	3 (из 62) (4,8%)	12 (из 62) (19%)

Примечание. * ПР – паническое расстройство, ТФР – тревожно-фобическое расстройство, ГТР – генерализованное тревожное расстройство, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство, НТР – неуточненное тревожное расстройство. В таблице приведено преобладающее ТР без указания на коморбидность.

другими ТР. Важно отметить, что агонисты дофаминовых рецепторов принимали только 21% больных, а в подгруппе больных с флюктуациями, но без ПР – 38%.

Вторую группу составили пациенты, у которых ТР не были связаны с флюктуациями. Это пациенты на ранней стадии заболевания, с доминирующим дрожательным вариантом БП, у которых наличие тремора коррелировало с наличием ТР. Причем, чем выраженнее тремор, тем большая выраженность ТР ($r=0,46$; $p<0,05$). В 7 случаях, при доминирующем дрожательном варианте БП не удалось уменьшить выраженность тремора, не подключив в программу лечения этих больных антидепрессанты (в данном наблюдении – мirtазапин или эсциталопрам). В то же время, степень выраженности двигательных расстройств по II и III частям УШОБП не коррелировала с наличием тревожных расстройств. Вторую подгруппу второй группы составили больные с преимущественно акинетико-ригидным вариантом БП с выраженным нарушением равновесия. Как и больных с другими вариантами атаксий, тревога, скорее всего относящаяся к разряду тревожно-фобических расстройств, заставляла ограничивать двигательную активность из-за страха падений. Показатели личностной тревожности и тенденция к развитию депрессивного расстройства наблюдалась у БП больных, но не у пациентов группы сравнения с другими вариантами атаксий.

Выводы

1. Существует большая зависимость между тревожными расстройствами у больных болезнью Паркинсона и показателями личной тревожности, отражающими преморбидный личностный портрет больного с болезнью Паркинсона.

2. Наблюдается значительная коморбидность между тревожными и депрессивными расстройствами у больных болезнью Паркинсона, а также между личностными особенностями тревожного круга и риском развития депрессии у больных болезнью Паркинсона.

3. Тревожные расстройства в виде панических расстройств характерны для больных с двигательными флюктуациями.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшее изучение связи между болезнью Паркинсона и различными типами тревожных расстройств создает возможности для понимания специфики нейробиологических процессов, сопровождающих развитие болезни Паркинсона.

Литература. 1. *Болезнь Паркинсона: диагностические критерии и стратегия лечения: учебное пособие* / [Ю.И. Головченко И.Н. Карабань, Т.Н. Калишук-Слободин и др.] – 2008. – 68 с. 2. *Chaudhuri K.R.* The non motor symptoms of Parkinson's disease. *Diagnosis and management* / K.R. Chaudhuri, D. Healy, A.V. Schapira // *Lancet Neurology*. – 2006. – № 5. – P. 235-245. 3. *MCKinlay A.* A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease patients without dementia / A. MCKinlay, R.C. Grace, J.C. Dalrymple-Alford // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2008. – № 14. – P. 37-42. 4. *Mondolo F.* Evaluation of anxiety in Parkinson's disease with some commonly used rating scales // F. Mondolo, M. Jahanshahi, A.J. Grana // *Neurol. Sci.* – 2007. – № 28. – P. 270-275. 5. *Nuti A.* Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients / A. Nuti, R. Ceravolo, A. Piccinini // *Eur. J. Neurol.* – 2004. – № 11. – P. 315-320.

ТРИВОЖНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА

Т. М. Слободін

Резюме. У результаті обстеження 104 хворих на хворобу Паркінсона встановлено високу поширеність тривожних розладів та їх коморбідність із депресивними розладами в цих пацієнтів.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, тривожні розлади, депресивні розлади.

ANXIETY DISORDERS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

T. N. Slobodin

Abstract. As a result of examination of 104 patients with Parkinson's disease high prevalence of the anxiety disorders and their comorbidity with depressive disorders among these patients has been found.

Key words: Parkinson's disease, anxiety disorders, depressive disorders.

P. L. Shupyk Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.72-74.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. В. М. Пашковський

© Т. Н. Слободин, 2009

УДК 616.89-008.441.13+613.84-084

Т. В. Сорокман
Н. М. Шевчук
І. В. Ластівка
О. В. Макарова

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці
 *Обласна дитяча клінічна лікарня №2,
 м. Чернівці

ПОШИРЕНІСТЬ ШКІДЛИВИХ ЗВИЧОК У ПОПУЛЯЦІЇ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ЧАСТОТУ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ

Ключові слова: шкідливі звички,
 поширеність, репродуктивні
 втрати.

Резюме. Наведені результати епідеміологічних досліджень щодо поширеності шкідливих звичок у популяції Чернівецької області та їх впливу на частоту репродуктивних втрат. Показано, що ризик репродуктивних невдач підвищувався за наявності шкідливих звичок.

Вступ

Відомо, що здоров'я дитини формується під комплексним впливом спадкової схильності та зовнішніх чинників, що постійно діють як чинники ризику і чинники захисту [4]. Необхідно зазначити, що серед населення нашої країни поширені шкідливі звички - вживання алкоголю, куріння, наркоманія, їх розповсюдженість досягла рівня, коли вони почали впливати на репродуктивне здоров'я [1, 2]. За даними ВООЗ до 50% природженої патології є наслідком тератогенезу [6]. Хронічне надходження ксенобіотиків веде до їх депонування в біологічних середовищах вагітної жінки [3]. Плацентарний бар'єр володіє досить високою проникністю для цих речовин, що створює умови для накопичення їх і в тканинах плоду. Практично при кожній вагітності є ризик народження дитини з уродженою вадою розвитку [5].

Мета дослідження

Вивчити поширеність шкідливих звичок у популяції Чернівецької області та їх вплив на частоту репродуктивних втрат.

Матеріал і методи

Проведено епідеміологічні дослідження в Чернівецькій області, які стосувалися вивчення поширеності шкідливих звичок у популяції загальною кількістю 8922 особи.

Ретроспективно досліджено базу даних генетичного моніторингу 2003–2008 рр., що функціонує в Чернівецькій області, структура якого розроблена в 1999–2000 рр. на підставі затверджених наказом МОЗ України від 09.09.1998 р. 78-Адм карт реєстрації уроджених аномалій розвитку.

Файли класифікаторів містять розшифровку кодів-відомостей про територію (район) спостереження, контакт зі шкідливими чинниками та звичками,

загальний стан здоров'я подружжя, гінекологічний анамнез жінки, особливості перебігу даної вагітності, генетичний анамнез подружжя. Файли показників складаються з закодованих даних карт реєстрації уроджених вад розвитку, спонтанних викиднів, неплідних шлюбів та відповідного контролю.

Для розрахунку інтегрованого впливу різних поєднань факторів при їх одночасному чи послідовному впливі використана неоднорідна послідовна процедура, основана на ймовірному методі Байєса та послідовному аналізі Вальда. Обчислення асоціативних зв'язків між чинниками та уродженою вадою розвитку при дослідженні “випадок-контроль” проводилося за допомогою непараметричного критерію Пірсона (χ^2), критеріїв абсолютного ризику (AR), відносного ризику (RR), показника – відношення шансів (OR) (Р. Флетчер, 1998). Для твердження про вірогідність різниці враховувалася загальноприйнята в медикобіологічних дослідженнях величина рівня ймовірності ($p < 0,05$).

Обговорення результатів дослідження

Серед чинників, які впливають на стан здоров'я людини, на першому місці знаходиться спосіб життя кожного із нас, на другому – спадковість, на третьому – чинники навколишнього середовища і на четвертому – медичні чинники (рис. 1).

За даними анкетування сімей, проведеного впродовж 2003–2008 рр., встановлено, що шкідливими звичками вважають: 97% – вживання алкоголю; 100% – вживання наркотиків; 97% – куріння; 20% – звичка нецензурно висловлюватися; 10% – випадкові статеві зв'язки; 6% – захоплення комп'ютерними іграми.

Віковий склад курців та осіб, що вживають наркотики серед населення Чернівецької області представлено на рис. 2 та 3.

Таблиця 1

Розподіл подружніх пар м. Чернівці, що мали незадовільний вихід вагітності або неплідність у шлюбі за віком (2003 - 2008 рр.), %

Варіанти відповідей	Контроль		УВР		СА		НІШ	
	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.
не дали відповідь	3,4	5,3	4,7	0,1	3,0	10,5	2,4	6,7
до 20 років	1,7	0,5	3,6	1,2	5,4	2,0	0,2	0,0
20-34 років	91,0	83,3	82,6	75,4	82,3	71,2	84,3	70,6
старші 35 років	3,9	10,9	9,1	13,3	10,3	16,3	13,0	22,7

Примітка. УВР – уроджені вади розвитку, СА – спонтанний аборт, НІШ – неплідний шлюб.

Таблиця 2

Ризик репродуктивних невдач за наявності шкідливих звичок, м. Чернівці (2003 - 2008 рр.)

Реєстр	Стать	OR	LOR – UOR	P
Уроджена патологія	жінки	1,14	(0,90-1,45)	0,27
	чоловіки	1,02	(0,85-1,22)	0,57
	всього	1,11	(0,92-1,43)	0,49
Реєстр	Стать	RR	LRR – URR	P
Мимовільні викидні	жінки	1,75	(1,37-1,75)	0,001
	чоловіки	1,14	(1,08-1,22)	0,05
	всього	1,41	(1,32-1,57)	0,001
Неплідні шлюби	жінки	2,38	(1,79-2,65)	0,001
	чоловіки	1,48	(1,19-1,54)	0,001
	всього	1,87	(1,45-2,26)	0,001

Примітка. * – OR (RR) – відносний ризик, LOR(RR) – нижня межа 95% довірчого інтервалу для OR(RR), UOR(RR) – верхня межа 95% довірчого інтервалу для OR(RR), P – рівень значущості.

Таблиця 3

Ризик репродуктивних невдач за наявності шкідливих звичок, Чернівецька область (2003-2008 рр.)

Реєстр	Стать	OR	LOR – UOR	P
Уроджена патологія	жінки	1,73	(1,29-2,54)	0,002
	чоловіки	0,86	(0,78-1,31)	0,75
	всього	1,25	(0,95-1,42)	0,16
Мимовільні викидні	жінки	1,38	(1,34-1,38)	0,001
	чоловіки	1,26	(1,15-1,27)	0,001
	всього	1,34	(1,22-1,24)	0,001
Неплідні шлюби	жінки	1,39	(1,76-2,08)	0,001
	чоловіки	1,44	(1,28-1,59)	0,001
	всього	1,70	(1,38-1,79)	0,001

Примітка. Як у табл. 2

Таблиця 4

Ризик репродуктивних невдач за наявності хронічних інфекцій, Чернівецька область (2003 – 2008 рр.)

Реєстр	Стать	OR	LOR – UOR	P
Уроджена патологія	Жінки	2,81	(2,18-5,91)	0,001
	Чоловіки	5,30	(1,58-8,53)	0,002
	Всього	4,32	(2,39-8,20)	0,001
Мимовільні викидні	Жінки	1,38	(1,33-1,83)	0,001
	Чоловіки	1,35	(1,17-1,37)	0,001
	Всього	1,27	(1,46-1,63)	0,001
Неплідні шлюби	Жінки	2,31	(2,13-2,57)	0,001
	Чоловіки	2,26	(2,01-2,42)	0,001
	Всього	2,29	(2,17-2,41)	0,001

Примітка. Як у табл. 2

Питома вага жінок старших 35 років у групах, що мали неплідність або репродуктивні невдачі, дещо збільшена порівняно з тими, хто народив здорових дітей як серед населення області, так і м. Чернівці (табл. 1). Особлива увага приділялася вивчен-

ню різних варіантів виходу вагітностей у жінок Чернівецької області та м. Чернівці, що мали шкідливі звички. Проаналізовано ризик репродуктивних втрат за умов впливу несприятливих чинників (шкідливих звичок таблиці 2, 3 та хронічних інфекцій – табл. 4).

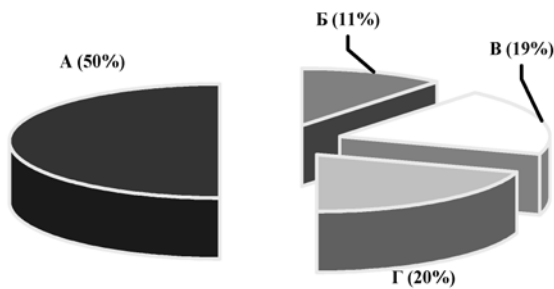


Рис. 1. Складові частки впливу на стан здоров'я (А – спосіб життя; Б – медицина; В – навколишнє середовище; Г – генетика)

При цьому в якості хронічних розглядалися стафілококова, стрептококова, гонококова, трихомонадна, лістеріозна інфекції, цитомегаловірус, герпес та захворювання на токсоплазмоз, мікоплазмоз, туберкульоз. Ризик репродуктивних невдач підвищувався за наявності шкідливих звичок.

Висновок

Наведені факти підвищення ризику репродуктивних невдач відносяться до керованих чинників, їх вплив може бути суттєво зменшений відповідними профілактичними заходами.

В той же час необхідно нагадати, що для кінцевих висновків щодо розміру впливу зовнішніх чинників на виникнення уроджених вад, як вже вказувалося, необхідно відокремити сегрегаційний вантаж.

Перспективи подальших досліджень

Важливим для попередження частоти уроджених вад розробити методи профілактики та зменшення негативного впливу шкідливих чинників.

Література. 1. *Профілактика* вредных привычек среди детей и подростков // А. Александров, Е. Иванова, В. Розанов, М. Котова // Профілактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2008. – Т.11, №2. – С.31-35. 2. *Біляев С. Г.* Соціальні аспекти материнського та батьківського тютюнопаління / С. Г. Біляев // Медичні перспективи. – 2005. – Т.Х, №4. – С.144-147. 3. *Рязанцев В.А.* Социально-психологические и медицинские проблемы пьянства и алкоголизма. – 2-е изд, перераб. и доп. / В.А. Рязанцев. – Киев: Здоровья, 2002. – 134 с. 4. *Сорокман Т. В.* До питання щодо класифікації множинних уроджених вад розвитку у новонароджених / Т. В. Сорокман, І. В. Ластівка, Н. І. Підвисоцька // Матер. наук.-практ. конф. “Профілактика, діагностика і корекція уроджених вад розвитку у новонароджених, Київ, 2006 р. - С. 111. 5. *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual Report / Roma Inter. Center for Birth Defects.* - Roma, 2007. - 159 p. 6. *Health for all Statistical Database.* WHO Copenhagen, 2007. — 8 p.

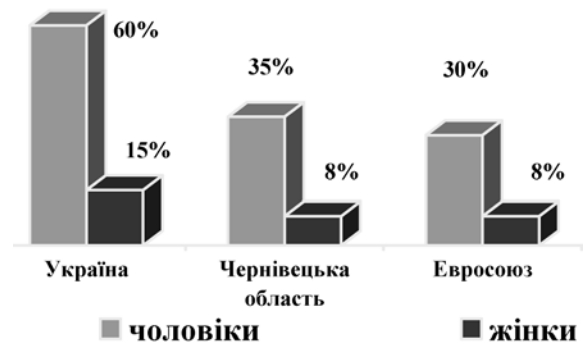


Рис. 2. Відсоткове співвідношення курців.

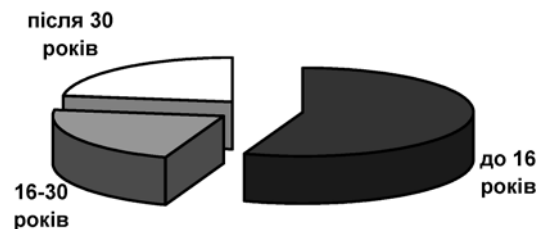


Рис. 3. Вікові групи людей, які вживають наркотики (Чернівецька область).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВРЕДНЫХ ПРИВЫЧЕК В ПОПУЛЯЦИИ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ

Т. В. Сорокман, Н. М. Шевчук,
І. В. Ластівка, О. В. Макарова

Резюме. Приведены результаты эпидемиологических исследований распространенности вредных привычек и их влияние на частоту репродуктивных потерь в популяции Черновицкой области. Показано, что риск репродуктивных потерь повышался при наличии вредных привычек.

Ключевые слова: вредные привычки, распространенность, репродуктивные потери.

PREVALENCE OF BAD HABITS IN POPULATION OF CHERNIVTSI AREA AND THEIR INFLUENCE ON REPRODUCTIVE LOSSES

T. V. Sorokman, N. M. Shevchuk,
I. V. Lastivka, O. V. Makarova

Abstract. Results of epidemiological researches of prevalence of bad habits and their influence on frequency of reproductive losses in population of Chernivtsi area are adduced. It is shown, that the risk of reproductive losses raised in the presence of bad habits.

Key words: bad habits, prevalence, reproductive losses.

Bukovinian State Medical Univesiti (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.75-77.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Л. О. Безруков

© Т. В. Сорокман, Н. М. Шевчук, І. В. Ластівка, О. В. Макарова, 2009

УДК 616.12-008+009.72+616.13-004.6+615.224

О. В. СтасюкІвано-Франківський національний
медичний університет**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВИ
КОМБІНОВАНОГО ІНГІБУВАННЯ РЕНІН-
АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ
СИСТЕМИ НА ЕТАПАХ ВІДНОВНОГО
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПІСЛЯ ІНФАРКТУ
МІОКАРДА**

Ключові слова: *перекисне окислення ліпідів, інфаркт міокарда, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, артеріальна гіпертензія, лікування.*

Резюме. *У роботі наведено результати дослідження динаміки показників перекисного окиснення ліпідів у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, на етапах відновного лікування, за умови комбінованого інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Запропонована методика лікування дала змогу зменшити інтенсивність пероксидації ліпідів та активізувати систему антиоксидантного захисту як у пацієнтів без супутньої артеріальної гіпертензії, так і в пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском.*

Вступ

Ключем до зменшення смертності та виникнення ускладнень інфаркту міокарда (ІМ), а отже до оптимального формування постінфарктного серця є безпосередній сукупний вплив на всі ланки патогенезу [7, 9]. Вагому роль у формуванні постінфарктного серця має інтенсивність перекисного окислення ліпідів та стан антиоксидантного захисту. Розвиток асептичного запалення посилюється формуванням специфічної і неспецифічної сенсibiliзації, що ускладнюється накопиченням продуктів ендogenous походження – токсичних метаболітів, продуктів деградації і деструкції тканин, що призводять до порушення гемостазу з посиленою генерацією активних форми кисню, які мають виражену антимікробну і цитотоксичну дію і запускають процеси вільнорадикального біологічного окислення [1, 2, 5].

Захисні окисні реакції супроводжуються утворенням токсичних метаболітів, в тому числі продуктів перекисного окислення ліпідів, які за фізіологічних умов нейтралізуються багатокомпонентною антиоксидантною системою організму. Інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) призводить до підтримання запалення, некрозу клітин. Має місце пригнічення процесів тканинного дихання, що зумовлює прогресування запальних і дистрофічних змін. Ініціація ПОЛ веде до деградації ліпідів мембран, наслідком чого є запально-некротичний процес і розвиток синдрому цитолізу. З іншого боку ряд вчених вважають гіперліпопероксидацію універ-

сальним механізмом мембранного ушкодження, який лежить в основі багатьох патологічних процесів. При цьому руйнуються як ліпідні, так і білкові компоненти мембран, змінюється структурна та просторова організація нуклеїнових кислот, білків (ензимів), змінюються властивості гормонів, рецепторних структур [4, 6, 9].

Функціонування антиоксидантної системи (АОС) забезпечене двома механізмами: антирадикальним і антиперекисним. Накопичення продуктів ПОЛ в тканинах і їх здатність гальмувати проліферативні процеси є однією з причин зниження регенераторних можливостей. У функціонуванні антиоксидантної системи важливу роль відіграє церулоплазмін – мідьвмісна оксидаза крові людини, яка приймає участь у транспорті й утилізації міді, нейроендокринній регуляції, кровотворенні, регулюванні рівня біогенних амінів. Трансферин також володіє антиоксидантною активністю. Його дія зумовлена зв'язуванням іонів заліза. Між функціями трансферину і церулоплазміну існує певний зв'язок [1, 4, 7, 8].

Мета дослідження

Вивчити динаміку показників пероксидації ліпідів та показників стану антиоксидантного захисту у хворих, що перенесли інфаркт міокарда без артеріальної гіпертензії та з наявністю артеріальної гіпертензії на етапах відновного лікування на фоні комбінованого інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Матеріал і методи

Відповідно до структури в дослідження включали хворих з діагностованим, згідно критеріїв ВООЗ, Q і (або) Q-S ІМ на 5-6 день після гострого виникнення ангінального нападу та переходу гострої фази в підгостру за даними ЕКГ. Обстеження хворих проводили на початку включення в дослідження, через 1, 2 та 3 місяці відновного лікування та реабілітації. У вказані терміни проводили весь комплекс клінічних, функціональних та лабораторних досліджень і порівнювали їх результати між сформованими, на початку спостереження, групами хворих.

Всього в обстеження включено 100 пацієнтів з діагностованим Q-QS-інфарктом міокарда без супутньої артеріальної гіпертензії, 100 пацієнтів з діагностованим Q-QS-інфарктом міокарда з наявністю артеріальної гіпертензії (АГ) та 18 практично здорових осіб. Всі хворі були розподілені на 8 груп. Відповідно хворі з і без артеріальної гіпертензії склали групи хворих, в яких застосовували лікування еналаприлом і метопрололом (25 осіб), групи хворих, у яких на фоні застосування еналаприлу і метопрололу застосовували спіронолактон (25 осіб) і група хворих, в яких застосовувалось комбіноване інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) відповідно еналаприлом, метопрололом, ірбесартаном, спіронолактоном.

Хворі обстежувалися на початку терапії (тобто через 20-28 днів після гострого періоду Q-QS інфаркту міокарда), через 1 та 3 місяці лікування, окрім того нами застосоване тривале проспективне спостереження за перебігом ішемічної хвороби серця впродовж 5-и років після інфаркту міокарда.

Застосовані наступні дозові режими прийому препаратів усередину: у хворих без артеріальної гіпертензії середні дози комбінованої терапії склали: для метопрололу 25 мг, еналаприлу 2,5 мг, ірбесартану -85 мг, спіронолактону – 12,5мг. У таких режимах ці препарати не викликали надмірного зниження артеріального тиску, навіть при їх поєднаному застосуванні. У хворих на артеріальну гіпертензію ефективні середньодобові дози препаратів були: метопрололу 35 мг, еналаприлу – 10мг, ірбесартану – 175 мг, спіронолактону – 12,5 мг.

Групи хворих формувалися випадковим чином, із врахуванням необхідності дотримання однорідності груп за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів. Середній вік обстежених хворих складав (53,7±1,0) років.

Перекисне окислення ліпідів оцінювали за вмістом в сироватці крові дієнових кон'югатів (ДК) та малонового диальдегіду (МДА) за методикою І.Д. Стальної (1977), а антиоксидантний

захист характеризували на основі визначення в сироватці крові вмісту церулоплазміну (ЦП), рівня насиченості трансферину залізом (ТР), та активністю каталази сироватки крові.

Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Обговорення результатів дослідження

Аналізуючи стан пероксидації ліпідів та антиоксидантного захисту (АОЗ) упродовж 3 місяців відновного періоду після ІМ було відмічено, що у хворих на ІМ без супутньої АГ як вихідні показники стану ПОЛ, так і їх величини через 1, 2 і 3 міс. лікування вказували на менш суттєві зрушення в системі ПОЛ/АОЗ. Так, рівень у сироватці крові ДК у всіх обстежених хворих на ІМ без АГ на початку спостереження складав $17,69 \pm 0,19$ мкмоль/л, що вірогідно вище здорових осіб ($p < 0,01$). У хворих на ІМ із супутньою АГ рівень ДК був ще вищим, відповідно ($19,53 \pm 0,24$) мкмоль/л ($p < 0,01$).

Аналогічну закономірність констатовано за концентрацією в крові МДА, відповідно ($p < 0,01$). Більше того, незважаючи на застосовану технологію лікування, порушення процесів ПОЛ у хворих із супутньою АГ залишались більш стійкими впродовж усього періоду спостереження, хоча й було відмічено ряд позитивних моментів запропонованої терапії. Так, у хворих на ІМ без АГ застосування як середників базової терапії, так і включення в лікування ірбесартану сприяло поступовому зменшенню концентрації в сироватці крові як ДК, так і МДА.

Однак, через 3 місяці лікування, незважаючи на позитивну динаміку даних показників, їх значення, в цілому по групах, були вищими за норму і лише в окремих хворих знаходились на її верхній межі.

Включення до лікувального комплексу спіронолактону дозволило значно швидше “нормалізувати” процеси ПОЛ. Так, вже на другому місяці спостереження у цій групі хворих рівень у крові ДК і МДА не відрізнявся від їх величин у здорових ($p > 0,05$) і залишався таким через 3 міс. терапії.

Лікування хворих на ІМ без АГ із застосуванням технології комбінованого інгібування РААС супроводжувалося вірогідним зниженням рівня ДК вже через 1 міс. лікування, а у терміни 2 і 3 місяців післяінфарктного періоду концентрація в сироватці крові ДК, практично, нормалізувалася ($p > 0,05$). Аналогічною була динаміка концентрації в крові ДК.

Відновне лікування хворих на ІМ із супутньою АГ, в цілому, дало можливість отримати повну

корекцію процесів ПОЛ. В той же час ступінь позитивних зрушень була різною, в залежності від застосованої технології лікування. Так, у хворих, яких лікували шляхом комбінованого інгібування РААС, досить високий рівень в крові ДК на початку лікування, вдалось вірогідно ($p < 0,05$) знизити через 1 міс. терапії. Через 2 місяці лікування він продовжував знижуватись, знаходячись в цей термін спостереження, на верхній межі норми, а через 3 місяці відновного лікування, практично, нормалізувався.

Аналогічну динаміку рівня в крові ДК відмічено у хворих, які отримували лікування базовими препаратами з включенням спіронолактону. У цій групі хворих концентрація ДК через 2 місяці лікування теж знаходилася на верхній межі здорових осіб.

Дещо менш значимою позитивна динаміка рівня в крові ДК була у хворих на ІМ із супутньою АГ, яких лікували засобами базової терапії і із застосуванням ірбесартану. Незважаючи на чітку тенденцію величини даного показника до зменшення в обох групах хворих він залишався вірогідно вищим за нормальні значення як через 1 місяць, так і через 3 місяці лікування. У той же час, включення ірбесартану сприяло дещо більш значимому зниженню рівня ДК в сироватці крові в терміни 2 і 3 місяців після ІМ.

Рівень в крові МДА, незважаючи на застосоване лікування, залишався вірогідно підвищеним через 1 міс. лікування у всіх групах хворих на ІМ із супутньою АГ, вірогідно знижуючись при застосуванні базової терапії ($p < 0,05$), спіронолактону ($p < 0,05$) та технології комбінованого інгібування РААС ($p < 0,01$). Через 2 місяці лікування зниження рівня МДА констатоване й у хворих, лікованих із включенням ірбесартану ($p < 0,05$). У інших групах хворих на цьому терміні постінфарктного періоду спостерігали подальше зменшення значень даного показника. Через 3 місяці лікування рівень у крові МДА був на верхній межі "норми" у хворих лікованих ірбесартаном і при комбінованому інгібуванні РААС, а в групах хворих де застосовували базове лікування концентрація в крові МДА залишалася вірогідно підвищеною ($p < 0,05$). Аналогічні рівні МДА відмічено на третьому місяці лікування із включенням спіронолактону.

Неоднозначним в процесі відновного лікування хворих на ІМ, виявився і стан антиоксидантного захисту. Так, на початку спостереження найнижчу активність каталази констатовано у хворих із супутньою АГ ($p < 0,01$). У хворих без АГ, активність каталази крові теж була вірогідно зниженою ($p < 0,05$), однак її значення перевищували

аналогічні у хворих із супутньою АГ. Базова терапія хворих на ІМ дала можливість вірогідно підвищити активність каталази як у хворих без АГ, так і при супутній АГ, лише через 3 місяці відновного лікування, однак, незважаючи на позитивну динаміку, активність каталази все ж таки залишалася вірогідно нижчою її нормальних значень.

Вірогідне підвищення активності каталази у хворих на ІМ без АГ спостерігали через 2 місяці лікування з включенням ірбесартану і вже через 1 місяць лікування спіронолактоном, а при застосуванні комбінованого інгібування РААС аналогічна динаміка ($p < 0,05$) активності каталази відмічена вже через 1 місяць терапії. Констатовано, що на 3 місяці лікування у хворих на ІМ без АГ, активність каталази вдалось підвищити у всіх групах хворих, а "нормалізувати" лише у пацієнтів, де застосоване комбіноване інгібування РААС. У хворих на ІМ із супутньою АГ найбільш значиме зростання активності каталази спостерігали вже через 1 місяць комбінованого інгібування РААС, а через 3 місяці після ІМ у таких хворих активність даного ферменту вірогідно не відрізнялась від "норми" ($p > 0,05$). Аналогічно до хворих без АГ, у хворих із супутньою АГ на фоні базової терапії вдалось вірогідно підвищити активність каталази через 1 місяць лікування, а при застосуванні ірбесартану – через 2 місяці лікування. Однак, в жодній з цих груп вірогідної "нормалізації" активності каталази не знайдено, навіть через 3 місяць відновного лікування, хоча в проміжку 1-3 місяці післяінфарктного періоду активність даного ферменту поступово підвищувалась.

Позитивну динаміку антиоксидантного захисту в процесі відновного лікування хворих спостерігали і за активністю в крові церулоплазміну і трансферину. Більше того, у всіх групах хворих через 3 місяці медикаментозної терапії відмічене вірогідне зменшення активності трансферину, що вказує на оптимізацію антиоксидантних резервів організму хворих.

У той же час, констатована ціла низка відмінностей у швидкості і оптимальності розвитку антиоксидантних ефектів упродовж 3 місяців спостереження з залежності від наявності супутньої АГ та застосованої технології лікування. Так, найвищу антиоксидантну активність вдалось отримати при застосуванні на фоні базової терапії спіронолактону і у випадках комбінованого інгібування РААС. Причому, таку дію відновного лікування спостерігали незалежно від наявності супутньої АГ, хоча у хворих на ІМ з АГ порушення антиоксидантного захисту були не тільки більш глибокими, але й досить стійкими. Якщо у пацієнтів без АГ вірогідне зниження активності

церулоплазміну під впливом спіронолактону мало місце з першого місяця лікування, то при супутній АГ з другого місяця терапії. У випадках застосування технології комбінованого інгібування РААС активність церулоплазміну знижувалася з першого місяця лікування незалежно від наявності АГ ($p < 0,05$). Більше того, в терміни 2 місяців і 3 місяців терапії така динаміка була ще більш значимою, й у хворих на ІМ без АГ через 3 місяці після ІМ активність церулоплазміну суттєво не відрізнялася від нормальних величин ($p > 0,05$).

Слід відмітити, що проведення базової терапії хворих, або ж включення до лікування ірбесартану теж дозволило певним чином покращити антиоксидантний захист, відповідно, у всіх групах хворих, хоча в жодному випадку нормалізації активності церулоплазміну, навіть через 3 міс. лікування, отримати не вдалось.

Активність трансферину сироватки крові в терміни 1-3 місяці після ІМ поступово зростала у всіх групах хворих. Найбільш стійкими порушення активності даного ферменту були у тих хворих, де застосовували базову терапію. У них, незважаючи на наявність супутньої АГ, вірогідне підвищення активності трансферину констатоване з другого місяця лікування. В той же час, застосування комбінованого інгібування РААС дало можливість отримати вірогідне підвищення активності даного ферменту вже через 1 місяць терапії ($p < 0,05$).

Висновки

Застосування комбінованого інгібування ренин-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда у відновному періоді дало змогу достовірно зменшити інтенсивність пероксидації ліпідів та активізувати систему антиоксидантного захисту як у пацієнтів без супутньої артеріальної гіпертензії, так і в пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском. Отримані позитивні результати запропонованої методики лікування спостерігалися вже після першого місяця лікування і продовжували утримуватися на адекватному рівні впродовж тривалого спостереження за пацієнтами як під час продовження медикаментозного лікування, так і під час періоду реабілітації.

Перспективи подальших досліджень

Заслугує на увагу вивчення стану загортальної системи крові, динаміки ліпідного спектру та мікро елементного складу крові у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда й знаходяться у відновному періоді. Перспективним є порівняння даних показників у хворих без супутньої артеріальної гіпертензії та із наявністю підвищеного артеріального тиску.

Література. 1. *Архипенко Ю.В.* Участие ПОЛ в регрессии гипертрофированного сердца (Архипенко Ю.В., М.В.Шимкович) // Бюлет. exper. биологии и мед.-1989.- №11.-С.556-558. 2. *Бабак О.Я.* Апоптоз и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Современное состояние вопроса /О.Я.Бабак, В.Д.Немцова, Ю.Н.Шапошникова // Укр. тер. журнал. - 2004. - №2. - С. 4 - 11. 3. *Дзяк Г.В.* Сучасні підходи до використання бета-адреноблокаторів при гострих коронарних синдромах /Г.В. Дзяк, О.А. Коваль // Укр. кардіол. журнал. -2005. - Додаток 1. - С. 21-24. 4. *Залесский В.Н.* Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда / В.Н.Залесский, Т.И. Гавриленко, А.А. Фильченков // Лікарська справа. - 2002. - №1. - С. 21 - 24. 5. *Мазур В.В.* Особенности постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией /В.В.Мазур, Е.С.Мазур, Ч.Б.Пун // Кардиология. - 2004. - №7. - С. 53 - 56. 6. *Пархоменко А.Н.* Постинфарктное ремоделирование сердца: патогенез и подходы к оптимизации терапии / А.Н.Пархоменко, О.И.Иркин // Укр. кардіол. журн. - 2002. - №6. - С. 29-38. 7. *Сіренко Ю.М.* Комбінована антигіпертензивна терапія інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту і діуретиком: мода чи необхідність /Ю.М.Сіренко // Серце і судини. - 2004. - №2. - С.4 - 8. 8. *Greenberg B.H.* The renin-angiotensin system /B.H.Greenberg // Congestive heart failure / Ed. by J.D. Hosenpud, V.H. Greenberg. — 3rd Ed. - Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. - P. 167-177. 9. *Weber M.A.* Inhibiting the rennin-angiotensin system to prevent cardiovascular diseases: do we need a more comprehensive strategy? /M.A. Weber, T.D. Giles, M.A. Weber // Rev. Cardiovasc. Med. - 2006. -Vol. 7, №2. - P. 45-54.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ИНГИБИРОВАНИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ЭТАПАХ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

О. В. Стасюк

Резюме. В работе приведены результаты исследования, в котором проанализирована динамика показателей перекисного окисления липидов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на этапах восстановительного лечения в условиях комбинированного ингибирования ренин-ангиотензин-альдостеронової системи. Предложена методика лечения дала возможность уменьшить интенсивность пероксидации липидов и активизировать систему антиоксидантной защиты как у пациентов без сопутствующей артериальной гипертензии, так и у пациентов с повышенным артериальным давлением.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, инфаркт миокарда, ренин-ангиотензин-альдостеронової система, артериальная гипертензия, лечение.

DYNAMICS OF INDEXES OF LIPID PEROXIDATION AT TERMS COMBINED INHIBITION OF THE RENNIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM ON THE STAGES OF RESTORATION TREATMENT OF PATIENTS AFTER MASSIVE HEART ATTACK

О. V. Stasjuk

Abstract. The results of research, which the dynamics of indexes of lipid peroxidation for patients, which carried the massive heart attack on the stages of restoration treatment on condition of combined inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system., is analysed, are in-process resulted. The method of treatment is offered enabled to decrease intensity of lipid peroxidation and activate the system of antioxidant defence both for patients without a concomitant hypertension and for patients with an enhanceable arteriotony.

Key words: lipid peroxidation, massive heart attack, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension, treatment.

Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30).-P.78-81.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© О. В. Стасюк, 2009

УДК 616.831-005.1-07

О. О. ФілінецьБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ЧИННИКИ, ЩО АСОЦІЮЮТЬСЯ
З 28-ДЕННОЮ ЛЕТАЛЬНІСТЮ ПРИ
ГОСТРОМУ МОЗКОВОМУ ІНСУЛЬТІ****Ключові слова:** мозковий інсульт,
летальність, прогностичні чинники.**Резюме.** Вивчено прогностичне значення для 28-денної летальності при мозковому інсульті демографічних характеристик, деяких чинників, які визначають терміновість і якість надання медичної допомоги хворим на інсульт, а також клінічних показників тяжкості захворювання та супутньої соматичної патології. Встановлено, що незалежними предикторами фатального інсульту є вік хворих, геморагічний тип гострого порушення мозкового кровообігу, пригнічення свідомості та ступінь тяжкості інсульту при надходженні до стаціонару, високий рівень соматичної коморбідності. Призначення томографічних методів нейровізуалізації асоціюється з виживанням хворих у гострому періоді мозкового інсульту.**Вступ**

Летальність при мозковому інсульті (МІ) вважається показником, який у значній мірі характеризує якість організації та надання медичної допомоги хворим на інсульт [11]. Результати епідеміологічних та клінічних досліджень показали, що рівень летальності при МІ у розвинутих державах світу на 25% нижчий, ніж у країнах із низьким і середнім рівнем доходів [7]. Такі тенденції пов'язують з ефективною реалізацією програм боротьби з інсультом, етапністю і терміновістю надання спеціалізованої допомоги хворим, чіткими стандартами та належним рівнем проведення сучасних діагностичних і лікувальних заходів, високим ступенем кваліфікації медичного персоналу інсультних відділень [2, 5]. Запорукою дієвості вищеперерахованих напрямків є раціональна організація догоспітального етапу ведення хворих, оскільки при всіх клінічних формах МІ найвища летальність пов'язана з пізньою (за межами "терапевтичного вікна") госпіталізацією пацієнтів [4]. Крім цього, згідно з міжнародними стандартами, життєво важливим принципом вважається застосування нейровізуалізаційних методів діагностики (КТ, МРТ) у найкоротші терміни після початку захворювання, що дозволяє своєчасно диференціювати патогенетичний тип гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), призначити диференційовану терапію, отже покращити прогноз [9].

З іншого боку, на летальність при МІ можуть впливати індивідуальні характеристики пацієнтів, зокрема демографічні показники, а також клінічні особливості ГПМК [10]. Визначення ступеня впливу цих та інших чинників на перебіг захворювання є основою клінічного прогнозування, яке широко використовується у практиці для

виявлення пацієнтів з високим ризиком фатального наслідку інсульту, планування та корекції індивідуальної схеми лікувальних заходів як у найгострішому періоді, так і при проведенні реабілітації та вторинної профілактики [12].

Мета дослідження

Визначити ступінь прогностичної значимості для 28-денної летальності при інсульті демографічних (статі, віку), організаційних (термінів госпіталізації, застосування томографічних методів нейровізуалізації) і клінічних характеристик (стану свідомості при надходженні до стаціонару, початкового ступеня неврологічного дефіциту, наявності супутньої соматичної патології).

Матеріал і методи

Для дослідження прогностичного значення демографічних і організаційних чинників залучено 1145 пацієнтів з МІ, які перебували на лікуванні у неврологічних стаціонарах м. Чернівці упродовж 2006-2007 рр. У подальшому 17 пацієнтів виключено з дослідження через відсутність анамнестичної інформації щодо термінів початку інсульту, або в разі невизначеного типу ГПМК, отже, до загальної групи увійшли 1128 хворих. Проспективним спостереженням виявлено, що упродовж 28 діб від початку захворювання померли 267 осіб; останні склали групу фатального МІ. Пацієнтів, які пережили гострий період інсульту (861 особа) об'єднано в групу нефатального МІ. В обох групах визначали гендерно-вікову структуру, терміни госпіталізації до стаціонару, тип ГПМК, підтвердження діагнозу в найгострішому періоді томографічними методами нейровізуалізації (КТ, МРТ).

© О. О. Філінець, 2009

Для оцінки клінічних характеристик МІ та супутньої соматичної патології за дворічний період обстежено 333 хворих на інсульт. Відповідно до групи фатального інсульту ввійшли 183 особи, нефатального – 150 пацієнтів. Огляд хворих проводили упродовж 24-х годин з часу госпіталізації; термін від появи перших симптомів захворювання до моменту надходження до стаціонару не перевищував 3 доби. Індивідуальне обстеження передбачало об'єктивну оцінку стану свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ) (G. Teasdale, B. Jennet, 1974), тяжкості неврологічних проявів інсульту за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), а також супутньої соматичної патології, яку якісно оцінювали за індексом коморбідності Чарлсона (M.E. Charlson et al., 1987) у його модифікації для використання при ГПМК [8]. Індекс визначається сумою вагових коефіцієнтів для 16-ти груп соматичних захворювань, які можуть ускладнювати перебіг ГПМК.

Отримані дані подавали в абсолютних і відносних величинах із визначенням похибки. Достовірність різниці між відсотковими частками двох вибірок визначали за допомогою двостороннього точного критерію Фішера [3]. Рівень статистичної значимості дорівнював 0,05. Для визначення ризику фатального наслідку інсульту розраховували показник відношення шансів (ВШ) та його довірчий інтервал (ДІ) [1]. Відмінність між групами порівняння вважали значимою, якщо до ДІ не містить 1.

Обговорення результатів дослідження

Серед хворих на МІ, в яких визначали прогностичний вплив на летальність гендерного, віково-

го та організаційного чинників, зареєстровано 534 чоловіка і 594 жінки, відповідно 47,3 і 52,7%. Структуру хворих з урахуванням наслідку інсульту, статі, віку, типу інсульту, термінів госпіталізації до неврологічного стаціонару та використання нейровізуалізаційної діагностики наведено в табл. 1.

За даними табл. 1 серед хворих, які померли в гострому періоді переважають пацієнти старшої вікової групи (≥ 70 років), у випадках нефатального інсульту – хворі молодших вікових категорій (20-69 років). Вікові відмінності в обох групах порівняння виявилися достовірними. Гендерна структура пацієнтів статистично не відрізнялась.

При аналіз термінів надходження пацієнтів до стаціонару встановлено, що в межах періоду “терапевтичного вікна”, тобто в перші 3 години від початку захворювання, стаціонарну допомогу почала отримувати третина пацієнтів з МІ (32,4%), в межах 6-ти годин – 44,7%. Протягом доби з часу появи перших симптомів інсульту до стаціонару надійшли 67,5% хворих. Ще 31,7% пацієнтів госпіталізовано в межах від 1-ї доби до 2-х місяців. Як показано в табл. 1, частка осіб групи фатального МІ, госпіталізованих упродовж перших 3-х годин, значно вища, ніж серед пацієнтів, які пережили гострий період ($p=0,002$). Водночас більшість хворих, які вижили (59,6%) надійшли до стаціонару пізніше 6 годин з моменту появи перших симптомів інсульту.

У структурі ГПМК серед госпіталізованих хворих ІІ переважав над ІІІ у співвідношенні 4,7:1; у групах фатального і нефатального МІ відповідно 1,5:1 і 8,5:1. Отже, ішемічні форми МІ діагносту-

Таблиця 1

Структура госпіталізованих хворих з фатальним і нефатальним мозковим інсультом

Характеристика	Всі хворі на мозковий інсульт $n_1=1128$		Фатальний мозковий інсульт $n_1=267$		Нефатальний мозковий інсульт $n_1=861$		p
	n	%	n	%	n	%	
Стать							
чоловіча	534	47,3	121	45,3	413	48,0	0,870
жіноча	594	52,7	146	54,7	448	52,0	0,870
Вік, роки							
- 20-59	342	30,3	56	21,0	286	33,2	0,005
- 60-69	281	24,9	53	19,9	228	26,5	0,032
- ≥ 70	505	44,8	158	59,2	347	40,3	0,002
Термін госпіталізації							
- <3-х годин	367	32,5	121	45,3	246	28,6	0,002
- 3-6 годин	141	12,5	39	14,6	102	11,8	0,350
- 6-24 години	259	23,0	47	17,6	212	24,6	0,019
- >24-х годин	361	32,0	60	22,5	301	35,0	0,005
Тип інсульту							
- ішемічний	930	82,4	160	59,9	770	89,4	<0,001
- геморагічний	198	17,6	107	40,1	91	10,6	<0,001
КТ/МРТ	323	28,6	46	17,2	277	32,2	0,002

Примітка. p – достовірність різниці показників у хворих з фатальним і нефатальним мозковим інсультами

Таблиця 2

Асоціація статі, віку хворих, терміну госпіталізації, типу інсульту та нейровізуалізації з 28-денною госпітальною летальністю при мозковому інсульті

Характеристика	Відношення шансів	95% довірчий інтервал
Стать (жіноча)	1,11	0,84-1,46
Вік, роки		
- 20-59	1,0	-
- 60-69	1,19	0,79-1,79
- ≥ 70	2,31	1,64-3,25
Термін госпіталізації		
- <3-х годин	1,0	-
- 3-6 годин	0,78	0,51-1,20
- 6-24 години	0,45	0,31-0,66
- >24 годин	0,41	0,29-0,58
Тип інсульту (геморагічний)	5,64	4,07-7,82
КТ/МРТ	0,44	0,31-0,63

вали у 89,4% пацієнтів, які пережили гострий період, а частка пацієнтів з ГІ виявилась високою у пацієнтів, для яких інсульт закінчився летально – 40,1%. Відмінності щодо розподілу за типом МІ в обох групах порівняння виявились достовірними.

Діагностика характеру МІ у більшості наших пацієнтів проводилась на підставі клінічної картини захворювання, оскільки частка підтвердження діагнозу за допомогою КТ або МРТ під час стаціонарного лікування виявилась надзвичайно низькою – 28,6%. Обстеження з використанням томографічних методів проводилося значно частіше у пацієнтів, які вижили – 32,2% проти 17,2% в групі фатального МІ ($p=0,002$).

Зважаючи на виявлені відмінності досліджуваних характеристик у групах фатального і нефатального МІ, можна припустити, що вони так чи інакше впливають на ймовірність летального наслідку при інсульті. Ми визначили ступінь ризику останнього за наявності кожного з означених чинників. Вікову групу 20-59 років, а також осіб, госпіталізованих у перші 3 години від початку захворювання використовували в якості груп порівняння. Результати розрахунків наведені в табл. 2.

За результатами розрахунків, незалежними предикторами фатального МІ є вік – у пацієнтів старше 70 років ризик смерті зростає у 2,3 раза. Такий висновок є закономірним, оскільки несприятливий перебіг ГПМК в осіб літнього віку потенціюється низькими компенсаторними можливостями організму, супутньою соматичною патологією, тяжчим початковим ступенем неврологічного дефіциту [6]. Статистично значимого впливу чинника статі на прогноз МІ у нашому дослідженні не встановлено.

