

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

1 (99) 2007



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновники*

Міністерство охорони здоров'я України  
Одеський державний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік АМН України,  
лауреат Державної премії України  
В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Редакційна колегія*

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, Г. Ю. Венгер, С. О. Гешелін, А. І. Гоженко, М. Я. Головенко, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, П. М. Чуєв, О. А. Шандра, О. О. Якименко

## *Редакційна рада*

С. А. Андронаті (Одеса), К. Д. Бабов (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччина), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), С. Б. Середенін (Москва), Л. Сігал (Ізраїль), О. В. Стефанов (Київ), С. Трахтенберг (США), М. Цегельський (США)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (99) 2007

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

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

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

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

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет  
**Г. М. Гунько**  
**В. М. Попов**  
**С. С. Ракул**  
**Р. О. Рудченко**  
**О. А. Шамшуріна**

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

*На фото:*  
Свідки сивої давнини

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**  
**А. В. Попов**

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Підписано до друку 26.02.2007.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.  
Обл.-вид. арк. 12,0  
Тираж 400. Зам. 936.

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

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ

### Проблема



ОРГАНІЗАЦІЯ БОРОТЬБИ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ В УКРАЇНІ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ О. К. Асмолов, О. А. Бабуріна, Н. А. Герасимова, І. М. Смольська .....	3
ПОСЛІД ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ А. І. Даниленко, Е. С. Бурячківський .....	5
ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСІВ РЕГУЛЯЦІЇ ЧИСЕЛЬНОСТІ КЛІТИН У ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНКАХ ЕКСТРАХОРИАЛЬНИХ ПЛАЦЕНТ О. А. Тюленєва, І. С. Давиденко .....	8



### Теорія та експеримент

РЕНАЛЬНІ ДИСФУНКЦІЇ У БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ГЕНТАМІЦИНУ А. І. Гоженко, М. П. Владимірова, І. А. Кузьменко, С. Г. Котюжинська .....	12
СКРИНІНГ І ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСОБІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ СЕРЕД КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ З БІОЛІГАНДАМИ ПРИ СИНДРОМІ ТРИВАЛОГО РОЗЧАВЛЮВАННЯ В. Д. Лук'янчук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна, О. Е. Марцинко, В. М. Ткаченко .....	15
ІММОБІЛІЗАЦІЯ ЛІТИЧНОГО ФЕРМЕНТНОГО КОМПЛЕКСУ <i>STREPTOMYCES RECIFENSIS VAR. LYTICUS</i> І. І. Романовська, І. К. Тагунова, С. М. Пухлік, Р. І. Чаланова .....	19
БІОХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІПОФЛАВОНУ З АЦЕЛІЗИНОМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ Л. В. Савченкова, Т. В. Афоніна .....	23
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕНАНТОАТУ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ЙОГО ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ Г. І. Сівко .....	27
ИЗОБОЛОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МИГУ-5 С ОБЩЕПРИНЯТЫМИ И НОВЫМИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ 6-Гц ВЫЗВАННЫХ СУДОРОГ У МЫШЕЙ Д. Б. Волошенков, П. А. Шандра, О. А. Кащенко .....	30



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2007



ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС НА НИТРИТ НАТРИЯ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ АНГИОТЕНЗИН-І-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА С. И. Доломатов, В. С. Лапай, В. С. Шпак .....	35
---	----



### Клінічна практика

КОРЕЛЯЦІЯ ЦИРКАДНИХ РИТМІВ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ІШЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОСДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ К. Є. Вакуленко, І. П. Кудря .....	39
ОЦІНКА СТАНУ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ІЗ РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ ІНФЕКЦІЇ Т. В. Волковинська .....	41
СТАНОВЛЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ В УМОВАХ ЛІКАРНІ, ДОБРОЗИЧЛИВОЇ ДО ДИТИНИ Н. В. Котова, С. П. Посохова, О. С. Луценко .....	44
ИЗМЕНЕНИЕ САЛИВАЦИИ И СВОЙСТВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ Л. С. Кравченко, А. А. Бас, Н. А. Ивченко .....	47
ТРИГЕРНІ ФАКТОРИ ПОТЕНЦІЮВАННЯ НЕГАТИВНИХ ВПЛИВІВ ПОЄДНАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ЯК ОБ'ЄКТИ ЛІКУВАННЯ С. К. Кулішов, О. М. Яковенко, Н. М. Запорозьська .....	50
ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СФІНКТЕРНОГО АПАРАТУ ПРЯМОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З ЕКСТРАСФІНКТЕРНИМИ НОРИЦЯМИ, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЯ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ «ПЛОМБУВАННЯ» НОРИЦЕВОГО ХОДУ АВТОТРОМБІНОВИМ КЛЕЄМ І. А. Лурін, Є. В. Цема .....	53
ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДИКИ РЕНТГЕНОЕНДОВАСКУЛЯРНОЇ ХІРУРГІЇ ПРИ МАЛОІНВАЗИВНОМУ ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ФІБРОМІОМОЮ МАТКИ А. І. Лучков .....	57
ЖИРНІ КИСЛОТИ ЛІПІДІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ДИСЕМІНОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ О. Б. Пікас .....	61
ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ О. О. Старець .....	63
ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ПРИ ВАГІТНОСТІ Е. В. Шамік .....	65
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ Абдул Карим А. А. Тариф .....	68
БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ПСИХИАТРИЧЕСКИМ СТАТУСОМ Л. Д. Чулак, С. Н. Брунич .....	71



### Професійна патологія

ЛІКУВАННЯ ГІРНИКІВ ІЗ ГОСТРИМ ОТРУЄННЯМ РУДНИКОВИМ ГАЗОМ Ю. О. Головін, В. Ю. Ніколенко .....	74
--	----



### Ювілей

ІГОР ЛЕОНІДОВИЧ БАБІЙ (до 60-річчя від дня народження) .....	77
---	----



### Реферати

79

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету  
Протокол № 4 від 25.12.2006 р.

До відома авторів! Постановами Президії ВАК України від 9 червня 1999 р. № 1–05/7 та 8 червня 2005 р. № 2–05/5 «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини і біології.

© Одеський медичний журнал, 2007







УДК 616-002.5.008.0

О. К. Асмолов, О. А. Бабуріна, Н. А. Герасимова, І. М. Смольська

## ОРГАНІЗАЦІЯ БОРОТЬБИ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ В УКРАЇНІ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Одеський державний медичний університет

Зважаючи на стрімке зростання захворюваності на туберкульоз і смертності від нього в усьому світі, поширення медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до основних протитуберкульозних препаратів із початку 90-х рр. ХХ ст., ВООЗ у 1993 р. проголосила глобальну небезпеку з туберкульозу.

Україна — друга після Росії країна в європейському регіоні ВООЗ за кількістю випадків туберкульозу. В 1995 р. ВООЗ зафіксувала в Україні епідемію туберкульозу, оскільки кількість хворих перевищила 1 % населення. Епідемія невпинно прогресує і набуває загрозливих масштабів. Статистика свідчить, що в Україні щодня реєструється 82 нових хворих на туберкульоз, а 30 хворих помирає. Захворюваність на всі форми туберкульозу в 2005 р. становила 84,1 випадки на 100 тис. населення (в 2002 р. — 75,6).

Як відомо, туберкульоз є складною медико-соціальною проблемою для держави. За радянського періоду спеціалізована протитуберкульозна служба мала вертикальну структуру і централізовану підтримку, включаючи фінансування. Незалежна Україна успадкувала складну радянську систему діагностики і лі-

кування туберкульозу, і стало очевидним, що утримувати таку систему — надто дорого. Беручи до уваги, що на охорону здоров'я, в тому числі протитуберкульозну службу, виділяються обмежені кошти, доцільність даної системи було поставлено під сумнів.

За ініціативою ВООЗ розроблена стратегія контролю над туберкульозом, яка гарантує найкращий спосіб застосування існуючих протитуберкульозних препаратів — короткострокове лікування під безпосереднім наглядом — DOTS (Directly Observed Treatment Short-course) [1]. Стратегія DOTS (далі — ДОТС) складається з 5 компонентів:

1. Постійна підтримка програми боротьби з туберкульозом із боку уряду і регіональних органів управління охороною здоров'я.

2. Виявлення випадків захворювання на туберкульоз за допомогою мікроскопічного дослідження мокротиння всіх хворих, які звернулися в медичну установу з підозрою на туберкульоз.

3. Проведення стандартного режиму лікування від 6 до 8 міс у всіх хворих із позитивним мазком мокротиння під безпосереднім спостереженням медичних працівників.

4. Регулярне, безупинне забезпечення всіма необхідними протитуберкульозними препаратами.

5. Стандартна система реєстрації та звітності для проведення оцінки результатів лікування і програми боротьби з туберкульозом.

Оскільки епідемія туберкульозу спостерігалася переважно в бідних країнах світу, в яких були відсутні Національні програми боротьби з туберкульозом, провідною ідеєю ДОТС-стратегії було насамперед залучення найекономічніших заходів із виявлення та лікування туберкульозу, які б забезпечили контроль над епідемією. Тому в класичний варіант ДОТС-стратегії не включені бактеріологічні та рентгенологічні методи діагностики туберкульозу та моніторингу результатів лікування, які потребують значних коштів, а також відсутній компонент первинної та вторинної профілактики туберкульозу.

За десятиріччя проголошення ДОТС-стратегії як основи Національних програм боротьби з туберкульозом накопичено позитивний і негативний досвід її впровадження в різних країнах світу. Сьогодні ДОТС-стратегія, основана на політичній волі країни, спрямована на забезпечення достатніх,



безперервних, довготривалих кадрових, фінансових ресурсів для того, щоб зупинити туберкульоз. Програма включає не тільки лікування туберкульозу, але і його розширену профілактику в усіх службах громадської охорони здоров'я відповідно до стандартів.

На 52-й сесії Європейського регіонального комітету ВООЗ у вересні 2002 р. держави, які є членами європейського регіону ВООЗ, підтримали глобальний план поширення ДОТС. Європейський план є своєрідним зразком і керівництвом для мобілізації та координації людських і фінансових ресурсів, необхідних для поширення належного контролю за туберкульозом і боротьби з ним у європейському регіоні, щоб досягти глобальних цілей ВООЗ у боротьбі з туберкульозом [2].

ДОТС-стратегія в Україні адаптована до національної розвиненої системи охорони здоров'я й передбачає не тільки виявлення та лікування туберкульозу, але і його профілактику. Виявлення захворювання спрямоване на діагностику не тільки заразних форм туберкульозу методом мікроскопії мазка, а й малозаразних форм бактеріологічним і рентгенологічними методами та незаразних форм туберкульозу у дітей та ВІЛ-інфікованих за допомогою туберкулінодіагностики.

ДОТС-стратегія спрямована на лікування вперше діагностованого туберкульозу із застосуванням протитуберкульозних препаратів I ряду, який не ускладнений мультирезистентністю мікобактерій туберкульозу. Для лікування випадків мультирезистентного туберкульозу передбачена стратегія ДОТС-плюс, яка характеризується додатковим обсягом обстежень пацієнтів і режимами хіміотерапії, у яких використовують переважно протитуберкульозні препарати II ряду. Усі принципи ДОТС

суворо дотримуються в ДОТС-плюс програмі.

В Україні, де реєструється високий рівень медикаментозної резистентності, у тому числі мультирезистентності (первинної — від 1 до 10 %, вторинної — від 20 до 50 %), ДОТС-стратегія буде впроваджуватись у розширеному вигляді ДОТС і ДОТС-плюс одночасно.

В Україні розроблена концепція нової Національної програми контролю за туберкульозом, яка базується на ДОТС-стратегії. Її мета — зниження смертності, захворюваності, передачі інфекції та запобігання розвитку медикаментозної резистентності шляхом своєчасного виявлення туберкульозу з пріоритетним виявленням бактеріальних форм туберкульозу, стандартизованого лікування під безпосереднім наглядом, ефективного інфекційного контролю, первинної (БЦЖ-вакцинація) та вторинної профілактики (лікування латентної інфекції). З метою забезпечення громадян України якісною медичною допомогою при захворюванні на туберкульоз створено галузевий стандарт «Протокол ведення хворих: «Туберкульоз»» [3].

Національна політика щодо контролю за туберкульозом проводиться на урядовому рівні Міністерством охорони здоров'я: МОЗ України при консультативній допомозі Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України розробляють стратегію та організаційну мережу для реалізації Національної програми контролю за туберкульозом (далі НТП). Ця мережа передбачає вертикальну підпорядкованість і міжрівневий взаємозв'язок органів управління різних рівнів. Тільки за умови міжрівневої кооперації стратегія контролю за туберкульозом досягне поставленої мети. Система протитуберкульозної допомоги в Україні

складається з центрального, обласного, районного рівнів й установ загальної лікарняної мережі. Кожна з цих установ виконує функції, встановлені Наказом МОЗ України № 318 від 24.05.2006 р.

Згідно з ним, виявлення хворих на туберкульоз проводиться в лікувальних установах загальної медичної мережі персоналом цих установ. Діагноз туберкульозу підтверджується в спеціалізованих протитуберкульозних установах.

Виявлення хворих на активні форми туберкульозу здійснюється як за зверненням у лікувально-профілактичні заклади (ЛПЗ) за методом мікроскопії мазка та рентгенофлюорографії, так і шляхом проведення туберкулінодіагностики серед дітей та скринінгової флюорографії або мікроскопії мазка серед дорослих.

Діагностику туберкульозу здійснюють шляхом проведення мікроскопії мазка, посіву мокротиння і визначення чутливості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів, рентгенологічної діагностики та використання інших лабораторних й інструментальних методів дослідження (за показаннями).

Лікування розпочинають одразу ж після встановлення діагнозу «туберкульоз». Усі випадки туберкульозу за ДОТС-програмою лікуються тільки протитуберкульозними препаратами I ряду — ізоніазидом, рифампіцином, стрептоміцином, етамбутолом, піразинамідом. Лікування за ДОТС-плюс програмою здійснюється шляхом проведення стандартизованого п'яти-, шестикомпонентного режиму антимікобактеріальної терапії хворим на мультирезистентний туберкульоз (туберкульоз із множинною медикаментозною стійкістю за попередніми дослідженнями) до отримання тесту лікарської чутливості, а у подальшому — призначення індивідуальних схем лікування. Протягом інтенсивної



фази лікування хворий перебуває в стаціонарі.

Амбулаторне лікування здійснюється під час фази продовження (4 міс для нових хворих на туберкульоз і 5 міс для повторних хворих) лікування під безпосереднім спостереженням медичного працівника (лікаря, фельдшера чи медсестри). Можливі такі варіанти амбулаторного контрольованого лікування: ДОТ-кабінет, санаторій, у дільничного терапевта за місцем проживання, у сімейного лікаря за місцем проживання, в сільській амбулаторії, фельдшерсько-акушерському пункті або фельдшерському пункті, вдома під наглядом медичного працівника або члена сім'ї. Відповідальність за проведення амбулаторного лікування несе районний фтизіатр. ДОТ-кабінет — кабінет контрольованого лікування — створюється в містах і районних центрах за рішенням обласного управління охорони здоров'я. Його розташування та кількість кабінетів визначається рішенням обласного відділу НТП залежно від кількості випадків туберкульозу в області, наявності місцевих санаторіїв то-

що. Він може бути розташований як у протитуберкульозному диспансері, так і в поліклініці загально-лікарняної мережі. Основний критерій щодо визначення місця розташування кабінету — територіальна зручність із наявністю бюджетної транспортної мережі.

Інфекційний контроль, тобто запобігання передачі туберкульозної інфекції та зараження здорових осіб, а також суперінфекції хворих на туберкульоз, досягається шляхом адміністративного контролю (раціональне розміщення відділень у протитуберкульозному закладі, ізоляція заразних хворих до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії, регулювання потоків хворих), інженерного контролю (система вентиляції, лампи ультрафіолетового опромінювання), особистого захисту (гігієна кашлю хворих, хірургічні маски у хворих-бактеріовиділювачів, респіратори з гепафільтрами у медичного персоналу, що працює з хворими, у яких визначають позитивний мазок).

Вакциною БЦЖ здійснюється первинна профілактика у новонароджених і ревакцинація в 7 та 14 років після туберкулі-

нодіагностики. Вторинну профілактику проводять особам, які мали контакт із хворими на туберкульоз бактеріовиділювачами та для лікування встановленої латентної туберкульозної інфекції в медичних і соціальних групах ризику, в яких проводять туберкулінодіагностику. Лікування проводять протягом 6 міс ізоніазидом або двокомпонентним режимом хіміотерапії (ізоніазид з етамбутолом) протягом 3 міс.

Робота програми вважатиметься ефективною, якщо всі 100 % хворих будуть забезпечені протитуберкульозними препаратами і не менше 85 % уперше діагностованих хворих на туберкульоз буде виліковано.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. — Geneva, 1997. — 220 p.

2. План расширения программы DOTS для борьбы с туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ 2002–2006 гг. — Женева, 2002.

3. Наказ № 385 від 09.06.2006 р. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз» // Зб. нормативно-директивних документів з охорони здоров'я. — 2006. — № 7. — С. 46-71.

УДК 618.36-06.616.98:578.828.6

А. І. Даниленко, Е. С. Бурячківський

## ПОСЛІД ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Одеський державний медичний університет

Сьогодні в Україні склалася вкрай несприятлива епідеміологічна ситуація з ВІЛ-інфекції на фоні глобального її розповсюдження. Особливо непокоїть зростання кількості ВІЛ-інфікованих серед жінок репродуктивного віку. Передача ВІЛ від матері до дитини може відбуватися на антенатальному етапі (через плаценту), під час пологів і постнатально,

однак вертикальний шлях передачі останніми роками преважує. На сучасному етапі рівень вертикальної трансмісії дорівнює, за різними даними, від 21 до 40 % [3; 5] у вагітних, які не отримували специфічної антиретровірусної терапії (АРТ). Застосування АРТ значно знижує цей показник — до 1–10 % [1; 2]. Прийом ВІЛ-інфікованою жінкою заборонених препа-

ратів погіршує перебіг вагітності та пологів, а також підвищує ризик інфікування плода [4].

На шляху передачі ВІЛ від матері до плода стає плацента, яка може відігравати захисну роль при збереженні її бар'єрної функції, тому що паралелізм між тяжкістю інфекційного процесу в матері та плода відсутній [6–8]. Отже,



стає зрозумілою актуальність нашого дослідження, що базується на відсутності у вітчизняній літературі даних з морфології плаценти при ВІЛ-інфекції, особливо у комбінації з наркоманією. Інформація про зміни, що відбуваються в плаценті, необхідна для детальнішого вивчення патогенезу плацентарної недостатності, яка розвивається при даній патології, та застосування адекватної терапії.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були історії вагітності й пологів, історії розвитку немовлят, тканини плацент, оболонок і пуповини (45 спостережень).

При дослідженні використовувалися такі методи:

#### 1. Морфологічні:

— макроскопічне дослідження: вимір розмірів, маси, площі, об'єму і товщини плацент, довжини і діаметра пупкового канатика;

— мікроскопічні методи: забарвлення і вивчення гістологічних препаратів (гематоксиліном і еозином, аргірофільні волокна за Футом, колагенові волокна за ван Гізон і Малорі, фібрин за Шуєніновим). Для цього попередньо шматочки тканини плацент вирізали з крайової, середньої та центральної частин, а також із патологічно змінених ділянок. У пуповинах брали шматочки з материнського та плодового кінців, з оболонок вирізали тонкі стрічки 0,5×5 см. Матеріал

додатково фіксували в суміші Ліллі, 10%-му нейтральному формаліні та заливали в парафін.

2. Гістохімічні: забарвлення і вивчення гістологічних препаратів (PAS-реакція за А. Л. Шабадашем з використанням найпоширеніших методик контролю, забарвлення толуїдиновим і альціановим синім на кислі глікозаміноглікани з контролем шляхом постановки реакції м'якого та жорсткого метилування та деметилування з послідуною реакцією метакромазії, кальцій за Косса) [9]. Оцінку ступеня інтенсивності гістохімічних реакцій проводили візуально та порівнювали з контролем.

При цьому зібраний матеріал розподілили на такі групи:

1. Контрольна група (10 послідів).

2. Посліди від жінок із ВІЛ-інфекцією (ін'єкційний спосіб зараження під час прийому заборонених препаратів), що не отримували специфічного противірусного лікування (20 послідів), — 2-га група.

3. Посліди від жінок із ВІЛ-інфекцією (ін'єкційний спосіб зараження під час прийому заборонених препаратів), що отримували специфічне противірусне лікування (15 послідів), — 3-тя група.

### Результати дослідження та їх обговорення

Всі вагітні піддослідних груп перебували в активному репродуктивному віці — в середньому (23,7±2,3) року.

Перебіг вагітності у жінок другої та третьої груп ускладнювався раннім токсикозом у 13 (37,1 %) випадках, загрозою переривання в різні терміни — в 6 (17,1 %) випадках. Анемію різного ступеня тяжкості було діагностовано в 100 % випадків. Патологію навколоплідних вод діагностовано в 8 (22,8 %) випадках, серед яких було порівну — по 4 (11,4 %) спостереження — маловоддя та багатоводдя. Несвоєчасний розрив плодових оболонок відбувся в 8 (22,8 %) випадках, у 5 (14,2 %) випадках — раннє відходження навколоплідних вод, а в 2 (11,4 %) — передчасне. Жінки із другої та третьої груп нерегулярно вживали заборонені препарати протягом більше ніж 1 рік.

Вагітність і пологи у жінок контрольної групи не ускладнювалися.

У жінок усіх груп пологи відбулися природними пологовими шляхами.

Результати, отримані при макроскопічному дослідженні тканини послідів, подано в таблиці.

У другій групі зміни полягали в такому: незначне збільшення маси, об'єму і товщини плаценти; у всіх спостереженнях привертала увагу різко виражені гемодинамічні розлади. Насамперед у 100 % випадків виявлена дифузна гіперемія тканини плацент у поєднанні з масивними ретроплацентарними гематомами — 6 (30 %) спостережень, ішемічними інфарктами — 7 (35 %) спостережень.

Таблиця

Макроскопічна характеристика послідів

Групи вагітних	Плацента				Пуповина	
	Маса, г	Об'єм, см <sup>3</sup>	Товщина, см	Плодово-плацентарний коефіцієнт	Довжина, см	Товщина центр. частини, см
Здорові	592,7±8,1	558,0±16,2	2,13±0,14	16,8±0,6	53,20±1,99	1,57±0,01
ВІЛ-інфіковані (ін'єкційний спосіб зараження) без лікування	601,3±9,2	574,7±15,8	3,07±0,15	16,6±0,6	54,2±2,01	1,63±0,01
ВІЛ-інфіковані (ін'єкційний спосіб зараження), що отримали лікування	595,5±8,3	563,0±14,7	2,92±0,14	15,9±0,5	54,60±1,93	1,58±0,01





режень, причому гемодинамічні розлади мали множинний і поєднаний характер. При огляді плодових оболонок спостерігалось їх ущільнення, колір сірувато-білуватий, в половині випадків — жовтуватий. Відзначався слабо виражений набряк. Пуповина у 16 (80 %) випадках мала центральне прикріплення, в решті випадків — прикріплювалася парацентрально. У 100 % був наявний набряк пуповини.

У третій групі також спостерігалось незначне збільшення маси, об'єму і товщини плаценти. В усіх випадках тканина плаценти помірно повнокровна, в деяких спостереженнях — осередково. Ішемічні інфаркти спостерігалися в 4 (26,6 %) випадках, невеликі ретроплацентарні гематоми — в 3 (20 %). Плодові оболонки незначно ущільнені, біло-сіруватого кольору, а в 3 (20 %) випадках — жовтого, наявний незначний їх набряк. Пуповина в 5 (33,3 %) випадках прикріплювалася центрально, в 10 (66,7 %) — парацентрально. В усіх випадках наявний набряк пуповини.

У тканині плацент другої та третьої груп спостерігалися поодинокі невеликі щільні відкладання білуватого кольору, які можна ідентифікувати як петрифікати.

При мікроскопічному дослідженні матеріалу насамперед треба відзначити деякий ступінь порушення дозрівання ворсинок плаценти, частіше з осередковою дисоціацією їх розвитку. Спостерігалися групи незрілих ворсинок, частково зі зкупченням клітин Гофбауера у набряклій стромі. У деяких випадках мікроскопічні зміни можна трактувати як варіант проміжних незрілих ворсинок, коли в тканинах плацент домінують ворсинки великого та середнього калібру з великою кількістю бокових гілок (рис. 1). У стромі цих ворсинок достатньо великі судини різного типу, чітка продоль-

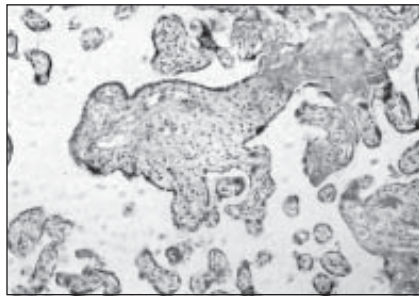


Рис. 1. Незріла проміжна ворсинка у тканині плаценти. Забарвлення: гематоксилін-еозин. x 400

на система стромальних каналів із вільними клітинами Гофбауера в їх просвітах. Такі зміни найбільш виражені в тканині плацент другої групи, як при передчасних пологах, так і пологах у строк.

Серед інших змін у тканині плацент другої групи привертала увагу різко виражені гемодинамічні розлади у вигляді значного повнокров'я судин термінальних і стовбурових ворсинок зі стазом у них як у крайовій, так і центральній зонах плаценти (100 % випадків). Вказані зміни поєднувалися з великоосередковими крововиливами у міжворсинчастий простір — 16 (80 %) спостережень, масивними зкупченнями фібриноїду в міжворсинчастому просторі, крововиливами у стромі ворсинок — 7 (35 %), тромбозами міжворсинчастого простору — 4 (20 %), крововиливами в пуповину — 1 (5 %) спостереження та в оболонки — 1 (5 %) спостереження. В усіх випадках наявний дифузний набряк вартонових драглів пуповини у поєднанні з осередковим набряком оболонок.

Ступінь вираженості та частота зустрічальності вказаних гемодинамічних розладів у тканині послідовіть третьої піддослідної групи значно нижчий порівняно з другою групою, що може бути спричинено застоюванням АРТ до, а також під час вагітності. Гіперемія судин термінальних і стовбурових ворсинок виражена помірно, крововиливи у міжворсинчастий простір зустрічалися в 3

(20 %) випадках, наявні осередкові зкупчення фібриноїду в міжворсинчастому просторі, а в 2 (13,3 %) випадках — тромбоз міжворсинчастого простору. В усіх випадках спостерігався дифузний набряк вартонових драглів пуповини у поєднанні з осередковим набряком оболонок.

Компенсаторно-приспосувальні процеси в плацентах другої та третьої груп мали низку спільних рис і виявлялися гіперплазією термінальних ворсинок у крайовій і центральній зонах плацент. Однак гіперплазія мала осередковий характер, а кількість судин, які формують синцитіокапілярні мембрани у ворсинках, украй недостатня. Гіперплазія синцитію термінальних ворсинок також осередкова, причому синцитіальні вузлики, що утворювалися при цьому, здебільшого функціонально не активні. Ці зміни більш виражені в другій групі спостережень.

Всупереч вищезазначеному, інволютивно-дистрофічні зміни у плацентах другої та третьої груп мали значний ступінь вираженості та виявлялися у вигляді гіпераргрії, нерівномірного стовщення і фрагментації аргірофільних волокон у стромі термінальних ворсинок (рис. 2). Спостерігавсь осередковий фіброз стромі термінальних і стовбурових ворсинок у крайовій і центральній зонах плацент. Поодинокі великоосередкові та множинні дрібноосередкові петрифікати зустріча-

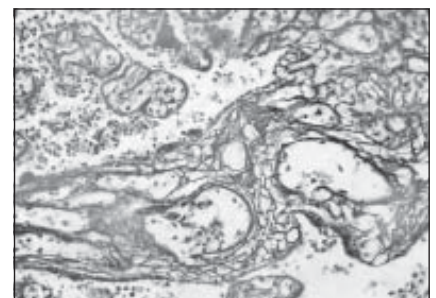


Рис. 2. Гіпераргірія, нерівномірне стовщення та фрагментація аргірофільних волокон у стромі термінальних ворсинок. Імпрегнація солями срібла за Футом. x 400



лися переважно в крайовій зоні плацент. Такі процеси більш виражені в другій групі спостережень.

Частота зустрічальності запальних процесів у тканині послідів другої та третьої груп істотно відрізнялася. У другій групі спостерігалися: амніоніт — 8 (40 %) спостережень, базальний децидуїт — 1 (5 %), інтервілузит — 1 (5 %), фунікуліт — 1 (5 %) спостереження. У третій групі амніоніт був наявний лише в 3 (20 %) спостереженнях. Запальний інфільтрат здебільшого складався з лімфоцитів і плазматичних клітин.

Результати гістохімічного дослідження в послідах другої та третьої груп особливо не відрізнялися. У синцитії, стромі термінальних ворсинок і в функціонально активних синцитіальних вузликах центральної та крайової зон виявлявся незначний ступінь інтенсивності забарвлення дифузно розташованих PAS-позитивних речовин. Значно більший ступінь інтенсивності PAS-реакції спостерігався в стінках кровоносних судин і навколо них, особливо в стовбурих ворсинках. Глибчасті PAS-позитивні речовини визначалися в окремих децидуальних клітинах базальної пластини плаценти. Помірний ступінь інтенсивності забарв-

лення дифузно розташованих PAS-позитивних речовин визначався в сполучнотканинній стромі оболонки. У стромі термінальних і особливо стовбурих ворсинок спостерігався незначний ступінь метакроматичного забарвлення, кислі глікозаміноглікани визначалися переважно у волокнистих структурах, цитоплазмі фібробластів, навколо кровоносних судин строми.

Вищевказані зміни негативно позначалися на стані плода. Судячи з історій вагітності й пологів, немовлята народжувалися у стані гіпоксії легкого чи середнього ступенів тяжкості за шкалою Апгар.

### Висновки

1. Виявлені множинні поєднані гемодинамічні, інволютивно-дистрофічні зміни, недостатньо виражені компенсаторно-приспосувальні процеси, порушення плацентарного метаболізму сприяли розвитку вторинної хронічної відносної недостатності плаценти в усіх спостереженнях.

2. Запальні ураження (амніоніт, базальний децидуїт, інтервілузит, фунікуліт) діагностовано в 40 % випадків, що значно підвищувало ризик вертикальної трансмісії ВІЛ.

3. Морфогістохімічні зміни в послідах є як причиною, так і наслідком ускладнень перебігу

гестаційного процесу у ВІЛ-інфікованих вагітних; такі зміни шкідливо впливають на стан плода та новонародженого.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Барановська Г. А. Патогенез, діагностика та корекція плацентарної недостатності у ВІЛ-інфікованих вагітних // Труды Крым. гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. — 2006. — Т. 142. — Ч. 2. — С. 8-10.

2. ВИЧ-інфекція в перинатології. Для лікарів акушер-гінекологів, педіатрів, інфекціоністів і др. / В. Н. Запорожан, Н. Л. Аряев, Н. В. Котова і др. — К.: Здоров'я, 2000. — С. 186.

3. Дегтярь О. Ю. Морфологія плаценти при ВИЧ-інфекції // Судинні й онкологічні захворювання: морфогенез та екологічний патоморфоз: Матеріали 6-го конгресу патологів України. — Вінниця, 1998. — С. 182-183.

4. Запорожан В. Н., Посохов С. П. ВИЧ-інфекція і вагітність // Мистецтво лікування. — 2004. — № 6 (12). — С. 32-38.

5. Стан проблеми ВІЛ-інфекції при вагітності в Україні / В. М. Запорожан, Т. К. Іркіна, Н. М. Нізова та ін. // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 1. — С. 3-4.

6. Перинатальні інфекції / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. — СПб.: Элбиз СПб., 2002. — С. 79-82.

7. Патологія системи мати — плацента — плод / А. П. Милованов. — М.: Медицина, 1999. — С. 219-238.

8. Pathology of placenta in HIV-1 infection / S. Chandwani, M. A. Greco, K. Krasinski, W. Borkovski // Prog. AIDS patol. — 1992. — Vol. 3 (1). — P. 66-69.

9. Луппа Х. Основы гистохимии. — М.: Мир, 1980. — 343 с.

УДК 616-091.8-073

О. А. Тюленєва, І. С. Давиденко

## ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСІВ РЕГУЛЯЦІЇ ЧИСЕЛЬНОСТІ КЛІТИН У ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНКАХ ЕКСТРАХОРІАЛЬНИХ ПЛАЦЕНТ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Однією з найпоширеніших аномалій плаценти є так звана екстрахоріальна плацента. Частота цієї патології коливається у межах 6,3–32,1 % [2; 6]. До неї зараховують плацен-

ту, оточену обідком, — *placenta circummarginata* — і плаценту, оточену валиком, — *placenta circumvallata*. Перша характеризується тим, що плодова оболонка прикріплюється

не до краю плаценти, а на певній відстані, у середньому на 1–3 см від краю [6]. Частина тканини плаценти, що перебуває ззовні за межами прикріплення плодкових оболонок, є екст-



рахоріальною. *Placenta circumvallata* відрізняється від *placenta circummarginata* тим, що екстрахоріальна частина плацентарної тканини має збільшений вміст фібриноїду, за рахунок чого вона виступає над поверхнею органа, що макроскопічно виглядає як валик. Існує думка, що екстрахоріальна плацента виникає у зв'язку з круговим короткочасним відшаруванням плаценти по периферії органа з наступною самоліквідацією відшарування [8]. У наших дослідженнях [5] показано, що екстрахоріальні плаценти мають характерні органометричні ознаки, а саме: при збереженні в середньому загального об'єму органа, проте, істотно зменшується площа його найбільшого перетину, але зростає середня товщина. Такі макроскопічні особливості будови екстрахоріальних плацент спонукають до спроб виявлення морфогенетичних причин їхнього розвитку, для чого в даному дослідженні були застосовані методи вивчення локальної регуляції чисельності клітин, насамперед — процесів клітинної проліферації й апоптозу.

**Мета** даної роботи — імуногістохімічними методами встановити особливості процесів проліферації й апоптозу епітеліальних і стромальних клітин хоріальних ворсинок екстрахоріальних плацент.

#### **Матеріали та методи дослідження**

У синцитіотрофобласті (СТ) та стромальних клітинах (СК) хоріальних ворсинок 14 екстрахоріальних плацент (дослідна група) і 16 плацент типової дископодібної форми при фізіологічній вагітності й пологах (контрольна група) імуногістохімічними методами вивчено відсоток апоптотичних ядер (апоптотичний індекс), вміст і розподіл проапоптотичного цитозольно-мітохондріального протеїну Вах (Bcl-2 асоційований протеїн X) і протиапто-

тичного мітохондріального протеїну Bcl-2 (oncoprotein B-cell lymphoma-2), які належать до сімейства Bcl-2 протеїнів [7]. Для ідентифікації апоптотичних клітин (з характерними для апоптозу міжнуклеосомальними розривами ДНК) використали метод TUNEL із застосуванням тест-системи TACS XL™ (R&D Systems, Inc., USA) з наступним дозобарвленням клітинних ядер (ядерної ДНК) метиловим зеленим. Для імуногістохімічної ідентифікації протеїнів Вах і Bcl-2 використали первинні антитіла до цих антигенів і стрептавідинбіотинову систему візуалізації LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника DakoCytomation (Denmark — USA). Дозобарвлення ядер виконували гематоксиліном Майєра. Для ідентифікації проліферуючих клітин застосували імуногістохімічний метод виявлення проліферативно-клітинного нуклеарного антигену (PCNA — від англ. "Proliferating Cell Nuclear Antigen") [3].

Максимально дотримувалися стандартизації протоколів методик для всіх гістологічних зрізів. Кількісні дослідження проводили у такий спосіб. Спочатку одержували цифрові копії (з роздільною здатністю 1600x1200 пікселів) оптичного зображення фрагментів хоріальних ворсинок при використанні цифрової камери Olympus C740UZ та об'єктива мікроскопа x70 (водна імерсія). Потім цифрові копії зображення аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми «Видеотест — Розмер 5.0» (ООО Видеотест, Россия), а саме: проводили комп'ютерну мікроденситометрію місць специфічного забарвлення й підрахунок апоптотичних і PCNA-позитивних клітин. Мікроденситометричний аналіз здійснювали на підставі зондових замірів за площею зрізу цитоплазми за двома показниками:

«середня яскравість» (в умовних одиницях) «відхилення яскравості» (в умовних одиницях) [4]. При виконанні морфометричних досліджень дотримувалися принципу кількісної та якісної репрезентативності структур [1]. Статистичне порівняння середніх величин здійснювали за допомогою непарного критерію Стьюдента з попередньою перевіркою вибірок щодо нормального розподілу за допомогою критерію Уїлкі — Хана — Шапіро.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

У плацентах контрольної групи роздільно досліджували котиледони центрально-парацентральної та периферійної частини органа. В екстрахоріальних плацентах окремо вивчали котиледони екстрахоріальної (з точки зору локалізації — периферійної) частини органа та котиледони центрально-парацентральної частини органа.

У результаті проведених досліджень отримано такі результати. У гістологічних препаратах різних відділів плаценти домінували термінальні, проміжні зрілі та стовбурові хоріальні ворсинки. Проліферативна активність відмічалася майже виключно у цитотрофобласті, що було видно за позитивним забарвленням при імуногістохімічному визначенні антигену PCNA. Дуже рідко PCNA-позитивні ядра визначалися серед ендотеліоцитів, перицитів і фібробластів. Їх незначна кількість не дозволила провести статистичну обробку даних щодо проліферації цих клітин, тому основні результати стосуються проліферативної активності цитотрофобласта. Дані про середню кількість PCNA-позитивних ядер цитотрофобласта в розрахунку на один поперечний зріз ворсинки залежно від типу ворсинки та локалізації котиледону подано у таблиці. З наведених даних видно, що у центрально-парацентральної частини органа статис-





**Середня кількість PCNA-позитивних ядер цитотрофобласта на один поперечний зріз ворсинки залежно від типу ворсинки та локалізації котиледону,  $M \pm m$**

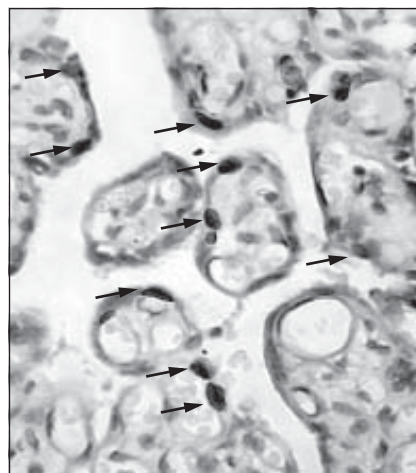
Центрально-парацентральні котиледони плацент контрольної групи, n=16	Центрально-парацентральні котиледони екстрахоріальних плацент, n=14	Периферійні котиледони плацент контрольної групи, n=16	Екстрахоріальні (периферійні) котиледони екстрахоріальних плацент, n=14
Проміжні зрілі ворсинки			
6,40±0,18	6,80±0,19 P=0,144	2,70±0,08	0,90±0,02 P<0,001
Термінальні ворсинки			
2,40±0,19	2,90±0,22 P=0,096	1,60±0,10	0,80±0,13 P=0,003
Стовбурові ворсинки			
2,20±0,14	2,60±0,18 P=0,090	2,00±0,09	0,40±0,05 P<0,001

*Примітка.* Розбіжності між групами дослідження обраховані за критерієм Стьюдента.

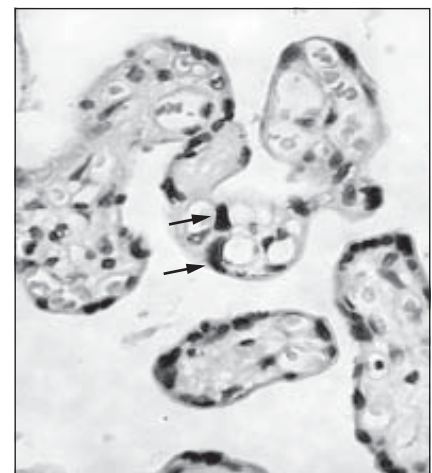
точно значущої різниці між екстрахоріальними плацентами і плацентами контрольної групи немає, хоч вірогідності, близькі до  $P=0,1$ , в статистиці прийнято вважати проявом тенденції. Тобто наведені дані дозволяють зробити висновок про тенденцію до збільшення проліферативної активності цитотрофобласта хоріальних ворсинок, які розташовані у центрально-парацентральних відділах екстрахоріальних плацент, порівняно з фізіологічною вагітністю. У периферійних відділах виявлено вже не тенденцію, а високовірогідну відмінність між групами дослідження, яка дозволяє констатувати 2–5-разове (залежно від типу ворсинки) зменшення проліферативної активності цитотрофобласта хоріальних ворсинок в екстрахоріальних плацентах порівняно з плацентами звичайної будови. Описані відмінності ілюструє рис. 1.

Апоптотичний індекс (згідно до методики TUNEL) у СТ центрально-парацентральних котиледонів екстрахоріальних плацент становив:  $(1,10 \pm 0,03)$  (у контролі —  $(1,20 \pm 0,04)$ ;  $P=0,055$ ), периферійних котиледонів —  $(6,4 \pm 0,9)$  (у контролі —  $(2,40 \pm 0,06)$ ;  $P=0,004$ ). Аналогічна закономірність від-

мічалась і щодо СК, зокрема величина апоптотичного індексу в них у центрально-парацентральних котиледонах екстрахоріальних плацент становила  $(2,50 \pm 0,07)$  (у контролі —  $(2,70 \pm 0,09)$ ;  $P=0,089$ ), у периферійних котиледонах —  $(7,0 \pm 1,2)$  (у контролі —  $(3,30 \pm 0,08)$ ;  $P=0,005$ ). Вказані середні цифри стосуються всіх типів хоріальних ворсинок, адже різниці в апоптотичній



а



б

*Рис. 1.* Проліферативна активність у термінальних хоріальних ворсинках: а — контроль (котиледон з периферійного відділу); б — екстрахоріальна плацента (екстрахоріальний котиледон). Стрілками позначені PCNA-позитивні ядра. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами до антигену PCNA та візуалізацією первинних антитіл стрептавідин-біотиновим методом із використанням діамінобензидину. Дозабарвлення клітинних ядер гематоксином Майєра. Мікрофотографії. Об.  $70\times$  (водна імерсія). Ок.  $7\times$ .

активності серед різних типів ворсинок не виявлено. Наведені дані свідчать про посилений апоптоз в епітеліальних і стромальних клітинах хоріальних ворсинок у периферійних котиледонах екстрахоріальних плацент порівняно з плацентами звичайної будови, але виявляють і протилежну тенденцію щодо центрально-парацентральних котиледонів.

Аналіз отриманих фактів здійснювали за допомогою імуногістохімічної оцінки вмісту та стану тих про- і протиапоптотичних факторів, яким згідно до сучасних поглядів належить провідна роль у апоптозі клітин хоріальних ворсинок — протеїнів Вах та Bcl-2. Так, при імуногістохімічному виявленні протеїну Вах величина показника «середня яскравість» у цитоплазмі СТ центрально-парацентральних відділів екстрахоріальних плацент становила  $(91,0 \pm 4,9)$  ум.од. (у контролі —  $(104,0 \pm 6,2)$  ум.од.;  $P=0,110$ ), а в периферійних відділах —  $(71,0 \pm 1,9)$  ум.од. (у контролі —  $(102,0 \pm 4,8)$  ум.од.;  $P=0,002$ ). У СК хоріальних ворсинок центрально-парацентральних відділів екстрахорі-



альних плацент величина показника «середня яскравість» дорівнювала ( $78,0 \pm 2,9$ ) ум.од. (у контролі — ( $86,0 \pm 3,9$ ) ум. од.;  $P=0,112$ ), а у периферійних відділах — ( $61,0 \pm 1,7$ ) ум. од. (у контролі — ( $82,0 \pm 5,3$ ) ум. од.;  $P=0,007$ ). Оскільки величина показника «середня яскравість» є протилежною інтенсивності забарвлення, наведені цифрові значення вказують на більшу концентрацію протеїну Вах у цитоплазмі СТ і СК у периферійних котиледонах екстрахоріальних плацент порівняно з плацентами звичайної будови. Окрім змін у середньому вмісті протеїну Вах виявлено і морфологічні ознаки його активації (гомоолігомеризації та підсиленої транслокації у органели), про що судили за збільшенням показника «відхилення яскравості» у названих клітинах хоріальних ворсинок периферійних відділів екстрахоріальних плацент порівняно з плацентами звичайної будови. Описані зміни у середньому вмісті та розподілі протеїну Вах у клітинах хоріальних ворсинок подано на рис. 2.

Щодо протиапоптотичного протеїну Bcl-2, то згідно з імуногістохімічними даними його

вміст визначався тільки у СТ. Величина показника «середня яскравість» у СТ хоріальних ворсинок центрально-парацентрального відділів екстрахоріальних плацент становила ( $108,0 \pm 2,6$ ) ум. од. (у контролі — ( $106,0 \pm 4,2$ ) ум. од.;  $P=0,689$ ), а в периферійних відділах — ( $157,0 \pm 3,1$ ) ум. од. (у контролі — ( $107,0 \pm 2,8$ ) ум. од.;  $P<0,001$ ). Наведені значення вказують на суттєве зниження концентрації протеїну Bcl-2 у СТ хоріальних ворсинок у периферійних відділах екстрахоріальних плацент порівняно з плацентами звичайної будови.

### Висновки

1. В екстрахоріальних (периферійних) котиледонах екстрахоріальних плацент порівняно з периферійними котиледонами плацент звичайної будови є знижена проліферативна активність цитотрофобласта хоріальних ворсинок, причому вона виражена в різному ступені залежно від їх типу: стовбурові, проміжні зрілі й термінальні ворсинки.

2. В екстрахоріальних котиледонах екстрахоріальних плацент порівняно з периферійними котиледонами плацент звичайної будови вияв-

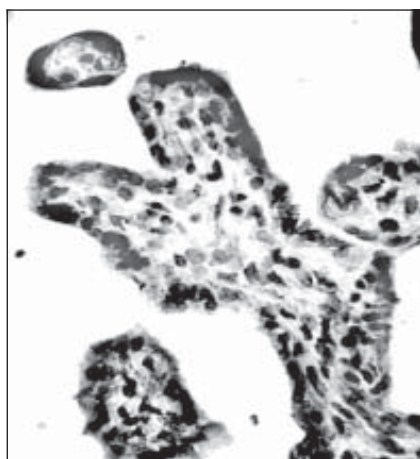
лено підвищений рівень апоптозу синцитіотрофобласта і стромальних клітин хоріальних ворсинок, що пояснюється підвищеним вмістом і зростанням активності проапоптотичного протеїну Вах у синцитіотрофобласті та у стромальних клітинах ворсинок, а також зниженням вмісту протиапоптотичного протеїну Bcl-2 у синцитіотрофобласті.

### Перспектива подальших досліджень

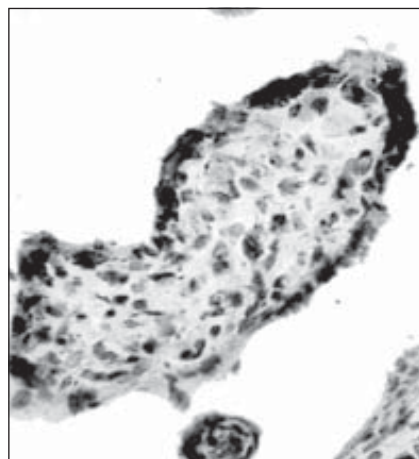
У подальшому, окрім виявленого в даному дослідженні горизонтального гетероморфізму проліферативної та апоптотичної активності клітин хоріальних ворсинок екстрахоріальних плацент, планується дослідити вертикальний гетероморфізм цих процесів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. — М.: Медицина, 2002. — 240 с.
2. Давиденко І. С., Коваль Ю. І. Деякі аспекти індивідуальної мінливості форми плаценти людини в нормі і при анемії вагітних // Вісн. проблем біології і медицини. — 2003. — Вип. 4. — С. 57-59.
3. Давиденко І. С., Задорожна Т. Д. Експресія проліферативно-клітинного нуклеарного антигену в ядрах трофобласта хоріальних ворсин плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних // Перинатологія і педіатрія. — 2005. — № 1-2 (23). — С. 22-25.
4. Давиденко І. С. Імуногістохімічний розподіл протеїнів Вах та Bcl-2 у клітинах Гофбауера плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних // Буковин. мед. вісник. — 2005. — Т. 9, № 3. — С. 88-91.
5. Тюленєва О. А., Давиденко І. С., Коваль Ю. І. Органометричні параметри екстрахоріальних плацент при фізіологічній вагітності та при хронічній плацентарній недостатності // Клін. анатомія та опер. хірургія. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 36-40.
6. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta. — 4<sup>th</sup> ed. — New York: Springer-Verlag, 2000. — 974 p.
7. Burlacu A. Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins // J. Cell. Mol. Med. — 2003. — Vol. 7, N 3. — P. 249-257.
8. Kraus F. T. Perinatal pathology, the placenta and litigation // Human pathology. — 2003. — Vol. 34, N 6. — P. 517-520.



