

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

4 (108) 2008



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновники*

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський державний медичний університет

## *Головний редактор*

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

## *Редакційна колегія*

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

## *Редакційна рада*

С. А. Андронаті (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ),  
Т. А. Бухтіарова (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччи-  
на), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дні-  
пропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Кос-  
тюк (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), Марія Паола Ландіні  
(Італія), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Моска-  
ленко (Київ), С. Б. Середенін (Москва), С. Трахтенберг (США),  
М. Цегельський (США)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (108) 2008

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

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

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

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

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

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

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

*На фото:*  
Літо

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Підписано до друку 29.08.2008.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 300. Зам. 1121.

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

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ



### Теорія та експеримент

НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТІВ  
КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ПОРУШЕННІ  
МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ  
В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур ..... 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДЕЯКИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ  
І РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ ЗА УЧАСТІ ЖОВЧІ  
І ТРАНСПОРТ ГЛІЦИНУ В ЕНТЕРОЦИТИ НАЩАДКІВ  
ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ  
О. В. Сторчило ..... 7

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ АЛЬТЕРАЦІЇ ТКАНИН  
СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ  
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО  
ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ  
І. В. Шкварковський ..... 11



### Клінічна практика

ВПЛИВ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ  
КОНЦЕНТРАЦІЇ ІНСУЛІНУ І С-ПЕПТИДУ В КРОВІ  
ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ДОКЛІНІЧНИМИ  
ПОРУШЕННЯМИ ГЛІКЕМІЇ  
О. Г. Андрєєва ..... 15

ВИВЧЕННЯ СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ  
ТОВСТОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ,  
ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ,  
І КОРЕКЦІЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ  
В. В. Бережний, І. І. Андрікевич ..... 18

ДИНАМІКА ВМІСТУ НЕЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ  
КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ  
В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ  
І. О. Галан ..... 21

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧНОСТИ  
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И ЛАПАРОТОМНЫХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА  
В. В. Грубник, А. И. Ткаченко ..... 24



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2008



МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СТРАТИФИКАЦИИ ОБЩЕГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И. В. Дроздова .....	28
ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПОЄДНАНИМИ ФОРМАМИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ ТА ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ О. О. Зелінський, С. В. Овчаренко .....	33
ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ АМІКСИНУ НА ПРОЦЕСИ МІЖКЛІТИННОЇ ВЗАЄМОДІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко, О. О. Буйко .....	36
ОСОБЛИВОСТІ ТА ЗВ'ЯЗОК АВТОІМУННИХ ПОКАЗНИКІВ З КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С О. Ю. Ніколенко .....	39
ДИФЕРЕНЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПЛАЗМОВОГО ФІБРИНОЛІЗУ І ПРОТЕОЛІЗУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ Н. В. Пашковська, О. А. Оленович .....	41
ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ ПАРВОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ НА ПРИКАРПАТТІ В. Ф. Струк .....	46



### **Профілактика. Реабілітація. Валеологія**

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА АДЕНОВІРУЛІЦИДНОЇ ДІЇ ДІОКСИДУ ХЛОРУ ПРИ ЗНЕЗАРАЖУВАННІ ВОДИ А. В. Мокієнко, Н. Ф. Петренко, І. В. Дзюблик, Л. Г. Засипка, Л. С. Котлік, О. П. Тарасюк, Н. М. Тихенко .....	49
--	----



### **Огляд**

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АНТИБИОТИКОВ В НЕРВНОЙ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ Л. Б. Бондаренко, С. С. Танина, Г. Л. Гайдай, Т. А. Карацуба .....	53
ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННЫМ ПРОБЛЕМАМ Паниграхи Прадош Кумар .....	57



### **Лекції**

МОЛЕКУЛЯРНА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЇЇ РОЛЬ У СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ Ю. І. Бажора .....	61
--	----



### **Реферати**

69

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету  
Протокол № 10 від 23.04. 2008 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, 2008