Загальновідомо, що ризик летального наслідку МІ залежить від типу інсульту, що підтверджено в нашому дослідженні на прикладі зростання ризику у 5,64 раза при геморагічних формах інсульту, відносно ішемічних.

Згідно з отриманими даними, пізні терміни госпіталізації (>6 годин) чітко асоціюються з виживанням хворих у гострому періоді інсульту. Подібний результат пояснюється тим, що для фатальних МІ характерний раптовий початок інсульту, пригнічення свідомості різного ступеня, швидкий розвиток тяжкого неврологічного дефіциту, а це, в свою чергу, спонукає хворих та їх родичів до термінового звернення по медичну допомогу. Однією з причин відстроченої госпіталізації пацієнтів групи нефатального МІ слід вважати низьку обізнаність населення про перші симптоми ГПМК та серйозність наслідків захворювання.

Асоціацію з виживанням при МІ показано при проведенні КТ або МРТ у найгострішому періоді (ВІШ 0,44), що можна пов'язати з помірною вираженістю загальнономозкової та неврологічної симптоматики у хворих групи нефатального інсульту, а також з більшою тривалістю перебування таких пацієнтів у стаціонарі, що розширює можливості для їх обстеження. З іншого боку, раннє підтвердження діагнозу та визначення типу МІ шляхом нейровізуалізації сприяє своєчасному призначенню диференційованого лікування інсульту і збільшує шанси хворого на виживання.

Структуру пацієнтів з фатальним і нефатальним МІ, у яких проведено клінічне обстеження, з розподілом за ступенем пригнічення свідомості, тяжкістю неврологічних проявів інсульту та стану соматичної коморбідності показано в табл. 3. Середній вік і гендерний склад груп статистично не відрізняється.

Згідно отриманих даних, 65,3% хворих, які пережили гострий період МІ, надійшли до стаціонару в стані ясної свідомості (15 балів за ШКГ), водночас у 60,1% випадків фатального МІ виявлено той чи інший ступінь пригнічення свідомості (3-14 балів за ШКГ), при цьому стан сопору і помірної коми спостерігали значно частіше, у порівнянні з групою нефатального МІ ($p=0,014$, $p=0,002$). При госпіта-

Клінічна характеристика хворих з фатальним і нефатальним мозковим інсультом

Характеристика	Фатальний мозковий інсульт n ₁ =183	Нефатальний мозковий інсульт n ₂ =150	p
Середній вік, роки, M±m	71,4±8,6	63,0±10,0	0,999
Стать	n (%)	n (%)	
чоловіча	92 (50,3)	80 (53,3)	0,999
жіноча	91 (49,7)	70 (46,7)	0,999
Стан свідомості за ШКГ, бали			
- збережена (15)	73 (39,9)	98 (65,3)	0,003
- оглушення (13-14)	32 (17,5)	31 (20,7)	0,999
- сопор (9-12)	39 (21,3)	16 (10,7)	0,014
- кома помірної (6-8)	23 (12,6)	5 (3,3)	0,002
- кома глибока (4-5)	13 (7,1)	-	-
- кома поза межовою (3)	3 (1,6)	-	-
Тяжкість інсульту, NIHSS, бали			
- легкий (1-4)	5 (2,7)	37 (24,7)	0,001
- середньої тяжкості (5-14)	69 (37,7)	82 (54,7)	0,003
- тяжкий (15-20)	51 (27,9)	21 (14,0)	0,003
- надто тяжкий (21-42)	58 (31,7)	10 (6,7)	0,001
Індекс коморбідності Чарлсона			
- 0-1	93 (50,8)	92 (61,3)	0,070
- 2	45 (24,6)	41 (27,3)	0,999
- ≥3	45 (24,6)	17 (11,3)	0,002

Примітка. p – достовірність різниці показників у хворих з фатальним і нефатальним мозковим інсультами

лізації пацієнта в стані глибокої або поза межової коми госпітальна летальність становила 100%.

При визначенні тяжкості інсульту за шкалою NIHSS показано, що частка МІ легкого та середнього ступенів тяжкості достовірно більша серед хворих, що вижили протягом 28 днів (p=0,001). Ступінь початкового неврологічного дефіциту в групі фатального МІ у 59,6% випадків визначено як тяжкий або надто тяжкий, що істотно перевищує показники в групі нефатального інсульту.

Обстеження пацієнтів обох груп порівняння передбачало оцінку супутньої соматичної патології відповідно до складових визначення індексу Чарлсона. Істотних відмінностей щодо низького та середнього рівнів коморбідності у пацієнтів з фатальним і нефатальним МІ не виявлено. Частка осіб з високим рівнем коморбідності (індекс Чарлсона ≥3) є значно вищою при фатальному інсульті (p=0,002).

Значення досліджуваних клінічних показників для ризику 28-денної летальності підтверджено шляхом визначення ВШ (табл. 4). Випадки надходження до стаціонару при ясній свідомості (15 балів за ШКГ), легкий та середній ступінь тяжкості інсульту за NIHSS (1-14 балів), а також низький рівень коморбідності (індекс Чарлсона 0-1) використовували для порівняння.

Згідно з даними табл. 4, ймовірність фатального наслідку МІ залежить від ступеня пригнічен-

ня свідомості хворого при надходженні до стаціонару: у стані сопору ризик достовірно зростає у 3,2 раза, в коматозному стані – у 9,6 раза. Тяжкий або надто тяжкий початковий рівень неврологічного дефіциту також виявився незалежним передвісником фатального МІ. При цьому відмічено збільшення ризику відповідно в 3,8 та 8,9 раза. Летальність при МІ асоціюється і з наявністю соматичної патології, а саме з високою коморбідністю, яка підвищує ризик смерті у 2,6 раза; при середньому рівні коморбідності (індекс Чарлсона дорівнює 2) подібного впливу не відмічено.

Висновки

1. Незалежними предикторами летальності в гострому періоді мозкового інсульту є вік старше 70 років, геморагічний тип інсульту, рівень пригнічення свідомості при надходженні до стаціонару ≤12 балів за шкалою ком Глазго, тяжкий або надто тяжкий ступінь неврологічного дефіциту – ≥15 балів за шкалою NIHSS, високий рівень коморбідності – індекс Чарлсона ≥3.

2. Застосування томографічних методів нейровізуалізації в ранньому періоді гострого порушення мозкового кровообігу сприяє істотному покращанню прогнозу у хворих на мозковий інсульт.

3. Встановлено асоціацію відстроченої госпіталізації (≥6 годин від початку інсульту) з виживанням хворих, що пов'язано з частим надхо-

Таблиця 4

Асоціація клінічних характеристик при надходженні до стаціонару з 28-денною летальністю при мозковим інсультом

Характеристика	Відношення шансів	95% довірчий інтервал
Стан свідомості за ШКГ, бали		
- ясна (15)	1,0	-
- оглушення (13-14)	1,38	0,78-2,46
- сопор (9-12)	3,21	1,68-6,14
- кома (3-8)	9,62	3,75-24,68
Тяжкість інсульту, NIHSS, бали		
- легкий/середньої тяжкості (1-4)	1,0	-
- тяжкий (15-20)	3,84	2,15-6,87
- надто тяжкий (21-42)	8,94	4,36-18,32
Індекс коморбідності Чарлсона		
- 0-1	1,0	-
- 2	1,08	0,65-1,81
- ≥ 3	2,57	1,38-4,79

дженням до стаціонару в пізні терміни пацієнтів з незначним ступенем неврологічного дефіциту (в групі нефатального інсульту).

Перспективи подальших досліджень

Визначення прогностичної ролі окремих чинників створює підґрунтя для дослідження мультифакторного впливу на ризик фатального інсульту, створення моделей передбачення його перебігу та наслідків, а також удосконалення заходів, спрямованих на покращання прогнозу та, відповідно, зниження летальності при мозковому інсульті.

Література. 1. *Бабич П.Н.* Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 113-119. 2. *Волошин П.В.* Сучасна організація допомоги хворим з інсультами: освітні програми, активна тактика в гострому періоді і повноцінна реабілітація / П.В. Волошин, В.О. Яворська, Ю. Фломін // Нова медицина. – 2005. – № 3. – С. 16-31. 3. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с. 4. *Федин А.И.* Влияние сроков госпитализации на исходы различных клинических форм инсульта / А.И. Федин, Н.Ю. Ермошкина // Неврол. вестник. – 2006. – Т. XXXVII, вып. 1-2. – С. 6-10. 5. *Candelise L.* Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study / L. Candelise, M. Gattinoni, A. Bersano // Lancet. – 2007. – № 369. – P. 299-305. 6. *Trends in Incidence, Lifetime Risk, Severity, and 30-Day Mortality of Stroke Over the Past 50 Years* / [R. Carandang, S. Seshadri, A. Beiser et al.] // JAMA. – 2006. – № 296(24) – P. 2939-2946. 7. *Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century* / [V.L. Feigin, C.M.M. Lawes, D.A. Bennett, C.S. Anderson] // Lancet Neurology. – 2003. – №2. – P. 43-53. 8. *Charlson Index Comorbidity Adjustment for Ischemic Stroke Outcome Studies* / [L.B. Goldstein, Samsa G.P. Matchar D.B., Horner R.D.] // Stroke. – 2004. – №113. – P. e873-e923. 9. *Keir S.L.* Stroke epidemiology studies have underestimated the frequency of intracerebral haemorrhage. A systematic review of imaging in epidemiological studies / S.L. Keir, J.M. Wardlaw, C.P. Warlow // J. Neurol. – 2002. – №249. – P. 1226-1231. 10. *Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of early death after stroke in women versus men* / [J. Roquer, A. Rodriguez-Campello, M. Gomis et al.] // J. Neurol. – 2006. – №253. – P. 1484-1489. 11. *Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality*

after ischemic stroke / [G. Saposnik, M.D. Hill, M. O'Donnell et al.] // Stroke. – 2008. – №39. – P. 2318-2324. 12. *Derivation and validation of a simple risk score for predicting 1-year mortality in stroke* / [O.G. Solberg, P. Mowinkel, M. Dahl, K. Stavem] // J. Neurol. – 2007. – № 254. – P. 1376-1383.

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С 28-ДНЕВНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ ПРИ ОСТРОМ МОЗГОВОМ ИНСУЛЬТЕ

Е. А. Филипец

Резюме. Изучено прогностическое значение для 28-дневной летальности при мозговом инсульте демографических характеристик, некоторых факторов, определяющих срочность и качество оказания медицинской помощи больным с инсультом, а также клинических показателей тяжести инсульта и сопутствующей соматической патологии. Установлено, что независимыми предикторами фатального инсульта являются возраст больных, геморрагический тип инсульта, угнетение сознания и степень тяжести инсульта при поступлении в стационар, высокий уровень соматической коморбидности. Назначение томографических методов нейровизуализации ассоциируется с выживанием больных в остром периоде мозгового инсульта.

Ключевые слова: мозговой инсульт, летальность, прогностические факторы.

VARIABLES ASSOCIATED WITH 28-DAY FATALITY AFTER ACUTE CEREBRAL STROKE

О. О. Филипц

Abstract. Prognostic value of demographic variables, peculiar factors that indicate urgency and quality of stroke care delivery as well as clinical characteristics of stroke severity and concomitant comorbidities has been studied. It was shown that patient's age, hemorrhagic stroke type, impaired level of consciousness and stroke severity at admission to hospital and high burden of comorbidity were independent predictors of stroke case fatality. Administration of neuroimaging diagnostic procedures was associated with survival of patients during acute period of cerebral stroke.

Key words: cerebral stroke, fatality, prognostic factors.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.82-86.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – доц. В. Е. Кардаш

© О. О. Филипц, 2009

УДК 616.15.511/.514:546.4/5-019

В. І. Швець
В. Л. Кісілюк
І. Д. Шкробанець

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ЗМІНИ ТКАНИННОГО ПРОТЕОЛІЗУ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ БІЛИХ ЩУРІВ МАЛИМИ ДОЗАМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Ключові слова: кадмій, свинець,
талій, протеоліз, кров, тканини

Резюме. В експериментах на білих щурах встановлено, що при хронічній тридцятиденній мікстовій інтоксикації малими дозами хлористих сполук талію, кадмію і свинцю пригнічення плазмовеого лізису низько- і високомолекулярних білків поєднується з різким зменшенням колагенолітичної активності плазми крові. Подібні зміни спостерігаються в тканинах головного мозку, серця, легень, печінки і селезінки, тоді як у нирках у більшій мірі пригнічується альбуміно- та казеїнолітична активність.

Вступ

Останніми роками погіршення екологічного становища призвело до постійного зростання кількості важких металів, що потрапляють в організм людини з продуктами харчування та питною водою [7]. Забруднення навколишнього середовища, що виникає внаслідок науково-технічної революції, вимагає вивчення механізмів його впливу на організм людини та тварин і потребує розробки нових способів захисту від токсичної дії ксенобіотиків. Останні в теперішній час широко розповсюджені і тому мають особливу небезпеку для здоров'я людини, у зв'язку з чим потрібно першочергове та всебічне вивчення їх токсичної дії [2, 11].

Комбінована токсична дія на організм важких металів, як екопатогенного фактору зовнішнього середовища викликає все більше уваги дослідників [10]. Під їх впливом руйнуються формені елементи крові за рахунок мембранотоксичної дії важких металів, змінюється активність мембранозв'язаних і цитозольних ферментів, відбувається ензиматична перебудова в біохімічній структурі вуглеводного, білкового і ліпідного обмінів [8].

На даний час вже з'ясовані біохімічні зміни, на основі яких можна відмітити комбінований вплив металів на організм людини, їх здатність підсилювати токсичність один одного: диспротеїнемія, зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта, співвідношення аспартат- та аланін-амінотрансфераз, підвищення кількості холестеролу, зменшення вмісту вітаміну С в сироватці крові, зміни в системі регуляції агрегатного стану крові. Вважається, що вказані порушення можна розцінювати як зміни в обмінних процесах, які відображають комбінований вплив свинцю та супутніх металів на організм людини [12]. Однак питання щодо змін у системах необмеженого протеолізу за

мікстових інтоксикацій солями важких металів вивчені недостатньо.

Мета дослідження

З'ясувати в експерименті зміни плазмовеого і тканинного протеолізу за умов комбінованої дії на організм малих доз хлористих сполук кадмію, талію і свинцю.

Матеріал і методи

Робота виконана на статевозрілих самцях білих щурів масою тіла 0,14-0,16 кг, які утримувались в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води. Усі дослідження виконані відповідно до основних вимог Ванкуверських конференцій (1979, 1994) про біомедичні експерименти.

Дослідна група тварин (10 щурів) впродовж 30 діб щоденно внутрішньошлунково отримувала талію хлорид – у дозі 0,01 мг/кг, свинцю хлорид – у дозі 0,1 мг/кг та кадмію хлорид – у дозі 0,005 мг/кг маси тіла. Таким чином, у роботі використані дози важких металів, що не викликають ушкодження нирок і змін гемостазу у білих щурів [1, 9]. Контрольну групу тварин склали 5 щурів, яким замість розчину важких металів внутрішньошлунково вводили відповідні об'єми розчиннику (питна вода).

Тварин виводили з експерименту шляхом забору крові з черевної аорти під небуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла). Наважки внутрішніх органів (серце – верхівка, печінка, селезінка і нирки – кіркова речовина) відразу заморожували в рідкому азоті. Перед початком біохімічних досліджень наважки органів розморожували і гомогенізували в скляному гомогенізаторі при температурі +2-4° С в 2,0 мл боратного буферу (рН 9.0).

Протеолітичну активність цитратної плазми крові і тканин внутрішніх органів визначали за лі-

зисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу ("Simko Ltd", Україна). Принцип методу полягає в тому, що при інкубації білкових азосполук у присутності активаторів та інгібіторів протеолізу, які містяться в плазмі крові і тканинах, відбувається лізис азоальбуміну (деградація низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (протеоліз високомолекулярних білків) та азоколу (колагеноліз), інтенсивність якого оцінюється за ступенем забарвлення інкубаційного середовища на фотоколориметрі "КФК-3" (Росія) [3,4].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з визначенням t-критерію Стьюдента за допомогою програми "BioStat" [6].

Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження наведені у таблиці, дані якої свідчать, що за дії на організм хлорис-

тих сполук важких металів у плазмі крові інтенсивність лізису азоальбуміну зменшувалась на 24,3%, лізису азоказеїну – на 23,8%, тоді як колагенолітична активність зазнавала максимального пригнічення – лізис азоколу виявився в 3,5 рази меншим за контрольні показники.

У тканині серцевого м'яза зниження лізису азоальбуміну становило 45,4%, азоказеїну – 24,1%, а колагенолітична активність зменшувалась майже в п'ять разів. У печінці також спостерігалось тотальне пригнічення тканинного протеолізу: лізис азоальбуміну зменшувався в 1,8 рази, азоказеїну – в 2,1 рази, азоколу – в 2,3 рази. У селезінці зниження лізису низькомолекулярних білків досягало 47,3%, високомолекулярних протеїнів – 49,7%, а лізис азоколу був у 2,1 рази меншим за контроль. Подібні зміни спостерігались й

Таблиця

Вплив хронічної інтоксикації важкими металами на плазмову і тканинну протеолітичну активність (мкг/1 г за 1 год.) внутрішніх органів білих щурів ($\bar{x} \pm Sx$)

Тканина	Контроль N=5	Важкі метали n=10
<i>Плазма крові (мкг/1 мл за 1 год.)</i>		
Лізис азоальбуміну	8,01±0,22	6,06±0,22 p<0,001
Лізис азоказеїну	8,66±0,19	6,60±0,23 p<0,001
Лізис азоколу	0,56±0,02	0,16±0,01 p<0,001
<i>Серце</i>		
Лізис азоальбуміну	134,30±1,68	73,36±4,28 p<0,001
Лізис азоказеїну	197,00±7,49	149,50±3,68 p<0,001
Лізис азоколу	7,60±0,91	1,64±0,23 p<0,001
<i>Печінка</i>		
Лізис азоальбуміну	120,60±4,46	66,72±3,44 p<0,001
Лізис азоказеїну	222,30±4,05	106,00±2,96 p<0,001
Лізис азоколу	35,98±2,51	15,64±0,48 p<0,001
<i>Селезінка</i>		
Лізис азоальбуміну	102,30±6,53	53,89±2,28 p<0,001
Лізис азоказеїну	208,00±9,73	104,70±3,76 p<0,001
Лізис азоколу	13,70±1,08	6,61±0,68 p<0,001
<i>Нирки</i>		
Лізис азоальбуміну	119,20±3,82	53,84±3,90 p<0,001
Лізис азоказеїну	153,30±4,50	59,43±4,22 p<0,001
Лізис азоколу	14,57±0,85	9,92±0,85 p<0,05

Примітка. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n - число спостережень.

у кірковій речовині нирок: лізис азоальбуміну знижувався відносно контрольних показників у 2,2 раза, лізис азоказеїну – в 2,6 раза, лізис азоколу – на 31,9%.

Відомо, що нейтральні металопротеази виконують захисну роль, розщеплюючи макромолекулярні білкові комплекси і покращуючи реологічні властивості біологічних рідин [13,14]. Особлива роль належить тканинній колагенолітичній активності, яка запобігає надмірному утворенню колагену та відповідно стримує процеси фіброзогенезу [5]. Отримані нами дані свідчать, що за умов хронічної дії на організм малих доз хлористих сполук кадмію, талію і свинцю спостерігається тотальне пригнічення як плазмового, так і тканинного протеолізу. Причому в більшій мірі знижується інтенсивність колагенолізу, що створює передумови для розвитку фібротичних змін у тканинах життєво важливих органів.

Висновок

При інтоксикації щурів малими дозами хлористих сполук талію, кадмію і свинцю пригнічення плазмового лізису низько- і високомолекулярних білків поєднується з істотним зменшенням колагенолітичної активності плазми крові. Подібні зміни спостерігаються в тканинах серця, печінки і селезінки, тоді як у нирках у більшій мірі пригнічується альбуміно- та казеїнолітична активність.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є вивчення змін тканинного протеолізу при мікстовій інтоксикації білих щурів різними дозами хлористих сполук важких металів.

Література. 1.Бойчук Т.М. Особливості впливу малих доз талію, кадмію і свинцю на хроноритми фібринолітичної активності серця / Т.М.Бойчук.- //Галицький лікарський вісник. – 1997. – Т. 4, № 4. – С.71-73. 2.Быков А.А. Оценка риска загрязнения окружающей среды свинцом для здоровья детей в России / А.А.Быков, Б.А. Ревич // Медицина труда и пром. эколог. – 2001. – № 5. – С.6-10. 3.Веремеенко К.Н. Биохимические основы системной энзимотерапии / К.Н. Веремеенко // Матер. симп. по системной энзимотерапии. – 1998. – С.10-29. 4.Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии. / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.А.Кизим. – К.: Здоров'я, 1988.-200 с. 5.Веремеенко К.Н. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии / К.Н. Веремеенко, В.Е.Досенко, А.И.Кизим // Лікар. справа; Врач. дело. – 2000. – № 2. – С.3-11. 6.Гланц С. Медико-биологическая статистика./ С.Гланц.- М: Практика, 1999. – 459 с. 7.Токсичність і мутагенна активність важких металів

– забруднювачів ґрунту / [Г.О. Іутинська., З.В. Петрушка, В.А Іваниця та ін.] // Современ. пробл. токсикол. – 2000. – № 2. – С.53-56. 8.Корбакова А.И. Свинец и его действие на организм / [А.И. Корбакова, Н.С. Соркина, Н.Н. Молодкина и др.]// Медицина труда и пром. эколог. – 2001. – № 5. – С.29-33. 9.Кухарчук О.Л. Загальні механізми нефротоксичної дії важких металів /О.Л.Кухарчук, В.М. Магальяс, К.М.Чала // Праці наукової конференції “Навколишнє середовище і здоров'я”. – Чернівці, 1993. – С.35-36. 10.Рослий О.Ф. Особенности комбинированного действия свинца, меди и цинка / [О.Ф.Рослий, С.Г. Домнин, Т.И. Герасименко и др.] // Медицина труда и пром. эколог. – 2000. – № 10. – С.28-30. 11.Сидоренко Г.И. Экология человека и гигиена окружающей среды на пороге XXI века / Г.И.Сидоренко, С.М.Новиков // Гигиена и санитария. – 1999. – № 5. – С.3-6. 12.Штабський Б.М. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини / Б.М.Штабський, М.З. Гжегоцький. – Львів: Видавничий Дім “Наутилус”, 1999. – 308 с. 13.Poulter L.W. Macrophages and allergic lung disease / L.W.Poulter., С.М.Burke // Immunobiology. – 1996. – Vol. 195, № 4-5. – P.574-587. 14.Rennard S. Pathophysiological mechanisms of COPD/ S. Rennard // Eur. Resp. Rev. – 1997. – Vol. 43, № 7.– P.136-141.

ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕВОГО ПРОТЕОЛИЗА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ БЕЛЫХ КРЫС МАЛЫМИ ДОЗАМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

В. И. Швець, В. Л. Кисилюк, И. Д. Шкробанец

Резюме. В экспериментах на белых крысах установлено, что при хронической тридцатидневной микстовой интоксикации малыми дозами хлористых соединений таллию, кадмия и свинца угнетение плазменного лизиса низко- и высокомолекулярных белков сопровождается резким уменьшением колагенолитической активности плазмы крови. Подобные изменения наблюдаются в тканях сердца, печени и селезенки, тогда как в почках в большей степени угнетается альбумино- и казеинолитическая активность.

Ключевые слова: кадмий, свинец, таллий, протеолиз, кровь, ткани

CHANGES OF TISSUE PROTEOLYSIS IN CASE OF INTOXICATION ALBINO RATS WITH SMALL DOSES OF HEAVY METALS

V. I. Shvets, V. L. Kisiliuk, I. D. Shkrobanets

Abstract. In experiments on albino rats it has been determined that inhibition of blood plasma proteolytic activity is accompanied with a considerable decrease of collagenolytic activity of blood plasma during thirty days of intoxication with small doses of tallium, cadmium and plumbum chloride. Similar changes are observed in tissue of the heart, liver and spleen, whereas in kidneys albumen and caseinolytic activity is inhibited to the greater degree.

Key words: cadmium, plumbum, tallium, protheolysis, blood, organ tissues.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №4 (30).-P.87-89.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Ю. С. Роговий

© В. І. Швець, В. Л. Кісілюк, І. Д. Шкробанець, 2009

УДК 612.12-001.45:340.624

М. М. Шевчук

Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи

**ОСОБЛИВОСТІ ПОШКОДЖЕНЬ
БРОНЕЖИЛЕТІВ ЗАПОДІЯНИХ
ВОГНЕПАЛЬНОЮ ЗБРОЄЮ
З ВИКОРИСТАННЯМ НОВІТНІХ
ПІСТОЛЕТНИХ БОЄПРИПАСІВ
«LUGER 9,0X19 MM»**

Ключові слова: боєприпаси, вогнепальні пошкодження, бронезилети.

Резюме. У даному дослідженні вивчено особливості вогнепальних пошкоджень бронезилетів при виконанні пострілів боєприпасами «Luger 9,0x19 мм» споряджених бронейними і експансивними кулями реактивного виду.

Вступ

Розповсюдження вогнепальної зброї, систематичні зіткнення працівників міліції й охоронних структур з озброєними злочинцями стали достатньо поширеними явищами, при цьому використовувані боєприпаси характеризуються потужністю уражаючих елементів. Ця обставина спонукає до створення і постійного удосконалення бронезилетів різного ступеня захисту [9]. На противагу, для здатності їх подолання – створюються боєприпаси новітніх видів, що володіють значною кінетичною енергією або новітніми конструктивними особливостями. Виходячи з цього перед судово-медичними експертами постає питання щодо встановлення критеріїв диференційної діагностики заподіяних вогнепальних ушкоджень.

Чимало дослідників проводили експериментальні дослідження при пострілах з вогнепальної зброї при різних умовах експерименту. Дані літератури Російської Федерації свідчать про переважне використання в злочинних намірах пістолетів систем «ТТ» і «ПМ» [3]. Також, мають місце відомості про розповсюдженість до них куль зі сталлюю та термозміцненою серцевиною, які націлені на подолання бронезилетів. Вперше в Україні конструктивні особливості новітніх боєприпасів 9 мм «ПМ 9,0x18 мм» експансивного та реактивного виду, а також особливості пошкоджень небіологічних імітаторів. Відомі і конструктивні особливості новітніх боєприпасів «Luger 9,0x19 мм» реактивного виду з експансивною та бронейною здатністю. Однак відомості про особливості пошкоджень на бронезилетах, заподіяних внаслідок пострілів ними мало вивчені і не систематизовані.

Мета дослідження

Вивчити особливості пошкоджень бронезилетів «Ескорт 3» ІV класу, виробництва «ТОВ Ма»
© М. М. Шевчук, 2009

теріалознавство», заподіяних внаслідок пострілів новітніми пістолетними боєприпасами «Luger 9,0x19 мм», які споряджені експансивними і бронейними кулями реактивного виду, з 3 м.

Матеріал і методи

Під час досліджень постріли в бронезилети «Ескорт 3» ІV класу, виробником яких є українське підприємство «ТОВ Матеріалознавство», виконувались з дистанції 3 м боєприпасами «Luger 9,0x19 мм», які споряджені експансивними і бронейними кулями реактивного виду. Конструктивними особливостями такого бронезилету є наявність у його складі не тільки тканини «Кевлар», але й пластинок зі спецсталі, які призначені для захисту від ураження звичайними кулями зі сталевим осердям автомату АКМ 5,45x39мм та кулі гвинтівки «СВД» 7,62x54мм зі швидкістю 830 м/с, а також від ураження кулями автомату АК-74 з термозміцненою серцевиною з відстані 5 м зі швидкістю куль 910 м/с (рис.).

Маса бронезилета «Ескорт 3» складає 11,5 кг, а площа захисту - 18 дм². Отримані дані були оброблені методами варіаційної статистики [1,8].

Обговорення результатів дослідження

Бронезилет «ЕСКОРТ 3» ІV класу захисту прикриває як спереду, так і ззаду на тулубі людини проекцію найбільш важливих органів і може забезпечити захист, тільки від деяких уражаючих елементів, енергія яких при зустрічі з перешкодою не перевищує визначений (заданий) рівень. Для захисту від уламків і куль з великою кінетичною енергією конструкція жилета виконується жорсткою. Її основою є багат шарові пакети з спеціальною тканиною кевлар і бронепластинами.

При виконанні пострілів новітніми пістолетними боєприпасами «Luger 9,0x19 мм», спорядженими кулями реактивного виду, з 3 м.

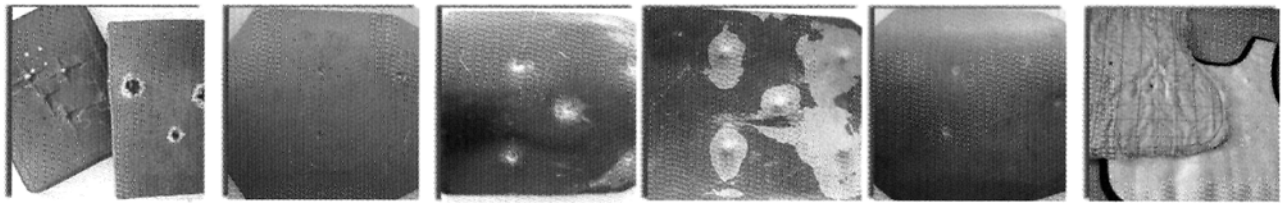


Рис. Пошкоджені елементи бронежилета «Ескорт 3» IV класу захисту

дженими бронебійними кулями реактивного виду у бронежилет «Ескорт 3» IV класу захисту з дистанції 3 м визначалися наскрізні пошкодження компонентів багатошарового пакету із спеціальної тканини і кевлару, а також самої бронезахисної металеві пластини передньої частини бронежилета. При дослідженні зовнішньої поверхні металеві пластини передньої частини бронежилета «Ескорт 3» чітко визначалися вхідний наскрізний отвір та відбитки від куль овальної форми зі значним заглибленням у товщу металеві пластини до 2-4 мм. Надзвичайна пробивна здатність боеприпасу «Luger 9,0x19 мм», спорядженого кулями бронебійного виду виявлялася також у наявності вихідного наскрізного отвору та відбитків на внутрішній поверхні металеві пластини передньої частини бронежилета. Проникнувши через усю товщу металеві пластини, деякі із куль проходили через багатошаровий пакет із спеціальної тканини і кевлару внутрішньої поверхні передньої частини бронежилета, а також зовнішньої поверхні задньої частини бронежилета, проникали до її металеві пластини, там припиняючи свій хід. Наслідком контакту кулі або її фрагментів із металеві пластиною були відбитки округлої, овальної або веретеноподібної форми на зовнішній поверхні металеві пластини задньої частини бронежилета.

При виконанні пострілів новітніми пістолетними боеприпасами «Luger 9,0x19 мм», споряджених експансивними кулями реактивного виду, з дистанції 3 м у бронежилет «Ескорт 3» IV класу захисту, визначалися наскрізні пошкодження тільки компонентів багатошарового пакету із спеціальної тканини і кевлару, про що свідчать вихідні отвори на тканині передньої частини бронежилета.

Висновок

При пострілах новітніми пістолетними боеприпасами «Luger 9,0x19 мм», які споряджені експансивними кулями реактивного виду в бронежилет «Ескорт 3» IV класу захисту з дистанції 3 м мали місце тільки наскрізні пошкодження компонентів

багатошарового пакету з спеціальної тканини і кевлару, наскрізні пошкодження металеві пластини передньої частини бронежилета відсутні.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення особливостей пошкоджень індивідуальних засобів захисту від вогнепальних ушкоджень.

Література. 1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с. 2. Гомоной Ю. А. Судебно-медицинская характеристика огнестрельных повреждений, причиненных выстрелами из автомата АК-74 при пробитии средств индивидуальной бронезащиты: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.24. / Гомоной Ю. А. – М., 2004. – 204 с. 3. Веремеев Ю. Анатомия армии. Бронежилет / Ю. Веремеев // Защита и безопасность. – 2000. – Том. 15, № 4. – С. 34-37. 4. Зарицкий Г. А. Порівняльна судово-медична характеристика ушкоджень, заподіяних при пострілах з використанням різних видів 9 мм пістолетних боеприпасів: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25. / Зарицкий Г. А. – Київ, 2008. – 150 с.

ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ БРОНЕЖИЛЕТОВ ПРОИЗВЕДЕННЫХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫМ ОРУЖИЕМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЕЙШИХ ПИСТОЛЕТНЫХ БОЕПРИПАСОВ «LUGER 9,0X19 MM»

Н. Н. Шевчук

Резюме. Изучено особенности огнестрельных повреждений бронежилетов при выстрелах боеприпасами «Luger 9,0x19 мм» оснащенных экспансивными и бронебойными пулями реактивного вида.

Ключевые слова: боеприпасы, огнестрельные повреждения, бронежилеты.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF ARMURED WAISTCOATS DAMAGES CAUSED BY FIRE-ARMS USING UP-TO-DATE PISTOL AMMUNITION "LUGER 9,0X19 MM"

N. N. Shevchuk

Abstract. Specific characteristics of fire-arm damages of armoured waistcoats caused by shots with Luger 9.0x19 mm ammunition fitted with effusive and armour-piercing bullets of the rocket type have been studied in this research.

Key words: ammunition, fire-arm damages, armoured waistcoats.

Regional Bureau of Forensic Medical Examination (Lviv)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №4 (30).-P.90-91.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. В. Т. Бачинський

© М. М. Шевчук, 2009

УДК 616.12-008.1

Е. Ц. Ясинська¹
В. Е. Кардаш¹
Т. М. Негадайлова²

¹ - Буковинський державний медичний університет м. Чернівці

² - Чернівецький обласний Центр з гідрометеорології

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ МНОЖИННОГО РЕГРЕСІЙНОГО АНАЛІЗУ В РОЗРОБЦІ СИСТЕМИ ПРОГНОЗУВАННЯ МЕТЕОНЕСПРИЯТЛИВИХ ДНІВ ЩОДО ПОРУШЕНЬ РИТМУ СЕРЦЯ

Ключові слова: виклики швидкої медичної допомоги, порушення ритму серця, метеоеlementи погоди, множинний регресійний аналіз, система прогнозування.

Резюме. На основі поглибленого аналізу викликів швидкої медичної допомоги з приводу порушень ритму та метеоеlementів погоди за даними обласного Центру з гідрометеорології розроблена на принципах множинного регресійного аналізу система прогнозування несприятливих щодо порушень ритму та провідності серця днів погоди.

Вступ

Серед чинників ризику серцево-судинних захворювань особливе місце займають метеорологічні: коливання барометричного тиску, швидкість вітру, вологість і температура повітря та їх добові перепади [1, 5]. Установлено, що окремі метеофактори у відриві від інших істотно не впливають на виникнення порушень ритму серця [2, 3]. Разом із тим в усіх порах року виділяються окремі дні з більш високим звертанням з приводу цієї патології, що свідчить про можливість взаємозв'язку різних сполучень метеоеlementів з виникнення нападів серцевих аритмій [4, 6].

Мета дослідження

Виявити сукупний вплив різних метеоеlementів погоди в поєднаннях та параметрах на частоту виникнення пароксизмів порушень ритму і провідності серця та на основі одержаних даних розробити систему прогнозування несприятливих, щодо нападів серцевих аритмій днів погоди.

Матеріал і методи

У розробку взяті матеріали, що характеризують дні з найбільш інтенсивними проявами порушень ритму та провідності серця. Для відбору таких днів проаналізовані за даними станції швидкої медичної допомоги за 2007 рік 1787 випадків викликів із приводу порушень ритму серця виділено 88 днів (22,4%), в яких зареєстровано по 3 і більше випадків нападів серцевих аритмій: в 35 днях зареєстровано по 3 випадки, в 22 днях – по 4 випадки, в 17 днях – по 5 випадків, в 9 днях – по 6 і в 5 днях – по 7 випадків. Всього за ці дні зареєстровано 387 пароксизмів порушень ритму серця. У розробку включені тільки випадки з па-

роксизмальними порушеннями ритму серця, інші форми аритмій не враховувались.

На кожен із виділених днів у Чернівецькому обласному Центрі з гідрометеорології отримана детальна характеристика погодних умов з наступних метеоеlementів: середньодобова мінімальна та максимальна температура повітря ($t^{\circ}\text{C}$), середньодобовий барометричний тиск (Р, мм рт. ст.), середньодобова та мінімальна вологість повітря (w, %), середньодобова та максимальна швидкість вітру (V, м/с).

Аналогічні дані взяті за всі попередні до нападів аритмій дні. Крім того, додатково обчислені міждобові перепади метеоеlementів, їх модулі та натуральні логарифми.

Для установлення зв'язку метеоеlementів із нападами аритмій застосований метод математичної статистики – множинний регресійний аналіз (використана стандартна програма регресійного аналізу. Математична обробка матеріалу проводилась у Луцькому біотехнічному інституті).

Вихідним пошуковим рівнянням зв'язку між нападами аритмій та комплексом метеофакторів у різних параметрах та сполученнях служила поліноміальна модель виду:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 \dots + a_ix_i,$$

де: y - залежна перемінна;

$a_0, a_1, a_2, a_3 \dots a_i$ — коефіцієнти регресії;

$x_1, x_2, x_3 \dots x_i$ — незалежні перемінні.

Для виявлення зв'язку між комплексом метеофакторів та нападами аритмій розглянуто 12 рівнянь, де поперемінно змінювалися залежні та незалежні перемінні: барометричний тиск, його міждобовий перепад та модуль перепаду, міждобовий перепад температури повітря, швидкість вітру та інші. Як залежні та незалежні перемінні

використані також натуральні логарифми метеоелементів та їх міждобових перепадів.

У ході розрахунків знайдено рівняння, яке за даними коефіцієнта множинної кореляції ($R = 0,54$), критерія Стьюдента ($t > 2$), критерія Фідера ($F = 7,8$) та коефіцієнта стандартної похибки натурального логарифма залежної перемінної ($\sigma = 0,30 \cdot 10^{-2}$) забезпечує можливість із вірогідністю ($p < 0,05$) виявити несприятливі щодо порушень ритму серця дні погоди.

Рівняння має наступний вигляд:

$$\ln P = a_0 + a_1 \cdot \ln \Delta t^\circ \text{C} + a_2 \cdot \ln \Delta P_{\text{мм рт. ст.}} + a_3 \cdot \ln \Delta V_{\text{м/с}}$$

де: $L_n P$ — залежна перемінна (натуральний логарифм барометричного тиску (Рмм рт. ст.);

$a_0 = 6,610$; $a_1 = 0,27 \cdot 10^{-2}$; $a_2 = 0,44 \cdot 10^{-2}$; $a_3 = 0,153 \cdot 10^{-2}$ (коефіцієнти регресії);

$\ln \Delta t^\circ \text{C}$ — натуральний логарифм міждобового перепаду середньодобового значення температури повітря;

$\ln \Delta P_{\text{мм рт. ст.}}$ — натуральний логарифм міждобового перепаду середньодобового значення барометричного тиску;

$\ln \Delta V_{\text{м/с}}$ — натуральний логарифм міждобового перепаду середньодобового значення швидкості вітру.

Обговорення результатів дослідження

Установлено, що погода при сукупній в певних параметрах і сполученнях метеоелементів стає несприятливою щодо порушень ритму серця. Виявити такі дні погоди можна за допомогою запропонованого рівняння. Придатним для практичного застосування рівняння має наступний вигляд:

$$\ln P = 6,610 + 0,27 \cdot 10^{-2} \cdot \ln \Delta t^\circ \text{C} + 0,44 \cdot 10^{-2} \cdot \ln \Delta P_{\text{мм рт. ст.}} + 0,153 \cdot 10^{-2} \cdot \ln \Delta V_{\text{м/с}}$$

де незалежними перемінними служать натуральні логарифми міждобового перепаду температури повітря, барометричного тиску та швидкості вітру.

Прикладом застосування рівняння для виявлення несприятливих щодо аритмій днів погоди може служити один із днів, коли зареєстрована підвищена зверненість із приводу порушень ритму серця.

Так, 11.04. 2007 року зареєстровано 4 виклики у зв'язку з порушеннями ритму та провідності серця при метеоумовах: середньодобова температура повітря ($t^\circ \text{C}$) = $+7,5^\circ$, середньодобовий барометричний тиск (Рмм рт. ст.) = $742,6$ мм рт. ст., середньодобова швидкість вітру (V, м/с) = 7 м/с. У той же час напередодні (10. 04. 2007) не було зареєстровано ні одного виклику з приводу порушень ритму та провідності серця при метеоумовах відповідно: $t^\circ \text{C}$ = $6,3^\circ$, Рмм рт. ст. = $738,4$ мм рт. ст., V, м/с = 5 м/с. На основі одержаних даних

знаходимо натуральні логарифми міждобових перепадів вказаних метеоелементів.

$\ln \Delta t^\circ \text{C} = 7,5^\circ - 6,3^\circ = 1,2 = 0,18$; $\ln \Delta P_{\text{мм рт. ст.}} = 742,6 - 738,4 = 4,2 = 1,43$;

$\ln \Delta V_{\text{м/с}} = 7 \text{ м/с} - 5 \text{ м/с} = 2 = 0,69$. Числові значення натуральних логарифмів міждобових перепадів метеоелементів підставляємо в рівняння і обчислюємо натуральний логарифм залежної перемінної ($L_n P$) барометричного тиску.

$L_n P = 6,610 + 0,27 \cdot 10^{-2} \cdot 0,18 + 0,44 \cdot 10^{-2} \cdot 1,43 + 0,153 \cdot 10^{-2} \cdot 0,69 = 6,618$. Далі, за коефіцієнтом стандартної похибки $[(L_n P)\delta = 0,30 \cdot 10^{-2}]$ знаходимо інтервал (зону) натурального логарифму залежної перемінної барометричного тиску

$$6,618 \pm 3\delta = 6,618 \pm 3 \cdot 0,30 \cdot 10^{-2} = 6,627 \div 6,609.$$

Якщо натуральний логарифм барометричного тиску на день обстеження потрапляє у вище зазначену зону, то така погода при даних параметрах метеоелементів вважається несприятливою щодо порушень ритму серця.

Барометричний тиск 11.094.2007 року становив $742,6$ мм рт. ст., а його натуральний логарифм $6,610$ потрапляє в зазначену зону, яка засвідчує, що погода 11. 04. 2007 сприяла виникненню порушень ритму серця. Барометричний тиск напередодні обстеження становив $738,4$ мм рт. ст., його натуральний логарифм $6,604$ не потрапляє в зазначену зону, що свідчить, що погода 10.04.2007 року не сприяла порушенням ритму серця.

Для перевірки діючої залежності нами відібрані 10 днів з частотою пароксизмів 3 і більше на добу і 10 днів, при яких порушення ритму серця не виявлені.

У першому випадку 7 днів (згідно з рівнянням) були несприятливими, а 3 дні не були такими. У другому випадку лише 2 дні несприятливі, але і в ці дні напади серцевих аритмій не виявлені.

Запропоноване нами рівняння з практично достатньою вірогідністю дозволяє прогнозувати несприятливі щодо нападів аритмій дні погоди. Хоч, як видно з наведених даних, не в усіх випадках критичне поєднання метеофакторів та їх параметрів веде до виявлення аритмій. Очевидно зрив компенсації у хворих, схильних до аритмій, за сукупною дією чинників з іншими складовими, можливо, з чинниками ризику геомагнітних збурювань.

Висновки

1. Тільки при сукупній дії метеофакторів у певних параметрах і сполученнях погода стає несприятливою щодо порушень ритму і провідності серця.

2. Виявити ці дні погоди можна на основі розробленої на принципах множинного регресійного аналізу системи прогнозування.

3. Система прогнозування забезпечує з вірогідністю ($P < 0,05$) виявлення несприятливих щодо порушень ритму серця днів погоди.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі розробка на чинниках ризику систем прогнозування значно розширить можливості первинної профілактики захворювань.

Література. 1. *Воронин Н.М.* Основы медицинской и биологической климатологии/ Н.М. Воронин. – М.: Медицина, 1981. – 352с. 2. *Иванов Е.М.* Медицинская климатология и климатотерапия/Е.М. Иванов //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2006. - №3. - С. 41 - 48. 3. *Срібна О.В.* Поширеність порушень ритму та провідності серця серед сільського населення України/О.В. Срібна, І.М. Горбась //Укр. кардіол. журнал. – 2008. - №2. – С. 97 – 103. 4. *Дублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов/Е.В. Дублер. – Л.: Медицина, 1976. – 296с. 5. *Воздействие* высоких температур атмосферного воздуха та здоров'я населення в Твери/[Б.А. Ревич, Д.В. Шапошников, В.Т. Галкин, С.А. Крилов]/Гигиена и санитария. – 2005. - №2. – С. 20 – 24. 6. *Пашицев О.І.* Застосування багатфакторного кореляційного – регресійного аналізу в моделюванні екологічної стійкості Криму/О.І. Пашицев//Екологія и управление. – 2005. - №6. – С. 75 – 76.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МНОЖЕСТВЕННОГО РЕГРЕССИВНОГО АНАЛИЗА В РАЗРАБОТКЕ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ДНЕЙ ПО ОТНОШЕНИИ К НАРУШЕНИЯМ РИТМА СЕРДЦА

Е. Ц. Ясинска, В. Е. Кардаш, Т. М. Негадайлова

Резюме. На основе углублённого анализа вызовов скорой медицинской помощи по поводу нарушений ритма сер-

дца и метеоэлементов погоды за этот период по данным областного Центра с гидрометеорологии разработана на принципах множественного регрессивного анализа система прогнозирования неблагоприятных по отношению к нарушениям ритма и проводимости сердца дней погоды.

Ключевые слова: вызовы скорой медицинской помощи, нарушения ритма сердца, метеоэлементы погоды, множественный регрессивный анализ, прогнозирование.

APPLICATION OF MULTIPLE REGRESSIVE ANALYSIS METHODS IN ELABORATION OF THE SYSTEM TO PROGNOSTICATE METEOROLOGICALLY UNFAVOURABLE DAYS CONCERNING DISORDERS OF THE HEART RHYTHM

E. T. Yasinska, V. E. Kardash, T. M. Negadaylova

Abstract. The system to prognosticate unfavourable days concerning disorders of the heart rhythm and cardiac conductivity has been elaborated on the principles of multiple regressive analysis on the basis of deep analysis of ambulance calls for disorders of the heart rhythms and meteorological elements of the weather for this period according to the data of the Regional Hydrometeorological Centre.