а



б

Рис. 2. Вміст проапоптотичного протеїну Вах у проміжних зрілих і термінальних ворсинках: а — контроль (котиледон з периферійного відділу); б — екстрахоріальна плацента (екстрахоріальний котиледон). Імуногістохімічна методика з первинними антитілами до протеїну Вах та візуалізацією первинних антитіл стрептавідин-біотиним методом із використанням діамінобензидину. Дозабарвлення клітинних ядер гематоксином Майєра. Мікрофотографії. Об.  $70\times$  (водна імерсія). Ок.  $7\times$ .





УДК 612.461.234:615.33:612-092.9

А. І. Гоженко, М. П. Владимірова, І. А. Кузьменко, С. Г. Котюжинська

## РЕНАЛЬНІ ДИСФУНКЦІЇ У БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ГЕНТАМІЦИНУ

Одеський державний медичний університет

В етіології та патогенезі токсичних нефропатій важливе місце посідають лікарські препарати. Незважаючи на впровадження в практику нових засобів антибіотикотерапії, розвиток ренальних дисфункцій як прояв побічної дії хіміотерапії залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [1; 3; 6; 8; 10]. Аміноглікозиди (АГ) широко використовуються у різних сферах медичної практики [1; 2; 4; 6; 8; 10; 11; 13] і є потенційно нефротоксичними, оскільки здатні спричинити розвиток ренальних дисфункцій, обумовлених некрозом клітин канальцевого епітелію [2; 6; 10; 11; 13]. Гентаміцин (Г) — антибіотик із групи АГ, що широко використовується у клініці внутрішніх хвороб як препарат вибору при лікуванні тяжких форм інфекційно-запальних захворювань, спричинених чутливими до нього мікроорганізмами [2; 6; 10; 12]. Препарат може спричинити розвиток гострої ниркової недостатності, зумовленої некрозом епітелію проксимальних канальців нирок [4–6; 13]. Дані прояви, як правило, оборотні [4; 12; 13], але можлива хронізація процесу з наступним переходом у хронічну ниркову недостатність [11; 12]. Нефротоксичність Г спостерігається не тільки у разі, коли в крові містять-

ся надтерапевтичні концентрації препарату, а й при відповідних терапевтичних концентраціях [4; 5; 12]. За даними деяких авторів, токсичні ефекти можуть виникати через тиждень і більше від початку лікування [4; 11; 12].

Однак до сьогодні залишаються не уточненими діагностичні критерії нефротоксичних проявів гентаміцину і механізм їхнього розвитку при курсовому введенні препарату.

**Мета** роботи — виявлення дисфункцій нирок і вивчення механізмів їх розвитку при курсовому введенні протягом 7 днів білим щурам гентаміцину терапевтичною дозою за умов водного навантаження.

### Матеріали та методи дослідження

Експеримент проводили на 20 нелінійних білих щурах-самцях масою 80–90 г за умов індукованого водного діурезу. Піддослідним тваринам Г вводили внутрішньоочеревинно один раз на добу дозою 10 мг/кг маси тіла, що відповідає терапевтичній дозі препарату [12; 13], впродовж 7 днів. За даними літератури, введення Г 1 раз на добу має менш виражений токсичний ефект щодо нирок унаслідок зменшення його кумуляції в кірковому шарі при збереженні антибактеріальної

дії [4; 12]. Контрольній групі щурів (n=10) внутрішньоочеревинно вводили воду для ін'єкцій. Функцію нирок вивчали на 7-му добу після введення тваринам у шлунок дистильованої води кількістю 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда з подальшим збиранням сечі у метаболічних клітинах протягом 2 год, після чого проводили декапітацію тварин під ефірним наркозом і взяття крові. Визначали кількість отриманої сечі, вміст білка у сечі, креатинін плазми крові та сечі, осмоляльність плазми крові та сечі; розраховували екскрецію осмотично активних речовин (ОАР), загальну кількість та інтенсивність реабсорбції, фільтраційну фракцію, відносну реабсорбцію ОАР і кліренс осмотично вільної води, клубочкову фільтрацію (КФ) за кліренсом ендогенного креатиніну [7; 9]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми "Excel 7.0". У таблицях ступінь вірогідності вказаний тільки для статистично значущої різниці отриманих показників ( $P \leq 0,05$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження (табл. 1) довели, що у щурів через 7 діб після одноразового введення Г терапевтичною



**Показники функції нирок у щурів через 7 дів після введення гентаміцину дозою 10 мг/100 г маси тіла 1 раз на добу за умов індукованого водного діурезу,  $M \pm m$**

Показники	Контроль, n=10	Гентаміцин дозою 10 мг/100 г маси тіла через 7 дів після введення 1 раз на добу, n=10
Маса, г	87,00±2,00	83,00±1,53 P<0,001
Діурез, мл/2 год	3,36±0,16	0,89±0,04 P<0,001
Діурез, мл/1 год/100 г	1,92±0,09	0,54±0,03 P<0,001
Діурез, %	77,36±3,67	21,64±1,21 P<0,001
Концентрація білка, мг/л	10,000±0,007	52,01±0,07 P<0,001
Екскреція білка, мг/год	0,02±0,01	0,28±0,02 P<0,001
Креатинін сечі, мкмоль/л	1135,90±31,25	934,25±19,46 P<0,001
$U_{cr}/P_{cr}$	16,39±0,72	5,03±0,11 P<0,001

Примітки. У табл. 1–3: P — показник вірогідності відносно контролю; n — кількість спостережень;  $U_{cr}$  — креатинін сечі;  $P_{cr}$  — креатинін плазми.

Таблиця 2

**Показники функції нирок у щурів через 7 дів після введення гентаміцину дозою 10 мг/100 г маси тіла 1 раз на добу за умов індукованого водного діурезу,  $M \pm m$**

Показники	Контроль, n=10	Гентаміцин дозою 10 мг/100 г маси тіла через 7 дів після введення 1 раз на добу, n=10
Креатинін плазми, мкмоль/л	69,80±1,37	185,10±1,13 P<0,001
Кліренс креатиніну, мл/год	31,08±0,80	2,46±0,34 P<0,001
Кліренс креатиніну, мкл/(хв·100 г)	518,00±13,31	45,20±2,44 P<0,001
Екскреція креатиніну, мкмоль/год	2,16±0,05	0,50±0,03 P<0,001
Екскреція білка/екскреція креатиніну, мг/мкмоль	0,010±0,001	0,56±0,02 P<0,001
Екскреція білка/КФ, мг/1 мл КФ	(0,62±0,04)10 <sup>-3</sup>	0,100±0,002 P<0,001
Реабсорбція H <sub>2</sub> O, %	93,79±0,29	80,08±0,43 P<0,001

ців, здебільшого проксимальних.

Подальше вивчення функціонального стану нирок виявило значні зміни осморегуляторної функції, яка є найбільш чутливою до дії токсичних речовин. Про це свідчить суттєве зменшення осмотич-

ного розведення сечі, виходячи з вірогідного підвищення осмоляльності сечі в 1,6 разу (табл. 3). Між тим, показники осмоляльності плазми крові майже не відрізнялися від контрольних величин, хоча мали тенденцію до зниження (299,40 та 295,10 мосмоль/л відповід-

дозою спостерігається вірогідне (P<0,001) зменшення діурезу у 3,5 разу порівняно з контролем у абсолютних і відносних величинах, а також при розрахунку на 100 г маси тіла щурів. Відмічено різке вірогідне (P<0,001) підвищення концентрації білка у сечі (в 5,2 разу) та його екскреції (у 14 разів) відносно контролю. Вірогідно знижувався (P<0,001) показник концентрації креатиніну в сечі.

Слід відмітити, що одночасне збільшення концентраційного індексу креатиніну ( $U_{cr}/P_{cr}$ ) свідчить про деяке підвищення реабсорбції на рівні дистальних звивистих каналців або збиральних трубочок.

Водночас спостерігалось значне порушення на рівні клубочків нирок, про що свідчить різке, суттєве, вірогідне (P<0,001) зниження показників КФ (табл. 2) за кліренсом ендogenous креатиніну більш ніж у 11 разів відносно контролю. Екскреція креатиніну значно знижувалася (більш ніж у 4 рази) порівняно з контролем, а це, в свою чергу, спричинило суттєве (у 2,7 разу) збільшення показників концентрації креатиніну в плазмі крові.

Слід відмітити, що кожен функціонуючий нефрон втрачав велику кількість білка, виходячи з розрахунку показників протеїнурії на одиницю екскретованого креатиніну та 1 мл КФ (у 56 і 161 разів відповідно) порівняно з контролем. Ці дані свідчать про глибоке, значне ушкодження епітелію проксимальних каналців, у яких відбувається реабсорбція профільтрованого білка.

Також вірогідно (P<0,001) знижувалася реабсорбція води, що вказує на затримку частини введеної води в організмі щурів.

Отже, виявлено зміни основних ниркових процесів — клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції, що свідчить про глибокі порушення на рівні клубочків і канал-





Таблиця 3

Показники осморегулювальної функції нирок щурів через 7 діб після введення гентаміцину дозою 10 мг/100 г маси тіла один раз на добу за умов індукованого водного діурезу, M±m

Показники	Контроль, n=10	Гентаміцин дозою 10 мг/100 г маси тіла через 7 діб після введення 1 раз на добу, n=10
Осмоляльність сечі, мосмоль/л	115,20±3,47	183,38±3,46 P<0,001
Екскреція ОАР, мосмоль/год	0,220±0,005	0,100±0,005 P<0,001
Фільтраційна фракція, мосмоль/(хв·л)	9,30±0,23	0,78±0,04 P<0,001
Загальна кількість реабсорбованих ОАР, мосмоль/год	9,08±0,22	0,68±0,04 P<0,001
Інтенсивність реабсорбції ОАР, %	97,64±0,06	87,06±0,43 P<0,001
Екскретована фракція ОАР, %	2,36±0,06	12,94±0,43 P<0,001
Кліренс ОАР, мл/год	0,73±0,02	0,35±0,02 P<0,001
Екскреція ОАР/екскреція креатиніну, мосмоль/мкмоль	0,100±0,001	0,200±0,006 P<0,001
Екскреція ОАР/клубочкова фільтрація, мосмоль/1 мл КФ	(7,07±0,18)10 <sup>-3</sup>	0,040±0,001 P<0,001

но), що свідчить про затримку частини введеної води в організмі щурів. Дане припущення підтверджується некомпенсованим зменшенням діурезу, вірогідним (P<0,001) зниженням екскретованої фракції води порівняно з контрольною групою тварин. Можливо, це є наслідком ушкодження епітелію дистальних канальців і зростання реабсорбції води у них.

Також значно знижувалась екскреція ОАР (у 2,2 разу) порівняно з контролем, що є закономірним наслідком вірогідного (P<0,001) значного зниження показників фільтраційної фракції та загальної кількості реабсорбованих ОАР (у 11,9 та 13,35 разу відповідно). Водночас вірогідно (P<0,001) знижувалась інтенсивність реабсорбції ОАР і підвищувалися показники екскретованої фракції ОАР, що супроводжувалося значним (удвічі) зменшенням кліренсу ОАР. Зазна-

чимо, що виведення ОАР на одиницю КФ збільшувалось удвічі відносно контролю на фоні зниження у 5,7 разу екскреції ОАР на одиницю екскреції креатиніну.

Відзначалося також значне зменшення проксимальної (у 14 разів) і дистальної (у 7 разів) реабсорбції ОАР відносно контрольної групи щурів. Також зменшувався утричі індекс осмотичного концентрування сечі ( $U_{osm}/P_{osm}$ ) у тварин обох груп, що відповідає зменшенню реабсорбції води у проксимальних і дистальних канальцях. Вірогідне (P<0,001) значне зниження у 5 разів відносно контролю показника  $U_{cr}/P_{cr}/U_{osm}/P_{osm}$  свідчить про зниження реабсорбції у проксимальних канальцях.

У свою чергу, про затримку частини випитої води в організмі щурів свідчить значне зменшення (у 6,3 разу) кліренсу осмотично вільної води та її фракції (у 1,8 разу) порівня-

но з контрольною групою тварин.

Отже, виявлені значні порушення осморегулювальної функції нирок, спричинені гентаміцином, можуть бути зумовлені як ушкодженням на рівні проксимальних (переважно), так і дистальних канальців.

Загалом, отримані нами дані свідчать про те, що при курсовому введенні гентаміцину протягом 7 діб реєструються глибокі, значні ушкодження на рівні клубочків і канальців нирок, що виявляється значним порушенням КФ, процесів реабсорбції з протеїнурією, зниженням діурезу та зменшенням осмотичного розведення сечі у щурів.

### Висновки

1. Введення гентаміцину 1 раз на добу дозою 10 мг/кг маси тіла у білих щурів чинить нефротоксичну дію.

2. Нефротоксична дія препарату виявляється зменшенням швидкості КФ і порушенням функції канальцевого відділу нефрону.

3. Введення щурам гентаміцину суттєво порушує осморегулювальну функцію нирок, зменшує здатність до осмотичного розведення сечі та, загалом, виведення води й ОАР з організму щурів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Особенности диагностики и лечения острых отравлений медикаментами* / Н. В. Алексеенко, И. П. Шлапак, С. М. Недашковский и др. // Біль, знеболювання і інтенс. терапія. — 2000. — № 1. — С. 133-135.

2. *Берязняков И. Г. Клинико-фармакологическая характеристика аминогликозидов (лекция)* // Клин. антибиотикотерапия. — 2002. — № 5 (19). — С. 18-24.

3. *Венчеров Б. Б. Перша українська школа по антибіотикам* // Укр. пульмонолог. журнал. — 1997. — № 4. — С. 73-77.

4. *Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: гентаміцин* / О. П. Вікторов, В. У. Коваленко, І. О. Логінов, В. П. Яйченя // Современные проблемы токсикологии. — 2002. — № 3. — С. 72-76.





5. *Владимирова М. П.* Механизмы повреждения и компенсации почек при гентамициновой нефропатии // Матер. наукової конф. «IV читання ім. В. В. Підвисоцького»: Тези доп. — Одеса, 2005. — С. 29.

6. *Возіанов О. Ф., Гоженко А. І., Федорук О. С.* Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. — 376 с.

7. *Гоженко А. І., Войтенко А. М., Грач Ю. І.* Методи изучения почек при токсикогигиенических исследованиях: Метод. рекомендації. — Одесса, 1991. — 21 с.

8. *Інформаційні повідомлення* Центру побічної дії ліків фармакологічного комітету МОЗ України: Про гостру ниркову недостатність, яку спричиняють лікарські засоби // Ліки. — 1999. — № 2. — С. 113-114.

9. *Наточин Ю. В.* Физиология почки: формулы и расчеты. — Л.: Наука, 1974. — 59 с.

10. *Тубулоинтерстициальные* нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков / А. В. Потапова, Ф. У. Дзгоева, И. М. Кутырина и др. // Урология и нефрология. — 1995. — № 3. — С. 11-14.

11. *Appel G. B.* Aminoglycoside nephrotoxicity // Am. J. Med. — 1990. — Vol. 88, N 3. — P. 16-20.

12. *Gentamicin treatment induces simultaneous mesangial proliferation and apoptosis in rats* / Carlos Martinez-Salgado, Eleno Nelida, Morales Ana I. et al. // Kidney International. — 2004. — Vol. 65. — P. 2161-2171.

13. *Mingeot-Leclercq M., Tulkens P. M.* Aminoglycosides: nephrotoxicity // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 1003-1012.

УДК 615.246.9:546.289:591.47-001

В. Д. Лук'янчук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна,  
О. Е. Марцинко, В. М. Ткаченко

## СКРИНІНГ І ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСОБІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ СЕРЕД КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ З БІОЛІГАНДАМИ ПРИ СИНДРОМІ ТРИВАЛОГО РОЗЧАВЛЮВАННЯ

Луганський державний медичний університет,  
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

До важкого виду травми, особливо актуального для промислового регіону Донбасу та достатньо складного у патогенетичному плані, належить синдром тривалого розчавлювання (СТР) м'яких тканин, що, в першу чергу, обумовлено його тяжким клінічним перебігом і високою летальністю. За даними [1], ця травма становить у середньому 30 %, а при розвитку гострої ниркової недостатності — 70 %. Висока летальність при СТР спричинена, перш за все, відсутністю високоефективних засобів лікування цього невідкладного стану на дошпитальному етапі, тобто у ранньому посткомпресійному періоді, які б впливали одночасно на більшість ланок патогенезу цієї патології. Це особливо

важливо в плані запобігання формуванню поліорганної недостатності та травматичного шоку на фоні ендогенної інтоксикації.

Тому пошук і розробка високоефективних і безпечних засобів детоксикації СТР — пріоритетний напрямок сучасної фармакології.

Сьогодні синтезовано велику кількість германійорганічних сполук різної хімічної структури з широким спектром фармакологічної активності. Так, численні координаційні сполуки германію чинять нейротропну, анальгезуючу, гіпотензивну, гепатопротекторну, противірусну, антималярійну, антирадіаційну, антиоксидантну, протизапальну дію. Відомі також детоксикаційні властивості цих сполук при отруєннях

ртуттю, кадмієм та іншими важкими металами [2]. Тому великий інтерес становить подальше вивчення детоксикаційних властивостей координаційних сполук германію з біолігандами, що і стало теоретичною підставою для проведення скринінгових досліджень цих сполук за умов СТР.

**Мета** роботи — скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами на експериментальній моделі ендотоксикозу посттравматичного генезу.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди виконано на 80 білих безпородних щурах обох статей масою 180–200 г, яких



утримували в умовах віварію ЛугДМУ, згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [3].

Експериментальною моделлю ендотоксикозу посттравматичного генезу слугував патологічний процес, який розвивавсь у тварин у результаті розчавлювання м'яких тканин задніх кінцівок протягом 5 год у спеціальному приладі з манометричним контролем тиску (15 кг/см<sup>2</sup>), сконструйованому на кафедрі фармакології ЛугДМУ [1]. У скринінговій серії вивчали координаційні сполуки германію з різними біолігандами, а саме: комплекс тетрахлориду германію з ніотиновою кислотою (МІГУ-1), комплекс тетрахлориду германію з нікотинамідом (МІГУ-2), германій-бурштинова кислота (МІГУ-3), координаційна сполука на основі германію, ніотинової та оксіетилідендифосфонової кислот (МІГУ-4), координаційна сполука на основі германію, нікотинаміду й оксіетилідендифосфонової кислоти (МІГУ-5), комплексна сполука на основі германію, магнію та оксіетилідендифосфонової кислоти (МІГУ-6), координаційна сполука на основі германію, ніотинової та лимонної кислот (МІГУ-8), координаційна сполука на основі германію, нікотинаміду та лимонної кислот (МІГУ-9), координаційна сполука на основі германію та винної кислоти з нікотинамідом (ОК-4) і комплексна сполука на основі германію, яблучної та ніотинової кислот (ОК-5), синтезованих на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова.

Усі досліджувані сполуки, вводили щурам дозою 100 мг/кг у вигляді 1%-го водного розчину внутрішньоочередово за 30 хв до початку компресії та через 6 год після неї. При виборі режиму дозування координаційних сполук германію виходили з особливостей їх

фармакокінетики [4]. Тваринам контрольної групи в аналогічному режимі вводили еквівалентний об'єм ізотонічного розчину хлориду натрію. Препаратом порівняння був тіотриазолін (АТ «Галичфарм», Україна), який вводили щурам встановленою раніше оптимальною дозою 117,4 мг/кг за 30 хв до компресії та через 6 год після неї [5]. Кількісними критеріями детоксикаційної ефективності досліджуваних сполук в умовах ендотоксикозу на фоні СТР слугували показники концентрації кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у гомогенаті печінки щурів, які надають можливість встановити ступінь ушкодження клітинних і субклітинних мембран [6] та рівень молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові щурів — загальновідомий універсальний маркер ендогенної інтоксикації [7]. Рівень МСМ визначали за методом [8] через 14 год після компресії (раніше встановлений нами пік концентрації МСМ у контрольних тварин), концентрацію ТБК-реактивних досліджували за допомогою методу [9]. Для детальнішої оцінки детоксикаційної активності досліджуваних сполук оцінювали перебіг клінічної картини посткомпресійного періоду.

Отримані в експерименті дані статистично обробляли за допомогою t-критерію Стюдента [10].

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Отримані в експерименті дані (табл. 1) свідчать, що всі досліджувані сполуки виявляють детоксикаційну активність різного ступеня, на що вказує зменшення МСМ у сироватці крові.

Результати визначення рівня МСМ у сироватці крові щурів на фоні ендотоксикозу при СТР доводять, що максимальний детоксикаційний ефект виявляє комплексна сполука на основі германію, магнію й ок-

сіетилідендифосфонової кислоти (МІГУ-6). Про це свідчить її здатність значно (на 49,13 %) знижувати концентрацію МСМ порівняно з контролем, що навіть перевищує досліджуваний показник при застосуванні референтного препарату (тіотриазоліну).

У групах щурів, яким вводили МІГУ-4, МІГУ-5 і ОК-4, спостерігається менш виражений детоксикаційний ефект, який реалізується зменшенням рівня МСМ у сироватці крові щурів на 40,83–44,64 % порівняно з контрольною групою тварин (див. табл. 1).

Подальший аналіз отриманих в експерименті даних свідчить, що доволі незначний детоксикаційний ефект виявляють координаційні сполуки МІГУ-8 і МІГУ-9, при застосуванні яких рівень МСМ у сироватці крові щурів знижується на 37,02 %.

Ще менший детоксикаційний ефект спричинюють такі координаційні сполуки, як МІГУ-1 і МІГУ-3, на фоні застосування яких концентрація МСМ у сироватці крові щурів вірогідно ( $P < 0,01$ – $0,001$ ) знижується на 32,53–33,56 % порівняно з контролем.

Найменшу детоксикаційну активність виявила координаційна сполука МІГУ-2, при застосування якої вміст МСМ у сироватці крові щурів знижується лише на 14,53 %. Сполука ОК-5 майже не чинить детоксикаційного ефекту і не впливає на рівень МСМ.

Наступним етапом дослідження було вивчення впливу координаційних сполук германію на концентрацію ТБК-реактивних у гомогенаті печінки щурів за умов ендотоксикозу при СТР. Аналіз даних у табл. 2 дає підставу стверджувати, що максимальну здатність знижувати концентрацію ТБК-реактивних порівняно з контрольною групою виявляє також сполука МІГУ-6 (на 77,10 %).

У групі щурів, яким попередньо вводили МІГУ-5, від-



**Вплив сполук, що вивчаються, на рівень молекул  
середньої маси у сироватці крові щурів  
у посткомпресійному періоді СТР,  $M \pm m$ ,  $n=6-10$**

Групи тварин	Рівень МСМ, ум. од.	Зменшення рівня МСМ порівняно з контролем, %	Збільшення рівня МСМ порівняно з інтактними тваринами, %
Інтактна	0,108±0,006	62,63	—
Контрольна	0,289±0,010 $P_1 < 0,001$	—	62,60
Тіотриазолін (препарат порівняння)	0,159±0,004 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,001$	44,98	62,63
МІГУ-1	0,192±0,008 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	33,56	70,60
МІГУ-2	0,247±0,010 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,001$	14,53	46,50
МІГУ-3	0,195±0,002 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	32,53	64,10
МІГУ-4	0,160±0,004 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$	44,64	73,20
МІГУ-5	0,171±0,007 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	40,83	75,50
МІГУ-6	0,142±0,008 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	49,13	77,10
МІГУ-8	0,182±0,008 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$	37,02	68,96
МІГУ-9	0,182±0,018 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	37,02	66,01
ОК-4	0,160±0,005 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	44,64	73,21
ОК-5	0,287±0,003 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,001$	1,50	27,47

*Примітка.* У табл. 1 і 2:  $P_1$  — порівняно з інтактною групою;  $P_2$  — порівняно з контрольною групою;  $P_3$  — порівняно з тіотриазоліном.

мічається зниження концентрації ТБК-реактивів на 75,50 % порівняно з контролем ( $P < 0,001$ ).

Досить помітний ефект щодо зниження концентрації ТБК-реактивів у печінці щурів також спостерігається на фоні введення МІГУ-1, МІГУ-4 та ОК-4 на 70,6–73,2 % порівняно з контрольною групою тварин ( $P < 0,001$ ).

На фоні ж застосування координативних сполук МІГУ-3, МІГУ-8 і МІГУ-9 відмічається лише помірне зниження рівня ТБК-реактивів у гомогенаті печінки щурів — на 64,10–69,96 % порівняно з контролем.

Аналіз отриманих результатів доводить, що дуже низьку детоксикаційну активність має сполука МІГУ-2, що підтверджується зниженням концентрації ТБК-реактивів при її введенні лише на 46,5 %.

Найменшу протекторну активність щодо зниження кінцевих продуктів ПОЛ в умовах даного експерименту реалізує сполука ОК-5.

Слід підкреслити, що тіотриазолін (препарат порівняння) знижує рівень ТБК-реактивів на 74,84 %, це дещо нижче, ніж при застосуванні МІГУ-6.

Отримані дані дістали повне підтвердження і при аналізі клінічної картини СТР за умов застосування досліджуваних координативних сполук германію.

На фоні застосування МІГУ-6 спостерігається найбільш сприятливий перебіг клінічної картини даного екстремального стану порівняно не лише з контролем, а й з групами тварин, яким вводили інші досліджувані сполуки германію. Це виявляється відносно раною (через 1 год) нормалізацією дихання у тварин, яким вводили МІГУ-6, а також доволі швидким відновленням рухової активності. Так, уже через 2 год після декомпресії щури вільно пересувалися по клітці, вживали їжу, пили воду,



Таблиця 2

Вплив сполук, що вивчаються, на рівень ТБК-реактивів у гомогенаті печінки щурів,  $M \pm m$ ,  $n=6-10$ 

Групи тварин	Рівень ТБК-реактивів, нмоль/л	Зменшення рівня ТБК-реактивів порівняно з контролем, %	Збільшення рівня ТБК-реактивів порівняно з інтактними тваринами, %
Інтактні	64,10±3,31	80,40	—
Контроль	327,00±18,00	—	80,40
Тіотриазолін (препарат порівняння)	82,26±8,34 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	74,84	22,08
МІГУ-1	96,15±7,21 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	70,60	33,30
МІГУ-2	175,00±11,30 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	46,50	63,37
МІГУ-3	117,50±9,46 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$	64,10	45,45
МІГУ-4	87,60±10,02 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	73,20	26,83
МІГУ-5	80,13±5,90 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	75,50	20,00
МІГУ-6	74,80±6,76 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	77,10	14,30
МІГУ-8	101,49±9,85 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	68,96	56,84
МІГУ-9	107,90±7,10 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	66,01	40,60
ОК-4	87,60±10,02 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	73,21	26,83
ОК-5	237,18±7,22 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	27,47	72,97

адекватно реагували на тактильні й звукові подразники, а через 4 год тварини ставали на задні лапки. При цьому протягом усього посткомпресійного періоду відмічається відсутність носової кровотечі, значне зменшення набряку задніх кінцівок, а також снюшності ротової порожнини, що спостерігалися в контрольній серії.

Аналізуючи отримані результати, можна дійти висновку, що найвищу детоксикаційну активність в умовах ендотоксикозу посттравматичного генезу при СТР виявляє сполука під лабораторним шифром МІГУ-6, введення якої з лікувально-профілактичною метою характеризується значним зниженням рівня МСМ і ТБК-реактивів і сприятливішим перебігом клінічних симптомів посткомпресійного періоду СТР. Усе це спонукає до подальшого поглибленого вивчення більш тонких детоксикаційних механізмів МІГУ-6.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лук'яничук В. Д., Савченкова Л. В., Болгов Д. М. Синдром тривалого роздавлювання: сучасні уявлення про механізми формування (огляд літератури і власних досліджень) // Журнал АМН України. — 2002. — Т. 8, № 3. — С. 441-455.
2. Кресюн В. Й., Шемонаєва К. Ф., Видавська А. Г. Фармакологічна характеристика сполук германію // Клін. фармація. — 2004. — № 4. — С. 65-68.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Під ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2002. — 567 с.
4. Биокинетические свойства новых производных германія / В. Й. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева, А. Г. Видавская // Досягнення біології та медицини. — 2003. — № 1. — С. 38-44.
5. Болгов Д. М. Лікувально-профілактична ефективність тіотриазоліну при синдромі тривалого роздавлювання: Автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.03.05 / Інститут фармакології та токсикології АМН України. — К., 2003. — 20 с.





6. *Токсикологические* последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий и др. // *Современные проблемы токсикологии*. — 2005. — № 3. — С. 20-26.

7. *Корякина Е. В., Белова С. В.* Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболичес-

ких нарушений (обзор литературы) // *Клин. лабор. диагностика*. — 2004. — № 3. — С. 3-7.

8. *Первушин Ю. В., Бондар Т. П.* Лабораторные методы диагностики синдрома эндогенной интоксикации: Метод. рекомендации. — Ставрополь, 1993. — 86 с.

9. *Стальная И. Д., Гаршвили Г. Г.* Метод определения малоново-

го диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии* / Под ред. В. И. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 57-59.

10. *Иванов Ю. И., Похорелюк О. Н.* Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. — М.: Медицина, 1990. — 219 с.

УДК 577.15(088.8)

І. І. Романовська, І. К. Тагунова, С. М. Пухлік, Р. І. Чаланова

## ІММОБІЛІЗАЦІЯ ЛІТИЧНОГО ФЕРМЕНТНОГО КОМПЛЕКСУ *STREPTOMYCES RECIFENSIS VAR. LYTICUS*

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,  
Одеський державний медичний університет

Арсенал застосовуваних літичних ферментів у біотехнології, генній інженерії, медичній практиці оснований на їх безпосередній дії на клітинну стінку мікроорганізмів як антимікробних препаратів [1–4], обмежений переважно лізоцимом. Тому пошук ефективних літичних ферментів, перш за все, мікробного походження, цілеспрямоване отримання їх стабільних, закріплених на носії форм, є актуальною проблемою.

Літичний ферментний комплекс (ЛФК) *Streptomyces recifensis var. lyticus* 2435 (стерилаза), який є препаратом широкого спектра дії, здатний руйнувати клітинні стінки багатьох грамположитивних коків і паличок, грамнегативних бактерій і дріжджів із максимальним її проявом щодо мікроорганізмів родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Candida*. У складі комплексу ідентифіковані літичні ендопептидази,  $\alpha$ -амілази, нелітичні протеїнази, дезоксирибонуклеази [5]. Ці властивості ЛФК дозволяють використовувати його як потенційний антибактеріальний засіб для ранової, опікової терапії та в інших сферах медицини.

**Мета** даного дослідження — створення іммобілізованих форм літичного ферментного комплексу *Streptomyces recifensis var. lyticus* на перев'язувальних засобах, у плівках полівінілового спирту, а також вивчення біохімічних особливостей їх функціонування і потенційних можливостей використання в медицині.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували літичний ферментний комплекс *Streptomyces recifensis var. lyticus* 2435 у ліофілізованій формі з вихідною літичною активністю 207 700 ОД/г препарату по відношенню до клітин *Lactobacillus bulgaricus* (виробництво НВО «Ензим», Ладизин), наданий НТУУ «КПІ» (канд. біол. наук Л. М. Шинкаренко), лужну протеазу (НВО «Ензим», Ладизин) з питомою активністю 5,54 ОД/мг білка відповідно.

Кількість білка у вільних й іммобілізованих препаратах визначали за методом Лоурі в модифікації Хартрі [6], бактеріолітичну активність — турбідиметрично за величиною оптичної густини інкубаційної

суміші [7]. Як субстрат використовували суспензію клітин *Lactobacillus bulgaricus* з  $D_{540}$  — 0,8–0,9. Протеолітичну активність визначали за модифікованим методом Ансона [8] (субстрат — казеїн за Гаммерстейном).

Іммобілізацію проводили з використанням полімерів: полівінілового спирту (ПВС), поліетиленоксиду (ПЕО), ПВС, зшитого бурою [9]: марлю просочували 1%-м розчином бури, висушували при 20 °С, потім повторювали просочування розчином стерилази (або стерилази і лужної протеази) у 10%-му розчині ПВС (виготовленому на 0,01 моль/дм<sup>3</sup> Нафосфатному буферному розчині, рН 6,4) і висушували. Димексид вносили у вигляді 4%-го водного розчину в процесі іммобілізації.

Препарати запаювали в поліетиленову плівку, піддавали  $\gamma$ -опроміненню дозою 15 кГр (Білгород-Дністровське ВАТ «Гемопласт») і зберігали при 4 °С.

Полімерні плівки з використанням ПВС готували за такою методикою: до 28 см<sup>3</sup> 10%-го розчину ПВС додавали стерилазу в концентрації 10 мг/см<sup>3</sup>, гліцерин як пласти-



фікатор, суміш розливали на скляні основи, висушували на повітрі, висікали однорідні еластичні непересихаючі плівки, запаювали їх у поліетиленові пакети і зберігали при температурі 4 °С в сухому, захищеному від світла місці.

Визначення рН- і термозалежності активності вільного та іммобілізованих препаратів проводили в буферних розчинах при рН 4,5–8,5, температурі 20–90 °С; кислотостійкості — протягом 30–180 хв у буферному розчині при рН 5,5. Термостабільність літичної активності визначали після попередньої інкубації препаратів при 60 °С і рН 6,4 протягом 5–90 хв. Константи термоінактивації розраховували за рівнянням реакції першого порядку з тангенсу кута нахилу лінійного графіка залежності натурального логарифма величини залишкової активності від часу методом лінійної регресії.

Кінетику лізису вільним та іммобілізованим препаратом визначали за початковими швидкостями лізису субстрату. На основі отриманих даних про початкові швидкості лізису субстрату будували графік у координатах Хейнса ( $S/V$  від  $S$ ), де  $S$  — концентрація субстрату,  $V$  — початкова швидкість реакції. Методом найменших квадратів були визначені тангенс кута нахилу, який чисельно дорівнює  $1/V_{\max}$ ; точка перетину екстрапольованої прямої з віссю  $Y$  відповідає значенню  $K_m/V_{\max}$ ; точка перетину з віссю  $X$  —  $K_m$ . Вірогідність отриманих даних становила  $>0,990$ . Дані експерименту піддавали математичній обробці за програмами статистичної залежності, які включають обчислення значень середнього арифметичного, середнього квадратичного відхилення, стандартної середньої похибки експерименту та критерію Стьюдента [10].

Первинна апробація стерилізації, іммобілізованої на марлі за допомогою ПВС, зшитого

бурою, на 72 хворих-добровольцях (50 чоловіків, 22 жінок, вік — 18–60 років), які проходили курс лікування з приводу захворювань ЛОР-органів, була проведена в Одеській обласній клінічній лікарні асистентом кафедри оториноларингології Одеського державного медичного університету канд. мед. наук І. К. Тагуною.

Препарат іммобілізованої стерилізації у вигляді очної лікарської плівки (ОЛП) перевірений у лікуванні експериментального лужного опіку рогівки очей 16 кроликів породи шиншила, масою 2 кг, у НДІ очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова (канд. мед. наук Р. І. Чаланова). Модельований тяжкий лужний опік рогівки спричинювали 10%-м розчином  $\text{NaOH}$  при експозиції 10 с спеціальним аплікаційним штампом після триразової епібульбарної анестезії 0,5%-м розчином дикаїну.

Після операції кон'юнктивальна порожнина промивалася 10  $\text{cm}^3$  фізіологічного розчину. У подальшому у контрольній групі тварин (8 кролів) в обидва ока проводили інстиляції 30%-го сульфацилату натрію, а в дослідній — іммобілізований препарат стерилізації у вигляді ОЛП закладали за повіки, починаючи з 4-ї доби опікового процесу, протягом 10 днів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень із включення літичних фермент-

них комплексів у розчини гідрофільних полімерів [9; 11], використання методу закріплення ферментів на марлі за допомогою гідрофільних полімерів, ПВС, зшитого бурою [11; 12], використали для розробки потенційного бактеріолітичного препарату — іммобілізованої стерилізації. При цьому брали до уваги доступність і низьку вартість ПВС, поряд із його здатністю поглинати кров, лімфу, ексудат із гнійних ран, низьку токсичність і поєднання переваг марлі (велика питома поверхня, пористість) і антисептичних властивостей бури.

При іммобілізації стерилізації на марлі з використанням 10%-х розчинів ПВС і ПЕО-400, ПВС, зшитого бурою, при додатковому включенні димексиду (табл. 1), максимальний вихід літичної активності — 85,7 % — показав препарат № 3; додаткове включення димексиду призвело до зниження активності до 69,5 %. При іммобілізації на марлі стерилізації в розчинах ПВС і ПЕО виходи були невисокими — 41,2 і 44,6 % відповідно.

Після піврічного і річного зберігання іммобілізований препарат стерилізації на марлі за допомогою ПВС, зшитого бурою, який не піддавався  $\gamma$ -опроміненню, мав 95,2 і 95,3 % початкової літичної активності, відповідно  $\gamma$ -опромінений (15 кГр) — 95,0 і 92,5 % (табл. 2).

Вивчення рН- і термозалежностей літичної активності вільного й іммобілізованого

Таблиця 1

#### Іммобілізація стерилізації на перев'язувальних засобах

Іммобілізовані на марлі препарати стерилізації	Літична активність	
	( $M \pm m$ ) · 10 <sup>2</sup> ОД/г	Від вихідної, %
За допомогою ПВС	1027,9 ± 95,6	41,2
За допомогою ПЕО-400	1112,7 ± 78,3	44,6
За допомогою ПВС, зшитого бурою	2138,0 ± 69,9	85,7
За допомогою ПВС, зшитого бурою, з додаванням димексиду	1734,0 ± 148,1	69,5

Примітка. Вихідна літична активність становила  $(2994,0 \pm 171,6) \cdot 10^2$  ОД/г. У табл. 1, 3–5:  $P < 0,001$ ;  $n = 7$ .



Таблиця 2

**Збереження активності стерилази, іммобілізованої на марлі за допомогою полівінілового спирту, зшитого бурою, після  $\gamma$ -опромінення**

Час зберігання, міс	Літична активність, % від вихідної			
	До $\gamma$ -опромінення		Після $\gamma$ -опромінення	
0	85,7	100,0	72,5	100,0
1	85,0	100,0	72,9	100,0
3	85,0	100,0	73,0	100,0
6	83,5	95,2	69,5	95,0
9	81,6	95,0	69,1	94,4
12	80,0	93,3	67,7	92,5
18	80,0	93,3	64,5	89,0

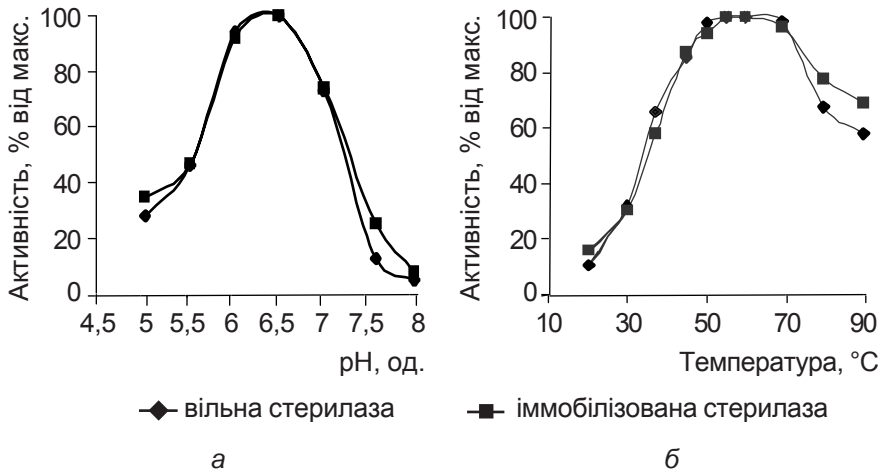


Рис. 1. Залежність літичної активності вільної й іммобілізованої на марлі за допомогою полівінілового спирту, зшитого бурою, стерилази від рН (а) і температури (б) інкубаційного середовища

препаратів довело, що їх рН- і термооптими не зазнають значних змін, відмічено невелике розширення термопрофілю літичної активності в область високих температур (рис. 1а, б). Це свідчить про «м'якість» методу іммобілізації, що не зачіпає активного центра ферменту. Кінетичні параметри реакції  $K_m$  і  $V_{max}$  вільного й іммобілізованого препаратів не зазнають істотних змін (табл. 3).

При дослідженні стійкості іммобілізованої на марлі сте-

Таблиця 3

**Кінетичні параметри вільної стерилази й іммобілізованої на марлі за допомогою полівінілового спирту, зшитого бурою**

Стери-лаза	$K_m$ , мг/дм <sup>3</sup>	$V_{max}$ , ОД/мг
Вільна	642,1±22,1	1255,5±100,3
Іммобі-лізована	684,0±18,9	886,5±56,7

рилази в кислому середовищі (рН 5,5), що відповідає рН равного вмісту, глибина лізису клітин *Lactobacillus bulgaricus* іммобілізованим препаратом через 1 год перевищувала таку для вільного ферменту (рис. 2).

Іммобілізована стерилаза виявила більшу стабільність при вивченні температурної інактивації; при цьому кон-

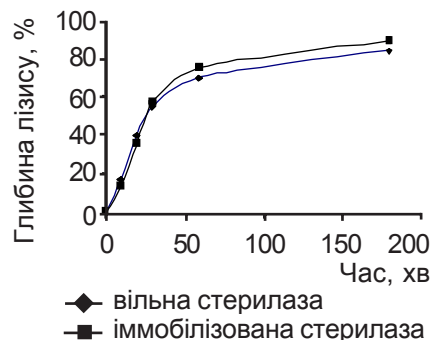


Рис. 2. Залежність глибини лізису клітин *Lactobacillus bulgaricus* від часу вільною та іммобілізованою стерилазою при рН 5,5

станти термоінактивації для вільного й іммобілізованого ЛФК становили  $1,01 \cdot 10^{-3}$  і  $0,79 \cdot 10^{-3}$  хв<sup>-1</sup> відповідно.

Результати проведених досліджень є непрямим доказом отримання модифікованої стабілізованої форми ЛФК стерилази, головним чином за рахунок утворення водневих зв'язків між макромолекулами ПВС і ферменту, а також додаткового його включення у сітку зшитого бурою полімера.

Раніше нами було показано істотне збільшення літичної активності стерилази при сумісному включенні з протеолітичними ферментами (лужна протеаза і протеаза С) у розчини гідрофільних полімерів [9; 10]. Для іммобілізації на марлі з ЛФК обрали лужну протеазу в співвідношенні 1 : 3.

При сумісній іммобілізації лужної протеази і стерилази на марлі за допомогою ПВС, зшитого бурою, іммобілізовані препарати зберігали до 86,1 % вихідної літичної активності та до 78,0 % протеолітичної активності. Отже, літична активність після сумісної іммобілізації стерилази з лужною протеазою перевищувала таку для вільного ферменту на 73,3 % (табл. 4). Таке активування літичного ферментного комплексу, можливо, зумовлене специфічністю протеази стосовно пептидоглікану стінок бактеріальних клітин.

Останнім часом в офтальмологічній практиці все ширше застосовується ензимотерапія; використання ферментів відоме при 33 патологіях очей: для розсмоктування помутнінь рогівки при лікуванні тяжких хімічних опіків, при гемофтальмі, запальних процесах, катаракті й лікуванні більм [13]. Поряд із широким спектром використовуваних протеолітичних ферментів: трипсину, хімотрипсину, папаїну, лекозиму, терилітину [13] та ін. — слід зауважити перспективність використання бактеріолітичних ферментів, що здійснюють лізис клітин





мікроорганізмів при запальних процесах [1; 4]. Враховуючи позитивні результати опікової терапії розчинами стерилази у ПВС [10], нами були виготовлені плівки на основі 10%-х розчинів ПВС, із кількісним включенням стерилази, стабільні при зберіганні, властивості яких подано в табл. 5.

Слід зауважити, що включення стерилази в структуру очної лікарської плівки на основі ПВС суттєво не змінило рН- і термооптимум дії стерилази.

Первинна апробація іммобілізованої на марлі стерилази засвідчила, що при загостренні хронічного отиту (мезотимпаніті), з перфорацією барабанної перетинки і виділенням великої кількості гнійного ексудату, застосування препарату дозволило скоротити строки лікування 30 хворих удвічі порівняно з традиційним методом (промивання барабанної порожнини антисептичними засобами), застосованим до пацієнтів контрольної групи (табл. 6).

Після радикальної операції вуха при хронічному епітимпаніті у 10 спостережуваних хворих застосування іммобілізованого препарату прискорили епідермізацію трепанаційної порожнини, що дозволило скоротити терміни стаціонарного лікування на 10 днів порівняно з пацієнтами контрольної групи.

Доведено, що використання іммобілізованої стерилази протягом трьох діб привело до одужання хворих (32 особи) із зовнішніми отитами грибкової етіології, тимчасом як при традиційних методах лікування хворих контрольної групи (обробка ністатином, клотримазолом) позитивні результати досягалися після 8 діб лікування (див. табл. 6).

При застосуванні іммобілізованого препарату сумісно з активованим вуглецево-волокнистим матеріалом відмічено припинення гноєтечі при зовнішніх отитах уже через 3–4 доби, тоді як у контроль-

ній групі хворих (лікування фурациліном у поєднанні з антибіотикотерапією і НВЧ) — тільки через 8–10 діб.

Через 6–7 діб від моменту опіку в контрольній групі тварин спостерігали інтенсивний набряк повік із частковим виворотом, виражену гіперемію кон'юнктиви повік і очного яблука, сильні слизисто-гнійні виділення з

кон'юнктивальної порожнини. Використання ОЛП при цьому терміні спостереження привело до скорочення термінів проявів запалення у півтора рази; в кон'юнктивальній порожнині відмічено дворазове зменшення виділення, що містить гнійний компонент, при цьому його характер змінився з переважно гнійного на слизовий (табл. 7).

Таблиця 4

**Сумісна іммобілізація стерилази з лужною протеазою на марлі за допомогою полівінілового спирту, зшитого бурою**

Препарат	Літична активність		
	(M±m)·10 <sup>2</sup> , ОД/г	Від вихідної іммобілізованого препарату, %	Від вільної стерилази, %
Вільна стерилаза	2574,3±61,7	—	100,0
Стерилаза : лужна протеаза (1:3), включені в 10%-й розчин ПВС	4942,1±117,2	100,0	192,0
Іммобілізована стерилаза + лужна протеаза (1:3)	3654,4±105,8	86,1	173,3

Таблиця 5

**Характеристики очної лікарської плівки на основі полівінілового спирту з включеною стерилазою, M±m**

Властивості	Показники
Літична активність препарату, ОД/г	2675,1±80,4
Літична активність після 1 року зберігання, %	97,2±3,5
Площа, см <sup>2</sup>	0,64±0,02
Товщина, мм	0,35±0,01
Середня маса, мг	12,9±0,5
Колір	Кремовий
Розчинність у воді, хв	15,0±0,9
Розчинність у фізіологічному розчині, хв	16,0±1,1

Таблиця 6

**Іммобілізована на марлі стерилаза при лікуванні оториноларингологічних захворювань**

Захворювання	Час, діб		P
	Контрольна група	Основна група	
Хронічний отит (мезотимпаніт)	11,5±0,5	5,5±0,4	<0,05
Хронічний епітимпаніт	60,0±2,5	50,0±3,1	<0,05
Отит грибкової етіології	8,3±0,3	3,2±0,2	<0,05

Таблиця 7

**Динаміка основних ознак опікової хвороби з використанням очних лікарських плівок із стерилазою**

Ознака опікової хвороби	Час, діб		P
	Контрольна група	Основна група	
Запалення	6,5±0,3	4,0±0,2	<0,05
Гнійні виділення	6,5±0,3	3,2±0,1	<0,05



## Висновки

1. Розроблені методи іммобілізації літичного ферментного комплексу *Streptomyces recifensis* var. *lyticus* на перев'язувальних засобах із використанням гідрофільних полімерів у плівки полівінілового спирту дозволяють отримувати препарати з високим виходом літичної активності, стабільні при зберіганні й  $\gamma$ -опромінненні.

2. Підвищення термостабільності, стійкості літичної активності іммобілізованої на марлі стерилази при кислих значеннях рН свідчить не тільки про факт стабілізувального впливу процесу іммобілізації, але й про активацію іммобілізованого ЛФК при ранових процесах.

3. Сумісна іммобілізація ЛФК із лужною протеазою на марлі за допомогою ПВС, зшитого бурою, дозволяє в 1,7 разу збільшити бактеріолітичну активність при високому збереженні протеолітичної.