УДК 615.279:547.972.3:616.831.005-002.1-092.9

В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур

## НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дніпропетровська державна медична академія

Ішемічне ураження мозку є важливою медико-біологічною проблемою. Це захворювання посідає третє місце в світі за смертністю, а також є однією з найчастіших причин госпіталізації та тривалої інвалідизації [1]. Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) може призводити до необоротних ушкоджень нервової тканини або ризику розвитку подальших нейродегенеративних захворювань головного мозку. Ішемічні зрушення спричиняють послідовне зростання ознак порушення метаболізму. Ішемічне ушкодження головного мозку супроводжується тяжкими неврологічними розладами, такими як порушення когнітивних, моторних та інших функцій ЦНС [2].

Здатність зменшувати негативний вплив ішемії на метаболізм клітин нервової тканини та запобігати дистрофічним змінам (до нейрональної загибелі) властива лікарським засобам із різних фармакологічних груп. Нині активно проводиться пошук нових церебропротекторів. У патогенезі ішемічних уражень мозку одним із перших етапів є порушення балансу між збудливими та гальмівними нейротрансмітерними амінокислотами, розвиток стану ексайтотоксичності. Остання, в свою чер-

гу, зумовлює активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також вивільнення та нагромадження  $\text{Ca}^{2+}$  в нейронах — процесів, що ведуть до загибелі клітин мозку [2]. Звідси впливає доцільність включення в комплексну терапію мозкових інсультів препаратів, які переривають каскад вільнорадикальних реакцій, — антиоксидантів [3; 4]. Особливої уваги в цьому плані заслуговує біофлавоноїд — кверцетин. Було продемонстровано, що кверцетин має властивості модулятора активності різних ферментів, які беруть участь у деградації фосфоліпідів, впливають на вільнорадикальні процеси та клітинний біосинтез оксиду азоту, активність протейназ тощо. Відомо, що він з успіхом використовується в клініці як кардіопротектор (при ішемічних ураженнях серця). Саме тому метою нашого дослідження було оцінити потенційні церебропротекторні ефекти препаратів кверцетину при експериментальній ішемії головного мозку. Кверцетин, як і багато інших рослинних антиоксидантів, не розчиняється у воді, має низьку біодоступність. Це не дозволяє йому швидко потрапляти до клітин-мішеней і проникати через фосфоліпідний бішар мем-

бран усередину клітини до ушкоджених клітинних утворень. Цю проблему розв'язали шляхом застосування фосфатидилхолінових везикул-ліпосом як транспортного засобу (препарату ліпофлавіон). Також була створена нова лікарська форма — комплекс кверцетину з полівінілпіролідом (препарат корвітин). Нам цікаво було порівняти церебропротекторну дію водорозчинної форми кверцетину — корвітину та ліпосомальної форми — ліпофлавіону. Спеціальна серія була присвячена дослідженням препарату ліпіну, що являє собою так звані «порожні» фосфатидилхолінові ліпосоми. Ліпін є родоначальником групи препаратів, у основі яких лежить репарація плазматичних клітинних мембран.

### Матеріали та методи дослідження

У наших дослідженнях було використано 50 білих безпородних щурів масою ( $180 \pm 20$ ) г. Тварин утримували в стандартних умовах. Експериментальну модель ГПМК спричинювали двобічною перев'язкою загальних сонних артерій [5]. Ліпосомальну форму кверцетину — ліпофлавіон (виробництва ЗАТ «Біолек») і водорозчинну — корвітин (виробництва Борща-



гівського хіміко-фармацевтичного заводу) вводили внутрішньочеревинно дозою 5 мг/кг у перерахунок на кверцетин. Ліпін (виробництва ЗАТ «Біолек») — ліпосомальний препарат — вводили в об'ємі, аналогічному розведенню ліпофлавану.

Експериментальних тварин поділили на 5 груп по 10 тварин: псевдооперовані (інтактні) тварини, контрольна група та групи тварин, які отримували експериментальну терапію препаратами ліпіну, корвітину та ліпофлавану. Препарати вводили щодня в указаній дозі протягом 4 днів.