Key words: ambulance calls, disorders of the heart rhythm, meteorological elements, multiple regressive analysis, prognostication.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Chernivtsi Regional Hydrometeorological Centre**

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, №4 (30). - P. 92-94.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – доц. О. М. Жуковський

© Е. Ц. Ясинська, В. Е. Кардаш, Т. М. Негадайлова, 2009

УДК 616.831.38-005.1-089.48

А. В. Резуш

Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ

ЛІКВОРОДРЕНУВАННЯ В ЛІКУВАННІ КРОВОВИЛИВІВ У ШЛУНОЧКОВУ СИСТЕМУ

Ключові слова: геморагічний інсульт, внутрішньошлуночковий крововилив, ендолюмбальне екстракорпоральне ліквородренування, вентрикулярне екстракорпоральне ліквородренування.

Резюме. Проаналізовано результати лікування 245 осіб із гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом, яке проявлялося внутрішньошлуночковими крововиливами. Виявлено, що найбільш ефективними було застосування ендолюмбального екстракорпорального ліквородренування – 52,2% позитивних результатів. Відкриті оперативні втручання без ліквородренування мають меншу ефективність в порівнянні з використанням поєднання ліквородренуючих операцій з іншими варіантами хірургічного лікування (12,6%). Консервативне лікування внутрішньошлуночкових крововиливів в порівнянні з іншими варіантами виявилось найменш ефективним (добрих результатів – 1,5%, задовільних – 13,4%, незадовільних – 4,5%, а летальних – 80,6%).

Вступ

Геморагічні інсульти складають до 39% від гострих судинних захворювань головного мозку. Летальність при консервативному лікуванні досягає 85%, а при хірургічному лікуванні до 40%, але залишається значною при прориві крові в шлуночкову систему, що виникає в 42–48% хворих [3, 5, 6, 12].

Більшість пацієнтів, що виживають залишаються зі стійким вираженим неврологічним дефіцитом [1, 5, 6]. Трапляються як ізольовані крововиливи в шлуночки, так і їх поєднання з крововиливами в речовину мозку, що є особливо небезпечним, а нерідко і смертельним ускладненням паренхіматозного крововиливу [2, 3, 4, 7, 11].

Обстеження за допомогою сучасних методів таких як спіральна комп'ютерна томографія (СКТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, СКТ- та МРТ-ангіографія судин головного мозку, церебральна ангіографія дозволяє вчасно діагностувати джерело та об'єм крововиливу, наявність крові у шлуночковій системі та диференційовано розробити лікувальну тактику [9, 10].

Лікування внутрішньошлуночкових крововиливів є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Існує ряд дискусійних питань, що не дозволяють вважати цю проблему остаточно вирішеною, оскільки однозначно не з'ясовані питання оптимального лікування патології.

Вітчизняні і зарубіжні літературні джерела, що висвітлюють проблеми лікування внутрішньошлуночкових крововиливів, вказують на достат-

ньо високий відсоток незадовільних результатів, що обґрунтовує необхідність подальшого удосконалення способів хірургічного лікування цих хворих, в тому числі шляхом використання різних варіантів ліквородренування, що і послужило приводом для нашого дослідження.

Мета дослідження

Оптимізувати лікувальну тактику при крововиливах у шлуночкову систему, шляхом диференційованого використання ліквородренуючих операцій.

Матеріал і методи

Комплексне дослідження проведене у 245 хворих, що лікувались у відділенні нейрохірургії Олександрівської клінічної лікарні міста Києва, у 2005–2008 роках, з приводу гострого порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом, яке проявлялося внутрішньошлуночковими крововиливами.

Обговорення результатів дослідження

У 7 (2,9%) пацієнтів був ізольований вентрикулярний крововилив, у 158 (64,5%) паренхіматозно-вентрикулярний крововилив; у 41 (16,7%) – субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний (змішаний крововилив); у 39 (15,9%) – субарахноїдально-вентрикулярний крововилив.

За етіологією крововиливу розподіл хворих наступний: у 183 (74,7%) пацієнтів крововилив відбувся на тлі артеріальної гіпертензії; у 48 (19,6%) пацієнтів були знайдені артеріальні анев-

ризми; у 9 (3,7%) пацієнтів – артеріовенозні мальформації, інша причина – 5 (2%). Серед пацієнтів чоловіків було 151 (61,6%), жінок – 94 (38,4%).

Вік від 15 до 75 років. Найбільша частота припадає на середній вік (45-59 років) – 73,1%, тобто у хворих цілком працездатного віку. Найбільша кількість випадків вентрикулярного крововиливу припадає на зимовий – 29,4% та осінній періоди – 27%, а найменша кількість спостерігалась у літній період 20%. У перші три години госпіталізовано 55,5% хворих, але достатньо багато пацієнтів госпіталізовані в терміни понад 24 години – 18%, що обумовлено або пізнім звертанням по медичну допомогу, або попередньою госпіталізацією у інші лікувальні заклади. 94,2% госпіталізованих пацієнтів склали мешканці міста Київ та Київської області, 5% – жителі інших областей та міст України.

Клінічні прояви крововиливів, що обумовлені гіпертонічною хворобою залежать від низки чинників: локалізація та розміри крововиливу, типом та фазою розвитку, рівнем артеріального тиску, наявністю та проявами супутніх захворювань, оклюзійно-дислокаційного синдрому. При поступленні хворих тяжкість стану оцінювали за допомогою шкали ком Глазго (від 3 до 15 балів) [7]: задовільний стан (ясна свідомість, ШКГ 15) – 10,6%; помірно тяжкий (помірне приглушення, ШКГ 13–14) – 25,7%; тяжкий (сопор, глибоке приглушення ШКГ 9–12) – 28,2%; критичний (кома, ШКГ 4–8) – 33,5%; Термінальний (смерть мозку, ШКГ 3) – 2%.

За локалізацією крововиливи поділяли на супратенторіальні 77,9%, та субтенторіальні – 6,5%. У праву півкулю мозку спостерігали 35,1% крововиливів, у ліву – 42,5.

Стосовно розмірів внутрішньомозкових гематом – розподіл виглядає таким чином: до 25 мл – 20%; об'ємом 25–49 мл – 17,1%; об'ємом 50–74 мл – 10,2%; об'ємом понад 75 мл – 22,4%.

У 228 (93,1%) хворих після огляду терапевта або кардіолога встановлений діагноз гіпертонічної хвороби, у – 1 (0,4%) була симптоматична артеріальна гіпертензія (ендокринного генезу), у – 16 (6,5%) крововилив стався на фоні нормальних цифр артеріального тиску. У 30 (12,3%) пацієнтів діагностовано цукровий діабет, у 53 (21,6%) – ішемічну хворобу серця, у 29 (11,8%) – ожиріння.

Усі хворі обстежені в Олександрівській клінічній лікарні і цей комплекс включав: загальне клінічне дослідження, неврологічне дослідження, клінічно-лабораторні дослідження, нейровізуалізаційні дослідження (комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), ультразвукова доплерографія (УЗДГ), церебраль-

на ангиографія), консультації спеціалістів – окуліста, кардіолога, невролога та ін., також проводилось вимірювання артеріального тиску (АТ), знімалась електрокардіограма.

У 183 (74,7%) хворих крововилив відбувся на тлі гіпертонічної хвороби. З них 64 (35%) – жінки, 119 (65%) – чоловіки. Із анамнезу захворювання ми з'ясували, що рівень артеріального тиску на момент клінічної маніфестації крововиливу коливався від 300/180 мм рт. ст. до 150/100 мм рт. ст., а в середньому склав 221/120 мм рт. ст. При поступленні хворих у стаціонар реєстрували дещо нижчі показники, від 300/130 мм рт. ст. до 120/70 мм рт. ст. У хворих із крововиливами, що зумовлені гіпертонічною хворобою наявність крові у шлуночковій системі діагностували за допомогою КТ та МРТ досліджень. Внутрішньо шлуночкові крововиливи ми поділили наступним чином [10]: 1. Домішки крові в лікворі – 30,6% випадків; 2. Парціальна гематоцефалія (кров частково заповнює шлуночки) – 25,7% випадків; 3. Тотальна гематоцефалія (кров, що потрапила у шлуночки спричинює їх гемотампонаду) – 43,7% випадків.

З оклюзією лікворних шляхів було 21,3% спостережень, без оклюзії – 78,7%.

У пацієнтів з крововиливами внаслідок розриву артеріальних аневризм (48) хворих та артеріовенозних мальформації (9) домішки крові в лікворі діагностовано в 38,6% випадків; парціальну гематоцефалію – 38,6% випадків; тотальну гематоцефалію – 22,8% випадків. З оклюзією лікворних шляхів було 14% спостережень, без оклюзії – 86%.

Стосовно розподілу пацієнтів за статтю кількість чоловіків та жінок майже однакова, а саме: чоловіків – 29 (50,9%), жінок – 28 (49,1%). За віком хворі були від 18 років до 64 років. За локалізацією АВМ, що призвели до крововиливу у 9 (15,8%) хворих, були розташовані у 3 (5,3%) хворих у тім'яно-потилічній ділянці, у 2 (3,5%) хворих в лобно-скроневій ділянці, у 3 (5,3%) хворих скроневій ділянці, у 1 (1,7%) хворого у мозолистому тілі.

Артеріальні аневризми мали наступну локалізацію: аневризми середньої мозкової артерії – 17 (29,8%) випадків, аневризми передньої сполучної артерії – 15 (26,3%) випадків, аневризми внутрішньої сонної артерії – 7 (12,3%) випадків, аневризми передньої мозкової артерії – 3 (5,3%) випадки, аневризми вертебро-базиллярного басейну – 4 (7%) випадки та множинні – 2 (3,5%) випадків.

У 5 хворих в нашому дослідженні крововиливи сталися без гіпертонічної хвороби, а при церебральній ангиографії та СКТ-ангиографії артеріальних аневризм та артеріовенозних мальформацій не виявлено. У цих пацієнтів етіологія крововиливу інша: у одного з них крововилив стався на фоні

ревматизму та ревмоваскуліту, в іншого діагностована кардіологом аортально-мітральна вада серця.

У нашому дослідженні залежно від варіанту лікування усі пацієнти розділені на групи: консервативне лікування – 27,3% випадків; відкриті оперативні втручання направлені на усунення внутрішньочерепної гематоми та при можливості одночасне усунення причини геморагії без ліквородренування – 13% випадків; вентрикулярне екстракорпоральне дренування – 2% випадків; ендоломбальне екстракорпоральне дренування – 29% випадків; комбінація відкритого втручання з ендоломбальним дренуванням – 20,4% випадків; вентрикулярне дренування в поєднанні з відкритим втручанням – 2% випадків; поєднання відкритого втручання, ендоломбального дренування та вентрикулярного шунтування – 1,6%.

Прослідковується залежність результату лікування від стану хворого при поступленні, розмірів внутрішньомозкової гематоми, дислокації серединних структур мозку, об'єму внутрішньошлуночкового крововиливу, наявності чи відсутності оклюзії лікворних шляхів. Тобто тим тяжчим був

стан хворого при поступленні, чим більші були розміри гематоми, дислокаційні зміни. Об'єм інтравентрикулярної геморагії мав більші негативні результати лікування в кожній групі, при різних варіантах лікування.

Якщо порівняти результати залежно від варіанту лікування хворих з інтравентрикулярними крововиливами, то найбільша кількість позитивних результатів (добрих та задовільних) була в групах з використанням ендоломбального екстракорпорального ліквородренування – 52,2%, з яких добрих – 25,4%, задовільних – 26,8% та при поєднанні ліквородренуючих операцій в комплексі хірургічного лікування відповідно – 32,1%, з яких добрих – 13,9%, задовільних – 18,2%. Значно менше позитивних результатів отримано в групі, де хворих лікували тільки консервативно – 14,9% та при застосуванні відкритого оперативного втручання без ліквородренування – 12,6% (рис. 1).

Щодо незадовільних результатів, то тут розподіл був наступний: при використанні ендоломбального екстракорпорального ліквородренування – 18,3%, при поєднанні ліквородренуючих операцій

у комплексі хірургічного лікування – 13,9%, та де хворих лікували тільки консервативно – 4,5%; при застосуванні відкритого оперативного втручання без ліквородренування – 15,6% (рис. 2).

Летальні випадки залежно від варіанту лікування розподілялись наступним чином: при використанні ендоломбального екстракорпорального ліквородренування – 29,5%, при поєднанні ліквородренуючих операцій в комплексі хірургічного лікування – 57,6%, при застосуванні відкритого оперативного втручання без ліквородренування – 71,6%, а якщо хворих лікували тільки консервативно – 80,6%.

Результати наших досліджень дозволили розробити алгоритм діагностики та лікувальної тактики (рис. 3) при внутрішньочерепних крововиливах, що проявляються інтравентрикулярними крововиливами різної етіології.

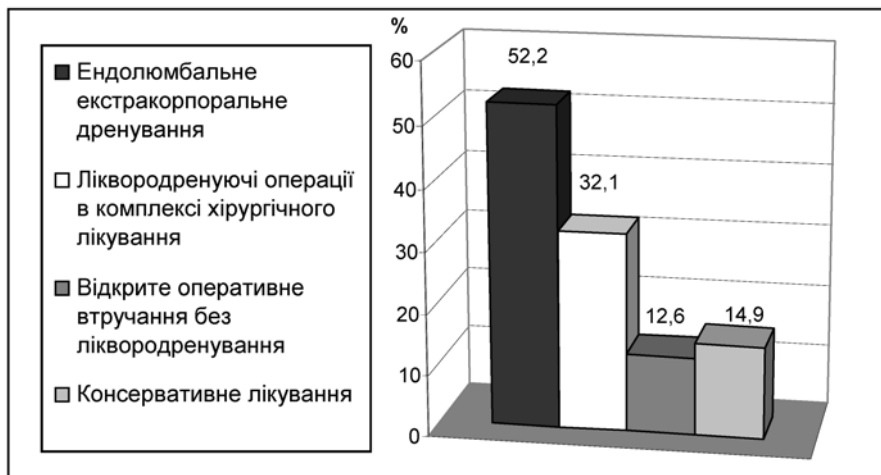


Рис. 1. Розподіл позитивних результатів залежно від лікування.

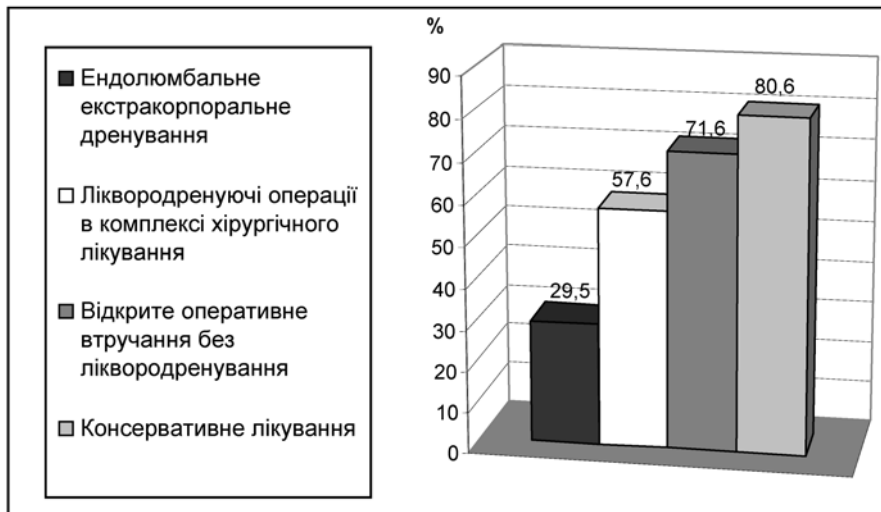


Рис. 2. Розподіл позитивних результатів залежно від лікування

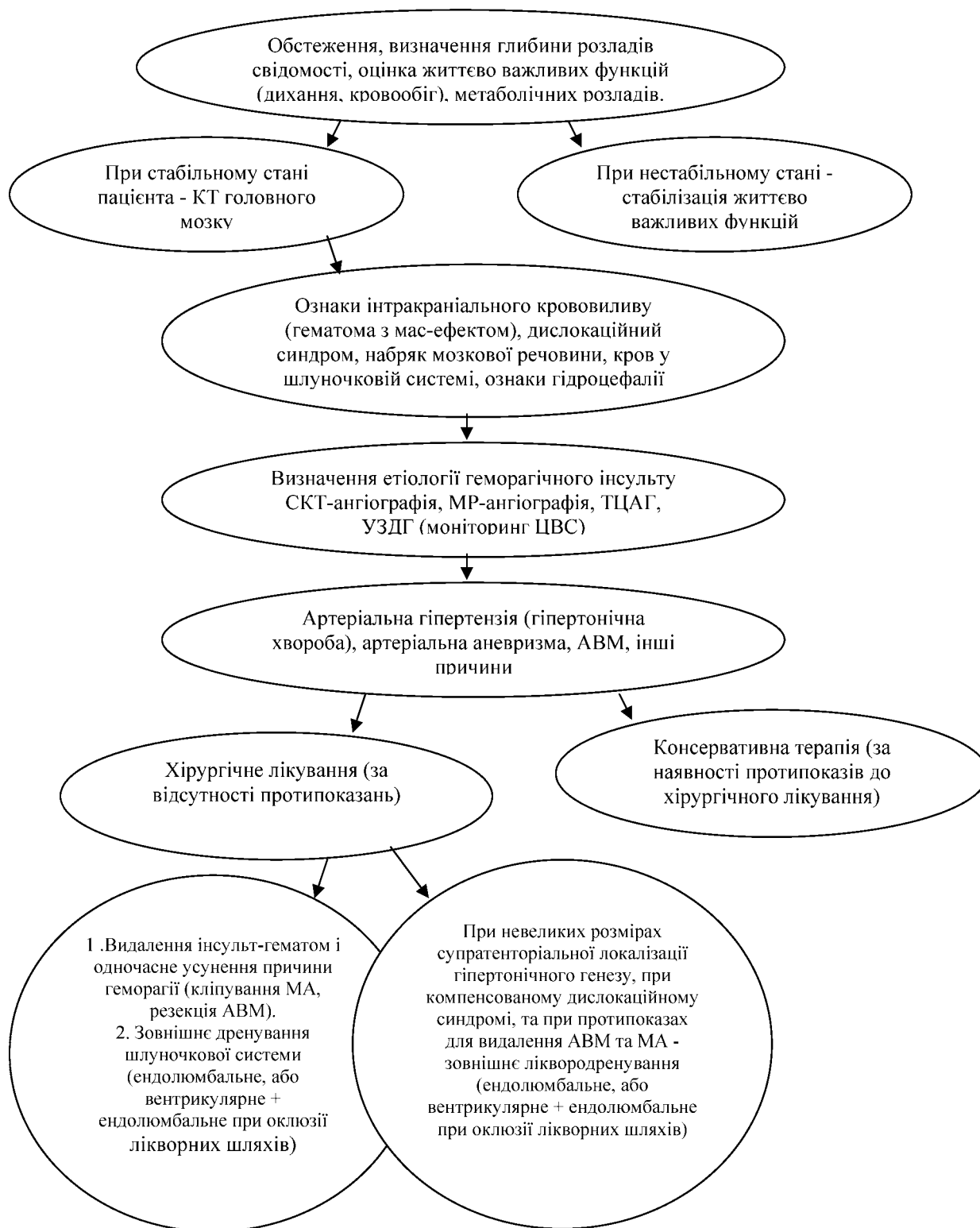


Рис. 3. Алгоритм заходів при інтравентрикулярних крововиливах

Висновки

1. Оцінювання стану хворих з крововиливами у шлуночкову систему вимагає комплексного аналізу ступеня порушення свідомості, етіології, локалізації та розмірів крововиливу, об'єму інтравентрикулярної геморагії та наявності оклюзії лікворних шляхів за даними інтраскопічних досліджень.

Вирішальна роль у діагностиці інтравентрикулярних крововиливів належить КТ та МРТ-обстеженням головного мозку. Для ранньої діагностики КТ має більше переваг.

2. Для визначення оптимальної лікувальної тактики хворих з інтравентрикулярними крововиливами потрібне врахування наступних гомо-

графічних ознак: локалізації та об'єму крововиливу, дислокації серединних структур мозку, об'єму інтравентрикулярної геморагії, наявності гемотампонади шлуночкової системи мозку та оклюзійної гідроцефалії. Зі зростанням об'єму інтравентрикулярної геморагії збільшується відсоток оклюзії лікворних шляхів.

3. Найбільш ефективно застосування ендолумбального екстракорпорального ліквородренування – 52,2% позитивних результатів та поєднання ліквородренуючих операцій з іншими варіантами хірургічного втручання відповідно – 32,1% позитивних результатів.

4. Відкриті оперативні втручання без ліквородренування мають меншу ефективність у порівнянні з використанням поєднання ліквородренуючих операцій.

5. Консервативне лікування внутрішньошлуночкових крововиливів найменш ефективно, що пов'язано з тяжким станом при поступленні хворих в стаціонар.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вдосконалення діагностики та лікування інтравентрикулярних крововиливів різної етіології включаючи використання ліквородренування на фоні фібринолітичних засобів, збільшуватимуть виживання хворих при цій складній патології та сприятимуть підвищенню якості лікування таких хворих.

Література. 1. *Внутримозгове кровоизлияние* : факторы, определяющие тяжесть состояния и исход заболевания / [С. М. Виничук, О. А. Пустовая, М. М. Прокопів и др.] // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 5 (61). – С. 25–31. 2. *Григорян А. А. Сосудистые заболевания головного мозга* / А. А. Григорян. – Ереван, 2006. – 144 с. 3. *Зорин Н. А. Выбор тактики лечения гипертензивных внутримозговых кровоизлияний* / Н. А. Зорин, Л. А. Дзяк, И. Е. Плющев // Инсульт та судинно-мозкові захворювання : Перший національний конгрес, 14–15 вересня 2006 р. : матеріали конгресу. – К., 2006. – С. 95. 4. *Крылов В. В. Выбор метода хирургического лечения гипертензивных гематом* / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян // Нейрохирургия. – 2005. – №2. – С. 10–16. 5. *Мищенко Т. С. Анализ розповсюдженості, захворюваності та смертності від цереброваскулярних захворювань в Україні* / Т. С. Мищенко, С. В. Лекомцева // Инсульт та судинно-мозкові захворювання : Перший національний конгрес, 14–15 вересня 2006 р. : матеріали конгресу. – К., 2006. – С. 13–14. 6. *Сосудистые заболевания головного мозга* / [М. М. Одинак, А. А. Михайленко, Ю. С. Иванов, Г. Ф. Семин] – СПб. : Гиппократ, 2003. – 160 с. 7. *Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу: методичні рекомендації* / [Ю. П. Зозуля, П. В. Волошин, Т. С. Мищенко та ін.]. – К., 2005. – 80 с. 8. *Хирургическое лечение больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами* / [В. Горлин, Я. Шестериков, Е. Поспелов и др.] // IV съезд нейрохирургов России : материалы съезда,

Москва, 18–22 июня 2006 г. – М., 2006. – С. 256. 9. *Feigin V. L. Stroke epidemiology in the developing world* / V. L. Feigin // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 2160–2161. 10. *Huisman T. A. G. Intracranial hemorrhage : ultrasound, CT and MRI findings* / T. A. G. Huisman // Eur. Radiol. – 2005. – N 15. – P. 434–440. 11. *Griffiths P. D. MR imaging of recent non-traumatic intracranial hemorrhage : early experience at 3 T* / P. D. Griffiths, I. D. Wilkinson // Neuroradiology. – 2006. – Vol. 48. – P. 247–254. 12. *Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage* / [M. L. Flaherty, D. Woo, M. Haverbusch et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P.934–937.

ЛИКВОРОДРЕНИРОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ КРОВОИЗЛИЯНИЙ В ЖЕЛУДОЧКОВУЮ СИСТЕМУ

А. В. Регуш

Резюме. Проанализированы результаты лечения 245 человек с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу, которое проявлялось внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Обнаружено, что наиболее эффективным было применение эндолумбального экстракорпорального ликвородренування – 52,2% положительных результатов. Открытые оперативные вмешательства без ликвородренирования имеют меньшую эффективность по сравнению с использованием сочетания ликвородренующих операций с другими вариантами хирургического лечения. При консервативном лечении получено: хороших результатов – 1,5%, удовлетворительных – 13,4%, неудовлетворительных – 4,5%, а летальных – 80,6%.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, внутрижелудочковое кровоизлияние, эндолумбальное экстракорпоральное ликвородренування, вентрикулярное экстракорпоральное ликвородренування.

CEREBROSPINAL FLUID DRAINAGE IN THE TREATMENT OF HAEMORRHAGES IN THE VENTRICULAR SYSTEM

А. V. Regush

Abstract. We analyzed the results of treating 245 people with intraventricular haemorrhage and we found that the most effective was the use of extracorporeal endolumbus liquor drainage – 52,2% of positive results. Open surgical interventions without liquor drainage are less efficient than using a combination of liquor drainage with other options of surgical treatment. With a combination of different liquor drainage with other type of surgical treatment was obtained 32,1% of positive results using an open surgical intervention without liquor drainage only 12,6% of positive results. Conservative treatment of haemorrhages in the ventricular system, compared with the other option was the least effective. When conservative treatment received: a good result – 1,5%, satisfactory – 13,4%, unsatisfactory – 4,5%, and fatal – 80,6%.

Key words: cerebral hemorrhage, intraventricular haemorrhage, extracorporeal endolumbus liquor drainage, extracorporeal ventricular liquor drainage.

Oleksandriv Clinical Hospital (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.95-99.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. В. М. Пашковський

© А. В. Регуш, 2009

УДК 618.14-002-08:615.849

І. З. Гладчук¹
О. Я. Назаренко²
В. І. Ситнікова³
С. П. Польова³

МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ОВУЛЯТОРНОГО КАСКАДУ І ФОЛІКУЛОЛЮТЕЇНОВОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ

¹ - Одеський державний медичний
університет

² - Військово-медичний клінічний центр
Південного регіону, м. Одеса

³ - Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: апоплексія яєчника,
ановуляторна безплідність,
овуляція, простагландини, прогес-
терон, протеолітичні ферменти.

Резюме. У статті проведено огляд літературних даних щодо механізмів регуляції овуляторного циклу і фолікулолютеїнкової трансформації. Показано, що в процесі овуляторного циклу відбувається значна тканинна перебудова, що забезпечує дозрівання фолікулів, овуляцію, формування і регресію жовтого тіла. Головними чинниками в ланцюгу фолікулолютеїнкової трансформації є ферменти простагландинового синтезу, метаболічні процеси, опосередковані інтраоваріальним прогестероном і його рецепторами, та ін. Порушення інтрафолікулярної активності циклооксигенази, експресії прогестеронових рецепторів, активності інтраоваріальних ферментних систем призводять до структурних порушень міжклітинної речовини, що може призвести до таких поширених патологічних станів в репродуктивній функції жінки, а також невідкладних станів у гінекології, зокрема, апоплексії яєчника.

У процесі овуляторного циклу в гормончутливих тканинах яєчника відбувається значна тканинна перебудова, яка забезпечує дозрівання фолікулів, овуляцію, формування і регресію жовтого тіла. Фізіологічно процес оваріальної тканинної перебудови здійснюється завдяки контрольованим запальним і протеолітичним процесам [1]. За умов порушення контролю місцевих запальних і протеолітичних реакцій розвиваються субклінічні або чітко виражені клінічні маніфестуючі патологічні стани: стійка ановуляція, лютеїнізація фолікула, який не овулював, утворення функціональних кіст з інтраоваріальним крововиливом, яєчникові інтраабдомінальні кровотечі, ендометріоз, тощо. Овуляторні порушення є не тільки проблемою в репродуктивній медицині, але також лежать в основі деяких невідкладних станів у гінекології, особливо – апоплексії яєчника.

Оваріальна і фолікулярна міжклітинна речовина (МКР) зазнає постійної циклічної трансформації, істотно впливає на функції клітин за рахунок здатності МКР скеровувати процеси проліферації, диференціювання і функціонування клітин [2]. Додатково екстрацелюлярний матрикс впливає на клітинну активність, взаємодіючи з клітинними поверхневими рецепторами, є резервуаром накопичення специфічних чинників, цитокінів та інших зв'язаних протеїнів [20; 27].

Передовуляторний гонадотропіновий викид запускає активацію протеолітичної активності, яка причетна до руйнування фолікулярної стінки і викликає регульовану гостру запальну реакцію в яєчнику. Чіткий контроль цих реакцій необхідний для успішної овуляції і уникнення значного тканинного пошкодження яєчника. Процеси овуляції і трансформації овульованого фолікула в жовте тіло, в першу чергу, залежать від перебудови оваріального позаклітинного матриксу. Така трансформація відбувається як на рівні синтезу, так і розпаду білків МКР. Ключову роль у процесах циклічної тканинної оваріальної перебудови відіграють ензимні системи — активатори плазміногену (РА), матричних металопротеїназ (ММР) (Smith M. F. et al., 1999; Ny T., Wahlberg P., Brandstrom I. J., 2002), ферменти, які розщеплюють гепаринсульфатглікозаміноглікани МКР (Hasan S. et al., 2002; Agostini. et al., 2006), дезінтегринметалопротеїназа з тромбосподинподібним фрагментом (ДАМТФ-1), система цистеїнових протеаз (Robker R. L. et al., 2000) та ін. Ензимні системи МКР включають як протеїнази, так і пов'язані з ними інгібітори, які індукуються підвищеним рівнем лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в плазмі крові [8; 17; 20]. Для реалізації ефективної овуляції необхідний сфокусований протеоліз на верхівці фолікула [Reich et al., 1999; Ny et al., 2002].

© І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, В. І. Ситнікова, С. П. Польова, 2009

Матричні металопротеїнази (ММПзи) — Zn- і Ca-залежні ензими — колагенази, желатинази, стромалізини і мембранно-зв'язані типи ММПз — спільно розщеплюють білковоподібні специфічні компоненти МКР й інгібуються за допомогою тканинних інгібіторів металопротеїнази (ТІММ-Пи). Ці ензими визначаються на всіх стадіях фолікулярного розвитку. Підвищена активність ММП потрібна для овуляції. У свою чергу, підвищена активність їх тканинних інгібіторів блокує розрив фолікула [21].

Вважають, що основна функція матричних металопротеїназ полягає у забезпеченні тканинної перебудови в момент фолікулолютеїнової трансформації. Група ММПз включає, як мінімум, 20 типів ферментів, що розщеплюють колаген, еластин, протеоглікани та інші адгезивні молекули (Woessner, 1997; Birkedal-Hansen, 1997; Borkakoti, 1999). ММП2 — колагеназа/желатиназа 4-го типу через літичну дію на 4-й тип колагену базальних мембран (Kuhn, 1997; Aumailley and Smyth, 1998), відіграє значну роль в перетворенні фолікула на жовте тіло. Базальна мембрана, що розмежовує клітини гранульози і внутрішньої теки, піддається руйнуванню і трансформації під час овуляції і лютеїнізації (Bortolussi et al., 1990; Matsushima et al., 1997; Silvester and Luck, 1999; Fata et al., 2000).

Збільшення синтезу ММП2 у періовуляторному періоді спостерігали у тварин (овець). Первинно фермент локалізований у межах внутрішньої сполучнотканинної оболонки (theca interna), після чого проникає в жовте тіло, формуючи інфраструктуру текальної інвазії та неоваскуляризації (Gottsch et al., 2000).

Ichikawa et al. (1993); Reich et al. (1995) викликали блокування овуляції у лабораторних тварин, застосовуючи інгібітори колагеназ. M. L. Gottsch et al. (2002) вважають, що ММП2 відіграє ключову роль у біомеханізмі овуляції і формуванні жовтого тіла у овець шляхом руйнування структури базальної мембрани, що необхідно для здійснення розриву фолікула. Ензим сприяє формуванню текальної сполучнотканинної основи і трансформації її в широку сітку, яка спрямовує інфільтрацію текоцитів і ендотеліоцитів у гранульозний шар із внутрішньої сполучнотканинної оболонки, для формування потужної капілярної мережі жовтого тіла. Крім того, Birkedal-Hansen (1995); Borkakoti (1998) виявили, що ММП2 може розщеплювати колагени 1, 5, 7, 10, 11 і 14-го типів, желатин, фібринектин, агреман, еластин і вітронектин. Зв'язані мембранами типи ММПз збільшують клітинну проліферативну відповідь, вивільняючи чинники зростання від білків-інгібіторів (Smith et al., 2001).

Біологічні ефекти ММПз залежать від протеолітичної активації і концентрації ендogenousних тканинних інгібіторів. Тканинні інгібітори ММПз, взаємодіючи з ферментом, обмежують протеолітичну активність (Nagase and Woessner, 2001), стабілізують процес тканинної деструкції при овуляції, запобігають пошкодженню життєздатного жовтого тіла, і, таким чином, поступово обмежують тканинну деструкцію (Smith et al., 2000).

Інші ферменти також чинять вплив на процеси овуляції і фолікулолютеїнової трансформації, причому ключова їх роль залежить від біологічного виду ссавця (Smith et al., 2000; Murdoch, 2001).

Curry T. E. Jr. et al. (2002) вивчали клітинну локалізацію ММП-2 і ММП-9 на пізніх стадіях фолікулярного утворення і в періовуляторному періоді у людини. Puistola et al. (1998) виявили збільшення ММП2-залежного колагенолізу в періовуляторних фолікулах у жінок. Експресія мРНК желатинази (ММП-2 і ММП-9) знайдена в теці і в стромі фолікула, що розвивається. Вслід за гонадотропіною стимуляцією зростала експресія мРНК ММП-2 у клітинах гранульози преовуляторних фолікулів, що піддаються лютеїнізації під час формування жовтого тіла, в цей період у клітинах теки переважає експресія мРНК ММП-9. Максимальну желатинолітичну активність спостерігали на піку преовуляторного періоду [9; 22].

Досліджуючи активність інгібіторів матричних металопротеїназ, Bo Zhang et al. (2003) знайшли чотири білкові ланцюги зі схожими молекулярними масами, що відповідали ТІММП-1 — 4. Так, у процесі досліджень знайдено, що мРНК і протеїн ТІММП-1 більше експресувалися в ранній і середній фазах життєвого циклу жовтого тіла (ЖТ). Вміст мРНК і протеїну ТІММП-2 був значно вищим у середній і пізній стадіях розвитку ЖТ. Це засвідчує, що ТІММП-1 відіграє важливу роль на етапах формування ЖТ, тоді як ТІММП-2 бере участь у процесах підтримки функціонування сформованого ЖТ [31].

Darryl L. et al. (2007) показали, що базальна мембрана, яка розділяє шари текальних і гранульозних клітин, пошкоджується, незважаючи на внутрішньофолікулярне введення антитіл до ММП-2, ММП-9. Це вказує на залучення в процес овуляторної дезінтеграції базальної мембрани також інших ферментних систем. Овуляторний викид гонадотропінів підвищує експресію активаторів плазміногену (АП). Первинна низька активність у клітинах гранульози фолікулів тканинних активаторів плазміногену (тАП) та їх специфічних білків інгібіторів — інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1), значно підвищується пі-

сля екзогенного введення гонадотропінів у клітини гранульози [13].

Гепариназа – ензим, який бере участь в овуляторній фолікулолотеїновій трансформації, розщеплює гепаринсульфатглікозаміноглікани міжклітинної речовини [17]. Так, преовуляторний гонадотропіновий викид помітно збільшує експресію мРНК-гепаринази. Генна експресія збільшується у десятки раз через 10 год після введення гонадотропінів (Eyal Klipper et al., 2009). Описаний процес спостерігали тільки у клітинах гранульози, останній був відсутній у клітинах теки. Той факт, що низька експресія мРНК гепаринази була характерна для жовтого тіла, а застосування антипрогестерону RU-486 підвищувало її рівень в культурі гранульозних клітин, засвідчив про здатність ендogenous прогестерону інгібувати активність гепаринази. Отримані дані дозволили дійти наступних висновків: 1) гепариназа відіграє важливу роль в овуляторному процесі, але не бере участі в процесі лютеогенезу; 2) гепариназа, що синтезується клітинами гранульози, може бути новою ланкою ЛГ-індукованих ензимів, що розщеплюють міжклітинну речовину, тим самим сприяють розриву фолікула.

Hasan S. et al. (2002), Agostini. (2006) вказали, що гепариноподібні пентасахариди – гепаринсульфатпротеоглікани (ГСПГ) – залучені до контролю запальних і протеолітичних процесів, що відбуваються в тканинній перебудові у гормончутливих тканинах, зв'язують і активують антитромбін III. Експресія ГСПГ в оваріальному фолікулі гормонозалежна і сягає максимуму в преовуляторному фолікулі [5], продукується ендотеліальними клітинами і забезпечує антитромботичні властивості судинної стінки. Також виявлено, що ГСПГ експресуються в гранульозних клітинах преовуляторних фолікулів і взаємодіють з інгібіторами серинових протеїназ, що залучені до контролю протеолітичної активності при овуляції [3; 5; 7].

Пошук нових, невідомих ферментних систем, що беруть участь в оваріальній фолікулолотеїновій перебудові триває. Так, Miyakoshi K. et al. (2006) в яєчниках мишей виявили нові протеази серинового сімейства — PRSS35 і PRSS23. Показано, що експресія мРНК Prss35 підвищується перед овуляцією і залишається високою в період розвитку жовтого тіла. Науковцями знайдена прогестеронзалежна регуляція експресії гена Prss35, що передує розриву фолікула. Експресія гена Prss35 виявлена у клітинах теки і гранульози преовуляторних і овуляторних фолікулів, а також у жовтому тілі, що розвивається. Всупереч цього, рівень мРНК Prss23 підвищений у гранульозі вторинних/ранніх антральних фолікулів і тимчасово

знижується після індукції овуляції і в постовуляторному періоді [30].

Ключовими регуляторами активності ензимів і їх тканинних інгібіторів при фолікулолотеїновій трансформації є простагландини (ПГ) і ендogenous прогестерон (П) разом із прогестероновими рецепторами (ПР) [4; 10; 16; 24; 26]. Nune M. (2009) при введенні в культуру гранульозних клітин інгібітора синтезу простагландинів — целоксибу запобігав підвищенню активності тАП, ІАП-1, що викликається екзогенним введенням гонадотропінів. Активність тАП відновлювалася, якщо до культури гранульозних клітин з інактивованою циклооксигеназою (ЦОГ) додавали ПГЕ2, або селективний агоніст рецепторів ПГЕ2. Все це засвідчує регулюючу роль ПГЕ2 в активації тАП і ІАП-1, при ЛГ-індукованому розриві фолікула [13; 18].

Концентрація ПГЕ2 у фолікулярній рідині підвищується в яєчниках лабораторних тварин безпосередньо перед овуляцією або через 24 год після екзогенного введення гонадотропних гормонів. Пік передовуляторного підвищення ПГЕ2 повністю блокується інгібітором простеноїдного синтезу — індометацином [14; 19; 24]. Qinglei Li et al. (2006) показали, що уведення індометацину підвищує в текальних клітинах продукцію ТІММП-4 на верхівці передовуляторного фолікула і водночас пригнічує експресію у клітинах гранульози мРНК тАП, знижує плазміногенну активність у фолікулярній рідині і на верхівці фолікула. Таким чином, пригнічення експресії та активності ТІММП-4 у клітинах теки з одночасним підвищенням активності тАП і плазміну в ділянці верхівки фолікула, індуковані овуляторним викидом ЛГ і опосередковані ПГЕ2, є ключовими моментами фізіологічного овуляторного циклу [13].

На важливість непорушеного простагландинового синтезу, модельованого овуляторним викидом ЛГ, у фізіологічному процесі овуляції вказують роботи Stouffer R. L. et al (2007). Чільне місце у настанні фізіологічної овуляції відводиться ЛГ циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і продуктам її синтезу ПГЕ2 [29]. Генномодифіковані тварини з дефіцитом циклооксигенази-1 (ЦОГ-1), будучи фертильними, мають потомство зі зниженою життєздатністю (Barbara J. et al., 2000). Миші з дефіцитом ЦОГ-2 демонструють стійкий ановуляторний синдром. Рівень гонадотропінів і оваріальних стероїдних гормонів у плазмі крові у ЦОГ-1- і ЦОГ-2-дефіцитних мишей не відрізнявся від показників у контрольних тварин. Екзогенна гонадотропна стимуляція викликає 4-кратне збільшення рівня ПГЕ2 в яєчниках у контрольних і ЦОГ-1-/-мишей, на відміну від ЦОГ-2-/-тварин.

Овуляція відновлювалася при екзогенному введенні ПГЕ2. Введення PGF2a не відновлювало овуляцію у ЦОГ-2-дефіцитних мишей [4; 14]. Деякі науковці припускають, що індометацин перешкоджає розриву фолікула [11] шляхом пригнічення колагенолітичної активності [24].

У роботах Gaytan M. (2002), Gaytan F. et al. (2006) в експерименті показано вплив ПГЕ2 на просторово-часову локалізацію овуляторного фолікулярного розриву. Специфічне пригнічення активності ЦОГ-2 знижувало кількість нормально овульованих фолікулів. У лабораторних тварин збільшувалася кількість неовульованих фолікулів, а також фолікулів із патологічною овуляцією. В останніх випадках розрив фолікула відбувався не в ділянці верхівки, а біля основи або на бічній його стінці, з експульсією фолікулярної рідини та яйцеклітини в оваріальній інтерстиції [14].

Автори виділили три типи новоутворених жовтих тіл залежно від місцезнаходження розриву зовнішньої сполучнотканинної оболонки (theca externa) і ступеня інвазії клітин гранульози і фолікулярної рідини в оваріальній інтерстиції. Перший тип — фізіологічне жовте тіло (ФЖТ), утворене в результаті непорушеної овуляції. В цих випадках овуляторний розрив відбувається в ділянці верхівки фолікула, ооцит виходить в навколочеревниковий простір. Другий тип — патологічне жовте тіло-1 (ПЖТ-1), сформоване в результаті патологічної овуляції у вигляді декількох маленьких розривів в основі і латеральних стінках фолікула, з розривом на верхівці або без нього. Клітини гранульози і невелика кількість фолікулярної рідини проникають у прилеглу оваріальну строму. Ооцит виходить у періоваріальний простір або (в більшості випадків) залишається всередині жовтого тіла. Третій тип — патологічне жовте тіло-2 (ПЖТ-2), у цих випадках значний розрив відбувається в інтраоваріальному відділі фолікула. Ооцит експульсується в яєчникову інтерстиціальну тканину, або (рідше), залишається всередині жовтого тіла. Зернисті клітини фолікула і вся фолікулярна рідина проникають в паренхіму яєчника, руйнуючи стінки кровоносних і лімфатичних судин.

Механізм, за допомогою якого відбувається фізіологічна просторова орієнтація овуляторного розриву фолікула, що дозволяє вийти яйцеклітині в періоваріальний простір, до цього часу залишається не вивченим. Загальноприйнято вважати, що протеолітична активність, необхідна для руйнування стінок фолікула і перифолікулярних колагенових тканин, обмежена в апікальній зоні. Інвазивна здатність клітин гранульози і фолікулярної рідини руйнівна для яєчкової стромы, кро-

воносних і лімфатичних судин. Можливо, руйнівні властивості фолікулярної рідини по відношенню до стінок кровоносних судин пов'язані з наявністю в ній активованих протеолітичних ферментів (металопротеїназ, плазміну та ін.) [6]. Така протеолітична активність фолікулярної рідини і зернистого епітелію повинна бути контрольована, щоб запобігти протеолітичному пошкодженню яєчника, водночас дати можливість локального пошкодження тканини, необхідного для експульсії ооцита. Можливо, ПГЕ2 відіграє ключову роль в керуванні просторово орієнтованою протеолітичною активністю під час овуляції.

Gaytan M., Bellido Z. (2004) показали, що порушення процесів овуляції, подібні до тих, які спричинює індометацин, інгібуючи циклооксигеназу-2 (COX-2). Стероїди, що синтезуються в яєчнику, окрім системного ендокринного впливу на організм, є потужними авто-, пара- й інтракринними інтраоваріальними месенджерями, що діють через специфічні ядерні рецептори і регулюють функцію яєчників. В останнє десятиріччя відмічена ключова роль прогестерону в овуляторному каскаді. Лабораторні тварини, позбавлені прогестеронових рецепторів, демонструють, як і тварини з блокованою ЦОГ-2, стійку ановуляцію [12]. Stouffer R. L. et al. (2007) наводять дані, які свідчать, що ендогенний прогестерон контролює активність клітинного циклу (через циклін-В1 і циклінзалежну кіназу інгібітора p27), споживання холестерину та його утилізацію (через експресію рецепторів ліпопротеїнів низької щільності), активність матричних металопротеїназ і їх інгібіторів, а також функціональну активність клітин гранульози [29].

Існує дві ізоформи прогестеронових рецепторів: А і В, з різною молекулярною масою і біологічними функціями. Експресія обох ізоформ ПР у клітинах гранульози дослідних мишей значно збільшується після гонадотропінового овуляторного викиду і значно знижується після того, як гранульозні клітини піддаються лютеїнізації. Пік концентрації ПР у культурі клітин гранульози спостерігається лише після гонадотропінової стимуляції [12; 28; 29].

Shao R. et al. (2003) виявили, що співвідношення А і В ізоформ в яєчнику становило 2:1. Експресія протеїнів ПР була специфічною тільки для гранульозних клітин преовуляторних фолікулів і відсутня в недиференційованих гранульозних клітинах фолікулів, що ростуть; також не виявлено експресії ПР в клітинах іншого типу (жовтому тілі або у фолікулах з ознаками апоптозу). Блокування обох типів ПР у клітинах гранульози преовуляторних фолікулів різко пригнічує овуляцію,

підтверджуючи те, що PR у яєчниках ссавців є частиною фізіологічного овуляторного каскаду [15; 23].

Robker R. L. et al. (2000), вивчаючи генномодифікованих мишей, у яких відсутня експресія генів PR, не знайшли змін активності ММП-2 і ММП-9, порівняно з контрольними тваринами. На відміну від ферментної системи ММП3, ДАМТФ-1 (дезінтегрин металопротеїназа з тромбосподинподібним фрагментом) і катепсин Л (лізосомальна цистеїнова протеаза) є транскрипційними мішенями, що активуються через PR. Індукція ДАМТФ-1 відбувається після овуляторного піку ЛГ у гранульозних клітинах преовуляторних фолікулів і залежить від рівня клітинної експресії PR. Катепсин Л індукується в гранульозних клітинах фолікулів, що ростуть, за допомогою фолікулостимулювального гормону, але максимальні рівні експресії мРНК катепсину Л спостерігаються в преовуляторних фолікулах у відповідь на пік ЛГ у плазмі крові, а також залежать від рівня експресії PR. На думку Robker R. L. et al. (2000), преовуляторна експресія клітинами гранульози ДАМТФ-1 і катепсину Л, опосередкована прогестероновими рецепторами, є ключовою ланкою овуляторного каскаду, що забезпечує ефективну овуляцію [23].