4. Первинна апробація іммобілізованих препаратів стерилази на марлі за допомогою ПВС, зшитого бурою, в структурі полімерних плівок дове-

ла перспективність їх використання при лікуванні захворювань ЛОР-органів: хронічних отитах (мезотимпанітах, епітимпанітах), отитах грибової етіології, а також в офтальмології в опіковій терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бухарин О. В., Васильев Н. В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1974. — 210 с.

2. Повышение эффективности ампициллина при его сочетании с лизоцимом / Э. Г. Щербакова, И. С. Круглова, Т. П. Журавлева, Б. А. Ларин // Антибиотики и химиотерапия. — 1990. — Т. 35, № 6. — С. 34-36.

3. Морозова С. В. Воспалительные заболевания наружного уха // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 16-17. — С. 1-7.

4. Кулаев И. С. Бактериолитические ферменты микробного происхождения в биологии и медицине // Соросовский образовательный журн. — 1997. — № 3. — С. 23-31.

5. Гниломедова Л. Е. Биологические свойства препарата литических ферментов из *Actinomyces recifensis* var. *lyticus* 2435 // МГУ им. М. В. Ломоносова. — М., 1986. — 22 с.

6. Hartree E. F. Determination of protein modification of the Lowry method that gives a linear photometric response // Anal. Biochem. — 1972. — Vol. 48, N 1. — P. 422-427.

7. Килочек Т. П., Бабенко Ю. С. Зависимость биосинтеза литических ферментов культурой *Streptomyces recifensis* var. *lyticus* 2435 от качества посевного материала // Микробиол. журнал. — 1990. — Т. 52, № 5. — С. 12-17.

8. Полюгалина Г. В., Чередниченко В. С., Римарева Л. В. Определение активности ферментов. — М: ДеЛи принт, 2003. — С. 230-231.

9. Романовская И. И., Давиденко Т. И. Иммобилизация литического ферментного комплекса лизоцифа // Прикл. биохим. и микробиол. — 1999. — Т. 35, № 1. — С. 68-71.

10. Иванов Ю. И., Погорелюк А. Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.

11. Давиденко Т. И. Литическая активность иммобилизованной стерилазы (литического ферментного комплекса *Streptomyces recifensis* var. *lyticus*) / Т. И. Давиденко, И. И. Романовская, М. А. Чуманова и др. // Хим.-фарм. журнал. — 2001. — Т. 35, № 10. — С. 14-17.

12. Давиденко Т. И. Иммобилизация ферментных препаратов // Вестник ОНУ. — 2003. — Т. 8, № 4. — С. 135-147.

13. Даниличев В. Ф. Исследование терапевтического эффекта ряда протеолитических ферментов при повреждениях и заболеваниях глаз. — Л.: ВМА им. С. М. Кирова, 1980. — 50 с.

УДК 616.12-008.64:615.22

Л. В. Савченкова, Т. В. Афоніна

# БІОХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІПОФЛАВОНУ З АЦЕЛІЗИНОМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Луганський державний медичний університет

Велике медико-соціальне значення серцевої недостатності зумовлене перш за все поширеністю даного патологічного стану (2 % населення землі страждає на серцеву недостатність) і високою летальністю хворих із даним не-

відкладним станом. За даними Української асоціації кардіологів, кожен другий із таких пацієнтів помирає протягом чотирьох років, а хворі з тяжкою формою хронічної серцевої недостатності (ХСН) — протягом року [1].

Відомо, що високоефективна фармакотерапія будь-якого патологічного стану можлива за умов досконалого вивчення патогенетичних ланок його формування. Під ХСН сьогодні розуміють патофізіологічний стан, при якому серце,



внаслідок порушення насосної функції, не може забезпечити адекватний метаболізм тканин. Водночас особливу увагу при вивченні патогенезу ХСН дослідники приділяють стану окиснювального гомеостазу організму. Саме хімічні реакції, здатні до прискорення після їх ініціації, відіграють першорядну роль у пошкодженні клітинних і субклітинних мембран. До таких реакцій належить, передусім, вільнорадикальне автоокиснення фосфоліпідів [2–7; 11; 12].

Біохемілюмінесценція (БХЛ) — один із багатьох існуючих сьогодні методів дослідження, що дозволяє швидко й адекватно оцінити інтенсивність процесів ліпідперекиснення і окиснювального гомеостазу організму в цілому. Використання методу БХЛ має ряд переваг порівняно з іншими, що існують у практичній медицині. Як відомо, надслабке світіння біосубстратів виникає при взаємодії вільних радикалів, тому їх низька стаціонарна концентрація менше позначається на чутливості методу. Крім того, для реєстрації світіння не потрібні спеціальні й тривалі процедури підготовки біологічного матеріалу до дослідження, а низьку інтенсивність надслабкого світіння біологічного матеріалу можна підвищити додаванням перекису водню [8; 9].

У зв'язку з цим представляло інтерес провести в динаміці порівняльну хемілюмінометрію сироватки крові й тканини серця тварин при ХСН на фоні курсового застосування ліпофлавоу з ацелізином, що і стало **метою** нинішнього дослідження.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 50 білих нелінійних щурах масою 200–250 г відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України. Експеримен-

тальною моделлю ХСН слугував патологічний процес, що розвивається у тварин після внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину дозою 5 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 5 тиж [13].

Тварини були поділені на п'ять груп по 10 щурів у кожній. Перша група — інтактні тварини. Друга і третя групи (контроль) — тварини з моделюваною формою ХСН, що не отримували лікування. Четверта і п'ята групи — тварини, яким протягом 7 днів внутрішньоочеревинно вводили ліпофлавоу у комбінації з ацелізином дозами 100 і 50 мг/кг відповідно.

Інтенсивність перебігу вільнорадикальних процесів на моделі екстремального стану, що вивчається, оцінювали методом БХЛ на приладі Emilite-1105 фірми «Біо Хім Мак» австро-німецько-російського виробництва. Спектральний діапазон приладу — 350–950 нм, діапазон вимірювань — 103–1010 фотон/с. Для індукції вільнорадикальних процесів використовували 3%-й розчин перекису водню за методом, описаним Е. П. Сидоріком і співавт. [9] із застосуванням запропонованих співробітниками кафедри фармакології ЛДМУ удосконалень [8]. Оцінювали такі параметри БХЛ: амплітуду швидкого спалаху ( $I_1$ ); константу  $K_1$  інтенсивності хемілюмінесценції через 5 хв після введення перекису водню в кювету ( $I_k$ ) та світлосуму реакції ( $S$ ). Розрахунок показників проводили за допомогою спеціально розроблених програм для комп'ютера на базі процесора Intel Pentium-II-450 MHz.

Для проведення комплексних досліджень у рамках виконання поставлених у роботі завдань використовували сироватку, кров і гомогенат серця, зразки яких готували на льоду з додаванням охолодженого (4 °C) ізотонічного розчину натрію хлориду. Всі

дослідження виконували в динаміці: на 7-му і 14-ту добу від моменту розвитку серцевої недостатності.

Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакету програм "Mathematica V.5.0", "SigmaStat", оцінюючи вірогідність при рівні значущості не менше 95 % ( $P < 0,05$ ) з використанням критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих хемілюмінограм (таблиця) довів, що при розвитку у лабораторних тварин серцевої недостатності до 7-ї доби спостереження відмічається досить виражене підвищення інтенсивності генерації вільних радикалів, що чітко відображає показник амплітуди швидкого спалаху БХЛ ( $I_1$ ). Так, у сироватці крові тварин контрольної групи амплітуда  $I_1$  на 54 % вище порівняно з показниками у інтактних тварин. У групі ж щурів, які отримували протягом 7 днів внутрішньоочеревинно ліпофлавоу з ацелізином, вказаний показник у досліджуваній строк спостереження на 49 % нижчий порівняно з контрольною групою щурів і не має вірогідних відмінностей від показників у інтактних тварин.

Подальший аналіз  $I_1$  довів, що до 14-ї доби від моменту розвитку ХСН амплітуда швидкого спалаху БХЛ ( $I_1$ ) у сироватці крові щурів контрольної та дослідної груп практично не відрізнялася від такої у інтактних тварин, хоча на фоні застосування ліпофлавоу в комбінації з ацелізином цей показник залишався на стабільно низькому рівні й був на 24 % нижчим, ніж у контролі.

У тканині серця відмічалася дещо інша динаміка зміни показників амплітуди швидкого спалаху світіння. Так, до 7-ї доби розвитку ХСН даний





**Вплив комбінованого застосування ліпофлавоу з ацелізином  
на динаміку біохемілюмінесценції сироватки крові  
і гомогенату серця щурів із хронічною серцевою недостатністю, n=6, M±m**

Група тварин	Терміни дослідження, доба			
	Сироватка крові		Гомогенат серця	
	7	14	7	14
Амплітуда швидкого спалаху I <sub>1</sub> , імп/с				
Інтактні	466,00±26,01		391,50±27,95	
Контроль	715,25±76,68 P <sub>1</sub> <0,05	496,66±101,37 P <sub>1</sub> >0,05	510,20±19,56 P <sub>1</sub> <0,05	640,00±50,42 P <sub>1</sub> <0,05
Дослід	366,25±47,53 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,05	379,20±61,82 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	354,20±40,50 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	454,40±50,61 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,05
Константа K <sub>1</sub>				
Інтактні	8,50±2,18		3,57±0,64	
Контроль	11,15±3,50 P <sub>1</sub> >0,05	14,00±0,26 P <sub>1</sub> <0,05	1,79±0,31 P <sub>1</sub> >0,05	6,66±3,52 P <sub>1</sub> >0,05
Дослід	2,95±0,72 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05	7,52±1,91 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,05	1,91±0,43 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	4,00±0,58 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05
Світлосума, імп/с				
Інтактні	28 260,80±2833,70		37 211,60±3496,10	
Контроль	53 222,00±742,20 P <sub>1</sub> <0,05	28 314,50±9397,08 P <sub>1</sub> >0,05	4722,30±160,00 P <sub>1</sub> <0,05	5782,25±348,00 P <sub>1</sub> <0,05
Дослід	19 258,33±191,42 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05	25 835,20±4118,00 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	4527,60±104,72 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05	4404,20±452,72 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05

*Примітка.* P<sub>1</sub> — вірогідність відмінностей порівняно з інтактними тваринами; P<sub>2</sub> — вірогідність відмінностей порівняно з контролем.

показник у контрольній групі щурів на 30 % перевищував показники у інтактних тварин. Проте вже до 14-ї доби розвитку даного невідкладного стану спостерігається прогресування виявлених змін, коли I<sub>1</sub> на 63 % вища за показники щурів інтактної групи. Така динаміка показників хемілюмінесценції в сироватці крові й тканини серця може свідчити про перехід токсикогенної фази модельованого стану в соматогенну, отже, про прогресування серцевої недостатності.

Курсове використання ліпофлавоу з ацелізином дозволило стабілізувати показники амплітуди швидкого спалаху в тканині серця у всі терміни (7-ма і 14-та доба) дослідження на рівні, що практично не має вірогідних відмінностей від таких у інтактних щурів (див.

таблицю). При цьому показник I<sub>1</sub> на фоні запропонованої фармакотерапії до 14-ї доби розвитку ХСН був на 29 % нижчим (P<0,05), ніж у контролі.

Отримані дані дозволили говорити про активацію процесів ліпідпереокиснення при ХСН, з одного боку, і про виражені, насамперед, антирадикальні властивості ліпофлавоу в комбінації з ацелізином — з другого.

Підтвердженням вищесказаного став подальший аналіз отриманих хемілюмінограм. Доведено, що константа K<sub>1</sub> у сироватці крові контрольних тварин із модельованою формою ХСН до 7-ї та 14-ї діб дослідження на 32 і 65 % відповідно більше, ніж у інтактних щурів. На фоні ж застосування ліпофлавоу з ацелізином указаний параметр суттєво (на

46–74 %) знижується, наближаючись до показників у інтактних тварин. Більше того, в ранні терміни спостереження (7-ма доба) K<sub>1</sub> вірогідно нижча за показники у здорових тварин. При вивченні константи K<sub>1</sub> у тканині серця виявлена схожа динаміка зміни в усі терміни дослідження, що свідчить про однаправленість виявлених змін.

Найбільш виражені зміни окиснювального статусу організму демонструються при вивченні світлосуми як інтегрального показника БХЛ сироватки крові й тканини серця в умовах експерименту. З таблиці видно, що вже до 7-ї доби дослідження цей показник у тварин контрольної групи на 88 % перевищує такий у 1-й групі (інтактні щури). Проте вже до 14-ї доби спостережен-



ня показник світлосуми БХЛ у сироватці крові контрольних тварин не має вірогідних відмінностей від показника у інтактних щурів, що ще раз підтверджує припущення про прогресування патологічного процесу і розвиток соматогенної фази невідкладного стану.

Фармакокорекція серцевої недостатності ліпофлавоном у комбінації з ацелізином до 7-ї доби дослідження дозволяє знизити показник світлосуми в сироватці крові тварин відносно такого у інтактних і контрольних щурів на 32 і 64 % відповідно ( $P < 0,05$ ). До 14-ї ж доби спостереження показники світлосуми БХЛ не мають вірогідних відмінностей від інтактних щурів.

Дослідження показника S у тканині серця експериментальних тварин засвідчило, що найбільш виражені зміни відмічаються до 14-ї доби спостереження, коли світлосума БХЛ у контролі на 55 % перевищує таку в групі інтактних тварин. Водночас через 7 діб спостереження цей показник перевищує такий в інтактній серії лише на 26 %.

У тканині серця внутрішньочеревинне введення ліпофлавону з ацелізином дозволяє стабілізувати виявлені зміни показника світлосуми на рівні, що не має відмінностей від показника у інтактних тварин в усі терміни спостереження (див. таблицю). При цьому відносно контролю показник S до 14-ї доби дослідження знижується на 24 % і відмінності мають вірогідний характер.

## Висновки

Узагальнюючи отримані результати, можна впевнено стверджувати, що при модельованій формі ХСН відмічається зрушення окиснювально-антиоксидантної рівноваги у бік інтенсифікації утворення і нагромадження продуктів перекисної деградації фосфоліпідів біомембран.

Важливо підкреслити, що в ранні терміни спостереження (через 7 діб) найбільш виражені зміни відмічаються в сироватці крові. Надалі (через 14 діб) переважають органоспецифічні зміни (у тканині серця), що потребує відповідної фармакологічної корекції.

На особливу увагу заслуговують результати вивчення фармакотерапевтичної ефективності ліпофлавону з ацелізином при серцевій недостатності, які досить переконливо свідчать про здатність даної комбінації ЛЗ пригнічувати процеси генерації вільних радикалів, запобігаючи, таким чином, окиснювальному стресу в цілому, що зрештою реалізується здатністю препаратів попереджати прогресуванню модельованого патологічного стану.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Налетов С. В., Валитова И. А. Хроническая сердечная недостаточность и метаболический синдром: Руководство для врачей. — Донецк: Норд-Пресс, 2006. — 117 с.
2. Савченкова Л. В., Бадінов О. В. Біохемілюмінесцентний аналіз фармакотерапевтичної ефективності комбінованого застосування ацелізину і тіотриазоліну у хворих з ендотоксикозом посттравматичного генезу // Ліки. — 2004. — № 3-4. — С. 81-84.
3. Бадінов А. В. Біохемілюмінесценція сыворотки крови больных с эндотоксикозом посттравматического генеза // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2003. — № 2(Д) — С. 75-77.
4. Бадінов О. В. Біохемілюмінесценція як критерій важкості ендотоксикозу // Укр. мед. вісті. Часопис ВУЛТ. — 2003. — Т. 5, № 1 (63). — С. 225.
5. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути повреждения и лечения). — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
6. Hirayama O., Yida M. Evaluation of hydroxyl radical — scavenging ability by chemiluminescence // Anal. Biochem. — 1997. — Vol. 251, N 2. — P. 297-299.

7. Hess M. L., Manson N. H. The role of the oxygen free radical system in the calcium paradox, the oxygen paradox and ischemia/reperfusion injury // J. Moll. Cell. Cardiol. — 1984. — N 16. — P. 969-985.

8. Сергеев П. В., Белых А. Г., Чукаев С. А. Влияние антиоксидантов на быструю вспышку  $Fe^{2+}$ -индуцированной хемилюминесценции // Эксперим. и клин. фармакология. — 1992. — № 2. — С. 60-62.

9. Jwaoka T., Tabata F. Chemiluminescent detection of superoxide *in vitro* and reaction of antilipid peroxidative drug with superoxide generated electrochemically // Oxygen Chem. And Biochem. — Amsterdam, 1988. — P. 461-464.

10. Методические рекомендации по использованию метода биохемилюминесценции в фармакологии / В. Д. Лукьянчук, А. В. Стефанов, Л. В. Савченкова и др.; Под ред. проф. В. Д. Лукьянчука. — Луганск, 1997. — 18 с.

11. Сидорик Е. П., Баглей Е. А., Данко М. И. Биохемилюминесценция клеток при опухолевом процессе. — К.: Наук. думка, 1989. — 220 с.

12. Методи визначення кардіопротекторної дії лікарських засобів у фармакологічному експерименті // Метод. рекомендації ДФЦ МОЗ України. — К., 2005. — 42 с.



## ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕНАНТОАТУ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ЙОГО ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Серед анкіолітичних, снодійних, протисудомних засобів похідні 1,4-бенздіазепіну займають домінуюче положення. Вони є найбільш розповсюдженими препаратами у клінічній та амбулаторній практиці, використовуються практично в усіх галузях медицини (психіатрія, неврологія, хірургія, дерматологія, педіатрія, геронтологія, онкологія, акушерство і гінекологія та ін.). У психіатричній практиці анкіолітики ефективні при різних невротичних, неврозоподібних, психопатичних і психопатоподібних станах, що супроводжуються тривогою, страхом, підвищеною дратівливістю, емоційною лабільністю, безсонням, збудженням, напруженістю. Деякі анкіолітики ефективні при емоційному стресі, фобіях, іпохондричних синдромах, неглибоких депресивних станах, психогенних психозах, панічних станах [1; 2].

Анкіолітики постійно вживаються хворими з хронічною тривогою, для яких вони є життєво необхідними препаратами.

Застосування проліків 1,4-бенздіазепіну дозволяє значно підвищити ефективність терапії, тому розробка і вивчення ліків-попередників на основі похідних 1,4-бенздіазепіну — актуальна проблема сучасної фармацевтичної хімії [3; 4].

**Метою** даної роботи було вивчення фармакологічних характеристик нового похідного 1,4-бенздіазепіну, який є складним ефіром 3-гідроксифеназепаму й енантової кислоти, на моделях поведінки

тварин, що нагадують прояви депресії у людини і є селективно чутливими до здійснення ефективного антидепресивного лікування [5].

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на 50 безпородних білих мишах-самцях масою 18–30 г.

У кожній групі було по 5 експериментальних тварин. Усім тваринам енантоат 3-гідроксифеназепаму вводили пероральною одноразовою дозою 1 мг/кг. Ця доза може вважатись оптимальною за коразоловим тестом, на підставі проведеного нами вивчення залежності «доза–ефект» при пероральному одноразовому введенні енантоату 3-гідроксифеназепаму [6]. При цьому було доведено, що подальше підвищення дози не змінює фармакологічного ефекту препарату, що може бути пов'язано з насиченням бенздіазепінових рецепторів.

Контролем була група тварин, які не одержували препарат.

Седативну дію даної речовини оцінювали за методикою відкритого поля, з реєстрацією кількості перетнутих тваринами квадратів (рухова активність), кількості стійок тварин на задніх лапах (вертикальна активність) і кількості зазирань у отвори (дослідницька активність) (10 груп тварин для всіх трьох параметрів тесту відкритого поля). Спостереження проводилося протягом 3 хв.

Анкіолітична дія енантоату 3-гідроксифеназепаму на орієн-

товно-дослідницькі реакції експериментальних тварин в умовах стресу вивчалася за допомогою тесту чорно-білої камери [7]. Реєструвався час перебування миші в темному відсіку (рефлекс нори) та кількість виходів і виглядань в освітлений відсік. Відомо, що анкіолітики збільшують кількість виходів і час перебування в світлому відсіку камери, контрольні ж тварини вважали за краще перебувати в темному відсіку [8].

Депресивну активність у піддослідних тварин вивчали за тестом вимушеного плавання Порсолта [9]. Реєструвався час іммобільності (зависання), що інтерпретується як прояв відчаю (депресивна дія), латентність і сумарна тривалість якого можуть змінюватися під дією введеного препарату.

Експериментальні результати були оброблені загальноприйнятими методами з обчислюванням середньої арифметичної величини, середнього відхилення середньої арифметичної, критерію Стьюдента та коефіцієнта вірогідності.

### Результати дослідження та їх обговорення

Визначення рухової активності (за кількістю перетнутих квадратів і стійок) експериментальних тварин після перорального одноразового введення енантоату 3-гідроксифеназепаму дозою 1 мг/кг в інтервалі 0,5–94 год довело, що в цьому інтервалі часу спостерігається зниження рухової активності порівняно з контро-





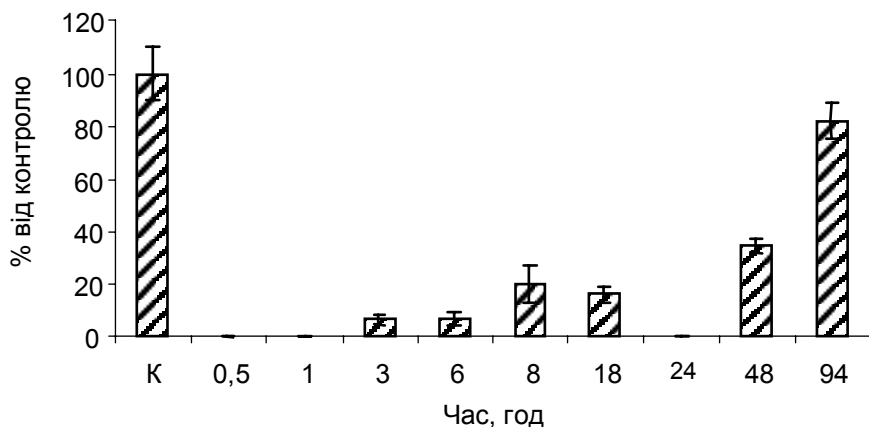


Рис. 1. Спонтанна рухова активність тварин (вертикальні переміщення) при пероральному одноразовому введенні енантоату 3-гідроксифеназепаму (1 мг/кг) за тестом «відкрите поле»

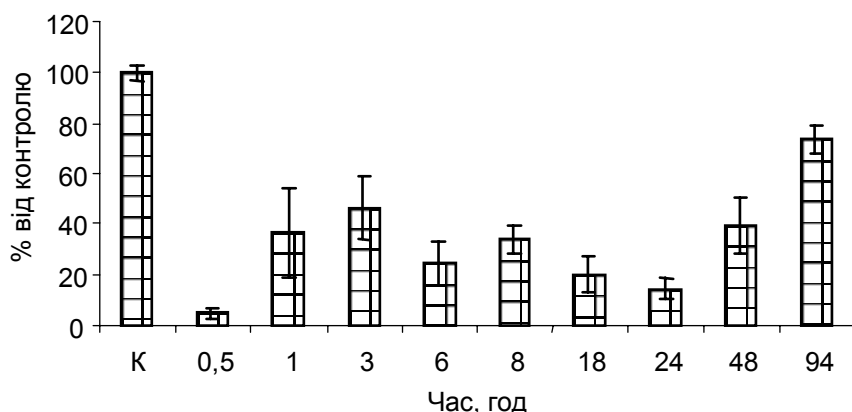


Рис. 2. Спонтанна рухова активність тварин (горизонтальні переміщення) при пероральному одноразовому введенні енантоату 3-гідроксифеназепаму (1 мг/кг) за тестом «відкрите поле»

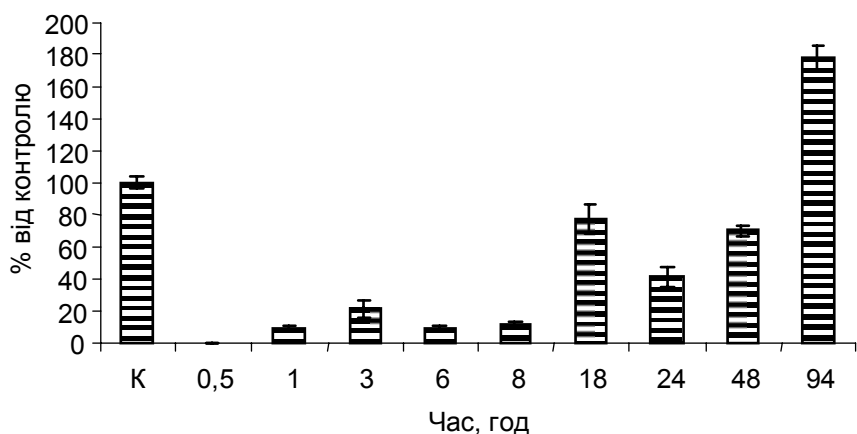


Рис. 3. Дослідницька активність тварин при пероральному одноразовому введенні енантоату 3-гідроксифеназепаму (1 мг/кг) за тестом «відкрите поле»

лем (рис. 1, 2), яке свідчить про пролонгацію седативної дії досліджуваного препарату. Отримані результати значною мірою співпадають із впливом феназепаму на організм експериментальних тварин при однаковій дозі й умовах введення [10].

Вивчення дослідницької активності тварин показало, що в інтервалі часу від 18 до 48 год після введення препарату спостерігалось певне зростання вказаної активності порівняно з повною відсутністю її на початку експерименту (рис. 3). Проте до 94-ї години після

введення спостерігалось значне зростання дослідницької активності порівняно з контролем, що свідчить про зменшення вмісту активної речовини в біофазі дії. Відомо, що похідні 1,4-бенздіазепіну низькими дозами (0,1–0,2 мг/кг) викликають зростання дослідницької активності [11].

В інтервалі від 0,5 до 94 год після перорального введення енантоату 3-гідроксифеназепаму був відсутній ефект міорелаксації в експериментальних тварин, на фоні прояву виражених седативних властивостей, на відміну від інших препаратів бенздіазепінового ряду (уксепам, діазепам, феназепам) при їх пероральному одноразовому введенні [12].

За результатами тесту вимушеного плавання Порсолта (табл. 1) було встановлено, що енантоат 3-гідроксифеназепаму досліджуваною дозою (1 мг/кг) виявляє депресивну активність. В інтервалі від 0,5 до 72 год після його введення рухова активність значно знижена, а термін іммобільності експериментальних тварин утричі перевищує контрольні значення. Тільки через 94 год після введення термін іммобільності дорівнює контрольним значенням. Поведінковий тест «відчаю», проведений в аналогічних умовах для феназепаму при пероральному одноразовому введенні дозою 4 мг/кг (в 4 рази більшою за досліджувану) показує, що час іммобільності дорівнює контрольним значенням уже через 48 год після введення препарату [10]. Можна дійти висновку, що енантоат 3-гідроксифеназепаму досліджуваною дозою виявляє пролонговану депресивну активність.

Однією з найчутливіших моделей для вивчення анксиолітичної активності препарату є чорно-біла камера [13].

Дані, наведені в табл. 2, свідчать про наявність у досліджуваного препарату анксиолітичної активності, що вияв-



**Депресивна активність енантоату 3-гідроксифеназепаму при пероральному одноразовому введенні за тестом вимушеного плавання Порсолта, 1 мг/кг, n=5, M±m**

Таблиця 1

Час після введення, год	Термін іммобільності, с	Час після введення, год	Термін іммобільності, с
Контроль	33,3±5,0	18	125±10***
0,5	135±15***	24	86±8**
1	111±10***	48	101±8***
3	85±5**	72	84±5**
6	105±8***	94	28±5
8	160±6***		

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — P<0,05; \*\* — P<0,01; \*\*\* — P<0,001 (відносно контрольних значень).

**Анксиолітична активність енантоату 3-гідроксифеназепаму при пероральному введенні, у тесті «чорно-білої камери», 1 мг/кг, m=5, M±m**

Таблиця 2

Час, год	Сидіння в норі, с	Сидіння в світлому відсіку, с	Кількість виходів у світлий відсік
Контроль	38,8±3,1	141,2±3,1	0,5±0,1
0,5	0	180	0
1	0	180	0
3	29,0±2,3*	151,0±2,3*	1,2±0,1**
6	8,0±0,8***	172,0±0,8***	0,6±0,2
8	30,0±2,3*	150,0±2,3*	0,4±0,1
18	23,6±1,8**	156,4±1,8**	1,8±0,1***
24	14,0±1,4***	166,0±1,4**	0,6±0,2
48	46,0±2,9	134,0±2,9	2,4±0,3**

лялося збільшенням часу перебування експериментальних тварин у світлому відсіку. Отримані дані корелюють із результатами для феназепаму [10].

**Висновки**

У результаті проведеного дослідження було доведено, що енантоат 3-гідроксифеназепаму при пероральному одноразовому введенні досліджуваню дозою 1 мг/кг чинить седативну, анксиолітичну і депресивну активність при повній відсутності міорелаксації.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бледнов Ю. А., Середенин С. Б., Бадыштов Б. А. Фармакогенетика емоціонально-стрессових реак-

цій // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам. — 1990. — С. 46-47.

2. Смулевич А. Б., Иванов С. В., Дробижев М. Ю. Бенздиазепины: история и современное состояние проблемы // Журн. невропатол. и психиатрии. — 1998. — Т. 98, № 8. — С. 4-13.

3. Reul J., Holsboer F. Corticotropin — releasing factor receptors 1 and 2 anxiety and depression // Current Opinion in Pharmacol. — 2002. — N 2. — P. 23-33.

4. Argyropoulos S. V., Sandford J. J., Nutt D. J. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety // Pharmacol. And Therapeutics. — 2000. — Vol. 88. — P. 213-227.

5. Stanford S. C. Stress. A major variable in the psychopharmacologic response // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1996. — Vol. 54, N 1. — P. 211-217.

6. Протисудомна активність складних ефірів 3-гідроксифеназепаму при їх пероральному введенні / Г. І. Сівко, І. М. Кириченко, Г. В. Мальцев та ін. // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 4. — С. 22-26.

7. Лапин И. Г. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика методики // Экспер. клин. фармакол. — 2000. — Т. 63, № 3. — С. 58-62.

8. Лапин И. Г. Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека — единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере «свет-темнота» // Журнал ВНД им. И. П. Павлова. — 1999. — Т. 49, № 3. — С. 521-526.

9. Porsoft R. D., Le Pinchon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. — 1977. — Vol. 266. — P. 730-732.

10. Александрова О. І. Фармакологічні властивості феназепаму при різних шляхах введення: Дис. ... канд. біол. наук: 14.03.05. — Одеса, 2006. — 139 с.

11. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский / Под ред. А. В. Богатского. — К.: Наук. думка, 1985. — 288 с.

12. Гидазепам. Спектр фармакологической активности гидазепам и его место среди известных транквилизаторов. / С. А. Андронати, Т. А. Воронина, Н. Я. Головенко и др. / Под ред. С. А. Андронати. — К.: Наук. думка, 1992. — 196 с.

13. Calatayud F., Belzung C. Emotional reactivity in mice, a case of non-genetic heredity // Physiol. Behav. — 2001. — Vol. 74. — P. 355-362.



Д. Б. Волошенков<sup>1</sup>, П. А. Шандра<sup>2</sup>, О. А. Кащенко<sup>1</sup>

## ИЗОБОЛОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МИГУ-5 С ОБЩЕПРИНЯТЫМИ И НОВЫМИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ 6-Гц ВЫЗВАННЫХ СУДОРОГ У МЫШЕЙ

<sup>1</sup> Одесский государственный медицинский университет,<sup>2</sup> Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова

Несмотря на значительные достижения последних 50 лет в фармакотерапии многих заболеваний ЦНС, существенного прогресса в лечении эпилепсии достичь не удалось. У 20–30 % больных припадки эпилепсии не поддаются терапии существующими лекарственными средствами (ЛС) или развиваются тяжелые побочные эффекты вследствие применения противоэпилептических препаратов (ПЭП) [1; 2]. В связи с этим разработка новых, более эффективных ПЭП, обладающих меньшей токсичностью, — весьма актуальная задача. Ранее проведенные нами исследования показали, что новое координационное соединение дифосфоната германия с никотинамидом МИГУ-5 оказывает выраженное противосудорожное действие в условиях химически-индуцированных, а также максимально-электрошоковых (МЭШ) судорог [3; 4]. Преимущество МИГУ-5 заключается в том, что в дозе, превышающей в 10–20 раз дозу, необходимую для получения противосудорожного действия на модели МЭШ судорог, он оказывал лишь незначительное седативное и миорелаксантное действие. Учитывая то, что новые ПЭП используются лишь в качестве дополнительных препаратов к проводимой противосудорожной терапии, а также то, что у 30–40 % пациентов с эпилепсией

применяется комбинированная политерапия несколькими препаратами, существенный интерес представляло изучение взаимодействия МИГУ-5 с другими ПЭП. Одним из наиболее адекватных подходов к исследованию взаимодействия ПЭП является изоболографический метод, который позволяет оптимально определить такие типы взаимодействия, как суммация, синергизм или антагонизм [5; 6].

**Целью** настоящей работы явилось исследование с помощью изоболографического метода взаимодействия МИГУ-5 как с традиционными ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота), так и с новыми (ламотриджин, габапентин, топирамат) на модели 6-Гц судорог у мышей — одной из новых моделей фармакорезистентной эпилепсии [7].

### Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на мышах-самцах линии СВА массой 20–25 г. Животные содержались в индивидуальных боксах со свободным доступом к пище и воде, с естественной сменой света и темноты. Модель 6-Гц судорог формировали путем транскорнеальной стимуляции электрическим током (частота 6 Гц, сила 32 мА, продолжительность 0,2 мс прямоугольными

стимулами в течение 3 с). В качестве генерирующего стимулятора использовали “Grass S48”, предварительно нанося на роговицу 0,2%-й раствор лидокаина и 0,9%-й раствор NaCl. Регистрировали число мышей с наличием либо отсутствием судорог, замираний, клонусов передних конечностей, дрожанием вибрисс или тонуса хвоста и общую продолжительность судорог.

В работе использовали МИГУ-5, фенитоин, карбамазепин, вальпроевую кислоту, ламотриджин, топирамат и габапентин. Все препараты растворяли в 0,5%-м растворе метилцеллюлозы и вводили интратрибушинно в объеме 0,2 мл на 20 г массы тела (карбамазепин и вальпроевую кислоту за 15 мин, ламотриджин — за 30 мин, габапентин — за 60 мин, фенитоин и топирамат — за 120 мин до тестирования). Определение времени тестирования основывалось на данных о пике их противосудорожной активности, описанной в литературе [6; 7]. Животным контрольной группы интратрибушинно вводили аналогичный объем физиологического раствора. Контрольная группа включала не менее 10 животных.

С помощью компьютерной программы пробит-анализа (Litchfield, Wilcoxon, 1949) вычисляли ED<sub>50</sub>. Изоболографический анализ взаимодей-





ствия МИГУ-5 с ПЭП осуществляли в соответствии с методикой, описанной Tallarida [8], Porrecca et al. [9], Luszczki et al. [6]. Для выяснения типа взаимодействия использовали 3 фиксированных соотношения доз компонентов 1:3, 1:1 и 3:1 на модели 6-Гц индуцированных судорог.

Для графического представления типа взаимодействия МИГУ-5 с ПЭП применяли метод изобольных диаграмм, который заключается в следующем: по осям координат, в одинаковом масштабе, откладываются равные доли веществ X и Y, дающие соответствующий регистрируемый эффект, принимаемый за 100%. Линия, соединяющая 50%-е эффекты каждой из пар исследуемых препаратов, отражает эффекты в условиях их раздельного введения на модели 6-Гц вызванных судорог. Если экспериментально установленные точки, отражающие комбинированное действие двух веществ в фиксированных соотношениях, располагаются на этой линии, то это соответствует суммации их действия, если существенно ниже или выше этой линии, то они отражают соответственно потенцирование или антагонизм. Кроме того, определяли индекс взаимодействия для различных фиксированных соотношений между двумя веществами, который представлял соотношение  $ED_{50 \text{ эксп}} / ED_{50 \text{ теорет}}$ . Данный индекс отражает степень и силу взаимодействия двух веществ. Если он менее 0,7, то это указывает на потенцирование, если равен 1,0 — на суммацию их действия, а если более 1,3, то вещества X и Y проявляют антагонистическое взаимодействие [6; 8; 9].

Одновременно рассчитывали  $ED_{50 \text{ теорет}}$  и его стандартную ошибку среднего (SEM). Из уравнений, описанных Tallarida et al. [21],  $ED_{50 \text{ теорет}}$  можно выразить следующим образом:

$$(ED_{50})_{\text{теорет}} = f_1 \cdot (ED_{50})_{\text{препарат 1}} + f_2 \cdot (ED_{50})_{\text{препарат 2}},$$

где  $f_1$  — соотношение препарата 1 в общем количестве смеси;  $f_2$  — соответственно соотношение препарата 2.

Для соотношений смеси должно выполняться условие:  $f_1 + f_2 = 1$ .

Соотношения могут быть выражены в процентах, тогда, например, для соотношения 1:3 уравнение будет иметь следующий вид:

$$25\% \text{ от } (ED_{50})_{\text{препарата 1}} + 75\% \text{ от } (ED_{50})_{\text{препарата 2}} = 100\% (ED_{50})_{\text{теорет}}.$$

Очевидно, что  $f_1 = 1/4 \leftrightarrow 0,25$  и  $f_2 = 3/4 \leftrightarrow 0,75$ . Следуя уравнениям Tallarida et al. [21], можно рассчитать:

$$V(ED_{50})_{\text{теорет}} = (f_1)^2 \cdot V(ED_{50})_{\text{препарат 1}} + (1-f_1)^2 \cdot V(ED_{50})_{\text{препарат 2}},$$

где V — соответственно среднеквадратичное отклонение (СКО) каждого препарата.

Из СКО можно определить SEM соответственно:

$$[SEM(ED_{50})_{\text{теорет}}]^2 = V(ED_{50})_{\text{теорет}}$$

или иначе, записав:

$$SEM(ED_{50})_{\text{теорет}} = \sqrt{V(ED_{50})_{\text{теорет}}},$$

где SEM — стандартная ошибка среднего соответствующего значения  $ED_{50}$ ;

sqrt — квадратный корень выражения в скобках.

Зависимость  $SEM(ED_{50})$  от  $ED_{50}$  можно описать следующим уравнением:

$$SEM(ED_{50}) = 2,3 \times (ED_{50}) \cdot SEM[\log_{10}(ED_{50})].$$

Нарушение координации движения у мышей изучали с помощью методики «вращающегося стержня» [10]. Диаметр стержня равнялся 3 см, скорость вращения 6 об/мин. В этом тесте определяли число мышей, не способных удержаться на «вращающемся стержне» в течение 120 с, что отражает острые неврологические дефекты, являющиеся следствием побочных эффектов ПЭП.

### Результаты исследования и их обсуждение

Влияние МИГУ-5 и общепринятых ПЭП на 6-Гц вызванные судороги представлено в табл. 1. Приведенные данные свидетельствуют о том, что МИГУ-5, также как и большинство ПЭП, предотвращал развитие 6-Гц индуцированных судорожных реакций в дозах, которые значительно превышали соответствующие дозы ПЭП в условиях МЭШ судорог. Изоболографический анализ взаимодействия продемонстрировал простое суммирование противосудорожных эффектов в условиях сочетанного применения МИГУ-5 с вальпроевой кислотой, топи-

Таблица 1

#### Влияние МИГУ-5 и противоэпилептических препаратов на 6-Гц вызванные судорожные реакции и координацию движений в тесте «вращающегося стержня» у мышей

Препараты	$ED_{50}$ , мг/кг, в/бр	$TD_{50}$ , мг/кг, в/бр	ЗИ
МИГУ-5	114,7 (78,3–169,4)	154,3 (138–172)	1,3
Фенитоин	65,0 (39,6–101,4)	59,0 (39,4–61,8)	—
Карбамазепин	49,2 (26,5–79,3)	58,3 (46,2–64,0)	1,2
Вальпроевая кислота	124,0 (88,7–201,8)	371 (346–391)	3,0
Ламотриджин	85,6 (46,5–152,6)	32,3 (23,7–42,6)	—
Топирамат	276,7 (149,3–490,0)	328 (275–377)	1,2
Габапентин	231,3 (107,2–426,0)	214 (207–234)	—

Примечание. ЗИ — защитный (противосудорожный) индекс, представляющий соотношение  $TD_{50} : ED_{50}$ .



раматом и габапентином (рис. 1, в, д, е; табл. 2). Индекс взаимодействия в указанных комбинациях варьировал в различных соотношениях от 0,72 до 1,26, что подтверждает суммацию эффектов МИГУ-5 и вальпроевой кислоты, топирамата и габапентина. Исключением является комбинация

МИГУ-5 с топираматом в соотношении 1:3. Индекс взаимодействия составляет в этом случае 0,72, что свидетельствует о синергизме действия. Комбинированное применение МИГУ-5 с фенитоином, карбамазепином и ламотриджином сопровождалось значительным потенцированием их про-

тивосудорожных эффектов (см. табл. 2, рис. 1, а, в, е,). Индекс взаимодействия варьировал от 0,59 до 0,73 в разных соотношениях доз двух препаратов, что также свидетельствует о выраженном синергизме их действия.

Результаты исследования влияния МИГУ-5 на нейроток-

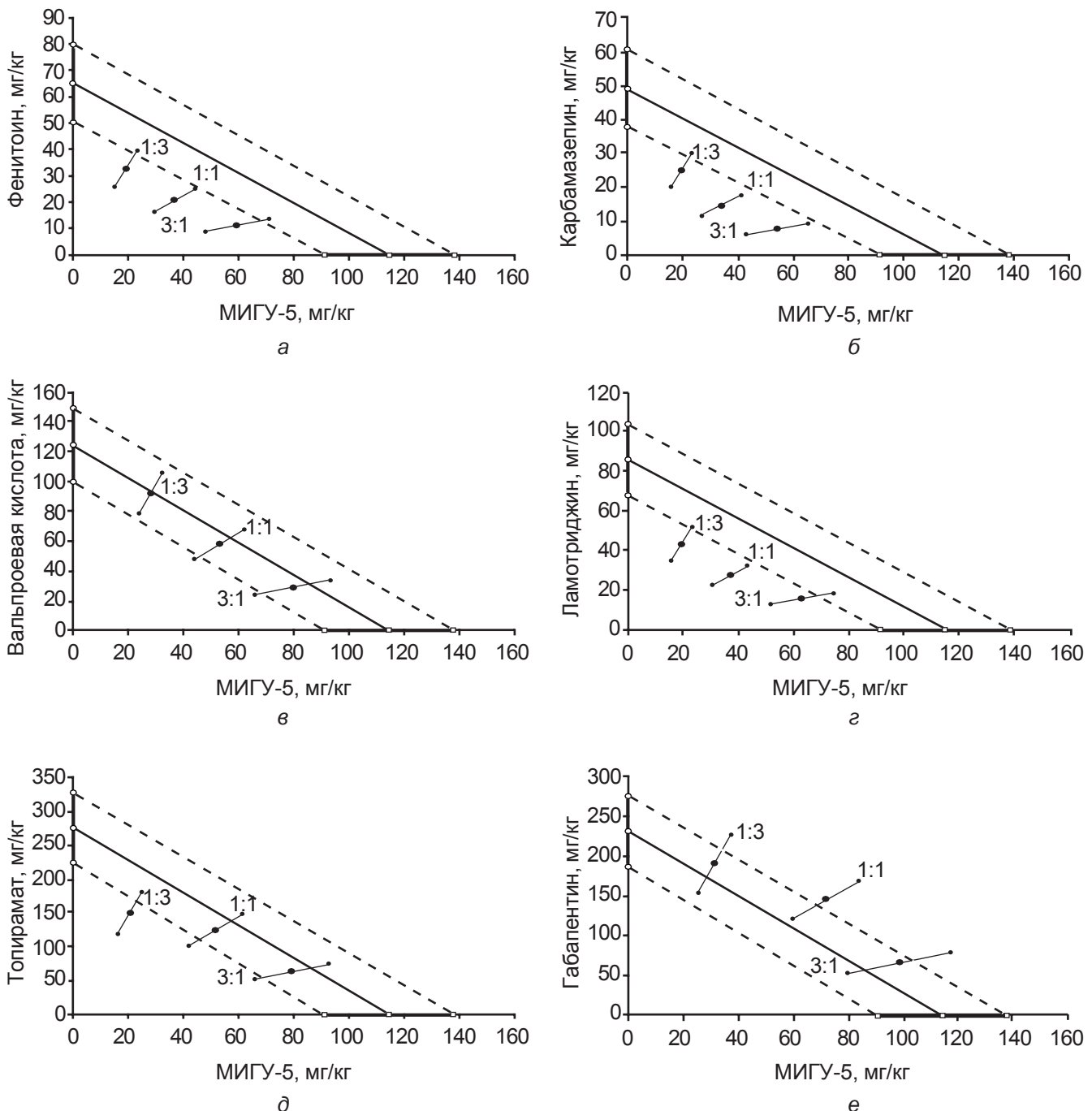


Рисунок. Изоболограммы взаимодействия МИГУ-5 с другими противоэpileптическими препаратами в различных комбинациях (1:1, 1:3, 3:1): а — синергичное взаимодействие МИГУ-5 и фенитоина; б — синергичное взаимодействие МИГУ-5 и карбамазепина; в — суммирование эффектов МИГУ-5 и вальпроевой кислоты; г — синергичное взаимодействие МИГУ-5 и ламотриджина; д — суммирование эффектов МИГУ-5 и топирамата; е — суммирование эффектов МИГУ-5 и габапентина  
По оси абсцисс — дозы МИГУ-5, по оси ординат — дозы ПЭП.



**Влияние МИГУ-5 на противосудорожные эффекты  
противоэпилептических препаратов  
на модели 6-Гц вызванных судорог у мышей**

Комбинации препаратов	Соотношения	ЕД <sub>50</sub> теорет	ЕД <sub>50</sub> экспер	α
МИГУ-5 + фенитоин	1:3	77,4 ± 15,6	51,8 ± 10,9	0,67
	1:1	89,8 ± 17,7	57,5 ± 11,8	0,64
	3:1	102,3 ± 16,9	70,6 ± 13,9	0,69
МИГУ-5 + карбамазепин	1:3	65,6 ± 14,6	44,6 ± 8,7	0,68
	1:1	81,9 ± 13,3	48,3 ± 10,1	0,59
	3:1	98,3 ± 18,4	61,9 ± 12,6	0,63
МИГУ-5 + вальпроевая кислота	1:3	121,7 ± 16,5	120,5 ± 17,8	0,99
	1:1	119,4 ± 17,9	111,0 ± 18,9	0,93
	3:1	117,0 ± 13,1	108,8 ± 18,4	0,93
МИГУ-5 + ламотриджин	1:3	92,9 ± 16,3	62,2 ± 12,2	0,67
	1:1	100,2 ± 19,6	64,1 ± 10,9	0,64
	3:1	107,4 ± 11,1	78,4 ± 14,3	0,73
МИГУ-5 + топирамат	1:3	236,3 ± 29,7	170,1 ± 34,5	0,72
	1:1	195,7 ± 23,8	176,1 ± 32,9	0,90
	3:1	155,2 ± 24,5	142,8 ± 24,2	0,92
МИГУ-5 + габапентин	1:3	202,2 ± 22,9	222,4 ± 42,2	1,10
	1:1	173,0 ± 29,3	218,0 ± 35,9	1,26
	3:1	143,8 ± 18,2	165,4 ± 31,3	1,15

Таблица 3

**Влияние различных противоэпилептических препаратов  
и их комбинаций с МИГУ-5 на мышечную координацию  
в тесте «вращающегося стержня» у мышей**

Препараты, мг/кг, в/бр	Число мышей с нарушением координации, %
МИГУ-5 (50,0)	0
Фенитоин (32,0)	30
МИГУ-5 + фенитоин (50,0+32,0)	30
Карбамазепин (25,0)	20
МИГУ-5 + карбамазепин (50,0+25,0)	25
Вальпроевая кислота (62,0)	0
МИГУ-5 + вальпроевая кислота (50,0+10,0)	10
Ламотриджин (42,0)	35
МИГУ-5 + ламотриджин (50,0+42,0)	40
Топирамат (138,0)	0
МИГУ-5 + топирамат (50,0+138,0)	0
Габапентин (115,0)	20
МИГУ-5 + габапентин (50,0+115,0)	20

сические эффекты ПЭП в тесте «вращающегося стержня» представлены в табл. 3. Они свидетельствуют о том, что в соотношении доз 1:1 ни в одной из комбинаций препаратов под влиянием МИГУ-5 не наблюдалось ухудшения координации мышечной деятельности.