Критеріями оцінки протиішемічної (церебропротекторної) дії препаратів, що вивчалися, служили відсоток летальності тварин і терміни їх загибелі, а також динаміка клінічної картини ГПМК у порівняльному аспекті з контрольною групою (без введення препарату), визначення ступеня неврологічного дефіциту, дослідження поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле». Стан тварин оцінювали впродовж 4 днів.

Неврологічний дефіцит у тварин визначали за шкалою Stroke-index С. Р. McGrow [6]. Тяжкість стану визначали за сумою відповідних балів: до 3 балів — легкий ступінь, від 3 до 7 — середній і від 7 балів і вище — тяжкий ступінь. Відзначали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці, рухливість як прояв неврологічного дефіциту. Тварин тестували щодня, виставляючи відповідну суму балів.

У тварин, що вижили, оцінювали реакції орієнтовно-дослідної поведінки в тесті «відкрите поле» [7]. У тварин протягом 3 хв реєстрували горизонтальну (кількість перетнутих квадратів), вертикальну (кількість «стойок»), дослідну (кількість зазірань у «нірки») й емоційну активність (тривалість актів грумінгу та кількості болюсів дефекацій).

Статистичну обробку даних проводили за параметричним критерієм t-Стюдента за допомогою програми «Biostat» і MS Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Спостереження за фармакологічною активністю препаратів кверцетину та ліпіну в умовах модельованої форми ГПМК подані на рис. 1. Так, максимальний нейропротекторний ефект в умовах церебрального ішемічного інсульту препарат кверцетину — ліпофлаван проявляє вже на 1-шу добу — летальність у цій групі відсутня, тимчасом як у контрольній серії на кінець 1-ї доби виживає тільки 60 % тварин. Важливо відзначити, що на 3-тю добу спостереження летальність у групах, що отримували досліджувані препарати, відсутня. А от у контрольній групі вона становить 10 % (див. рис. 1). Дані експерименту дозволяють зробити висновок, що ліпосомальна форма кверцетину — ліпофлаван проявляє більш виражену протиішемічну активність, яка виявляється збільшенням відсотка виживаності щурів у зіставленні з контролем.

Спостереження за тваринами, що вижили, за шкалою

Stroke-index McGrow [6] показали, що впродовж 1-ї доби після двобічної перев'язки загальних сонних артерій реєструвалися тяжкі неврологічні зміни: паралічі, парези, птоз.

При цьому на 4-ту добу спостереження в контрольній групі тварин середній бал за шкалою С. Р. McGrow дорівнював  $17,66 \pm 2,02$ , що відповідає тяжкому ступеню неврологічної симптоматики (табл. 1), а виживаність дорівнювала 30 %. На противагу цьому, застосування антиоксидантів значно покращувало картину — вони помітно ослабляли у щурів прояви неврологічного дефіциту.

Так, введення щурам із ГПМК ліпофлавану справляло виражений нейропротекторний ефект. Починаючи з 2-ї доби, ліпофлаван уже на 48,33 % вірогідно знижував кількість тварин із тяжкою неврологічною симптоматикою. На 4-ту добу експерименту середній бал у цій групі становив  $5,62 \pm 0,59$  (вірогідне зменшення проявів неврологічних розладів на 68,17 % порівняно з контролем). У групі тварин, що отримували корвітин, було зіставлене зменшення показників неврологічного дефіциту: на 4-ту добу експерименту на 62,0 % ( $P < 0,05$ ) знизилася кількість тварин із тяж-