Для порушення просторової орієнтації локалізації ЛГ-індукованого овуляторного розриву у статевозрілих тварин обов'язково необхідно було попередньо блокувати ЦОГ-2 або прогестеронові рецептори клітин гранульози. Аналогічні овуляторні порушення спостерігаються у незрілих, молодих щурів тільки після гонадотропінової стимуляції [16; 19; 25]. Виявлена у молодих лабораторних тварин підвищена частота патологічних овуляцій при гонадотропінової стимуляції, що супроводжується виходом фолікулярної рідини з активованими протеолітичними ферментами в оваріальній інтерстиції, ймовірно, пов'язана з тимчасовою функціональною незрілістю ЦОГ-2. Цілоком можливо, що на ранньому етапі статевого розвитку відбувається становлення овуляторного каскаду, опосередкованого прогестероновими рецепторами і простагландинами класу E.

Підвівши підсумок, можна дійти висновку, що овуляція є складним багатоступеневим процесом, початок якому дає гонадотропіновий викид, що відбувається в середині менструального циклу. Ефективність овуляції залежить від координованої роботи ЛГ-індукованого інтраоваріального молекулярного процесу. Головними чинниками в ланцюгу фолікулолутеїнової трансформації і подальшого фізіологічного функціонування жовтого тіла є ферменти простагландинового синтезу,

метаболічний процес, опосередкований інтраоваріальним прогестероном і його рецепторами, ферментні системи, що моделюють біохімічний склад фолікулярної та оваріальної міжклітинної речовини. Від просторово-молекулярної будови екстрацелюлярного матриксу залежать процеси клітинного утворення, функціонування та виживання оваріальних фолікулів і сформованих жовтих тіл. Просторово-часові порушення інтрафолікулярної активності циклооксигенази, експресії прогестеронових рецепторів, активності інтраоваріальних ферментних систем призводять до патологічних структурних змін міжклітинної речовини, що, зрештою, може сприяти етіопатогенезу таких поширених патологічних станів: ановуляторна безплідність, внутрішньоорганні й інтраабдомінальні яєчникові крововиливи, пухлини яєчників, зовнішній ендометріоз, синдром полікістозних яєчників, тощо.

Література. 1. Запорожан В. М. Гінекологічна патологія / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський : атлас : навч. посібник. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2002. – 308 с. 2. Назаренко Т. А. Стимуляція функції яєчників / Т. А. Назаренко. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 271 с. 3. Agostini A. An unexpected role for anticoagulant heparan sulfate proteoglycans in reproduction // *Swiss Med. Wkly.* – 2006. – Sep. – Vol. 16, N 136 (37-38). — P. 583-590. 4. Anovulation in cyclooxygenase-2 deficient mice is restored by prostaglandin E2 and interleukin-1a // [B. J. Davis, D. E. Lennard, C. A. Lee et al.] // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 140. – P. 2685-2695. 5. Anticoagulant heparan sulfate proteoglycans expression in the rat ovary peaks in preovulatory granulosa cells // [M. Princivale, S. Hasan, G. Hosseini, A. I. de Agostini] // *Glycobiology.* – 2001. – Mar. – Vol. 11 (3). – P. 183-194. 6. Bovine follicular fluid and serum share a unique isoform of matrix metalloproteinase-2 that is degraded by the oviduct fluid // [M. Kim, M. Hong, J. Kin et al.] // *Biol. Reprod.* – 2001. – Vol. 65. – P. 1726-1731. 7. Coordinate expression of anticoagulant heparan sulfate proteoglycans and serine protease inhibitors in the rat ovary: a potent system of proteolysis control // [S. Hasan, G. Hosseini, M. Princivale et al.] // *Biol. Reprod.* – 2002. – Jan. – Vol. 66 (1). – P. 144-158. 8. Curry T. E. Jr. Impact of extracellular matrix remodeling on ovulation and the folliculo-luteal transition // T. E. Curry Jr., M. F. Smith // *Semin. Reprod. Med.* – 2006. – Sep. – Vol. 24 (4). – P. 228-241. 9. Curry T. E. Jr. Cellular localization of gelatinases and tissue inhibitors of metalloproteinases during follicular growth, ovulation, and early luteal formation in the rat // T. E. Curry Jr., L. Song, S. E. Wheeler // *Biol. Reprod.* – 2001. – Sep. – Vol. 65 (3). – P. 855-865. 10. Diversification of cyclooxygenase-2-derived prostaglandins in ovulation and implantation // [H. Matsumoto, W. Ma, W. Smalley et al.] // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 64. – P. 1557-1565. 11. Downs S. M. An ultrastructural study of preovulatory apical development in mouse ovarian follicles: effects of indomethacin // S. M. Downs, F. J. Longo // *Anat. Rec.* – 1991. – Vol. 205. – P. 159-168. 12. Drummond A. E. The role of steroids in follicular growth // A. E. Drummond // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2006. – Apr. – Vol. 10, N 4. – P. 16. 13. Effect of intrafollicular indomethacin injection on gonadotropin surge-induced expression of select extracellular matrix degrading enzymes and their inhibitors in bovine preovulatory follicles // [Qinglei Li, Fermin Jimenez-Krassel, Yasuhiro Kobayashi et al.] // *Reproduction.* – 2006. – Vol. 131. – P. 533-543. 14. Effects of selective inhibition of cyclooxygenase and lipooxygenase pathways in follicle rupture and ovulation in the rat // [M. Gaytan, C. Bellido, C. Morales et al.] // *Reproduction.* – 2006. – Oct. – Vol. 132 (4). – P. 571-577. 15. Expression of progesterone receptor (PR) A and B isoforms in mouse granulosa cells: stage-dependent PR-mediated regulation of apoptosis and cell proliferation // [R. Shao, E.

Markstrom, P. A. Friberg et al.] // Biol. Reprod. – 2003. – Mar. – Vol. 68 (3). – P. 914-921. 16. *Immature rats show ovulatory defects similar to those in adult rats lacking prostaglandin and progesterone actions* / [M. Gaytan, C. Bellido, C. Morales et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2004. – Sep. – Vol. 3, N 2. – P. 63. 17. *Induction of Heparanase in Bovine Granulosa Cells by Luteinizing Hormone: Possible Role during the Ovulatory Process* / [Eyal Klipper, Ehud Tatz, Tatiana Kisliouk et al.] // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, N 1. – P. 413-421. 18. *Markosyan N. Prostaglandin E2 Acts via Multiple Receptors to Regulate Plasminogen-Dependent Proteolysis in the Primate Periovarian Follicle* / N. Markosyan, M. D. Duffy // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, N 1. – P. 435-444. 19. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and ovulation: lessons from morphology* / [M. Gaytan, C. Morales, C. Bellido et al.] // Histol. Histopathol. – 2006. – May. – Vol. 21 (5). – P. 541-556. 20. *Ny T. Matrix remodeling in the ovary: regulation and functional role of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems* / T. Ny, P. Wahlberg, I. J. Brandstrom // Mol. Cell Endocrinol. – 2002. – Feb. – Vol. 22, N 187 (1-2). – P. 29-38. 21. *Ovarian tissue remodeling: role of matrix metalloproteinases and their inhibitors* / [M. F. Smith, W. A. Ricke, L. J. Bakke et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2002. – May. – Vol. 31, N 191 (1). – P. 45-56. 22. *Production of matrix metalloproteinases by cultured bovine theca and granulosa cells* / [M. F. Smith, C. G. Gutierrez, W. A. Ricke et al.] // Reproduction. – 2005. – Vol. 129. – P. 75-87. 23. *Progesterone-regulated genes in the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases* / [R. L. Robker, D. L. Russell, L. L. Espey et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Apr. – Vol. 25, N 97 (9). – P. 4689-4694. 24. *Prostaglandin E(1) inhibits abnormal follicle rupture and restores ovulation in indomethacin-treated rats* / [F. Gaytan, E. Tarradas, C. Bellido et al.] // Biol. Reprod. – 2002. – Oct. – Vol. 67 (4). – P. 1140-1147. 25. *Rainsford K. D. Anti-inflammatory drugs in the 21st century* / K. D. Rainsford // Subcell. Biochem. – 2007. – Vol. 42. – P. 3-27. 26. *Reproductive failure and reduced blood pressure in mice lacking the EP2 prostaglandin E2 receptor* / [S. L. Tilley, L. P. Audoly, E. H. Hichs et al.] // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103. – P. 1539-1545. 27. *Richardson M. C. Rearrangement of extracellular matrix during cluster formation by human luteinizing granulosa cells in culture* / M. C. Richardson, C. Slack, I. J. Stewart // J. Anat. – 2000. – Feb. – Vol. 196 (Pt 2). – P. 243-248. 28. *Stocco C. The Molecular Control of Corpus Luteum Formation, Function, and Regression* / C. Stocco, C. Telleria, G. Gibori // Endocrine Reviews. – 2007. – Vol. 28 (1). – P. 117-149. 29. *Stouffer R. L. Molecular control of ovulation and luteinization in the primate follicle* / R. L. Stouffer, F. Xu, D. M. Duffy // Front. Biosci. – 2007. – Jan. – Vol. 1, N 12. – P. 297-307. 30. *The identification of novel ovarian proteases through the use of genomic and bioinformatic methodologies* / [K. Miyakoshi, M. J. Murphy, R. R. Yeoman et al.] // Biol. Reprod. – 2006. – Dec. – Vol. 75 (6). – P. 823-835. 31. *Zhang Bo Temporal and spatial expression of tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 (TIMP-1 and -2) in the bovine corpus luteum* / Bo Zhang, Marsha A. Moses, Paul C. W. Tsang // Reprod Biol Endocrinol. – 2003. – Vol. 7. – P. 81-85.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОВУЛЯТОРНОГО КАСКАДА И ФОЛЛИКУЛОЛЮТЕИНОВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

*И. З. Гладчук, О. Я. Назаренко,
В. И. Ситникова, С. П. Полевая*

Резюме. В статье приведен обзор литературных данных о механизмах регуляции овуляторного цикла и фолликулолютеиновой трансформации. Показано, что в процессе овуляторного цикла происходит значительная тканевая перестройка, обеспечивающая созревание фолликулов, овуляцию, формирование и регрессию желтого тела. Ведущими факторами в цепи фолликулолютеиновой трансформации являются ферменты простагландинового синтеза, метаболические процессы, опосредуемые интраовариальным прогестероном и т. п. Нарушения интрафолликулярной активности циклооксигеназы, экспрессии прогестероновых рецепторов, активности интраовариальных ферментных систем приводят к структурным нарушениям межклеточного вещества, что может привести к распространённым патологическим состояниям в репродуктивной функции женщины, а также неотложным состояниям в гинекологии, в частности, апоплексии яичника.

Ключевые слова: апоплексия яичника, ановуляторное бесплодие, овуляция, простагландины, прогестерон, протеолитические ферменты.

MECHANISMS OF REGULATION OF OVULATORY CASCADE AND FOLLICLE-LUTENIZING TRANSFORMATION

*I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko,
V. I. Sytnikova, S. P. Poliova*

Abstract. The paper presents review of literature concerning mechanisms of regulation of ovulatory cycle and luteinizing transformation. It has been shown that significant tissue transformation takes place in process of ovulatory cycle what maintains maturity of follicles, ovulation, formulation and regress of corpus luteum. The main factors of follicle-luteinizing transformation are enzymes of synthesis of prostaglandines and metabolic processes caused by intraovarian progesterone and its receptors etc. The disorders of cyclooxygenase activity in follicle, disorders of expression of progesterone receptors and activity of intraovarian enzyme system lead to destruction of intercellular substance. It can cause ovarian apoplexy what is common pathological condition and emergency situation in gynecology.

Key words: ovarian apoplexy, non-ovulatory infertility, ovulation, prostoglandines, progesterone, pteolytic enzymes.

**Odesa State Medical University (Odesa)
Clinical centre of military medicine of Southern region (Odesa)
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, №4 (30). - P. 100-105.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. О. В. Кравченко

© І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, В. І. Ситнікова, С. П. Полева, 2009

УДК 616.15-07-085-022:579

Н. І. Каленчук
С. П. ПольоваБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**МІКРОБІОЦЕНОЗ ПІХВИ У ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ В НОРМІ
ТА ЗА УМОВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ****Ключові слова:** мікрофлора піхви,
бактеріальний вагіноз, вагінальний
кандидоз, анаеробні, аеробні
мікроорганізми, туберкульоз.**Резюме.** У статті представлено огляд літератури про стан
мікрофлори піхви в жінок репродуктивного віку в нормі та за
умов туберкульозного ураження легень.

Урбанізація суспільства, погіршення екологічного стану, поширення туберкульозу серед жінок репродуктивного віку, а також наслідки тривалого застосування протитуберкульозних препаратів негативно впливають на загальний стан здоров'я жіночого населення та репродуктивного зокрема [8, 9, 22, 33].

Погіршення епідемічної ситуації із туберкульозу серед жінок, зниження імунітету, посилення стресових ситуацій, що пов'язані з специфічними захворюванням, призвело до зростання частоти інфекційних захворювань репродуктивної системи [2, 8, 9, 11, 12, 16].

В.А.Стаханов і співавт. (2006) відзначають, що туберкульоз серед жіночого населення є причиною летальності в когорті інфекційних захворювань. Більше 646 млн. жіночого населення інфіковані мікобактеріями туберкульозу (МБТ), із них 3,1 млн. вперше хворіють на туберкульоз, щороку у світі від туберкульозу помирає 1 млн. жінок, [8, 21, 22].

Згідно даних Н.А.Браженко і співавт. (2004) туберкульоз помолодшав, охопивши людей працездатного віку, він призводить до серйозних соціальних та економічних витрат, негативно впливає на їх працездатність, спричиняє порушення репродуктивної функції, що створює певні перешкоди для оздоровлення суспільства в цілому.

Аналіз інвалідності серед хворих на вперше виявлений урогенітальний туберкульоз показав, що жінки складають значну частку інвалідів – 59,7%, при цьому більшість з них працездатного віку. Тому проблема вимагає нагального вирішення [3, 8, 23].

На підставі багаторічних досліджень встановлено, що найбільш частими причинами порушень репродуктивного здоров'я в таких жінок є інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ). Цьому сприяє значна кількість чинників: зниження бар'єрної функції організму – макрофагального фагоцитозу, трансферинового захисту лізоциму – пептидної системи тромбоцитів

та імунних механізмів тощо [20, 22, 39, 40]. Поширенню інфекційного процесу в жінок хворих на туберкульоз сприяють неупорядковані статеві відносини, шкідливі звички, низький соціальний і матеріальний рівень забезпечення, часто асоціальне положення в суспільстві [8, 23]. Зумовлені ПСПШ запальні процеси, зміни імунного та нейрогуморального гомеостазу на тлі туберкульозного процесу негативно впливають на всі ланки репродуктивної системи жінок фертильного віку, призводять до безпліддя, порушення менструальної функції, гіперпластичних процесів ендометрія, утворення спайок органів малого таза [9, 12].

Діагностика інфекцій піхви жінок репродуктивного віку за останні роки суттєво змінилася. Для нового етапу характерна переоцінка усього симптомокомплексу, який пов'язаний з даною патологією [2, 4, 5, 6, 14, 15]. Сучасні технології клінічної мікробіології значно змінили поняття нормо-мікроценозу екологічних порожнин жіночого організму та роль умовно патогенних мікроорганізмів в інфектології. Класичний постулат Р.Коха «один мікроб – одне захворювання» не знаходить свого підтвердження.

Нормальна мікрофлора піхви в жінок репродуктивного віку є важливим етапом захисту жіночого організму від можливого інфікування патогенними мікроорганізмами [4, 5, 6].

Сучасні дослідження характеризують піхвову мікроекосистему як динамічну і багатокомпонентну, представлену грамположитивними і грампозитивними аеробними, факультативно-анаеробними та облигатно-анаеробними мікроорганізмами (близько 50 видів) [10, 18, 29, 32, 50, 51]. У виділеннях піхви загальна кількість бактерій сягає 10^6 - 10^8 колонійутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл, з яких – аеробних бактерій – 10^5 - 10^8 КУО/мл, анаеробних – 10^8 - 10^{10} КУО/мл [10, 14].

Склад нормоценозу піхви жінок репродуктивного віку неоднозначний для різних вікових, етнічних груп, стану соматичного та репродуктивного здоров'я, екстрагенітальної патології тощо

[11, 12, 26, 27, 32, 44, 47]. Існують широкі варіації щодо кількісного та якісного складу нормофлори. Ряд чинників ендogenous та екзогенного походження спричиняють зміни фізичних і хімічних характеристик піхвового середовища, а саме рН, температура, кисневий потенціал, рівень гормонів, особливо менструація, вагітність, менопауза, пологи, статеві активність, стан імунної системи, стрес, незбалансоване харчування, недостатність вітамінів і мікроелементів, шкідливі звички. Крім того у жінок, хворих на туберкульоз проникненню мікроорганізмів у піхву сприяють неупорядковані статеві стосунки, невикористання запобіжних заходів, інфекційно-запальні захворювання органів малого тазу тощо [23, 30, 37, 46, 50].

Домінуючими бактеріями піхвового середовища здорових жінок репродуктивного віку є *Lactobacillus spp.*, які виділяють у 95-98% у кількості 10^5 - 10^8 КУО/мл [16, 47-49]. Останні виконують первинну захисну функцію піхви щодо патогенних бактерій [40, 43-45]. В екосистемі піхви здорових жінок репродуктивного віку існує нормомікроценоз, який перебуває в стані динамічної рівноваги і забезпечує колонізаційну резистентність корисних мікроорганізмів. Епітелій піхви забезпечує стійкість до впливу патогенних агентів (бактерій, вірусів, грибів). Важливим показником резистентності піхвового епітелію є кількість глікогену, який міститься переважно в поверхневих клітинах, що постійно змінюється і коливається залежно від фази менструального циклу. Максимальне накопичення глікогену приходиться на момент овуляції [47, 50].

Визнано, що глікоген є живильним середовищем перш за все для лактобактерій. Останні перетворюють його на молочну кислоту, знижують рН секрету до рівня, несумісного для існування багатьох інших мікроорганізмів [11, 29, 49]. Відомо більше 10 видів лактобактерій – представників нормомікрофлори піхви, але одночасно з піхвового біотопу зазвичай виділяють від 1 до 4-х його видів.

Серед транзитних мікроорганізмів піхви жінок репродуктивного віку частіше за інших виявляють коагулазонегативні стафілококи, у першу чергу *S.epidermidis* і *S.saprophyticus* у помірній кількості (до 10^4 КУО/мл) у 95-100%, а також - *Corinebacterium spp.*, *Bacteroides spp.* і *Prevotella spp.* - у 25% [40 - 42]. З цією ж частотою, але в меншій кількості осіб висівають *M.varians*, *Enterococcus spp.*, *S.pyogenes*, *S.viridians* [11, 17].

Серед грамнегативних аеробів переважають кишкові палички (*E.coli*), клебсієли (*Klebsiella spp.*), протеї (*Proteus spp.*) та інші ентеробактерії [15, 16, 35].

Грампозитивні анаеробні коки виділяють у 30-80% здорових жінок репродуктивного віку (*Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). Серед них кількісно переважають (80%) *P.saccharolyticus*, зрідка присутні в піхвовому секреті анаеробні грампозитивні палички - біфідобактерії (*Bifidobacterium spp.*), еубактерії (*Eubacterium spp.*) та пропіоновокислі мікроорганізми (*Propionibacterium spp.*), які виявляються менш ніж у 10-12% жінок у кількостях до 10^7 КУО/мл.

Інші представники облигатних анаеробів – клострідії (*Clostridium spp.*) наявні в незначній кількості, тому вони не розглядаються як самостійні збудники патологічного процесу [15, 18, 38].

Серед грамнегативних мікроорганізмів звертають на себе увагу облигатно-анаеробні паличкоподібні бактерії *Bacteroides spp.* *Prevotella spp.*, що пов'язано з їх високим значенням, як етіологічного агента при запальних процесах у статевих органах. Ці бактерії висівають у низькому титрі в 55% клінічно здорових жінок репродуктивного віку поряд із *Fusobacterium spp.*, *Porphyrromonas spp.*, які виявляються в 14-40% жінок. Ці мікроорганізми, а також *G.vaginalis* і *Mobiluncus spp.*, мають відношення до патогенезу бактеріального вагінозу, характерного для жінок, хворих на туберкульоз. При виникненні запального процесу вміст мікробних популяцій цих таксономічних груп мікроорганізмів зростає в 100-1000 разів порівняно з нормою [4, 5, 11, 13, 15].

В організмі здорових жінок часто можуть спостерігатися інші мікроорганізми, зокрема уrogenітальні мікоплазми (*Micoplasma spp.*), уреоплазми (*Ureaplasma spp.*) та кандиди (*Candida spp.*). Так, *U.urealyticum* заселяє піхву в 54% здорових жінок, при цьому вірогідність її прямо залежить від сексуальної поведінки жінок. *M.hominis* виділяють з піхви в 14% здорових жінок. З дріжджоподібних грибів роду *Candida*, які частіше за все виявляють у піхві 15-20% здорових жінок, переважають у 80-90% *C. albicans* [37, 40, 49].

У цілому в здорових жінок репродуктивного віку найбільш часто з піхви вилучають анаеробні мікроорганізми – лактобактерії, бактероїди і превотели, з аеробних - коагулазонегативні стафілококи і дифтероїди. При цьому анаероби значно переважають над аеробами.

Менструальний цикл репродуктивної системи організму сприяє мікробіологічному самоочищенню піхви. У проліферативну фазу овуляторного менструального циклу зростає і диференціюється багатошаровий епітелій слизової оболонки піхви, що злущується, синтезується глікоген в епітеліальних клітинах, продукується слизовий секрет залозами ендодермісу. Багатошаровий епі-

телій і слизова пробка виконують бар'єрну функцію, блокують розповсюдження патогенного мікроорганізму, запобігають розвитку запального процесу. У секреторну фазу циклу під дією прогестерону відбувається десквамація і цитоліз багат шарового епітелію, що злущується [10].

Мікроорганізми піхви зумовлюють ферментативну, вітамінну, імуностимулювальну та інші захисні функції, що дають підстави вважати параметри біомікроценозу індикатором нормального стану піхви [4].

Існує декілька механізмів контролю вагінальної екосистеми. Одним із них є утворення лактобактеріями молочної та інших органічних кислот під час їх метаболізму, що підтримує низький рівень рН (3,8-4,4) піхвового середовища [43, 45, 47]. При цьому для життєдіяльності самих лактобактерій оптимальним є рН 4,0-4,5.

До механізмів контролю лактобактеріями піхвової мікрофлори належить висока їх здатність до адгезії на поверхні епітеліальних клітин. Лактобактерії вкривають стінку піхви суцільним шаром і перешкоджають адгезії до рецепторів епітеліоцитів інших мікроорганізмів, забезпечуючи феномен колонізаційної резистентності [4, 6, 10, 11]. Останні конкурують за сайти прикріплення на піхвових епітеліоцитах з різними видами дріжджоподібних грибів роду *Candida*, гарднерелами та іншими мікроорганізмами [35 - 37, 49]. При тому, конкурують не тільки життєздатні клітини лактобактерій, а й фрагменти їх клітинної стінки блокують прикріплення уропатогенних агентів до епітеліальних клітин [23, 45, 46].

У процесі регуляції мікробіоценозу піхви, зокрема, у пригніченні росту інших бактерій, беруть участь бактеріоцини і бактеріоциноподібні речовини [45 - 50]. Лактобактерії продукують інгібітори, подібні до бактеріоцинів, які не володіють активністю щодо інших видів лактобактерій. Крім того, лактобактерії продукують лактоцидин, ацидолін і лактацин В, які беруть участь у підтримці нормального стану піхвового середовища [36, 49, 50].

Стимулювальний ефект лактобактерій на місцевий і системний імунітет проявляється в активації макрофагів, накопиченні фагоцитів і підвищенні рівня імуноглобулінів [45 - 50]. Внаслідок природної загибелі і подальшого розпаду представників нормальної мікрофлори піхви, компоненти їх стінок стимулюють гуморальну та клітинну його ланки, впливаючи на систему місцевого імунітету. При тому, збільшується кількість активованих макрофагів, концентрація імуноглобулінів, які, вистилаючи поверхню слизової оболонки піхви, перешкоджають проникненню в неї умовно

патогенних та патогенних бактерій. Таким чином, регуляція мікрофлори піхви ендogenousними мікроорганізмами здійснюється і через систему місцевого імунітету.

За умов туберкульозу в жінок на тлі загальної імуносупресії у вмісті піхви формується виражений дефіцит, а в окремих випадках – елімінація автхтонних облігатних лактобактерій, а також епідермального стафілокока. На цьому тлі зростає контамінація піхви умовно патогенними бактеріями, пептострептококами, пептококом, піогенним стрептококом, золотавим стафілококом, ентеробактеріями, дріжджоподібними грибами роду *Candida*, які сягають високих популяційних рівнів [8, 19, 23].

Біфідобактерії - інтенсивні кислото продуценти, що створюють низький рН піхви, мають достатньо високий спектр природної антибіотикорезистентності. Штами біфідобактерій, володіють бактеріостатичним ефектом щодо ешерихій, клебсіел, стафілококів, гарднерел. Вказані властивості в поєднанні зі здатністю продукувати бактеріоцини, лізоцим і спирти забезпечують їм участь у створенні та підтримці колонізаційної резистентності в піхві.

У формуванні низьких значень рН піхвового середовища беруть участь і епітеліальні клітини піхви, які продукують молочну кислоту, а також інші жирні кислоти, що в подальшому входять до складу секрету слизової оболонки. Таким чином, у формуванні кислих значень рН піхвового середовища беруть участь як представники індигенної мікрофлори, так і піхвові епітеліоцити організму жінки.

У практично здорових жінок протягом менструального циклу рН піхвового середовища коливається від 3,8 до 6,0 (у середньому 4,0 - 4,5). Деякі науковці вважають, що кількість аеробів впродовж менструального циклу є постійною, проте кількість анаеробів змінюється [4, 36]. У перші дні циклу рН зростає до 5,0-6,0, у результаті знижується кількість лактобактерій і збільшується кількість факультативно- і облігатно-анаеробних мікробів. У середині секреторної фази популяція лактобацил відновлюється і сягає максимального рівня, при цьому рН становить 3,8-4,5. За даними Кисинної В.И. [11] рівень лактофлори в цей період залишається незмінним. Кількісний та якісний склад мікрофлори доцільно досліджувати на 12-14 добу менструального циклу. Вважають, що в період менструації мікроценоз піхви характеризується найменшою кількістю мікрофлори і в той же час – найбільшою кількістю видів.

У асоціаціях перевагу віддають тим мікроорганізмам, які володіють не тільки антагоністичною активністю, але і мають виражені персистуючі властивості.

Здатність екзогенних бактерій активно колонізувати піхву тісно пов'язана з притаманними їм адгезивними властивостями, які забезпечують активну взаємодію цих мікроорганізмів з рецепторами піхвових епітеліоцитів. У нормі представники індигенної молочнокислої флори піхви перешкоджають колонізації епітеліальних клітин патогенними бактеріями [29 - 31].

Лактобактерії колонізують епітеліоцити піхви і вкривають стінку піхви у вигляді біоплівки, що запобігає контамінації статевих шляхів екзогенними мікроорганізмами та обмежує надлишкове розмноження бактерій інших родів (*G.vaginalis*, *C. Albicans*, *Mobiluncus spp.*).

До важливих механізмів бактеріального антагонізму належить наявність у деяких представників нормальної мікрофлори піхви пероксидазоопосередкованої системи. Лактобактерії здібні продукувати перекис водню, який використовується як для інгібіції близьких родинних штамів, так і пригнічення інших видів мікроорганізмів шляхом дії пероксидазних систем [50]. Доведено інгібіцію росту і розмноження штамів *S. aureus*, *S.typhimurium*, *E.coli*, *C.perfringens*, *Pseudomonas spp.* Лактобактерії ефективно запобігають колонізації піхви такими бактеріями, як *G.vaginalis*, *Mobiluncus spp.* та деяких інших, що відіграють важливу роль у порушенні піхвового нормоценозу.

Видові та біологічні властивості мікрофлори піхви важливі для здоров'я жінки, оскільки вони зумовлюють неспецифічну резистентність репродуктивного тракту.

Таким чином, піхвова мікрофлора є мінливою мікропопуляцією, в якій кількість мікроорганізмів коливається в межах змін умов середовища. Цей динамічний стан мікрофлори піхви слід враховувати при аналізі результатів бактеріологічних досліджень [16, 18, 33].

На даний момент в етіології інфекційних ускладнень значна роль відводиться мікробним асоціаціям (факультативні анаероби + облигатні анаеробні бактерії, бактерії + віруси). Вірулентність багатьох умовно патогенних бактерій підвищується в умовах асоціацій з деякими видами мікроорганізмів біоценозу, що існують селективно та синергічно [18, 42].

Відомо декілька варіантів піхвового дисбактеріозу, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами: бактеріальний вагіноз (БВ), уrogenітальний кандидоз, міко- і уреоплазмоз, неспецифічний вагініт, які часто мають місце в жінок, хворих на туберкульоз, через низький освітньо-культурний їх рівень, що сприяє недостатній гігієнічній культурі в даного контингенту пацієнток [23].

Пригнічення нормальної мікрофлори піхви в жінок, хворих на туберкульоз, призводить до різноманітної патології. При цьому збільшується частота бактеріального вагінозу та вагінітів кандидозної етіології [23, 39, 40]. Останні належать до чинників ризику, а в деяких випадках є безпосередньою причиною розвитку тяжкої інфекційної патології жіночих статевих органів.

Бактеріальний вагіноз (БВ) – розповсюджена патологія піхви жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз. Сумарна кількість хворих на цю патологію щороку у світі складає сотні мільйонів випадків і серед соматично здорових пацієнток [1, 16, 43]. За останніми даними частота виявлення БВ серед жінок репродуктивного віку, що ведуть активне статеве життя, зросла майже вдвічі – до 60-70%, при чому в 50% з них захворювання перебігає безсимптомно [38]. Показано, що частота БВ залежить від вікового контингенту жінок. У групах планування сім'ї вона складає 17-19%, 24-37% - серед осіб з сексуально-трансмісивними захворюваннями, 15-37% – у вагітних жінок і 61-87% – серед пацієнток з патологічними виділеннями [32].

При обстеженні умовно здорових жінок репродуктивного віку нормоценоз виявляють лише в 36%, проміжний тип мікробіоценозу – у 45%, дисбіоз піхви – у 19% [14]. Лише в 35-40% осіб у сучасних умовах стан піхви умовно можна трактувати як нормоценоз.

Найчастіше збудниками БВ виступають: *G.vaginalis*, *P.bivia*, *P.disiens*, *P.corporis*, *B.ureolyticus*, *B.levii*, *Enterococcus spp.*, *F.nuclearum*, *Mobiluncus spp.*, *P.prevotii*, *P.tetradium*, *P.anaerobius*, *S.viridas*, *U.urealiticum* і *M.hominis*. Кількість цих мікроорганізмів зворотно пропорційна ступеню колонізації піхви лактобацилами, що продукують H_2O_2 [11, 32, 41].

Науковці вказують на високу частку гарднерельозу – від 58 до 68,3% у практично здорових жінок і до 91,3% – у хворих на різноманітні форми вагінозів, у тому числі в жінок, хворих на туберкульоз. *G.vaginalis* здатна пригнічувати життєдіяльність іншої мікрофлори. У більшості випадків (80%) гарднерельоз діагностується як моноінфекція і лише в 20% обстежених – в асоціації з лептотрихозом, хламідіозом, кандидозом та значно рідше з трихомоніазом [18, 32].

Діагностують БВ з врахуванням декількох провідних симптомів: наявність значних виділень із піхви, позитивна проба секрету на аміни, рН піхвового вмісту більше ніж 4,5, наявність «ключових» клітин, відносне зниження кількості лейкоцитів [2, 12, 50].

На тлі БВ зростає ризик зараження венеричними захворюваннями, активація латентної вірусної

інфекції, особливо за наявної хронічної інтоксикації, тканинної гіпоксії та гіпоксемії в жінок, хворих на туберкульоз [13, 23].

Урогенітальні мікоплазми (УМ) викликають в основному *M.hominis*, *M.genitalium* та *U.urealiticum*, усі інші представники групи належать до сапрофітної мікрофлори [43]. Виявлення інфекційного агента в клінічно здорових осіб, а також наявність субклінічного перебігу мікоплазмозу дозволяють вважати мікоплазми умовно патогенними мікроорганізмами. Проте існує і протилежна думка, що патогенність мікоплазм і анаеробних бактерій пов'язана зі значною концентрацією їх у макроорганізмі (патогенність проявляється при кількості їх більш, ніж 10^4 - 10^5 КУО/мл) [1, 2]. Крім цього, мікоплазми володіють широким спектром патогенності продукують: адгезини, екзо- і ендотоксини, гемолізини, ферменти і ін. Завдяки високому ступеню адгезивної активності мікоплазми адсорбуються не тільки на епітеліальних клітинах, але і на сперматозоїдах та клітинах крові. Доведено, що в процесі фагоцитозу мікоплазми (*M.hominis*) порушують структуру стінок нейтрофілів.

Слід враховувати, що мікоуреоплазми не є безумовно патогенними, важливо виявляти їх асоціативні зв'язки з іншими бактеріями – трихомонадами, гонококами, хламідіями, грибами й факультативними анаеробами. *M.hominis* виділяється як носій у 15-50% репродуктивного населення. *M.hominis* та *U.urealiticum* можуть спонтанно появлятися і зникати в різні фази менструального циклу. Частота виявлення *U.urealiticum* складає 45-70%, у тому числі серед жінок, хворих на туберкульоз, - до 90% [4, 19, 22, 23].

Урогенітальний кандидоз (УК) викликають дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Безсимптомне носійство відмічають у 15-20% жінок репродуктивного віку [3, 8], у жінок, хворих на туберкульоз, гриби роду *Candida* в кожній другій пацієнтки, яка отримувала тривале специфічне лікування. При тому переважали дві форми *Candida* – інфекції – справжній кандидоз у 39,2% та поєднана форма БВ з вагінальним кандидозом – у 21,4% випадків. Із застосуванням антибактеріальних та протитуберкульозних препаратів ці мікроорганізми вийшли на перший план як збудники опортуністичних інфекцій.

Основним збудником УК тривалий час вважали *C.albicans* (60-95%). Останнім часом збільшується значення інших представників цього роду (*C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.crusea*) і грибів роду *Glabratum*.

Трихомонадний вагініт (ТВ) – займає перше місце за розповсюдженістю в жінок репродукти-

вного віку. Кожна третя пацієнтка, що звернулася до лікаря з причини вульвовагініту, інфікована трихомонадами. Частота трихомонадоносійства складає від 2 до 41%. Більше 95% випадків вагінітів викликані асоціацією: *T.vaginalis* + *C.albicans* + *G.vaginalis* [31-35].

Хронічний трихомоніаз є змішаним протозойно-бактеріальним процесом, оскільки трихомонади є резервуаром для хламідій, уреоплазм, гонококів, стафілококів, грибів, вірусів і іншої флори. Лише у 10,5% осіб трихомоніаз представляє моноінфекцію, у 89,5% випадків виявляють змішані трихомонадні захворювання в різних комбінаціях.

У жінок, хворих на туберкульоз, за умов трихомоніазу спостерігають зменшення кількості лактобактерій, особливо тих, які продукують H_2O_2 . Підвищується рН піхвового середовища до 5-6, збільшується у 100-1000 разів кількість умовно патогенної мікрофлори (*G.vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, анаеробних бактерій роду *Bacteroides* та ін.). Поряд з цим появляються аберантні, кокоподібні форми лактобактерій, метаболічно-інертні, що не виділяють молочну кислоту і H_2O_2 , так звані, «мінус-варіанти». Імунна система пацієнтки продукує гуморальні антитіла, в тому числі sIgA, які вражають мінус-варіанти лактобактерій і не чинять негативного впливу на палички Додерлейна. Все це призводить до зниження захисних бар'єрів і функціональної активності місцевої імунної системи слизової оболонки і сприяє розмноженню інфекційних збудників [16, 19, 25, 36].

Лікування трихомоніазу призводить до звільнення флори, яка знаходилася всередині трихомонади і прогресуванню запального процесу. Порушення, які розвиваються внаслідок змішаних урогенітальних інфекцій, тяжко піддаються корекції терапевтичними засобами, що сприяє рецидивам у 35% випадків. Переважно рецидиви розвиваються після неупорядкованих статевих актів, прийому алкоголю, пригніченні імунітету та реактивації туберкульозного процесу у легенях [2, 8, 12, 23].

Серед захворювань, які передаються статевим шляхом, хламідіоз входить до лідерів (трихомоніаз, хламідіоз, генітальний герпес, генітальний папіломавірус, гонорея, ВІЛ-інфекція, сифіліс, м'який шанкр). Рівень захворюваності хламідіозами щороку зростає на 90 млн. осіб [1, 11-14].

Значення урогенітальних інфекцій хламідійної етіології зумовлено їх розповсюдженням, проте 80% перебігають без клінічних ознак. Частота позитивних лабораторних тестів залежить від чутливості і специфічності тестів, особливостей обстежених контингентів, існуванням латентних або персистуючих форм хламідіозу [1].

Неспецифічні запальні процеси урогенітального тракту (НЗПУТ) (вагініт, цервіцит, уретрит) можуть викликатися різноманітними умовно патогенними мікроорганізмами при їх концентрації більше 10^5 КУО/мл. Найбільш часто в зазначених концентраціях виявляються: *Bacteroides spp.* (52%), рідше *Peptostreptococcus spp.* (14%) і *Fusobacterium* (11%). Із факультативних анаеробів – представники родини *Enterobacteriaceae* (*E.coli* – 26%) і різноманітні стафілококи (19,2%). За умов виникнення НЗПУТ, як правило, присутні 6-8 збудників, моноінфекції виявляються вкрай рідко [36]. Патогенні властивості таких асоціацій визначаються бактеріальним синергізмом.

За умов хронічної персистенції умовно патогенних і патогенних мікроорганізмів у жінок, хворих на туберкульоз, відбуваються зміни зі сторони клітинної та гуморальної імунної відповіді, а також неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту [12, 33].

Розвиток НЗПУТ може мати гострий або в'ялоперебігаючий характер. Зазвичай у пацієнок, хворих на туберкульоз, спостерігають тривалі, персистуючий перебіг захворювання, що, можливо, пов'язано із застосуванням хіміотерапії.

Розглянуті вище стани захворювань – це різноманітні прояви дисбіозу піхви. Етіологічно вони пов'язані з умовно патогенною мікрофлорою, яка в нормі може бути присутня у піхві здорових жінок у невеликій кількості. Внаслідок впливу різноманітних несприятливих чинників, таких як туберкульоз, виникає запальний процес і змінюється мікробіоценоз. Потребує більш детального вивчення вплив різноманітних препаратів: глюкокортикоїдів, протитуберкульозних засобів, антибіотиків III-IV покоління, що отримують пацієнтки в процесі лікування туберкульозу легень, особливо активної форми [23].

Тому удосконалення методів лікування порушень мікробіоценозу піхви у жінок, хворих на туберкульоз, є не тільки важливою медичною проблемою, а й вимагає комплексного соціально-економічного підходу, з метою їх загального оздоровлення.

Література. 1. *Бадретдинова Ф.Ф.* Реабилитационные мероприятия при бактериальном вагинозе / Ф.Ф. Бадретдинова, М.А. Ахматгалиева, С.А. Минибаева // Вестник восстановительной медицины. - 2007. - № 2. - С. 62-64. 2. *Бенюк В.А.* Современные аспекты диагностики и лечения бактериального вагиноза / В.А. Бенюк, Т.Р.Никонюк // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2008. - №5(13), - С. 22-24. 3. *Бенюк В.А.* Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии / В.А. Бенюк // К.: Издат. дом «Здоровье Украины». - 2007. - 512 с. 4. *Бондарюк Н.Д.* Нормальная микрофлора порожниці піхви та її зміни в жінок у різні вікові періоди / Н.Д. Бондарюк // Бук. мед. вісник. - 2007. - №4 (11). - С.128-131. 5. *Буданов П.В.* Нарушения микроценоза влагалища / П.В. Буданов, О.Р.Баев,

В.М.Пашков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т. 4, №2. - С. 78-88. 6. *Буданов П.В.* Нарушения микроценоза влагалища/ П.В. Буданов, О.Р. Баев, В.М. Пашков // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. - 2005. - Т. 4, № 2. - С. 78-88. 7. *Жукова С.И.* Эффективные схемы лечения острого и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита / С.И. Жукова, Л.В. Ткаченко, Н.Д. Углова // РМЖ. - 2003. - №16. - С.926. 8. *Запорожан В.М.* Репродуктивное здоров'я жінок в умовах епідемії туберкульозу / В.М.Запорожан, С.П.Польова, Ю.І.Бажора // Журн. акад. мед. наук України. - 2007. - Т.13, №4. - С.734-742. 9. *Значення новітніх технологій із доведеною ефективністю щодо лікування запальних захворювань статевих органів, спричинених інфекціями, що передаються статевим шляхом / [В.В.Подольський, В.Л.Дронова, В.В. Теренін та ін.] // Здоровье женщины. - 2009. - №6(42). - С.197-200. 10. *Кира Е.Ф.* Терминология и классификация бактериальных инфекционных заболеваний женских половых органов / Е.Ф. Кира, Ю.В. Цвелов // Нов.мед. и фармации. - 2002.- № 19-20. - С. 24-25. 11. *Кисина В.И.* Микроценоз влагалища в норме и при вагинальных инфекциях: методы его коррекции / В.И. Кисина // Репродуктивное здоровье женщины.- 2003. - № 1 (13). - С. 72-76. 12. *Корнацька А.Г.* Особливості комплексної терапії жінок зі специфічним і неспецифічним вагінітом / А.Г.Корнацька, Т.О.Лісяна, О.Ю.Борисюк // Репродуктивное здоровье женщины. - 2008. - №5(39). - С.144-146. 13. *Мавров Г.И.* Особенности микрофлоры урогенитального тракта при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов/ Г.И. Мавров, И.Н. Никитенко, Г.П. Чинов // Укр. журн. Дерматологии, венерологии, косметологии. -2004. - № 2 (13). - С. 64-67. 14. *Наумкина Е.В.* Изучение вагинального микробиоценоза в комплексной диагностике инфекций влагалища: методические рекомендации для врачей / Е.В.Наумкина - Омск, 2006. - 23с. 15. *Назарова Е.К.* Микробиоценоз влагалища и его нарушения/ Е.К Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева// Клин. лаб. диагностика. - 2003. - №2. - С.25-32. 16. *Нарушения микробной этиологии человека, их причины, следствия и способы восстановления физиологической нормы/ [В.В. Бережной, Д.С. Янковский, С.А. Крамарев и др.] // Здоровье женщины.- 2003.-№1(13). - С. 95-97. 17. *Настоящее и будущее пробиотиков как биокорректоров микрорезкологических нарушений / [Д.С. Янковский, В.В. Бережной, Е.Е. Шулько и др.] // Совр. педиатрия. - 2004. - № 1 (2).-С. 111-118. 18. *Никонов А.П.* Вульвовагинальная инфекция / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, Е.Н. Жуманова // Трудный пациент. -2004. - №5. - С. 15-19. 19. *Польова С.П.* Порухнення мікробіоценозу піхви в жінок репродуктивного віку, що хворіють на туберкульоз/ С. П. Польова // Клінічна та експериментальна патологія. -2006. -№1(5). - С. 72-73. 20. *Польова С. П.* Мікроекологія та показники гуморального імунітету піхви жінок, що хворіють на туберкульоз / С. П. Польова // Сучасні методи діагностики та лікування дерматозів й захворювань, що передаються переважно статевим шляхом: наук.-практ. конф. з міжнарод. участю: тези доповідей. Чернівці, 3-4 лист. 2005 р. - С. 80-81. 21. *Польова С.П.* Перебіг і наслідки вагітності у жінок, хворих на туберкульоз / С.П. Польова // Вісник наукових досліджень. - 2005. - №4. - С.106-107. 22. *Польова С.П.* Видовий склад мікрофлори піхви у вагітних, хворих на туберкульоз / С.П.Польова, І.Й.Сидорчук, А.М.Бербець // Клін. та експеримент патологія. - 2008. - Т.7, №3. - С. 94-96. 23. *Польова С.П.* Стан репродуктивного здоров'я жінок, інфікованих мікобактеріями туберкульозу / С. П. Польова. - Чернівці: Буковинський держ. мед. ун-т, 2007. - 250 с. 24. *Пробиотики и механизмы их лечебного действия/ [В.М. Бондаренко, Р.П. Чупринина, Ж.И. Аладышева и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2004. - №3. - С.83-87. 25. *Продукция бактериоцинов бактериями рода Bifidobacterium в зависимости от условий культивирования / [Н.И. Астапович, Н.А. Головнева, В.А. Щетко и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. - 2006. - №2. -С. 87-91. 26. *Раковская И.В.* Микоплазми человека и микоплазменные инфекции (часть I) / И.В. Раковская // Клин.лаб. диагностика. - 2005. - №2. - С.25-32. 27. *Раковская И.В.* Микоплазми человека и микоплазменные инфекции (часть II) / И.В.Раковская // Клин. лаб. диагностика. - 2005. - №3. - С.25-32. 28. *Саидова Р.А.* Дифференциальная диагностика и лечение рецидивирующих вульвовагинитов / Р.А. Саидова // РМЖ. -2003 - №12. - 737-*****

с. 29. Серов В.Н. Тайны биоценоза: дисбиоз влагалища и вагинальные инфекции / В.Н. Серов // Популярная медицина. - 2003. - №6 (3). 30. Серов В.Н. Современные представления о бактериальном вагинозе / В.Н. Серов, А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. - 2005. - №1. - С.66-71. 31. Серов В.Н. Рациональная терапия вульвовагинитов смешанной этиологии и профилактика рецидивов / В.Н. Серов, С.А. Шаповаленко // РМЖ. - 2003. - №16. - С.946-948. 32. Серов В.Н. Инфекционная патология влагалища / В.Н. Серов // РМЖ. Мать и дитя. - 2005. - №1(13). - С.39-41. 33. Серов В.Н. Профилактика осложненной беременности и родов / В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. - 2003. - №16. - С. 889-892. 34. Серов В.Н. Влагалищная инфекция: рациональные методы лечения / В.Н. Серов // РМЖ. - 2004. - №17. - С.760. 35. Серов В.Н. Влагалищная инфекция: рациональные методы лечения / В.Н. Серов // РМЖ. - 2004. - №17. - С.760. 36. Сидорова И.С. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, А.А. Воробьев, Е.И. Боровкова // Акуш. и гинекол. - 2005. - № 2. - С. 7-9. 37. Тютюнник В.Л. Вагинальный кандидоз у беременных: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В.Л. Тютюнник // Фарматека. - 2003. - №11(74). - С.62-65. 38. Федорич П.В. Бактериальный вагиноз. Обзор литературных данных / П.В. Федорич, А.О. Корненко, Л.Я. Федорич // Украинський журнал дерматології, венерології, косметології. - 2008. - №3. - С.102-105. 39. Adherence of *Lactobacillus crispatus* to vaginal epithelial cells from women with or without a history of recurrent urinary tract infection / [L.Kwok, A.E. Stapleton, W.E. Stamm et al.] // J.Urol. - 2006. - №176(5). - P.2050-2054. 40. Bacterial Vaginosis Among Pregnant Women in Burkina Faso / [F. Kirakoya-Samadoulougou, N. Nagot, M.-C. Defer et al.] // Sexually Transmitted Diseases. - 2005. - №35 (12). - P.985-989. 41. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a metaanalysis of published studies / [J. Atashili, C. Poole, M.Peter et al.] // Epidemiology and social. - 2008. - №22 (12). - P.1493-1501. 42. Bengmark S. Gut microbial ecology in critical illness: is there a role for prebiotics, probiotics, and synbiotics? / S. Bengmark // Curr Opin Crit Care - 2002. - №8. - P.145-151. 43. Characterization and selection of vaginal *Lactobacillus* strains for preparation of vaginal tablets / [P.Mastomarin, P.Brigidi, S.Macchia et al.] // J. Applied Microbiology. - 2002. - № 93. - P.884-893. 44. Divergent Patterns of Colonization and Immune Response Elicited from Two Intestinal *Lactobacillus* Strains That Display Similar Properties In Vitro / [N. Ibnou-Zekri, S. Blum, E.J. Schiffrin et al.] // Infect. Immun. - 2003. - №71(1). - P. 428-436. 45. Growth and lactic acid production by vaginal *Lactobacillus acidophilus* CRL 1259, and inhibition of uropathogenic *Escherichia coli* / [M.S. Juarez Tomas, S.V. Ocana, B. Wiese et al.] // J. Medic. Microbiol.-2003. - №52.