Таким образом, проведенные исследования показали, что МИГУ-5 оказывает противосудорожное действие на модели 6-Гц вызванных судорог у мышей. Эти данные согласуются с ранее полученными результатами о противосудорожных эффектах МИГУ-5 на моделях МЭШ судорог и химически вызванных судорожных реакций [3; 4]. Особенностью противосудорожного действия МИГУ-5 в условиях 6-Гц вызванных судорог было то, что достижение противосудорожного действия было возможно только лишь при введении больших доз МИГУ-5. Общепринятые ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота), а также новые ПЭП (ламотриджин, топирамат и габапентин) оказывали противосудорожное действие на модели 6-Гц вызванных судорог в значительно больших дозах, чем на модели МЭШ судорог. Эти данные, в целом, согласуются с результатами других исследований [7] и свидетельствуют о том, что модель 6-Гц вызванных судорог — наиболее адекватная модель фармако-резистентных судорог.

Изоболографический анализ взаимодействия МИГУ-5 с ПЭП показал, что комбинации МИГУ-5 с фенитоином, карбамазепином и ламотриджином проявляют синергизм в противосудорожном действии во всех исследуемых соотношениях доз препаратов (1:3, 1:1, 3:1). Подтверждением синергизма противосудорожного действия МИГУ-5 и других ПЭП служит соответствующее значение индекса взаимодей-

ствия и расположение точек на изоболограмме (см. рис. 1). Кроме того, было показано, что в условиях сочетанного применения МИГУ-5 и вальпроевой кислоты, топирамата и габапентина отмечается простое суммирование их противосудорожных эффектов (см. табл. 2) во всех исследуемых соотношениях доз ЛС. Исклю-

чением является комбинация МИГУ-5 с топираматом в соотношении доз 1:3. В этом случае индекс взаимодействия составил всего 0,7, что свидетельствует о синергизме действия.

Представляет существенный интерес тот факт, что ни в одной комбинации МИГУ-5 с ПЭП не отмечалось взаимо-



действия по антагонистическому типу, а также усиления нейротоксического действия ПЭП в тесте «вращающегося стержня» (см. табл. 3). Последнее имеет особое значение для характеристики нового БАВ, так как показывает, что в условиях сочетанного применения МИГУ-5 и классических ПЭП можно уменьшить дозу ПЭП без существенного снижения выраженности их противосудорожных эффектов, что позволит значительно уменьшить побочное действие ПЭП. Общепринято, что механизм противосудорожного действия феноитоина, карбамазепина и ламотриджина связан, главным образом, с их блокирующим действием на потенциал-зависимые натриевые каналы нейронных мембран [15–17], хотя и имеются некоторые дополнительные особенности механизма действия этих препаратов и, соответственно, особенности их назначения в клинической практике [5; 18]. Общим в механизме противосудорожного действия вальпроевой кислоты и габапентина является активация механизма ГАМК-эргического торможения [18].

Таким образом, можно заключить, что различные механизмы действия ПЭП обуславливают природу суммационного или синергичного типа взаимодействия между МИГУ-5 и исследуемыми ПЭП. В соответствии с данными Deckers et al. [5], синергизм во взаимодействии встречается, как правило, в условиях их комбинированного применения, при этом ведущую роль играют существенные различия в механизмах их действия. Суммация эффектов или аддитивное действие, как правило, наблюдается в том случае, когда препараты обладают сходными механизмами действия. Поскольку молекулярные механизмы противосудорожного действия МИГУ-5 пока остаются недостаточно

выясненными, то, исходя из полученных результатов и данных литературы [11–14], можно предположить, что антиэпилептические эффекты МИГУ-5 обусловлены его взаимодействием с системой ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса.

Кроме того, исследования показали, что соотношение доз исследуемых препаратов также влияет на тип их взаимодействия. Например, МИГУ-5 в комбинации с топираматом в соотношении 1:3 оказывает потенцирующее действие, а при соотношениях доз 1:1 и 3:1 отмечается простое суммирование эффектов. Результаты исследований других авторов также подтверждают наши данные [6; 19; 20]. Так, Borowicz et al. [19], используя модель МЭШ показали, что в условиях комбинации габапентина с карбамазепином в соотношении доз 1:1 отмечается суммация, а во всех остальных соотношениях доз — значительное потенцирование их противосудорожных эффектов. Эти данные необходимо учитывать в клинике при выборе рациональной политерапии эпилепсии.

Теоретически, суммация противосудорожного действия препаратов в условиях их комбинированного применения и отсутствия (или минимизации) побочных эффектов — весьма важная проблема, с клинической точки зрения релевантная [6], так как отражает возможность двух ПЭП оказывать такое же противосудорожное действие в более низких дозах, чем в условиях раздельного введения препаратов. Результаты данного исследования получены в условиях однократного введения ПЭП и МИГУ-5 в острых опытах. Результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего выяснения механизмов противосудорожного действия МИГУ-5 на моделях хронической эпилепсии\*.

1. Schmidt D. The clinical impact of new antiepileptic drugs after a decade of use in epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2002. — Vol. 50. — P. 20-31.

2. Brodie M. Do we need any more new antiepileptic drugs? // *Epilepsy Res.* — 2001. — Vol. 45. — P. 3-6.

3. Волошенко Д. Б., Шандра О. А., Годован В. В. Вплив нової сполуки германію з нікотинамідом на різні форми судомного синдрому // *Одес. мед. журнал.* — 2005. — № 2 (88). — С. 22-25.

4. Germanium diphosphate compound with nicotinamide influence on different forms of seizure activity / D. B. Voloshenkov, V. V. Godovan, V. V. Kresyn, A. A. Shandra // *Epilepsia.* — 2005. — Vol. 46, Suppl. 6. — P. 362.

5. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanism of action: the evidence reviewed / C. L. P. Deckers, S. J. Czuczwar, Y. A. Hekster et al. // *Epilepsia.* — 2000. — Vol. 41. — P. 1364-1374.

6. Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interaction between levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographical analysis / J. J. Luszczki, M. M. Andres, P. Czuczwar et al. // *Epilepsia.* — 2006. — Vol. 47. — P. 10-20.

7. Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy / M. E. Barton, B. D. Klein, H. H. Wolf, S. White // *Epilepsy Res.* — 2001. — Vol. 47. — P. 217-227.

8. Tallarida R. J. Statistical analysis of drug combinations for synergism // *Pain.* — 1992. — Vol. 49. — P. 93-97.

9. Porreca F., Jiang Q., Tallarida R. J. Modulation of morphine antinociception by peripheral (Leu 5 — enkephalin: a synergistic interaction) // *Eur. J. Pharmacology.* — 1990. — Vol. 179. — P. 463-468.

10. Dunham N. W., Miya T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice // *J. Am. Pharmacology Assoc.* — 1957. — Vol. 46. — P. 208-209.

\*Авторы выражают глубокую благодарность и признательность профессору Станиславу Чучвару (Медицинский университет, Люблин, Польша) за помощь и полезные советы при проведении изоболографического и статистического анализа материала.





11. Влияние никотинамида на эпилептическую активность в коре головного мозга / А. А. Шандра, Г. Н. Крыжановский, Р. Ф. Макулькин и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1980. — № 7. — С. 37-41.

12. Дальнейшее изучение противосудорожных свойств никотинамида / А. А. Шандра, Г. Н. Крыжановский, Л. С. Годлевский и др. // Там же. — 1981. — № 1. — С. 42-45.

13. Шандра А. А., Крыжановский Г. Н. Применение никотинамида и пиридоксаль-5-фосфата для купирования экспериментальной эпилепсии // Там же. — 1981. — № 6. — С. 801-809.

14. Шандра А. А., Крыжановский Г. Н., Никушкин Е. В. Антиэпилептические эффекты комплексной тера-

пии витаминными и противосудорожными препаратами // Журнал невропат. и психиатрии. — 1981. — № 6. — С. 801-809.

15. Macdonald R. L. Antiepileptic drug action // *Epilepsia*. — 1989. — Vol. 30 (1). — P. 19-28.

16. Macdonald R. L., Kelly K. M. Antiepileptic drug mechanism of action // *Epilepsia*. — 1995. — Vol. 36. — P. 2-12.

17. Stefani A., Spadoni F., Berardi G. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38. — P. 959-965.

18. Czuczwar S. J., Patsalos N. P. The new generation of GABA enhancers: potential in the treatment of epi-

lepsy // *CNS Drugs*. — 2001. — Vol. 15. — P. 339-350.

19. Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against electroconvulsions in mice — an isobolographic analysis / K. K. Borowicz, M. Swiader, J. Luszczki, S. J. Czuczwar // *Epilepsia*. — 2002. — Vol. 43. — P. 956-963.

20. Luszczki J., Czuczwar S. J. Isobolographic and subthreshold methods in the detection of interaction between oxcarbazepine and conventional antiepileptics — a comparative study // *Epilepsy Res.* — 2003. — Vol. 56. — P. 27-42.

21. Tallarida R. J., Stone D. J., Ruffa R. B. Efficient designs for studying synergistic drug combinations // *Life Sci.* — 1997. — Vol. 61. — PL 417-425.

УДК 612.46:546.173:577.15:599.323.4

С. И. Доломатов, В. С. Лапай, В. С. Шпак

## ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС НА НИТРИТ НАТРИЯ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ АНГИОТЕНЗИН-I-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Одесский государственный медицинский университет

### Введение

По данным литературы, нитриты и нитраты эндогенного происхождения постоянно присутствуют в плазме крови человека и животных, являясь основным метаболитом молекулы оксида азота и субстратом в процессах ресинтеза молекулы NO по нитрит-редуктазному пути [1]. Установлено, что скорость образования нитратов и нитритов в организме объективно отражает темпы продукции оксида азота [2]. Также показано, что почки принимают участие в поддержании постоянного уровня нитритов и нитратов во внеклеточной жидкости [3; 4]. Между тем, влияние малых доз экзогенных нитритов, наиболее физиологически актив-

ных метаболитов NO, на состояние органов и функциональных систем человека и животных изучено недостаточно.

**Целью** данной работы было изучение влияния блокатора ангиотензин-I-превращающего фермента на деятельность почек белых крыс в условиях продолжительного потребления нитрита натрия.

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена на беспородных белых крысах-самцах. Поступление нитрита натрия осуществляли выпаиванием животных (масса тела 190–260 г) водным раствором нитрита натрия (50 мг/л) в течение 7 сут (n=10). Кроме того, была проведена серия

экспериментов с одновременным выпаиванием водным раствором нитрита натрия (50 мг/л) и каптоприла (10 мг/л) в течение 7 сут (n=20). Полученные результаты сравнивали с соответствующим возрастным контролем — по 15 крыс в каждой группе. Функцию почек исследовали в условиях 5%-й водной нагрузки. Мочу собирали в течение 2 ч. Из эксперимента крыс выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин 15 мин. В полученных образцах мочи и плазмы определяли следующие показатели: осмоляльность криоскопическим методом на осмометре модели 3D3 (США), концентрацию креатинина фо-



тометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия), концентрацию нитритов и нитратов в реакции с реактивом Грисса фотометрическим методом, концентрацию белка в моче — фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой. Величины почечной экскреции анализируемых веществ и результаты клиренс-методов исследований рассчитывали на 100 г массы тела [5]. Статистический анализ полученных результатов проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что выпаивание крыс раствором нитрита натрия (50 мг/л) в течение 7 сут сопровождается снижением клиренса креатинина в 1,8 раза, повышением концентрации мочевины и нитритов в плазме крови в 2 раза, увеличением экскреции белка, нитритов и нитратов соответственно в 2, 10 и 2,6 раза. В свою очередь, назначение каптоприла на фоне хронического поступления нитритов сопровождается достоверным повышением объема диуреза в 1,7 раза и усилением протеинурии. Величина клиренса креатинина остается сниженной, а уровни мочевины и нитритов в плазме крови имеют тенденцию к нормализации, однако достоверно превышают контрольные значения. Отметим, что использование каптоприла сопровождается ростом концентрации нитратов в моче и плазме, а также усилением их выделения почками (таблица).

По данным литературы, почечная экскреция эндогенных нитратов и нитритов является основным каналом выделения данных соединений [6]. Показано, что почечная экскреция нитритов и нитратов тесно

связана с состоянием почечного кровотока и канальцевого транспорта натрия [7]. При этом снижение темпов системной продукции оксида азота приводит к уменьшению почечного клиренса нитритов и нитратов, в том числе за счет усиления их канальцевой реабсорбции [8]. Корреляционный анализ между концентрацией нитратов и нитритов в плазме крови человека и параметров их почечного транспорта свидетельствует о том, что почкам принадлежит важная роль в поддержании постоянного уровня этих соединений во внеклеточной жидкости организма человека в норме и при патологии [9]. Сообщается о тесной положительной корреляции между содержанием нитритов и креатинина

в плазме крови [10; 11]. Уровень эндогенных нитритов и нитратов в плазме крови колеблется в достаточно узких пределах и изменение его величины может использоваться в качестве диагностического показателя при патологических состояниях сердечно-сосудистой системы [6], нарушениях обменных процессов [12] и в травматологии [13].

Таким образом, эндогенные нитраты и нитриты — это химически стабильные производные оксида азота. Достаточно постоянная величина их концентрации во внеклеточной жидкости организма обеспечивается, с одной стороны, состоянием продукции оксида азота NO-синтазами, а с другой — темпами почечного клиренса.

Таблица

**Показатели деятельности почек при хроническом поступлении нитрита натрия,  $M \pm m$**

Изучаемые показатели	Контроль, n=15	Нитрит натрия, n=10	Нитрит натрия+ каптоприл, n=20
Диурез, мл/ч	1,5±0,2	1,9±0,3	2,5±0,3 P <sub>1</sub> <0,01
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,4±0,2	2,7±0,3	2,9±0,3
Клиренс креатинина, мкл/мин	658±24	365±19 P <sub>1</sub> <0,01	393±17 P <sub>1</sub> <0,01
Концентрация мочевины в плазме крови, ммоль/л	3,8±0,2	8,4±0,3 P <sub>1</sub> <0,01	6,2±0,2 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,05
Экскреция белка, мг/ч	0,039±0,005	0,078±0,009 P <sub>1</sub> <0,01	0,146±0,017 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,01
Концентрация нитритов в плазме крови, мкмоль/л	5,9±0,4	12,6±0,2 P <sub>1</sub> <0,01	8,7±0,3 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,05
Концентрация нитратов в плазме крови, мкмоль/л	5,1±0,3	5,3±0,5	7,3±0,4 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	0,003±0,001	0,030±0,004 P <sub>1</sub> <0,01	0,008±0,001 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч	0,009±0,001	0,023±0,002 P <sub>1</sub> <0,01	0,037±0,040 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,01

*Примечание.* n — число наблюдений; P<sub>1</sub> — показатель достоверности отличий в сравнении с контрольной группой; P<sub>2</sub> — показатель достоверности отличий между группами животных, получавших нитрит натрия.



Установлено также, что ряд патологических процессов сопровождается чаще всего повышением содержания нитратов и нитритов в плазме крови. Между тем, патофизиологические механизмы, инициируемые избыточным уровнем нитритов и нитратов в организме, изучены недостаточно. Напомним, что потребление животными нитрита натрия приводит к достоверному повышению аниона в плазме крови. К тому же реакция почек на экзогенный нитрит свидетельствует о достаточно высокой чувствительности гомеостатических ренальных процессов к данному соединению. Вместе с тем темпы поступления нитрита натрия в организм крыс ниже количества, необходимого для индукции легкой формы гемической гипоксии [1; 14; 15].

Такие рассуждения позволили нам высказать мнение о том, что обнаруженные отклонения деятельности почек в меньшей степени обусловлены токсическим эффектом почечной паренхимы, а вызваны, главным образом, перестройкой гуморальных механизмов внутриорганной ауторегуляции. Действительно, согласно ранее полученным нами результатам, инъекция нитрита натрия приводит к закономерному увеличению активности ренин-ангиотензиновой системы [14; 15]. Нельзя исключить, что физиологические уровни нитратов и нитритов способны напрямую регулировать уровень активности ренин-ангиотензиновой системы [16]. Кроме того, сообщается о тесном взаимодействии параметров активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и цикла оксида азота в регуляции функции почек [17].

Приведенные выше аргументы позволяют предположить, что устойчивое повышение концентрации нитритов в плазме крови, сопровождаю-

щее течение некоторых патологических процессов, целесообразно рассматривать в качестве самостоятельного патогенетического механизма, оказывающего влияние на функциональное состояние почек и ренальный транспорт нитратов и нитритов. Результаты собственных исследований демонстрируют, что степень накопления нитритов и нитратов в плазме крови животных имеет умеренный характер и не превышает значений, характеризующих уровень ретенции эндогенных нитритов при патологии [6; 12; 13].

Между тем установлено, что избыточное содержание в плазме крови нитритов сопровождается отчетливыми изменениями функции почек. В частности, наблюдается снижение клиренса креатинина и повышение экскреции белка, а также увеличение экскреции нитратов и нитритов. Вместе с тем, назначение каптоприла — блокатора ангиотензин-1-превращающего фермента (АПФ) — в сочетании с нитритной нагрузкой не оказывало существенного влияния на величину клиренса креатинина, а протеинурия даже усиливалась.

Анализируя влияние каптоприла на кинетику нитритов, отметим, что использование блокатора АПФ приводило к некоторому уменьшению содержания нитритов в плазме крови на фоне отчетливого роста уровня нитратов. В свою очередь, темпы выделения почками нитратов на фоне блокатора АПФ возрастали, а значения экскреции нитритов снижались. Таким образом, снижение клиренса креатинина и усиление протеинурии в ответ на поступление малых доз экзогенных нитритов, по нашему мнению, в меньшей степени обусловлены активацией ренин-ангиотензиновой системы. Однако усиление протеинурии и достаточно низ-

кие параметры клиренса креатинина под влиянием каптоприла не исключают прямого нефротоксического эффекта нитрита натрия. Полученные результаты также позволяют выдвинуть предположение о том, что ренин-ангиотензиновая система тесно вовлечена в регуляцию почечного транспорта нитритов и нитратов, а также цикла оксида азота.

## Выводы

1. Продолжительное поступление в организм нитрита натрия сопровождается накоплением нитритов во внеклеточной жидкости организма.

2. Сочетанное введение блокатора АПФ и нитрита натрия способствует дальнейшему повышению выделения белка почками на фоне пониженных значений клиренса креатинина.

3. Блокада АПФ каптоприлом оказывает влияние на почечный транспорт экзогенных нитритов и нитратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин, Н. С. Косицын. — М.: Наука, 1998.

2. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action / Th. Laucr, M. Preik, T. Rassaf et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98, N 22. — P. 12814-12819.

3. Pharmacodynamics of Plasma Nitrate/Nitrite as an Indication of Nitric Oxide Formation in Conscious Dogs / G. A. Zeballos, R. D. Bernstein, C. I. Thompson, P. R. Forfia // Circulation. — 1995. — Vol. 91, N 12. — P. 2982-2988.

4. Mensinga T. T., Speijers G. J., Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds // Toxicol Rev. — 2003. — Vol. 22, N 1. — P. 41-51.

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

6. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimen-



tal and clinical study / A. Wennmalm, G. Benthin, A. Edlund et al. // *Circ. Res.* — 1993. — Vol. 73. — P. 1121-1127.

7. *Relation between pressure natriuresis and urinary excretion of nitrate/nitrite in anesthetized dogs* / D. S. Majid, M. Godfrey, M. B. Grisham, L. G. Navar // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 25, N 4. — P. 860-865.

8. *Godfrey M., Majid D. S. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs* // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F68-F73.

9. *Plasma nitrate accumulation during the development of pacing-induced dilated cardiac myopathy in conscious dogs is due to renal impairment* / J. C. Osorio, X. Xu, T. Vogel et al. // *Nitric Oxide.* — 2001. — Vol. 5, N 1. — P. 7-17.

10. *Effect of renal function on serum nitrogen oxide concentrations* / I. M.

Mackenzie, A. Ekangaki, J. D. Young, C. S. Garrard // *Clin. Chem.* — 1996. — Vol. 42, N 3. — P. 440-444.

11. *Mechanisms of nitrate accumulation in plasma during pacing-induced heart failure in conscious dogs* / R. D. Bernstein, X. Zhang, G. Zhao et al. // *Nitric Oxide.* — 1997. — Vol. 1, N 5. — P. 386-396.

12. *Plasma nitrite/nitrate level is inversely correlated with plasma low-density lipoprotein cholesterol level* / S. Tanaka, A. Yashiro, Y. Nakashima et al. // *Clin. Cardiol.* — 1997. — Vol. 20, N 4. — P. 361-365.

13. *Analysis of plasma nitrite/nitrate in human thermal injury* / D. Saitoh, A. Takasu, K. Fukuzuka et al. // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2001. — Vol. 194, N 2. — P. 129-136.

14. *Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных*

функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис. ... д-ра мед. наук. — Черновцы, 1987. — 368 с.

15. *Федорук А. С. Функция почек при гемической гипоксии: Дис. ... канд. мед. наук.* — Черновцы, 1991. — 242 с.

16. *Endothelium-derived mediators and the renin-angiotensin system* / P. M. Vanhoutte, C. M. Boulanger, M. Vidal, J.-P. Mombouli // J. I. Robertson, M. G. Nicholls (eds.) *The renin-angiotensin system: biochemistry, physiology, pathophysiology, therapeutics.* — Gower Medical Publishing, 1993.

17. *Role of nitric oxide in modulating renal function and arterial pressure during chronic aldosterone excess* / J. P. Granger, S. Kassab, J. Novak et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276, N 1. — P. R197-R202.

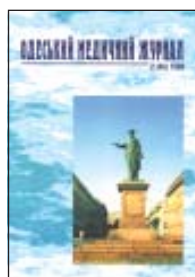
*Передплачуйте  
і читайте*

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.







УДК 616.12-005.4-002.2-008.331.1-06

К. Є. Вакулєнко, І. П. Кудря

## КОРЕЛЯЦІЯ ЦИРКАДНИХ РИТМІВ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ІШЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

### Вступ

Відомо, що гіпертонічна хвороба (ГХ) може бути причиною відносної вінцевої недостатності [1]. Поєднання ГХ із хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС) сприяє потенціюванню виразності «ішемічного» та реперфузійного синдромів [2].

**Метою** дослідження було визначення зв'язку між циркадними проявами «ішемічного» синдрому й артеріального тиску у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 34 хворих на ХІХС в поєднанні з ГХ (основна група). Клінічна характеристика цих хворих: 24 із них мали стабільну стенокардію напруги ІІ–ІІІ функціональних класів (ФК), у 10 пацієнтів ІХС мала вигляд атеросклеротичного кардіосклерозу з порушенням ритму і міокардіальною недостатністю, у 22 — ГХ ІІ ст., у 12 — ГХ ІІІ ст., постінфарктний кардіосклероз визначили у 12 хворих із 34. Порушення ритму і провідності діагностовано у 11 осіб,

у тому числі пароксизмальна фібриляція передсердь — у 4 із 34, фібриляція передсердь постійної форми — у 1, надшлуночкова екстрасистоля — у 2, шлуночкова екстрасистоля — у 3, серцева недостатність (СН) була ускладненням у 26 хворих із 34, у тому числі СН І, ФК ІІ — 14; СН ІІ А, ФК ІІІ — у 11; СН ІІ Б, ФК ІІІІ — у 1 хворого із 34. Вік досліджуваних основної групи — 45–75 років, контрольної — 43–72 роки. За статтю хворі на ХІХС у поєднанні з ГХ розподілилися так: 20 — чоловіки, 14 — жінки; у контрольній групі — 18 і 16 осіб відповідно.

Комплексне ультразвукове обстеження серця проводили з використанням апарату "Sim-5000 plus" із механічним датчиком 3,5 МГц у положенні хворого на лівому боці за загальноприйнятою методикою [3–5]. Визначали кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єми ЛШ (мл) за формулою L. Teichholz [6], фракцію викиду (%), ударний об'єм ЛШ (мл) [7], масу міокарда ЛШ (г) за формулою L. Teichholz [6] у модифікації Ю. Н. Белєнкова [8] і Devereux [3]. Використовували велоергометрію для визначення класу стенокардії.

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

Статистичний аналіз містив двовибірковий t-критерій Стюдента для двох незалежних вибірок варіабельностей і непараметричний альтернативний тест Mann — Whithy (за програмою SPSS for Windows Release 8.00, SPSS Inc., 1989–1997). Зв'язок між циркадними проявами «ішемічних» змін сегмента ST та артеріального тиску встановлювали параметричним (за Pearson) і непараметричним (за Spearman) кореляційними методами аналізу (за програмою SPSS for Windows Release 8.00, SPSS Inc., 1989–1997).



## Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ХІХС у поєднанні з ГХ встановлено збільшення таких параметрів: кінцево-сistolічного розміру ЛШ —  $(4,32 \pm 0,11)$  см SD — стандартне відхилення  $0,65$ ;  $P=0,001$  за критерієм Стьюдента та непараметричним тестом Mann — Whithy, а в контрольній групі здорових осіб відповідно —  $(3,57 \pm 0,04)$  см;  $0,23$ ; кінцево-сistolічного об'єму ЛШ —  $(84,14 \pm 6,22)$  мл;  $36,29$ ;  $P=0,001$ , а в контрольній групі здорових осіб —  $(53,43 \pm 1,37)$  мл;  $8,11$ ; кінцево-діастолічного розміру ЛШ —  $(5,95 \pm 0,09)$  см;  $0,5$ ;  $P=0,001$ , а в контрольній групі здорових осіб —  $(5,60 \pm 0,04)$  см;  $0,26$ ; кінцево-діастолічного об'єму ЛШ —  $(178,46 \pm 5,85)$  мл;  $34,14$ ;  $P=0,001$ , а в контрольній групі здорових осіб —  $(153,91 \pm 2,69)$  мл;  $19,93$ ; товщини міжшлуночкової перегородки —  $(1,20 \pm 0,02)$  см;  $0,1$ ;  $P=0,001$ , а в контрольній групі здорових осіб —  $(1,08 \pm 0,01)$  см;  $0,09$ ; товщини задньої стінки ЛШ —  $(1,140 \pm 0,002)$  см;  $0,13$ ;  $P=0,001$ , а в контрольній групі здорових осіб —  $(1,05 \pm 0,02)$  см;  $0,08$ ; кінцево-діастолічного розміру

лівого передсердя —  $(3,87 \pm 0,07)$  см;  $0,39$ ;  $P=0,001$ , а в контрольній групі здорових осіб —  $(3,27 \pm 0,05)$  см;  $0,3$ ; маси міокарда ЛШ за Devereux —  $(305,49 \pm 13,44)$  г;  $78,34$ ;  $P=0,001$ , а в контрольній групі здорових осіб —  $(232,11 \pm 5,78)$  г;  $34,21$ ; маси міокарда ЛШ за Teichholz —  $(257,26 \pm 8,08)$  г;  $47,13$ ;  $P=0,001$ , а в контрольній групі здорових осіб —  $(211,57 \pm 3,75)$  г;  $22,18$ ; діаметра аорти  $(4,14 \pm 0,93)$  см;  $5,47$ ;  $P=0,001$ , а в контрольній групі здорових осіб —  $(3,15 \pm 0,03)$  см;  $0,18$ . Фракція викиду у хворих на ХІХС у поєднанні з ГХ була зменшеною:  $(51,59 \pm 2,13)$  %;  $12,43$ ;  $P=0,001$ , а в контрольній групі здорових осіб —  $(64,71 \pm 0,62)$  %;  $3,69$ .

У хворих на ХІХС у поєднанні з ГХ визначили різного рівня параметричний і непараметричний кореляційні зв'язки між циркадним коливанням АТ і виразністю «ішемічних» змін ЕКГ (таблиця). «Ішемічні» зміни ЕКГ супроводжувалися типовим больовим синдромом у  $28-30$  % хворих на ХІХС у поєднанні з ГХ, а у  $70-72$  % був безбольовий варіант.

За даними параметричного і непараметричного кореляцій-

ного аналізу встановлено середній прямий кореляційний зв'язок між середнім нічним систолічним АТ та «ішемічними» змінами сегмента ST уночі; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між середнім денним систолічним АТ та «ішемічними» змінами сегмента ST уночі; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між середнім денним систолічним АТ та «ішемічними» змінами сегмента ST удень; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між середнім нічним систолічним АТ та «ішемічними» змінами сегмента ST удень; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між середнім денним діастолічним АТ та «ішемічними» змінами сегмента ST уночі; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між середнім денним діастолічним АТ та «ішемічними» змінами сегмента ST удень; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між середнім нічним діастолічним АТ та «ішемічними» змінами сегмента ST уночі; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між середнім денним діастолічним АТ та «ішемічними» змінами сегмента ST удень; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між середнім нічним діастолічним АТ та «ішемічними» змінами сегмента ST удень; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між середнім нічним діастолічним АТ та «ішемічними» змінами сегмента ST удень.

Таблиця

**Параметрична і непараметрична кореляції артеріального тиску та показників сегмента ST у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою**

Кореляція між показниками	Кореляція за Пірсоном	Вірогідність кореляції за Пірсоном, P	Кореляція за Спірменом	Вірогідність кореляції за Спірменом, P
Середній нічний систолічний АТ (мм рт. ст.) та «ішемічні» зміни сегмента ST уночі (мм)	0,681	0,003	0,784	0,001
Середній денний систолічний АТ (мм рт. ст.) та «ішемічні» зміни сегмента ST уночі (мм)	0,655	0,004	0,609	0,01
Середній денний систолічний АТ (мм рт. ст.) та «ішемічні» зміни сегмента ST удень (мм)	0,6	0,005	0,646	0,002
Середній нічний систолічний АТ (мм рт. ст.) та «ішемічні» зміни сегмента ST удень (мм)	0,466	0,039	0,472	0,036
Середній нічний діастолічний АТ (мм рт. ст.) та «ішемічні» зміни сегмента ST уночі (мм)	0,565	0,018	0,566	0,018
Середній денний діастолічний АТ (мм рт. ст.) та «ішемічні» зміни сегмента ST уночі (мм)	0,497	0,042	0,49	0,046
Середній нічний діастолічний АТ (мм рт. ст.) та «ішемічні» зміни сегмента ST удень (мм)	0,496	0,026	0,497	0,026
Середній денний діастолічний АТ (мм рт. ст.) та «ішемічні» зміни сегмента ST удень (мм)	0,460	0,041	0,5	0,025



«ішемічними» змінами сегмента ST удень.

Добові збільшення систолічного та діастолічного АТ сприяли появі «ішемічних» змін сегмента ST, які провокували больовий синдром. У нічні години подібна динаміка АТ супроводжувалася безбольовими «ішемічними» змінами ЕКГ. Зростання систолічного АТ удень призвело до депресії сегмента ST на 1,5–2,5 мм.

Отримані результати дослідження підтверджуються іншими дослідженнями про потенціювання негативних впливів ГХ на перебіг ХІХС, появу больових і безбольових форм стенокардії [1; 10]. Встановлено, що подовження часу реполяризації серця, ранкова симпатична гіперактивність співіснують зі зростанням АТ уранці у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ, внаслідок чого збільшується ризик кардіоваскулярних ускладнень [9]. Ці дослідження показали, що в ранкові години найчастіше спостерігаються фатальні та нефатальні кардіоваскулярні ускладнення. Раптова смерть найчастіше зустрічається у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ, збільшенням АТ у ранковий час, ремоделюванням ЛШ [1].

## Висновки

1. Добові зростання систолічного та діастолічного артеріального тиску є тригерними факторами «ішемічних» змін сегмента ST із переважанням больового синдрому вдень і безбольового вночі у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

2. Визначення циркадних ритмів артеріального тиску та «ішемічних» змін сегмента ST є передумовою для призначення індивідуального лікування хворих на хронічну ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати мають свій подальший розвиток для встановлення тригерних факторів потенціювання негативних ефектів у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Weber M. A. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? // *Am. J. Cardiol.* — 2002.— Vol. 89. — P. 27A-33A.

2. Бобров В. О., Кулішов С. К. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії. — П.: Диво-світ, 2004. — 240 с.

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

4. Бобров В. О., Антоненко Л. М., Стаднюк Л. А. Сучасна діагностика порушень діастолічної функції міокарда: Метод. рекомендації. — К., 1995. — С. 14.

5. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. — М.: Медицина, 1993. — 347 с.

6. Problems in echocardiographic volume determination: echocardiographic correlation / L. E. Teichholz, T. N. Kreulen, M. V. Herman et al. // *Circulation.* — 1972. — Vol. 46. — P. 120-220.

7. Shiller N. B. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function and mass summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography // *Circulation.* — 1991. — Vol. 84 (Suppl. 3). — P. 1-280.

8. Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. — М.: Медицина, 1981. — 158 с.

9. Schmieder R. E., Messerli F. H. Hypertension and the heart // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — Vol. 14. — P. 597-604.

10. Morning Blood Pressure Peak, QT Intervals, and Sympathetic Activity in Hypertensive / R. Marfella, P. Gualdiro, M. Siniscalchi et al. // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 237.

УДК 616.12-008.331.1-091-022.7-055.1-053.81

Т. В. Волковинська

# ОЦІНКА СТАНУ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ІЗ РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ ІНФЕКЦІЇ

Одеський державний медичний університет

## Вступ

Дисфункція ендотелію (ДЕ) є предиктором підвищеного ризику розвитку серцево-судин-

них захворювань і важливою ланкою в патогенезі артеріальної гіпертонії (АГ) [1; 2]. Виникнення і прогресування ДЕ при АГ залежить від рівня артері-

ального тиску (АТ) і наявності інших факторів ризику (ФР) [3; 4]. Дані деяких авторів свідчать про генетичну схильність до ДЕ при АГ [4]; ДЕ зумовлена вклю-





ченням імунних механізмів у патогенез захворювання.

Питання про первинність порушення функції ендотелію при АГ не вирішене. Дехто з авторів припускає первинність ДЕ: її наявність в осіб без АГ і відсутність чіткої кореляції з величиною АТ, інші вважають її наслідком АГ. Механізми розвитку ДЕ при АГ не з'ясовані, однак має значення зниження активності NO-синтази [5].

Для уточнення патогенетичних механізмів виникнення і прогресування АГ в осіб молодого віку доцільно оцінити стан функції ендотелію і титри специфічних антивірусних і антибактеріальних антитіл у період становлення АГ, що і стало **метою** нашої роботи.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 118 молодих чоловіків 16–40 років із нейроциркуляторною дистонією за гіпертензивним типом і гіпертонічною хворобою I ступеня, які не одержували антигіпертензивної терапії. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичним характером підвищення АТ, з ознаками гострих і хронічних запальних захворювань, у реконвалесцентному періоді (3 тиж) після гострих запальних станів. За результатами добового моніторингування АТ пацієнтів розподілили на 2 групи: 1-ша гр. (n=43) — нормотензивні, 2-га гр. (n=75) — гіпертензивні. Контрольною групою були 10 практично здорових молодих чоловіків без успадкованої схильності до АГ і рівнем АТ не вище 130/80 мм рт. ст.

Для дослідження ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) використовували тест Целермаєра — Соренсена [6]. Розширення діаметра плечової артерії (ПА) через 60 с на фоні реактивної гіперемії на 10 % і більше вважали нормальною реакцією. Для визначення величини коефіцієнта інтима-медіа (KIM) сонної артерії про-

дили ультразвукове дослідження в В-режимі дистальної ділянки загальної сонної артерії за загальноприйнятою методикою, запропонованою Р. Pignolli (1986).

Визначення антитіл IgG до *Chlamydia pneumoniae* (ChI), вірусів простого герпесу (HSV), Епштейна — Барра (VEB), цитомегаловірусів (CMV) проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем виробництва компанії «Вектор-Бест» і «Хема» (Росія) за стандартними методиками до тестів. Концентрацію специфічних антитіл оцінювали за відношенням ОГДС/ОГК, де ОГДС — оптична густина досліджуваної сироватки, ОГК — оптична густина контролю. Діагностично значущими титрами для HSV, CMV вважали значення зразка більше 1,1 ум. од., для VEB — більше 5 ум. од., для ChI — титр не менше 1:5.

Стан NO-системи визначали за вмістом стабільних метаболітів NO ( $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$ ) в плазмі крові й гемолізаті еритроцитів. Активність NO-синтази (NOS) визначали в реакційній суміші методом спектрофотометрії при 340 нм за падінням вмісту  $\text{NADPH}+\text{H}^+$  (В. В. Сумбаєв і співавт., 2000).

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням

програм Excel'2003. Дані представлені у вигляді середнього значення (M) і стандартного відхилення (SD). Вірогідними вважали розбіжності при  $P < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Дані ІФА свідчать про високий рівень виявлення антитіл класу IgG до HSV, VEB, CMV, ChI у групах дослідження порівняно з контролем, причому в 2-й гр. частота виявлення була вищою, ніж у 1-й. Так, частота інфікованості CMV у 2-й гр. перевищувала таку в 1-й гр. в 1,63 разу, HSV — в 1,15 разу, VEB — в 1,15 разу, ChI — в 1,6 разу. Причому частота інфікованості HSV в 1-й і 2-й гр. була вищою за групу контролю в 3,48 і 4 рази, а VEB — у 1,16 і 1,33 разу відповідно.

Аналіз стану NO-системи (табл. 1) свідчить про зменшення сумарного вмісту стабільних метаболітів NO за рахунок зниження концентрації  $\text{NO}_3^-$ , зменшення активності NOS плазми і збільшення вмісту  $\text{NO}_2^-$  плазми крові у осіб 2-ї гр. Водночас, у досліджуваних групах концентрація  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , сумарних метаболітів NO в еритроцитах виявилася вищою, ніж у контролі, а найбільше підвищення виявлено в 1-й гр. Це супроводжується зменшенням активності NOS еритроцитів порівня-

Таблиця 1

Стан NO-системи у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Контроль, n=10	1-ша гр., n=43	2-га гр., n=75
Плазма			
$\text{NO}_2^-$ , г/л	0,007±0,006	0,006±0,003	0,012±0,008°
$\text{NO}_3^-$ , г/л	0,43±0,12	0,28±0,24*	0,20±0,14*
$\text{NO}_2^-+\text{NO}_3^-$	0,44±0,13	0,27±0,22*	0,16±0,11*
NOS, ммоль/(с·мл)	1,42±1,11	0,16±0,15*	0,41±0,27*
Еритроцити			
$\text{NO}_2^-$ , г/л	0,014±0,010	0,028±0,011*	0,018±0,011*
$\text{NO}_3^-$ , г/л	0,08±0,07	0,26±0,21*	0,13±0,11*
$\text{NO}_2^-+\text{NO}_3^-$	0,06±0,04	0,82±0,46*	0,25±0,22*
NOS, ммоль/(с·мл)	4,45±1,37	2,35±1,41*	1,67±1,18*

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — відмінності вірогідні ( $P < 0,05$ ) порівняно з контролем; ° — відмінності вірогідні ( $P < 0,05$ ) між 1-ю та 2-ю групами.





но з контролем у 1 гр. в 1,9 разу, в 2-й гр. — в 2,7 разу. Виявлено збільшення концентрації NO<sub>2</sub> в еритроцитах у 1-й гр. порівняно з контролем удвічі, у 2-й гр. — в 1,3 разу; NO<sub>3</sub> — в 3,25 та 1,6 разу, а вміст сумарних метаболітів NO — в 13,7 та 4,2 разу відповідно. Результати досліджень свідчать, що саме нітрити плазми характеризують синтез NO в судинах. Отже, реакцією на підвищення АТ є збільшення продукції NO<sub>2</sub> в плазмі та депонування метаболітів NO в еритроцитах, які в разі необхідності можуть служити ендogenousним донором NO і справляти пряму захисну дію [7]. Механізм захисної дії депонування NO може бути пов'язаний зі зменшенням активності і/або експресією NO-синтази або видаленням надлишкового рівня NO. Такий компенсаторний механізм потрібен для запобігання токсичній дії надлишку NO. Недостатня активність NOS, можливо, обумовлена пригніченням синтезу індукбельної NOS токсинами внутрішньоклітинної інфекції [8].

Результати ЕЗВД подано в табл. 2. Виявлено збільшення вихідного діаметра ПА порівняно з контролем у 1-й гр. на 12,2 % (P<0,05), в 2-й гр. — на 10,9 % (P<0,05), підвищення діаметра ішемізованої ПА в 2-й гр. на 16,6 % (P<0,05), що свідчить про порушення її тонусу й еластичності. Відзначається збільшення швидкості кровотоку в 2-й гр. на 41 % (P<0,05) порівняно з контро-

лем і на 17 % (P<0,05) — з 1-ю гр., що не приводило до розмірного збільшення діаметра ПА. У досліджуваних групах частота порушення ЕЗВД була однаковою і становила 29,4 %. У 2-й гр. спостерігалось зменшення ступеня приросту діаметра ПА порівняно з контролем на 17 % (P<0,05). Це свідчить про порушення регулюючої тонус функції ендотелію при АГ. Існує тенденція до збільшення КІМ за рахунок стовщення внутрішнього шару судини в 1-й і 2-й гр., що може свідчити про морфологічні зміни стінки судин на етапі становлення АГ.

Персистуюча внутрішньоклітинна інфекція здатна стати причиною підвищення АТ шляхом інгібування токсинами синтезу NO і перевагою спастичного стану артерій над їх розслабленням. Синдром системної запальної відповіді змінює фізіологічні функції ендотелію, в тому числі й регуляцію периферичного опору кровотоку: зміна реакції ендотелію залежної вазодилатації, підвищення ригідності артерій і збільшення АТ [8].

### Висновки

1. Встановлено високий рівень хронічної інфікованості *Chlamydia pneumoniae*, вірусами простого герпесу, Епштейна — Барра і цитомегаловірусом молодих чоловіків із НЦД за гіпертензивним типом і ГХ 1-ї стадії, рівень яких був вищим у гіпертензивних осіб.

Таблиця 2

Параметри функції ендотелію у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Контроль, n=10	1-ша гр., n=43	2-га гр., n=75
d вих, мм	4,03±0,07	4,52±0,51*	4,47±0,45*
d іш, мм	3,13±0,31	3,56±0,82	3,65±0,61*
d на 60 с, мм	4,49±0,36	4,38±0,41	4,41±0,41
V вих, м/с	1,13±0,27	1,09±0,24	1,14±0,22
V, м/с на 15 с	1,00±0,18	1,11±0,21	1,41±0,25*°
Вазодилатація, %	35,6±7,2	26,6±11,2	21,0±11,6*
Швидкість, %	28,9±9,2	19,0±11,2	24,3±12,0
КІМ, мм	0,54±0,07	0,60±0,09	0,62±0,09

2. Порушення ендотеліальної функції на етапі становлення АГ виникає у молодих чоловіків із НЦД за гіпертензивним типом та ГХ 1-ї стадії однаково часто (29,4 %).

3. Порушення ендотеліальної функції супроводжується збільшенням депонування метаболітів NO в еритроцитах і зменшенням NO-синтазної активності на етапі становлення АГ при внутрішньоклітинній інфекції, що спричинює до підвищення АТ.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Намаканов Б. А., Расулов М. М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии — фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 4 (6). — С. 98-101.

2. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А. И. Мартынов, Н. Г. Аветян, Е. В. Акатова и др. // Кардиология. — 2005. — № 10. — С. 101-104.

3. Guidelines for the ultrasound assessment of the endothelial — dependent flow — mediated vasodilatation of the brachial artery / M. C. Coretti, T. J. Anderson, E. J. Benjamin et al. // JACC. — 2002. — Vol. 39. — P. 257-265.

4. Намаканов Б. А. Роль эндотелия в формировании артериальной гипертензии // Кардиолог. — 2005. — № 12. — С. 62-66.

5. Денисов Е. Н., Маслова Н. В. Вазорегулирующая функция эндотелия при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности // Кардиолог. — 2005. — № 6. — С. 28-31.

6. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, C. Bull et al. // J. Amer. Coll. Cardiology. — 1994. — Vol. 24. — P. 1468-1474.

7. Депонирование оксида азота как фактор адаптационной защиты / Б. Ф. Смирин, Д. А. Покидышев, И. Ю. Малышев и др. // Рос. физиолог. журнал им. И. М. Сеченова. — 2000. — № 4 (86). — С. 447-454.

8. Титов В. Н., Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А. Воспаление и патогенез гипертонии // Кардиолог. — 2006. — № 1. — С. 16-26.



Н. В. Котова, С. П. Посохова, О. С. Луценко

## СТАНОВЛЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ В УМОВАХ ЛІКАРНІ, ДОБРОЗИЧЛИВОЇ ДО ДИТИНИ

Одеський державний медичний університет,  
Одеська обласна клінічна лікарня

У галузевій програмі «Підтримка грудного вигодовування дітей в Україні на 2006–2010 рр.» підкреслюється, що «питання охорони материнства та дитинства є пріоритетними як на рівні державної політики, так і на рівні галузі. Незадовільний стан здоров'я дитячого населення вимагає від служби охорони здоров'я матерів і дітей підвищення уваги та розроблення заходів із попередження виникнення захворювань від самого народження» [1]. Лише 25 % дітей в Україні щорічно народжуються у пологових будинках, які мають статус «Лікарні, доброзичливої до дитини», тобто в таких, які сприяють успішному початку життя дитини шляхом втілення сучасних практик доказової медицини, таких як тепловий ланцюжок, початок грудного вигодовування протягом перших 30 хв після пологів, контакт матері та дитини «очі в очі», шкірний контакт, спільне перебування матері та дитини.

Становлення біоценозу новонародженої дитини дуже важливе для подальшого її здоров'я. У «Лікарнях, доброзичливих до дитини» завдяки ранньому шкірному контакту матері та дитини, ранньому прикладанню до грудей, виключно грудному вигодовуванню, режиму спільного перебування матерів і дітей спостерігається більш благополучна епідеміологічна ситуація. Вважається, що за таких умов діти швидше колонізуються мікрофлорою матері, ефективніше

формується бар'єри колонізаційної резистентності, зменшується контакт зі змінним медичним персоналом, завдяки чому знижується можливість нозокоміального інфікування новонароджених [2]. Однак особливості становлення шкірного мікробіоценозу у новонароджених в умовах спільного перебування в акушерському стаціонарі ще остаточно не з'ясовані. Тим більше, це питання не вивчено, якщо жінка інфікована вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

В умовах розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні неухильно збільшується кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, їхня кількість у червні 2006 р. перевищила 14 500 [3]. Стартові можливості новонароджених дітей ВІЛ-інфікованих матерів суттєво гірші, ніж дітей ВІЛ-негативних жінок. Наявність у ВІЛ-інфікованих жінок широкого спектра інфекцій під час вагітності та пологів, шкідливих звичок (споживання наркотичних речовин, тютюнопаління протягом вагітності), хронічна плацентарна недостатність і внутрішньоутробна гіпоксія несприятливо впливають на стан здоров'я потомства, що виявляється більшою частотою народження недоношених дітей і дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), високим рівнем захворюваності у цієї категорії новонароджених [4]. Враховуючи ризик передачі ВІЛ при грудному вигодовуванні, майже 99 % ВІЛ-інфікованих жінок свідомо

обирають штучне вигодовування своїх немовлят від моменту народження, що також негативно впливає на стан здоров'я їхніх дітей. У ВІЛ-інфікованих жінок часто спостерігаються захворювання шкіри і слизових оболонок, що також може суттєво впливати на процеси адаптації новонароджених та їх захворюваність [5].

**Мета** нашої роботи — вивчити особливості мікробної колонізації шкіри новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів при наявності чи відсутності шкірного контакту та спільного перебування матерів і дітей порівняно з новонародженими від ВІЛ-негативних жінок для з'ясування питання про доцільність і безпечність раннього шкірного контакту новонароджених із ВІЛ-інфікованими матерями, обґрунтування рекомендацій із цього питання.

### Матеріали та методи дослідження

В умовах пологового будинку зі статусом «Лікарня, доброзичлива до дитини» проведено аналіз клініко-лабораторних даних, показників гуморальної ланки імунітету, що характеризують стан здоров'я новонароджених дітей, та вивчено динаміку мікробного спектра їхньої шкіри до контакту «шкіра до шкіри» і після контакту та безперервного цілодобового спільного перебування з матерями. Під наглядом перебувало 42 новонароджених, яких було поді-



лено на три групи: група дослідження — 18 дітей ВІЛ-інфікованих жінок, народжених шляхом операції кесаревого розтину з шкірним контактом і спільним перебуванням із матерями; група порівняння — 7 дітей ВІЛ-інфікованих жінок, які у зв'язку зі станом матерів не мали шкірного контакту та перебували у відділенні без матерів під наглядом медичного персоналу; контрольна група — 17 дітей ВІЛ-негативних жінок, народжених шляхом операції кесаревого розтину з шкірним контактом і спільним перебуванням із матерями. До всіх груп включали доношених дітей з оцінкою за шкалою Апгар 7–10 балів. Умови експерименту надали можливість вивчити вплив шкірного контакту новонародженого з матір'ю на становлення мікробіоценозу шкіри дитини, безпечність (з точки зору контамінації патогенними мікробними збудниками) й ефективність контакту з ВІЛ-інфікованими матерями, оцінити ризик контамінації нозокоміальною мікрофлорою в разі відсутності контакту матері та дитини, виключивши мікробне обсіменіння шкіри новонародженого під час народження через природні пологові шляхи. Проводячи такий ретельний добір дітей до досліджуваних груп, ми також прагнули максимально уникнути впливу пре- та інтранатальних факторів.