-P.1-8. 46. Oral probiotics can resolve urogenital infections / [G. Reid, A.W. Bruce, N. Fraser et al.] // FEMS. Microbiol. Immunol. - 2001. - №30. - P.49-52. 47. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women / [G.D. Reid, J. Charbonneau, A. Erb et al.] // FEMS. Immunol. Med. Microbiol. -2003. - №35 (1). - P.1-134. 48. Reid G. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora / [G. Reid, D. Buerman, C. Heinemann et al.] // FEMS. Immunol. Med. Microbiol. - 2001. - №32. - P.37-41. 49. Reid G. Probiotics for urogenital health / G. Reid // Nutr. Clin.Care. - 2002. - №5.- P.3-8. 50. Tomas M.S. Comparison of the growth and hydrogen peroxide production by vaginal probiotic *Lactobacilli* under different culture conditions / M.S. Tomas, E. Bru, M.E. Nader-Macias // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2003. - №188. - P.35-44.

МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В НОРМЕ И ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛГГКХ

Н. И. Каленчук, С. П. Полева

Резюме. В статье представлен обзор литературы о состоянии микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста в норме и при туберкулезе лёгких.

Ключевые слова: микрофлора влагалища, бактериальный вагиноз, вагинальный кандидоз, анаэробные, аэробные микроорганизмы, туберкулез.

MICROBIOCENOSIS OF VAGINA IN WOMAN OF REPRODUCTIVE AGE IN NORMA AND IN CASE OF LUNG TUBERCULOSIS

N. I. Kalenchuk, S. P. Polyova

Abstract. The paper presents review of literature concerning vaginal microflora in women of reproductive age in norma and in case of lung tuberculosis.

Key words: normal vaginal microflora, bacterial vaginosis, vaginal candidosis, aerobis and anaerobis microorganisms, tuberculosis.

Bukovinian state medical university (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.106-112.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. С. С. Дейнека

© Н. И. Каленчук, С. П. Полева, 2009

*S. Y. Karateeva***B. O. Milkov***V. P. Polioviy**S. P. Poliova*Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi

OZONOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF PURULENT – INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Key words: *ozonotherapy, purulent-inflammatory complications, diabetes mellitus.*

Abstract. *Literary experience of ozonotherapy application in the treatment of patients with diabetes mellitus which course has been complicated by purulent – inflammatory conditions summarized. Its efficacy has been proved in the cases of purulent – inflammatory complications in given group of patients which demands further working out of new treatment methods and their implementation*

Ozonotherapy nowadays is a perspective method in the treatment of diabetes mellitus (DM) inflammatory-purulent complications. Recent investigations noted that in the milieu of critical metabolic derangements in the tissues caused by angyopathy, purulent-necrotic process in the presence of polymorphic associated micro flora and intoxication of organism which is caused by these changes and potentiate wide range of autoimmune aggression, mutual action of local and general beneficial effects of ozonotherapy made it possible to shorten twofold time of wound surface cleansing from purulent-necrotic content and implement early activation of regenerative processes [2, 6, 7, 10]

Accumulated experience of physical factors application in medical practice of with the aim to stimulate reparative processes in wounds, wound surface sanitation, their detoxication properties in conjunction with medicamentation therapy proves high efficacy of such research undertaking. Special attention is given to effective and low cost treatment methods, ozonotherapy fully fit these demands [1, 3-5, 8, 9, 11, 21-24, 26, 28, 29, 34, 35].

Ozone which is used for the purpose of treatment actually is an ozone-oxygen mixture produced from the oxygen by the application of weak electric discharge using medical generators – ozonators. Principle of action of medical generators lays in following – oxygen enters two tubes connected in consecutive order which are under the voltage of different degrees and creates an electric field. Under the influence of electric field fraction of oxygen molecules breaks onto the atoms which interact with other oxygen molecules to create ozone molecules. Depending on the voltage and the speed of gas flow different concentration of ozone is received. The higher voltage and slower speed of gas flow the higher ozone concentration and vice versa [27, 30, 31].

To get medical quality ozone – oxygen mixture the necessary condition is feeding to ozonator only super

clean (medical) oxygen. Using less clean oxygen or especially air – is impermissible due to presence in them high quantity of nitrogen which under the influence of high voltage turns into toxic nitrogen oxide. Another demand to the medical ozonators – preventing leakage of ozone in the environment as it can irritate lung epithelium. So ozone generators are equipped with destructors to which excess of ozone directed and regenerated to oxygen. Due to high oxidative properties of ozone ozone intact physiologically clean materials – special metals and plastics, glass, teflon used in ozonators. Ozonators must have regulator of gas flow speed to provide wide range of ozone concentration in gas mixture with the ability of its smooth regulation [12-14, 32-33].

An idea to use physiological solution as a carrier of ozone-oxygen mixture belongs to Russian investigators. Ozone dissolved in water is present in an organism in normal conditions, so its use in therapeutic dosage is absolutely safe. For the cells of higher organisms application of ozone for the medical purposes in concentrations which are ten times lower than toxic don't lead to any degradation changes but cause stimulating effect [36, 39].

For the preparation of physiological solution for intravenous administration ozonooxygen concentration on the exit from ozonator in the range from 800 mkg/l up to 100000 mkg/l is necessary.

There are two methods of administration of ozonated physiological solution. According to the first regimen solution is prepared to get desired concentration, after that barbotage discontinued and solution infused intravenously by drops [37, 40].

The positive side of this method consists in possibility to calculate the quantity of dissolved ozone in infusate before administration to the patient.

Prepared ozonated physiological solution by barbotage of standard 200 ml flask with ozone-oxy-

gen mixture under ozone concentration in the range of 60 to 100 mg/l. Ozonation time was 5-8 min. By such regimen concentration of dissolved ozone was 3-4 mg/l and amount of ozone infused in one session was 1,2-1,6 mg.

After preparation the solution has to be injected as soon as possible. It is due to the quick degradation of ozone in the solution. Ozone concentration of dissolved ozone in physiological solution quickly diminish under the room temperature in 5 min on 17%, in 10 min on 29%, in 15 min on – 37%, in 20 min on – 43%, in 25 min on – 40%, in 30 min on the half. It has to be noted that device was worked out which allows to stabilise ozone concentration in physiological solution during time of infusion.

In another method of intravenous drop administration of physiological solution infusion goes under barbotage by gaseous mixture. Infusion starts after 10-15 min of barbotage - this time is necessary for the proper saturation of solution. Ozonation is performed under more less ozone concentration (400-2500 mg/l on the exit from ozonator). So the patient get the physiological solution with lower ozone concentration and lower quantity of dissolved ozone. Under ozone concentration on the exit from ozonator 1500-2500 mg/l its concentration in physiological solution is 172-220 mg/l. Advantage of this method lays in the fact that during all infusion time in the patient's blood enters the dissolved ozone but not an active forms of oxygen [15, 16, 17, 38].

The procedure of saturation and infusion of physiological solution goes like this. Disposable system for intravenous drop infusion is connected to the flask with 200ml of sterile solution. Through the air vent of infusion system ozone-oxygen mixture from ozonator goes into the flask during 10 min, after that solution is infused intravenously by drops with simultaneous barbotage within 15-30 min. In such condition thorough attention has to be kept for the infusion system as risk of gas embolism increased if the patient will not be disconnected from i.v. line in due time. Infusion of ozonated solution has to be terminated when there will be around 50 ml of solution in the flask [18-20, 25].

Concentration of ozonation differs in the wide range which can be explained by the different tasks of the treatment. To get general metabolic effect method which allows to achieve positive clinical results and preclude complications used in which concentration of ozone on the exit from ozonator is calculated from 20 mg on the 1 kg of the patient weight. For example. The patient weight is 80 kg. So ozone concentration for him will be $20 \times 80 = 1600$ mkg. According to the investigations the table has been worked out (see the table) of the relationship between ozone concentration in gaseous mixture on the exit from ozonator and average data of concentration and the amount of dissolved

ozone in the 200 ml flask of infusate in the time of simultaneous barbotage and intravenous infusion.

It is not recommended to use ozone concentration on the exit higher than 3000 mkg/l, as exceeding of this level can lead to pronounced activation of the processes of free radical oxidation and disturb an equilibrium between peroxide lipid oxidation and antioxidant system. If there is the need to use more high concentration, infusion of physiologic solution will be followed by antioxidants administration (ascorbic acid).

It has to be noted that administration of ozonated physiologic solution via both method has positive treatment result.

Table

Concentration and the amount of ozone dissolved in 200ml of physiologic solution in dependence on ozone concentration on the exit from ozonator

Ozone concentration on the exit from ozonator (mkg/l)	Concentration of dissolved ozone (mkg/l)	Amount of dissolved ozone (mkg)
1000	220	44
1200	264	53
1400	308	62
1600	352	70
1800	396	79
2000	428	86
2200	472	94
2400	528	105
2600	572	114
2800	616	123
3000	660	132

It is obvious that there are strong necessity in research for more efficient and perfect complex method of purulent – inflammation complications treatment, implementation in clinical practice effective methods of conservative correction of reparative processes activation with the aim to limit the scope of amputations of lower limbs in accordance with further improvement of minimal invasive operative technical innovations of surgical specialty [41, 42].

It is well known that for the wound healing the state of coagulation system has significant meaning. But there are significant shortage in the special investigations dedicated to the ozone influence on the coagulation system as factor which have an influence on the wound healing in patients with diabetes mellitus purulent – inflammation complications. That is why investigations of ozone influence on the coagulation system in patients with purulent – inflammatory complications of diabetes mellitus are actual.

The application in clinical practice physical methods complex in patients with diabetes mellitus purulent – inflammatory complications shows good perspective of further investigations in this direction.

Summarizing the survey of literature sources the conclusion can be drawn that despite the large amount of scientific papers on the topic of purulent – inflammatory complications of diabetes mellitus there are still a lot of questions which has to be investigated and resolved.

Literature. 1. *Атясов Н. И.* Антигипоксический эффект парентеральной озонотерапии в зависимости от путей введения при осложненном сахарном диабете / Н. И. Атясов, И. К. Газин, И. Б. Таратыпов: 1-а міжнар. наук.-практ. конф.: тезиси докл. – Х., 2001. – С. 96-97. 2. *Афанасьев В. И.* К вопросу о методике большой аутогеомоозонотерапии / В. И. Афанасьев, Л. Л. Спесивцева // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: 1-а міжнар. наук.-практ. конф.: тезиси докл. – Х., 2001. – С. 63-65. 3. *Болгов В. Ф.* Озонотерапия при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей / В. Ф. Болгов, И. А. Грибкова, О. В. Масленников // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: 1-а міжнар. наук.-практ. конф.: тезиси докл. – Х., 2001. – С. 87-88. 4. *Газин И. К.* Озонированный физиологический раствор в коррекции эндотоксикоза при сахарном диабете, осложненном гнойно-некротическими поражениями стоп / И. К. Газин // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: 1-а міжнар. наук.-практ. конф.: тезиси докл. – Х., 2001. – С. 98-99. 5. *Газин И. К.* Раневой процесс при местной озонотерапии гнойных ран у больных сахарным диабетом / И. К. Газин // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: 1-а міжнар. наук.-практ. конф.: тезиси докл. – Х., 2001. – С. 219-220. 6. *Ганічев В. В.* Озон в медицине как предмет инновационной деятельности, перспективы та проблеми / В. В. Ганічев, О. К. Попсуйшакка, Ю. І. Козін // Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині: III Українська наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, 21-23 вер. 2005 р. : тези допов. – Х., 2005. – С. 13-17. 7. Гемодинамика у больных артериальной гипертензией и диабетической нефропатией при применении озонотерапии и лизиноприла / [В. П. Денисенко, Н. И. Топчий, А. А. Несен и др.] // Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині: III Українська наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, 21-23 вер. 2005 р. : тези допов. – Х., 2005. – С. 100-101. 8. *Гилева Ф. А.* Озонотерапия в комплексном лечении больных с гнойными заболеваниями мягких тканей / Ф. А. Гилева, Н. А. Зубарева, А. С. Осокин // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: 1-а міжнар. наук.-практ. конф.: тезиси докл. – Х., 2001. – С. 169-170. 9. *Зайцев В. Я.* Определение дозы озона при системной озонотерапии / В. Я. Зайцев, В. И. Гибалов // Озон в биологии и медицине: 2-я Украинско-Русская науч.-практ. конф.: тезиси докл. – Одесса, 2004. – С. 20-21. 10. *Засорин А. А.* Коррекция нарушенной микроциркуляции с помощью озонотерапии при гнойно-воспалительных заболеваниях / А. А. Засорин, В. Л. Барсуков, Д. С. Ахмадиев // Озон в биологии и медицине: 2-я Украинско-Русская науч.-практ. конф.: тезиси докл. – Одесса, 2004. – С. 175-176. 11. *Ільницька Л. І.* Озонотерапія: сучасний стан проблеми та перспективи використання у фтизіатрії і пульмонології / Л. І. Ільницька // Практ. медицина. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 86-90. 12. *Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы с использованием методов озонотерапии* / [В. Н. Оболенский, Г. А. Кальсин, Л. А. Лаберко и др.] // Хирургия. – 2004. – № 5. – С. 34-37. 13. *Королёв Д.В.* Комбинированное применение комплексной озонотерапии и магнито-инфракрасно-лазерного излучения в лечении больных с синдромом диабетической стопы : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / Д. В. Королёв. – Нижний Новгород, 2007. – 21 с. 14. *Озоно- і лазеротерапія в корекції обмінних порушень при хіміотерапії туберкульозу легень* / [К. Д. Мажак, В. П. Отчич, Г. А. Иванов та ін.] // Біофізичні механізми функціонування живих систем : міжнарод. наук. конф. присвячена 70-річчю від дня народження О. А.

Гойди, 16-18 жов. 2008 р. : тези доповідей. – Львів, 2008. – С. 48-50. 15. *Озонотерапия в клинике внутренних болезней* / [О. В. Александров, П. В. Стручков, А. В. Зубкова и др.] // Российский медицинский журнал. – 2002. – №3. – С. 47-50. 16. *Результати оперативного лікування хворих на синдром стопи діабетика при застосуванні в комплексному лікуванні системної та місцевої озонотерапії* / [Б. М. Пацкань, М. В. Росул, М. М. Тернушак та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 64-67. 17. *Синглетно-кислородная терапия* / [Антипкин Ю., Величко Н., Геросимюк Ю. и др.] : под. ред. И. З. Самосюк, Л. И. Фисенко. – К. : Мединтех, 2007. – 228 с. 18. *Сомова К. В.* Вплив озонотерапії на показники антиоксидантної активності і перекисного окислення ліпідів сироватки крові / К. В. Сомова, О. Д. Рошаль, Б. П. Сандомирський // Світ медицини та біології. – 2008. – №2, частина 2. – С. 89-93. 19. *Тондій Л. Д.* Методики озонотерапії: методичні рекомендації / Л. Д. Тондій, В. В. Ганічев. – Х., 2001. – 50 с. 20. *Улащик В. С.* Эффективность различных методик озонотерапии при сосудистых осложнениях сахарного диабета / В. С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2002. – № 5. – С. 17-20. 21. *Царюк Ю. С.* Застосування регіонарної пролонгованої озонотерапії в комплексному лікуванні гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на цукровий діабет / Ю. С. Царюк // Український медичний альманах. – 2006. – № 3. – С. 180-182. 22. *Царюк Ю. С.* Лікування гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на цукровий діабет із використанням озонотерапії / Ю. С. Царюк // Буковинський медичний вісник. – 2007. – №1. – С. 88-91. 23. *Царюк Ю. С.* Лікування ішемічно-гангренозної форми синдрому стопи діабетика з використанням локальної та загальної озонотерапії / Ю. С. Царюк // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2005. – № 5. – С. 65-67. 24. *Царюк Ю. С.* Системна та локальна озонотерапія гнійно-запальних захворювань м'яких тканин / Ю. С. Царюк, М. І. Ротар, В. М. Сірий // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2004. – №5. – С. 49. 25. *Якименко О. О.* Вплив озонотерапії на імунологічний статус та показники перекисного окислення ліпідів у хворих з ревматичними вадами серця / О. О. Якименко, Н. С. Тіхончук // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2007. – № 3. – С. 15-17. 26. *Adjuvant Ozonotherapy in Advanced Head and Neck Tumors: A Comparative Study* / Clavo Bernardino, Ana Ruiz, Marta Lloret [et al.] // Evid Based Complement Alternat Med – 2004. – № 1(3). – P. 321-325. 27. *Bakker D. J.* Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot / D. J. Bakker // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2000. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 55-58. 28. Boykin J. V. Jr. The nitric oxide connection: hyperbaric oxygen therapy, becaplermin, and diabetic ulcer management / J. V. Jr. Boykin // Adv. Skin. Wound Care. – 2000. – Vol. 13, №4. – P. 169-174. 29. *Charles J. W.* Ozone's Impact on Public Health: Contributions from Indoor Exposures to Ozone and Products of Ozone-Initiated Chemistry / J. W. Charles // Environ Health Perspect. – 2006. – Vol. 114(10). – P. 1489-1496. 30. *Dolezal V.* Hyperbaric oxygen therapy in non-healing wounds and defects / V. Dolezal // Cas.Lek.Cesk. – 2001. – Vol. 140, № 4. – P. 104-107. 31. *Elimination of laboratory ozone leads to a dramatic improvement in the reproducibility of microarray gene expression measurements* / [William S. Branham, Cathy D. Melvin, Tao Han et al.] // BMC Biotechnol. – 2007. – Vol. 8. – P. 1186-1192. 32. *From the Cover: Massive global ozone loss predicted following regional nuclear conflict* / [Michael J. Mills, Owen B. Toon, Richard P. Turco et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105(14). – P. 5307-5312. 33. *Global food insecurity. Treatment of major food crops with elevated carbon dioxide or ozone under large-scale fully open-air conditions suggests recent models may have overestimated future yields* / [Stephen P. Long, Elizabeth A. Ainsworth, Andrew D.B. Leakey et al.] // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2005. – Vol. 360(1463). – P. 2011-2020. 34. Miura T, Suzuki S., Sakurai S. Structure Elucidation of Ozonated Olive Oil. // Proceedings of the 15th World Congress of International Ozone Association: Medical Therapy Conference. – London, 2001. – P. 72-76. 35. *Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperreactivity that requires the presence of natural killer T cells and IL-17* / [Muriel Pichavant, Sho Goya, Everett H. Meyer et al.] // J. Exp. Med. – 2008. – Vol. 205(2). – P. 385-393. 36. *Ozone Therapy for Tumor Oxygenation: a Pilot Study* / [Clavo Bernardino, Juan L. Perez, Laura Lopez et al.] // Evid Based Complement

Alternat Med. – 2004. - № 1(1). – P. 93-98. 37. *Ozone Therapy on Rats Submitted to Subtotal Nephrectomy: Role of Antioxidant System* / [Jose Luis Calunga, B. Zamora Zullyt, Aluet Borrego et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2005. – № 31. – P. 221-227. 38. *Ozone Therapy on Rats Submitted to Subtotal Nephrectomy: Role of Antioxidant System* / [Jose Luis Calunga, Zullyt B. Zamora, Aluet Borrego et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2005. – Vol. 31. – P. 221-227. 39. *Relationship between ozone and temperature during the 2003 heat wave in France: consequences for health data analysis* / [Sandrine A. Lacour, Michele de Monte, Patrice Diot et al.] // *BMC Public Health.* – 2006. – Vol. 261. – P. 358-365. 40. *Rowland F. Sherwood. Stratospheric ozone depletion* / F. Sherwood Rowland // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2006. – Vol. 361(1469). – P. 769-790. 41. *The role of microcirculatory techniques in patients with diabetic foot syndrome* / [H. Lawall, B. Amann, M. Rottmann et al.] // *Vasa.* – 2000. – Vol. 29, № 3. – P. 191-197. 42. *Wunderlich R. P. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot* / R. P. Wunderlich, E. J. Peters, L. A. Lavery // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23, № 10. – P. 1551-1555.

ОЗОНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

С. Ю. Каратеева, Б. О. Мільков,
В. П. Польовий, С. П. Польова

Резюме. Узагальнено літературний досвід використання озонотерапії в лікуванні хворих на цукровий діабет, перебіг якого ускладнився гнійно-запальними захворюваннями.

ми. Доведена її ефективність за умов наявності гнійно-запальних ускладнень у даній категорії хворих, що вимагає подальшої розробки нових методів лікування та їх застосування.

Ключові слова: озонотерапія, гнійно-запальні ускладнення, цукровий діабет.

ОЗОНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С. Ю. Каратеева, Б. О. Мильков,
В. П. Полевой, С. П. Полевая

Резюме. Обобщен литературный опыт использования озонотерапии в лечении больных с сахарным диабетом, течение которого осложнилось гнойно-воспалительными заболеваниями. Доказана ее эффективность при наличии гнойно-воспалительных осложнений в данной категории больных, что требует дальнейшей разработки новых методов лечения и их применения.

Ключевые слова: озонотерапия, гнойно-воспалительные осложнения, сахарный диабет

Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, № 4 (30). - P. 113-116.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. О. І. Іванчук

© S. Y. Karateeva, B. O. Milkov, V. P. Polioviy, S. P. Poliova, 2009

V. P. Polyoviy
F. G. Kulachek
Y. V. Kulachek

PREVENTIVE MAINTENANCE OF COMPLICATIONS AFTER AN ABDOMINAL TRAUMA

Bukovinian State Medical University,
 Chernivtsi

Key words: *abdomen trauma, complication after a trauma, preventive maintenance of complications.*

Abstract. *Bibliographic review pertaining the questions of abdomen trauma, development of complications after abdominal trauma and prevention of complications is given in the article.*

At present the traumatism remains one of the causes of the high lethality, physical inability and long disability. In the European region WHO 800000 people die every year, 60 thousand are hospitalised and 600 thousand forced have to apply for the first aid. Traumas are the main cause of people's death till by the age of 45 old. According to different authors middle age of the suffered people is 15-45 years (middle age thirty), and according to last years this index has no serious fluctuations, as well as lethality and frequency of complications after the received trauma.

The basic ways of a trauma receiving are mutilation (21%), road and transport accidents (16%), falling (10%) [33, 34, 37, 40] though data of some authors indicate the everyday mechanism of a trauma receiving (46,2%), road and transport accidents (11,8%), other causes (7,1%), industrial traumas (1,1%) [20, 21]. It is necessary to point out, that men and young men are subject to a larger risk, rather than women. Men die in three of four cases from a trauma, 21% of victims are young men [27, 34].

The occluded damages of an abdomen compound 10% among all traumas. The average number of men compounds 77,4%, women 22,6%. Among damages of an abdomen frequency of the occluded traumas of a abdomen without damage of viscera organs compounds 23% while the occluded trauma of a gaste with a damage of internals compounds 21,3% [22, 34, 40].

Despite the achievements of diagnostic methods, and treatment methods, diagnostics of abdomen traumas remains an actual problem [33, 37]. There is a risk of development, as early (continuous peritonitis, intra-abdominal abscesses, an abdominal sepsis etc.), and serotinous complications (adherent process, postresection syndrome, etc.) [31].

A special attention should be paid to the development of infectious complications after a received trauma. Development of infectious complications may to expected among the survived in 48 hours [7, 11, 42]. Complexity of the question, concerning abdomen damages, is that very often this problem is combined with outabdominal damages which are accompanied

by compression-dislocational brain syndrome, an acute massive bleeding, respiratory failure and circulatory insufficiency, instable fractures of pelvic bones and extremities [10, 24].

The conducted analysis of the Colombian hospital of Medellin. 10,8% of the victims with the occluded trauma of abdomen, had intraabdominal infection development namely: a peritonitis 51,9%, intra-abdominal abscesses 42,0%, etc. According to the identified microflora at 77,8% it has been presented by aerobes. The most frequent causative agents were *Escherichia coli* (43.3%), *Staphylococcus aureus* (18.9%), *Klebsiella pneumoniae* (14.4%), and *Enterococcus faecalis* (5.6%) [46].

It is necessary to point out, that among all the complications which appear after a laparotomy, concerning penetrating damages of the abdomen, the first place belongs to a festering an abdominal wall wound (30%), a postoperative peritonitis (15%), an incompetence of stiches of an anastomosis - 11%, a sepsis - 5%, postoperative bleedings - 5% and early intestinal obstruction 0,3% [8, 23].

Nowadays for point evaluation systems for the state gravity, probable development of complications, efficiency of therapeutic actions [25] for objective estimation are implemented more and more. All of them have advantages and disadvantages. Among such systems it is necessary to distinguish a scale of gravity of damages ISS (Injury Severity Score) with the help of which we may determine the gravity of the received damages. Advantages of this system lie in foreseeing the gravity of the gained damages in two or three parts of the body even in the cases, when the same but isolated, damages are not dangerous for life. Disadvantages of this system are in it does not take into consideration the gravity of a craniocerebral trauma and the age of patients [25, 39, 44].

MODS scale for the purpose of an assessment of a syndrome of multiorgan insufficiency has been developed. A serious abdominal trauma is rather often accompanied by the development of a syndrome of multiorgan insufficiency and determination of a degree

of danger with the further planning of medical tactics with the help of MODS scale [25, 39, 44].

APACHE scale (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) one of the systems of the patient state assessment which estimates objective and laboratory data specifying the state severity level [25, 44].

The data of integrated systems of assessments are useful for the purpose of dynamic overseeing of a the patient's state, planning of treatment tactics, and also the preventive actions with the purpose to reduce risks of complications and to affect the quality of life in the future [39].

In the early period of a trauma uncomplicated flow is accompanied by moderate raising of proinflammatory cytokines, in the blood content while in the development of the endogenous intoxication syndrome and a septic shock their concentration increases at ten times. Disturbance of immune indices, especially patients who are advanced in years are more often accompanied by the development of the secondary immune insufficiency with the result of pusinflammatory processes [32].

The formation of intraabdominal abscesses is expected to be one of complications [5]. Their possible localization may take place in: an omental bursa, pouchs, canals and sines of an abdominal lumen, fat of retroperitoneal space, liver, spleen, pancreas. This process can develop as a result of both a neglected acute surgical disease, and insufficient sanitation, a flaccid peritonitis, irrational and ineffective drainages of an abdominal cavity. Data of different authors indicate the development of intra-abdominal abscesses in 14,7-25,6% cases of postoperative complications and the death rate of 4,7-14,2% [5, 16]. Taking into consideration the possible cause of this complication development, both an abdominal trauma, and an operative measure interference, an accompanied pathology, the age, a group of patients who had an abdominal trauma may expect to have a higher index. The problem of intra-abdominal abscesses diagnostics states that sometimes patients may have the development of this complication with normal temperature and normal indices of leucocytes in blood though the latter ones are caused by the state gravity as a whole [5]. Not the last place belongs to the infectious agent who causes this complication.

Patients with the abdominal trauma complicated by abscesses and phlegmons, are observed to have adgezive-cooperative interaction disturbance of immunocompetent cells and the raised readiness of lymphocytes to Fas-dependent apoptosis, which are proved by a low initial level of expression CD11a+ i CD162+ and augmentation in blood CD95 +-lymphocytes. The specified changes of immune system are effectively corrected by operative measures interfer-

ence: on the seventh day after operation fraction CD162 of +-cells and CD95+-lymphocytes are normalised under content augmentation in blood CD162+ i CD16+-cells which provide processes regeneration [32, 43].

As continuation of postoperative abscesses or posttraumatic formation of an abscess the development of adherent process, that unlike the last complication influences the quality of life for a long time [26]. A especial danger of this pathology consists in consequences which cause sterility in women, and people may have complications in relapsing intestinal obstruction [19].

Pancreas occupies a special place among the damages of organs of an abdominal lumen [1, 3, 12]. Anatomically well protected pancreas is damaged rather seldom, from 4,3% to 10,7% [13]. However frequency of postoperative complications of pancreas damage is 35-75% [13, 28]. The lethality remains high, despite of the up-to-date methods treatment of 22-80% [14, 45].

One of the dangerous complications is the postoperative pancreatitis which is dangerous for patients after an abdominal trauma, especially if pancreas was one of objects of a numerous trauma, but the operative measure interference was caused by other organ damage of the abdominal cavity, as to result relatively insignificant damage of pancreas [9, 29]. The peculiarity of pancreas trauma is infact that damage of this organ needs the significant influence of outside energy, and anatomical security is accompanied by simultaneous damage of kidneys, a significant damage of soft tissues with the subsequent development of renal insufficiency, retroperitoneal hematomas and phlegmons [1, 3].

The preventive maintenance main aim is a decreasing of development hazard of postoperative complications [30]. Both the questions of organization and namely medical character are in the preventive complex [34]. We should refer to organizational questions the following: systematic struggle with a hospital infection, use of the up-to-date stitch material, a professional level of the surgeon, participation in postoperative treatment of the operating surgeon, reasonable realization of the concept «the active conducting of the postoperative period» (an early getting up, exercise therapy) [4, 8, 10].

One of the possible complications is the development of the adherent process the peculiarity of which is that this pathology essentially influences the quality of life of the patient in the future unlike other complications which are treated in full under the conditions of a surgical hospital [18, 27].

It is necessary to state, that 50-75% of the patients with adherent process have intestinal impassability with a high lethality [2, 4]. Relapses of operational

treatment of an adhesive disease compound 32-71% which are connected with the lack of effective means of preventive maintenance [15, 17]. Most of the preventive actions are directed to this factor due to the fact that in most cases the etiological agent of development of adherent process is a damage of mesothelium of an abdominal cavity as a result of traumas, peritonitis, and the operative measure when any manipulations cause peritoneum initial tearses. However one of the important factors is early activization of the patient, hypothermia of an area of an operative measure interference and renewal of a motility of an intestine. For the purpose of special preventive maintenance fibrinolytic ferments (an urokinase, Streptokinasa, etc.), proteolytic ferments (Trypsinum, chymotrypsin, etc.) Anticoagulants (a low molecular weight heparin are used) [38, 41]. Sometimes limited agents are used, such as dextrans (rheopolyglucinum). The special interest represent absorbable monocomponental and multicomponent membranes and Membranulas [6]. Conservative therapy includes the usage of glucocorticoids (Hydrocortizonum, Prednisolonum, dexamethasone, etc.), nonsteroid antiinflammatory drugs, the antimicrobial agents [26]. Attempts of different authors to affect a humoral part of adhesive process (getting into an abdominal cavity a heparin, Lydasum, fibrinolytic ferments, etc.) does not provide us with a reliable guarantee of efficiency. This problem lies in impossibility of calculating necessary correction influence on a humoral part [35, 36]. Therefore nowadays the necessity to sanify an abdominal cavity drugs which cause insignificant response from a peritoneum, and also stop proliferative processes arises.

Література. 1. *Алиев С. А.* Хирургическая тактика, профилактика и лечение осложнений при повреждениях поджелудочной железы / С. А. Алиев, Э. С. Алиев // Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2001. - № 2. – С. 45-47. 2. *Астафьев М. Д.* Посттравматический панкреатит, осложненный псевдокистой поджелудочной железы / М. Д. Астафьев, О. В. Молчанова, В. М. Кенжегалиев // Медицинский журнал “SonoAce-Ultrasound”. – 200. – № 12. – С. 59-62. 3. *Белов С. Г.* Профилактика и лечение абсцесса брюшной полости в неотложной абдоминальной хирургии / С. Г. Белов, Т. И. Тамм, А. Я. Бардюк // Клінічна хірургія. – 2003. – № 4/5. – С. 5-6. 4. *Бирюков Ю. В.* Повреждения печени / Ю. В. Бирюков, О. В. Волков, Н. Л. Травникова // Анналы хир. гепатол. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 177-178. 5. *Бойко В. В.* Хирургический подход к лечению внутрибрюшных послеоперационных гнойных осложнений / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, Н. К. Голобородько // Клінічна хірургія, наук.-практ. журн. – 2003. – № 4/5. – С. 10-11. 6. *Бойко В. В.* Хирургическое лечение тяжелых абдоминальных инфекций / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, Ю. В. Иванова // Вісник морської медицини. – 2001. – № 2 (14). – С. 28-30. 7. *Болотников А.И.* Иммунологические механизмы развития и прогрессирования перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота и их коррекция : автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / А. И. Болотников. – М., 2008. – С. 36. 8. *Бондарев Р. В.* Причины возникновения, диагностика и оперативное лечение послеоперационного перитонита / Р. В. Бондарев // Клінічна хірургія. – 2003. – № 4/5. – С. 8-9. 9. *Боровий С. М.* Післяопераційний абсцес черевної поро-

жнини / С. М. Боровий, Ю. С. Семенюк, В. Ф. Денишук // Клінічна хірургія. – 2003. – № 4/5. – С. 11. 10. *Братищев И. В.* Транспортировка пациентов с различными нарушениями витальных функций / И. В. Братищев // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2008. – Т. 5, № 5. – С. 49-53. 11. *Вашиетко Р. В.* Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы / Толстой А. В., Курыгин А. А., Стойко Ю. М. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с. 12. *Вашиетко Р. В.* Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы / А. Толстой, А. Курыгин. – СПб., 2000. – С. 47-49. 13. *Взрывные поражения при техногенных катастрофах и террористических актах* / [Шаповалов В. М., Грицанов А. И., Сорокин А. А., Большаков О. В.]. – СПб.: Морсар АВ, 2001. – 224 с. 14. *Винник Ю. С.* Результаты хирургического лечения пострадавших с травмой поджелудочной железы / Ю. С. Винник, М. Г. Рогов, Д. В. Черданцев. – Пермь: ИПК «Звезда», 2003. – 259 с. 15. *Гельфанд Б. Р.* Антибактериальная терапия абдоминального сепсиса / Б. Р. Гельфанд, В. С. Савельев, С. З. Бурневич // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 18-20. 16. *Ерيوخина И. А.* Руководство по хирургическим инфекциям / И. А. Ерيوخина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. – СПб.: Питер, 2003. – 853 с. 17. *Ефимова И. С.* Системная воспалительная реакция у больных вторичным и третичным перитонитом / И. С. Ефимова // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 25-27. 18. *Зайцев А.В.* Коррекция полиорганной недостаточности у больных с абдоминальным сепсисом : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / А. В. Зайцев. – Ульяновск, 2008. – 36 с. 19. *Зингеренко В.Б.* Коррекция метаболических нарушений и нутритивная поддержка в интенсивной терапии перитонита : автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / В. Б. Зингеренко. – М., 2008. – 35 с. 20. *Золотухин С. Е.* Прогнозирование вероятности возникновения осложнений в ранний постшоковый период травматической болезни / С. Е. Золотухин, В. Н. Ельский, Ю. Я. Крюк // Общая и неотложная хирургия. – 1987. – №4. – С. 112-117. 21. *Картавенко В. И.* Применение шкалы АРАСНЕ-II для оценки тяжести пострадавших / В. И. Картавенко, А. К. Шабанов : Интегральная оценка и прогнозирование в экстренной медицине : научно-практич. конф. посвященная 70-летию со дня рождения проф. Ю.Н. Цибина, 17-19 сент. 2001 г. : тезы доклад. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 18-25. 22. *Кошелев В. Н.* Причины летальности при повреждении печени и селезенки / В. Н. Кошелев, Ю. В. Чалык // Вестн. хир. – 1996. – № 2. – С. 51-53. 23. *Лазарев С. М.* Клинико-морфологическая характеристика повреждений, причиненных выстрелами из оружия нелетального действия / С. М. Лазарев, А. Р. Бабаханян // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – № 1. – С. 62-64. 24. *Литовченко Г.Я.* Варианты дренирующих операций при панкреонекрозе : автореф. дисс. на соиск. ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / Г. Я. Литовченко. – М., 2008. – 32 с. 25. *Логачев В. К.* Совершенствование техники и тактики санации брюшной полости при разлитом гнойном перитоните / В. К. Логачев, Н. П. Донец, Р. Р. Османов // Клінічна хірургія. – 2003. – № 4/5. – С. 23. 26. *Нехаев И.В.* Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии (этиология, патогенез, интенсивная терапия) : автореф. дисс. на соиск. ученой степени докт. мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / И. В. Нехаев. – М., 2008. – 20 с. 27. *Особенности диагностики при сочетанной травме поджелудочной железы* / [И. А. Криворучко, С. Н. Тесленко, А. А. Тонкоглас и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2008. – № 4 (31). – С. 114-116. 28. *Повреждение двенадцатиперстной кишки (клиника, диагностика, лечение)* / [А. П. Михайлов, Б. В. Сигуа, А. М. Данилов и др.] // Вестник хирургии. – 2007. – Т. 166, № 6. – С. 36-40. 29. *Полушин Ю. С.* Особенности интенсивной терапии при герметеральных ранениях живота / Ю. С. Полушин, Г. Л. Герасимов, С. В. Гаврилин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – № 1. – С. 78-81. 30. *Польовий В. П.* Зміни цитокінової регуляції імунної відповіді у хворих літнього віку з ускладненою травмою живота / В. П. Польовий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 74-77. 31. *Прогнозирование течения травматической болезни у пострадавших с закрытой сочетанной травмой груди и живота* / В. Н. Ельский Д. М. Длугоканский, А. Т. Гринцов [и др.] // Арх. клин. эксп. мед. – 1999. – Т. 8, № 1. – С. 23-26. 32. *Слепые непроникающие ранения груди и живота нестандартными ранящими снарядами* / [С. В. Петров, А.

С. Богданов, А. А. Уточкин и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – № 1. – С. 60-61. 33. *Современные аспекты интенсивной терапии политравмы с превалированием торакальной травмы на догоспитальном этапах* / [Л. В. Ксенко, А. В. Царев, А. М. Машин и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 6 (19). – С. 35-37. 34. *Хирургическая тактика при травмах печени* / [А. Ю. Анисимов, Ю. В. Бондарев, В. Г. Чуприн и др.] // Анналы хир. гепатол. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 175-176. 35. *Шабанов Ю. А. Диагностика и хирургическое лечение повреждений печени* / Ю. А. Шабанов, Р. Н. Чирков В. Я. Васютков // Хирургия. – 2005. – № 3. – С. 93-96. 36. *Шаткин В. С. Закрытые и открытые повреждения печени* / В. С. Шапкин, Ж. Ф. Грипенко. – М., 1977. – 176 с. 37. *Шейко В. Д. Сепсис у пострадавших с политравмой* / В. Д. Шейко, Б. П. Лисенко, Р. Б. Лисенко // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 15-18. 38. *Широкое Д. М. Объективная оценка тяжести огнестрельных ранений* / Д. М. Широкое, С. В. Сомов, Ю. С. Полушин // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С. 8-11. 39. *Backer S. P. The injury severity Score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care* / S. P. Backer, B. O. Neill, W. B. Haddon // J. Trauma. – 1974. – Vol. 14. – P. 187-196. 40. *Carlos H. Morales. Intra-abdominal Infection in Patients With Abdominal Trauma* / H. Morales Carlos, I. Villegas Maria, Villavicencio Rafael // Arch. Surg. – 2004. – Vol. 139. – P. 1278-1285. 41. *Delinger R. P. Surviving Sepsis Campaign Guidelines For Management Of Severe Sepsis And Septic Shock* / R. P. Delinger, J. M. Carlet, H. Masur // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 858-871. 42. *Feliciano D. V. Diagnostic modalities in abdominal trauma. Peritoneal lavage, ultrasonography, KT and arteriography* / D. V. Feliciano // Surg. Clin. N. Am. – 1991. – Vol. 71. – P. 242-256. 43. *Heidecke C. D. Immune paralysis of T-lymphocytes and monocytes in postoperative abdominal sepsis. Correlathion of immune function with survival* / C. D. Heidecke, H. Weighardt, T. Hensler // Chirurg. – 2000. – Vol. 71, № 2. – P. 159-165. 44. *Infectious complications following duodenal and/or pancreatic trauma* / [J. G. Tyburski, C. J. Dente, R. F. Wilson

et al.] // Am. Surg. – 2001. – Vol. 67. – P. 227-230. 45. *The end of the Injury Severity Score (ISS) and the Trauma and Injury Severity Score (TRISS): ICISS, an International Classification of Diseases, ninth revision -based prediction tool, outperforms both ISS and TRISS as predictors of trauma patient survival, hospital charges, and hospital length of stay* / [R. Rutledge, T. Osier, S. Emery et al.] // Trauma. – 1998. – Vol. 44, № 1. – P. 41-49.

ПРОФИЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ТРАВМИ ЖИВОТА

В. П. Польовий, Ф. Г. Кулачек, Я. В. Кулачек

Резюме. У статті дається огляд літератури з питання травм живота, розвитку ускладнень після абдомінальної травми та профілактики ускладнень.

Ключові слова: травма живота, ускладнення після травми, профілактика ускладнень.

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАВМЫ ЖИВОТА

В. П. Полевой, Ф. Г. Кулачек, Я. В. Кулачек

Резюме. В статье дается обзор литературы по вопросам травм живота, развития осложнений после абдоминальной травмы и профилактики осложнений.

Ключевые слова: травма живота, осложнения после травмы, профилактика осложнений.

Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, № 4 (30). - P. 117-120.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. О. І. Іващук

© V. P. Polyoviy, F. G. Kulachek, Y. V. Kulachek, 2009

**І. С. Чернокульський
М. І. Бойко**

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

ТЕОРІЇ ПОШКОДЖЕННЯ НУКЛЕАРНОЇ ДНК ЛЮДСЬКИХ СПЕРМАТОЗОЇДІВ

Ключові слова: чоловіча неплідність, фрагментація ДНК, апоптоз сперматозоїдів, окиснювальний стрес.

Резюме. У галузі репродуктивної медицини значно зростає інтерес до проблеми батьківського фактору неплідності. На сьогоднішній день немає одностайної думки вчених щодо причин виникнення пошкоджень в нуклеарній ДНК людських сперматозоїдів. Стаття є спробою систематизації сучасних теорій пошкодження ДНК сперматозоїдів.

Для ефективного вирішення проблем пов'язаних з репродуктивним здоров'ям необхідний пошук нових та впровадження і вдосконалення існуючих допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). На сьогоднішній день у галузі репродуктивної медицини значно зростає інтерес до проблеми батьківського фактору неплідності, якості чоловічого генетичного матеріалу, оскільки саме цей фактор суттєво впливає на результат ДРТ.

Точні механізми, за яких виникають пошкодження нуклеарної ДНК людських сперматозоїдів, достеменно не вивчені. На сьогоднішній день, за даними авторів [1, 2], що намагались узагальнити весь спектр причин, існує три теорії пошкодження ДНК, а саме:

1. Дефекти пакування спермального хроматину
2. Апоптоз
3. Окиснювальний стрес

Деякі автори [3] розрізняють чотири можливі причини фрагментації ДНК сперматозоїдів людини:

1. Дефекти рекомбінації під час сперматогенезу
2. Порушене дозрівання сперматозоїдів (відповідає теорії дефектного пакування хроматину з попереднього варіанту класифікації)
3. Абортивний апоптоз
4. Окиснювальний стрес

Виділяють окремо також генетичні ушкодження [4]. Маркова і Замай [5] в огляді літератури присвяченому питанням порушення цілісності ДНК класифікували можливі причини негативного впливу за стадіями розвитку чоловічої гамети. Порушення нормальної структури хроматину сперматозоїда можуть відбутися в процесі сперматогенезу (премейотичній, мейотичній та постмейотичній стадіях, також під час апоптозу в ході сперматогенезу) та після нього (апоптоз зрілих, еякульованих сперматозоїдів). На практиці ж трапляється поєднання різних патогенетичних механізмів, що в комплексі чинять негативний вплив на цілісність батьківського генетичного матеріалу.

Фрагментація ДНК характеризується одно- або дволанцюговими розривами подвійної спіралі; це явище широко розповсюджене серед чоловіків зі зниженим потенціалом фертильності.

Фрагментація ДНК у процесі сперматогенезу. Чоловічі гамети утворюються зі сперматогоній. Процес поділяється на три основні стадії: премейотичну, мейотичну, постмейотичну. Специфічні зміни хроматину, що відбуваються на різних етапах сперматогенезу, можуть служити джерелом порушень структури ДНК [6, 7, 8].

У першій стадії (фаза розмноження) сперматогонії поділяються мітотично, в результаті чого одна клітина залишається стовбуровою, а інша – вступає в процес сперматогенезу. На цьому етапі (**премейотична стадія**) сперматогонії особливо чутливі до генотоксичних чинників навколишнього середовища [5]. Нерепаровані зміни можуть у подальшому фіксуватись у вигляді мутацій. Із метою запобігання порушенням геному існує репарація та апоптоз. Репарація активно протікає під час сперматогенезу за рахунок механізмів прямої репарації азотистих основ та ексцизійної репарації нуклеотидів, у ході чого виникають одно- та дволанцюгові розриви подвійної спіралі [9]. Для елімінації клітин з нерепарованою ДНК служить апоптоз [5].

Дефекти рекомбінації під час сперматогенезу [3]. Мейотичний кросинговер (**мейотична стадія**) пов'язаний із генетично запрограмованими розривами подвійної спіралі ДНК [8] за допомогою специфічних нуклеаз сімейства *SPO 11*. Розриви повинні бути ліговані до кінця мейозу. Зазвичай, мейотичний поділ припиняється в профазі мейозу поки ДНК повністю не репарована або не видалені дефектні клітини сперматогенезу [8, 10]. Гіпотетично, дефект у системі контролю мейозу може привести до постійної присутності фрагментованої ДНК в ядрах еякульованих сперматозоїдів. Проте, прямих доказів існування цієї гіпотези недостатньо.

Дефектна упаковка хроматину сперми [1, 11] або неправильне дозрівання сперматозоїдів [3] у ході ремоделінгу хроматину (постмейотична стадія). У великій підгрупі (приблизно 5-15 %) неплідних чоловіків, наявний повний дефіцит протаміну [12, 13]. Дослідження на трансгенних тваринах з модельованим дефіцитом протаміну демонструє позитивний корелятивний зв'язок між дефіцитом протаміну, пошкодженням ДНК сперми і поганою здатністю до запліднення в циклах ДРТ. Теорія, що виникла на основі цих досліджень пов'язана з унікальним способом пакування спермального хроматину ссавців. У ній припускається, що упаковка хроматину відбувається за участі ендогенної нуклеази (топоізомерази II), що допомагає створити і лігувати ніки (карби) (нік або карб - місце в подвійній спіралі молекули ДНК, не має фосфодієфірних зв'язків між суміжними нуклеотидами однієї нитки, як правило, через дію ферменту або пошкодження), які полегшують протамінацію під час сперматогенезу. Ніки, зменшують торсійну напругу, запобігаючи суперспіралізації і допомагають у перестановці хроматину під час заміщення гістонів протамінами [14]. Тому, присутність ендогенних ніків у сперматозоїдах може вказати на аномалії під час сперматогенезу і неповного процесу дозрівання спермального хроматину [15].

Опис окремого випадку показав, що висока температура (наприклад при захворюванні на грип) може викликати транзиторне збільшення гістон-протамінного індексу і пов'язані з цим відхилення структури хроматину сперми [16]. Пряма кореляція між пошкодженням спермальної ДНК та дефіцитом протаміну вказує на те, що пошкодження може відбутися за дефекту в сперматогенезі (період, під час якого депонується спермальний хроматин) [17].

У процесі епідидимального транспорту сперматозоїдів тілові групи протамінів окиснюються, утворюють дисульфідні зв'язки, стабілізують ядро сперматозоїда в ще компактнішу структуру. Процес ущільнення хроматину виконує важливе значення у формуванні головки сперматозоїда, інактивації транскрипції чоловічого генома, захисті і стабілізації ДНК сперматозоїда [18].

Апоптоз – генетично детермінована смерть клітини. Цей процес викликає ряд морфологічних і біохімічних змін у клітині, призводячи її до самоліквідації. Зазвичай, апоптоз необхідний для утилізації клітин, які мають змінену функцію, або не виконують її.

Пошкодження ДНК сперми може відбуватися внаслідок апоптозу, хоча ця теорія в даний час критикується [19, 20]. Апоптоз під час нормального

сперматогенезу призводить до утилізації 75% потенційних сперматозоїдів. В яєчках ссавців під час сперматогенезу сперматогонії багаторазово мітотично поділяються перш ніж вступити в процес мейозу. Це клонове розширення популяції сперматогоній є надмірним і вимагає спеціального механізму для його обмеження, такого як апоптоз. Селективний апоптоз ранніх форм чоловічих гамет запобігає надшвидкому збільшенню клітин і вибірково пригнічує розвиток неправильних форм клітин [21]. Тому, у контексті чоловічого відтворення, апоптоз контролює перевиробництво чоловічих гамет і обмежує нормальні рівні швидкого збільшення під час умов, невідповідних для розвитку сперми.

Наявність апоптозу можна визначити за допомогою маркерних методів в усіх генераціях чоловічих гамет (сперматогоніях, сперматоцитах та сперматидах), у сім'яниках чоловіків з нормальним сперматогенезом і, навіть, у пацієнтів з необструктивною азооспермією [22]. Маркерними методами для виявлення апоптозу являються:

а) TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate-nick end labelling), дає змогу виявити спричинену апоптозом фрагментацію ДНК;

б) зв'язування анексину-V, допомагає ідентифікувати процес шляхом виявлення експресії фосфодіетилсерину на сперматозоїдах, що характерно для початкового етапу апоптозу [23].

Sakkas і колеги запропонували теорію, за якою деякі з сперматозоїдів з пошкодженням ДНК входять у процес апоптозу, а згодом уникають його ("абортивний апоптоз") [19].

Активація Fas-рецептору (Fas-рецептор – трансмембранний білок-рецептор, що належить до сімейства білків фактору некрозу пухлин) Fas-лігандом або агоністичним анти-Fas-антитілом викликає запуск апоптозу [24]. У дослідях проведених на мишах та щурах доведено, що в нормальних клітинах Сертолі відбувається експресія Fas-ліганду, що є сигналом до апоптозу Fas-позитивних гермінативних клітин. Таким чином, обмежується популяція гермінативних клітин до потрібної чисельності [25]. У чоловіків з нормальними характеристиками сперми відсоток Fas-позитивних сперматозоїдів є невисоким, у той час як у чоловіків з поганими параметрами сперми він може сягати 50%. Це спостереження вказує на те, що ліквідація сперматозоїдів шляхом апоптозу порушена в неплідних чоловіків. Тому, наявність Fas-позитивних сперматозоїдів, або пошкодження ДНК, вказує, на те що в чоловіків з неплідністю має місце "абортивний апоптоз" [26].

Подальший важливий компонент механізму апоптозу, що викликає пошкодження ДНК спер-

матозоїдів, залучає каспази (Каспази (сімейство *cys-asp-протеаз*) – виконують центральну роль в запуску апоптозу) [27]. Ці ензими беруть участь у ланцюзі реакцій, що в результаті призводять до загибелі клітини. Активація Fas-рецептора на внутрішній мітохондріальній мембрані запускає каспази 8 і 9. Далі каскадними реакціями активується каспаза 3, яка у свою чергу, запускає каспаз-активізовану дезоксирибонуклеазу (КАД; також речовина відома під назвами: чинник фрагментації ДНК-40 або каспаз-активізована нуклеаза), що призводить до дефрагментації ДНК [28].

Старіння та гонадотоксини (хіміо- та радіаційна терапія) асоціюються зі зменшеними рівнями апоптозу гермінативного епітелію в яєчку і збільшенням відсотку пошкодження ДНК еякульованих сперматозоїдів, що вказує на пригнічення як і сперматогенезу, так і апоптозу в досліджуваних пацієнтів [29, 30].

Апоптичні зміни еякульованих сперматозоїдів. Серед популяції зрілих сперматозоїдів також виявляють ознаки апоптозу, не дивлячись на специфічний характер організації хроматину, відсутність активності транскрипції і дуже малий об'єм цитоплазми [31, 32]. Висунута модель, відповідно до якої, не зважаючи на суперщільне укладання ДНК, зрілі сперматозоїди мають механізм деградації хроматину завдяки наявності лінкерних ДНКазочутливих ділянок. Ці ділянки зв'язують протаїнові блоки хроматину з ядерним матриксом. Очевидно механізм, що призводить до деградації хроматину сперматозоїдів, подібний до процесу апоптозу соматичних клітин [33].

Окиснювальний стрес. Останніми роками, зростає інтерес до наявності та кількості реактивних форм кисню (РФК) (РФК – загальний термін у біохімії, що включає іони кисню, вільні радикали та перекиси, як органічні, так і неорганічні) в чоловічому репродуктивному тракті. Загалом, це малі молекули, надзвичайно активні завдяки присутності в них неспарованих валентних електронів. РФК формуються в живих клітинах як побічний продукт нормального кисневого метаболізму і грають важливу роль у передачі клітинних сигналів. Проте, під час зовнішнього стресу концентрації РФК можуть значно зрости, що призводить до порушення внутрішньоклітинних структур. Ця ситуація відома як окиснювальний стрес (ОС). Хоча низькі рівні РФК необхідні для нормальної функції сперми, високі рівні синтезуються дефектними сперматозоїдами і лейкоцитами сперми, які призводять до дисфункції сперми. [34]. Наявність високих рівнів РФК відмічається в спермі за одними даними близько 25% неплідних чоловіків [35], за іншими – 25-40% неплідних чоловіків [36].

Два чинники захищають ДНК сперми від ОС: характерна суперкомпактна упаковка ДНК і антиоксиданти сім'яної плазми [37]. Проте, ОС може розвинути в результаті невідповідності між рівнем РФК і антиоксидантними можливостями [38]. Взагалі, зв'язки ДНК і фосфодиефірні основи дуже сприйнятливі до переокислення. Крім того, сперматозоїди особливо чутливі до викликаного ОС пошкодження, тому що їх плазматичні мембрани містять великі кількості поліненасичених жирних кислот, а цитоплазма – низькі концентрації ферментів-антиоксидантів [39].

Доведено, що високі рівні РФК спричиняють високу ймовірність одно- і дwonиткових розривів подвійної спіралі ДНК, і зазвичай, спостерігаються в сперматозоїдах неплідних чоловіків [40-43]. Формування 8-гідрокси-2-диоксигуанозину в результаті дії РФК розглядається як біомаркер для визначення ОС ДНК [44]. Недавні дослідження встановили істотну позитивну кореляцію між РФК і фрагментацією ДНК ($r = 0.4$; $P = 0.02$) [45]. Крім того, дослідження із штучно створеним ОС сперматозоїдів призвели до пошкодження хроматину сперми таких як: модифікація всіх основ, продукція безосновних ділянок, делеції, зміни структури та поперечних зв'язків ДНК, хромосомні аберації [46, 47].

Підсумовуючи можна відмітити, що пошкодження ДНК сперматозоїдів може відбутись як в процесі сперматогенезу, так і впродовж наступного життєвого циклу сперматозоїда.

Література. 1. *Agarwal A. Said Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility/ A. Agarwal, M. Tamer // Hum Reprod 2003; 9, 4: 331-345.* 2. *G. C. Manicardi DNA strand breaks in ejaculated human spermatozoa: comparison of susceptibility to the nick translation and terminal transferase assays / G. C. Manicardi, A. Tombacco, et al. // The Histochem. J 1998; 30(1):33-39.* 3. *Cho C. Protamine 2 deficiency leads to sperm DNA damage and embryo death in mice / [C. Cho, H. Jung-Ha, W.D. Willis et al.] // Biol Reprod 2003; 69: 211-217.* 4. *Dennis E. Marchesi and Huai L. Feng Sperm DNA Integrity From Sperm to Egg / E. Dennis // J. of Androl. 2007; 28, 4:481-489.* 5. *Е. В. Маркова Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека (обзор литературы) / Е. В. Маркова, А. С. Замай // Проблемы репродукции 2006; 4:14-20* 6. *Seli E. Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART / E. Seli, D. Sakkas // Hum Reprod Update 2005; 11:4:337-349.* 7. *Olsen A.-K. How do male germ cells handle DNA damage? / A.K. Olsen, B. Lindeman, R. Wiger // Toxicol Appl Pharmacol 2005; 207: 2: 521-531.* 8. *Establishment of male-specific epigenetic information / [S. Rousseaux, C. Caron, J. Govin et al.] // Gene 2005; 345, 2: 31: 139-153.* 9. *Bannister L.A. Homologous recombinational repair proteins in mouse meiosis. / L.A. Bannister, J.C. Schimenti // Cytogenet Genome Res 2004; 107: 191-200.* 10. *Page A.W. Stopping and starting the meiotic cell cycle / A.W. Page, T.L. Weaver // Curr Opin Genet Dev 1997; 7:23-31.* 11. *Zini A. Sperm DNA damage: clinical significance in the era of assisted reproduction / A. Zini, J. Libman // CMAJ 2006; 175(5):495-500.* 12. *Oliva R. Protamines and male infertility/ R. Oliva // Hum Reprod Update 2006; 12:417-35.* 13. *Carrell D. T. Altered protamine 2 expression is uncommon in donors of known fertility, but common among men with poor fertilizing capacity, and may reflect other abnormalities of spermiogenesis / D.T. Carrell, L.*

Liu // *J Androl* 2001; 22:604-10. 14. S. McPherson Chromatin structure-function alterations during mammalian spermatogenesis: DNA nicking and repair in elongating spermatids / S. McPherson, F.J. Longo // *Eur J Histochem*. 1993; 37(2):109-28. 15. G. C. Manicardi DNA strand breaks in ejaculated human spermatozoa: comparison of susceptibility to the nick translation and terminal transferase assays / [G. C. Manicardi, A. Tombacco et al.] // *The Histochem. J* 1998; 30(1):33-39. 16. Evenson, D.P. Characteristics of human sperm chromatin structure following an episode of influenza and high fever: a case study / D.P. Evenson, Jost L.K., M. Corzett // *J. Androl* 2000; 21:739-746. 17. Zini A. Sperm DNA damage: clinical significance in the era of assisted reproduction / A. Zini, J. Libman // *CMAJ* 2006; 175(5):495-500. 18. Govin J. The role of histones in chromatin remodelling during mammalian spermiogenesis / [J. Govin, C. Caron, C. Le Strat et al.] // *Eur J Biochem* 2004; 271: 3459-3469. 19. Sakkas D. Abnormal spermatozoa in the ejaculate: abortive apoptosis and faulty nuclear remodeling during spermatogenesis / [D. Sakkas, E. Seli, D. Bizzaro et al.] // *Reprod Biomed Online* 2003; 7:428-29. 20. Muratori M. Functional and ultrastructural features of DNA-fragmented human sperm / [M. Muratori, P. Piomboni, E. Baldi et al.] // *J Androl* 2000; 21:903-12. 21. Sinha Hikim A.P. Hormonal and genetic control of germ cell apoptosis in the testis / A.P. Sinha Hikim and R.S. Swerdloff // *Reviews of Reproduction* 1999; 4: 38-47. 22. Jurisicova A. DNA damage in round spermatids of mice with a targeted disruption of the Pp1c gene and in testicular biopsies of patients with non-obstructive azoospermia / A. Jurisicova, S. Lopes // *Molecular Human Reproduction* 1999, 5(4):323-330. 23. Tesarik J. Germ cell apoptosis in men with complete and incomplete spermiogenesis failure / J. Tesarik, E. Greco // *Molecular Human Reproduction* 1998, 4: 757-762. 24. Sug Hyung Lee. Alterations of Fas (Apo-1/CD95) gene in non-small cell lung cancer / [Sug Hyung Lee, Min Sun Shin, Won Sang Park et al.] // *J Oncogene* 1999; 18(25):3754-60. 25. Teresa Odorisio The meiotic checkpoint monitoring synapsis eliminates spermatocytes via p53-independent apoptosis / [Teresa Odorisio, Tristan A. Rodriguez et al.] // *Nature Genetics* 1998; 18:257-261. 26. Huszar, G. Sperm plasma membrane remodeling during spermiogenic maturation in men: relationship among plasma membrane beat 1,4 galactosyltransferase, cytoplasmic creatine phosphokinase and creatine phosphokinase isoform ratios / [Huszar, G., Sbracia, M. Vigue et al.] // *Biol. Reprod.* 1997; 56, 1020-1024. 27. Earnshaw W.C. Mammalian caspases: structure, activation, substrates, and functions during apoptosis / W.C. Earnshaw, L.M. Martins, and S.H. Kaufmann, // *Annu. Rev. Biochem.* 1999, 68:383-424. 28. Jong-Min Kim Caspase-3 and Caspase-Activated Deoxyribonuclease Are Associated with Testicular Germ Cell Apoptosis Resulting from Reduced Intratesticular Testosterone / [Jong-Min Kim, R. Shampa et al.] // *Endocrinology* 2001; 142: 9 3809-3816. 29. Singh NP Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm / NP Singh, CH Muller, RE Berger // *Fertil Steril* 2003; 80:1420-30. 30. Brinkworth MHA Association of cyclophosphamide-induced male-mediated, foetal abnormalities with reduced paternal germ cell apoptosis / MH Brinkworth, E. Nieschlag // *Mutat Res* 2000; 447:149-54. 31. Blanc-Layrac G. Morphological and biochemical analysis of cell death in human ejaculated spermatozoa / G. Blanc-Layrac, A.F. Bringuier, R. Guillot // *Cell Mol Biol* 2000; 46: 1: 187-197. 32. Apoptosis and necrosis in human ejaculated spermatozoa / [C. Lachaud, J. Tesarik, M.L. Cacadas et al.] // *Hum Reprod* 2004; 19: 3: 607-610. 33. Sotolongo B. Ability of hamster spermatozoa to digest their own DNA / B. Sotolongo, E. Lino, W.S. Ward // *Biol Reprod* 2003; 69: 2029-2035. 34. Saleh R.A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. Review Article / R.A. Saleh, and A. Agarwal, // *J Androl* 2002; 23:737-752. 35. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality / [D.S. Irvine, J.P. Twigg, E.L. Gordon et al.] // *J Androl* 2000; 21:33-44. 36. Padron, O.F. Seminal reactive oxygen species, sperm

motility and morphology in men with spinal cord injury / O.F. Padron, N.L. Brackett // *Fertil. Steril.* 1997; 67:115-1120. 37. Twigg, J. Iatrogenic DNA damage induced in human spermatozoa during sperm preparation: protective significance of seminal plasma / J. Twigg, D.S. Irvine, Houston // *Mol. Hum. Reprod.* 1998; 4:439-445. 38. Sikka S.C. Relative impact of oxidative stress on male reproductive function. / S.C. Sikka // *Curr. Med. Chem.* 2001; 8:851-862. 39. Sharma R.K. Role of reactive oxygen species in male infertility. (Review) / R.K. Sharma and A. Agarwal // *Urology* 1996; 48:835-850. 40. Fraga, C.G. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA / C.G. Fraga, P.A. Motchnik, A.J. Wyrobek // *Mutat. Res.* 1996; 351:199-203. 41. Kodama H. Increased deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients / Kodama, H., R. Yamaguchi, J. Fukuda // *Fertil. Steril* 1997; 65:519-524. 42. Aitken, R.J. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome / R.J. Aitken and C. Krausz // *Reproduction* 2001; 122:497-506. 43. Sun J.G. Deletion of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro / J.G. Sun, A. Jurisicova and R.F. Casper // *Biol. Reprod.*, 1997; 56:602-607. 44. Ames B.N. Oxidants, antioxidants and the degenerative disease and aging / B.N. Ames, M.K. Shigenaga and T.M. Hagen // *Proc. Natl Acad. Set USA* 1993; 90:7915-7922. 45. Barroso G. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidylserine and oxidative stress in human spermatozoa / G. Barroso, M. Morshedi, S. Oehninger // *Hum Reprod* 2000; 15, 6: 1338-1344. 46. Twigg J. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants / J. Twigg, N. Fulton // *Hum. Reprod.* 1998; 13:1429-1436. 47. Dura, N.K. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa / N.K. Dura, M. Morshedi and S. Oehninger // *Fertil. Steril.* 2000; 74:1200-1207.

ТЕОРИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ НУКЛЕАРНОЙ ДНК ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ СПЕРМАТОЗОИДОВ

И. С. Чернокульский, Н. И. Бойко

Резюме. Репродуктивная медицина проявляет растущий интерес к проблеме отцовского фактора бесплодности. Сегодня отсутствует единое мнение исследователей о причинах возникновения повреждения нуклеарной ДНК человеческих сперматозоидов. В обзоре сделана попытка систематизировать современные теории повреждения отцовского генетического материала.

Ключевые слова: мужское бесплодие, фрагментация ДНК, апоптоз сперматозоидов, окислительный стресс.

THEORIES OF HUMAN SPERMATOZOA NUCLEAR DNA DAMAGE

I. S. Chornokulsky, M. I. Boiko

Abstract. Reproductive medicine takes a growing interest in problems of paternal infertility factor. There is no common opinion of the researches concerning the reasons of the origine of nuclear DNA damage in human spermatozoa nowadays. Attempts to systematize the up-to-date theories of damages of paternal genetic material have been done in the review.

Key words: male infertility, DNA fragmentation, sperm apoptosis, oxidative stress.

O. O. Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.121-124.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. Г. І. Хоодоровський

© I. S. Chornokulsky, M. I. Boiko, 2009

*О. І. Басараба¹, М. Л. Барська²,
Я. П. Бобак², Г. Ю. Шуваєва²,
С. М. Марченко¹, В. Р. Савран³,
Н. А. Володько³, В. Л. Бухман⁴,
Л. Б. Дробот¹*

¹ - Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна
НАН України, Київ. ² - Інститут біології
клітини НАН України, Львів

³ - Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького

⁴ - Кардіфський університет, Велика
Британія

ЕКСПРЕСІЯ АДАПТЕРНИХ БІЛКІВ РОДИНИ (RUK/CIN85)/(CD2AP/CMS) В АДЕНОКАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ

Ключові слова: канцерогенез,
адаптерні білки, Ruk/CIN85,
CD2AP/CMS, рак молочної залози.

Резюме. Адаптерні білки відіграють ключову роль в організації і функціонуванні сигнальних мереж, залучених до контролю процесів проліферації, диференціювання, апоптозу та трансформації клітин. Раніше нами виявлені специфічні зміни у рівні експресії адаптерного білка Ruk/CIN85 та його ізоформ у пухлинах нирки, передміхурової залози та головного мозку, що корелюють із типом пухлин, стадією пухлинного процесу та прогностичними параметрами. У цій роботі показано, що в зразках аденокарцином молочної залози людини (інвазивний протоковий рак) 1-3-ї стадій спостерігається зростання рівня експресії адаптерних білків Ruk/CIN85 та CD2AP/CMS у порівнянні з рівнем їх експресії в зразках умовно нормальних тканин молочної залози, ізольованої із того самого органа при хірургічному втручанні. Методом імунопреципітації встановлено, що Ruk/CIN85 та CD2AP/CMS утворюють комплекси *in vivo*, стехіометрія між окремими компонентами в яких відрізняється для досліджених зразків пухлин. Отримані дані дозволяють припустити можливість залучення адаптерних білків Ruk/CIN85 та CD2AP/CMS до регулювання шляхів злоякісної трансформації епітеліальних клітин молочної залози людини. Як наслідок, досліджувані білки можуть слугувати молекулярними маркерами канцерогенезу та, в перспективі, представляти привабливу мішень для антипухлинної терапії.

Вступ

Молекулярною основою розвитку патологічних процесів є численні зміни як функціональної активності, так і рівня експресії окремих компонентів сигнальних систем (рецепторів клітинної мембрани, адаптерних білків, білкових і ліпідних кіназ та фосфатаз і ін.), що призводить до порушень у регулюванні сигнальних мереж, залучених до контролю клітинного циклу, апоптозу, генетичної стабільності, клітинного диференціювання, морфогенетичних реакцій, і, як наслідок, до трансформації клітин. Адаптерні/риштувальні білки, побудовані переважно з доменів залучених до міжмолекулярної взаємодії, відіграють важливу роль у сигналюванні, залежному від рецепторів клітинної поверхні. Експериментальні дані останніх років підтверджують точку зору, згідно

якої адаптерні білки є не просто з'єднувальними компонентами сигнальних мереж, але й мають високодинамічні властивості, що дозволяє скеровувати потоки регуляторної інформації всередині клітини у просторово-часовий спосіб для забезпечення специфічності клітинних відповідей. Зазначені властивості адаптерних білків визначають їх здатність функціонувати продукти онкогенів, генів-супресорів пухлин, що є молекулярною основою патогенезу злоякісних новоутворень [10].

Ruk/CIN85 та CD2AP/CMS є представниками нещодавно охарактеризованої родини багатфункціональних адаптерних білків, що мають 39% ідентичності і 54% подібності у амінокислотній послідовності [8]. На їх N-кінці локалізовані три SH3 домени, здатні опосередковувати білково-білкові взаємодії через зв'язування з пролін-збага-

ченими мотивами інших білків. Пролін-збагачений район включає кілька потенційних центрів розпізнавання для інших білків, що містять SH3 домени. Водночас, С-кінцевий суперспіралізований район забезпечує гомо- та гетеротипові між-білкові взаємодії. Характерною особливістю CD2AP/CMS є наявність на С-кінці β -тимозин-подібного актин-зв'язувального центру [9], тоді як здатність Ruk₁/CIN85 взаємодіяти з F-актином значно слабша. Множинні молекулярні форми Ruk/CIN85 утворюються в результаті диференційного використання внутрішніх ATG центрів у процесі транскрипції, альтернативного сплайсингу і посттрансляційних модифікацій [5]. Водночас, утворення ізоформ для CD2AP/CMS поки що не показано. За рахунок своєї мультидоменної структури Ruk₁/CIN85 та CD2AP/CMS зв'язуються з низкою білків-партнерів і формують мультимерні комплекси, залучені до контролю апоптозу, клатрин-опосередкованого ендоцитозу рецепторних тирозинових кіназ, внутрішньоклітинного транспорту везикул, динамічних перебудов актинового цитоскелета, адгезивних властивостей й інвазії клітин, мітогенних сигналів, інфікування клітин вірусом простого герпесу [8, 15].

Можлива участь Ruk₁/CIN85 та CD2AP/CMS у канцерогенезі з'ясована недостатньо. Припускається, що завдяки ролі Ruk₁/CIN85 у "down"-регулюванні сигналювання, що ініціюється рецепторами поліпептидних факторів росту, та його здатності інгібувати каталітичну активність фосфатидилінозитол-3-кінази (PI-3-K), зазначений адаптерний білок може функціонувати як пухлинний супресор [4, 13]. Водночас, показано, що експресія Ruk₁/CIN85 та його ізоформи без першого SH3A домену, білка SETA, індукується в пухлинах гліального походження [3, 6]. Нами також виявлені специфічні зміни у рівні експресії адаптерного білка Ruk₁/CIN85 та його ізоформ у пухлинах нирки та передміхурової залози, що корелюють із типом пухлин, стадією пухлинного процесу та прогностичними параметрами [1, 2].

Рак молочної залози (РМЗ) займає перше місце серед всіх злоякісних новоутворень у жінок і налічує більше півтора мільйона випадків захворювання в рік. РМЗ є основною причиною смерті жінок від ракових захворювань [20]. У пухлинах молочної залози виявлені множинні порушення у функціонуванні специфічних сигнальних шляхів (PI-3-K/Akt, Ras/Erk1,2 і ін.), до контролю яких можуть бути залучені адаптерні білки родини (Ruk/CIN85)/(CD2AP/CMS). У цій роботі нами продемонстровано, що в зразках аденокарцином молочної залози людини (інвазивний протоковий рак) 1-3-ої стадій злоякісності спостерігається

зростання рівня експресії адаптерних білків Ruk₁/CIN85 та CD2AP/CMS у порівнянні з рівнем їх експресії в зразках умовно нормальної тканини молочної залози. Встановлено також, що Ruk₁/CIN85 та CD2AP/CMS утворюють комплекси *in vivo*, стехіометрія між окремими компонентами в яких відрізняється для досліджених зразків пухлин. Отримані експериментальні дані дозволяють припустити цінність адаптерних білків Ruk₁/CIN85 та CD2AP/CMS як пухлинних біомаркерів та потенційних мішеней для розробки фармакологічних препаратів скерованої дії.

Мета дослідження

Дослідити рівень експресії адаптерних білків Ruk₁/CIN85 і CD2AP/CMS та утворення комплексів *in vivo* між цими білками в аденокарциномах молочної залози.

Матеріал і методи

Як матеріал для досліджень використовували зразки аденокарцином молочної залози людини (інвазивний протоковий рак) 1-3-ї стадій та зразки умовно нормальної тканини молочної залози, ізольованої із того самого органа при хірургічному втручанні. Зразки пухлин були надані в рамках співпраці з кафедрою онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Усі пацієнти були попереджені про дослідження та дали свою проінформовану згоду на участь у їх проведенні.

Нозерн-блот аналіз. Зразки пухлин розтирали в ступці з рідким азотом. Тотальну РНК із зразків тканин виділяли гуанідинтіоціанатним методом [7]. Якість виділених препаратів та концентрацію РНК визначали шляхом аналітичного електрофорезу в агарозному гелі. Для подальшої роботи використовували зразки РНК, в яких співвідношення 28S і 18S рРНК становило 2:1, що свідчило про відсутність процесів деградації. 20 мкг РНК/доріжку розділяли в денатуруючому (9% розчину формальдегіду) 1,25 % агарозному гелі з наступним перенесенням на нейлонову мембрану (Hybond N+, Amersham) протягом 12-16 год. Як зонд для Нозерн-блот гібридизації використовували ³²P-мічений клон 3E7 кДНК гена *ruk*. Рівень специфічних сигналів у відповідних зразках порівнювали відносно експресії 18S рРНК.

Отримання тканинних екстрактів для імуноблот-аналізу білків. Експресію Ruk₁/CIN85 та CD2AP/CMS досліджували в Тритон X-100-розчинній та SDS-розчинній фракції загального білка зразків пухлин молочної залози людини та відповідних контрольних тканин. Для отримання Тритон X-100-розчинної фракції, розтерті у рід-

кому азоті тканини екстрагували у буфері лізису (10 мМ трис-НСІ (рН 7,5), 150 мМ NaCl, 1% Тритон X-100, 5 мМ EDTA, 50 мМ NaF, 1 мМ Na₃VO₄, 5 мМ бензамідин, 1 мМ PMSF, 10 мкг/мл апротинін, 10 мкг/мл лейпептин, 1 мкг/мл пепстатин) та інкубували на льодовій бані протягом 20 хв. SDS-розчинну фракцію загального білка отримували, використовуючи гуанідинтіоціанатний (ГТЦ) буфер (4 М ГТЦ, 25 мМ цитрат натрію (рН 7,0), 0,5% N-лаурилсаркозин, 0,1 М β-меркаптоетанол). ГТЦ-екстракти центрифугували при 12000 об/хв протягом 30 хв при 4°C; фенол-хлороформну інтерфазу преципітували 2-пропанолом, і білковий осад розчиняли в 50 мМ трис-НСІ (рН 6,8), 2% SDS. Концентрацію білка у пробах визначали за методом Петерсона [21]. Отримані екстракти до використання зберігали при -130°C.

Імуноблот-аналіз білків. Білки (на електрофоретичну доріжку наносили 100 мкг білка кожного зразка) розділяли електрофорезом у градієнтному 5-18% ПААГ в буферній системі Леммлі за присутності SDS і переносили на полівінілдіфторидну (PVDF) мембрану ("Amersham", Велика Британія) протягом 2 год при силі струму 250 мА в буфері, що містив 25 мМ трис-НСІ (рН 8,3), 20%-ний метанол, 192 мМ гліцин. Вільні центри зв'язування на мембрані блокували протягом 2 год у забуференому фосфатному розчині ((ЗФР) (137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 4,3 мМ Na₂HPO₄, 1,7 мМ KH₂PO₄, рН 7,3), що містив 5% сухого молока та 0,1% твіна-20. Детекцію повнорозмірної форми білка Ruk₁/CIN85 проводили за допомогою моноклонального анти-SH3A антитіла. Детекцію CD2AP/CMS проводили за допомогою поліклональних анти-CD2AP антитіл ("Santa Cruz Biotechnology", США). Як другі антитіла використовували анти-мишачі або анти-кролячі IgG, кон'юговані з пероксидазою хрому ("Promega", США) Імунореактивні смуги виявляли за допомогою набору фірми "Amersham" для посиленої хемілюмінесценції. Час експозиції оброблених мембран на рентгенівській плівці залежав від інтенсивності хемілюмінесценції і тривав 1–5 хв.

Імунопреципітація. Екстракти тканин, стандартизовані за вмістом білка (1,3-1,5 мг), попередньо інкубували при постійному перемішуванні протягом 1 год при 4°C з протеїн А-сефарозою ("Amersham Biosciences") для зниження рівня неспецифічного зв'язування антитіл. Освітлені екстракти інкубували далі з моноклональним анти-SH3A антитілом або поліклональними анти-CD2AP антитілами (2 мкг/зразок) протягом 4 год при 4°C. Утворені імунні комплекси осаджували за допомогою протеїн G-сефарози ("Amersham Biosciences") або протеїн А-сефарози для анти-CD2AP антитіл. Контролем неспе-

цифічного зв'язування слугував зразок освітленого екстракту, який інкубували лише з протеїн G/А-сефарозою. Гранули сефарози промивали 3–4 рази холодним буфером лізису (без інгібіторів фосфатаз і протеїназ) і прогрівали в буфері для зразків Леммлі при 95°C протягом 5 хв на водяній бані, після чого білки розділяли в градієнтному ПААГ з наступним імуноблот-аналізом.

Денситометричний аналіз інтенсивності смуг після Нозерн-блот аналізу та імуноблот-аналізу проводили з використанням програми Gel-Pro.

Обговорення результатів дослідження

На першому етапі, для з'ясування можливої біологічної ролі Ruk/CIN85 у канцерогенезі молочної залози, ми проаналізували експресію цього білка на рівні мРНК методом Нозерн-блот аналізу. Як зонд для Нозерн-блот гібридизації був використаний ³²P-мічений клон 3E7 кДНК гена *ruk*. У зразках тотальної РНК, виділеної з нормальних та пухлинних тканин молочної залози, ми виявили основний мРНК-транскрипт гена *ruk/cin85* розміром 3,5 тпн, який кодує повнорозмірну форму білка з молекулярною масою 85 кДа (рис. 1). Рівень експресії мРНК *ruk/cin85* у зразку умовно нормальної тканини виявився вищим порівняно з рівнем експресії у зразках аденокарцином молочної залози. Із рис. 1 видно, що зразки аденокарцином молочної залози характеризуються незначним поліморфізмом за рівнем експресії мРНК *ruk/cin85*, що, очевидно, зумовлено особливостями генетичного контексту окремих пацієнтів.

Оскільки експресія специфічних генів не завжди супроводжується синтезом функціональних білкових продуктів, на наступному етапі досліджень ми проаналізували експресію адаптерних білків Ruk/CIN85 та CD2AP/CMS на рівні білка методом імуноблот-аналізу. Для досліджень використовували як Тритон X-100-розчинну фракцію, так і SDS-розчинну фракцію загального білка, що дозволяло детектувати в останній пул досліджуваних білків, міцно асоційований з актиновим цитоскелетом і/або ядерним матриксом [14]. Вміст Ruk₁/CIN85 у зразках пухлин молочної залози людини та контрольних зразках проаналізований з використанням моноклонального анти-SH3A антитіла. Як у Тритон X-100 розчинній, так і в SDS-розчинній фракціях загального білка виявлено лише одну імунореактивну смугу, що відповідає білку з молекулярною масою 85 кДа (p85) – повнорозмірному продукту гена *ruk/cin85* (Рис. 2). Експресія p85 у більшості зразків умовно нормальної тканини детектувалася на низькому рівні. Як видно з даних, приведених на рис. 2, досліджені зразки інвазивного протокового раку

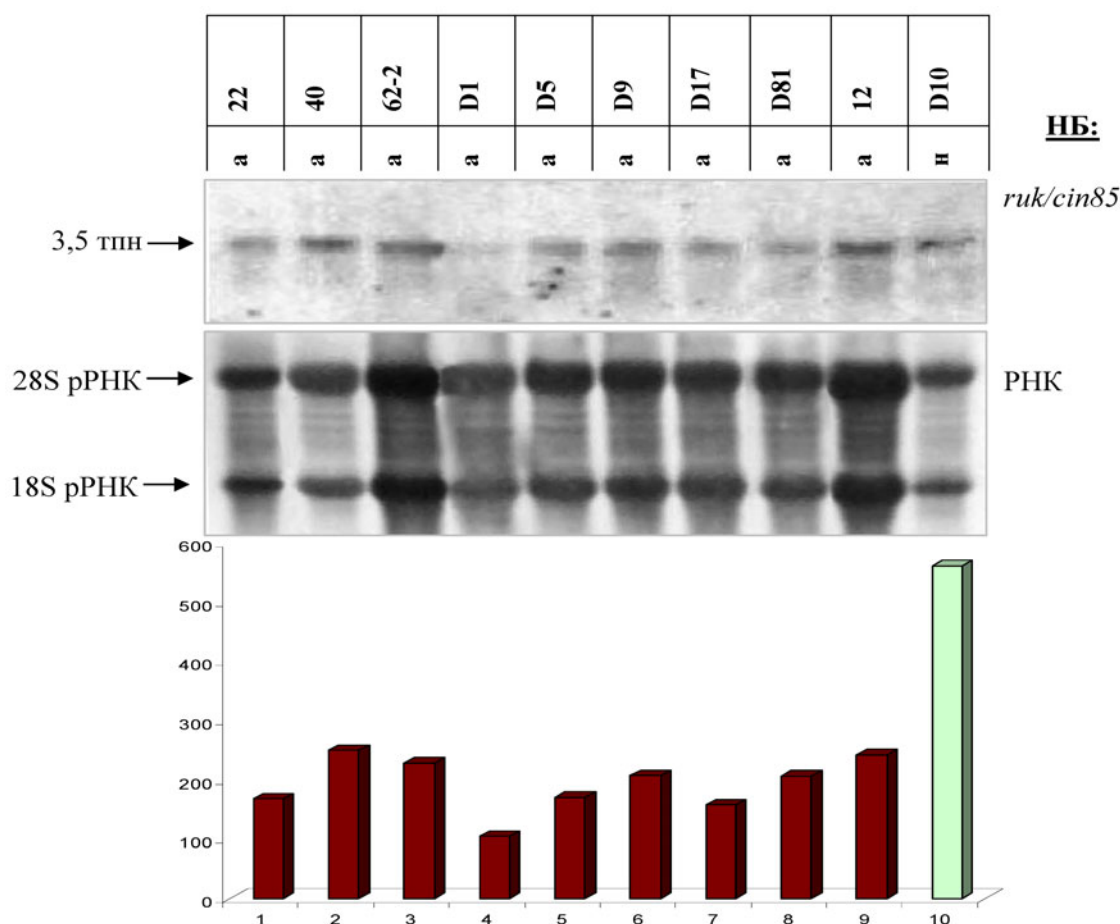


Рис. 1. Нозерн-блот аналіз тотальної РНК, виділеної зі зразків умовно нормальної тканини молочної залози (н) та аденокарцином молочної залози людини (а). Як зонд використовували клон 3E7 кДНК гену *ruk*. Рівень специфічних сигналів у відповідних зразках вирівнювали відносно експресії 18S рРНК.

1-3-ої стадій характеризувалися значним зростанням рівня експресії повнорозмірної форми білка Ruk_γ/CIN85. Слід особливо відмітити, що у зразках середнього ступеня диференціювання (G2) вміст Ruk_γ/CIN85 достовірно вищий порівняно зі зразками пухлин низького ступеня диференціювання (G3), які характеризуються агресивним перебігом, швидким і раннім метастазуванням та високою здатністю до рецидивів після лікування. Результати імуноблот-аналізу SDS-розчинної фракції дозволяють також дійти висновку, що частина клітинного пулу Ruk_γ/CIN85 у більшості зразків контрольних тканин є жорстко асоційованою з актиновим цитоскелетом, що узгоджується з даними літератури [12]. За результатами імуноблот-аналізу (рис. 2) рівень експресії гомолога Ruk_γ/CIN85, адаптерного білка CD2AP/CMS, у пухлинах також є значно вищим порівняно із його вмістом у контрольних тканинах молочної залози. Однак, звертає на себе увагу факт оберненої залежності рівня експресії CD2AP/CMS в аденокарциномах щодо ступеня диференціювання порівняно з такими даними для Ruk_γ/CIN85: нижчий вміст у G2-зразках і вищий – у G3-зразках. Подібна залежність виявлена в подоцитах мишей

з генотипом CD2AP^{-/-}. Авторами показано, що експресія Ruk/CIN85 зростає в процесі диференціювання подоцитів, і при цьому посилюються сигнальні ефекти, асоційовані з адаптерним білком.

У літературі є дані, що адаптерні білки Ruk_γ/CIN85 та CD2AP/CMS не тільки функціонують в однакових сигнальних комплексах, але й взаємодіють між собою фізично, виявляючи, залежно від клітинного контексту, синергічні або антагоністичні ефекти. Можливість утворення комплексів *in vivo* між досліджуваними білками у нормальних і пухлинних тканинах молочної залози підтверджена нами методом імунопреципітації (рис. 3). Цікаво, що, незважаючи на нижчий вміст Ruk_γ/CIN85 і вищий CD2AP/CMS у G3-зразку порівняно з контрольною тканиною, їх співвідношення в імунопреципітаті склало приблизно 2:1, тоді як у G2-зразку виявилось практично еквімолярним (1:1). Беручи до уваги здатність адаптерних/риштувальних білків зумовлювати так зване “комбінаторне інгібування” [11], ми можемо припустити, що утворення комплексів, а відтак і специфічний біологічний ефект, який залежить від міжбілкових взаємодій, є можливий лише за умови відповідного співвідношення білкових партнерів.

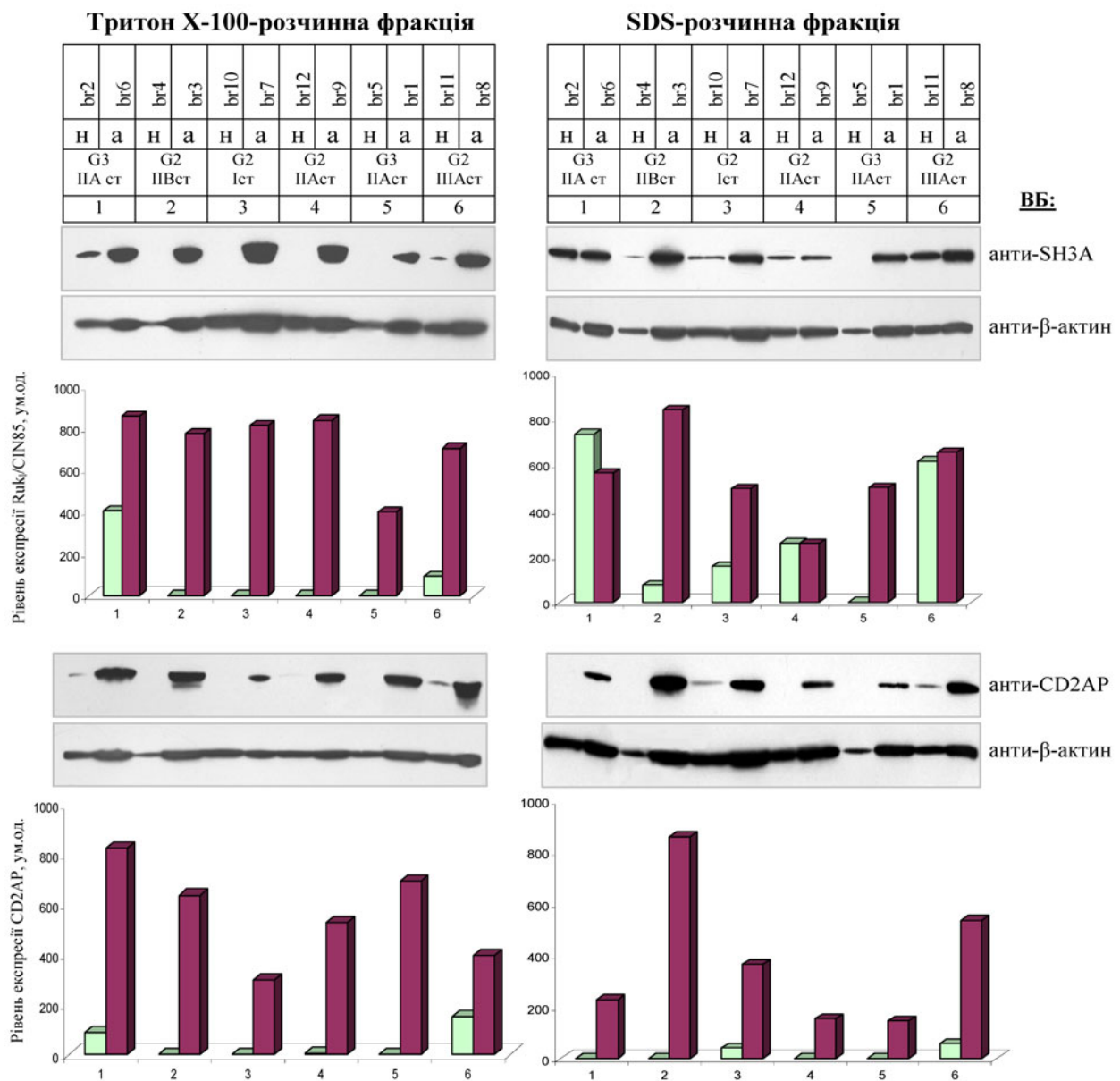


Рис. 2. Вестерн-блот аналіз Тритон X-100-розчинної та SDS-розчинної фракцій зразків умовно нормальних тканин і аденокарцином молочної залози людини. ВБ – Вестерн-блот, н – умовно нормальна тканина, а – аденокарцинома молочної залози людини

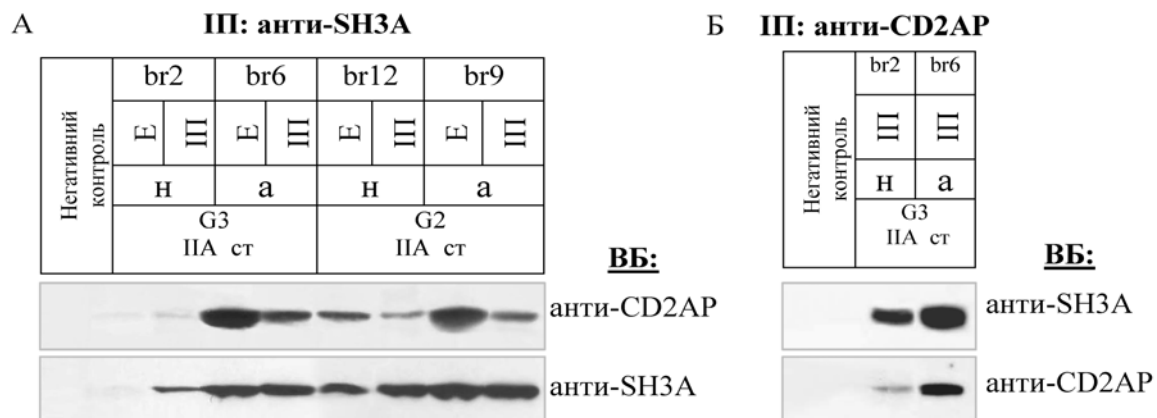


Рис. 3. Вестерн-блот аналіз преципітатів зразків умовно нормальних тканин і аденокарцином молочної залози людини. (А) Імунопреципітація анти-SH3A антитілом. (Б) Імунопреципітація анти-CD2AP антитілами. н – умовно нормальна тканина, а – аденокарцинома; Е – екстракт; III – імунопреципітат.