Бактеріологічне дослідження шкіри всіх дітей проводили через кілька хвилин після народження (до обробки шкіри) та на другу добу життя (після щонайменше 24 год спільного перебування). Проводили бактеріоскопічне дослідження якісного стану мікробіоценозу шкіри новонароджених у нативному та забарвленому мазку за Грамом. Для збору матеріалу (зі шкіри під пахвою) використовували дакронові тампони або аплікатори з пропілену. Зразки матеріалів разом із тампонами поміщались у

транспортне середовище для культивування та направлялися в бактеріологічну лабораторію. Через 24 год зразки пересявалися в середовище для дослідження. Вивчення гуморальної ланки імунітету новонароджених проводили за методом Манчіні.

Статистичні розрахунки (M — середня величина показників, 95%-й довірчий інтервал (95 % ДІ),  $\delta$  — стандартне відхилення) та оцінку вірогідності розбіжностей отриманих даних за методом Стьюдента (P) проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 5,5a на персональному комп'ютері [6].

### Результати дослідження та їх обговорення

Більшість ВІЛ-інфікованих матерів були у стадії безсимптомного носійства ВІЛ. Усі ВІЛ-інфіковані в останні 4–8 тиж вагітності отримували зидовудин — антиретровірусний препарат для профілактики перинатальної передачі ВІЛ. Незважаючи на відсутність клінічних проявів захворювання, у 36 % із них діагностувалися порушення стану імунної системи —  $CD4^+$ -лімфоцити  $<500$  у 1 мкл. У 16 % випадків ВІЛ-інфіковані матері були споживачами ін'єкційних наркотиків, 48 % — палили. У контрольній групі споживачів ін'єкційних наркотиків не було, тютюнопаління виявлено тільки в одному випадку. Інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), у матерів у групі дослідження та порівняння було виявлено в 2,4 рази більше, ніж у контрольній групі. Найчастіше діагностувалися кандидоз (44 %), трихомоніаз (24 %), бактеріальний вагіноз (32 %), генітальний герпес (4 %), сифіліс (8 %). У матерів у групі дослідження в 2,1 рази частіше, ніж у контрольній групі, виявлено високі титри антитіл (IgG) до цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу II типу та

токсоплазми — збудників опортуністичних інфекцій, що відіграють важливу роль в інфікуванні фетоплацентарного комплексу (група TORCH-інфекцій). Поряд із наявністю ІПСШ, було виявлено деякі особливості мікробіоценозу піхви у ВІЛ-інфікованих вагітних. У групі дослідження та порівняння умовно-патогенна мікрофлора виявлялась у 2,5 рази частіше, ніж у контрольній групі; у більшості випадків — грамнегативна патогенна флора (ентеробактерії, бактероїди). У матерів контрольної групи в мікробному спектрі піхви переважали лактобактерії.

Таким чином, виявлені дані свідчать про значне порушення стану мікробіоценозу піхви у ВІЛ-інфікованих жінок. Значна розповсюдженість у ВІЛ-інфікованих жінок ІПСШ і збудників TORCH-інфекцій сприяє антенатальному інфікуванню плода збудниками інфекцій та порушенню становлення його імунітету.

Вивчення стану шкіри ВІЛ-інфікованих матерів виявило наявність себореюного дерматиту у 32 %, гнійно-запальних висипів — у 28 %, кандидозних уражень шкіри чи нігтів — у 24 %, що розцінювалось як ризик інфікування їхніх дітей.

Антропометричні параметри дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, статистично не відрізнялися між собою, але були вірогідно нижчими, ніж у контрольній групі. Середня маса тіла новонароджених від ВІЛ-інфікованих жінок — 2958 г, у контрольній групі — 3443 г ( $P \leq 0,01$ ), довжина тіла 50,1 і 51,5 см відповідно ( $P \leq 0,05$ ). При оцінці антропометричних параметрів за центильними таблицями було виявлено, що маса тіла менша 10 % центиля була у 24 % новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок. При оцінці гармонійності розвитку відповідність маси тіла зросту була меншою 10 % центиля у 48 % дітей ВІЛ-інфікованих жінок, тобто





майже у половини з них наявна асиметрія розвитку, що, ймовірно, було результатом розповсюдженості шкідливих звичок серед ВІЛ-інфікованих вагітних і порушення їх стану здоров'я. Привертає увагу той факт, що у 20 % дітей ВІЛ-інфікованих жінок обвід голови був меншим на 10 %, що, ймовірно, є результатом хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.

Результат дослідження мікробіоценозу шкіри новонароджених у контрольній групі, проведеного до шкірного контакту з матір'ю, показав стерильність переважної більшості новонароджених. Тільки у 3 (17,6 %) дітей виділявся епідермальний стафілокок із середовища нагромадження. У досліджуваній групі та у групі порівняння стерильними були тільки по одному новонародженому. *St. epidermidis* із середовища нагромадження виділявся майже у половини новонароджених цих груп. Крім того, у 2 дітей досліджуваної групи та у 1 з групи порівняння було виявлено *St. Aureus*, а *E. Coli* (з середовища нагромадження) відповідно у 4 і 1. На відміну від контрольної групи, де *St. epidermidis* був чутливим до всіх груп антибіотиків, мікроорганізми половини дітей ВІЛ-інфікованих жінок були чутливі тільки до антибіотиків фторхінолонового ряду. Виявлення мік-

роорганізмів на шкірі новонароджених дітей до шкірного контакту з матерями свідчить про наявність внутрішньоутробного інфікування плода, що, на нашу думку, могло підтверджуватися рівнем імуноглобулінів (Ig) у сироватці крові новонароджених. Результати дослідження гуморальної ланки імунітету новонароджених подано у таблиці.

Аналіз результатів дослідження Ig у дітей перших діб життя виявив вірогідне підвищення рівня IgM і циркулюючих імунних комплексів у новонароджених від ВІЛ-інфікованих жінок, що доводить факт їх внутрішньоутробного інфікування. Роль зниження IgA у дітей ВІЛ-інфікованих жінок ще потребує вивчення; можливо, цей факт побічно свідчить про зниження бар'єрного захисту шкіри і слизових оболонок немовлят.

У процесі клінічного спостереження стан дітей в усіх трьох групах був задовільним. Під час перебування у пологовому будинку захворювання шкіри у вигляді пелюшкового дерматиту виявлено тільки у 2 новонароджених із групи порівняння.

Дослідження мікробіоценозу шкіри новонароджених, проведене після шкірного контакту з матір'ю щонайменше після доби спільного перебування, виявило суттєві відмінності у новонароджених у групах

дослідження, порівняння та контролю. У контрольній групі *St. epidermidis* із середовища нагромадження виділявся у 47,1 % дітей; у 35,3 % дітей рівень цього мікроорганізму становив  $10^3$ – $10^4$ . У групі дослідження у 11,1 % дітей виділявся *St. epidermidis* із середовища нагромадження; у 55,6 % дітей рівень цього мікроорганізму —  $10^5$ ; у 3 (16,7 %) дітей було виявлено *St. Aureus*, у 5 (27,8 %) дітей — *E. Coli* (з середовища нагромадження). У групі порівняння поряд із наявністю *St. epidermidis* ( $10^5$ ) у 3 із 7 новонароджених було виділено ентерококи, у 2 випадках — гемолізуєчий стафілокок, в одному випадку — клібсієлу та *E. Coli*. У групі дослідження у 33,3 % випадків, у групі порівняння — в 57,1 % ( $P < 0,05$ ) спостерігалось обмеження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, зберігалася чутливість тільки до антибіотиків фторхінолонового ряду. У контрольній групі мікрофлора була чутливою до антибіотиків широкого спектра або більшості антибіотиків.

## Висновки

1. Мікробіоценоз пологових шляхів у ВІЛ-інфікованих вагітних характеризується високою частотою виявлення збудників, що передаються статевим шляхом, у поєднанні з умовно-патогенною, переважно грам-негативною мікрофлорою, що призводить до розвитку хоріоамніонітів і плацентитів та сприяє внутрішньоутробному інфікуванню плода.

2. Стан гуморальної ланки імунітету у новонароджених від ВІЛ-інфікованих жінок характеризується підвищенням рівня IgM і циркулюючих імунних комплексів, зниженням рівня IgA, що є результатом внутрішньоутробного контакту з антигенами збудників вірусних і бактеріальних інфекцій.

3. Незважаючи на те, що ранній шкірний контакт і ці-

Таблиця

### Показники гуморальної ланки імунітету в сироватці крові новонароджених дітей з урахуванням ВІЛ-статусу матерів, n=20

ВІЛ-статус матері	M	95 % ДІ	$\delta$	P
Імуноглобуліни класу G, мг %				
ВІЛ-позитивні	1112,0	1016,2–1207,8	204,7	>0,05
ВІЛ-негативні	1260	1062,4–1457,6	422,3	
Імуноглобуліни класу M, мг %				
ВІЛ-позитивні	53,0	39,8–66,2	28,1	0,016
ВІЛ-негативні	28,4	12,9–43,9	33,2	
Імуноглобуліни класу A, мг %				
ВІЛ-позитивні	43,7	39,3–48,1	9,4	<0,001
ВІЛ-негативні	61,4	56,6–66,2	10,2	
Циркулюючі імунні комплекси, ум. од.				
ВІЛ-позитивні	2,64	1,43–3,84	2,58	<0,01
ВІЛ-негативні	0,92	0,46–1,38	0,98	





лодобове спільне перебування новонароджених із ВІЛ-інфікованими матерями призводить до колонізації шкіри дітей не тільки сапрофітною, а й умовно патогенною флорою з резистентністю до ряду антибіотиків (що характерно для ВІЛ-інфікованих осіб), цей контакт сприяє захисту дітей від контакмінації нозокоміальною флорою, тому він рекомендується для стандартного ведення цієї

категорії новонароджених у пологовому будинку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження галузевої програми «Підтримка грудного вигодовування дітей в Україні на 2006–2010 роки». Наказ МОЗ України від 31.07.2006 р. № 529/49.

2. Сучасне ведення лактації та грудного вигодовування: Навч. посібник / Є. Є. Шунько, Л. І. Тутченко, О. О. Костюк, Т. Л. Марушко. — К., 2002. — 152 с.

3. Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні. — <http://www.aidsalliance.kiev.ua>

4. Запорожан В. Н., Аряев Н. Л. ВИЧ-инфекция и СПИД. — К.: Здоров'я, 2004. — 635 с.

5. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский, Т. Н. Ермак, В. В. Беляева, О. Г. Юрин. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 496 с.

6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. — М.: МедиаСфера, 2002. — 168 с.

УДК 616.314-002:616.311.2

Л. С. Кравченко, А. А. Бас, Н. А. Ивченко

## ИЗМЕНЕНИЕ САЛИВАЦИИ И СВОЙСТВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ

Одесский государственный медицинский университет,  
Центральная научно-исследовательская лаборатория

Ротовая жидкость — сложная биологическая жидкость, которая играет значительную роль в развитии воспалительного и кариозного процесса в полости рта. Стабильность ее состава и свойств является необходимым условием для нормального функционирования зубов и тканей полости рта [1].

Ротовая жидкость состоит из смешанной слюны, т. е. смеси секретов трех пар больших и множества мелких желез полости рта и органических примесей. Состав ее сложен: 98,5–99 % составляет вода и 1–1,5 % — взвешенные или растворенные в ней органические и неорганические вещества. Наличием минеральных и органических компонентов определяются свойства и функции ротовой жидкости [2]. Характер выделения ротовой жидкости имеет важное значе-

ние для очищения полости рта, обеспечения процессов минерализации твердых тканей зубов, резистентности эмали зубов к кариесу. Поэтому выявление количественных и качественных изменений ротовой жидкости, особенно у детей, позволяет определить их роль в формировании патологических процессов [3].

**Цель** нашего исследования — изучение изменений скорости выделения и некоторых биохимических показателей ротовой жидкости, участвующих в патогенезе кариеса и воспалительных процессах в тканях пародонта у детей.

#### Материалы и методы исследования

Исследования проведены у детей трех возрастных групп: (7, 12 и 15 лет, по 40 детей в каждой группе), страдающих

кариесом зубов и катаральным гингивитом. Контролем служила ротовая жидкость 30 здоровых детей соответствующего возраста, без кариозных зубов. Ротовую жидкость собирали в мерную пробирку в течение 10 мин в первой половине дня для исключения влияния фактора времени суток. Скорость выделения ротовой жидкости (СР) определяли по формуле:  $CP = V/T$ , где  $V$  — объем ротовой жидкости в пробирке;  $T$  — время сбора (10 мин) [4].

Уровень воспалительных процессов в ротовой жидкости определяли по содержанию белка и общей протеолитической активности. Концентрацию белка в ротовой жидкости определяли по Лоури [6]. В надосадочной фракции ротовой жидкости (после центрифугирования при 3000 г в течение 15 мин при  $t = +4$  °С) определяли общую протеолитическую



ческую активность по распределению казеина при pH=7,6 по методу Кунитца в модификации А. П. Левицкого [5]. Активность фермента выражали в нкат/л, принимая за 1 нкат 1 нмоль тирозина, отщепляемого от казеина за 1 с.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Обследованные дети по степени интенсивности кариеса зубов распределились следующим образом (табл. 1). В группе 7-летних детей при смешанном прикусе, с низкой степенью интенсивности кариеса (КПУ < 1; кп < 3) было 9 (22,5 %) детей, со средней степенью (КПУ 1–3; кп 3–6) — 17 (42,5 %), с высокой степенью (КПУ > 3; кп > 6) — 14 (35,0 %).

У детей 12 лет при постоянном прикусе с низкой степенью интенсивности кариеса (КПУ < 3) было 18 (45,0 %) человек, со средней степенью (КПУ 3–6) — 13 (32,5 %) и с высокой степенью (КПУ > 6) — 9 (22,5 %) человек.

В группе 15-летних детей с низкой степенью интенсивности кариеса (КПУ < 3) был 21 (52,5 %) человек, со средней степенью (КПУ 3–6) — 11 (27,5 %) человек и с высокой степенью интенсивности (КПУ > 6) — 8 (20,0 %) человек.

Данные табл. 1 свидетельствуют, что с возрастом увеличивается распространенность кариеса, степень интенсивности поражения зубов. У

детей в обследованных группах наряду с кариесом также был выявлен катаральный гингивит. Поэтому в каждой группе были выделены дети с кариесом в сочетании с катаральным гингивитом.

Анализ результатов изучения скорости выделения ротовой жидкости у детей разных возрастных групп показал зависимость последней от степени активности кариозного процесса. С увеличением степени интенсивности кариеса у детей снижалась скорость выделения ротовой жидкости. Согласно данным табл. 2 видно, что скорость выделения ротовой жидкости при низкой степени интенсивности кариеса является наибольшей во всех группах. Так, скорость саливации при низкой степени интенсивности кариеса у 7-летних детей составила в среднем (0,40±0,02) мл/мин, у 12-летних — (0,44±0,02), у 15-летних — (0,50±0,03) мл/мин. При высокой степени интенсивности кариеса установлено, что скорость саливации у всех детей была самой низкой. У 7-летних детей этот показатель равен в среднем (0,28±0,02) мл/мин, у 12-летних — (0,30±0,02), у 15-летних — (0,38±0,02) мл/мин соответственно (рисунок).

При сопоставлении средних величин скорости саливации ротовой жидкости у детей, страдающих кариесом зубов, и у детей этой же группы, но страдающих помимо кариеса зубов еще и катаральным гин-

гивитом, установлены более низкие показатели при сочетании кариеса и катарального гингивита. Так, скорость саливации при кариесе у 7-летних детей в среднем составила (0,34±0,02), у 12-летних — (0,37±0,03) мл/мин, у 15-летних — (0,44±0,03) мл/мин соответственно. У детей, страдающих кариесом зубов и катаральным гингивитом, скорость слюноотделения была в среднем (0,26±0,01) мл/мин у детей 7 лет; (0,32±0,02) — у 12-летних; (0,35±0,03) мл/мин — у 15-летних детей.

Учитывая полученные результаты, свидетельствующие о снижении скорости выделения ротовой жидкости у детей при развитии кариеса, представляло интерес изучить некоторые свойства последней.

В табл. 3 представлены результаты протеолитической активности и содержание белка в ротовой жидкости у детей с различной степенью интенсивности кариеса и катаральным гингивитом. Как видно из приведенных данных, при повышении интенсивности кариеса у детей всех возрастных групп повышается протеолитическая активность ротовой жидкости, при этом соответственно возрастает и содержание белка. У детей с кариесом в сочетании с катаральным гингивитом данные показатели имели максимальные значения.

Учитывая, что главным источником протеаз ротовой

Таблица 1

#### Интенсивность кариеса зубов у детей 7–15 лет, %

Степень поражения	Возрастные группы детей, лет		
	7	12	15
Низкая	22,5	45,0	52,5
Средняя	42,5	32,5	27,5
Высокая	35,0	22,5	20,0

Таблица 2

#### Изменение скорости выделения ротовой жидкости при различной интенсивности кариеса у детей школьного возраста, мл/мин, M±m

Степень поражения кариесом	Возраст детей, лет		
	7	12	15
Низкая	0,40±0,02	0,44±0,02	0,50±0,03
Средняя	0,36±0,03	0,38±0,03*	0,44±0,01*
Высокая	0,28±0,02*	0,30±0,02*	0,38±0,02*
Кариес + катар. гингивит	0,26±0,01*	0,32±0,02*	0,35±0,03*
Здоровые (контроль)	0,42±0,02	0,47±0,03	0,55±0,03

Примечание. В табл. 2–3: \* — показатель достоверности различий с контролем (P<0,05).



жидкости являются лейкоциты и микроорганизмы [7; 8], можно заключить, что степень активации протеолиза соответствует тяжести патологического процесса. Выявленное снижение скорости выделения ротовой жидкости на фоне увеличения интенсивности кариеса, а тем более при сочетании данной патологии с

катаральным гингивитом, коррелирует с повышением протеолитической активности и уровнем белка в ней.

Основываясь на результатах исследований, можно утверждать, что с повышением степени интенсивности кариеса происходит изменение свойств ротовой жидкости и снижается скорость ее выде-

ления. Соответственно нашим данным, изменения в ротовой жидкости достигают своих наибольших значений при высокой степени интенсивности кариеса у детей различных возрастных групп. Особенно они значимы при сочетанном поражении: кариес и катаральный гингивит.

Таким образом, можно сделать вывод, что ротовая жидкость на фоне снижения выделения ее, значительно утрачивает очищающую, защитную и минерализующую функции, что, в свою очередь, приводит к усугублению кариесогенной ситуации в полости рта и увеличению риска поражения твердых тканей зубов кариесом, а тканей пародонта — воспалительными заболеваниями.

### Выводы

1. Исследования ротовой жидкости у детей школьного возраста с кариесом различной интенсивности выявили изменение ее свойств и скорости саливации. Максимальные изменения отмечены у детей с кариесом, сочетанным с катаральным гингивитом.

2. Скорость саливации ротовой жидкости снижалась в зависимости от степени активности кариозного процесса.

3. С повышением интенсивности кариеса происходило повышение протеолитической активности и уровня белка в ротовой жидкости.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е. В., Леонтьев В. К. Биология полости рта. — М.: Медицина, 1991. — 302 с.
2. Галиулина М. В., Леонтьев В. К. Гомеостаз в системе эмаль зубов — слюна // Стоматология. — 1990. — № 4. — С. 4-5.
3. Физико-химические методы исследования смешанной слюны в клинической и экспериментальной стоматологии / А. Н. Питаева, В. Г. Сунцов, В. А. Дистель, В. Д. Вагнер. — Омск, 2001. — 121 с.
4. Гильмияров Э. М., Бабичев А. В., Тлустенко В. П. Диагностическая ценность определения биохими-

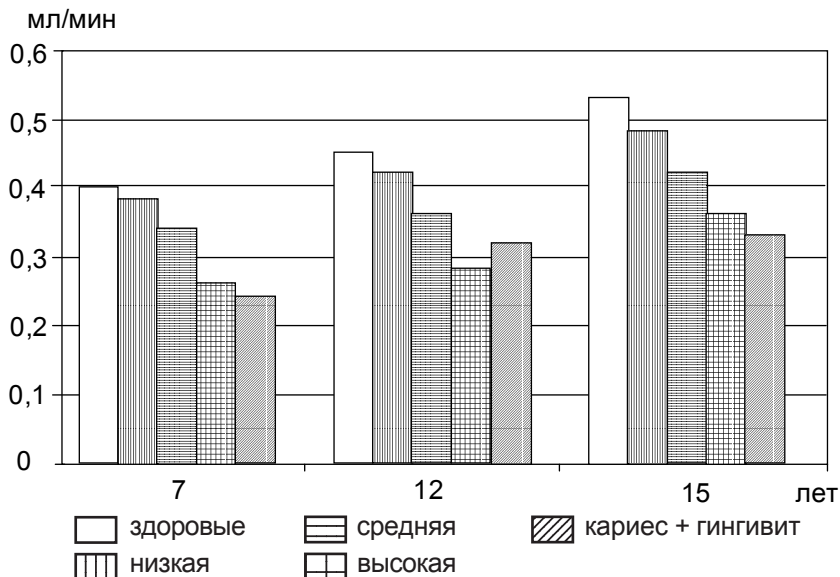


Рисунок. Скорость выделения ротовой жидкости у детей школьного возраста при разной интенсивности кариеса зубов

Таблица 3

### Протеолитическая активность и содержание белка в ротовой жидкости у детей с разной интенсивностью кариеса, M±m

Группа	Протеолитическая активность, нкат/л	Белок, г/л
Дети 7 лет:		
Здоровые	4,60±0,31	6,40±0,31
С кариесом:		
— низкой интенсивности	4,90±0,24	6,50±0,26
— средней интенсивности	5,20±0,30	6,62±0,22
— высокой интенсивности	5,60±0,28*	6,68±0,30
Кариес + кат. гингивит	6,00±0,30*	6,76±0,40
Дети 12 лет:		
Здоровые	4,82±0,18	6,52±0,28
С кариесом:		
— низкой интенсивности	5,00±0,20	6,58±0,34
— средней интенсивности	5,40±0,20	6,70±0,40
— высокой интенсивности	5,84±0,22*	6,87±0,42
Кариес + кат. гингивит	6,64±0,32*	6,96±0,34
Дети 15 лет:		
Здоровые	4,80±0,30	6,55±0,24
С кариесом:		
— низкой интенсивности	5,14±0,20	6,60±0,32
— средней интенсивности	5,38±0,16	6,68±0,30
— высокой интенсивности	6,42±0,40*	6,74±0,36
Кариес + кат. гингивит	6,80±0,42*	7,00±0,42



ческих параметров слюны // Неинвазивные методы диагностики: Тез. докл. 2-го симпозиума. — М., 1995. — С. 58-59.

5. Левицкий А. П. Пищеварительные ферменты слюнных желез: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Одесса, 1974. — 53 с.

6. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Prosebrough, A. Y. Farr, R. J. Randal // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

7. Сыновец А. С., Левицкий А. П. Ингибиторы протеолитических фер-

ментов в медицине. — 2-е изд. — К.: Здоров'я, 1985. — 72 с.

8. Барабаш Р. Д. Энзимологические механизмы в патогенезе воспалительно-дистрофического поражения пародонта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1981. — 40 с.

УДК 616.12-005.4-071

С. К. Кулішов\*, О. М. Яковенко\*\*, Н. М. Запорожська\*

## ТРИГЕРНІ ФАКТОРИ ПОТЕНЦІЮВАННЯ НЕГАТИВНИХ ВПЛИВІВ ПОЄДНАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ЯК ОБ'ЄКТИ ЛІКУВАННЯ

\*Вищий державний навчальний заклад

«Українська медична стоматологічна академія», Полтава,

\*\*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України

Численні дослідження доводять наявність прямого взаємозв'язку між рівнем артеріального тиску і ризиком серцево-судинних ускладнень. Імовірність розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) знаходиться в прямій лінійній залежності від рівня систолічного і діастолічного артеріального тиску [1]. Гіпертонічна хвороба (ГХ) — найважливіший прогностичний фактор інфаркту міокарда, порушення мозкового кровообігу, хронічної серцевої недостатності, серцево-судинної смертності [3; 6; 18; 20].

У ГХ і ІХС однакові фактори ризику, механізми виникнення й еволюції. У їхньому розвитку визначена роль ендотеліальної дисфункції. Дисбаланс між пресорною і депресорною системами регуляції тону судин сприяє підвищенню артеріального тиску, стимулює ремоделювання серцево-судинної системи. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка як незалежний фактор ризику серцево-судинних ускладнень може супроводжуватись ішемією міокарда за відсутності

атеросклерозу вінцевих артерій [1]. В експериментальних і клінічних дослідженнях доведено, що гіпертрофія міокарда лівого шлуночка спричинює зниження функціонального резерву вінцевого кровообігу внаслідок порушення авторегуляції тону судин. Для хворих на ГХ характерні морфологічні зміни судинної стінки, збільшення відношення товщини медіального шару до діаметра просвіту судин; зменшення щільності капілярів і резистивних артеріол міокарда; невідповідність між темпами прогресування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і швидкістю неоваскуляризації; погіршення перфузії міокарда [1]. Ендотеліальна дисфункція стимулює атерогенез. Порушення регуляції тону судин створюють додатковий динамічний стеноз до наявного анатомічного [1].

За сучасними уявленнями, запальні процеси відіграють провідну роль у патогенезі атеросклерозу, ІХС, ГХ. Роль запалення в патогенезі ГХ останніми роками інтенсивно

розробляється. Визначено, що високий артеріальний тиск є причиною хронічного запалення судин [10]. Хворі на ГХ мають підвищений рівень прозапальних цитокінів [16; 22], таких як інтерлейкін-6, -8, адгезивні молекули, туморнекротичний фактор альфа, С-реактивний білок. Ці фактори впливають на мікроциркуляцію, периферичну, каротидну гемодинаміку, розвиток атеросклерозу [10]. Особливе значення має високий рівень гострофазного С-реактивного протеїну при ГХ [31], що є маркером запалення судин, фактором розвитку атеросклерозу, підвищення пружності артеріальних судин, аорти [22], концентричного ремоделювання лівого шлуночка [21], збільшення пульсового [14] і діастолічного артеріального тиску [27]. Збільшення інтерлейкіну-6, туморнекротичного фактора альфа потенціює ефекти С-реактивного протеїну на пружність судин [22]. Ураженню органів-мішеней при прогресуванні ГХ сприяють запальні процеси судин [19].





Відповідно до сучасних уявлень про запалення й атеросклероз визначено, що їх формують одні й ті самі клітини сполучної тканини (ендотеліальні та гладком'язові, фібробласти), моноцити, нейтрофіли, тромбоцити, Т- і В-лімфоцити. При запаленні й атеросклерозі адгезію (фіксацію) моноцитів і нейтрофілів на поверхні ендотелію активують ті самі білки клітинних взаємодій: інтегрини на мембрані нейтрофілів і моноцитів, Е-селектин — на мембрані ендотелію і Р-селектин — тромбоцитів. Інфільтрація тканин циркулюючими в крові моноцитами і нейтрофілами сприяє утворенню супероксид-радикалів, переокисленню білків і ліпідів. При запаленні й атеросклерозі загибель фагоцитів приводить до активації синтезу клітинами хеміотрактантів і секреції інтерлейкінів. У відповідь на секрецію клітинами сполучної тканини інтерлейкіну-6 гепатоцити підсилюють синтез і секрецію в кров білків гострої фази — С-реактивний білок, сироватковий амیلлоїд А, гаптоглобін, альфа-1 інгібітор протеїнази, ліпопротеїн (а) і фібриноген. В інтимі артерій відбувається проліферація гладком'язових клітин, формування ліпідних плям, смуг і збільшення вмісту холестерину у клітинах і позаклітинному просторі. Синдром запалення неспецифічний: прояви його багато в чому однакові у відповідь на мікробну або вірусну інфекції, циркуляцію в крові денатурованих (модифікованих) макромолекул білка (ліпопротеїни зменшеної щільності, клітинні макроферменти, імунні комплекси), а також і на загибель клітин.

Отже, синдром запалення і процеси атерогенезу складаються з тих самих реакцій [32]. З атеросклерозом пов'язані С-реактивний білок, розчинний VCAM-1, розчинний Е-селектин, ендотоксин і розчинний білок теплового шоку [30].

До проатерогенних медіаторів належать інтерферон-гамма, CD40–CD154, MCP (macrophage chemoattractant protein), інтерлейкіни IL-1, -8, лейкотрієн P4. Протиатерогенні властивості мають TGF (transforming growth factor), інтерлейкін IL-4, PD6 (platelet-derived growth factor). С-реактивний білок зв'язується ліпопротеїнами й активує систему комплементу за класичним шляхом.

CD40/CD40L-рецептор знаходиться на поверхні ендотеліальних і гладком'язових клітин, макрофагів. Він має проатерогенні функції: сприяє експресії металопротеїнази, прокоагулянтного тканинного фактора, хемокінів і цитокінів. Ініціальна експресія CD40/CD40L-рецептора може запускатись окисненими ліпопротеїнами зменшеної щільності oxLDL [33].

Локальне запалення в суб-ендотеліальному шарі середніх і великих артерій складається зі специфічної імунної реакції (активація Т-лімфоцитів) і неспецифічного збільшення моноцитів у артеріальній стінці. Запалення в бляшці може утримувати холестерин окиснених ліпопротеїнів зменшеної щільності [23; 25], супероксиди, активовані макрофаги і Т-лімфоцити, цитокіни (інтерлейкіни-1, -6, інтерферон-гамма) і ліпопротеїн Lp (a).

Виявлення деяких мікроорганізмів у атеросклеротичній бляшці й у крові, зокрема *Helicobacter pylori* або *Chlamydia pneumoniae* [12], підтверджує роль інфекції в атеросклеротичному процесі у певній групі хворих [13; 28].

Доказом автоімунного походження є специфічні імунні реакції проти білків теплового шоку або окиснених ліпопротеїнів зменшеної щільності oxLDL [33].

Нагромадження в атеросклеротичних бляшках прозапальних (інтерлейкін-2, інтерферон-гамма) і протизапальних (трансформуючий фактор

росту бета-протеїн 1-3) факторів свідчать про клітинну, Т-хелперну, першого типу, імунну відповідь. Баланс між прозапальними і протизапальними цитокінами може бути вирішальним для прогресування атеросклерозу [15].

Лікування поєднання у хворих з ІХС і ГХ потребує одночасного впливу на обидва стани з метою зворотного розвитку ураження серцево-судинної системи, органів-мішеней [17]. Модифікування факторів ризику ГХ і ІХС містить припинення паління, зниження надлишкової маси тіла, підтримку регулярної фізичної активності, дотримання дієти з низьким вмістом жирів і кухонної солі (2–4 г), обмеження вживання алкоголю [17].

При поєднанні ГХ зі стабільною стенокардією напруження бажано використовувати [6; 17]: бета-адреноблокатори [6], інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту [6], антагоністи рецепторів до ангіотензину II (кандесартан, кандесар, валсартан) [11; 24; 32], нітрати короткої та пролонгованої дії [1], антагоністи кальцію [2; 4; 7; 8; 24], ацетилсаліцилову кислоту [5] або клопідогрель, або варфарин, статини [9; 26; 29].

Лікування інфаркту міокарда на фоні ГХ проводиться нітратами, бета-адреноблокаторами [1], інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту [1], тромболітиками [1], антиагрегантами [1], антикоагулянтами [1], статинами [26]. У першу добу за відсутності розшаровуючої аневризми аорти рекомендується зниження артеріального тиску на 15–20 % [1]. Такий підхід до ведення хворих диктується необхідністю зменшення ризику серцевої недостатності, аритмій, гіпотонічних реакцій, геморагічного інсульту. У хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з ГХ і високим ризиком ускладнень тромболізис є показанням класу IIb при систолічному артері-



альному тиску більше 180 мм рт. ст. і діастолічному — більше 110 мм рт. ст. [1].

Хворим на ГХ у постінфарктному періоді призначають бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи рецепторів до ангіотензину II, ретардні форми нітратів, статини, антиагреганти. Антагоністи кальцію застосовують як препарати резерву [1].

Таким чином, тригерними факторами потенціювання негативних впливів ГХ і ІХС є запальні механізми ремоделювання серцево-судинної системи, дисбаланс між пресорними і депресорними факторами, ендотеліальна дисфункція. Лікування хворих із поєднанням ГХ і ІХС передбачає корекцію вищезгаданих тригерних факторів, комбінування препаратів таких груп, як бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи рецепторів до ангіотензину II, нітрати короткої та пролонгованої дії, гіполіпідемічні препарати, антагоністи кальцію, антиагреганти, антикоагулянти.

Застосування статинів забезпечує вторинну профілактику потенціювання негативних впливів ГХ та ІХС, оскільки ці препарати чинять проти-запальні, гіполіпідемічні, антиаритмічні ефекти, сприяють зворотному процесу ремоделювання серцево-судинної системи, стабілізації або регресії атеросклеротичних уражень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Лечение артериальной гипертензии и ИБС: две болезни — единый подход* / В. И. Подзолков, В. А. Булатов, Л. Г. Можарова, Ю. В. Хомицкая // РМЖ. — 2003. — № 28. — С. 1568-1572.
2. *Марцевич С. Ю.* Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. — 2003. — № 11. — С. 539-541.
3. *Маколкин В. И.* Артериальная гипертензия — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. — 2002. — № 10. — С. 862-865.
4. *Маколкин В. И.* Антагонисты кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. — 2003. — № 11. — С. 511-513.
5. *Роль аспирина в профилактике сердечно-сосудистых болезней: новые данные* // Клин. фармакология и терапия. — 2003. — № 12. — С. 11-14.
6. *Суренко Ю.* Медикаментозная первичная и вторичная профилактика ишемической болезни сердца у больных артериальной гипертензией // Ліки України. — 2005. — № 1. — С. 9-13.
7. *A calcium antagonist vs non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil trandopril Study (INVEST): Randomized Controlled Trial* // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 2805-2816.
8. *ALLHAT Collaborative Research Group.* ALLHAT: setting the record straight / B. R. Davis, C. D. Furberg, J. T. Jr. Wright et al. // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 141. — P. 39-46.
9. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Collaborative Research Group.* The role of diuretics in the prevention of heart failure. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial / B. R. Davis, L. B. Piller, J. A. Cutler et al. // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 2201-2210.
10. *Association between carotid haemodynamics and inflammation in patients with essential hypertension* / S. Manabe, T. Okura, S. Watanabe et al. // Journal of Human Hypertension. — 2005. — Vol. 19. — P. 787-791.
11. *Candesartan reduces oxidative stress and inflammatory in patients with essential hypertension* / Y. Dohi, M. Ohashi, M. Sugiyama et al. // Hypertens. Res. — 2003. — Vol. 26 (9). — P. 691-697.
12. *Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis* / R. J. Belland, S. P. Ouellette, J. Gieffers, G. I. Byrne // Cell Microbiol. — 2004. — Vol. 6 (2). — P. 117-127.
13. *Chlamydia pneumoniae stimulates proliferation of vascular smooth muscle cells through induction of endogenous heat shock protein 60* / S. Hirono, E. Dibrov, C. Hurtado et al. // Circ. Res. — 2003. — Vol. 93 (8). — P. 710-716.
14. *C-reactive protein elevation predicts pulse pressure reduction in hypertensive subjects* / J. Amar, J. B. Ruidavets, J. C. Peyrieux et al. // Hypertension. — 2005. — Vol. 46. — P. 151.
15. *Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines* / J. Frostegard, A. K. Ulfgren, P. Nyberg et al. // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 145 (1). — P. 33-34.
16. *Effect of interleukin 8 and ICAM-1 on calcium-dependent outflow of K<sup>+</sup> in erythrocytes from subjects with essential hypertension* / M. Buemi, D. Marino, F. Floccari et al. // Curr. Med. Res. Opin. — 2004. — Vol. 20 (1). — P. 19-24.
17. *Guidelines Subcommittee.* 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-1053.
18. *Hypertension Primer.* The essentials of high blood pressure. Third edition. From the council on high blood pressure research American Heart Association, 2003. — 532 p.
19. *Hilgers K. F.* Monocytes/macrophages in hypertension // J. Hypertens. — 2002. — Vol. 18 (3). — P. 431-440.
20. *ISH: Statement on blood pressure lowering and stroke prevention* // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 651-663.
21. *Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension* / R. Pedrinelli, G. Dell'Omo, V. Di Bello et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — Vol. 24 (12). — P. 2414-2419.
22. *Mahmud A., Feely J.* Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension // Hypertension. — 2005. — Vol. 46. — P. 1118.
23. *Napoli C.* Oxidation of LDL, atherogenesis, and apoptosis // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2003. — Vol. 1010. — P. 698-709.
24. *Outcomes in hypertensive risk at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALLUE randomised trial* / S. Julius, S. E. Kjedsen, M. Weber et al. // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 2022-2031.
25. *Oxidized lipoproteins and endothelium* / A. Pirillo, W. Zhu, G. D.



Norata et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2000. — Vol. 38 (2). — P. 155-160.

26. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): multicentre randomised controlled trial* / P. S. Sever, B. Dahlof, N. R. Poulter et al. For the ACOT investigators // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1149-1158.

27. *Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid in patients with essential hypertension* / C. Tsioufis, P. Stougiannos, A. Kakka-

vas et al. // Am. J. Hypertens. — 2005. — Vol. 96 (2). — P. 252-256.

28. *Role of Chlamydia pneumoniae-infected macrophages in atherosclerosis developments of the carotid artery* / S. Kuroda, T. Kobayashi, N. Ishii et al. // Neuropathology. — 2003. — Vol. 23 (1). — P. 1-8.

29. *Simvastatin reduces interleukin-1 beta secretion by peripheral mononuclear cells in patients with essential hypertension* / S. Zhao, Q. Li, L. Liu et al. // Clin. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 344 (1-2). — P. 195-200.

30. *Soti C., Csermely P. Aging and molecular chaperones* // Exp. Gerontol. — 2003. — Vol. 38 (10). — P. 1037-1040.

31. *The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)* / S. G. Lakoski, M. Cushman, W. Palmas et al. // J. of the Am. College of Cardiology. — 2005. — Vol. 46 (10). — P. 1869-1874.

32. *Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial* / P. M. Ridker, E. Danielson, N. Rifai, R. Glynn // Hypertension. — 2006. — Vol. 48. — P. 1-7.

33. *Wick G., Knoflach M., Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis* // Annu. Rev. Immunol. — 2004. — Vol. 22. — P. 361-403.

УДК 616.352-007.253-089.843-008-07

І. А. Лурін<sup>1</sup>, Є. В. Цема<sup>2</sup>

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СФІНКТЕРНОГО АПАРАТУ ПРЯМОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З ЕКСТРАСФІНКТЕРНИМИ НОРИЦЯМИ, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЯ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ «ПЛОМБУВАННЯ» НОРИЦЕВОГО ХОДУ АВТОТРОМБІНОВИМ КЛЕЄМ

<sup>1</sup> Головний військовий клінічний госпіталь, Київ,

<sup>2</sup> Українська військово-медична академія, Київ

### Вступ

Лікування нориць прямої кишки, як і будь-якої іншої патології, ставить перед лікарем два фундаментальних завдання: зберегти життя хворого і забезпечити належну його якість. Що стосується першого завдання, то наявність нориці прямої кишки навряд чи може бути загрозою для життя пацієнта. А от друге завдання сьогодні є одним із найактуальніших і найскладніших щодо його остаточного вирішення. Справа в тому, що хірургічні втручання, які проводяться у хворих зі складними екстрасфінктерними норицями прямої кишки, майже завжди

невідворотно пов'язані з травмуванням сфінктерного апарату прямої кишки, що неминуче веде до розвитку тою чи іншою мірою виражених явищ анальної інконтиненції [2; 9]. У деяких випадках компенсаторно-приспосувальні можливості сфінктерного апарату прямої кишки здатні зберегти функцію континенції на рівні, достатньому для забезпечення гідної якості життя. Проте це досягається далеко не завжди. Часто у повсякденній практиці проктологу доводиться мати справу з явищами анальної інконтиненції, які виявляються періодичним або постійним нетриманням газів чи випорожнення, що дуже зни-

жує якість життя хворого в післяопераційному періоді, завдає йому значних страждань (навіть більших, ніж існування самої нориці), психологічних травм, інвалідизує його [1; 3]. Особливо це стосується хворих, які перенесли кілька оперативних втручань із приводу нориці прямої кишки, що грубо та необоротно вражає функцію сфінктерного апарату прямої кишки [8].

Враховуючи вищесказане, ми розробили новий малотравматичний і малоінвазивний метод лікування хворих з екстрасфінктерними норицями прямої кишки — «пломбування» просвіту нориці автотромбіновим клеєм [4–6]. Цей метод виклю-





чає травмування сфінктерного апарату прямої кишки, що, на нашу думку, має повністю запобігти розвитку післяопераційної недостатності функції заднього проходу. Для підтвердження наших міркувань ми провели визначення функціонального стану сфінктерного апарату прямої кишки у хворих, які лікувалися за допомогою розробленого нами методу, до оперативного втручання та в післяопераційному періоді, за допомогою сфінктерометра-тренажера фірми ProMedico (Німеччина), що стало **метою** даної роботи.

### Матеріали та методи дослідження

Для дослідження зміни функціонального стану сфінктерного апарату прямої кишки після проведення «пломбування» норицевого ходу автотромбіновим клеєм ми провели сфінктерометричне дослідження у групі хворих зі складними екстрасфінктерними норицями, які лікувалися за цим методом.

Сфінктерометричне дослідження проводилося в період передопераційної підготовки, на 25–35-й день і через 1 рік після оперативного втручання. Дослідження проводили за допомогою сфінктерометра-тренажера фірми ProMedico, який дозволив нам визначити такі функціональні показники: тонуус сфінктера прямої кишки, максимальну силу довільного скорочення зовнішнього сфінктера прямої кишки та вольове зусилля (різниця між максимальною силою довільного скорочення і тонуусом сфінктера). Даний сфінктерометр повністю автоматизований та інтегрований із персональним комп'ютером, що дозволяє проводити дослідження за мінімальний проміжок часу, створюючи зручну файлову базу даних на кожного хворого. Сфінктерометр-тренажер фірми ProMedico (Sphinctometer-Trainer, Version 1.51, MSM ProMedico GmbH Jülicher Str. 338a 52070 Aachen Germa-

ну) відповідає сучасним світовим стандартам, що дозволяє порівнювати отримані нами дані з результатами зарубіжних дослідників. Зовнішній вигляд приладу подано на рис. 1. Пристрій має зручний робочий інтерфейс, який дозволяє максимально повно відтворити інформацію про сфінктерний апарат прямої кишки у графічному вигляді (рис. 2).



Рис. 1. Сфінктерометр-тренажер фірми MSM ProMedico GmbH, Version 1.51 (Німеччина)

Ми провели сфінктерометричне дослідження сфінктерного апарату прямої кишки у 28 хворих зі складними екстрасфінктерними норицями прямої кишки 3–4-го ступенів складності, яким у період із серпня 2003 р. по червень 2005 р. на базі проктологічного відділення ГВКГ було проведено «пломбування» норицевого отвору автотромбіновим клеєм.

Серед 28 хворих було 19 (67,9 %) чоловіків і 9 (32,1 %) жінок. Хворі досліджуваної групи були віком від 21 до 63 років, середній вік хворих цієї групи —  $(41,6 \pm 2,4)$  року. Залежно від розташування внутрішнього отвору норицевого ходу, пацієнти розподілялися так: у 17 (60,71 %) хворих було задне розташування внутрішнього отвору нориці, у 9 (32,14 %) — передне і у 2 (7,14 %) — бокове. У 3 (10,71 %) хворих ми виявили клінічні ознаки недостатності функції сфінктера прямої кишки I ступеня (нетримання газів).

Для зручності представлення отриманих результатів досліджувану групу хворих ми

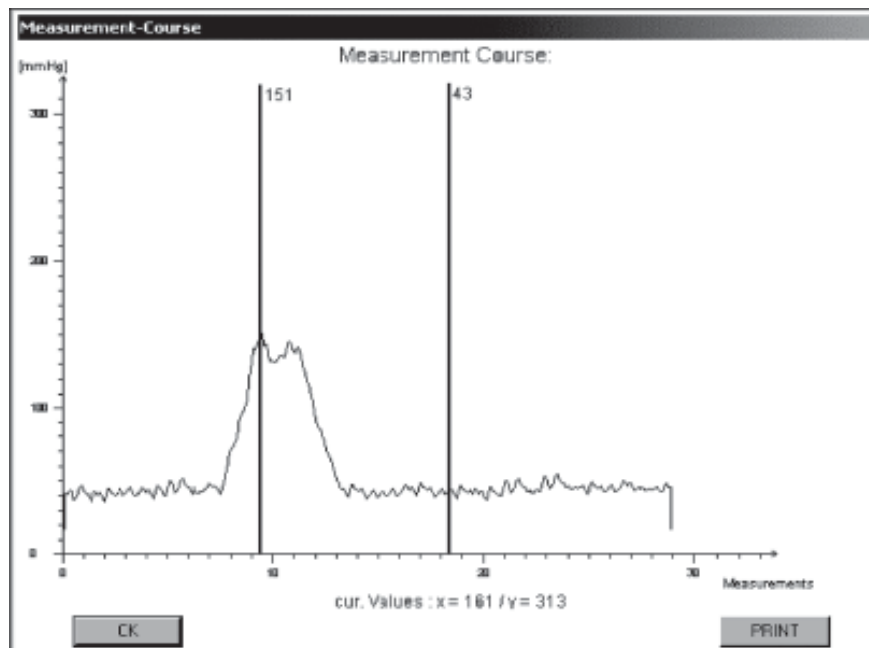


Рис. 2. Робочий інтерфейс сфінктерометра-тренажера фірми ProMedico під час проведення сфінктерометричного дослідження у хворого Г., 54 років, зі складною екстрасфінктерною норицею прямої кишки IV ступеня складності на 25-й день після «пломбування» норицевого ходу автотромбіновим клеєм





поділили на 3 підгрупи: 1-ша — 16 хворих чоловічої статі без клінічних ознак порушення континенції в передопераційному періоді; 2-га — 9 хворих жіночої статі без клінічних ознак порушення континенції в передопераційному періоді; 3-тя — 3 хворих чоловічої статі з клінічними проявами недостатності анального сфінктера I ступеня.

Фірма-виробник сфінктерометра надає такі нормативні показники функціонального стану сфінктерного апарату прямої кишки (дані наведено відповідно до оригінальної інструкції з експлуатації приладу):

1) тонус сфінктера: чоловіки — не менше 60 мм рт. ст.; жінки — 40–60 мм рт. ст.;

2) максимальна сила довільного скорочення: чоловіки — 110–150 мм рт. ст., жінки — не менше 100 мм рт. ст.;

3) вольове зусилля: чоловіки — 50–90 мм рт. ст., жінки — 40–60 мм рт. ст.

Для перевірки наведених нормативних величин і проведення об'єктивної оцінки даних, отриманих у досліджуваній групі, ми провели сфінктерометричне дослідження в контрольній групі хворих, які не мали колопроктологічної патології. У контрольну групу ми взяли 40 хворих, серед яких було 20 (50,0 %) жінок та 20 (50,0 %) чоловіків. Середній вік хворих контрольної групи коливався від 21 до 68 років, середній вік становив  $(42,6 \pm 2,8)$  року. Всі 40 хворих контрольної групи проходили лікування в нашій клініці з приводу таких захворювань: 15 (37,5 %) хворих — загострення хронічного холециститу, 17 (42,5 %) — загострення хронічного панкреатиту і 8 (20,0 %) хворих лікувалися з приводу гострої ниркової коліки. Всі хворі контрольної групи добровільно погодилися на проктологічне обстеження та сфінктерометричне дослідження, яке проводилося перед виписуванням зі стаціонару, після

повного купірування симптомів основного захворювання. Всім 40 хворим перед проведенням сфінктерометричного дослідження, для виключення захворювань прямої кишки, які могли б скомпрометувати функціональний стан сфінктерного апарату прямої кишки, було проведено проктологічне обстеження, яке включало: вивчення скарг хворого й анамнестичних даних, огляд періанальної ділянки, ректороманоскопію. За результатами цього дослідження в жодного з 40 пацієнтів контрольної групи не було виявлено захворювань прямої кишки, які могли б порушити функціональний стан сфінктера прямої кишки.

#### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного сфінктерометричного дослідження в контрольній групі хворих ми отримали такі дані: тонус сфінктера у чоловіків коливався у межах від 55 до 90 мм рт. ст. (середній показник —  $(66,4 \pm 2,0)$  мм рт. ст.), максимальна сила вольового скорочення — від 100 до 159 мм рт. ст. ( $(127,6 \pm 3,9)$  мм рт. ст.), вольове зусилля — від 40 до 95 мм рт. ст. ( $(61,2 \pm 3,1)$  мм рт. ст.). Для жінок отримали такі результати: тонус сфінктера коливається в межах від 40 до 68 мм рт. ст. (середній показник —  $(52,0 \pm 1,5)$  мм рт. ст.), максимальна сила вольового скорочення — від 80 до 140 мм рт. ст. ( $(104,4 \pm 3,6)$  мм рт. ст.), вольове зусилля — від 35 до 72 мм рт. ст. ( $(52,4 \pm 2,8)$  мм рт. ст.).

Отже, отримані нами результати для контрольної групи хворих підтверджують показники, які наводить фірма-виробник сфінктерометра. Крім того, отримані нами дані збігаються з даними літературних джерел [7].

Всі 28 хворих досліджуваної групи пройшли функціональне дослідження сфінктерного апарату прямої кишки в період пе-

редопераційної підготовки. Серед 16 хворих із першої підгрупи величина тонузу сфінктера коливалася в межах від 42 до 85 мм рт. ст. (середній показник —  $(65,1 \pm 2,5)$  мм рт. ст.), максимальна сила вольового скорочення була в межах від 75 до 148 мм рт. ст. (середній показник для підгрупи —  $(112,4 \pm 3,6)$  мм рт. ст.), вольове зусилля — від 33 до 76 мм рт. ст. (середній показник —  $(47,3 \pm 2,9)$  мм рт. ст.). Серед 16 пацієнтів першої підгрупи, в яких не було жодних скарг на порушення анальної континенції, за результатами проведеного сфінктерометричного дослідження в передопераційному періоді ми відзначили, що у 11 (68,8 %) хворих один або більше функціональних показників були менше нижніх меж норми (нижче нормативних величин, наведених в інструкції з експлуатації приладу) і лише у 5 (31,3 %) хворих усі три показники були в межах норми. Порівнюючи результати проведеного сфінктерометричного дослідження у хворих чоловічої статі першої підгрупи з відповідними показниками контрольної групи, ми отримали такі результати: середній показник тонузу сфінктера у хворих першої підгрупи досліджуваної групи був на 2,0 % менший, ніж у контрольній групі (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ), середній показник максимальної сили вольового скорочення — менший на 11,9 % (різниця вірогідна,  $P < 0,05$ ), а середній показник вольового зусилля — на 22,7 % менший, ніж у контрольній групі (різниця вірогідна,  $P < 0,05$ ). Таким чином, близько 2/3 хворих із першої підгрупи мали компенсоване порушення анальної континенції.

У 9 хворих другої підгрупи тонус сфінктера був у межах від 30 до 65 мм рт. ст. (у середньому —  $(40,6 \pm 3,2)$  мм рт. ст.), максимальна сила вольового скорочення — від 72 до 141 мм рт. ст. (в середньому —  $(95,4 \pm 2,2)$  мм рт. ст.), вольове зусилля — від



30 до 83 мм рт. ст. (у середньому —  $54,9 \pm 2,9$ ) мм рт. ст.). Подібно до першої підгрупи, у 6 (66,7 %) хворих другої підгрупи, в яких клінічно не було порушень анальної континенції, ми виявили зниження одного або більше функціональних показників менше нижніх меж норми (нижче нормативних величин, наведених в інструкції з експлуатації приладу), і лише у 3 (33,3 %) хворих усі показники функції анального сфінктера були в межах норми. Порівнюючи результати проведеного сфінктерометричного дослідження у хворих жіночої статі другої підгрупи з відповідними показниками контрольної групи, ми отримали такі результати: середній показник тонуусу сфінктера у хворих другої підгрупи досліджуваної групи був на 21,9 % менший, ніж у контрольній групі (різниця вірогідна,  $P < 0,05$ ), середній показник максимальної сили вольового скорочення — на 8,6 % менший порівняно з контрольною групою (різниця вірогідна,  $P < 0,05$ ), а середній показник вольового зусилля у хворих другої підгрупи досліджуваної групи був на 4,8 % більший, ніж у контрольній групі (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ). Отже, близько 2/3 хворих другої підгрупи мали компенсоване порушення анальної континенції.

У хворих третьої підгрупи були такі функціональні показники: тонуусу сфінктера 25; 38 і 26 мм рт. ст. (у середньому —  $29,7 \pm 4,2$ ) мм рт. ст.); максимальна сила вольового скорочення — 76; 55 і 60 мм рт. ст. ( $63,7 \pm 6,3$ ) мм рт. ст.); вольове зусилля — 51; 17 і 34 мм рт. ст. ( $34,0 \pm 9,8$ ) мм рт. ст.).

На 25–35-й день після операції «пломбування» норицевого ходу автотромбіновим клеєм усім 28 хворим досліджуваної групи ми провели сфінктерометричне дослідження. Отримані результати подано в табл. 1.

Як видно з табл. 1, у першій підгрупі основні сфінктерометричні показники порівняно з вихідними через 25–35 днів після оперативного лікування змінилися таким чином: середній показник тонуусу сфінктера зменшився на 0,3 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ), середній показник максимальної сили вольового скорочення зменшився на 1,7 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ), середній показник вольового зусилля зменшився на 3,6 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ). У другій підгрупі відповідні середні показники зменшилися на 0,7 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ); 1,0 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ); 1,5 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ). У третій підгрупі відповідні функціональні показники сфінктерного апарату прямої кишки зменшилися на 7,9 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ); 3,7 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ), а середній показник вольового зусилля не змінився. Отже, основні функціональні по-

казники сфінктерного апарату прямої кишки після операції «пломбування» норицевого ходу автотромбіновим клеєм через 25–35 днів після оперативного лікування суттєво не відрізняються від вихідних ( $P > 0,05$ ).

На контрольний огляд через 1 рік з'явилися 27 (96,4 %) хворих. Результати проведеного сфінктерометричного дослідження подано в табл. 2.

З табл. 2 видно, що через 1 рік після оперативного втручання в першій підгрупі досліджуваної групи основні сфінктерометричні показники порівняно з вихідними змінилися таким чином: середній показник тонуусу сфінктера зріс на 2,5 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ), середній показник максимальної сили вольового скорочення зріс на 1,6 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ), середній показник вольового зусилля зріс на 0,4 % (різниця не вірогідна,  $P > 0,05$ ). У другій підгрупі відповідні середні показники

Таблиця 1

**Функціональні показники сфінктерного апарату прямої кишки через 25–35 днів після операції «пломбування» норицевого ходу автотромбіновим клеєм, M±m**

Підгрупа	Сфінктерометричні показники, мм рт. ст.		
	Тонуусу сфінктера	Максимальна сила довільного скорочення	Вольове зусилля
Перша, n=16	64,9±2,2 (40–83)	110,5±3,2 (74–142)	45,6±3,1 (34–58)
Друга, n=9	40,3±1,9 (31–64)	94,4±2,4 (71–139)	54,1±2,4 (36–79)
Третя, n=3	27,3±4,4 (22, 36, 24)	61,3±6,9 (75, 52, 57)	34,0±10,7 (53, 16, 33)

Таблиця 2

**Функціональні показники сфінктерного апарату прямої кишки через 1 рік після операції «пломбування» норицевого ходу автотромбіновим клеєм**

Підгрупа	Сфінктерометричні показники, мм рт. ст.		
	Тонуусу сфінктера	Максимальна сила довільного скорочення	Вольове зусилля
Перша, n=15	66,7±2,1 (47–87)	114,2±3,0 (79–146)	47,5±1,8 (36–81)
Друга, n=9	43,2±2,8 (35–71)	96,7±2,7 (79–154)	53,5±2,3 (41–76)
Третя, n=3	32,7±3,8 (27, 40, 31)	66,3±6,9 (80, 58, 61)	33,7±10,3 (53, 18, 30)



збільшилися порівняно з вихідними на 6,4 % (різниця не вірогідна,  $P>0,05$ ); 1,4 % (різниця не вірогідна,  $P>0,05$ ), а середній показник вольового зусилля зменшився на 2,6 % (різниця не вірогідна,  $P>0,05$ ). У третій підгрупі відповідні функціональні показники сфінктерного апарату прямої кишки зросли порівняно з вихідними на 10,1 % (різниця не вірогідна,  $P>0,05$ ); 4,2 % (різниця не вірогідна,  $P>0,05$ ), а середній показник вольового зусилля зменшився на 1,0 % (різниця не вірогідна,  $P>0,05$ ). Отже, основні функціональні показники сфінктерного апарату прямої кишки після операції «пломбування» норицевого ходу автотромбіновим клеєм через 1 рік після оперативного лікування суттєво не відрізняються від відповідних показників передопераційного періоду ( $P>0,05$ ).

Такі добрі функціональні результати лікування ми пояснюємо тим, що при «пломбуванні» норицевого ходу автотромбіновим клеєм виключається пошкодження м'язових елементів сфінктера прямої кишки, що є морфологічним субстратом виникнення анальної інконтиненції в після-

операційному періоді при використанні інших оперативних методик.

#### Висновки

1. Більшість хворих на складні екстрасфінктерні нориці прямої кишки, які не мають клінічних ознак анальної інконтиненції, ще до оперативного лікування мають компенсоване порушення функції сфінктерного апарату прямої кишки. Лише близько третини хворих без клінічних ознак анальної інконтиненції до оперативного втручання мають нормальні функціональні показники сфінктерного апарату прямої кишки.

2. Операція «пломбування» норицевого ходу автотромбіновим клеєм суттєво не впливає на функціональний стан сфінктерного апарату прямої кишки, як у безпосередні, так і у віддалені строки після перенесеного хірургічного лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аминев А. М. Отдаленные результаты различных методов лечения парапроктитов // Хирургия. — 1961. — № 8. — С. 95-100.

2. Хирургическое лечение сложного чрессфінктерного и экстра-сфінктерного свища прямой кишки / Ф. И. Гюльмамедов, В. И. Шаламов,

Г. Е. Полуниин и др. // Клінічна хірургія. — 2001. — № 7. — С. 46-48.

3. Дульцев Ю. В., Саламов К. Н. Парапроктит. — М.: Медицина, 1981. — 208 с.

4. Морфологічне обґрунтування можливостей малоінвазивного «пломбування» неспецифічних повних екстрасфінктерних нориць прямої кишки автотромбіновим клеєм / І. А. Лурін, А. І. Денисюк, Ю. К. Федоров, К. І. Черкашин // Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. — 2005. — № 1-2. — С. 3-5.

5. Малоінвазивне лікування рецидивних неспецифічних повних екстрасфінктерних нориць прямої кишки / І. А. Лурін, А. Д. Замковий, Р. В. Гутверт, В. С. Нечай // Там же. — 2004. — № 3. — С. 6-7.

6. Лурін І. А., Цема Є. В. Віддалені результати хворих з екстрасфінктерними норицями прямої кишки за допомогою методу «пломбування» їх просвіту автотромбіновим клеєм // Укр. мед. часопис. — 2006. — № 3. — С. 99-101.

7. Мандзюк В. Д. Диагностика и хирургическое лечение сложных свищей прямой кишки // Клиническая хирургия. — 1970. — № 5. — С. 29-34.

8. Марченко В. К., Саламов К. Н. Лечение рецидивных экстрасфинктерных свищей прямой кишки, осложненных недостаточностью анального сфинктера // Проблемы проктологии. — М.: НИИ проктологии, 1989. — С. 24-29.

9. Шешаберидзе М. С. Оперативное лечение сложных экстрасфинктерных и транссфинктерных свищей прямой кишки // Хирургия. — Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2001. — № 10. — С. 43-46.

УДК 618.145-006.5

А. І. Лучков

## ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДИКИ РЕНТГЕНОЕНДОВАСКУЛЯРНОЇ ХІРУРГІЇ ПРИ МАЛОІНВАЗИВНОМУ ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ФІБРОМІОМОЮ МАТКИ

Одеський державний медичний університет

Захворюваність на міому матки (фіброміому; в російській та іноземній науковій літературі досить часто — лейоміому [leiomyoma]) посідає сьогодні провідне місце серед усіх гінекологічних захворю-

вань [1-4]. Частота вказаної захворюваності становить приблизно 27-34 % у пацієнток віком понад 35 років, а за даними аутопсії — близько 50 % [1; 5; 6]. Будучи доброякісним, реактивно виникаючим, гормо-

нально залежним пухлиноподібним утворенням із гладком'язових елементів із наступним фіброзуванням за умов, перш за все, тканинної гіпоксії [7], міома матки, як правило, на початкових стадіях захво-





рювання маніфестує безсимптомно [8]. Проте за умов прогресування захворювання спостерігається поява патологічних ознак і клінічних симптомів: зміна та/або порушення менструальної функції за типом менорагії, порушення репродуктивної функції, поява больового синдрому різного ступеня вираженості та симптомів, характерних для стискання органів малого таза [1; 2; 7].

Раніше вказана патологія виявлялася у жінок віком понад 30–35 років, але нині, з розвитком діагностичних можливостей, із погіршенням навколишнього середовища, психоемоційним навантаженням спостерігається зростання захворюваності на цю патологію у молодшого контингенту жінок. Початок виникнення вузлів міоми матки — наслідок нагромадження у жінок соматичних, гінекологічних захворювань і нейроендокринних порушень. За умов сумачії патологічних факторів у вказаному віці триває соматична мутація клітин в органах репродуктивної системи, що, ймовірно, відіграє провідну роль на стадії формування проліферативного компонента при процесах регенерації уражених клітин міометрія [1].

Отже, численні міоми з різною кількістю вузлів неоднакового розміру та форми зустрічаються зараз у 80 % випадків фіброміом [9]. Практично третина всіх жінок із міомою матки перенесли раніше запальні захворювання придатків, а 20–30 % жінок страждають на порушення функції яєчників [10]. Характерне для міоми матки порушення менструальної функції сприяє розвитку дискомфорту, занепокоєння, суттєвому зниженню якості життя і часто призводить до розвитку залізодофіцитної анемії у вказаного контингенту жінок [2]. Ось чому тяжка менорагія, разом з іншими симптомами, часто є важливою підставою

для проведення гістеректомії в пацієнток із міомою матки.

Проте останніми роками намітилася тенденція, що все більше жінок відмовляються від проведення радикального хірургічного втручання, багато хто з них ще вимагає збереження репродуктивної функції. Тому численні дослідження і клінічні спостереження останніх років спрямовані на розробку та вивчення ефективності різних консервативних, малотравматичних й органозберігаючих хірургічних методів лікування міоми матки. Більшість медичних закладів світу та країн СНД приділяють значну увагу при хірургічному лікуванні міоми матки методу консервативної міомектомії з принципами мінімізації хірургічної травми [2; 4; 6; 10].

У своїй практиці ми використовуємо також консервативні способи лікування міоми матки шляхом застосування гонадотропін-релізінг гормону або його агоністів (нафарелін, трипторелін, бузерелін, декапептил-депо і т. ін.). Але при такому способі лікування фіброміоми можливий розвиток тяжкого гіпоестрогенного стану, який характеризується розвитком вегетосудинних кризів — «припливів», на наявність яких скаржаться більше 80 % пацієнток. Із них у кожній третій жінки такі «припливи» суттєво знижують працездатність і якість життя. Майже 50 % жінок скаржаться на головний біль різної тривалості та інтенсивності. Пригнічений настрій, депресія, розлади сну, суглобова й м'язова ригідність, різке зниження лібідо, сухість слизової оболонки піхви, випадіння волосся, зменшення молочних залоз зустрічаються у 10–15 % хворих. Важливо також, що цим препаратом, які пригнічують ріст фіброміоми, притаманні ефекти так званого синдрому відміни — після припинення їхнього прийому починається бурхливий ріст вузлів. До того ж висока вар-

тість зробила їх малоефективними при самостійному застосуванні при лікуванні міоми матки.

Існують також інші, дешевші гормональні лікарські засоби для лікування фіброміоми матки — прогестерон і його аналогів й синтетичні прогестини [2]. Але досі немає абсолютних доказів ефективності застосування прогестерону й синтетичних прогестинів для лікування міоми матки. Крім того, було підтверджено, що великі дози прогестерону сприяють порушенню мікроциркуляції у великих вузлах, а саме розвитку їх набряку, що, в свою чергу, є показанням до термінового оперативного втручання. Насамкінець, слід враховувати наявність таких протипоказань для прийому гормонів при лікуванні міоми матки: ожиріння, хронічний тромбоемболіт, цукровий діабет, варикозна хвороба, поліалергія, захворювання печінки, серцево-судинної системи тощо.

Вищенаведене пояснює переважне застосування хірургічних способів радикального лікування міоми матки. Найчастіше міому матки лікують видаленням вузлів, а при надто великих розмірах проводять лапароскопічну екстирпацію матки [5; 11]. Але за умов застосування даного способу лікування міоми тіла матки використовується дороге обладнання. Результатом лапароскопічної операції (міомектомія, міомгістеректомія, висока, над піхвою ампутація матки та ін.) є видалення матки разом із фіброматозним вузлом, що призводить до порушення репродуктивної функції [12].

Працюючи тривалий час у гінекології, спробувавши всі вищевказані способи лікування міоми матки та переконавшись у їх недосконалому, ми намагалися розробити принципово новий метод малоінвазивного лікування міоми матки у жінок. При цьому звернули увагу на рентгеноендоваску-





лярну хірургію (РЕВХ) — новий перспективний напрямок клінічної медицини, суть якого полягає в проведенні внутрішньосудинних черезкатетерних діагностичних і лікувальних маніпуляцій під рентгенівським контролем. Звичайно, метод РЕВХ є паліативним, оскільки не усуває причини захворювання, але він, безсумнівно, заслуговує на увагу фахівців оперативної медицини завдяки важливим перевагам при його застосуванні [13].

Ми першими в Одесі впровадили в практику методику малоінвазивного рентгеноендоваскулярного хірургічного втручання з лікувальною метою при лікуванні міоми матки, чому присвячена дана робота [14].

**Мета роботи** — підвищення ефективності та подальше вдосконалення способу лікування міоми матки через принципово новий підхід шляхом застосування нової методики — рентгеноендоваскулярної емболізації маткових артерій, що дозволить зберегти матку та відновити репродуктивну функцію.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Клінічні спостереження проводилися протягом останніх 4 років. Було обстежено 80 жінок із міомою матки віком від 29 до 58 років, які звернулися за консультацією до пологового об'єднання № 2 м. Одеси. При обстеженні було проведено діагностичне вишкрібання з гістероскопією, а також кольпоскопію. При ультразвуковому дослідженні визначалися розміри вузла (вузлів) у порожнині матки. Після проведеного комплексного клініко-лабораторного обстеження жінок за клінічними показаннями ми рекомендували їм хірургічне малоінвазивне втручання за методикою РЕВХ.

До дослідної групи ми включили 16 жінок із міомою матки. Пацієнткам були здійснені ма-

лоінвазивні втручання: проводили рентгеноендоваскулярну емболізацію маткових артерій, що живлять фіброматозні вузли, після чого вводили спіраль Чігогідзе шляхом пункції стенової артерії введенням катетера селективно до внутрішньої клубової артерії. При порушеній анатомії судин ми використовували транскапілярний доступ зліва. Для здійснення методики рентгеноендоваскулярної хірургії застосовували прилади "Siemens", "Tridoros" (доза опромінення становила 65–90 мкВт, MAS — 100 мА/с, термін загальної експозиції — 10–15 хв, термін експозиції на один знімок — 0,5 с). Вказані маніпуляції виконували під місцевою анестезією 0,5%-м розчином новокаїну (20–30 мл) під рентгенівським контролем.

Для оцінки ефективності хірургічного лікування, застосованого при лікуванні міоми матки, ми обрали три основні критерії: зменшення розмірів матки, розмірів вузлів і менорагії. Розміри матки й вузлів до операції рентгеноендоваскулярної емболізації маткових артерій, а також після неї визначали при динамічному ультразвуковому обстеженні з застосуванням ультразвукової багатоцільової скануючої системи "Echovision SSD-250" ("Aloka"); УЗД проводили також і після операції РЕВХ із частотою 1 раз на 3 міс упродовж першого року після операції та 2 рази на рік — згодом.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

У всіх хворих протягом наступної доби після малоінвазивного РЕВХ-втручання відмічалася порушення живлення фіброматозних вузлів (вузла), яке супроводжувалося наявністю ішемічних болів, із розсмоктуванням вузлів через 5–6 міс. На 2-гу–3-тю добу після операції стан хворих був задовільним. Ніч спали спокійно, шкірні покриви — звичайного

кольору, АТ і пульс — у нормі, перистальтика кишечника — у нормі, виділення зі статевих органів — відсутні, діурез — достатній.

Усі жінки на 2-гу–3-тю добу були виписані у задовільному стані для подальшого спостереження в жіночих консультаціях. При контрольному обстеженні через 1, 3, 6 і 12 міс скарг немає. Усунення анемії відмічалася в усіх 16 жінок.

Протягом операцій і при контрольних УЗД відмічалася таке: стійка стабілізація (у 2 випадках) і зменшення розмірів тіла матки в середньому в 1,7–2,2 рази, спочатку зменшення, а потім розсмоктування та зникнення внутрішньоматкових фіброматозних вузлів (у 100 % випадків). При цьому не було зареєстровано будь-яких ознак несприятливого впливу проведеного оперативного РЕВХ-втручання на функціонування органів малого таза й очеревини. У всіх пацієнток репродуктивного віку з наявністю менорагії через 2–6 міс після РЕВХ-лікування спостерігали олігоменорею або аменорею. Дві жінки завагітніли через 1,5 та 3 роки відповідно після проведеного малоінвазивного лікування.

Для ілюстрації результатів лікування хворих із міомою матки шляхом рентгеноендоваскулярної емболізації маткової артерії наводимо клінічний випадок.

Хвора К., 45 років, звернулася до консультації зі скаргами на нетримання сечі при фізичному навантаженні, кашлі, чханні. Дванадцять років тому протягом чергового гінекологічного обстеження було виявлено фіброміому матки невеликих розмірів, яка не турбувала хвору. З того часу не лікувалася з приводу фіброміоми матки, до лікарів не зверталася. Хвора з 19 років працює вагаркою на Одеському припортовому заводі, де наявні професійні шкідливі умови праці. Відмічає періо-



дичні крововиливи з матки. Об'єктивно: стан хворої задовільний. Слизові оболонки шийки матки й піхви гіперемійовані. Шийка матки циліндрична, розміром 2,5 см, щільно-еластичної консистенції. Матка загальним розміром до 12–13 тиж вагітності, щільна, бугриста, безболісна. Тіло матки має тугоеластичні, нерухомі, безболісні вузли фіброміоми справа й позаду від матки діаметром 6 см, у тілі матки — діаметром 4 см. Клінічний діагноз — фіброміома матки 12–13 тиж вагітності.

Після проведеного клінічного обстеження та при згоді пацієнтки їй було виконано РЕВХ-емболізацію маткових артерій, що живлять фіброматозні вузли, після чого введено спіраль Чігогідзе. Після операції було відмічено появу ішемічних болів унизу живота, що є ознакою порушення живлення фіброматозних маткових вузлів. Прогноз — сприятливий. На 3-тю добу після операції стан хворої задовільний. Ніч провела спокійно, шкірні покриви — звичайного кольору, АТ і пульс — у межах норми. Перистальтика кишечника — в нормі, виділення зі статевих органів — відсутні, діурез — достатній. Хвору виписано на 5-ту добу в задовільному стані для подальшого спостереження в жіночій консультації. При контрольному обстеженні через 1 і 3 міс скарг немає. При контрольному обстеженні через 6 міс було відзначено наявність аменореї. Розмір матки повернувся до нормальної величини. Контрольні обстеження через 12 та 18 міс скарг і несприятливих ефектів внаслідок малоінвазивної операції не виявили.

Таким чином, отримані нами позитивні результати проведених клінічних спостережень за жінками з міомою матки після рентгеноендоваскулярної емболізації маткових артерій свідчать про принципово новий методичний підхід

до лікування вказаного контингенту жінок. Застосований нами оригінальний спосіб лікування фіброміоми матки є принципово новим, він дозволяє зберегти тіло матки, звільнивши його від фіброматозного вузла (вузлів). Вказана методика малоінвазивного рентгеноендоваскулярного хірургічного втручання є клінічно легше відтворюваною і надає можливість безпосередньо впливати на причину патологічного стану. Механізм рентгеноендоваскулярної емболізації маткової артерії (артерій) полягає в тому, що, будучи артеріями кінцевого типу, за умов браку кровопостачання, розвивається ішемія фіброматозних вузлів (вузла), що насамперед сприяє їхньому розсмоктуванню, склерозуванню або асептичному некрозу [15]. Водночас міометрій залишається неушкодженим через розвиток колатералей судин, які постачають кров до нього з артерій таза.

Застосований нами спосіб малоінвазивного втручання дозволяє зменшити або ліквідувати фіброматозний вузол (вузли) без видалення матки, покращити якість лікування жінок із міомою матки, що усуває клінічний прояв захворювання, відновлює репродуктивну функцію, а також має важливе психологічне й соціальне значення. При цьому аналогічного результату досягли фахівці Інституту хірургії та трансплантології АМН України [16], що переконливо свідчить про значну ефективність РЕВХ-методу лікування міоми матки. Досвід іноземних фахівців, а також наш власний свідчать про відносну дешевизну цього лікувального засобу для клініки та пацієнтів порівняно з гістеректомією [6; 10; 17]. Після внутрішньосудинного хірургічного втручання жінки уникають також ризику можливої малігнізації фіброматозних вузлів, що є важливим у медичному та соціальному аспектах.

Отримані дані потребують подальшого підтвердження ефективності застосованого нами методу РЕВХ-лікування хворих із міомою матки. Цим методом ми не намагаємося повністю відмінити хірургічне та консервативне гормональне лікування вказаного контингенту хворих. Йдеться про те, що застосована нами методика рентгеноендоваскулярної емболізації маткових артерій повинна бути складовою частиною комплексного загально-го лікування складної, різноманітної за морфологічними особливостями та гормонально залежної пухлини тіла матки.

## Висновки

На підставі отриманих даних можна зробити такі висновки.

1. Застосований спосіб лікування міоми матки є принципово новим, що дозволяє уникнути масивного хірургічного втручання з усіма його негативними наслідками та віддаленими ефектами.

2. Ефективність РЕВХ-методу лікування міоми матки полягає в усуненні основних симптомів міоми матки: зменшенні розмірів матки і вузлів, зменшенні менорагії, а також ліквідації анемії.

3. Застосування рентгеноендоваскулярної емболізації маткових артерій дозволяє зберегти тіло матки, звільнивши його від фіброматозного вузла (вузлів), підвищити ефективність лікування жінок із міомою матки, відновлює репродуктивну функцію.

4. Описаний метод малоінвазивного лікування жінок із міомою матки є відносно дешевим для клініки та пацієнтів порівняно зі звичайно застосовуваною гістеректомією.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Сидорова И. С. Миома матки: возможности лечения и профилактики // Рус. мед. журнал. — 2002. — Т. 10, № 7. — С. 33-37.



2. Чеплат О. Современные принципы лечения фибромиом // *Леч. врач.* — 2000. — № 4. — С. 76-80.

3. Administration of goserelin acetate after uterine artery embolization does not change the reduction rate and volume of uterine myomas / G. A. Vilos, A. G. Vilos, B. Abu-Rafea et al. // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 85, N 5. — P. 1478-1483.

4. Embolisation Uterine Anatomie, technique, indications, resultats et complications / J. P. Pelage, O. Le Dref, D. Jacob et al. // *J. Radiol.* — 2000. — Vol. 81. — P. 1863-1872.

5. Лапароскопическая надвлагалищная ампутация матки с помощью петлевой лигатуры / А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина, И. П. Бабурина и др. // *Акуш. и гинекология.* — 1996. — № 5. — С. 44-46.

6. Estimated Costs for Uterine Artery Embolization and Abdominal Myomectomy for Uterine Leiomyomata: A Comparative Study at a Single Institution / C. M. Baker, C. A. Winkel, S. Subramanian, J. B. Spies // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 1207-1210.

7. Hurst B. S., Matthews M. L., Marshburn P. B. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas // *Fertil. Steril.* — 2005. — Vol. 83, N 1. — P. 1-23.

8. Imaging Manifestations of Complications Associated with Uterine Artery Embolization / Yu. Kitamura, S. M. Ascher, C. Cooper et al. // *RadioGraphics.* — 2005. — Vol. 25, Suppl. — S. 119-132.

9. Necrobiose aseptique des fibromes uterins. A propos de soixante-trois cas / A. Kharbach, A. Zouhal, B. Rhrab et al. // *Rev. fr. gynecol. et obstet.* — 1996. — N 1-2. — P. 20-23.

10. Walker W. J., Barton-Smith P. Long-term follow up of uterine artery embolisation — an effective alternative in the treatment of fibroids // *VJOG.* — 2006. — Vol. 113. — P. 464-468.

11. Карнаух В. И., Дурасов В. В., Тугушев М. Т. Лапароскопическая экстирпация матки // *Эндохирургия для России.* — 1993. — № 1. — С. 15-18.

12. Rayr C. Les fibromes et leurs chirurgies // *Gyn. Obs.* — 1997. — N 363. — P. 4-7.

13. Рентгенэндоваскулярная хирургия / И. Х. Рабкин, А. Л. Матовосов, Т. Н. Зверхановская и др. — М.: Медицина, 1987. — 415 с.

14. Деклараційний патент України № 3786. Спосіб лікування фіброміоми матки / В. М. Демидов, Л. Ф. Нікішин, А. І. Лучков та ін. — Опубл. 15.12.04. Бюл. № 12.

15. Angiographic Classification of Ovarian Artery-to-Uterine Artery Anastomoses: Initial Observations in Uterine Fibroid Embolization / M. K. Razavi, K. A. Wolanske, G. L. Hwang et al. // *Radiology.* — 2002. — Vol. 224. — P. 707-712.

16. П'ятирічний досвід застосування емболізації маткових артерій у лікуванні фіброміоми матки / Л. Ф. Нікішин, С. М. Фуркало, І. В. Альтман, В. А. Кондратюк // *Львів. мед. часопис.* — 2004. — Т. 10, № 2. — С. 64-66.

17. Лучков А. І. Застосування хірургічних методів при лікуванні жінок із фіброміомою матки // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* — К.: Інтермед, 2004. — С. 243-247.

УДК 616.24-002.54-002.17:577.115.3:612.398.12

О. Б. Пікас

## ЖИРНІ КИСЛОТИ ЛІПІДІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ДИСЕМІНОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

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

### Вступ

Відомо, що метаболічні процеси у клітинах контролюються мембранними ліпідами [1; 2]. Ліпіди регулюють імунну відповідь не тільки в результаті участі в енергетичному обміні й у формуванні системи клітинних мембран, а також беруть участь у передачі внутрішньоклітинних сигналів, утворенні вторинних клітинних посередників, цитокінів і медіаторів, визначають напрям й інтенсивність імунної реакції у відповідь на антигенну стимуляцію.

Ліпіди, як вуглеводи і білки, надходять в організм з їжею у великій кількості (міліграми і грами). Але деякі ліпіди можуть синтезуватися в організмі. Важливим компонентом ліпідного обміну є жирні кислоти (ЖК), яким належить важлива роль у механізмах забезпечення гомеостатичних процесів організму, тому порушення фізіологічної рівноваги ЖК на рівні мембранних фосфоліпідів свідчить про патологічний стан у результаті дестабілізації біомембран клітинних структур [1; 2]. Структурна і функціональна дезорганізація

мембран — наслідок активації процесів перекисного окиснення їх ліпідного компоненту, що виникає під впливом різних факторів і веде до виникнення хвороби [3; 5; 6]. Оскільки ЖК є складовими компонентами біомембран, то зміна їх якісного і кількісного складу — інформативний показник порушення ліпідного обміну, що поглиблює механізм розвитку хвороби та розширює пошуки шляхів корекції цих змін. Тому перед нами була поставлена **мета** — вивчити й оцінити жирнокислотний спектр ліпідів сироватки крові у хворих на





дисемінований туберкульоз легень і визначити їх роль у розвитку хвороби.

### Матеріали та методи дослідження

Загалом було обстежено 160 осіб. Із них 103 (64,37 %) здорові особи, які не палили і не брали участі у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) (перша, контрольна група) та 57 (35,63 %) осіб такого ж віку — хворих на дисемінований туберкульоз легень (друга група). Обстеження осіб проводили у Київському протитуберкульозному диспансері № 1.

Визначення жирнокислотного складу фосфоліпідів у сироватці крові проводили біохімічним методом, в основі якого лежать екстракція ліпідів із сироватки крові, виділення фосфоліпідів, метилування і газохроматографічний аналіз жирних кислот на газорідному хроматографі серії «Цвет-500» із плазмоіонізаційним детектором в ізотермічному режимі. Кількісну оцінку спектра ЖК ліпідів здійснювали за методом нормування площ і визначення частки ЖК у відсотках. Похибка визначення показників становила  $\pm 10$  % [4].

### Результати дослідження та їх обговорення

У спектрі ЖК ліпідів сироватки крові першої групи (контрольної) в найбільшій кількості нами виявлено насичені ЖК: пальмітинова ЖК ( $C_{16:0}$ ) —  $(41,9 \pm 0,9)$  % та стеаринова ЖК ( $C_{18:0}$ ) —  $(15,1 \pm 1,1)$  %. Із ненасичених ЖК була визначена олеїнова ЖК ( $C_{18:1}$ ) —  $(24,2 \pm 0,6)$  % та лінолева ЖК ( $C_{18:2}$ ) —  $(16,0 \pm 1,4)$  %. Таке співвідношення ЖК у ліпідному комплексі сироватки крові контрольної групи свідчить про значну насиченість їх ліпідів — до  $(57,0 \pm 1,3)$  % в основному за рахунок вмісту пальмітинової ЖК ( $C_{16:0}$ ), що забезпечує стійкість системи крові до посилення вільнора-

дикальних процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Результати наших досліджень довели, що кількісний вміст ЖК у сироватці крові хворих на дисемінований туберкульоз легень (друга група) суттєво відрізняється від аналогічних показників ЖК у здорових осіб (перша група). У хворих другої групи відмічалось вірогідне зниження вмісту пальмітинової ЖК ( $C_{16:0}$ ) до  $(35,6 \pm 2,1)$  % при контролі —  $(41,9 \pm 0,9)$  % ( $P < 0,05$ ), що свідчить про деструкцію лецитинової фракції фосфоліпідів у результаті порушення функції печінки. Вміст стеаринової ЖК ( $C_{18:0}$ ) також вірогідно знижувався до  $(10,4 \pm 1,0)$  % при  $(15,1 \pm 1,1)$  % у контролі,  $P < 0,05$ . У хворих другої групи у сироватці крові з'явилась міристинова ЖК ( $C_{14:0}$ ), яка свідчила про суттєві зміни в ендокринній системі хворих на дисемінований туберкульоз легень, а кількість її дорівнювала  $(8,7 \pm 0,8)$  %.

В осіб другої групи вірогідно знижувався рівень олеїнової ЖК ( $C_{18:1}$ ) (в 1,6 рази), він дорівнював  $(14,7 \pm 1,0)$  %, а в групі контролю (перша група), її рівень становив  $(24,2 \pm 0,6)$  %, наслідком чого було суттєве зниження антиоксидантних властивостей організму. Важливо відмітити, що в результаті активного туберкульозного процесу вміст арахідонової ЖК ( $C_{20:4}$ ) в осіб другої групи підвищувався втричі порівняно з групою контролю й становив  $(8,5 \pm 0,9)$  % (у контролі —  $(2,8 \pm 0,3)$  %), а рівень лінолевої ЖК ( $C_{18:2}$ ) — в 1,3 рази і дорівнював  $(20,8 \pm 1,8)$  % (у контролі —  $(16,0 \pm 1,4)$  %).

Вірогідне зниження стеаринової ЖК ( $C_{16:0}$ ) і олеїнової ЖК ( $C_{18:1}$ ) у сироватці крові хворих другої групи свідчить про суттєві порушення ліпідного метаболізму організму в результаті посиленої активації процесів пероксидації ліпідів, що веде до виникнення дисбалансу у співвідношенні суми насичених ЖК, суми ненасичених

ЖК і суми поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Тенденція до росту ненасиченості ліпідного комплексу сироватки крові у хворих на дисемінований туберкульоз легень обумовлена вірогідним підвищенням вмісту есенціальних ЖК (лінолевої ЖК ( $C_{18:2}$ ) і арахідонової ЖК ( $C_{20:4}$ )).

У сироватці крові осіб другої групи нами виявлено характерну закономірність із боку процесу конверсії ЖК, а саме: вірогідне зниження ( $P < 0,05$ ) насичених ЖК (пальмітинової ЖК ( $C_{16:0}$ ) і стеаринової ЖК ( $C_{18:0}$ )) і ненасиченої олеїнової ЖК ( $C_{18:1}$ ) та вірогідне підвищення ( $P < 0,05$ ) лінолевої ЖК ( $C_{18:2}$ ) і арахідонової ЖК ( $C_{20:4}$ ), що негативно позначається на характері перебігу туберкульозного процесу. Такі зміни жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові зумовлюють підвищення поліненасиченості ліпідного комплексу до  $(29,6 \pm 1,5)$  % (у контрольній групі —  $(18,8 \pm 1,4)$  %) та підвищення суми ненасичених ЖК до  $(44,3 \pm 1,8)$  % при нормі  $(43,0 \pm 1,3)$  %. Зростання суми ПНЖК до  $(29,6 \pm 1,5)$  % у хворих на дисемінований туберкульоз легень при  $(18,8 \pm 1,4)$  % у контрольній групі відбувається здебільшого за рахунок лінолевої ЖК ( $C_{18:2}$ ) та арахідонової ЖК ( $C_{20:4}$ ), що свідчить про значну активність туберкульозного процесу і суттєву активацію процесів ПОЛ в організмі хворого на дисемінований туберкульоз легень.

Оскільки печінка відіграє важливу роль у ліпідному метаболізмі й утворенні деяких жирних кислот, а саме: у синтезі пальмітинової ЖК і стеаринової ЖК, тому зниження кількості цих ЖК у хворих на дисемінований туберкульоз легень дає можливість стверджувати про порушення у них функції печінки.

### Висновки

Отже, жирнокислотний спектр ліпідів сироватки крові у хво-





рих на дисемінований туберкульоз легень характеризується виникненням дисбалансу в співвідношенні суми насичених, суми ненасичених ЖК і суми ПНЖК. Виявлено вірогідне зниження вмісту насичених ЖК на фоні підвищення суми ненасичених ЖК і суми ПНЖК, що свідчить про порушення ліпідного метаболізму в результаті посиленої активації процесів їх пероксидації. Рівень лінолевої ЖК ( $C_{18:2}$ ) і арахідонової ЖК ( $C_{20:4}$ ) зростає, а рівень олеїнової ЖК ( $C_{18:1}$ ) вірогідно знижуються. Зниження кількості пальмітинової ( $C_{16:0}$ ) і стеаринової ЖК ( $C_{18:0}$ ) свідчить про деструктивні зміни лецитинової фракції фосфоліпідів, у результаті туберкульозного процесу у легенях і про суттєві порушення функції печінки.

Таким чином, результати наших досліджень довели, що важливий фактор розвитку дисемінованого туберкульозу легень — порушення ліпідного обміну легень із модифікацією жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові, що є перспективою для глибокого та широкого розкриття патогенезу хвороби, а це досить важливо враховувати при проведенні лікування таких пацієнтів підвищення його ефективності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В. А., Суткової Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии / Под ред. Ю. А. Зозули. — К.: Черновобиллинформ; Наук. думка, 1997. — Ч. 1. — 203 с.
2. Бурлакова Е. Б., Крамаков С. А., Храпова Н. Г. Роль токоферола в перекисном окислении липидов биомембран // Биол. мембраны. —

М.: Наука, 1998. — № 2. — С. 137-167.

3. Гайдай В. Р. Зіставлення клініки гострих пневмоній з процесами ПОЛ у дітей раннього віку на фоні гіпотрофії і рахіту // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 1994. — № 3. — С. 32-33.

4. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / С. Г. Гичка, Т. С. Брюзгина, Г. М. Вретик, С. Н. Рева // Укр. кардіолог. журнал. — 1998. — № 7-8. — С. 50-52.

5. Прахин Е. И., Прохоренков В. И., Терещенко С. Ю. Роль структурно-функционального состояния плазматических мембран в патологии различных нозологических форм atopических заболеваний у детей // Педіатрія. — 1997. — № 32. — С. 14-19.

6. Юнусов А. Н., Чернышов В. Г. Показатели перекисного окисления липидов у недоношенных новорожденных с гипоксическими поражениями центральной нервной системы // Здравоохранение Таджикистана. — 1991. — № 2. — С. 24.

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

О. О. Старець

## ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Тромбоцитопенія належить до частих гематологічних проявів ВІЛ-інфекції у дітей. Вона спостерігається більш ніж у 30–60 % дорослих хворих із ВІЛ-інфекцією, в 10 % випадків є першим клінічним проявом захворювання. Тромбоцитопенія при ВІЛ-інфекції може виникати ізольовано, а також у поєднанні з анемією і лейкопенією (панцитопенія). Причинами тромбоцитопенії у хворих на ВІЛ-інфекцію є деструкція (імунна та неімунна) тромбоцитів і порушення їх продукції в кістковому мозку. Імунні механізми тромбоцитопенії відіграють важливу роль

на ранніх етапах розвитку ВІЛ-інфекції, тимчасом як при прогресуванні захворювання більшого значення набуває пригнічення кровотворення в кістковому мозку. Автоімунне руйнування тромбоцитів зумовлене молекулярною схожістю глікопротеїну ВІЛ gp 120/160 і антигенів тромбоцитів. Зниження продукції тромбоцитів при ВІЛ-інфекції може бути пов'язане з інфікуванням мегакаріоцитів ВІЛ. Літературні дані свідчать, що у 10–20 % ВІЛ-інфікованих із тромбоцитопенією спостерігається спонтанна ремісія [1].

Зв'язок тромбоцитопенії з швидкістю прогресування ВІЛ-інфекції є предметом дискусії.

За даними Р. S. Sullivan і співавторів, тромбоцитопенія значною мірою асоціювалася з укороченням тривалості життя дорослих хворих із ВІЛ-інфекцією (ОШ 1,7; 95 % ДІ — 1,6–1,8) [2]. За даними М. Z. Aquino і співавторів, більш ніж у 10 % дітей із ВІЛ-інфекцією розвивається тромбоцитопенія зі значним зниженням кількості тромбоцитів (менше  $50 \cdot 10^3$  клітин в 1 мкл), що може призвести до розвитку геморагічних ускладнень, збільшити епідеміологічну небезпеку для хворих [3]. Згідно до класифікації ВІЛ-інфекції у дітей (ВООЗ, 2002), тромбоцитопенія належить до II клінічної стадії захворювання.



Лікування тромбоцитопенії при ВІЛ-інфекції проводиться за загальними принципами лікування цього стану в дітей [4]. Але значні складнощі в терапії виникають при зниженні продукції тромбоцитів, пов'язаному з прогресом ВІЛ-інфекції, наявністю у хворого тяжкої імуносупресії та супровідних бактеріальних інфекцій, що ускладнює призначення глюкокортикоїдних гормонів і потребує оптимізації протоколів ведення ВІЛ-інфікованих дітей із тромбоцитопенією.

**Мета** дослідження — вивчення перебігу тромбоцитопенії у ВІЛ-інфікованих дітей із різною швидкістю прогресування захворювання для розробки рекомендацій щодо оптимізації їхнього лікування.

#### Матеріали та методи дослідження

Проводилося когортне дослідження з проспективним і ретроспективним вивченням й оцінкою анамнестичних і клініко-лабораторних даних. До досліджуваної когорти було включено 207 дітей, інфікованих ВІЛ перинатально. Хворі перебували під спостереженням в Одеському і Миколаївському центрах профілактики та боротьби зі СНІДом у 1995–2004 рр. Протягом клінічного спостереження оцінювалася кількість тромбоцитів у периферичній крові. У 63 хворих (I група) прогресування ВІЛ-інфекції оцінювалося як швидке. У цій групі клінічні прояви СНІДу (III клінічна стадія за класифікацією ВООЗ 2002 р.) або тяжкої імуносупресії розвинулись у віці до 12 міс. Прогресування ВІЛ-інфекції у 144 хворих (II група)

було оцінено як відносно повільне. Ступінь імуносупресії визначався згідно до класифікації Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC) 1994 р. шляхом визначення показників клітинної ланки імунітету методом проточної цитометрії за допомогою системи FACSCount виробництва Becton Dickinson у лабораторії Одеського обласного центру профілактики і боротьби зі СНІДом. У досліджуваній когорті 32 дітям за клінічними й імунологічними показниками була призначена високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ).

Порівняння частоти тромбоцитопенії в групах дітей із швидким і відносно повільним прогресуванням ВІЛ-інфекції проводили за допомогою чотирипільних таблиць шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) і 95%-го довірчого інтервалу (95 % ДІ) [5]. Оцінювалася кореляція кількості тромбоцитів і ступеня імуносупресії шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції Спірмана (r). Статистичні розрахунки й оцінку отриманих даних проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 5,5a на персональному комп'ютері.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У 52 (25,12 %) хворих у досліджуваній когорті кількість тромбоцитів у периферичній крові була менше  $150 \cdot 10^3/\text{мкл}$ . У хворих із швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції оцінювали кількість тромбоцитів на першому році життя. У другій групі оцінювали терміни виникнення тромбоцитопенії, коре-

ляцію кількості тромбоцитів і ступеня імуносупресії.

У 15,87 % хворих I групи тромбоцитопенія розвинулась у віці до 12 міс. У хворих із повільним прогресуванням ВІЛ-інфекції (II група) в 6,94 % випадків тромбоцитопенія розвинулась до 12 міс. Виявлена відмінність частоти тромбоцитопенії в I і II групах є статистично вірогідною — ВШ=2,53, (95 % ДІ 1,0–6,42). Частоту тромбоцитопенії у дітей на першому році життя та ступінь тяжкості порушень у хворих із швидким і відносно повільним прогресуванням ВІЛ-інфекції подано в табл. 1.

Проте середня кількість тромбоцитів у віці 12 міс не має вірогідних відмінностей у хворих із швидким і повільним прогресуванням ВІЛ-інфекції (табл. 2). У 2 хворих із швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції з кількістю тромбоцитів на першому році життя менше  $50 \cdot 10^3/\text{мкл}$  і вираженими клінічними проявами тромбоцитопенії у вигляді шкірного геморагічного синдрому та носових кровотеч основним СНІД-індикаторним станом був синдром виснаження, не було відмічено тяжкої імуносупресії, анемії, лейкопенії та лімфопенії.

У 10 (6,94 %) хворих із відносно повільним прогресуванням ВІЛ-інфекції тромбоцитопенія розвинулась у віці від 1 до 3 років. Кількість тромбоцитів у хворих не була нижче  $50 \cdot 10^3/\text{мкл}$ . У цій віковій групі кореляції між кількістю тромбоцитів і  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів не було виявлено. У 15,27 % випадків у хворих II групи тромбоцитопенія розвинулась у віці

Таблиця 2

#### Середня кількість тромбоцитів у дітей із ВІЛ-інфекцією у віці 12 міс

Група	M, $10^3/\text{мкл}$	95 % ДІ
I група, n=34	255,29	222,17–288,42
II група, n=33	249,73	219,76–279,69

Таблиця 1

#### Частота тромбоцитопенії на першому році життя у дітей із ВІЛ-інфекцією

Кількість тромбоцитів, $10^3/\text{мкл}$	I група	II група	P
<50	2 (3,17 %)	1 (0,7 %)	0,08
50–99	2 (3,17 %)	4 (2,78 %)	1
100–150	6 (9,52 %)	5 (3,47 %)	0,07
Всього	10 (15,87 %)	10 (6,94 %)	<0,05



від 3 до 5 років, у 3 хворих кількість тромбоцитів була менше  $50 \cdot 10^3/\text{мкл}$ . При аналізі кореляції кількості тромбоцитів і ступеня імуносупресії у хворих з відносно повільним прогресуванням ВІЛ-інфекції у віці від 3 до 5 років було виявлено помірної сили корелятивний зв'язок кількості тромбоцитів і відносної кількості  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів ( $r = 0,27$ ;  $P < 0,05$ ).