Висновки

1. Результати проведених досліджень свідчать про підвищення експресії та зміни балансу адаптерних білків Ruk₁/CIN85 і CD2AP/CMS в аденокарциномах молочної залози залежно від ступеня диференціювання пухлин.

2. Зазначені молекулярні події можуть вносити вклад у втрату узгодженого контролю процесів апоптозу та проліферації в малігнізованій тканині, прогресію пухлинного росту, чутливість до протипухлинної терапії.

3. Адаптерні білки Ruk₁/CIN85 та CD2AP/CMS можуть слугувати потенційними молекулярними маркерами канцерогенезу молочної залози та мішенню для розробки протипухлинних препаратів.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення процесів організації та функціонування сигнальних мереж клітини.

Подяки

Автори щиро вдячні фонду WUBMRC за часткову фінансову підтримку даної роботи, надану О. Басарабі. Дана робота виконувалася в рамках програми "Сучасна біотехнологія та навколишнє середовище людини".

Література. 1. Експресія гена *ruk/cin85* у пухлинах передміхурової залози людини / [Г.Ю.Шуваєва, Я.П.Бобак, В.Р.Дрель і др.] // Експер. та клін. фізіол. і біохім. - 2004. - Т. 7, №1. - С.35-42. 2. Експресія адаптерного білка CIN85/Ruk в пухлинах нирки людини / [Г.Ю.Шуваєва, Я.П.Бобак, О.М.Масвська і др.] // Експ. та клін. фізіол. і біохім. - 2004. - Т. 7, №4. - С.93-99. 3. Study of CIN85/Ruk isoforms expression in human glioblastoma multiforme / [Ya.Bobak, O.Basaraba, G.Shuvayeva et al.] // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska Lublin-Polonia. - 2006. - Vol. XIX, №1, 38 - P.183-185. 4. Multiple Domains of Ruk/CIN85/SETA/CD2BP3 are involved in interaction with p85a regulatory subunit of PI 3-kinase / [E.Borthwick, I.Korobko, C.Luke et al.] // J. Mol. Biol. - 2004. - Vol. 343. - P.1135-1146. 5. Buchman V. L. Organization of the mouse Ruk locus and expression of isoforms in mouse tissues / V. L. Buchman, C. Luke, E. B. Borthwick [et al.] // Gene. - 2002. - Vol. 295. - P. 13-17. 6. The glioma-associated protein SETA interacts with AIP1/Alix and ALG-2 and modulates apoptosis in astrocytes / [B.Chen, S.C.Borinstein, J.Gillis et al.] // J. Biol. Chem. - 2000. - Vol. 275, №25. - P.19275-19281. 7. Chomczynski P. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction / P. Chomczynski, N. Sacchi // Anal. Biochem. - 1987. - Vol. 162, №1. - P.156-159. 8. Dacic I. CIN85/CMS family of adaptor molecules / I. Dacic // FEBS Lett. - 2002. - Vol. 529. - P.110-115. 9. Dustin M.L. A novel adaptor protein orchestrates receptor patterning and cytoskeletal polarity in T-cell contacts / [M.L.Dustin, M.W.Olszowy, A.D.Holdorf et al.] // Cell. - 1998. - Vol. 94, №5. - P.667-677. 10. Feller S.M. Physiological signals and oncogenesis mediated through Crk family adapter proteins / [S.M.Feller, G.Posern, J.Voss et al.] // J. Cell Physiol. - 1998. - Vol. 177, №4. - P.535-552. 11. Ferrell J.E. Jr. What Do Scaffold Proteins Really Do? / J.E. Jr. Ferrell // Sci STKE. - 2000. - Vol. 2000, №52. - P.1-3. 12. Structure and function analysis of the CMS/CIN85 protein family identifies actin-bundling properties and heterotypic-complex formation / [G.Gaidos, S.Soni., D.J. Oswald et al.] // J. Cell Sci. - 2007. - Vol. 120, № 14. - P.2366-2377. 13. Negative regulation of PI 3-kinase by Ruk, a novel adaptor protein / [I.Gout, G.Middleton, J.Adu et al.] // EMBO J. - 2000. - Vol. 19, №15. - P.4015-4025. 14. Hollenbeck P.J. The distribution, abundance and subcellular localization of kinesin / P.J. Hollenbeck // J. Cell Biol. - 1989. - Vol. 108, №6. - P.2335-2342. 15. Hutchings N.J. Linking the T Cell Surface Protein CD2 to the Actin-capping Protein CAPZ via CMS and CIN85 / [N.J.Hutchings, N.Clarkson, R.Chalkley et al.] // J. Biol. Chem. - 2003. - Vol. 278, №25. - P. 22396-22403.

ЭКСПРЕССИЯ АДАПТЕРНЫХ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА (RUK/CIN85)/(CD2AP/CMS) В АДЕНОКАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

О. И. Басараба, М. Л. Барская, Я. П. Бобак, Г. Ю. Шуваева, С. М. Марченко, В. Р. Савран, Н. А. Володько, В. Л. Бухман, Л. Б. Дробот

Резюме. Адаптерные белки играют ключевую роль в организации и функционировании сигнальных сетей, вовлеченных в контроль процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и трансформации клеток. Ранее нами были обнаружены специфические изменения в уровне экспрессии адаптерного белка Ruk₁/CIN85 и его изоформ в опухолях почки, предстательной железы и мозга, коррелирующие с типом опухолей, стадией опухолевого процесса и прогностическими параметрами. В этой работе показано, что в образцах аденокарцином молочной железы человека (инвазивный протоковый рак) 1-3-ей стадий наблюдается увеличение уровня экспрессии адаптерных белков Ruk₁/CIN85 и CD2AP/CMS по сравнению с уровнем их экспрессии в образцах условно нормальной ткани молочной железы, изолированной из того же органа при хирургическом вмешательстве. Методом иммунопреципитации установлено, что Ruk₁/CIN85 и CD2AP/CMS образуют комплексы *in vivo*, стехиометрия между отдельными компонентами в которых отличается для исследованных образцов опухолей. Полученные данные позволяют допустить возможность вовлечения адаптерных белков Ruk₁/CIN85 и CD2AP/CMS в регуляцию путей злокачественной трансформации клеток человека и животных. Как следствие, исследуемые белки могут служить молекулярными маркерами канцерогенеза и, в перспективе, представлять привлекательную мишень для антиопухоловой терапии.

Ключевые слова: канцерогенез, адаптерные белки, Ruk/CIN85, CD2AP/CMS, рак молочной железы

EXPRESSION OF (RUK/CIN85)/(CD2AP/CMS) FAMILY ADAPTOR PROTEINS IN HUMAN BREAST ADENOCARCINOMA

O.I. Basaraba¹, M.L. Barska², Ya.P. Bobak², H.Yu. Shuvayeva², S.M. Marchenko¹, V.R. Savran³, N.A. Volodko³, V.L. Buchman⁴, L.B. Drobot¹

Abstract. Adaptor proteins play a key role in organization and functioning of signalling networks involved in the control of proliferation, differentiation, apoptosis, and cell transformation. Our previous findings demonstrated the specific changes in expression level of adaptor protein Ruk₁/CIN85 and its isoforms in kidney, prostate and brain tumors that correlated with tumor type, stage and prognostic parameters. In this study, we demonstrated that expression levels of adaptor proteins Ruk₁/CIN85 and CD2AP/CMS were up-regulated in human breast adenocarcinoma samples (invasive ductal carcinoma, stages 1-3) in comparison with the levels of their expression in adjacent normal breast tissue samples. Using immunoprecipitation, the formation of complex between Ruk₁/CIN85 and CD2AP/CMS was revealed *in vivo*. In addition, their stoichiometry differed among studied breast adenocarcinoma samples. These results suggest that adaptor proteins Ruk₁/CIN85 and CD2AP/CMS may be involved in the process of malignant transformation of human breast epithelium cells. Therefore, the studied proteins can serve as molecular markers of carcinogenesis and, in a prospect, as attractive targets for the development of anti-tumor therapy.

Key words: carcinogenesis, adapter proteins, Ruk/CIN85, CD2AP/CMS, breast adenocarcinoma.

**Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine (Kyiv)
Institute of Cell Biology, NAS of Ukraine (Lviv)
Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv)
Cardiff University (Cardiff, UK)**

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.125-130.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – доц. І. Ф. Курченко

© О. І. Басараба, М. Л. Барська, Я. П. Бобак, Г. Ю. Шуваєва, С. М. Марченко, В. Р. Савран, Н. А. Володько, В. Л. Бухман, Л. Б. Дробот, 2009

УДК 612.35:612.36:612.015.81

Ж. В. Картіфузова¹
Є. М. Решетнік¹
С. І. Павлович²
А. С. Пустовалов¹
В. А. Сенчило¹
М. Ю. Макаrchук¹

АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА СТАН ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ДІЇ ЕТАНОЛУ ЗА УМОВ БЛОКАДИ ОПІОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ НАЛОКСОНОМ

¹ - Біологічний факультет Київського національного університету ім. Т. Шевченка, ² - Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, м. Київ

Ключові слова: алкогольне ураження печінки, налоксон, опіоїдні рецептори, гамма-глутамілтрансфераза, аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза.

Резюме. При дослідженні показників активності ферментів сироватки крові та стану тканини печінки у щурів з моделлю підгострого алкогольного ураження печінки показано, що неспецифічний блокатор опіоїдних рецепторів налоксон усуває викликане етанолом зменшення площі перерізу гепатоцитів та їх ядер у центролобулярній і в перипортальній зонах і індуковане етанолом збільшення активності аспаратамінотрансферази, не впливаючи на викликані етанолом підвищення активності аланінамінотрансферази й гамма-глутамілтрансферази сироватки крові.

Вступ

Одним з найбільш актуальних питань гепатології є алкогольне ураження печінки [1,3]. Систематичне вживання алкоголю призводить насамперед до розвитку алкогольного стеатогепатиту, надалі до хронічного гепатиту з жировою дистрофією та некрозом гепатоцитів, мезенхімальною реакцією, а за умови подальшого прогресування - цирозу печінки [3,7,12]. Відомо, що енкефаліни - ендогенні опіоїдні пентапептиди, виявляють широкий спектр фізіологічної дії, залучені, зокрема, до патогенезу алкоголізму [5,8,10,11]. Низка даних вказує на здатність етанолу активувати систему опіоїдних пептидів, доказом чого є етаноліндуковане посилення експресії генів відповідних поліпептидів-попередників енкефалінів і ендорфінів у мозку при алкоголізмі та зменшення вживання алкоголю при застосуванні блокаторів опіоїдних рецепторів [2,13]. Налоксон, діючи як антагоніст μ -, κ - і δ -рецепторів, зменшує у людини викликану етанолом інтоксикацію, але не усуває її цілком [9]. Зважаючи на це аналог налоксону – налтрексон у 1994р. офіційним рішенням Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів рекомендований як препарат для лікування алкоголізму [14].

Мета дослідження

Вивчити вплив етанолу на активність індикаторних ферментів сироватки крові та стан тканини печінки щурів за умов блокади опіоїдних рецепторів налоксоном.

Матеріал і методи

Досліди проведені на 157 безпородних білих щурах (самцях) масою 180-230г. Моделювання експериментального підгострого алкогольного гепатиту в щурів здійснювали за методикою [6], при цьому тварини були поділені на 4 групи. Впродовж 7 діб контрольна група тварин натще отримувала внутрішньошлунково воду у дозі 7 мл/кг маси щура та внутрішньоочеревинно фізіологічний розчин (100 мкл/кг маси щура). Друга група впродовж тижня отримувала щоденно натще внутрішньошлунково етанол (40%) у дозі 7 мл/кг та внутрішньоочеревинно фізіологічний розчин у дозі 100 мкл/кг. Третя група впродовж такого ж часу отримувала воду у дозі 7 мл/кг та налоксон у дозі 100 мкл/кг. Четверта група отримувала етанол (40%) внутрішньошлунково у дозі 7 мл/кг маси тіла тварини та 100 мкл/кг налоксону внутрішньоочеревинно. Для наркотизації тварин використовували тіопентал натрію в дозі 50 мг/кг маси щура, внутрішньоочеревно. Через добу після останнього уведення вказаних речовин забирали кров та вилучали печінку щурів для подальшого дослідження. Визначення активності трансфераз та лужної фосфатази в сироватці крові щурів, що є досить чутливими та інформативними показниками ураження печінки, проводили кінетичним колориметричним методом із використанням біохімічного аналізатора Humalizer та серії наборів Human [1,4]. Для гістологічного дослідження кусочки печінки після фіксації 10% нейтральним формаліном заливали у парафін за загально

прийнятою методикою. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином. Також зрізи печінки піддавали морфометричному аналізу з використанням програми Scione Images та визначенням наступних показників: діаметру капілярів, площі перерізу гепатоцитів та їх ядер, розташованих у центролобулярній і перипортальній зонах печінкової часточки.

Усі досліді на тваринах проводили із дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують із експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986).

Отримані експериментальні дані опрацьовували статистично за допомогою пакета програм STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Відмінності між групами вважалися достовірними при $p \leq 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Дія етанолу призводила до зростання активності аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ) та гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) (табл.1), що, можливо, є наслідком пошкодження гепатоцитів, а також результатом індукції активності мікосомальних ферментів [1,4].

Під впливом блокатора опіоїдних рецепторів налоксону спостерігалось збільшення АлАТ в крові щурів на 38,7% ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем та статистично значимо не змінювалися показники АсАТ, ЛФ та ГГТ (табл.1). Блокування опіоїдних рецепторів на тлі алкоголізації тварин впливало на активність АлАТ сироватки крові більш істотно ніж за умов введення самого налоксону чи етанолу окремо. Так, показник активності АлАТ за вказаних умов збільшувався на 58% ($p < 0,05$) щодо контролю (табл.1). У зв'язку з цим можна припустити існування двох принципово різних механізмів впливу налоксону та етанолу на вивільнення АлАТ із клітин, що забезпечує сумачію ефектів налоксону і етанолу щодо цього показника. Для налоксону можна вважати ефективним специфічний рецепторопосередкова-

ний механізм, тоді як для етанолу характерним є неспецифічний цитолітичний механізм дії. Разом з тим, активність АсАТ та ЛФ сироватки крові щурів, що отримували етанол з одночасним блокуванням опіоїдних рецепторів налоксонем достовірно не змінювалися порівняно з контролем (табл.1). Активність ГГТ зростала подібно до такої при моделюванні підгострого алкогольного гепатиту (табл.1).

На гістологічних препаратах печінки тварин зі змодельованим підгострим алкогольним гепатитом характерним були дистрофічні зміни у паренхімі, подекуди дрібновогнищеві некрози, наявність жирових та лейкоцитарних інфільтратів, (рис. а), що не зустрічаються у контролі.

Також спостерігалось достовірне зменшення діаметру капілярів центролобулярної зони, площі перерізу гепатоцитів та їх ядер як у центролобулярній зоні, так і в перипортальній зонах порівняно з контролем (табл.2). Отримані результати гістологічного та цитологічного аналізу тканини печінки тварин з алкогольним гепатитом є підтвердженням пригнічення функціональної активності печінки.

При внутрішньоочеревинному введенні налоксону виявлено, що у тканині печінки майже відсутня дифузна жирова інфільтрація, а у перипортальній зоні спостерігалися поодинокі лейкоцитарні інфільтрати.

При цьому достовірно зменшувався діаметр капілярів центролобулярної зони, площа перерізу ядер клітин центролобулярної зони та площа перерізу ядер клітин перипортальної зони порівняно з контролем (табл.2). У печінці тварин, яким вводили налоксон на тлі тижневого алкогольного навантаження, виявлено достовірне збільшення площі перерізу гепатоцитів перипортальної зони, у порівнянні з препаратами печінки тварин, які знаходилися під дією тільки етанолу (табл.2). Характерних для змодельованого підгострого ал-

Таблиця 1

Активність ферментів сироватки крові щурів при дії налоксону за умов експериментального підгострого алкогольного гепатиту (Ме [25; 75] (Ме – медіана; 25 і 75 – 1-й і 3-й квартилі)), $n=55$

Діючі речовини	Активність ферментів сироватки крові, (О/л)			
	аспартатамінотрансфераза	аланінамінотрансфераза	гамма-глутамілтрансфераза	лужна фосфатаза
Контроль (вода+фізр-н)	150,95 [127,9;196,9]	74,1 [59,7;95,4]	1,85 [1,8;3,3]	386,7 [328,9;416,1]
Етанол+фізрозчин	191,5* [163,4;249,3]	102,8* [56,9;120,1]	3,40* [2,9;3,8]	411,50 [386,6;421,8]
Налоксон+вода	166,3 [133,9;208,9]	119,6* [108,6;154,9]	1,9 [1,8;2,6]	367,6 [261,8;400,6]
Етанол+налоксон	168,5 [156,4;296,5]	145,6* [129,9;210,1]	3,7* [2,5;4,0]	375,4 [269,3;422,4]

Примітка. * $p < 0,05$ щодо контролю.

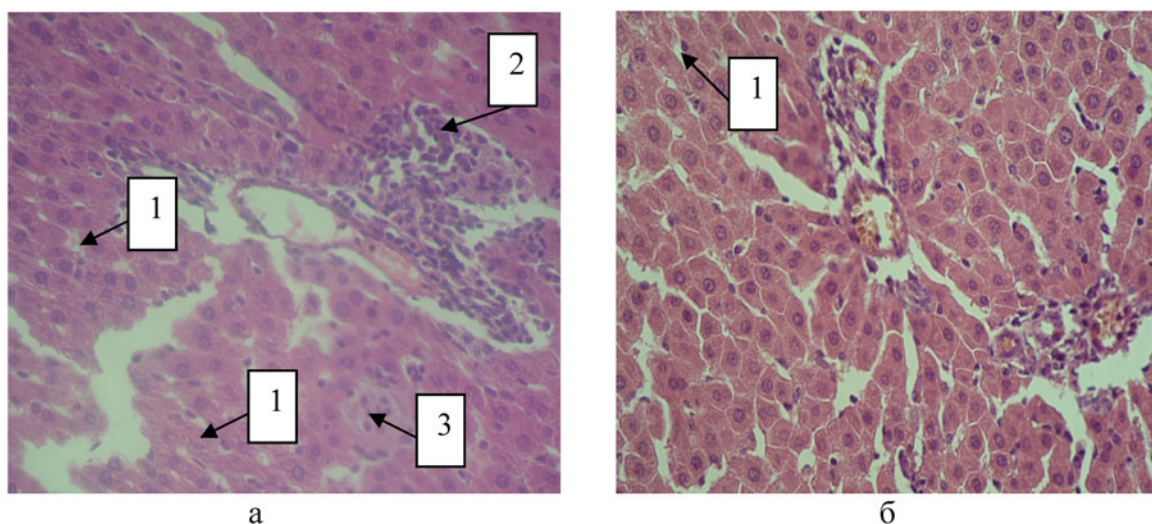


Рис. Тканина печінки щурів з експериментальним алкогольним гепатитом (а) та при блокаді опіоїдних рецепторів налоксоном (б): 1 - жирова дистрофія, 2 - лейкоцитарні інфільтрати, 3 - дрібновогнищевий некроз. Забарвлення гематоксилін-еозином, окуляр x 10, об'єктив x 40.

Таблиця 2

Морфометричні показники тканини печінки щурів під впливом налоксоу у нормі та при дії етанолу (M±m, n=33)

Показники	контроль	етанол	вода+ налоксон	етанол+ налоксон
Діаметр капілярів перипортальної зони, мкм	5,49±0,14	5,03 ±0,12	5,02±0,20	5,22±0,32
Діаметр капілярів центролобулярної зони, мкм	7,6± 0,17	6,75±0.17*	5,94±0,21*	6,98±0,29
Площа перерізу клітин центролобу лярної зони, мкм ²	208,4±3,7	184,0±2,5*	195,26±4,5	201,72±4,41 [#]
Площа перерізу ядер клітин центролобу лярної зони, мкм ²	47,32±1,40	41,59±1,04*	32,7±1,77*	46,37±2,22 [#]
Площа перерізу клітин перипорта льної зони, мкм ²	205,8±3,8	199,57±2,57	204,4±3,99	224,2±5,79* [#]
Площа перерізу ядер клітин перипорта льної зони, мкм ²	46,37±0,81	41,83±0,58*	36,3±0,94*	45,89±0,97 [#]

Примітка.* - p<0,05 по відношенню до контрольної групи, [#] - p <0,05 по відношенню до групи з етанолом

когольного гепатиту некротичних змін за умов одночасного з етанолом введення налоксоу не виявлено (рис. б). Слід відзначити, що налоксон сприяє збільшенню площі перерізу гепатоцитів та їх ядер як у центролобулярній, так і в перипортальній зонах печінки порівняно з дією одного етанолу.

Висновки

1. За умов алкогольного ураження налоксон запобігає збільшенню активності мітохондріальної аспаратамінотрансферази, але не діє на викликане етанолом посилення активності гамма-глутамілтрансферази та аланінамінотрансферази сироватки крові.

2. Гістоструктурні зміни тканини печінки за умов алкогольного ураження частково усуваються блокадою опіоїдних рецепторів налоксоном, про що свідчить збільшення площі перерізу гепа-

тоцитів та їх ядер у центролобулярній та перипортальній зонах.

Перспективи подальших досліджень

Для з'ясування участі опіоїддергічної системи організму у розвитку викликаного етанолом патології печінки перспективним є дослідження структурно-функціонального стану цього органу за умов блокади опіоїдних рецепторів при алкогольному ураженні у тварин з різною схильністю до вживання етанолу.

Література. 1.Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О.Я. Бабак // Суч. гастроентер. – 2006. – №6 (32). – С. 4–8. 2.Булаев В.М. Антагонисты опиатов: применение в наркологической практике / В.М. Булаев // Вопросы наркологии. – 1995. – №5. – С. 27– 34. 3.Григорьев П.Я. Цирроз и алкогольная жировая дистрофия печени / П.Я. Григорьев // Медицинская газета. – 2003. – № 84. – С.15–17. 4.Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исс-

ледованиям и лабораторной диагностике / В.С.Камышников.– М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920с.
 5. Лебедев Д.С. О роли блокаторов метаболизма этанола в терапии алкогольной зависимости / Д.С. Лебедев // Укр. Вест. психонев. – 2007.–Т.15, №2(51).–С.35. 6. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитазной и гепатопротектарной активности новых лекарственных средств / С.М. Дрогвоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скакун, В.В. Слышков. – К.:ФКМЗ Украины, 1994. – 46с. 7. Некрасова Т.П. Морфологические особенности алкогольного поражения печени / Т.П. Некрасова // Гепатологический форум. – 2005. – № 4. – С.14 – 18. 8. Панченко Л.Ф. Опиоидные рецепторы в патогенезе наркомании / Л. Ф. Панченко, Н. Н. Терехина, К. Г. Гуревич // Нейрохимия. – 2002. – Т.19, №1. – С. 26–32. 9. Влияние налоксона на некоторые биохимические процессы у животных с алкогольной зависимостью / [В.Н.Синицкий, В.Н.Осыкина, Н.А.Стогний и др.]// Арх. психиатрии. – 1997. – №3–4. – С. 121–123. 10. Шабанов П.Д. Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация / П.Д.Шабанов. – СПб.: Издательство "Лань", 2001. – 464с. 11. Chaturvedi K. Opioid peptides, opioid receptors and mechanism of down regulation / K.Chaturvedi // Indian. J. Exp. Biol. – 2003. – V. 41, № 1. – P.5–13. 12. Mechanisms of alcoholic liver injury / French S.W. // Canadian Journal of Gastroenterology. – 2000. – V. 14 – P. 327–332. 13. Opiate Receptors and Antagonists: From Bench to Clinic / Dean, Reginald; Bilsky, Edward J.; Negus, S. Stevens. – Humana Press, 2009. – 525 p. 14. Volpicelli J.R. Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics / J.R. Volpicelli, N.T. Watson, C.E. Sherman // American Journal of Psychiatry. – 1995. – № 4. – P.613–615.

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И СОСТОЯНИЕ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛА В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НАЛОКСОНОМ

Ж. В. Картифузова, Е. Н. Решетник, С. И. Павлович, А. С. Пустовалов, В. А. Сенчило, Н. Е. Макачук

Резюме. При исследовании показателей активности ферментов сыворотки крови и состояния ткани печени крыс с моделью подострого алкогольного поражения печени показано, что неспецифический блокатор опиоидных рецепторов налоксон устраняет вызванное этанолом уменьшение

площади сечения гепатоцитов и их ядер как в центрлобулярной, так и в перипортальной зонах, индуцированное этанолом возрастание активности аспаратаминотрансферазы и не устраняет вызванное этанолом повышение активности аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы сыворотки крови.

Ключевые слова: алкогольное поражение печени, налоксон, опиоидные рецепторы, гамма-глутамилтрансфераза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза

ENZYME ACTIVITY OF BLOOD SERUM AND OF LIVER TISSUE IN CASE OF ETHANOL ACTION UNDER CONDITIONS OF OPIOID RECEPTORS BLOCKAGE WITH NALOXONE

Zh. V. Kartifuzova, E. M. Reshetnik, S. I. Pavlovych, A. S. Pustovalov, V. A. Senchylo, M. Yu. Makarchuk

Abstract. In the research of the indices of enzyme activity of the blood serum and the state of rats' liver with a model of subacute liver damage it has been shown that nonspecific opioid receptors blocker naloxone alters ethanol's influence on the activity of aspartataminotransferase and on the cross-sectional area of the hepatocytes centrolobular zone and periportal zone. But activity of the alaninaminotransferase and gammaglutamyltransferase in the rats' serum increases under the naloxone and the ethanol influence.

Key words: alcohol liver damage, naloxon, opioid receptors, gammaglutamyltransferase, alaninaminotransferase, aspartataminotransferase.

Taras Shevchenko National University (Kyiv)

O.O.Bogomolets Physiology Institute of NAS of Ukraine (Kyiv)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №4 (30).-P.131-134.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© Ж. В. Картифузова, Е. М. Решетник, С. І. Павлович, А. С. Пустовалов, В. А. Сенчило, М. Ю. Макачук, 2009

УДК 616-053.2 616-089-53.2

Г. Б. БоднарБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ВОСЬМИЙ РОСІЙСЬКИЙ КОНГРЕС «СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ПЕДІАТРІЇ ТА ДИТЯЧІЙ ХІРУРГІЇ» (МОСКВА, 20-22 ЖОВТНЯ 2009 РІК)

20-22 жовтня 2009 року в Москві, у готельно-му комплексі «Космос», проходив VIII Російський конгрес «Сучасні технології в педіатрії та дитячій хірургії» в рамках якого відбулися сателітні конгреси (V Російський конгрес з дитячої алергології та клінічної імунології, IV Російський конгрес з дитячої епілептології), симпозиуми (68), круглі столи (13), науково-практичні конференції, тематичні школи, відкриті дискусії, міжнародні майстер-класи, тематичні виставки провідних російських та зарубіжних компаній фармацевтичного ринку.

У рамках конгресу проведено 68 симпозиумів та 13 круглих столів.

Значну увагу учасники Конгресу приділили питанню дитячої гастроентерології.

Зарніцин Н.Ю., Авер'янова Н.І. (Пермь) проаналізували ефективність терапії виразкової хвороби в дітей та підлітків у віці 8-18 років (37 випадків) на підставі динаміки клінічно-ендоскопічної картини. Показано, що в дитячому віці переважає класичний варіант перебігу виразкової хвороби, ефективність ерадикації при використанні потрібної терапії складає 87%, при квадротерапії – 92%.

Проблема алергійних проявів при захворюваннях шлунково-кишкового тракту в дітей висвітлені в доповіді Омарова З.М. (Москва). Викладені результати дозволяють рахувати алергійні прояви в дітей із патологією шлунково-кишкового тракту одним зі специфічних симптомів хвороби.

Результатами вивчення показників ендогенної інтоксикації в слині та сечі при захворюваннях шлунково-кишкового тракту в дітей Є.А.Юр'єва та ін. (Москва), встановили, що вміст у слині середніх молекул, продуктів анаеробного гліколізу, перекисних процесів, показників антиоксидантної активності слини та сечі є додатковими критеріями діагностики ендогенної інтоксикації при захворюваннях шлунково-кишкового тракту в дітей.

Отримані результати комплексної морфологічної діагностики запальних захворювань кишечника в дітей, представлені в доповіді Тертичного О.С., Андрєєва О.І., свідчать про високу діагностичну цінність дослідження колонобіопсії з використанням імуноморфологічних та молекулярно-генетичних методів.

Результати ефективності різних схем імуносупресивної терапії в дітей із аутоімунним гепатитом представили науковці з Казані Камалова О.О., Шакірова А.Р. У результаті досліджень дійшли висновку, що не дивлячись на позитивну відповідь на імуносупресивну терапію в 100% хворих у дебюті захворювання, залишається висока імовірність розвитку рецидивів захворювання, що диктує необхідність подальшого вдосконалення схем лікування аутоімунного гепатиту в дітей.

Головачова Є.І. та ін. (Оренбург) проаналізували ефективність використання сульфасалазіну при неспецифічному виразковому коліті в дітей. Доведено, що ефективність лікувального режиму досягається пролонгованим прийомом сульфасалазіну в повній терапевтичній дозі (не менше 4-х тижнів) та пізнім переходом на підтримуючу дозу препарату.

Тертичний О.С., Марченко С.І., в своїй доповіді, об'єднали сучасні підходи до морфологічного вивчення біопсії стравоходу та встановили, що патологічні зміни стравоходу, в більшості випадків, носять вогнищевий характер, тому результати гістологічного дослідження завжди слід співставляти з даними ендоскопічного дослідження.

Порівняльну характеристику діагностики лямбліозу в дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, висвітлили Александрова В.А., Одинцева В.Є. (Санкт-Петербург), результати свідчать про знижену інформативність копроскопічного методу діагностики та необхідності використання реактиву «Барроуза» для верифікації цист лямблій у калі. Для підвищення точності діагностики лямбліозу в дітей рекомендується використання як мінімум двох методів дослідження, переважно поєднання дослідження калу з консервантом і ПЛР калу, або вегетативно-резонансного тестування та ПЛР калу.

При визначенні рівня рН у тілі шлунка за даними добової рН-метрії в дітей із хронічними захворюваннями верхніх відділів травного тракту Апенченко Ю.С. та співав. дійшли висновку, що відсоток часу закиснення в шлунку з рН менше 1,6 в межах $M+\sigma$ складає від 33,1% до 78,5%, відповідно, при інтерпретації даних кислотоутворення слід орієнтуватися на вказані цифри.

Каменева О.П., Сагітова Г.Р. дослідили значення ендоскопічного симптому «маної крупи» в дітей із захворюваннями травного тракту, досліджуваний прояв не часто трапляється при патології гастродуоденальної ділянки в дітей різних вікових груп, але в 70,5% поєднується з УЗ-ознаками ураження панкреатобіліарної системи.

Протеолітична функція підшлункової залози в дітей із хронічною патологією шлунково-кишкового тракту охарактеризована науковцями з Харкова – Ніколаєвою О.В, Осипенко Е.В. Обстежено дітей 6-17 років із хронічною патологією органів травлення і доведено, що ізольоване дослідження рівня трипсину не завжди об'єктивно висвітлює стан функції підшлункової залози, оскільки його нормальний та знижений рівень може бути обумовлений не панкреатичною недостатністю, а активацією інгібуючої системи плазми. Тому доцільно одночасно досліджувати рівень трипсину та α_1 -антитрипсину з розрахунком коефіцієнта їх співвідношення.

У доповіді Сагадєєва В.А. (Уфа) представлені результати дослідження ролі хронічного гастриту у формуванні поліпів шлунка в дітей. Набуті епітеліальні поліпи є однією з форм реагування слизової оболонки шлунка на екзо- та ендогенний подразник із переважною локалізацією патологічного процесу в антральному відділі шлунка, а адекватна комплексна терапія гастриту в 16,5% дозволяє досягти регресії поліпа.

Восьмий Російський конгрес «Сучасні технології в педіатрії та дитячій хірургії» пройшов у атмосфері взаємного збагачення та розвитку перспективної довготривалої співпраці всіх дитячих лікарів.

**ВОСЬМОЙ РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
«СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И
ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»
(МОСКВА, 20-22 ОКТЯБРЯ 2009 ГОД)**

А. Б. Боднар

Резюме в работе освещены актуальные вопросы детской гастроэнтерологии представленные в докладах Восьмого Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», состоявшегося в Москве 20-22 октября 2009 года.

**THE EIGHTH RUSSIAN CONGRESS «MODERN
TECHNOLOGIES IN PEDIATRICS AND CHILDREN'S
SURGERY» (MOSCOW, 20-22TH OF OCTOBER, 2009)**

G. B. Bodnar

Abstract in the research are shined pressing questions of children's gastroenterology presented in reports of the Eighth of Russia congress «Modern technologies in pediatrics and children's surgery», taken place in Moscow on October, 20-22th, 2009.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.135-136.

Надійшла до редакції 20.12.2009

© Г. Б. Боднар, 2009

УДК 618.11-066.55

О. І. Волошин
О. П. Пересунько
М. І. Кондревич
О. М. Гінгуляк

ВИПАДОК ГІГАНТСЬКОЇ КІСТОМИ ЯЄЧНИКА

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: гігантська кістома яєчника, діагностика

Резюме. Описано складний діагностичний випадок гігантської муцинозної кістоми яєчника, що на початковому етапі імітувала портальний цироз печінки, а сучасні інструментальні методи діагностики, включаючи комп'ютерну томографію черевної порожнини, виявилися результативними лише через 1,5 року від початкового звертання хворої.

Вступ

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що протягом останніх десятиліть у багатьох економічно розвинутих країнах світу, у тому числі в Україні, спостерігається первинне зростання захворюваності на пухлини, зокрема – рак яєчників і смертності від цієї патології [1,2].

Показники виявлення пухлини яєчників при профілактичних оглядах сягають від 4,1% до 15,2%. У 80% хворих на рак яєчників діагноз встановлюється в запущених, III – IV стадіях, а 38,6% хворих від вперше взятих на облік не доживають одного року [4], тобто профілактичні огляди жіночого населення щодо діагностики пухлини яєчників себе не виправдали.

Пізня діагностика пухлини яєчників пов'язана з відсутністю патогномонічних симптомів, характерних для цієї патології. Тому часто трапляються діагностичні та тактичні лікарські помилки [3,5].

Наводимо приклад подібного клінічного випадку.

Хвора С.Г.Г., 73 років, пенсіонерка, поступила в гастроентерологічне відділення міської лікарні №3 м. Чернівці 17.04.2009 р. з попереднім діагнозом: Цироз печінки змішаної етіології, активний (II ст. за Чайлдом-П'ю), декомпенсований, з вираженим асцитичним синдромом; супутній – ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, СН ІА, ФК II-III.

Скарги при поступленні на тупий розпираючий біль у підребір'ях, різке збільшення живота, задуху в спокої, значну загальну слабкість, знижений апетит, набряки ніг.

Чітко вказати початок хвороби не може, прогресуюче збільшення живота відмічає за останні два роки, набряки ніг – за останні три місяці, ймовірної причини хвороби назвати не може, однак впродовж останніх 30-35 років мали місце

неодноразові контакти з отрутохімікатами (пацієнтка працювала 30 років агрономом по захисту рослин), вживання алкоголю в помірних дозах. Раніше при медичних профоглядах зауважень щодо її здоров'я лікарі, включаючи гінекологів, не мали. 1,5 роки назад хвора вперше за станом здоров'я була госпіталізована в гастроентерологічне відділення обласної лікарні зі значним асцитом, був виставлений діагноз цирозу печінки, який однак, викликав певні сумніви щодо диференційної діагностики з пухлинним процесом. У зв'язку з цим здійсненні гастродуоденофіброскопія (встановлений діагноз гастродуоденіту), УЗД черевної порожнини (за значного скупчення рідини з гіперехогенним вмістом, візуалізувати печінку, жовчний міхур, селезінку та нирки не вдалося), комп'ютерна томографія органів черевної порожнини (заключення: Ознаки асциту, хронічного холециститу, правобічного гідронефрозу, гіперплазії стінок антрального відділу шлунка). Аналізи крові, в т.ч. ШОЕ, сечі, функціональні проби печінки не вказували на вагомий відхилення від норми, в т.ч. на цироз печінки. Консультація гінеколога запідозрено Ca ovarii; від консультацій онкогінеколога, онколога та хірурга хвора відмовилася та за власним наполяганням з покращанням після 12-добового лікування (гепатопротекторна, метаболічна, сечогінна терапія) виписалася додому з рекомендаціями продовження цієї терапії та консультації в онкогінеколога.

До повторної госпіталізації в квітні 2009 р. лікувалася народними методами, зі слів родичів відносилася неухважно до свого здоров'я, а зазначена госпіталізація здійснена за наполяганням дітей хворої.

В анамнезі життя нема вказівок на перенесені вірусні гепатити, туберкульоз, венеричні хвороби.

Об'єктивно: Зріст – 168 см, маса – 80 кг. Стан хворої середньої тяжкості. Свідомість повна. По-

ложення в ліжку вимушене, на боку (почергово: правий, лівий) за різкого збільшення живота. Шкірні покриви бліді, сухуваті, тургор знижений, судинних зірочок чи венозних розширень в будь-яких ділянках тіла не виявлено. Склери не жовтяничні, видимі слизові оболонки бліді. Виражене зниження живлення верхньої половини тулуба та рук до рівня майже кахексії. Великий „жаб'ячий” відвислий живіт, набряки ступнів та гомілок. Лімфатичні вузли та щитоподібна залоза не збільшені. Пульс 110 за 1 хв., ритмічний, слабкого наповнення. АТ 105/70 мм рт.ст. Межі серця не змінені, тони ослаблені, дуючий систолічний шум на верхівці та точці Боткіна. Дихань 26 за 1 хв, в легенях ослаблене везикулярне дихання. Язик малинового кольору, вологий. Живіт різко збільшений, напружений, помірно болючий у всіх ділянках; за рідини в ньому пальпація органів черевної порожнини неможлива, однак явищ перитонізму не виявлено.

При терміновому ультразвуковому обстеженні зображень печінки та селезінки за рідини в черевній порожнині отримати не вдалося.

Заг.ан.крові: Ер.- $3,5 \times 10^{12}$, Нв-108 г/л; КП-0,86; Л- $4,3 \times 10^9$; е-1%; п-1%; с-68%; л-28%; м-2%; ШОЕ – 18 мм/год.

Біохімічні дослідження: Заг.білірубін – 28,6 мкмоль/л, прямий – 6,8 мкмоль/л; АЛТ – 0,89; АСТ – 0,38 мкмоль/год/мл; глюкоза крові – 5,5 ммоль/л; тимолова проба – 6,7 од. Аналізи калу та сечі – без особливостей.

ЕКГ: ритм синусовий, синусова тахікардія, помірні дифузні зміни в міокарді, ішемія бічних відділів міокарда. Рентгенографія ОГК: серце та легені – вікові зміни. Відмічається високе стояння куполів діафрагми.

За слабких показників гемодинаміки хворій призначена дезінтоксикаційна, метаболічна, гепатопротекторна терапія (сорбілат, альбумін, глутаргін, гепадіф, інфезол, верошпірон, панангін), фуросемід 300 мг на добу комбіновано, антибіотикотерапія. На наступний день при деякому покращенні загального стану хворої і показників гемодинаміки та з врахуванням резистентності до інтенсивної діуретичної терапії здійснений лапароцентез, при якому з черевної порожнини дуже повільно виділилось 6 літрів вязкої слизоподібної мутної рідини шоколадного кольору. Після цього стан хворої покращився: зменшилася задуха, тахікардія.

Аналіз рідини з черевної порожнини: колір – коричневий, мутна, проба Рівальта різко позитивна, білок 3,3 %, еритроцити у великій кількості, лейкоцити – 25-30 в п/з, лімфоцити 8-12 в п/з, клітини мезотелію 5-7 в п/з; атипів клітини та БК не виявлені.

Хворій продовжено інтенсивну дезінтоксикаційну, метаболічну, діуретичну терапію, однак на 5 добу посилилася задуха, при зменшенні набряків на ногах живіт не зменшився. За наполяганням пацієнтки проведено повторний лапароцентез, видалено 8 літрів рідини такого ж кольору. Після кожного лапароцентеза спроби візуалізувати печінку та селезінку при ультразвуковому обстеженні не вдавались за надмірної кількості рідини в черевній порожнині.

На 12-ту добу хвора виписана зі стабілізованими показниками гемодинаміки і помірним покращанням стану, зменшенням задухи, набряків, величини живота, покращання апетиту, та направлена на комп'ютерну томографію органів черевної порожнини в обласний онкодиспансер із подальшою консультацією онколога.

Після КТ хвора з діагнозом кістома яєчника великих розмірів 28.04.2009 поступила в гінекологічне відділення онкодиспансеру. 5.05.09 виконана нижньо-середина лапаротомія, видалення кістоми, надпихвова ампутація матки з придатками, видалення великого сальника. Діагноз після операції: Муцинозна кістома гігантських розмірів.

При операції: Всю черевну порожнину займає кістома гігантських розмірів зі згладженими стінками, які на всьому протязі підпаяні до парієтальної очеревини. На кістому накладений кисетний шов, уведена дренажна трубка та відсмоктано 16-17 л темної рідини. Проведена мобілізація стінок кістоми від очеревини, спайки роз'єднані тупо та гостро. Дно кістоми доходить до лівого та правого підбер'їв. Капсула кістоми з солідним вмістом, який залишився після відсмоктування, виведена з рани. Встановлено, що кістома походить із лівого яєчника. Метастазів по очеревині та органах черевної порожнини немає. Круглі та лійково-маткові зв'язки пересічені та прошиті. Матка відсічена на рівні внутрішнього вічка. Нижня перитонізація. Гемостаз повний. Проведено типово видалення зовнішньо незміненого сальника. Черевна порожнина дренована та ушита наглухо.

Гістологічне дослідження: муцинозна цистаденокарцинома лівого яєчника Іс стадії. Тіло матки: кістозна атрофія ендометрія, аденоміоз.

Ймовірний об'єм рідини в кісті склав біля 35 літрів (14 літрів – при парацентезах, 17-при відсмоктуванні та біля 2-2,5 літрів – разом з видаленою капсулою кісти).

Маса хворої при виписці 43 кг. Повторний огляд через 0,5 року: стан хворої задовільний, значно покращився апетит, дієти не притримується, набрала у вазі 15 кг, виконує всю домашню роботу. Особливих скарг не пред'являє. Живіт звичайних розмірів, печінка не збільшена, від

лабораторно-інструментальних обстежень відка-зується, медикаменти не вживає.

Наведений клінічний випадок показовий щодо важливості санітарно-просвітницької роботи серед населення (хвора звернулася за лікарською допо-могою на пізніх стадіях хвороби), потреби в по-стійному підвищенні онконастороженості фахівців терапевтичного профілю та розумінню лікарями певної обмеженості можливостей діагностичних інструментальних методів (комп'ютерна томографія органів черевної порожнини на першому етапі звертання пацієнтки не вирішила діагностичне утруднення, чотирикратні спроби ультразвукової діагностики навіть після лапароцентезів, не набли-зили лікарів до ймовірного діагнозу) [3,4].

Література. 1. *Абдуллаева С.А.* Некоторые аспекты диагностики и лечебной тактики у больных с доброкачественными образованиями яичников /С.А.Абдуллаева // Российский вестник акушера-гинеколога.-2005.-Т.5, №2.-С.17-24. 2. *Нагорна В. Ф.* Діагностика пухлин яєчників: сьо-годення і перспектива /В. Ф. Нагорна, В. Г. Марічерета // Одеський медичний журнал.- 2000.- №1. – С. 83 – 87. 3. *По-номарев И.О.* Медицинский скрининг – проблемы, перспек-тивы и возможности применения в онкологии / И.О.Пономарев // Онкология. – 2001, – Т.3, №2-3, – С.203-206. 4. *Федоренко З.П.* Рак в Україні, 2007-2008 / З.П.Федоренко, Л.О.Гулак // Бюлетень Національного кан-цер-реєстру України. – Київ, 2008. – 156 с. 5. *Attanucci C. A.* Differences in symptoms between patients with benign and malignant ovarian neoplasms /C. A. Attanucci // American j. Obstetrics and gynecology.-2004.-Vol.190.-P. 1435-1437.

СЛУЧАЙ ГИГАНТСКОЙ КИСТОМЫ ЯИЧНИКА

*А. И. Волошин, О. П. Пересунько,
М. И. Кондревич, А. Н. Гингуляк*

Резюме. Описан сложный диагностический случай ги-ганской муцинозной кистомы яичника, который на началь-ных этапах имитировал портальный цирроз печени, а сов-ременные инструментальные методы диагностики, включая компьютерную томографию органов брюшной полости, ока-зались результативным лишь через 1,5 года после началь-ного обращения больной.

Ключевые слова: гигантская киста яичника, диагно-стика.

THE CASE OF OVARY GIANT CYSTOMA

*O. I. Voloshin, O. P. Peresun'ko,
M. I. Kondrevych, O. M. Ginguiliak*

Abstract. The difficult diagnostic case of giant cystoma of ovary has been described, which on initial stage simulated the portal liver cirrhosis. The modern instumental methods of inves-tigation, including computer tomography of abdominal cavity, has appeared informative only in 1,5 years from first coming to the hospital.

Key words: giant cystoma of ovary, diagnostics.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №4 (30).-P.137-139.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. І. Ю. Полянський

© О. І. Волошин, О. П. Пересунько, М. І. Кондревич, О. М. Гінгуляк, 2009



Резніков Олександр Григорович

12 листопада 2009 року виповнилося 70 років від дня народження та 47 років трудової діяльності завідувача відділу ендокринології репродукції та адаптації Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», доктора медичних наук, професора, члена-кореспондента НАН і АМН України, Заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії в галузі науки і техніки України Олександра Григоровича Резнікова.

О. Г. Резніков народився в м. Одесі. У 1962 р. закінчив із відзнакою лікувальний факультет Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова. У 1962-1965 роках працював головним лікарем Сухо-Сланецької сільської лікарні в Миколаївській області, одночасно продовжуючи розпочату під час навчання в інституті дослідницьку роботу. Після захисту в 1965 р. році кандидатської дисертації («патофізіологія») уся подальша наукова діяльність О. Г. Резнікова пов'язана з Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. З 1965 р. він працює молодшим, із 1967 р. - старшим науковим співробітником, із 1973 р. керує організованою ним лабораторією нейрогормональної регуляції розмноження, а з 1991 року - відділом ендокринології репродукції та адаптації. У 1974 році захистив докторську дисертацію за спеціальністю «патофізіологія». Він є одним з авторів протипухлинного засобу «Хлодитан».