Перебіг тромбоцитопенії у хворих із швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції був прогресивним без випадків спонтанної ремісії. У більшості хворих із повільним прогресуванням ВІЛ-інфекції з кількістю тромбоцитів більше  $100 \cdot 10^3/\text{мкл}$  перебіг тромбоцитопенії був безсимптомним рецидивуючим. За відсутності геморагічного синдрому специфічного лікування тромбоцитопенії не проводилося. При наростанні шкірного геморагічного синдрому в процесі спостереження за хворим і/або приєднанні кровотечі проводилася терапія преднізолоном добовою дозою  $60 \text{ мг}/\text{м}^2$  (що відповідає дозі  $2 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{добу})$ ) протягом 3 тиж. При позитивній клініко-лабораторній динаміці дозу преднізолону зменшували по  $5 \text{ мг}$  протягом 3 днів до повної відміни. За наявності у дитини носових кровотеч, що важко купіруються, початкову дозу преднізолону

збільшували до  $3\text{--}5 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{добу})$  протягом  $3\text{--}5$  днів до купірування геморагічного синдрому з переходом потім на дозу  $2 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{добу})$ . Дітям із тяжкою імуносупресією лікування преднізолоном проводили з одночасним призначенням курсів антибактеріальної терапії та специфічної профілактики опортуністичних інфекцій.

Початковою або альтернативною терапією може бути введення внутрішньовенного імуноглобуліну. Основний механізм його дії полягає в оборотній блокаді Fc-рецепторів на макрофагальних клітинах. У результаті зменшується опсонізація тромбоцитів, що запобігає їхньому руйнуванню в кров'яному руслі. Доза внутрішньовенного імуноглобуліну дорівнює  $0,4 \text{ г}/(\text{кг} \cdot \text{добу})$  протягом 5 днів. Такий метод лікування є найкращим у ВІЛ-інфікованих дітей із тяжкою імуносупресією.

У 5 дітей із вираженою тромбоцитопенією в результаті терапії преднізолоном була досягнута тільки клінічна ремісія, а клініко-лабораторна ремісія — при призначенні високоактивної антиретровірусної терапії.

#### Висновки

1. Тромбоцитопенія є частим гематологічним проявом ВІЛ-інфекції у дітей. Вона спостерігалась у  $25,12\%$  хворих у досліджуваній когорті.

2. Розвиток тромбоцитопенії на першому році життя у ВІЛ-інфікованої дитини свідчить про високий ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції.

3. Виражена тромбоцитопенія ( $< 50 \cdot 10^3/\text{мкл}$ ) у дітей є показанням до призначення ВААРТ за відсутності інших показань.

Перспективним напрямом продовження дослідження є оптимізація терапевтичних схем для лікування хворих із тромбоцитопенією при ВІЛ-інфекції з урахуванням швидкості прогресування захворювання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Marroni M., Gresele P., Vezza R. Thrombocytopenia in HIV-infected patients: prevalence and clinical spectrum // *Recenti Prog Med.* — 1995. — N 86. — P. 103-106.

2. *Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus infected persons: results from the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project* / P. S. Sullivan, D. L. Hanson, S. Y. Chu et al. // *Blood.* — 1998. — N 91. — P. 301-308.

3. *Thrombocytopenia in HIV-infected children* / M. Z. Aquino, H. K. Sato, J. Kamikawa et al. // *Int. Conf. AIDS* (Jul. 7-12). — 1996. — P. 105 (abstract no. Mo. B. 1293).

4. Имбах П. Диагноз и лечение хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей // *Гематол. и трансфузиология.* — 1998. — № 3. — С. 27-31.

5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. — М.: МедиаСфера, 2002. — 168 с.

УДК 618.41-174-055.2:616-002.3

Е. В. Шамік

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ПРИ ВАГІТНОСТІ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Проблема післяпологових гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) залишається актуальною в сучасному акушерстві, незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці, профілактиці

та лікуванні, що обумовлено їх значною поширеністю та місцем у структурі материнської смертності [1]. Для виникнення післяпологових гнійно-септичних ускладнень необхідною умовою є присутність збудника. Причина інфекційних уск-

ладнень — не тільки наявність бактеріальної чи вірусної загрози, а й зниження імунної реактивності організму.

Формування антигенспецифічної відповіді під дією мікробного патогену потребує активації імунної системи, яка





супроводжується клональною експансією специфічних Т- і В-лімфоцитів й загибеллю неспецифічно активованих лімфоцитів. Надмірне нагромадження антигенспецифічних Т- і В-лімфоцитів унаслідок імунної відповіді веде до генетично детермінованого балансу клітин, вирівнювання якого (після видалення антигену) також супроводжується загибеллю більшої частини вже антигенспецифічних лімфоцитів [2–4]. У вагітних із хронічною інфекцією частіше спостерігається пригнічення клітинного імунітету та відсутність вираженої реакції гуморального імунітету [5]. Неможливо обмежувати поняття захисних реакцій тільки участю неспецифічних механізмів резистентності та специфічної імунної відповіді. В єдиній захисній реакції задіяний увесь організм, у тому числі й усі системи, які, на перший погляд, не беруть участі в підтримці імунітету [3; 6]. Сьогодні домінує думка, що для вагітності характерний феномен імунітету гуморального типу, коли продукція антитіл превалює над цитотоксичною активністю лімфоцитів (імуносупресія стосується лише клітинної ланки). Це є компенсаторною реакцією на виключення Т-ланки в забезпеченні проінфекційного захисту. В-клітинний імунітет при вагітності зберігається на нормальному рівні, включаючи концентрацію в крові сироваткових імуноглобулінів [7; 8].

**Мета** нашого дослідження — вивчення фенотипу лімфоцитів у вагітних із високим ризиком інфікування.

### **Матеріали та методи дослідження**

Проспективно обстежено 109 породілей при абдомінальному розродженні. Жінок поділили на 3 групи. Із них 1-ша та 2-га групи — вагітні з високим ризиком інфікування (багатоводдя, фетоплацентарна недостатність (ФПН) інфекційного

генезу, хронічний пієлонефрит тощо). У 1-й групі (38 жінок) було застосовано комплекс лікувально-профілактичних заходів (підготовка із застосуванням мератину комбі по 1 таблетці інтравагінально на ніч, лактовіту по 2 капсули на день за 40 хв до їди 7–10 діб перед операцією, інтраопераційно використовували ушивання нижньоматкового сегмента за запропонованою методикою (патент № 10107/1 від 1.08.05 р.). У 2-й групі (34 жінки) застосовано стандартний підхід (обробка піхви хлоргексидином біглюконатом перед операцією). У 3-й групі було 37 жінок із доношеною вагітністю, без тяжкої акушерської та екстрагенітальної патології, без хронічних захворювань, осередків хронічної генітальної чи екстрагенітальної інфекції, без наявності TORCH-інфекцій, до яких застосовано стандартний підхід. Усім пацієнткам проводилося комплексне обстеження напередодні розродження (до та після курсу профілактики). Стан клітинного імунітету вивчали шляхом визначення популяційного рівня загальних Т-клітин (CD3+) та їх субпопуляційного складу (CD4+, CD8+), а також CD25+, CD95+ та В-клітин (CD22+) за допомогою відповідних тест-систем моноклональних антитіл. Про стан гуморального імунітету судили за вмістом імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM), які визначали за методом Mancini. Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням пакета прикладних програм для статичної обробки даних “Microsoft Excel-2000”. Вірогідність різниці між порівнюваними групами оцінювали за критерієм Стьюдента. Розбіжності порівнюваних величин визначали вірогідними при  $P < 0,05$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Результати проспективних досліджень клітинного імунного статусу у вагітних усіх груп

подано у таблиці. При аналізі імунограм встановлено, що у обстежених вагітних наявність факторів інфікування порівняно зі здоровими вагітними та зниження вмісту натуральних кілерів (CD16+) зумовило порушення імунологічного гомеостазу, а саме: Т-лімфопенію, зниження рівня Т-клітин із хелперною активністю, при відносному підвищенні субпопуляції з супресивною активністю, зниження імунорезистентного індексу. Також зменшилася кількість В-лімфоцитів. Рівень експресії маркерів активації (CD25+) на лімфоцитах крові у жінок 1-ї та 2-ї груп вищий, ніж у здорових вагітних. Проведені дослідження виявили збільшення кількості клітин із мембранним маркером готовності до апоптозу (CD95+), що свідчить про формування певної стратегії материнської імунної системи до наявних інфекційних факторів. Показники гуморального статусу: значення IgG в 1-й групі до лікування ( $4,03 \pm 0,26$ ), після — ( $5,01 \pm 0,29$ ) г/л, у 2-й групі — ( $4,17 \pm 0,23$ ) г/л, у 3-й групі — ( $7,19 \pm 0,23$ ) г/л; значення IgA в 1-й групі до лікування було ( $0,96 \pm 0,06$ ), після — ( $1,16 \pm 0,09$ ) г/л, у 2-й групі — ( $1,02 \pm 0,03$ ) г/л, у 3-й групі — ( $1,22 \pm 0,07$ ) г/л; значення IgM у 1-й групі до лікування було ( $1,14 \pm 0,04$ ), після — ( $2,03 \pm 0,07$ ) г/л, у 2-й групі — ( $1,18 \pm 0,05$ ) г/л, у 3-й групі — ( $1,18 \pm 0,06$ ) г/л. Вірогідної відмінності між порівнюваними групами не відмічено, хоча спостерігалось зменшення концентрації Ig, особливо IgG, у обстежених вагітних із наявністю факторів інфікування порівняно зі здоровими вагітними. Встановлено, що поява негативної динаміки вмісту Т-хелперів, В-лімфоцитів найчастіше передують післяпологовим ускладненням.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що на фоні ризику інфікування при вагітності у породіль формується імунна



Стан клітинного імунітету, %,  $M \pm m$ 

Субпопуляції лімфоцитів в периферійній крові	Групи			
	1-ша група, n=38		2-га група, n=34	3-тя група, n=37
	До лікування	Після лікування		
CD3+	39,19±1,09	67,14±1,26 $P_{1-2} < 0,05$	54,62±1,06 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	60,21±1,11 $P_{1-4} < 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$
CD4+	30,26±0,96	36,32±1,12 $P_{1-2} > 0,05$	28,24±1,04 $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	32,34±1,24 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$
CD8+	21,37±0,29	19,32±0,26 $P_{1-2} > 0,05$	22,27±0,36 $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	18,42±0,39 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$
CD4+/CD8+	1,42±0,06	1,88±0,03 $P_{1-2} > 0,05$	1,27±0,04 $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	1,76±0,04 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$
CD19+	7,32±0,98	12,49±1,07 $P_{1-2} < 0,05$	9,47±0,36 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	12,32±1,11 $P_{1-4} < 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$
CD25+	2,96±0,38	2,01±0,32 $P_{1-2} > 0,05$	2,79±0,43 $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	1,72±0,28 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$
CD95+	22,83±0,84	31,12±1,19 $P_{1-2} > 0,05$	24,12±0,9 $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	34,12±1,21 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$
CD16+	12,23±0,42	15,21±0,30 $P_{1-2} > 0,05$	11,26±0,34 $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	15,74±0,51 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$

недостатність ще до розродження.

При проспективному дослідженні у жінок 2-ї групи перебіг післяопераційного періоду ускладнився клінічно в 5 (14,7 %) випадках (1 — ендометрит, 1 — серома післяопераційного рубця, 3 — субінволюція матки), у жінок 1-ї та 3-ї груп ускладнень із клінічними проявами не спостерігалось. При гістологічному дослідженні інфікування фетоплацентарного комплексу (ФПК) у жінок 1-ї групи було верифіковано в 11 (57,9 %) випадках: у 5 — інтервілезит із маргінальною плацентарною інфільтрацією, у 3 — плацентит з явищами

децидуїту, у 3 — амніоніт; у жінок 2-ї групи інфікування ФПК верифіковано у 22 (64,7 %) осіб: у 11 — інтервілезит із маргінальною плацентарною інфільтрацією, у 5 — плацентит з явищами децидуїту, у 6 — амніоніт; у жінок 3-ї групи верифіковано в 11 (29,7 %): у 5 — інтервілезит з маргінальною плацентарною інфільтрацією, у 3 — плацентит з явищами децидуїту, у 3 — амніоніт.

При ПЛР-діагностиці метроаспірату у жінок 1-ї групи було виявлено хламідії у 2 (10,5 %) осіб, мікоплазми — у 1 (5,2 %), уреоплазми — у 1 (5,2 %), асоціації — у 4 (21,1 %); відповід-

но у жінок із 2-ї групи хламідії було виявлено у 5 (14,7 %) осіб, мікоплазми — у 2 (5,8 %), уреоплазми — у 4 (11,8 %), асоціації у 11 (32,4 %); у 3-й групі було виявлено хламідії у 2 (5,4 %), мікоплазми — у 1 (2,7 %), уреоплазми — у 1 (2,7 %), асоціації — у 5 (13,5 %).

## Висновки

1. Встановлено вірогідне зниження клітинних (CD3+, CD19+) і гуморальних (IgG) показників імунітету у вагітних із високим ризиком інфікування.

2. Значна частота наявності в метроспіраті таких збудників, як хламідії (14,7 %), мікоплазми (5,8 %), уреоплазми (11,8 %) на фоні пригнічення функціонального стану імунітету визначає необхідність обережного підходу до превентивного використання антибіотиків і доцільність розширення спектра специфічних профілактичних заходів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Тютюнник В. Л.* Предгравидарная подготовка, тактика ведения беременности, родов и послеродового периода при инфекции // *Акушерство и гинекология.* — 2004. — № 3. — С. 54-57.

2. *Суховой Ю. Г.* Функциональное состояние иммунной системы при воспалительных заболеваниях: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36. — Н., 1998. — 198 с.

3. *Судаков К. В.* Иммунные механизмы системной деятельности организма // *Иммунология.* — 2003. — № 6. — С. 372-381.

4. *Симонова А. В.* Фенотип лимфоцитов крови при инфекционных заболеваниях человека // *Иммунология.* — 2002. — № 5. — С. 310-313.

5. *Состояние факторов системного и местного иммунитета у женщин с осложненным и неосложненным течением послеродового периода при абдоминальном родоразрешении / Р. А. Беловолова, И. А. Евдокимова, И. О. Крыжановская, Н. М. Борисенкова // Мед. иммунология.* — 2003. — Т. 5, № 3-4. — С. 374-375.



6. Судаков К. В. Иммуные механизмы системной деятельности организма // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 372-381.

7. Владимирова Н. Ю., Чижова Г. В. Изучение показателей иммун-

ного статуса у женщин // Иммунология. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 547-550.

8. Спектр иммуноглобулинов сыворотки крови и цервикального секрета у беременных женщин при

разных вариантах родоразрешения / Л. А. Беловолова, И. А. Евдокимова, И. О. Крыжановская, И. М. Борисенкова // Мед. иммунология. — 2003. — Т. 5, № 3-4. — С. 330-331.

УДК 618.3(088.8):618.475(088.8)

Абдул Карим А. А. Тариф

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Одесский государственный медицинский университет

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) нетравматического характера обозначены в МКБ 10-го пересмотра под рубрикой Р 52.0, Р 52.1, Р 52.2 и возникают преимущественно у недоношенных детей, формируя одну из ведущих причин инвалидности среди детского населения [1; 2].

Большинство факторов риска ВЖК реализуют свое действие через гипоксию, которая приводит к нарушениям кислотно-основного состояния (КОС), активации анаэробного гликолиза и перекисного окисления липидов [3]. Вместе с тем, в литературе мы не встречали данных о состоянии КОС, анаэробного гликолиза и перекисного окисления липидов при ВЖК у младенцев с низкой массой тела (НМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ).

**Цель** данного исследования — повысить эффективность профилактики и лечения у недоношенных детей с НМТ и ОНМТ на основе изучения КОС, анаэробного гликолиза и перекисного окисления липидов и учета прогностического значения показате-

лей выявленных метаболических нарушений.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 200 недоношенных младенцев, которые были распределены на 5 групп: I группа — дети с НМТ (29 человек) и ВЖК I-II степени; II группа — дети с НМТ (15 младенцев) и ВЖК III-IV степени; III группа — дети с ОНМТ (21 ребенок) и ВЖК I-II степени; IV группа — дети с ОНМТ (15 младенцев) и ВЖК III-IV степени; V (контрольная) — дети с НМТ (80 детей) и ОНМТ (40 младенцев) без ВЖК.

Клиническое обследование детей включало общепринятые методы выявления медико-социальных факторов риска. Детей обследовали объективно, проводили углубленный неврологический осмотр, использовали лабораторные и инструментальные методы (нейросонографию).

Интенсивность процессов перекисидации липидов (ПОЛ) оценивали по уровню гидроперекисей липидов (ГПЛ) в

плазме крови. Содержание ГПЛ в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом по данным измерения ультрафиолетового поглощения липидных экстрактов крови [4].

О состоянии антиоксидантной системы (АОС) судили по уровню антиокислительной активности (АОА) крови по методу, предложенному О. П. Левицким и соавторами [5].

Анаэробный гликолиз характеризовался уровнями пирувиноградной (ПВК) и молочной кислот (МК) в крови. Определение ПВК и МК в крови осуществлялось энзимным методом [6].

Кислотно-основное состояние и газовый состав крови изучали по показателям pH, парциальному напряжению кислорода ( $PO_2$ ) и углекислого газа ( $PCO_2$ ) в крови и отклонению оснований (BE). Исследование КОС проводили на аппарате ABC-1 фирмы "Radiometer" (Дания) по методу P. Astgrip. Прогностическое значение биохимических показателей в отношении вероятности возникновения ВЖК изучалось по уровню чувствитель-





ности, специфичности и прогностической ценности тестов [7].

### Результаты исследования и их обсуждение

Сопоставление клинических характеристик детей с НМТ и ОНМТ с учетом степени тяжести ВЖК выявило одинаковые закономерности течения раннего неонатального периода у младенцев с ВЖК I–II степени и у детей с ВЖК III–IV степени. При ВЖК I–II степени у детей как с НМТ, так и с ОНМТ ранний неонатальный период протекал относительно благоприятно. У 58,6 % младенцев с НМТ и у 52,4 % с ОНМТ состояние оценивалось как среднетяжелое и удовлетворительное, неврологическая симптоматика отсутствовала или была выражена минимально: синдром возбуждения или угнетения и глазная симптоматика. Положительная динамика неврологической симптоматики наблюдалась у 31,0 % обследованных детей с НМТ и у 28,6 % — с ОНМТ. Среди перинатальной патологии с высокой частотой наблюдались асфиксия и гипоксически-ишемическая энцефалопатия.

При ВЖК III–IV степени у младенцев с НМТ и ОНМТ наблюдалось осложненное течение раннего неонатального периода. Состояние детей в большинстве случаев было тяжелым: у детей с НМТ — в 93,3 % случаев и у всех младенцев с ОНМТ при рождении. Тяжелая неврологическая симптоматика включала судорожный синдром, коматозное состояние, выраженный синдром возбуждения и т. п. Положительная динамика неврологической симптоматики наблюдалась редко — у 20,0 % детей с НМТ и ОНМТ. Среди перинатальной патологии с высокой частотой диагностировали асфиксию при рождении, легочную патологию на основе дефицита сурфактан-

та — РДС I типа у детей с ОНМТ, полисегментарные ателектазы легких у младенцев с НМТ, резкое падение гемоглобина и гематокрита и использование при лечении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также спонтанное дыхание при положительном давлении. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия диагностирована у всех обследованных с ВЖК III–IV степени, родившихся как с НМТ, так и ОНМТ.

При изучении процессов перекисидации липидов у младенцев с ВЖК выявлена одинаковая направленность изменений АОС и ПОЛ у обследуемого контингента с НМТ и ОНМТ при рождении. Ухудшение функционирования АОС и интенсификация ПОЛ отмечались как у детей с ВЖК I–II степени, так и с ВЖК III–IV степени. Об этом свидетельствовали статистически достоверно низкие показатели АОА крови и высокие уровни ГПЛ крови в 1-й и 7-й день жизни по сравнению с контрольной группой. Достоверных отличий показателей АОА крови при ВЖК I–II степени и ВЖК III–IV степени выявлено не было.

С помощью клинико-лабораторных сопоставлений выявлена зависимость степени повышения уровня ГПЛ от степени тяжести ВЖК у детей как с НМТ, так и с ОНМТ (рис. 1, а). Уровень ГПЛ при ВЖК I–II степени снижался в динамике, но не достигал значений контрольной группы, тогда как при ВЖК III–IV степени уровень ГПЛ оставался таким же высоким к 7-му дню жизни.

У детей с НМТ и ОНМТ и ВЖК III–IV степени показатели ГПЛ достоверно превышали таковые у детей с ВЖК I–II степени в 1-е сутки жизни в 1,3 раза, а к концу раннего неонатального периода — в 1,8 раза. Данные регионального исследования совпадают с данными других авторов о роли накопления продуктов перекисного окисления липидов в

возникновении поражений головного мозга у доношенных и недоношенных детей [8; 9].

Изучение КОС крови у детей с ВЖК показало однонаправленность изменений равновесия кислот и оснований у младенцев с НМТ и ОНМТ. При ВЖК I–II степени у детей с НМТ и ОНМТ наблюдался умеренный респираторно-метаболический декомпенсированный ацидоз при рождении (низкий уровень pH, BE,  $P_{O_2}$  и высокий —  $P_{CO_2}$ ). В динамике к концу первых суток нарушения КОС соответствовали компенсированному респираторно-метаболическому ацидозу (нормальный уровень pH, низкий — BE, сниженный —  $P_{O_2}$  и повышенный —  $P_{CO_2}$  по сравнению с контрольной группой).

Наиболее быстрой и выраженной оказалась динамика показателя pH крови, менее быстрой — динамика показателя BE.

Анализ клинико-лабораторных данных выявил зависимость выраженности нарушений КОС от степени тяжести ВЖК. У детей как с НМТ, так и с ОНМТ при ВЖК III–IV степени наблюдался тяжелый респираторно-метаболический декомпенсированный ацидоз не только при рождении, но и к концу первых суток жизни (очень низкие уровни pH и BE, — сниженный  $P_{O_2}$  и повышенный —  $P_{CO_2}$  по сравнению с контрольной группой). Динамика показателей pH и BE была менее выраженной.

Показатель BE крови у детей с НМТ и ОНМТ оставался неизменным при рождении и к концу первых суток жизни. На 7-й день жизни наблюдался компенсированный метаболический ацидоз (нормальный уровень pH крови,  $P_{O_2}$ ,  $P_{CO_2}$  и низкий — BE). Показатели BE крови у детей с НМТ и ОНМТ и ВЖК III–IV степени были в 1,6 раза ниже, чем показатели при ВЖК I–II степени. К концу раннего неонатального перио-



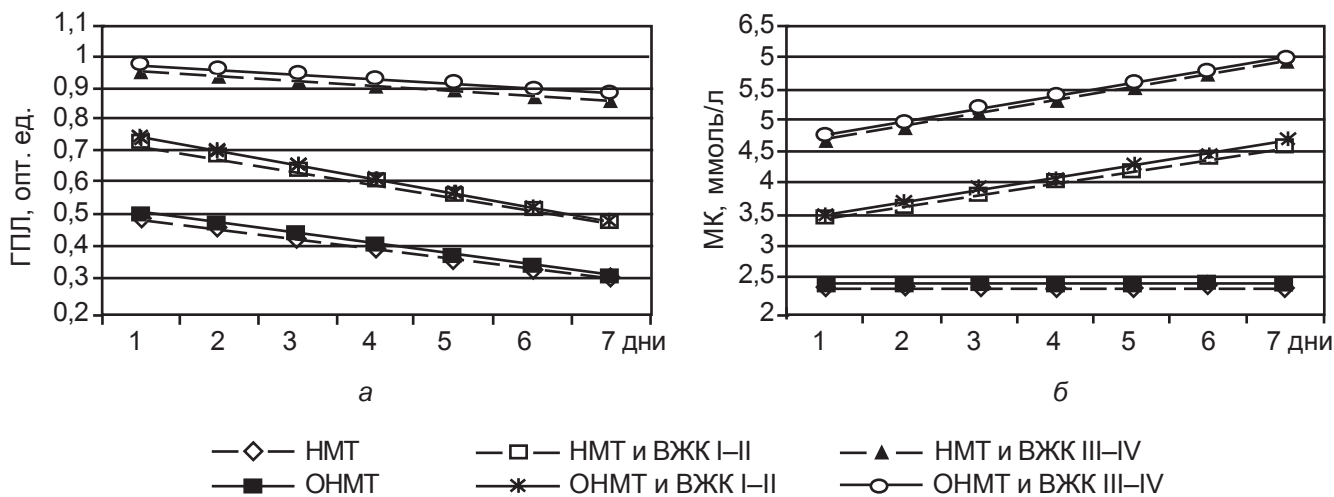


Рис. 1. Показатели ГПЛ (а) крови и МК (б) у детей с низкой массой тела и очень низкой массой тела

**Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность биохимических тестов в отношении вероятности возникновения внутрижелудочковых кровоизлияний у детей с низкой и очень низкой массой тела**

Таблица

Тест (M±mt) Pt = 95 %		Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая ценность, %
ГПЛ	НМТ	66,7	79,3	76,9
	ОНМТ	64,0	76,0	72,7
МК	НМТ	70,0	80,0	84,0
	ОНМТ	78,8	80,9	89,6
рН	НМТ	93,3	80,0	93,3
	ОНМТ	88,0	81,8	91,7
ВЕ	НМТ	90,0	80,0	93,1
	ОНМТ	92,0	81,8	92,0

да показатель ВЕ крови у детей с НМТ превышал таковой в 2,3 раза, а у младенцев с ОНМТ — в 2,5 раза.

Изучение анаэробного гликолиза у детей с ВЖК выявило одинаковую направленность изменений показателей ПВК и МК у младенцев с НМТ и ОНМТ, а также активацию анаэробного гликолиза при кровоизлияниях в боковые желудочки мозга. Концентрация ПВК оказалась повышенной у детей как с НМТ, так и с ОНМТ, но достоверных отличий показателей между группами младенцев с ВЖК I-II степени и ВЖК III-IV степени, а также в динамике не наблюдалось. Уровень же МК повышался в динамике при ВЖК I-II и ВЖК III-IV степени (рис. 1, б).

С помощью анализа клинико-лабораторных показателей выявлено соответствие степени тяжести ВЖК степени повышения уровня МК у младенцев с НМТ и ОНМТ.

У детей с НМТ и ОНМТ и ВЖК III-IV степени уровни МК в первые сутки жизни превышали таковые у младенцев с ВЖК I-II степени в 1,4 раза, а к концу раннего неонатального периода — в 1,3 раза.

Принимая во внимание высокую статистическую достоверность отличий показателей МК, ГПЛ, рН и ВЕ крови при ВЖК от контрольной группы и соответствие их изменений степени тяжести ВЖК у недоношенных детей с НМТ и ОНМТ, стало возможным установить биохимические критерии вероятности развития

кровоизлияний в боковые желудочки мозга, рассчитанные по доверительным границам средних величин показателей в генеральной совокупности с вероятностью 95 %.

При уровнях рН капиллярной крови 7,21–7,13, ВЕ капиллярной крови — от -10,58 до -12,38 ммоль/л, концентрации МК в пуповинной крови — от 2,75 до 3,73 ммоль/л, ГПЛ пуповинной крови — 0,61–0,81 опт. ед. можно думать о ВЖК у детей с НМТ. При уровнях рН в пределах 7,15–7,19, ВЕ — от -10,77 до -12,69 ммоль/л, МК — 2,85–4,07 ммоль/л, ГПЛ — 0,62–0,86 опт. ед. можно предполагать ВЖК у младенцев с ОНМТ.

Биохимические показатели КОС, интенсивности ПОЛ и анаэробного гликолиза оценивались не только с позиций критериев степени тяжести ВЖК, но и как прогностические тесты в отношении вероятности развития ВЖК (I-II степени) и тяжелых ВЖК (III-IV степени) у детей с НМТ и ОНМТ при рождении. Наиболее высокие показатели чувствительности, специфичности и прогностической ценности в отношении прогноза вероятности возникновения ВЖК (таблица) у детей с НМТ и ОНМТ определялись у тестов рН и ВЕ крови. Меньшее прогностическое значение у детей с НМТ и ОНМТ выявлено



у теста уровня МК крови в связи с меньшей чувствительностью, но относительно высокой специфичностью и прогностической ценностью. Прогностическое значение уровня ГПЛ крови оказалось самым низким.

### Выводы

1. Более благоприятному течению раннего неонатального периода при ВЖК I–II степени соответствуют умеренные нарушения КОС, снижение функционирования антиоксидантной системы и интенсификация ПОЛ, а также умеренная активация анаэробного гликолиза при рождении и быстрая положительная динамика выявленных изменений к 7-му дню жизни у детей с НМТ и ОНМТ.

2. Осложненное течение раннего неонатального периода при ВЖК III–IV степени сопровождается тяжелыми нарушениями КОС, снижением функционирования антиоксидантной системы, выражен-

ной интенсификацией процессов ПОЛ и активацией анаэробного гликолиза при рождении и недостаточной положительной динамикой выявленных изменений к 7-му дню жизни у детей с НМТ и ОНМТ.

3. Показатели рН, ВЕ и МК крови могут быть использованы в качестве альтернативных дополнительных тестов для прогноза вероятности развития ВЖК, поскольку имеют наиболее высокую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность. Меньшее прогностическое значение имеет тест ГПЛ крови.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аряев М. Л. Неонатология. — К.: АДЕФ Украина, 2003. — 756 с.

2. Посібник з неонатології: Пер. з англ. / Джон Клоерті, Енн Старк (ред.). — К.: Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 2002. — 772 с.

3. Неонатология: Учеб. пособие: В 2 т. / Н. П. Шабалов. — Т. 1. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: МЕД пресс-информ, 2004. — 608 с.

4. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекиси липидов в плазме крови // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33-35.

5. А. с. 656614 СССР, МКИ А 61В10/00. G01. № 33/16: Способ определения антиокислительной активности липидов / А. П. Левицкий, Л. М. Шафран, Е. К. Гукевич: Одесс. НИИ стомат. и бассейновая сан-эпидстанция Черноморского вод. бассейна. — № 2509763/28-13, заявл. 11.07.77, опубл. 14.04.79. Бюл. № 14. — С. 13.

6. Колб В. Г., Камышев В. С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982. — 277 с.

7. Шунько Є. Є. Організація надання медичної допомоги новонародженим — проблеми і перспективи розвитку: Матеріали наук. симп. «Актуальні проблеми неонатології», Судак, Крим, 2006. — С. 2-15.

8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.

9. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. — М.: Триада-Х, 2001. — 640 с.

УДК 616.31-02:616.89-008.441.13-036.12

Л. Д. Чулак, С. Н. Брунич

## БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ПСИХИАТРИЧЕСКИМ СТАТУСОМ

Одесский государственный медицинский университет

### Вступление

Согласно опубликованным в литературе результатам исследований, значения концентраций в слюне практически здоровых людей многих органических [1] и минеральных [2] компонентов характеризуются достаточно узкими диапазонами колебаний, что существенно повышает их диагностическую ценность [3]. Следовательно, биохимичес-

кий анализ слюны в норме и при патологии — актуальное направление исследований [4]. Указывается, что показатели скорости слюноотделения и химический состав слюны человека могут изменяться не только под влиянием патологических процессов, протекающих в полости рта, но и на фоне модуляции активности некоторых системных нейрогуморальных механизмов контроля физиологи-

ческих функций организма [5; 6]. В литературе имеются сообщения о том, что назначение  $\beta$ -адреноблокаторов практически здоровым лицам вызывает усиление скорости секреции слюны подчелюстными железами, что сопровождается понижением в слюне концентрации общего белка, неорганических фосфатов, калия и ослаблением систем антиоксидантной защиты, тогда как содержание общего





кальция в слюне повышается [7]. Клинические наблюдения показали, что уровень активности центральной нервной системы влияет на содержание основных осмолитов слюны — катионов натрия и калия и на ионный состав ротовой жидкости [8].

Таким образом, результаты клинических наблюдений убедительно свидетельствуют, что центральная нервная система играет важную роль в процессах формирования слюны. Поэтому нарушения психофизиологического состояния пациента, неврологические заболевания и повреждение нервных окончаний слюнных желез негативно отражаются на показателях скорости образования слюны и ее химического состава. Между тем, особенности течения заболеваний полости рта у психоневрологических пациентов изучены недостаточно. Кроме того, актуальной является разработка новых методов лечения хронических воспалительных заболеваний полости рта у данной группы пациентов, а также неинвазивных методов оценки тяжести заболевания и эффективности проведенного лечения на основании биохимического анализа слюны, что стало **целью** данной работы.

### Материалы и методы исследования

Было обследовано 112 пациентов, в том числе 36 практически здоровых лиц (контрольная группа), 36 психоневрологических пациентов, рекомендованных к протезированию зубов, 40 психоневрологических пациентов, пользовавшихся зубными протезами более 3 лет.

Сбор образцов ротовой жидкости в условиях спонтанного слюноотделения у всех обследованных пациентов проводили натощак в 9.00. Слюну собирали в течение

15 мин, при этом пациенты находились в состоянии покоя, в положении сидя, в комфортных температурных условиях. Сразу после получения образцов слюны и измерения ее объема жидкость центрифугировали в течение 20 мин при 3000 об/мин и собирали надосадочный слой для дальнейшего биохимического анализа.

В полученных образцах слюны определяли величину осмоляльности криоскопическим методом на осмометре 3D3 (производства фирмы "Advanced Instruments" (США).

Концентрацию нитритов слюны определяли в присутствии реактива Грисса фотометрически ( $\lambda=540$  нм) по методике [9].

Концентрацию нитратов слюны, восстановленных до нитритов в присутствии металлического кадмия, определяли в реакции с использованием реактива Грисса фотометрически ( $\lambda=540$  нм) по методике [9].

Концентрацию общего кальция в слюне определяли фотометрическим методом ( $\lambda=590$  нм) на спектрофотометре СФ-46 в реакции с Арсеназо-III, с использованием стандартных наборов для *in vitro* диагностики производства фирмы Simko Ltd (Украина).

Концентрацию неорганических фосфатов в слюне определяли фотометрическим методом ( $\lambda=670$  нм) на спектрофотометре СФ-46 с использованием молибденовокислого аммония [10]. При этом образцы слюны подвергали предварительной депротеинизации в присутствии водного раствора трихлоруксусной кислоты.

О содержании молекул средней массы судили по значениям экстинкции супернатанта, полученного после обработки слюны раствором трихлоруксусной кислоты. Величину оптической плотности определяли в диапазонах спектра 254–280 нм на СФ-46

в соответствии с описанной в литературе методикой [11].

Статистический анализ полученных данных проводили по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Биохимические показатели слюны пациентов, которым рекомендована установка зубных протезов, приведены в табл. 1. Установлено, что величина осмоляльности слюны, а также содержание нитритов и нитратов в слюне пациентов значительно выше, чем в контрольной группе. Содержание в слюне пациентов катионов кальция и неорганических фосфатов отчетливо повышается на фоне резкого прироста концентрации молекул средней массы.

Сопоставление результатов биохимического анализа слюны лиц контрольной группы и пациентов с несъемными зубными протезами (табл. 2) показало, что в группе пациентов показатели осмоляльности слюны, концентрации нитритов, нитратов и молекул средней массы сохраняются на более высоком уровне, чем в пробах слюны лиц контрольной группы. Показано, что протезирование зубов способствует нормализации уровней кальция и неорганических фосфатов в слюне, поскольку в данной серии исследований не найдено статистически значимых отличий данных параметров.

В целом у пациентов со съемными зубными протезами исследованные биохимические параметры слюны сохраняют динамику, выявленную в предыдущей серии наблюдений. В частности, по сравнению с образцами слюны лиц контрольной группы обнаружены более высокие величины осмоляльности слюны, концентрация нитритов и нитратов, а также повышенные уровни молекул средней мас-



**Биохимические показатели слюны пациентов, которым рекомендовано протезирование, M±m**

Показатели	Контрольная группа, n=36	Группа пациентов, которым рекомендовано протезирование, n=36
Осмоляльность слюны, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	82±7 P<0,01	194±18
Нитриты слюны, мкмоль/л	21,2±3,8 P<0,01	285,1±18,9
Нитраты слюны, мкмоль/л	37,1±9,6 P<0,01	198,2±11,3
Фосфаты слюны, ммоль/л	4,8±0,6 P<0,01	7,8±0,4
Кальций слюны, ммоль/л	1,6±0,1 P<0,05	2,4±0,1
Молекулы средней массы слюны (λ=254 нм), ед. экстинции	0,092±0,010 P<0,01	0,420±0,039
Молекулы средней массы слюны (λ=280 нм), ед. экстинции	0,116±0,011 P<0,01	0,307±0,022

Примечание. В табл. 1 и 2: n — количество наблюдений; P — показатель достоверности межгрупповых отличий.

**Биохимические показатели слюны пациентов с зубными протезами, выполненными по общепринятой методике, M±m**

Показатели	Контрольная группа, n=36	Группа пациентов с постоянными зубными протезами, n=36
Осмоляльность слюны, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	82±7 P<0,01	172±21
Нитриты слюны, мкмоль/л	21,2±3,8 P<0,01	173,1±11,4
Нитраты слюны, мкмоль/л	37,1±9,6 P<0,01	126,7±8,1
Фосфаты слюны, ммоль/л	4,8±0,6	5,4±0,6
Кальций слюны, ммоль/л	1,6±0,1	1,9±0,2
Молекулы средней массы слюны (λ=254 нм), ед. экстинции	0,092±0,010 P<0,01	0,281±0,029
Молекулы средней массы слюны (λ=280 нм), ед. экстинции	0,116±0,011 P<0,01	0,177±0,019

сы. При этом значения концентрации кальция и фосфатов в слюне близки к аналогичным параметрам в контрольной группе.

### Выводы

Проведенные биохимические исследования слюны практически здоровых лиц (контрольная группа) и групп пациентов с психиатрической патологией позволяют сде-

лать вывод, что значения биохимических параметров (осмоляльность, концентрация нитритов, нитратов и молекул средней массы) в слюне пациентов со съемными зубными протезами превышают аналогичные показатели в слюне лиц контрольной группы. Такие наблюдения позволяют утверждать, что найденные отклонения связаны с патологическими процессами в

полости рта, вызваны основным заболеванием и являются следствием особенностей состояния механизмов секреции слюны у психоневрологических пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ghafouri B., Tagesson C., Lindahl M. Mapping of proteins in human saliva using two-dimensional gel electrophoresis and peptide mass fingerprinting // *Proteomics*. — 2003. — Vol. 3, N 6. — P. 1003-1015.
2. McGehee J. W., Johnson R. B. Biomarkers of bone turnover can be assayed from human saliva // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 59, N 3. — P. 196-200.
3. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers // *Clin. Chim. Acta*. — 2004. — Vol. 343, N 1. — P. 1-16.
4. Sculley D. V., Langley-Evans S. C. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation // *Clinical Science*. — 2003. — Vol. 105. — P. 167-172.
5. Effects of the antihypertensive drug captopril on human salivary secretion rate and composition / T. Norderfors, C. Dahlof, T. Ericsson, S. Twetman // *Eur. J. Oral Sci.* — 1995. — Vol. 103, N 6. — P. 351-354.
6. Vaupel D. B., Kimes A. S., London E. D. Comparison of 7-nitroindazole with other nitric oxide synthase inhibitors as attenuators of opioid withdrawal // *Psychopharmacology (Berl)*. — 1995. — Vol. 118, N 4. — P. 361-368.
7. Effects of the beta-adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human parotid and submandibular-sublingual salivary secretion / T. Norderfors, T. Ericsson, S. Twetman, C. Dahlof // *J. Dent. Res.* — 1994. — Vol. 73, N 1. — P. 5-10.
8. Changes in salivary [K<sup>+</sup>], [Na<sup>+</sup>] and [K<sup>+</sup>]/[Na<sup>+</sup>] with varied test demands / P. Richter, J. W. Hinton, D. Meissner, P. Scheller // *Biol. Psychol.* — 1995. — Vol. 39, N 2-3. — P. 131-142.
9. Емченко Н. Л., Цыганенко О. И., Ковалевская Т. В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма // *Клин. и лабор. диагностика*. — 1994. — № 6. — С. 19-20.
10. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
11. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. М. Бидула, Д. А. Фурманчук и др. // *Клин. и лабор. диагностика*. — 1999. — № 2. — С. 13-17.





УДК 614.824-036.11+547.211-085:622-058.243

Ю. О. Головін, В. Ю. Ніколенко

## ЛІКУВАННЯ ГІРНИКІВ ІЗ ГОСТРИМ ОТРУЄННЯМ РУДНИКОВИМ ГАЗОМ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Гострі отруєння рудниковим газом посідають друге місце серед виробничих інтоксикацій. Під час отруєнь рудниковим газом у хворих відбуваються ураження центральної нервової системи, вегетативні, вестибулярні та психофізіологічні порушення, значно збільшується кількість вільних радикалів у організмі [1; 2]. Відомо, що вестибулярний аналізатор є дуже чутливим до збільшення кількості вільних радикалів у організмі [3]. Гіпербарична оксигенація (ГБО) — патогенетично обґрунтований і найефективніший метод надання невідкладної допомоги при гострих отруєннях оксидом вуглецю та рудниковим газом різних ступенів тяжкості. Деякі автори рекомендують проводити не тільки реабілітаційне надання ГБО, але і курс сеансів, що прискорює одужання і забезпечує швидкий регрес симптоматики захворювання [4]. Водночас, недостатня кількість кисню та наявність в організмі продуктів розпаду тканин при отруєнні можуть призводити до більшого рівня вільних радикалів у організмі. Цей процес можна нейтралізувати використанням препаратів, які зв'язують вільні радикали, або антиоксидантів, поєднане призначення яких підвищує ефект ГБО.

Альфа-ліпоева кислота (АЛК) має дуже корисні антиоксидантні властивості, зменшує кількість вільних радикалів, покращує метаболізм у нейронах і засвоєння глюкози всіма тканинами [5; 6]. Тому метою роботи було оцінити динаміку клінічних, вегетативних, вестибулярних і психофізіологічних показників під час лікування хворих гірників з отруєнням рудниковим газом при використанні разом ГБО і АЛК.

### Матеріали та методи дослідження

Гіпербаричну оксигенацію проводили 18 хворим гірникам з отруєнням рудниковим газом у барокамерах типу ОКА-МТ при тиску кисню 2 ата і протягом сеансу ізопресії 60 хв із загальною кількістю 10 сеансів у відділенні гіпербаричної оксигенації Обласної клінічної лікарні профзахворювань. За 1 год перед сеансом ГБО вводили внутрішньовенно розчин АЛК («Еспаліпон») дозою 600 мг одноразово у 200 мл 0,9%-го розчину натрію хлориду при закритому від світла флаконі. Перед лікуванням і після нього оцінювали скарги хворих, показники вегетативної проби Ашнера [7], ортостатичної, вестибулярної функції за 20-бальною шкалою, психофізіологічних показників [3; 8].

Оцінювали середні значення ( $\bar{X}$ ) і їхню помилку ( $S_{\bar{X}}$ ), коефіцієнти кореляції ( $r$ ), критерії Стьюдента ( $kS$ ), Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) і Уїлкоксона ( $kW$ ), вірогідність статистичних показників ( $P$ ) [9].

### Результати дослідження та їх обговорення

Після курсу ГБО з АЛК у хворих гірників із гострим отруєнням рудниковим газом вірогідно зменшилася кількість скарг на головний біль — з  $(88,8 \pm 7,4)$  до  $(27,7 \pm 10,5)$  % ( $kS=4,75$ ;  $P<0,001$ ); запаморочення — з  $(77,7 \pm 9,8)$  до  $(22,2 \pm 9,8)$  % ( $kS=5,39$ ;  $P<0,001$ ); слабкість — із  $(94,4 \pm 5,4)$  до  $(27,7 \pm 10,5)$  % ( $kS=5,64$ ;  $P<0,001$ ); млість — із  $(55,6 \pm 11,7)$  до  $(22,2 \pm 9,8)$  % ( $kS=3,20$ ;  $P=0,022$ ); нудоту — з  $(44,4 \pm 11,7)$  до  $(5,6 \pm 5,4)$  % ( $kS=3,01$ ;  $P=0,0063$ ); безсоння — з  $(44,4 \pm 11,7)$  % до  $(11,1 \pm 7,4)$  % ( $kS=2,40$ ;  $P=0,016$ ); забутливість — із  $(61,1 \pm 11,5)$  до  $(22,2 \pm 9,8)$  % ( $kS=3,75$ ;  $P=0,011$ ); емоційну лабільність — з  $(38,9 \pm 11,5)$  % до  $(11,1 \pm 7,4)$  % ( $kS=2,03$ ;  $P=0,030$ ); підвищилася життєва активність — із  $(55,6 \pm 11,7)$  до  $(13,3 \pm 8,7)$  % ( $kS=2,90$ ;  $P=0,012$ ) хворих. Динаміку до зменшення продемонстрували і скарги на потемніння в очах — із  $(22,2 \pm 9,8)$  до  $(6,7 \pm 6,4)$  % ( $kS=1,54$ ;  $P=0,087$ ); пітливість — із  $(27,7 \pm 10,5)$  до





(16,7±8,8) % (kS=0,80; P=0,217); дратівливість — із (16,7±8,8) до (5,6±5,4) % (kS=1,07; P=0,154); серцебиття — з (38,8±11,5) до (16,7±8,8) % (kS=2,03; P=0,030) (рис. 1).

Загальний перебіг хвороби після звичайного лікування в контролі характеризувався значним покращанням у (14,3±5,9) % хворих, невелике покращання відмічали (28,6±7,6) %, але (57,1±8,3) % відмітили, що їхній стан не зазнав очікуваних змін. Перебіг хвороби у гірників, яких лікували ГБО з АЛК, характеризувався значним покращанням стану в (61,1±11,5) % випадків (kS=3,62; P=0,0005;  $\chi^2=12,37$ ; P=0,0004 відносно контролю), в (27,8±10,5) % випадків хворі відмічали незначне покращання (kS=0,06; P=0,439;  $\chi^2=0,001$ ; P=0,951 відносно контролю), і тільки 2 (11,1±7,4) % пацієнтів зауважили, що їхній стан залишився без змін (kS=4,13; P=0,0011;  $\chi^2=10,37$ ; P=0,0013 відносно контролю).

Результати оцінки вегетативної реактивності згідно з пробою Ашнера характеризувалися вірогідним зменшенням симпатикотонічних відповідей із (83,3±8,7) до (38,9±11,5) % (kS=3,07; P=0,0053 відповідно) та збільшенням нормотонічних реакцій із (11,1±7,4) до (50,0±11,8) % (kS=2,79; P=0,0079 відповідно) на фоні незначного збільшення парасимпатикотонічних реакцій із (5,6±5,4) % до (11,1±7,4) %, хоча вірогідних змін у цій групі не отримано (kS=0,60; P=0,297 відповідно).

Результати ортостатичної проби після лікування ГБО з АЛК свідчили про тенденцію до нормалізації вегетативної забезпеченості діяльності. Так, середня кількість прискорення серцевих скорочень зменшилася з (18,9±1,8) до (14,2±2,1) уд/хв (kS=0,60; P=0,297 відповідно), а частота симпатикотонічних відповідей зменшилася з (66,7±11,1) до (27,8±10,5) % (kS=2,55; P=0,025 відповідно), збільшилася кіль-

кість нормальних відповідей у цій пробі з (27,8±10,5) до (55,6±11,7) %; (kS=2,11; P=0,048 відповідно), а парасимпатикотонічних — майже не змінилася — (11,1±7,4) і (16,7±8,8) % (kS=0,48; P=0,303 відповідно).

У вестибулярних пробах відмічалось покращання загальної оцінки після лікування курсом ГБО з АЛК із (9,55±0,61) до (7,27±0,36) балів (kS=2,98; P=0,0088; kW=2,50; P=0,012 відповідно). Значний вклад у загальну оцінку вестибулярних порушень у хворих гірників із гострим отруєнням вуглецем вносили скарги на запаморочення, які після лікування значно зменшилися, — від (2,27±0,21) до (1,66±0,16) балу (kS=2,37; P=0,029; kW=1,96; P=0,050 відповідно), стали коротшими і рідше супроводжувалися головним болем.

Інші проби виявили тенденцію до покращання результатів, а саме такі проби: Уємури — з (2,44±0,29) до (1,94±0,15) балу (kS=1,58; P=0,131; kW=1,43; P=0,151 відповідно), проба стеження — зменшилася з (1,44±0,33) до (0,83±0,19) (kS=1,77; P=0,093; kW=1,61; P=0,105 відповідно); вказівна проба — зменшилася з (1,05±0,22) до (0,88±0,18) балу (kS=0,46; P=0,644; kW=0,54; P=0,589 відповідно); графічна проба — з (1,22±0,17) до (0,94±0,15) балу (kS=1,31; P=0,205; kW=1,24; P=0,213 відповідно); крокова проба Фукуди — з (1,11±0,26) до (0,94±0,17) балу (kS=0,61; P=0,546; kW=0,44; P=0,660 відповідно), але вона була не вірогідною (рис. 2).

Результати лікування ГБО з АЛК позначалися на психо-

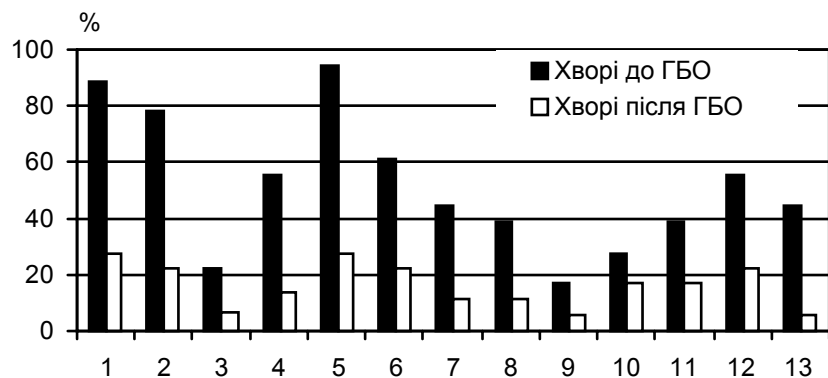


Рис. 1. Динаміка скарг при лікуванні ГБО з АЛК гірників з отруєнням рудниковим газом: 1 — головний біль; 2 — запаморочення; 3 — потемніння в очах; 4 — зниження життєвої активності; 5 — слабкість; 6 — забудливість; 7 — безсоння; 8 — емоційна лабільність; 9 — дратівливість; 10 — пітливість; 11 — серцебиття; 12 — млість; 13 — нудота

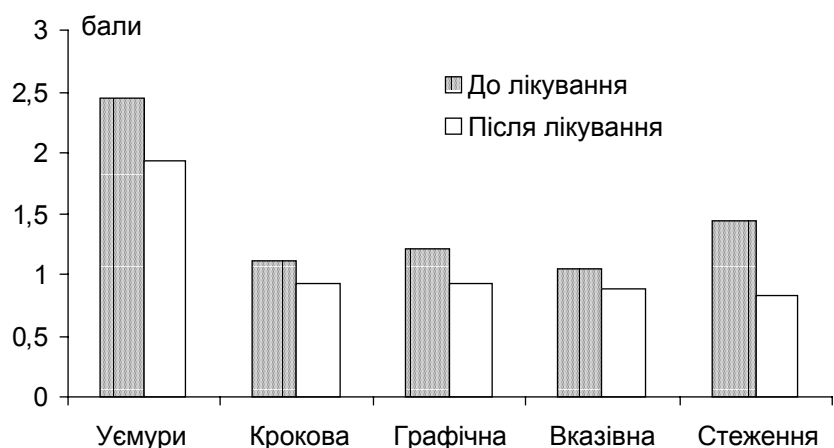


Рис. 2. Результати клінічних вестибулярних проб при лікуванні ГБО з АЛК у гірників із гострим отруєнням рудниковим газом



Таблиця

**Психофізіологічні показники в гірників із гострим отруєнням рудниковим газом при лікуванні гіпербаричною оксигенацією з альфа-ліпоєвою кислотою,  $X \pm S_x$**

Показники	Групи хворих, n=18	
	До лікування	Після лікування
ЗМР, с	0,585±0,024	0,484±0,023*
Швидкість перероблення інформації, біт/с	5,42±0,13	6,16±0,13
Опір шкіри, Ом	79,8±5,2	46,1±1,5*
Помилки	25,6±0,9	20,8±0,5**

Примітка. \* — вірогідність різниці між групами  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$ .

фізіологічних показників хворих з отруєнням рудниковим газом, про що свідчили зменшення часу зорово-моторної реакції — з (0,585±0,024) до (0,484±0,023) с ( $kS=3,03$ ;  $P=0,029$ ;  $kW=1,20$ ;  $P=0,227$  відповідно) і тенденція до підвищення швидкості перероблення інформації — з (5,42±0,13) до (6,16±0,13) біт/с ( $kS=1,93$ ;  $P=0,069$ ;  $kW=1,68$ ;  $P=0,092$  відповідно). Також значно зменшилася кількість помилок при виконанні завдання — з 25,6±0,9 до 20,8±0,5 ( $kS=2,15$ ;  $P=0,046$ ;  $kW=1,938$ ;  $P=0,052$  відповідно) і покращилася вегетативна регуляція діяльності, про що свідчило зменшення й стабілізація опору шкіри хворих — з (79,8±5,2) до (46,1±1,5) Ом ( $kS=2,94$ ;  $P=0,0090$ ;  $kW=2,63$ ;  $P=0,0084$  відповідно; таблиця).

### Висновки

Отже, при лікуванні потерпілих унаслідок гострого отруєння рудниковим газом сесанси ГБО з АЛК вірогідно ефективні за результатами клінічних показників, вестибулярних проб, вегетативних показників, психофізіологічних тестів, тому можна рекомендувати такий комплексний метод лікування до широкого застосування у лікуванні хворих після отруєння рудниковим газом.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Головін Ю. О. Особливості медичної допомоги при виробничих отруєннях рудниковим газом // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаява. — 2005. — № 4. — С. 61-63.
2. Methane emission from fixed dome biogas plants in hilly and plain regions of northern India

/ R. S. Khoiyangbam, S. Kumar, M. C. Jain et al. // Bioresour. Technol. — 2004. — Vol. 95, N 1. — P. 35-39.

3. Trinus K. F. Chornobyl Vertigo 10 years of monitoring. — Kyiv; Wurzburg, 1996. — 136 p.

4. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature / C. Wang, S. Schwaitzberg, E. Berliner, D. A. Zarin // Arch. Surg. — 2003. — Vol. 138, N 3. — P. 272-279.

5. Oxidative stress and antioxidant status in patients undergoing prolonged exposure to hyperbaric oxygen / S. Benedetti, A. Lamorgese, M. Piersantelli et al. // Clin. Biochem. — 2004. — Vol. 37, N 4. — P. 312-317.

6. Ніколенко В. Ю., Новосельська В. В., Яременко О. Л. Застосування препарату Еспа-Ліпон в реабілітації потерпілих при гострих отруєннях монооксидом вуглецю // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. — К., 2005. — Вип. 14, кн. 2. — С. 867-875.

7. Триумфов А. В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. — М.: ТОО «Техлит», 2006. — 248 с.

8. Лях Ю. Е. Особенности применения метода имитационного моделирования в психофизиологических исследованиях. — Донецк: Изд-во Донецкого мед. ун-та им. М. Горького, 1995. — 72 с.

9. Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.





УДК 616-053.2:061.7.75:929

**ІГОР ЛЕОНІДОВИЧ БАБІЙ****(До 60-річчя від дня народження)**

24 січня 2007 р. виповнюється 60 років Ігорю Леонідовичу Бабію — видатному вченому, лікарю-педіатру, педагогу.

І. Л. Бабій народився в Котовську Одеської області. У 1972 р. закінчив педіатричний факультет Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова. З 1972 по 1974 р. працював лікарем-інтерном, а потім — дільничним лікарем-педіатром Приморського району Одеси. З 1974 по 1976 р. — райпедіатром Приморського району.

З 1976 р. науково-педагогічна діяльність І. Л. Бабія пов'язана з Одеським державним медичним університетом, у якому він послідовно обіймав посади асистента (1976–1982), доцента (з 1982 р.) кафедри дитячих хвороб педіатричного факультету. У червні 1991 р. Ігоря Леонідовича було обрано на посаду завідувача кафедри дитячих хвороб лікувального та стоматологічного факультетів, у 1992 р. йому присвоєно вчене звання професора. У 1995 р. кафедра була реорганізована у кафед-

ру пропедевтики дитячих хвороб, яку він очолив.

У 1980 р. І. Л. Бабій захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук на тему «Ультраструктура лімфоцитів при різноманітних клінічних варіантах гострих пневмоній у дітей у зв'язку з введенням у терапію вітаміну Е», а у 1990 р. — дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук на тему «Етапне лікування і деякі питання патогенетичної терапії муковісцидозу у дітей».

Наукові інтереси професора І. Л. Бабія охоплюють широке коло найактуальніших проблем педіатрії. До основних напрямків його наукових досліджень належать дитяча пульмонологія, гастроентерологія, спадково-зумовлені захворювання, питання вигодування, годування дітей старше 1 року.

Ігор Леонідович — один із основоположників растрової та трансмісійної електронної мікроскопії в педіатрії в Україні. Він виділив 4 основні стани мітохондрій при гострих пневмоніях і обґрунтував необхідність застосування мембраностабілізуювальних препаратів при цьому захворюванні. При вивченні ультраструктури лімфоцитів ним запропонована їх оригінальна класифікація: функціонально-активні, перехідні форми та функціо-

нально-неактивні клітини. Вперше на території колишнього СРСР ученим було організовано санаторний етап лікування та реабілітації дітей і підлітків, хворих на муковісцидоз. Професор І. Л. Бабій — організатор Республіканського центру діагностики, лікування та реабілітації муковісцидозу у дітей (1990). Останніми роками його наукові інтереси пов'язані з проблемою раннього відновлювального лікування та реабілітації дітей і підлітків із захворюваннями органів травлення.

Ігор Леонідович — чудовий організатор і талановитий педагог, він постійно вдосконалює систему підготовки майбутніх лікарів, як вітчизняних, так і іноземних, спеціалістів післядипломної освіти, аспірантів, магістрів. Його педагогічна діяльність поєднується з виховною роботою — як невід'ємною частиною підготовки медичних кадрів. Протягом багатьох років ювіляр був заступником і деканом педіатричного факультету. Сьогодні його випускники працюють на всіх педіатричних кафедрах Одеського медичного університету. Ігор Леонідович — голова проблемної циклової методичної комісії з педіатричних дисциплін. Він постійно впроваджує найновітніші технології, прогресивні форми та методики навчання. Згідно з експериментальним навчальним планом,





він активно готується до викладання дисципліни «Догляд за хворим і пропедевтична педіатрія», яка складається з 5 кредитів ECTS.

І. Л. Бабій виконує чималий обсяг лікувальної роботи, є науковим керівником МДЛ № 1 м. Одеси ім. акад. Б. Я. Резніка. Щодня проводить планові професорські обходи, консультуючи хворих. Під його керівництвом за останні 5 років у діагностику та лікування дітей МДЛ № 1 впроваджено 11 новітніх методик. Він є заступником голови Одеської асоціації лікарів-педіатрів і неонатологів. Виступи професора І. Л. Бабія на засіданнях асоціації, яскраві клінічні обговорення та лекції здобули йому широку популярність і заслужену повагу практичних лікарів міста й області.

Упродовж тривалого часу кафедра, очолювана Ігорем Леонідовичем, надає лікувально-діагностичну допомогу дітям із міського притулку для неповнолітніх, Будинку дитини, школи-інтернату.

І. Л. Бабій — автор 452 наукових праць, серед них 7 монографій і навчальних посібників: «Муковисцидоз у дітей и подростков» (1994), «Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми» (1999), «Клінічне обстеження плода і дитини» (1999), «Дієтетика дитячого віку» (2002), «Гармоничное питание матери, плода и ребенка» (2004), «Пособие для подготовки к комплексному государственному экзамену» (2005).

Свою педагогічну майстерність, високий науковий потенціал професор І. Л. Бабій успішно реалізує при підготовці кваліфікованих наукових кадрів. Під його керівництвом підготовлено та захищено 6 і виконуються 4 кандидатські дисертації.

Багаторічна лікарська, науково-педагогічна та громадська діяльність Ігоря Леонідовича Бабія відзначена багатьма заслуженими нагородами. У 1997 р. за цикл наукових робіт «Уроджена та спадкова патологія у дітей України: діагностика та профілактика» йому була присуджена Державна

премія України в галузі науки і техніки. Він нагороджений медалями ВДНГ СРСР, «За доблестный труд», відзнаками за заслуги, грамотами.

Будучи непересічною особистістю, видатним ученим і організатором, інтелігентною людиною, Ігор Леонідович поєднує у собі чудові якості — принциповість, гуманність, доброзичливість, скромність, надійність.

Свій 60-річний ювілей професор І. Л. Бабій святкує у розквіті творчих сил, сповнений новими науковими ідеями і задумами, у колі рідних, учнів, колег, друзів. Усі вони від щирого серця вітають Ігоря Леонідовича з ювілеєм, бажають йому міцного здоров'я, плідної праці, подальших успіхів у вітчизняній науці, активної діяльності на ниві збереження здоров'я дітей.

**З повагою та найкращими побажаннями**  
**І. М. Федчук,**  
**К. А. Калашникова**





УДК 616-002.5.008.0  
ОРГАНИЗАЦИЯ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В УКРАИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А. К. Асмолов, Е. А. Бабурина, Н. А. Герасимова, И. Н. Смольская

В 1995 г. ВОЗ зарегистрировала эпидемию туберкулеза в Украине. С тех пор заболеваемость туберкулезом продолжает расти и составила в 2005 г. 84,1 случай на 100 тыс. населения. По инициативе ВОЗ была разработана стратегия контроля над туберкулезом (ДОТС). В Украине она адаптирована к национальной системе здравоохранения. На ее основе разработана Национальная программа контроля над туберкулезом в Украине. В статье изложены основные положения Национальной программы.

**Ключевые слова:** эпидемия туберкулеза, ДОТС-стратегия, Национальная программа контроля над туберкулезом.

УДК 618.36-06.616.98:578.828.6  
ПОСЛЕД ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А. И. Даниленко, Э. С. Бурячковский

Изучена морфогистохимия последов при ВИЧ-инфекции с наркоманией. Выявлены множественные гемодинамические, инволютивно-дистрофические и недостаточно выраженные компенсаторно-приспособительные процессы, нарушения плацентарного метаболизма, что привело к развитию вторичной хронической относительной недостаточности плаценты во всех наблюдениях. Вышеуказанные патологические процессы сочетались с воспалительными поражениями в тканях последа, что в комплексе негативно отразилось на состоянии плода.

**Ключевые слова:** морфогистохимия, послед, ВИЧ-инфекция, наркомания.

УДК 616-091.8-073  
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ РЕГУЛЯЦИИ ЧИСЛЕННОСТИ КЛЕТОК В ХОРИАЛЬНЫХ ВОРСИНКАХ ЭКСТРАХОРИАЛЬНЫХ ПЛАЦЕНТ

Е. А. Тюленева, И. С. Давыденко

Установлено, что в экстрахориальных (периферических) котиледонах экстрахориальных плацент по сравнению с периферическими котиледонами плацент обычного строения снижена пролиферативная активность цитотрофобласта хориальных ворсинок, причем в разной степени, в зависимости от их типа: стволовые, промежуточные зрелые или терминальные ворсинки. В экстрахориальных котиледонах экстрахориальных плацент по сравнению с периферическими котиледонами плацент обычного строения имеет место усиленный апоптоз синцитиотрофобласта и стромальных клеток хориальных ворсинок, что объясняется активацией протеина Вах в синцитиотрофобласте и стромальных клетках, при снижении содержания протеина Bcl-2 в синцитиотрофобласте.

**Ключевые слова:** экстрахориальная плацента, пролиферация клеток, апоптоз.

УДК 612.461.234:615.33:612-092.9  
РЕНАЛЬНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ КУРСОВОМ ВВЕДЕНИИ ГЕНТАМИЦИНА

А. И. Гоженко, М. П. Владимирова, И. А. Кузьменко, С. Г. Котюжинская

В опытах на 20 белых нелинейных крысах-самцах массой 80–90 г при внутривенном введении гентамицина 1 раз в сутки в дозе 10 мг/100 г массы тела в условиях индуцированного водного диуреза показано нефротоксическое действие данного препарата, проявившееся значительным снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением функции проксимального канальца нефрона и существенным изменением осморегулирующей функции почек с уменьшением их способности к осмотическому разведению мочи, и, в целом, задержки воды и осмотически активных веществ в организме животных.

**Ключевые слова:** почка, гентамицин, клубочковая фильтрация, осморегуляция.

УДК 615.246.9:546.289:591.47-001  
СКРИНИНГ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СРЕДСТВ ДЕТОКСИКАЦИИ СРЕДИ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ С БИОЛИГАНДАМИ ПРИ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ

В. Д. Лукьянчук, И. И. Сейфуллина, Н. В. Рысухина, Е. Э. Марцинко, В. Н. Ткаченко

В серии скрининговых исследований установлено, что среди исследуемых германийорганических субституентов наиболее выраженную детоксикационную активность в условиях эндотоксикоза при синдроме длительного раздавливания (СДР) проявляет координационное соединение на основе германия, магния и оксиэтилидендифосфоновой кислоты (МИГУ-6), при введении которого с лечебно-профилактической целью отмечается значительное снижение уровня МСМ в крови и ТБК-реактантов в печени крыс, более благоприятное течение клинических симптомов посткомпрессионного периода СДР.

**Ключевые слова:** синдром длительного раздавливания, эндотоксикоз, координационные соединения германия.

УДК 577.15(088.8)  
ИММОБИЛИЗАЦИЯ ЛИТИЧЕСКОГО ФЕРМЕНТНОГО КОМПЛЕКСА *STREPTOMYCES RECIFENSIS* VAR. *LYTICUS* И. И. Романовская, И. К. Тагунова, С. М. Пухлик, Р. И. Чаланова

Осуществлена иммобилизация литического ферментного комплекса *Streptomyces recifensis* var. *lyticus* (стерилиза) на марле с помощью гидрофильных полимеров и поливинилового спирта, сшитого бурой, совместно со щелочной протеазой, включением в полимерные пленки. Получены препараты с высоким сохранением литической активности, стабильные при хранении и  $\gamma$ -облучении. Доказана перспективность использования иммобилизованной на марле стерилиза в качестве потенциального бактериолитического препарата при заболеваниях ЛОР-органов: хронических отитах (мезотимпанитах, эпитимпанитах), отитах грибковой этиологии и в офтальмологии в ожоговой терапии.

**Ключевые слова:** литический ферментный комплекс, иммобилизация, марля, полимеры, пленки.

УДК 616.12-008.64:615.22  
БИОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИПОФЛАВОНА С АЦЕЛИЗИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л. В. Савченкова, Т. В. Афонина

На модели хронической сердечной недостаточности, развивающейся при дилатационной кардиомиопатии, методом БХЛ доказана высокая фармакотерапевтическая эффективность комбинированного применения липофлавона с ацелизином. Приведен анализ кинетики сверхслабого свечения по показателям амплитуды быстрой вспышки ( $I_1$ ), константы  $K_1$  БХЛ, общей светосумме реакции (S), которые являются маркерами активности процессов ПОЛ и могут быть использованы в качестве критериев оценки тяжести изучаемого неотложного состояния и эффективности проводимой фармакотерапии.

**Ключевые слова:** липофлавоны, ацелизин, хроническая сердечная недостаточность, биохемилюминесценция.

УДК 615.214.22  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭНАНТОАТА 3-ГИДРОКСИФЕНАЗЕПАМА ПРИ ЕГО ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

А. И. Сивко

Проведено экспериментальное исследование фармакологических свойств нового производного 1,4-бенздиазепина — энантиота 3-гидроксифеназепама. Показано, что это биологически активное соединение проявляет выраженное депрессивное, анксиолитическое и седативное действие.

**Ключевые слова:** производные 1,4-бенздиазепина, энантиот 3-гидроксифеназепама, анксиолитическая активность, фармакологические свойства.





UDC 615.246.9:546.289:591.47-001  
SCREENING AND COMPARATIVE EFFICIENCY ANALYSIS OF DETOXICATIVE REMEDIES AMONG ORGANIC GERMANIUM COMPOUNDS IN CRUSH SYNDROME

V. D. Lukyanchuk, I. Y. Seifullina, N. V. Rysukhina, O. E. Martsinko, V. M. Tkachenko

In a series of screening researches it was established that the coordination compound of germanium and magnesium with oxyethylidendiphosphonate (MIGU-6) revealed the most expressed detoxicative activity on the model of endotoxycosis in crush syndrome among the investigated organic germanium substances. The introduction of MIGU-6 significantly decreases the level of molecules of medium mass in blood and TBA-reactants in liver of rats, provides more favourable course of clinical symptoms of postcompressive period.

**Key words:** crush syndrome, endotoxycosis, organic germanium compounds.

UDC 577.15(088.8)  
IMMOBILIZATION OF LYTIC ENZYMIC COMPLEX FROM *STREPTOMYCES RECIFENSIS* VAR. *LYTICUS*

I. I. Romanovska, I. K. Tagunova, S. M. Pukhlik, R. I. Tchanlanova

The immobilization of lytic enzymatic complex from *Streptomyces recifensis* var. *lyticus* (sterilase) on the gauze with the help of hydrophilic polymers and polyvinyl alcohol, cross-linked by borax, jointly with alkaline protease, by entrapment in polymeric films is achieved. Preparations with a high retaining of lytic activity, stable at storage and  $\gamma$ -irradiation, were obtained. The prospects of immobilized on the gauze sterilase usage as potential bacteriolytic preparation of LOR-organs lesions: chronic otites (mesotympanites, epitympanites), otites of fungal etiology and in ophthalmology in burn therapy, was shown.

**Key words:** lytic enzymatic complex, immobilization, gauze, polymers, films.

UDC 616.12-008.64:615.22  
BIOCHEMILUMINESCENT ANALYSIS OF FARMACOLOGICAL EFFICIENCY OF THE COMBINED APPLICATION OF LIPOFLAVONE AND ACELIZINE AT THE MODEL OF HEART DYSFUNCTION

L. V. Savchenkova, T. V. Afonina

High pharmacotherapeutic efficacy of the combined application of lipoflavone and acelizine at the model of heart dysfunction, which develops at cardiomyopathy by BHL method is proved in the work. The analysis of kinetics of a superweak luminescence on parameters of amplitude of fast flash ( $I_1$ ), constant  $K_1$ , BHL general light reaction (S), which are markers of POL processes activity, is carried out and may be used as criteria of estimating an urgent condition severity.

**Key words:** heart dysfunction, lipoflavone, acelizine, BHL.

UDC 615.214.22  
PHARMACOLOGY PROPERTIES OF ENANTIC 3-HYDROXYPHENAZEPAM AFTER ITS ORAL ADMINISTRATION

G. I. Sivko

The experimental study of pharmacological properties of a new derivative of 1.4-benzodiazepine — enantic 3-hydroxyphenazepam was carried out. It was shown that this biologically-active compound has an expressed anxiolytic and sedative activity.

**Key words:** derivatives of 1.4-benzodiazepine, enantic 3-hydroxyphenazepam, anxiolytic activity, pharmacological properties.

UDC 616-002.5.008.0  
ORGANIZATION OF THE STRUGGLE AGAINST TUBERCULOSIS IN UKRAINE AT MODERN STAGE

O. K. Asmolov, O. A. Baburina, N. A. Gerasimova, I. M. Smolska

In 1995 WHO registered tuberculosis epidemic in Ukraine. Since then tuberculosis morbidity rate increase and it is 84.1 cases per 100,000 of population. According to initiative of WHO control strategy on tuberculosis was made (DOTS). In Ukraine DOTS strategy is adapted to national system of public health. The national programme of the control over tuberculosis in Ukraine is elaborated on the base of DOTS strategy. The main tasks of the National programme have been presented in the article.

**Key words:** tuberculosis epidemic, DOTS strategy, National programme of the control over tuberculosis.

UDC 618.36-06.616.98:578.828.6  
PLACENTA AT HIV-INFECTION

A. I. Danilenko, E. S. Buryachkovsky

Morphohistochemistry of the placentas at HIV-infection with drug addiction has been studied. Plural hemodynamic, involutive, dystrophic and not so much expressed compensatory, adaptive processes, malfunctions of placental metabolism, which has led to development of recurrent chronic, relative deficiency of placenta in all cases. Mentioned pathological processes were combined with inflammatory injuries of placenta's tissues, which had a negative influence on the fetal condition.

**Key words:** morphohistochemistry, placenta, HIV-infection, drug addiction.

UDC 616-091.8-073  
IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH OF REGULATORY PROCESSES OF CELLS QUANTITY IN CHORIAL VILLI OF EXTRACHORIAL PLACENTAS

O. A. Tyulyenyeva, I. S. Davydenko

It was determined that in extrachorial (peripheral) cotyledons of extrachorial placentas in comparison with peripheral cotyledons of ordinary placentas there was decreased proliferating activity of cytotrophoblast of chorial villi. In extrachorial cotyledons of extrachorial placentas in comparison with peripheral cotyledons of ordinary placentas increased level of apoptosis, which is explained by increased contents of protein Bax in syncytiotrophoblast and stromal cells, also decreased contents of protein Bcl-2 in syncytiotrophoblast.

**Key words:** extrachorial placenta, cell proliferation, apoptosis.

UDC 612.461.234:615.33:612-092.9  
RENAL DYSFUNCTIONS IN WHITE RATS AT COURSE INTRODUCTION OF GENTAMYCIN

A. I. Gozhenko, M. P. Vladimirova, I. A. Kuzmenko, S. G. Kotyuzhinska

Experiments on 20 non linear white male rats with the weight of 80–90 g by course intraperitoneal administration of gentamycin 1 time a day in a dose of 10 mg/100 g in conditions of induced water diuresis show nephrotoxic effect of this preparation which developed in decrease of glomerular filtration speed, dysfunction of proximal tubular nephron and considerable change of kidneys osmoregulation function, decrease of capacity to osmotic urine dilute, and, as a whole, retention of water and osmotically active substances in an organism of animals.

**Key words:** kidney, gentamycin, glomerular filtration, osmoregulation.





УДК 615.1.015.154  
ИЗОБОЛОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МИГУ-5 С ОБЩЕПРИНЯТЫМИ И НОВЫМИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ 6-ГЦ ВЫЗВАННЫХ СУДОРОГ У МЫШЕЙ  
Д. Б. Волошенков, П. А. Шандра, О. А. Кащенко  
Приведены результаты исследования с помощью изоболографического метода взаимодействия МИГУ-5 как с традиционными ПЭП (фенитоин, карbamазепин, вальпроевая кислота), так и новыми (ламотриджином, габапентином, топираматом) на модели 6-Гц судорог у мышей — одной из новых моделей фармакорезистентной эпилепсии. Особенностью противосудорожного действия МИГУ-5 в условиях 6-Гц вызванных судорог было то, что в этих условиях достижение противосудорожного действия возможно только при введении больших доз МИГУ-5, которые проявляли различные типы взаимодействия (суммацию, синергизм или антагонизм) с исследуемыми ПЭП.  
**Ключевые слова:** МИГУ-5, изоболография, фенитоин, ламотриджин, топирамат.

УДК 616-053.2:616.98:578.828В1П  
СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ В УСЛОВИЯХ КЛИНИКИ, ДОБРОЖЕЛАТЕЛЬНОЙ К РЕБЕНКУ  
Н. В. Котова, С. П. Посохова, О. С. Луценко  
У 42 новорожденных детей, 25 из которых рождены ВИЧ-инфицированными женщинами и 17 — ВИЧ-неинфицированными женщинами, в динамике изучали микробный спектр кожи и показатели гуморального иммунитета в сыворотке крови. Выявлено нарушение гуморального звена иммунитета у детей ВИЧ-инфицированных матерей. Ранний контакт «кожа к коже» новорожденных с ВИЧ-инфицированными матерями приводит к контаминации детей материнскими условно-патогенными возбудителями, но исключает контаминацию нозокомиальной антибиотикорезистентной флоры.  
**Ключевые слова:** микрофлора кожи, новорожденные, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями.

УДК 612.46:546.173:577.15:599.323.4  
ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС НА НИТРИТ НАТРИЯ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ АНГИОТЕНЗИН-I-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА  
С. И. Доломатов, В. С. Лапай, В. С. Шпак  
Изучено влияние блокатора ангиотензин-I-превращающего фермента на деятельность почек белых крыс в условиях продолжительного потребления нитрита натрия. Установлено, что потребление нитрита натрия сопровождается снижением клиренса креатинина и усилением почечной экскреции белка. Комбинированное назначение нитрита натрия и каптоприла не отменяет снижение клиренса креатинина и усиление протеинурии.  
**Ключевые слова:** крысы, почки, нитриты, каптоприл.

УДК 616.314-002:616.311.2  
ИЗМЕНЕНИЕ САЛИВАЦИИ И СВОЙСТВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ  
Л. С. Кравченко, А. А. Бас, Н. А. Ивченко  
Исследования ротовой жидкости у детей 7, 12 и 15 лет с кариесом зубов и катаральным гингивитом позволили установить снижение скорости саливации, а также увеличение протеолитической активности и уровня белка, коррелирующее с тяжестью заболевания, что свидетельствует об ухудшении защитной, очищающей и минерализующей функции слюны у этих детей.  
**Ключевые слова:** ротовая жидкость, саливация, кариес зубов, протеолитическая активность.

УДК 616.12-005.4-002.2-008.331.1-06  
КОРРЕЛЯЦИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ИШЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
К. Е. Вакуленко, И. П. Кудря  
Целью исследования было определение корреляционных связей между циркадными проявлениями «ишемического» синдрома и повышением артериального давления у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Объектом исследования были 34 больных с вышеупомянутой патологией. Согласно параметрического и непараметрического корреляционного анализа полученных результатов исследования определили, что суточные подъемы систолического и диастолического артериального давления являются триггерными факторами «ишемических» изменений сегмента ST у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью.  
**Ключевые слова:** коронарная и гипертоническая болезни.

УДК 616.12-005.4-071  
ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ НЕГАТИВНЫХ ВЛИЯНИЙ СОЧЕТАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ КАК ОБЪЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ  
С. К. Кулишов, А. М. Яковенко, Н. Н. Запорожская  
Обзор посвящен актуальным вопросам определения факторов потенцирования негативных влияний сочетания у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. Рассматривается роль эндотелиальной дисфункции, провоспалительных механизмов, ремоделирования сердечно-сосудистой системы в осложненном течении этих заболеваний. Обсуждаются вопросы медикаментозной терапии.  
**Ключевые слова:** воспаление, коронарная и гипертоническая болезни, лечение.

УДК 616.12-008.331.1-091-022.7-055.1-053.81  
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ  
Т. В. Волковинская  
Изучали состояние эндотелийзависимой вазодилатации, концентрацию стабильных метаболитов NO ( $NO_2$  и  $NO_3$ ), активность NO-синтазы в плазме и в эритроцитах, а также титры специфических антивирусных и антибактериальных антител у 118 молодых мужчин 16–40 лет с артериальной гипертензией. Выявлен высокий уровень хронической инфицированности *Chlamydia pneumoniae*, вирусами простого герпеса, Эпштейна — Барра и цитомегаловирусом у нормотензивных и гипертонических пациентов, более выраженный у гипертонических лиц. Нарушение эндотелиальной функции сопровождается увеличением депонирования метаболитов NO в эритроцитах и уменьшением NO-синтазной активности у лиц с внутриклеточным инфицированием, что приводит к повышению АД.  
**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, внутриклеточная инфекция, оксид азота, эндотелиальная дисфункция.

УДК 616.352-007.253-089.843-008-07  
ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СФИНКТЕРНОГО АППАРАТА ПРЯМОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ С ЭКСТРАСФИНКТЕРНЫМИ СВИЩАМИ, КОТОРЫЕ ЛЕЧИЛИСЬ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА «ПЛОМБИРОВАНИЯ» СВИЩЕВОГО ХОДА АУТОТРОМБИНЫМ КЛЕЕМ  
И. А. Лурин, Е. В. Цема  
Проведена оценка функционального состояния сфинктерного аппарата прямой кишки у больных с экстрасфинктерными свищами прямой кишки, которые лечились с помощью метода «пломбирования» свищевого хода аутотромбиновым клеем. Функциональное состояние сфинктера прямой кишки оценивалось с помощью метода сфинктерометрии. Полученные результаты свидетельствуют, что разработанный нами метод почти не влияет на функциональное состояние сфинктерного аппарата прямой кишки.  
**Ключевые слова:** свищ прямой кишки, хирургическое лечение, функциональные результаты, метод «пломбирования» свища, аутотромбиновый клей, сфинктерометрия.



UDC 616-053.2:616.98:578.828BII  
FORMATION OF MICROBIOCINOSIS IN INFANTS BORN IN HIV-INFECTED MOTHERS IN A BABY FRIENDLY HOSPITAL

N. V. Kotova, S. P. Posokhova, O. S. Lutsenko

Dynamic formation of microbe spectrum and parameters of humoral immunity of 42 newborns (25 — born in HIV-infected mothers, 17 born in healthy mothers) were studied. Disturbances of humoral immunity at children born in HIV-infected women were found. Early "skin-to-skin" contact of newborns with HIV-infected mothers leads to contamination by mothers conditional-pathogenic microflora, but makes impossible contamination by nosocomial antibacterial resistant microbes.

**Key words:** microflora of skin, babies born in HIV-infected mothers.

UDC 615.1.015.154  
IZOBOLOGRAFIC ANALYSIS OF MIGU-5 INTERACTION WITH THE CLASSICAL AND NEW ANTYEPILEPTIC DRUGS IN THE CONDITIONS OF 6-Hz INDUCED SEIZURE MODEL IN MICE

D. B. Voloshenkov, P. A. Shandra, O. A. Kaschenko

There are presented the results of MIGU-5 interaction with traditional AEP (phenitoin, karbamazepin, valproic acid) and new (lamotridgin, gabapentin, topiramate) by an izobolografic method on the model of 6-Hz induced seizures model in mice. Main feature of the antiepileptic action of MIGU-5, in the conditions of the 6-Hz induced seizures model there was, that achieving of an antiseizure action was possible only at introduction of large doses of MIGU-5, which showed the different types of interaction (summation, synergism or antagonism) with explored AEP.

**Key words:** MIGU-5, izobolografic analysis, phenitoin, lamotridgin, topiramate.

UDC 616.314-002:616.311.2  
CHANGES IN SALIVATION AND PROPERTIES OF ORAL LIQUID IN CHILDREN WITH DENTAL CARIES

L. S. Kravchenko, A. A. Bas, N. A. Ivchenko

The investigation of oral liquid in children of 7, 12 and 15 years old with dental caries and catarrhal gingivitis has allowed determination of reduction in salivation speed and increase of proteolysis activity and albumen correlating the disease severity, that indicates worsening of its protective, clearing and mineralizing functions in oral cavity of these children.

**Key words:** oral liquid, salivation, dental caries, proteolytic activity.

UDC 612.46:546.173:577.15:599.323.4  
PECULIARITIES OF WHITE RATS' KIDNEYS REACTION TO SODIUM NITRITE UNDER CONDITIONS OF BLOCKADE OF ANGIOTENSIN-I-MAKING ENZYME

S. I. Dolomatov, V. S. Lapai, V. S. Shpak

The influence of the blockator angiotensin-I-making enzyme on the white rats' renal activity under conditions of prolonged usage of sodium nitrite was studied.

It is established that sodium nitrite usage is accompanied with creatinine clearance and increase in renal excretion of protein. A combined prescription of sodium nitrite and captopril don't repeal decrease in creatinine clearance and proteinuria intensification.

**Key words:** rats, kidneys, nitrites, captopril.

UDC 616.12-005.4-071  
TRIGGER FACTORS OF POTENTIATION NEGATIVE INFLUENCES OF COMBINATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND ESSENTIAL HYPERTENSION AS OBJECTS OF TREATMENT

S. K. Kulishov, O. M. Yackovenko, N. M. Zaporozhska

The review is devoted to actual problem of determination of factors of potentiation negative influences of a combination of ischemic heart disease and essential hypertension. The role of endothelial dysfunction, proinflammatory mechanisms, remodeling of cardiovascular system in the complicated course of these diseases is considered. Medicamentous therapy questions are discussed.

**Key words:** inflammation, coronary disease, essential hypertension, treatment.

UDC 616.12-005.4-002.2-008.331.1-06  
CORRELATION OF CIRCADIAN RHYTHMS OF ARTERIAL PRESSURE AND ISCHEMIC SYNDROME IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH HYPERTENSION

K. Ye. Vakulenko, I. P. Kudrya

The goal of the study constituted finding of correlative bonds between circadian manifestations of "ischemic" syndrome and arterial pressure increase in patients suffering from chronic ischemic heart disease in combination with hypertension. An object of our study were 34 patients with the above mentioned pathology. According to parametric and nonparametric correlation analysis of received results of investigation, it was determined that day time-related increase of systolic and diastolic arterial pressure are the trigger factors of ischemic changes of ST segment alterations in patients with ischemic heart disease connected with hypertension.

**Key words:** coronary and hypertensive diseases.

UDC 616.352-007.253-089.843-008-07  
RESEARCH OF FUNCTIONAL STATUS OF RECTAL SPHINCTER OF PATIENTS WITH EXTRASPINCTERIC FISTULAS WHICH WERE TREATED BY THE METHOD OF "PACKING" RECTAL FISTULAS WITH AUTOTHROMBIN GLUE

I. A. Lurin, E. V. Tsema

We estimated functional state of rectal sphincter in patients with extrasphincteric rectal fistulas treated by method of "packing" rectal fistulas with autothrombin glue. The functional state of rectal sphincter was evaluated with the method of sphincterometry. The obtained results say that our method does not influence greatly the function of rectal sphincter comparatively to other methodics.

**Key words:** rectal fistula, surgical treatment, functional outcomes, method of the fistula "packing", autothrombin glue, sphincterometry.

UDC 616.12-008.331.1-091-022.7-055.1-053.81  
ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATE IN YOUNG MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH DIFFERENT TYPES OF INTRACELLULAR INFECTION

T. V. Volkovinska

Endothelium-dependant vasodilatation, the concentrations of stable metabolites of NO and NO-synthase activity in plasma and in erythrocytes, and specific antivirus, antibacterial antibodies were studied in 118 young men of 16–40 years old with arterial hypertension. Presence of chronic infection with Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus and Epstein — Barr virus were revealed in normotensive and hypertensive patients and with more prevalence in hypertensive men. Endothelium dysfunction is accompanied with increased deposition of stable metabolites of NO in erythrocytes and decreased NO-synthase activity in young men with intracellular infections which leads to increase in arterial blood pressure.

**Key words:** arterial hypertension, intracellular infections, nitric oxide, endothelium dysfunction.



УДК 618.145-006.5  
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ МАЛОИНВАЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ФИБРОМИОМОЙ МАТКИ  
А. И. Лучков  
Изложены данные клинических исследований, посвященных усовершенствованию и повышению эффективности лечения миомы матки путем использования принципиально нового метода с сохранением тела матки — рентгенэндоваскулярной эмболизации маточных артерий, что позволяет сохранить матку и восстановить репродуктивную функцию. Для этого женщинам с миомой матки производили малоинвазивное хирургическое вмешательство, во время которого осуществляли рентгенэндоваскулярную эмболизацию маточных артерий, которые кровоснабжают фиброматозные узлы, введением спирали Чигогидзе. Используемый метод лечения миомы матки является принципиально новым, позволяет сохранить тело матки, освободив его от фиброматозного узла (узлов).  
**Ключевые слова:** фибромиома матки, малоинвазивное лечение, рентгенэндоваскулярная эмболизация, лечение.

УДК 618.3(088.8):618.475(088.8)  
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ  
Абдул Карим А. А. Тариф  
Показатели рН, ВЕ и МК крови могут быть использованы в качестве альтернативных дополнительных тестов для прогноза вероятности развития ВЖК, поскольку имеют наиболее высокую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность. Меньшее прогностическое значение имеет тест ГПЛ крови.  
**Ключевые слова:** внутрижелудочковые, кровоизлияния, недоношенные.

УДК 616.24-002.54-002.17:577.115.3:612.398.12  
ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ  
О. Б. Пикас  
Цель исследования — изучить и оценить жирнокислотный спектр липидов сыворотки крови у больных диссеминированным туберкулезом легких и определить их роль в развитии болезни. Жирнокислотный состав определяли биохимическим методом на газожидкостном хроматографе. Были обнаружены существенные изменения в жирнокислотном спектре липидов сыворотки крови больных диссеминированным туберкулезом легких, которые проявлялись достоверным снижением содержания насыщенных ЖК на фоне повышения суммы ненасыщенных ЖК и суммы полиненасыщенных ЖК, в результате усиленных процессов перекисного окисления липидов. Количество арахидоновой ЖК ( $C_{20:4}$ ) повышается в 3 раза, а количество линолевой ЖК ( $C_{18:2}$ ) — в 1,3 раза по сравнению с группой контроля.  
**Ключевые слова:** жирнокислотный спектр липидов, сыворотка крови, перекисное окисление липидов, туберкулез.

УДК 616.31-02:616.89-008.441.13-036.12  
БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ПСИХИАТРИЧЕСКИМ СТАТУСОМ  
Л. Д. Чулак, С. Н. Брунич  
Статья посвящена актуальной проблеме современной медицины — определению стоматологического статуса психиатрического пациента. Впервые произведена биохимическая оценка состояния полости рта протезоносителей — психически больных лиц. В результате исследования доказаны значительные изменения в составе ротовой жидкости у этой категории пациентов.  
**Ключевые слова:** психически больные, ротовая жидкость, зубные протезы.

УДК 616-053.2:616.98:578.828В1Л  
ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ  
Е. А. Старец  
Проведено изучение течения тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных детей с различной скоростью прогрессирования заболевания для выработки рекомендаций по оптимизации их лечения. В исследование были включены 207 детей, инфицированных ВИЧ перинатально. В исследуемой когорте тромбоцитопения была частым гематологическим проявлением ВИЧ-инфекции и наблюдалась в 25,12 % случаев. Развитие тромбоцитопении на первом году жизни у ВИЧ-инфицированного ребенка свидетельствует о высоком риске быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции.  
**Ключевые слова:** тромбоцитопения, ВИЧ-инфекция, дети.

УДК 614.824-036.11+547.211-085:622-058.243  
ЛЕЧЕНИЕ ГОРНЯКОВ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ РУДНИЧНЫМ ГАЗОМ  
Ю. А. Головин, В. Ю. Николенко  
Проведено лечение 18 горняков с острым отравлением рудничным газом комплексным методом гипербарической оксигенации с предшествующим введением альфа-липоевой кислоты. Комплексное лечение больных оказалось эффективным. У них значительно уменьшилось число жалоб, улучшились вегетативные показатели, вестибулярная функция и зрительно-моторная реакция. Такая терапия рекомендуется для лечения больных с отравлением рудничным газом.  
**Ключевые слова:** горняки, рудничный газ, лечение.

УДК 618.41-174-055.2:616-002.3  
ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ  
Э. В. Шамик  
Статья посвящена изучению изменений, происходящих в иммунной системе женщин с высоким риском инфицирования при беременности. Изучены изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. Приведены особенности схемы профилактики гнойно-септических осложнений при оперативном разрешении. Сделан вывод об эффективности предложенного комплекса профилактических мероприятий.  
**Ключевые слова:** иммунитет, роженицы, профилактика, послеродовой период, гнойно-септические осложнения.





UDC 618.3(088.8):618.475(088.8)  
CLINICAL VALUE OF BIOCHEMICAL PARAMETERS DURING INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN PREMATURE INFANTS WITH LOW AND VERY LOW BIRTH WEIGHT  
Abdul Karim A. A. Tarif

Parameters of pH and lactic acid can be used as alternative additional tests for the prognosis of probability of IVH development as have the highest sensitivity, specificity and prognostic value. Lesser prognostic value has the test of blood lipid peroxidation.

**Key words:** intraventricular, hemorrhages, premature infants.

UDC 618.145-006.5  
ROENTGENENDOVASCULAR SURGERY METHOD USING IN WOMEN WITH FIBROMYOMA TREATMENT

A. I. Luchkov

The data of clinical studies are given concerning fibromyoma treatment efficacy increasing through principally new approach with uterus body preserving — using uterine arteries roentgenendovascular embolization that allow to preserve uterus and reinduce the perproductive function. With this aim we performed miniinvasive surgical intervention to women with fibromyoma throughout which uterine arteries were embolized by Tchi-gogidze spiral using. The method proposed is the principally new one because allows to preserve uterus by removing fibrous nodes.

**Key words:** fibromyoma, miniinvasive intervention, roentgenendovascular embolization, treatment.

UDC 616.31-02:616.89-008.441.13-036.12  
BIOCHEMICAL BLOOD ANALYSIS OF THE ORAL FLUID IN PATIENTS WITH COMPLICATED PSYCHIATRIC STATE  
L. D. Tchulak, S. N. Brunich

The article presents an actual problem of the modern medicine — determination of the psychiatric patient's dental state. The biochemical evaluation of the oral cavity of mentally ill dentures carriers was carried out for the first time. The result of the research proved essential changes in the content of the oral fluid in this patients.

**Key words:** mentally ill patients, oral fluid, dentures.

UDC 616.24-002.54-002.17:577.115.3:612.398.12  
FATTY-ACID SPECTRUM OF SERUM LIPIDS IN PATIENTS SUFFERING FROM DISSEMINATED TUBERCULOSIS

O. B. Pikas

The study was aimed at studying and evaluating fatty-acid composition of serum lipids in patients suffering from disseminated pulmonary tuberculosis, by the biochemical method using a gas-liquid chromatograph. Essential changes were revealed in fatty-acid spectrum of serum lipids in patients suffering from disseminated pulmonary tuberculosis. They consisted in significant reduction in saturated fatty acid contents against a background of an elevation in total unsaturated fatty acid contents as well as total polyunsaturated fatty acid contents as a result of augmented activation of the lipid peroxidation processes.

The amount of arachidonic (C<sub>20:4</sub>) fatty acid grows up 3.0 times, and linoleic (C<sub>18:2</sub>) fatty acid 1.3 times as compared with the control group.

**Key words:** fatty-acid spectrum of lipids, serum lipids, lipid peroxidation, tuberculosis.

UDC 614.824-036.11+547.211-085:622-058.243  
TREATMENT OF THE MINERS SUFFERING FROM ACUTE POISONING WITH FIREDAMP

Yu. O. Golovin, V. Yu. Nikolenko

The treatment of 18 miners suffering from acute poisoning with firedamp by a complex method of a hyperbaric oxygenation with prior introduction of alpha-lipoic acid is conducted. A complex treatment turned out to be effective. The number of complaints considerably decreased, the vegetative parameters, vestibular function and visual-motor response were improved. This therapy is recommended for treatment of patients suffering from firedamp poisoning.

**Key words:** miners, a firedamp, treatment.

UDC 616-053.2:616.98:578.828ВІП  
THROMBOCYTOPENIA IN HIV-INFECTED CHILDREN

O. O. Starets

Research covers course of thrombocytopenia in HIV-infected children with different speed of progress of disease. The goal of the research is making recommendations on optimization of their treatment. 207 children with perinatally transmitted HIV-infection were included to the study. In the probed cohort thrombocytopenia was the frequent haematological manifestation of HIV infection and observed in 25.12 % cases. Development of thrombocytopenia during the first year of life at HIV-infected children testifies to the high risk of rapid progression of HIV-infection.

**Key words:** thrombocytopenia, HIV-infection, children.

UDC 618.41-174-055.2:616-002.3  
IMMUNE STATUS PECULIARITIES AT PREGNANCY  
E. V. Shamick

The article is developed to the investigation of immune system of women with high risk of infection at pregnancy. The peculiarities of cellular and humoral immune links are studied. The features of prevention schemes of purulent inflammatory complications at operative delivery are described. The conclusion is done about efficacy of the suggested complex of preventive measures.

**Key words:** immune system, parturient women, prophylaxis, post-natal period, pyo-septic complication.



# ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чий імена були всевітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Донедавна журнал розповсюджувався лише через вільний продаж. Починаючи з № 4 (48) 1998 року, його розповсюдження проводиться й за передплатою — окремою для індивідуальних передплатників і підприємств й організацій.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Ціна передплати на півріччя (три номери):

— для індивідуальних передплатників — 30 грн;

— для підприємств і організацій — 60 грн.

Передплатні індекси:

— для індивідуальних передплатників — 48405;

— для підприємств і організацій — 48717.

Звертаємо увагу авторів на те, що до друку в журналі приймаються матеріали, автор яких (або хоча б один з авторів, якщо стаття написана кількома особами) є передплатником журналу, що повинно підтверджуватися ксерокопією квитанції про передплату.

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок: огляди — до 10 сторінок; оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю або повідомлення, перелік літерату-

ри, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких розміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляд», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);

в) назва статті;

г) повна назва установи, де виконано роботу;

д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;



е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання мети статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;

л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друківаних літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друківаних матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word 6,0 for Windows, Word 7,0, Word 95, Word 97;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

*Редакційна колегія*





# 2007



## Січень

Пн	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26
Вт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27
Ср	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Чт	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29
Пт	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30
Сб	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Нд	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25

## Лютий

## Березень

## Квітень

Пн	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Вт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Ср	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Чт	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Пт	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Сб	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Нд	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24

## Травень

## Червень

## Липень

Пн	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Вт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Ср	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Чт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Пт	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Сб	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Нд	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30

## Серпень

## Вересень

## Жовтень

Пн	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Вт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Ср	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Чт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Пт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Сб	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Нд	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30

## Листопад

## Грудень

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ**

**ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**