Упродовж 25 років (1975-1999) О. Г. Резніков керував Міжнародним центром репродукції людини ВООЗ, створеним на базі очолюваних ним лабораторії та відділу. У 1990, 1995-1996 р.р. на

запрошення університетів США і Канади працював професором кафедр фізіології, у 1997-1998 р.р. - професор НУ «Києво-Могилянська академія». Із 1997 р. - головний науковий співробітник, потім консультант Державного фармакологічного центру МОЗ України.

О. Г. Резніков - всесвітньо відомий патофізіолог. Основними напрямками його наукових досліджень є загальні проблеми фізіології та патофізіології ендокринної системи, нейроендокринологія, патогенез ендокринних та гормонзалежних захворювань, ендокринна фармакологія. Пріоритетне значення мають праці О. Г. Резнікова щодо участі статевих стероїдних гормонів, нейротрансмітерів і нейропептидів у патогенезі порушень статевої диференціації мозку, зумовлених гормональним дисбалансом, стресуванням материнського організму, негативним впливом глюкокортикоїдів під час вагітності. Результати цих досліджень узагальнені в монографіях «Половые гормоны и дифференциация мозга», «Hormone-neurotransmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction» (Нью Йорк), «Пренатальный стресс и нейроендокринная патология». Обґрунтована ним теорія гормон-нейромедіаторного імпринтингу мозку набула світового визнання.

Важливим науковим здобутком О. Г. Резнікова є напрацювання в галузі ендокринної терапії андрогензалежних захворювань, таких як рак передміхурової залози, ановуляторна неплідність гіперандрогенного генезу тощо. В очолюваній ним лабораторії вперше в СРСР почалася дослідницька робота по створенню і вивченню механізму дії та практичного застосування блокаторів

клітинних рецепторів чоловічих статевих гормонів (антиандрогенів). Результатом багаторічних досліджень стало створення і впровадження в практику таблеток “Ніфтолід” і “Флутафарм”, мазі ніфтоліду. Спільно з акад. О. Ф. Возіановим ним запропоновано новий метод лікування раку простати - низькодозову естроген-антиандрогенну терапію. О. Г. Резніков теоретично й експериментально обґрунтував принцип оптимальної андрогенної блокади як найбільш перспективний у гормональній терапії раку простати. За матеріалами цих робіт видано монографії

«Антиандрогены», «Эндокринная терапия рака предстательной железы», «Androgen deprivation strategy in prostate cancer».

О. Г. Резніковим опубліковано 480 наукових праць, серед них 23 монографії, 5 підручників із патолофізіології та ендокринології для медвузів. Він є автором 16 винаходів. Під його керівництвом підготовлено та успішно захищено 5 докторських та 23 кандидатських дисертації.

О. Г. Резніков здійснює велику науково-організаційну та громадську роботу. Він є головою проблемної комісії «Патологічна фізіологія та імунологія» МОЗ і АМН України, заступником голови Наукової ради з теоретичної та профілактичної медицини АМН України, заступником голови комісії з питань біоетики при Президії НАН України, членом Наукової громадської ради ВАК України, редколегій багатьох наукових журналів, співголовою постійного семінару «Молекулярна ме-

дицина» НАНУ і АМНУ. Протягом тривалого часу працював заступником голови експертної ради ВАК України. Його обрано віце-президентом Наукового товариства патолофізіологів України, головою Київського обласного товариства патолофізіологів, почесним членом Міжнародного товариства нейроендокринологів, членом Міжнародного товариства патолофізіологів, Європейського товариства ендокринологів. О. Г. Резніков був засновником та першим головою правління Асоціації репродуктивної медицини України.

Внесок О. Г. Резнікова в розвиток медичної науки і біології високо оцінений в Україні і за кордоном. Його відзначено премією ім. О. О. Богомольця НАНУ (1983), премією з теоретичної медицини АМНУ (1996), почесними грамотами МОЗ України (2002) та Президії НАН України (2005), почесною медаллю ім. В. В. Підвисоцького НАНУ, медаллю ім. В. Я. Данилевського, обрано дійсним членом Нью-Йоркської академії наук (1993).

Дорогий Олександр Григоровичу!

Із передгір'я зелених Карпат, із берегів швидкоплинного Прута цього радісного й урочистого дня долучаємо до барвистого букету зворушливих вітань наші щирі серця буковинські поздоровлення та побажання.

Щиро зичимо Вам, вельмишановний Олександр Григоровичу, міцного здоров'я, особистого щастя, подальших успіхів і натхнення у Вашій благородній діяльності.

В. П. Пішак
В. Ф. Мислицький
С. С. Ткачук

УДК 016:61 + 617.7 (091)

О. П. Кучук
Г. Д. Ловля
Я. І. Пенішкевич

РАДЗІХОВСЬКИЙ БОРИС ЛЕОНІДОВИЧ – ВЧЕНИЙ, ПЕДАГОГ, ФУНДАТОР ОФТАЛЬМОЛОГІЇ НА БУКОВИНІ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: Радзіховський Б.Л.,
життя, творчість, офтальмологія.

Резюме. Висвітлено життєвий та творчий шлях завідувача
кафедри очних хвороб Б.Л. Радзіховського.

Нещодавно офтальмологи України відмітили 100-річчя з дня народження професора Б. Л. Радзіховського.

Заслужений діяч науки, професор, талановитий вчений, засновник і завідувач кафедри очних хвороб (1945–1975), досвідчений організатор, відомий офтальмолог та раціоналізатор, Борис Леонідович Радзіховський зробив вагомий внесок у розвиток вітчизняної офтальмології, фундатор офтальмології на Буковині.

Народився Б. Л. Радзіховський 4 серпня 1909 року у селі Ново-Олексіївка Генічеського району Херсонської області в сім'ї селянина.

Після закінчення Дніпропетровського медичного інституту в 1932–1934 роках працював лікарем поліклініки заводу “Комунар” (м. Запоріжжя). У 1935–1937 роках Борис Леонідович навчався в клінічній ординатурі очної клініки Дніпропетровського медичного інституту, після закінчення якої був направлений на роботу лікарем-офтальмологом у Молочаївську районну лікарню, де завідував очним відділенням з 1937 року до початку Великої Вітчизняної війни.

Поряд із практичною роботою він серйозно займається науковим дослідженням, яке було присвячене лікуванню розповсюдженого на той час інфекційного захворювання очей – трахоми, розробляє оригінальний метод її лікування та профілактики ускладнень. Власні наукові дослідження, під керівництвом В. П. Філатова, вилилися в кандидатську дисертацію «Лечение трахомы отсасыванием», яку в 1940 році успішно захищає в Українському інституті експериментальної офтальмології (м. Одеса).



У роки Великої Вітчизняної війни Б. Л. Радзіховський служить у лавах Радянської Армії провідним офтальмологом спеціалізованого евакогоспіталю.

Під час роботи в госпіталі Борис Леонідовичу доводилося мати справу з великою кількістю комбінованих уражень органа зору та з тяжкими проникними пораненнями ока з внутрішньоочними сторонніми тілами. Там він розробив свою, нову прогресивну методику їх локалізації всередині ока, сконструював оригінальний протез-індикатор, за допомогою якого рентгенолокалізація внутрішньоочних сторонніх тіл стала значно інформативнішою та більш точною.

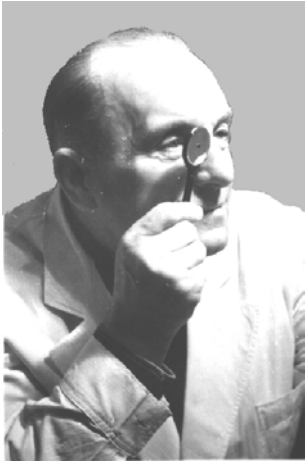
У ті буремні роки війни Борис Леонідович аналізує та науково обробляє величезний клінічний матеріал, який вилився в докторську дисертацію “Рентгенолокалізація инородных тел глаза”, яку успішно захистив у червні 1945 року в Центральному інституті удосконалення лікарів (Москва).

У жовтні 1944 року, за рішенням уряду України, у Чернівцях відкривається медичний інститут. За направленням Міністерства охорони здоров'я України, з 8 грудня 1945 року Б. Л. Радзіховський приступив до роботи завідувача кафедри очних хвороб, клінічною базою якої було очне відділення обласної лікарні, розгорнуте на 34 ліжка.

У перші повоєнні роки Борис Леонідовичу доводилося працювати в надзвичайно складних умовах – не було кваліфікованих кадрів, матеріально-технічної бази та наочного приладдя для проведення навчального процесу, науково-дослідної та лікувальної роботи.

Офтальмологічна служба в області знаходилася на вкрай низькому рівні і практично була недосяжна для сільського населення. На Буковині було всього 9 окулістів, які працювали тільки у Чернівцях. Очна захворюваність в області була дуже поширеною (гонобленорея, трахома, туберкульоз і сифіліс та інші очні захворювання).

У перші роки роботи в Чернівцях Б. Л. Радзіховському доводилося створювати матеріально-



технічну базу кафедри, готувати кваліфіковані кадри – викладачів для навчального процесу та практичних лікарів для боротьби з очною захворюваністю в області, проводити велику методичну роботу, щоб забезпечити навчальний процес на належному рівні, створювати напрямки наукових

досліджень на кафедрі. Напруженою працею, високою організованістю, великою наполегливістю та відданістю своїй улюбленій справі доводилося долати труднощі перших повоєнних років.

У 1947 році очне відділення було розширене до 50 ліжок, створено операційний блок, перев'язувальні кімнати, оглядові, навчальні кімнати, лабораторію та лекційну аудиторію на 150 місць.

Очне відділення і кафедра, незважаючи на матеріальні труднощі в повоєнні роки, поступово обладнувалися необхідною для діагностично-лікувального процесу та наукових досліджень апаратурою.

Лекції студентам він зазвичай читав особисто, творчо підходив до їх створення, наводив чисельні приклади, тому кожного разу в цих лекціях було щось нове та цікаве для слухачів, часто відвідував практичні заняття, вимагав, щоб вони були спрямовані на практичну роботу студентів із хворими.

Борис Леонідович проводив семінарські заняття з субординатурами, на яких, зазвичай, були присутні клінічні ординатори, аспіранти та молоді асистенти, а також лікарі, що знаходилися на курсах. Це була школа не тільки поглиблення офтальмологічних знань, а і підвищення педагогічної майстерності.

Борис Леонідович був зразком для колективу кафедри і очного відділення високої дисциплінованості, чіткості і організованості в роботі, відповідальності до виконання будь-якої справи. Цього він вимагав від членів колективу, з якими працював.

Науково-дослідницька робота на кафедрі була спрямована на проблеми глаукоми, рефракції й акомодатії, розробку нових офтальмологічних приладів, методів діагностики та обстеження очних хворих.

Під керівництвом Б. Л. Радзіховського виконали і захистили дисертаційні роботи: Авербух С.Л., Водовозов А.М., Титенко К.С., Курчен-

ко С.И., Кондрацький В.Ф., Ловля Г.Д., Лучик В.І., Воронова Т.Б., Телегіна Г.М.

Б. Л. Радзіховський автор 5 монографій: “Офтальмоскопическая диагностика (с офтальмоскопическим атласом)” (1957), “Близорукость” (1963), “Старческая дальнозоркость” (1965), “Астигматизм человеческого глаза” (1969), “Чувствительность роговицы и её диагностическое значение в патологии глаза и организма” (1974); 150 наукових статей, 10 винаходів та чисельних раціоналізаторських пропозицій.

Лікувальна робота у Б. Л. Радзіховського була чітко регламентована: щоденний огляд оперованих, тяжких та хворих, що поступили в клініку. Щотижневі обходи хворих, консультації в поліклініках міста та районів області були школою поглиблення професійних знань для всіх офтальмологів області.

Оперував професор з високою майстерністю. Молодим лікарям оперувати хворих довіряв тільки після набуття потрібної хірургічної техніки.

Напружена робота професора Б. Л. Радзіховського разом з колективом кафедри проявилася покращанням офтальмологічної служби області: збільшилась кількість ліжок до 240, лікарів офтальмологів до 70, зменшилась очна захворюваність. Проведена велика робота, спрямована на збереження зору у дитячому віці, з раннього виявлення глаукомних хворих, та зменшення очного травматизму. Висококваліфікована офтальмологічна допомога стала широкодоступною для населення Буковини, незалежно від місця мешкання.

Професор Б. Л. Радзіховський успішно поєднував педагогічну, науково-дослідницьку та лікувальну роботу з громадською діяльністю – неодноразово обирався депутатом міської ради м. Чернівці, багато років очолював місцевий комітет інституту. На громадських засадах працював позаштатним офтальмологом області, беззмінно впродовж 30 років очолював обласне наукове товариство офтальмологів, був членом правління Всесоюзного та Всеукраїнського наукових товариств офтальмологів, та редакційної ради “Офтальмологічного журналу”.

У 1964 році Борис Леонідовичу присвоєно звання заслуженого діяча науки України, він нагороджений орденом Трудового Червоного Прапора, п'ятьма медалями, знаком “Відмінник охорони здоров'я” та численними грамотами. З нагоди 50-річчя Чернівецького медичного інституту його портрет занесено до галереї фундаторів наукових шкіл академії.

У 1994 році засновано студентську стипендію імені професора Б. Л. Радзіховського та премію Чернівецької міської ради його імені.

З нагоди проведення в Чернівцях XII Міжнародного офтальмологічного симпозиуму (Одеса-Генуя), 1 липня 2001 року, на будинку де мешкав Борис Леонідович, встановлено меморіальну дошку.

23 жовтня 2009 року проведена науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з дня народження Б. Л. Радзіховського з участю офтальмологів України.

Професор Б. Л. Радзіховський був талановитим педагогом, блискучим офтальмохірургом, чуйним і безкорисливим лікарем, кмітливим винахідником і раціоналізатором, високоосвіченою і всебічно розвинутою людиною, завдяки чому заслужив велику повагу серед пацієнтів, лікарів, викладачів, студентів, громадськості міста, області та офтальмологів України.

Література. 1. Буковинська державна медична академія. Сторінки історії. Біографічний довідник завідувачів кафедр та професорів Буковинської державної медичної академії (1944-1988 рр.). / [Наук.редкол.: Пішак В.П. та ін.]. – Чернівці, 1999. – 225 с. 2. Радзіховський Борис Леонідович.

Життя і творчість. / Пішак В.П., Лучик В.І., Ловля Г.Д. [та ін.]. – Чернівці: Медакадемія, 2004. – 180 с.

**РАДЗИХОВСКИЙ БОРИС ЛЕОНИДОВИЧ –
УЧЕНЫЙ, ПЕДАГОГ, ФУНДАТОР
ОФТАЛЬМОЛОГИИ НА БУКОВИНЕ**

О. П. Кучук, Г. Д. Ловля, Я. И. Пенишкевич

Резюме. Освещен жизненный и творческий путь заведующего кафедрой глазных болезней Б.Л. Радзиховского.

Ключевые слова: Радзиховский Б.Л., жизнь, творчество, офтальмология.

**RADZIKHOVSKY BORIS LEONIDOVYCH –
SCIENTIST, EDUCATIONALIST, THE FOUNDER
OF THE OPHTHALMOLOGY IN BUKOVYNA**

O. P. Kuchuk, H. D. Lovlya, Y. I. Penishkevych

Abstract. The article deals with the life and creative activity of the head of Ophthalmology Department.

Key words: Radzikhovsky B.L., life road, creative activity, ophthalmology.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.142-144.

Надійшла до редакції 20.12.2009

© О. П. Кучук, Г. Д. Ловля, Я. І. Пенішкевич, 2009

*За редакцією С. Є. Дейнеки,
Л. Л. Дейнеки*

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXVI

Нежить захищає європейців від грипу H1N1. Риновірус, що викликає запалення слизової оболонки носа перешкоджає поширенню збудника грипу H1N1. До такого висновку дійшли кілька європейських фахівців, котрі працювали незалежно один від іншого. У Франції зниження рівня захворюваності грипом збіглося з ростом числа риновірусних запалень слизової носа. Аналогічну картину спостерігали співробітники зі Шведського інституту за контролем інфекційних хвороб, австралійського Університету Квінсленду, а також дослідники з Норвегії. Учені припустили, що конкуренція між збудниками, яка названа вірусною інтерференцією, знижує поширення грипу H1N1, а пацієнти з риновірусною інфекцією меншою мірою піддаються зараженню іншими респіраторними вірусними захворюваннями (<http://medportal.ru/mednovosti/news/2009/11/13/rhinovirus/>).

ВІЛ розмножується в тілі людини завдяки котячому гену. Американські вчені з'ясували, що ВІЛ передається від людини до людини й поширюється в організмі завдяки гену, що успадкований від схожого котячого вірусу. Учені з Медичного центру Університету Рочестера виявили непомічену до цієї пори ділянку генетичного матеріалу в РНК вірусу. Цей шматочок сильно нагадує людську РНК, а саме ген tRNA^{Lys}, і його присутність дозволяє ВІЛ значно краще відтворюватися всередині людських клітин. Предком ВІЛ, як думають, був мавпячий вірус імунодефіциту (SIV), що вражає шимпанзе. А той у свою чергу розвився з котячого вірусу імунодефіциту (FIV). Це відкриття не тільки допоможе в розробці нових ліків і вакцин проти смертельних і невиліковних вірусів, але й дозволить пролити світло на інші віруси, що передаються від тварин до людей (свинячий грип й ін.). Нарешті, фахівці зможуть дати відповідь на питання, яким чином древній вірус викликав пандемію СНІДу, що триває вже чверть століття (www.medlinks.ru/article.php?sid=39078).

Новий підхід до створення антибіотиків і протиракових препаратів. Недавно розроблений метод візуалізації хімічних взаємодій і боротьби

між мікроорганізмами може привести до створення нових антибіотиків, протигрибових, противірусних й протиракових препаратів. У геномі мікроорганізмів закодована здатність синтезувати велику кількість малих молекул, які можуть виявитися потенційними антибіотиками й іншими ліками. Тому розуміння того, як мікроби взаємодіють один з одним й обмінюються хімічними речовинами, як присутність однієї сигнальної молекули або антибіотика змінює продукування потенційних антибіотиків іншими, що перебувають поруч із клітинами, приведе вчених до нової стратегії одержання великої кількості потенційних терапевтичних засобів (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=38961>).

Учені запропонували чергову панацею від раку. Американські вчені розробили імплантант із вакциною, що нанесена на біодеградуєний диск. Група дослідників із Гарвардського університету сконструювали з біорозчинного полімеру подобу клітини, в яку помістили пористу полімерну матрицю. На неї вчені нанесли цитокіни (сигнальні молекули), що привертають увагу особливих імунних клітин - дендритних. Далі імплантант поміщають під шкіру, при цьому цитокіни поступово проникають у навколишній простір, створюючи спектр концентрації, по якому, як по сліду, до місця вторгнення підтягуються дендритні клітини. У матриці вони виявляють невеликі фрагменти генетичного матеріалу, схожого на ДНК бактерій. По них дендритні клітини визначають, що має місце вторгнення чужинців. А щоб клітина знала, кого атакувати, на полімер також наносяться фрагменти пухлини пацієнта. По дорозі назад до лімфатичних вузлів дендритні клітини захоплюють із собою всі ці молекули, щоб потім передати інформацію Т-лімфоцитам і сформувати належну імунну відповідь. Успіх імплантату зумовлений тим, що він викликає сильнішу реакцію імунітету, ніж звичайні вакцини (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39021>).

Рак може еволюціонувати в процесі розвитку в організмі. Дані останнього дослідження показали можливість еволюції й зміни

генетичного профілю пухлинних клітин у процесі розвитку захворювання. Генетичному аналізу піддалися зразки тканини первинної пухлини й розвиненого через 9 років метастазу часткового раку молочної залози. Незважаючи на загальну схожість геному й безсумнівне походження від первинної пухлини, при генетичному аналізі метастазу раку було виявлено 19 принципово нових мутацій. Дослідники припускають, що більшу частину мутацій пухлина може одержувати в процесі розвитку в організмі. Це є дуже важливим для подальшого пошуку первинної мутації - на думку вчених, необхідно брати й аналізувати зразки генетичного матеріалу пухлини на як можна більш ранніх стадіях розвитку захворювання. Виділення первинної мутації допоможе синтезувати нові лікарські препарати, спрямовані специфічно на клітини, які її носять (<http://www.nature.com/nature/journal/v461/n7265/abs/nature08489.html>).

Рак може передаватися від вагітної матері дитині. Дотепер тільки передбачалося, що мати може передати онкологічне захворювання своїй ненародженій дитині. Але в описаному Takeshi Isoda спостереженні підтверджується можливість такого механізму передачі захворювання. В описаному клінічному випадку 28-літній жінці був поставлений діагноз лейкемії через невеликий проміжок часу після пологів. В її дочки було виявлене те ж захворювання у віці 11 місяців. Генетичний аналіз показав абсолютну ідентичність пухлинних клітин матері й дитини. Визначення спеціальних маркерів показало, що пухлинні клітини походять з організму матері. Це перший генетично підтверджений випадок передачі злоякісного захворювання. Дослідники припускають, що певні спадкові фактори сприяли тому, що пухлинні клітини матері не були розпізнані імунною системою дитини й вільно пройшли через плацентарний бар'єр (<http://netoncology.ru/news/1688/>).

Молочні продукти допомагають запобігти розвитку міоми матки. Споживання великої кількості молочних продуктів скорочує ризик розвитку міоми матки - доброякісної пухлини, що часто утворюється в жінок після 30 років. Дослідження Бостонського університету /США/ проводилося серед 59 тис. жінок. Установлено, що високі рівні молочних продуктів у раціоні харчування зменшують імовірність захворювання. Ризик утворення фіброзної пухлини був скорочений на 30% серед тих жінок, які їли в день по 4 або більше порцій молочних продуктів. Високі рівні споживання кальцію й фосфору також були пов'язані зі зменшенням ризику

пухлини. Хоча точний механізм позитивного ефекту складу молочних продуктів на захворювання залишається неясним, фахівці вважають, що їх регулярне вживання може захистити жіноче здоров'я завдяки зниженню процесу клітинної проліферації або поділу клітин пухлини (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39073>).

Надлишок фолієвої кислоти в організмі провокує розвиток раку. Надлишок фолієвої кислоти в організмі може спровокувати ріст ракових клітин, як і недостача речовини, повідомляють клініцисти Haukeland University Hospital /Норвегія/. Медики розглянули результати призначення фолієвої кислоти як лікувальної терапії майже 7 тис. серцевим хворим за дев'ятирічний період. Пацієнти одержували вітамінну добавку в дозі 0,8 мг на добу. Концентрація в сироватці фолатів збільшилася більш ніж в 6 разів серед тих, хто приймав фолієву кислоту. В 10% випадків у людей після тривалого прийому добавки розвився рак, а в 21% випадків імовірність ракових утворень зросла. 4% хворих умерли від раку із зафіксованим 38-процентним ризиком хвороби. Встановлено, що найчастіше рак легенів розвивався в тих людей, які приймали добавки фолієвої кислоти в поєднанні з вітаміном В12 (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39024>).

Аспірин знижує ефективність вакцин проти грипу. Дослідники з Університету Міссурі (США) установили, що аспірин знижує ефективність вакцин проти грипу. Аспірин блокує фермент СОХ-1, що, у свою чергу, необхідний для виробництва антитіл. Автори дослідження попереджають, що перед вакцинацією й протягом двох тижнів після неї аспірин приймати не рекомендується, інакше щеплення може виявитися не настільки ефективним. У цього препарату є й інша давно відома особливість, яка, на жаль, не завжди враховується: якщо грип уже почався, то приймати аспірин не можна, особливо дітям (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=38994>).

Знайдено винуватця інсультів й інфарктів. Британські лікарі з'ясували, що відрив здатних закупорити судини тромбів провокує білок TLR2. Дослідники з Імператорського коледжу в Лондоні виявили, що поява білка TLR2, що синтезується лімфоцитами (клітинами імунної системи), у клітинах атеросклеротичних бляшок призводить до запалення стінки судин. При цьому ймовірність відриву бляшки різко зростає. Це відкриття, як вважають його автори, допоможе в створенні ліків, що блокують активність TLR2 і запобігають небезпечному для життя хворого запаленню, результатом якого стають інфаркти й інсульти (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=38981>).

Деякі люди захищені від туберкульозу генетично. Дослідження за участю 128 родин, що проведене в Південній Африці, виявило генетичні особливості, які захищають деяких людей від зараження туберкульозом (ТБ). У дослідженні брали участь 186 батьків й 350 дітей. Серед дітей лише 40% не були інфіковані ТБ. При порівнянні генетичного матеріалу інфікованих і неінфікованих дітей учені виділили певні гени, розташовані на двох хромосомах - 11 й 5 у неінфікованих дітей. Дослідники мають намір клонувати знайдені гени й потім спробувати зрозуміти, як саме вони забезпечують захист від ТБ. Наступним етапом буде спроба змінити цей процес у незахищених людей. Це відкриття може стати основою для створення нової вакцини від ТБ (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39065>).

Статеве дозрівання залежить від ваги. Низька вага дитини при народженні, а також швидкий набір ваги в перші два роки життя, говорить про раннє досягнення їм статевої зрілості в майбутньому. Після того, як у минулому була встановлена подібна залежність у дівчаток, німецькі вчені довели, що вона вірна для обох статей. Спостерігаючи 215 дітей з народження й до настання повноліття, дослідники регулярно проводили виміри ваги й росту, фіксуючи моменти стрибкоподібного росту, що випереджає настання статевої зрілості. Відповідно до результатів дослідження, у підлітків, чия вага при народженні становила від 2,5 до 3 кг, статевая зрілість наступала на 7 місяців раніше, ніж у їх більших ровесників. Крім того, якщо дитина на перших роках життя стрімко набирала вагу, статевая зрілість наступала на 4 місяці раніше (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39111>).

Виявлено генетичну причину ожиріння в дітей. Учені з Великобританії виявили генетичні причини важкої форми ожиріння, що розвивається в дитячому віці. У дослідженні взяли участь 300 дітей з важким ступенем ожиріння. Учені проаналізували геном кожного з них, щоб знайти відмінності за числом копій деяких сегментів ДНК. Зрівнявши ДНК хворих з генетичним матеріалом більше семи тисяч здорових людей, дослідники виявили відсутність деяких ділянок геному в пацієнтів з ожирінням. Зокрема, на думку вчених, до розвитку важкої форми ожиріння в дітей призводить втрата ділянки (делеція), що включає ген SH2B1 у 16-й хромосомі. На думку авторів наукової праці, відкриття генетичних причин ожиріння зіграє

важливу роль у діагностиці захворювання в невеликого відсотка дітей, що раніше помилково вважалося пов'язаним з переїданням (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39071>).

Компонент сперми виявився “еліксиром молодості”. Австрійські вчені виявили, що речовина спермідин, що у великих кількостях міститься в спермі й грейпфрутах, значно продовжує термін життя різноманітних організмів. Його вплив на процеси старіння людини ще має бути вивченим, однак спробувати продовжити собі життя сексом і грейпфрутами може практично будь-яка людина (<http://www.medportal.ru/mednovosti/news/2009/10/07/spermidine/>).

Вино - антисептик для зубів. Вино здатне захистити зуби від руйнування, але тільки червоне. Біле вино через підвищену кислотність послабляє емаль, роблячи зуби більш підданими карієсу. Традиційні рекомендації стоматологів радили втримуватися від уживання червоного вина для збереження білосніжних кольорів зубів. Однак новітні дослідження показали, що хімічні елементи, що є в червоному вині, блокують вплив на зуби хвороботворних бактерій (<http://www.zdorovsk.ru/-/435394/446628/-/v1p5d9/-/index.html?source=zdor02>).

Як за харчовими пристрастями визначити характер людини. Американські вчені провели масштабне дослідження за участю 18 тисяч чоловік, метою якого було з'ясувати зв'язок між харчовими пристрастями й характером людей. Установлено наступне. 1. Тяга до солоного: на думку авторів експерименту, люди, яких тягне на солоненьке, не просто відчувають дефіцит певних мінеральних речовин, але є особистостями, що плывуть за течією й вважають, що їх долю вирішують не вони самі, а обставини. 2. Тяга до шоколаду, вважають експерти, виникає від нестачі серотоніну, гормону задоволення. Гіркий шоколад звичайно люблять люди, що постійно перебувають у центрі уваги, а молочний – стримані інтроверти та схильні до самотності. 3. Тяга до гострої їжі – знак не тільки артеріального тиску, що скаче, але й ознака людини, що любить порядок. 4. Тяга до цукерок притаманна життєлюбним особистостям, які підкреслюють свою унікальність й яким не властивий жаль про вчинене. 5. Тяга одночасно й до солодкого, і до солоного - ознака талановитої й творчої натури; як правило, це людина-одинак, стримана й закрита (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39039>).

ЄДИНІ ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні й оглядові статті з різних проблем клінічної та експериментальної медицини і біології. Крім того редакція приймає матеріали з розділів “Лекції”, “Наукове життя”, “Медична освіта”, “Біологічна освіта”, “Ювілеї”, “Рецензії”, “Листи до редакції”, “Історія кафедри”, “Пам’ятні дати”.

2. Об’єм оригінальної статті - 5-8 стандартних машинописних сторінок, оглядової - до 12 сторінок, коротких повідомлень - до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на дискеті CD-R(W) у вигляді текстового файлу, набраного у форматі редактора Word 97 або більш пізньої версії. Ім’я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал - полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вмішувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи (α, β, γ – тощо), необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма - тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Ig чи ІГ; інтерлейкіни, навпаки потрібно скорочувати кирилицею - ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за виключенням тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків - прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення - загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи уведення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Текст на дискеті має бути точним аналогом друкованого варіанта.

Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронну версію на наявність комп’ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за наступною схемою:

-УДК

-Ініціали, прізвище автора (співавторів)

-Назва установ, де працюють автори. Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну нарядкову цифру в кінці прізвища

-Назва роботи

-Резюме і ключові слова мовою оригіналу статті

-Вступ

-Мета дослідження

-Матеріал і методи

-Обговорення результатів дослідження

-Висновки

-Перспективи подальших досліджень

-Література

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова російською мовою

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова англійською мовою

-Назва закладу англійською мовою

Якщо текст статті набраний російською мовою - резюме на українській та англійській, якщо англійською - резюме на українській та російській мовах. Тексти резюме мають бути автентичними.

У розділі “Матеріал і методи” необхідно:

1) конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

2) вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок - контроль;

3) обов’язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);

4) обов’язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування (“осліплення”) при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідженнях;

5) детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;

6) дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

7) при використанні загальноприйнятих методів дослідження, потрібно вказати відповідні літературні джерела;

8) обов’язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх уведення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота або Хельсінської декларації 1975р. і її переглянутого варіанта 1983р. Комітет редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і етаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід’ємним компонентом розділу “Матеріал і методи”. Обов’язково вказується: а) прийнятий в даному дослідженні критичний рівень значущості “р”(наприклад “критичний рівень значущості при перевірці статисти-

чних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "р" для використовуваного статистичного критерію (а не просто $p < 0,05$ або $p > 0,05$). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерія $\chi^2=12,3$; число ступенів свободи $df=2$, $p=0,0001$). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак у порівнянні з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення і похибку середнього - ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм - необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

6. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Об'єм графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати в двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дискеті. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "мастера таблиць" (опція "Таблиця - вставити таблицю" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Мікрофотографії надписуються тільки на другому екземплярі, на звороті фотографії, м'яким олівцем. Проставляється номер рисунка, прізвище автора, назва статті, верх і низ мікрофото.

7. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

8. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім - розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод фарбування (або імпрегнації). Кіль-

кість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 - для огляду) наводиться в алфавітному списку. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку (у квадратних дужках). Для журнальних статей наводяться автори, назва статті, скорочена назва журналу або збірника, рік, том, номер і сторінки; для книг - автор, назва, місто, рік видання, кількість сторінок. Літературні джерела мають бути "нестарше" 10 років.

10. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць - СІ.

Не варто використовувати абрєвіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

11. Підписавшись під статєю, автор тим самим гарантує що стаття оригінальна і ні вона сама, ні малюнок до неї не були опубліковані в інших журналах.

12. **Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу.** Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю) вона буде повернута автору на доопрацювання.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанту тексту.

13. На другому екземплярі роботи мають бути вказані прізвище, ім'я по батькові, посада, науковий ступінь, вчене звання, домашня адреса і контактний телефон автора, який буде підтримувати зв'язок з редакцією. Ця інформація вноситься також у файл.

14. Направлення від установи і заключення експертної комісії обов'язкові.

Зміст	Contents
Оригінальні дослідження	Original researches
А. А. Авраменко, И. Н. Шухтина Новый взгляд на механизм формирования симптома «изжога» у больных хроническим гастритом типа В	3 A. A. Avramenko, I. N. Shukhtina Modern View on the Mechanism of Formation of Symptom «Heartburn» in the Patients with Chronic Gastritis Type B
І. В. Болтіна, І. В. Лепешкін, Т. В. Сенченко, О. Л. Костик, О. П. Кравчук Вивчення мутагенної активності пестицидних препаратів	7 I. V. Boltina, I. V. Lepeshkin, T. V. Senchenko, O. L. Kostik, O. P. Kravchuk Study of Mutagenic Activity of Pesticide Specimen
І. П. Вакалюк, О. В. Стасюк Клінічно-патогенетичні особливості формування постінфарктного серця за наявності артеріальної гіпертензії та корекція стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи	11 I. P. Vakaliuk, O. V. Stasiuk Clinico-patological Peculiarities of the Formation of Postinfarction Heart in the Presence of Arterial Hypertension and Correction of the State of Renin-angiotensin-aldosterone System
О. В. Ганчева Биохимические корреляты метаболических нарушений у потомков самок крыс с экспериментальным гестационным диабетом	15 O. V. Gancheva Biochemical Correlates of Metabolic Disturbances in Offsprings of Female Rats with Experimental Gestational Diabetes
О. Я. Глодан Вплив на сперматогенез тривалої фіксації сім'яного канатика під час пластики пахвинного каналу в експерименті	20 O. Ya. Glodan Influence on Spermatogenesis of the Protracted Retaining of Seminal Cord in the Holder During Inguinal Canal Plastic Operation in an Experiment
Р. І. Гончарук, О. К. Колоскова Перебіг і прогноз фебрильних епізодів бронхіальної астми в дітей раннього і дошкільного віку з різною виразністю хронічного запального процесу в бронхах	23 R. I. Goncharuk, O. K. Koloskova Course and Prognosis of Febrile Episodes of Bronchial Asthma in Early and Preschool Age Children with Different Activity of Inflammatory Process in Bronchi
Д. Б. Домбровський, Є. Б. Медведський, М. Ф. Дрюк Стимуляція процесів ангиогенезу мультипотентними стромальними клітинами жирової тканини за умов ішемії кінцівки в експерименті	28 D. B. Dombrovsky, Ye. B. Medvedsky, M. F. Driuk Stimulation of Angiogenesis Processes with Multipotent Stromal Cells of Adipose Tissue under Conditions of Extremity Ischemia in Experiment

- Н. О. Корнута, В. І. Стахович*
Вплив карбоксину на вагітних
самиць і розвиток плоду щурів Wistar
- О. М. Ленков*
Морфологічні зміни тканини
гіпокампа за умов двобічної
каротидної ішемії-реперфузії при
експериментальному цукровому
діабеті в самців-щурів
- К. П. Малоног*
Забруднення атмосферного повітря
промислового міста як чинник
канцерогенного ризику для здоров'я
його мешканців
- З. М. Митник, О. З. Децик,*
І. В. Стовбан
Особливості медичної реабілітації
інвалідів внаслідок туберкульозу
легень на постгоспітальному етапі
- А. Й. Наконечний*
Гормональний статус у дітей після
орхіпексії
- О. В. Павлюкович, В. Т. Бачинський,*
Ю. О. Ушенко, О. Я. Ванчуляк
Статистичний аналіз розподілів
ступеня деполаризації лазерного
випромінювання, розсіяного зміненою
тканиною міокарда, для
диференціації причини настання
смерті
- А. М. Пілецький*
Клінічна ефективність лікування
хворих на бронхіальну астму із
синдромом хронічної втоми з
використанням поліоксидонію
- Г. І. Пташник*
Кровоносні судини оболонки яєчка у
чоловіків репродуктивного віку
- 34 *N. O. Kornuta, V. I. Stakhovych*
Influence of Carboxyn upon Pregnant
Wistar Rats and Fetus Development
- 39 *A. M. Lenkov*
Morphological Changes of the
Hippocampal Tissue Under the
Influence of Bilateral Carotid Ischemia-
reperfusion in Male Rats with
Experimental Diabetes Mellitus
- 43 *K. P. Malonog*
Atmospheric Air Pollution of Industrial
City as Carcinogenic Risk Factor for
Health of its Dwellers
- 46 *Z. M. Mytnik, O. Z. Decyk, I. V. Stovban*
Specific characteristics of Medical
Rehabilitation of Invalids Due to
Pulmonary Tuberculosis on the
Posthospital Stage
- 50 *A.Y. Nakonechnyi*
Hormonal Status in Children after
Orchiopexy
- 53 *O. V. Pavliukovych, V. T. Bachynsky,*
Yu. O. Ushenko, O. Ya. Vanchuliak
Statistical Analysis of Distributions of
the Degree of Depolarization of Laser
Radiation Scattered by the Changed
Myocardial Tissue in Order to
Differentiate Causes of Death Coming
- 57 *A. M. Piletskyi*
Clinical Efficacy of Medical Treatment
of Patients with Bronhial Asthma
with the Syndrome of Chronic Fatigue
using Polioxidonium
- 62 *G. I. Ptashnik*
Blood Vessels of Mucous Tunics of
Testis in Men of Reproductive Age

- Л. І. Романюк**
Цитокіновий статус хворих на поліноз із перехресною харчовою алергією різного ступеня тяжкості
- Л. А. Рудая, П. Г. Жминько, Ю. И. Лобода, Л. И. Пovyакель, Е. В. Решавская**
Токсикодинамика диэтилэтанол-аминной соли хлорсульфурана при хроническом пероральном воздействии на организм белых крыс
- Т. Н. Слободин**
Тревожные расстройства у больных болезнью Паркинсона
- Т. В. Сорокман, Н. М. Шевчук, І. В. Ластівка, О. В. Макарова**
Поширеність шкідливих звичок у популяції Чернівецької області та їх вплив на частоту репродуктивних втрат
- О. В. Стасюк**
Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів за умови комбінованого інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на етапах відновного лікування хворих після інфаркту міокарда
- О. О. Філіпець**
Чинники, що асоціюються з 28-денною летальністю при гострому мозковому інсульті
- В. І. Швець, В. Л. Кісілюк, І. Д. Шкробанець**
Зміни тканинного протеолізу при інтоксикації білих щурів малими дозами важких металів
- 65 **L. I. Romaniuk**
Cytokine Status of Patients with Pollinosis and Food Cross-Allergy with Different Degrees of Severity
- 68 **L. O. Rudaya, P. G. Zhminko, Yu. I. Loboda, L. I. Povyakel, O. V. Reshavska**
Toxicodynamics of Chlorsulphuron Diethylethanolamine Salt in Peroral Effect upon White Rats' Organism
- 72 **T. N. Slobodin**
Anxiety Disorders in Patients with Parkinson's Disease
- 75 **T. V. Sorokman, N. M. Shevchuk, I. V. Lastivka, O. V. Makarova**
Prevalence of Bad Habits in Population of Chernivtsi Area and their Influence on Reproductive Losses
- 78 **O. V. Stasjuk**
Dynamics of Indexes of Lipid Peroxidation at Terms Combined Inhibition of the Rennin-Angiotensin-Aldosterone System on the Stages of Restoration Treatment of Patients after Massive Heart Attack
- 82 **O. O. Filipets**
Variables Associated with 28-Day Fatality after Acute Cerebral Stroke
- 87 **V. I. Shvets, V. L. Kisiliuk, I. D. Shkrobanets**
Changes of Tissue Proteolysis in Case of Intoxication Albino Rats with Small Doses of Heavy Metals

<i>М. М. Шевчук</i> <i>Особливості пошкоджень</i> <i>бронезилетів заподіяних</i> <i>вогнепальною зброєю з</i> <i>використанням новітніх</i> <i>пістолетних боєприпасів «Luger</i> <i>9,0x19 мм»</i>	90	<i>N. N. Shevchuk</i> <i>Specific Characteristics of Armoured</i> <i>Waistcoats Damages Caused by fire-</i> <i>Arms Using Up-to-date Pistol</i> <i>Ammunition “Luger 9,0x19 mm”</i>
<i>Е. Ц. Ясинська, В. Е. Кардаш,</i> <i>Т. М. Негадайлова</i> <i>Застосування методів множинного</i> <i>регресійного аналізу в розробці</i> <i>системи прогнозування</i> <i>метеонесприятливих днів щодо</i> <i>порушень ритму серця</i>	92	<i>E. T. Yasinska, V. E. Kardash,</i> <i>T. M. Negadaylova</i> <i>Application of Multiple Regressive</i> <i>Analysis Methods in Elaboration of the</i> <i>System to Prognosticate Meteorologically</i> <i>Unfavourable Days Concerning</i> <i>Disorders of the Heart Rhythm</i>
<i>Практичному лікарю</i>		<i>For practician</i>
<i>А. В. Регуш</i> <i>Ліквородренування в лікуванні</i> <i>крововиливів у шлуночкову систему</i>	95	<i>A. V. Regush</i> <i>Cerebrospinal Fluid Drainage in the Treatment</i> <i>of Haemorrhages in the Ventricular System</i>
<i>Наукові огляди</i>		<i>Scientific Reviews</i>
<i>І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко,</i> <i>В. І. Ситнікова, С. П. Польова</i> <i>Механізми регуляції овуляторного</i> <i>каскаду і фолікулолютеїнової</i> <i>трансформації</i>	100	<i>I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko,</i> <i>V. I. Sytnikova, S. P. Poliova</i> <i>Mechanisms of Regulation of Ovulatory</i> <i>Cascade and Follicle-Lutenizing</i> <i>Transformation</i>
<i>Н. І. Каленчук, С. П. Польова</i> <i>Мікробіоценоз піхви у жінок</i> <i>репродуктивного віку в нормі та за</i> <i>умов туберкульозу легень</i>	106	<i>N. I. Kalenchuk, S. P. Polyova</i> <i>Microbiocenosis of Vagina in Woman of</i> <i>Reproductive Age in Norma and in Case</i> <i>of Lung Tuberculosis</i>
<i>С. Ю. Каратеєва, Б. О. Мільков,</i> <i>В. П. Польовий, С. П. Польова</i> <i>Озонотерапія в комплексному</i> <i>лікуванні гнійно-запальних ускладнень</i> <i>у хворих на цукровий діабет</i>	113	<i>S. Y. Karateeva, B. O. Milkov,</i> <i>V. P. Polioviy, S. P. Poliova</i> <i>Ozonotherapy in the Complex Treatment of</i> <i>Purulent – Inflammatory Complications in</i> <i>Patients with Diabetes Mellitus</i>
<i>В. П. Польовий, Ф. Г. Кулачек,</i> <i>Я. В. Кулачек</i> <i>Профілактика ускладнень після</i> <i>травми живота</i>	117	<i>V. P. Polyoviy, F. G. Kulachek,</i> <i>Y. V. Kulachek</i> <i>Preventive Maintenance of Complica-</i> <i>tions after an Abdominal Trauma</i>
<i>І. С. Чернокульський, М. І. Бойко</i> <i>Теорії пошкодження нуклеарної днк</i> <i>людських сперматозоїдів</i>	121	<i>I. S. Chornokulsky, M. I. Boiko</i> <i>Theories of Human Spermatozoa</i> <i>Nuclear DNA Damage</i>

Біологія		Biology
О. І. Басараба, М. Л. Барська, Я. П. Бобак, Г. Ю. Шуваєва, С. М. Марченко, В. Р. Савран, Н. А. Володько, В. Л. Бухман, Л. Б. Дробот <i>Експресія адаптерних білків родини (Ruk/CIN85)/(CD2AP/CMS) в адено- карциномах молочної залози людини</i>	125	O. I. Basaraba, M. L. Barska, Ya.P. Bobak, H.Yu. Shuvayeva, S. M. Marchenko, V. R. Savran, N. A. Volodko, V. L. Buchman, L. B. Drobot <i>Expression of (Ruk/CIN85)/(CD2AP/ CMS) Family Adaptor Proteins in Human Breast Adenocarcinoma</i>
Ж. В. Картіфузова, Є. М. Решетнік, С. І. Павлович, А. С. Пустовалов, В. А. Сенчило, М. Ю. Макаrchук <i>Активність ферментів сироватки крові та стан тканини печінки при дії етанолу за умов блокади опіоїдних рецепторів налоксоном</i>	131	Zh. V. Kartifuzova, E. M. Reshetnik, S. I. Pavlovych, A. S. Pustovalov, V. A. Senchylo, M. Yu. Makarchuk <i>Enzyme Activity of Blood Serum and of Liver Tissue in Case of Ethanol Action under Conditions of Opioid Receptors Blockage with Naloxone</i>
Новини наукового життя		Science Life News
Г. Б. Боднар <i>Восьмий Російський конгрес «Сучасні технології в педіатрії та дитячій хірургії» (Москва, 20-22 жовтня 2009 рік)</i>	135	G. B. Bodnar <i>The Eighth Russian Congress «Modern Technologies in Pediatrics and Children's Surgery» (Moscow, 20-22th of October, 2009)</i>
Випадок з практики		Case from Practice
О. І. Волошин, О. П. Пересунько, М. І. Кондревич, О. М. Гінгуляк <i>Випадок гігантської кістоми яєчника</i>	137	O. I. Voloshin, O. P. Peresun'ko, M. I. Kondrevych, O. M. Ginguliak <i>The Case of Ovary Giant Cystoma</i>
Ювілеї		Anniversaries
Резніков Олександр Григорович	140	Resnikov Oleksandr Hrygorovych
Сторінки історії		Pages of History
О. П. Кучук, Г. Д. Ловля, Я. І. Пенішкевич <i>Радзіховський Борис Леонідович – вчений, педагог, фундатор офтальмології на Буковині</i>	142	O. P. Kuchuk, H. D. Lovlya, Y. I. Penishkevych <i>Radzikhovsky Boris Leonidovych – Scientist, Educationalist, the Founder of the Ophthalmology in Bukovyna</i>
Новини інтернет		Internet News
За редакцією С. Є. Дейнеки, Л. Л. Дейнеки INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXVI.	145	S.Ye. Dejneka, L. L. Dejneka INTERNET NEWS OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY. PART XXVI
Єдині вимоги до оформлення статей	148	Requirements for Drawing up Manuscripts