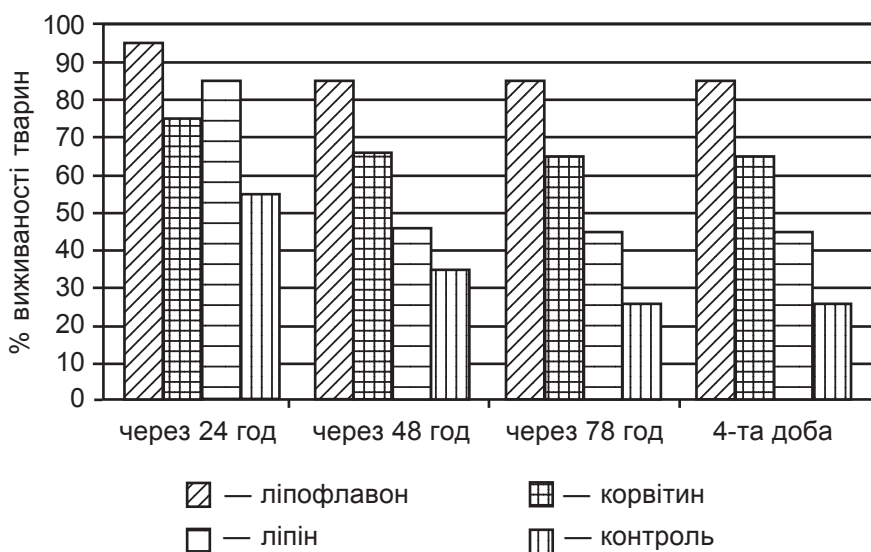


Рис. 1. Вплив препаратів кверцетину та ліпіну на динаміку виживаності щурів із гострою ішемією головного мозку



Таблиця

**Вплив ліпофлаону, корвітину та ліпіну на розвиток неврологічного дефіциту в різні терміни після гострого порушення мозкового кровообігу, M±m**

Група тварин	Середній бал за шкалою С. Р. McGrow			
	Через 24 год	Через 48 год	Через 72 год	4-та доба
Контроль	16,00±1,41	18,00±1,57	18,12±0,82	17,66±2,02
Ліпін, % відхилення від контролю	12,55±1,02 -21,56	12,50±1,18* -30,55	9,6±0,4* -47,02	9,6±0,6* -45,64
Ліпофлаон, % відхилення від контролю	11,45±0,88* -28,44	9,30±0,91* -48,33	6,88±0,53* -62,03	5,62±0,59* -68,18
Корвітин, % відхилення від контролю	13,75±1,22 -14,06	10,18±0,95* -43,44	8,57±0,78* -52,70	6,71±0,47* -62,00

Примітка. \* — P<0,05 щодо контролю.

кою симптоматикою щодо контрольної групи. Введення ліпіну визначало позитивну динаміку зниження неврологічного дефіциту, починаючи вже з 1-ї доби, та було зіставляваним з дією ліпофлаону. Починаючи з 2-ї доби спостережень, середній бал у цій експериментальній групі становив 12,50±1,28, тимчасом як у групі корвітину він становив 10,18±0,95. Однак корвітин і ліпін за силою нейропротекторного ефекту поступалися ліпофлаону.

Ці дані підтверджуються показниками тесту «відкрите поле», який проводився на 7-му добу після білатеральної перев'язки. Як і слід було очікувати, у тварин із порушеним мозковим кровообігом спостерігали зміни всіх компонентів поведінки порівняно з інтактними (псевдооперованими) тваринами. Встановлено значне зниження орієнтовно-дослідної активності у тварин контрольної групи: кількість горизонтальних рухів знизилася на 84,4 %, а

вертикальних — на 93 %, кількість зазирань у нірки знизилася на 70,4 % (P<0,05). У контрольних тварин також відмічався й дефіцит емоційності: наявність грумінгу та дефекацій вірогідно знизувалася на 76,1 і 87,8 % відповідно (рис. 2). Отже на 7-му добу спостереження відмічаються різко виражені порушення загальної рухової та дослідної активності, а також і емоційного компонента поведінки тварин.

Під впливом препаратів кверцетину та ліпіну відмічалось відновлення показників даного тесту. Так, ліпін і корвітин вірогідно підвищували кількість перетнутих «квадратів» щодо контрольної групи на 60 і 121,3 %, а кількість «підйомів» зроста в 5,5 і 6,9 рази. При цьому треба відзначити й відновлення дослідної активності на фоні введення ліпіну та корвітину на 50,4 і 60,9 % (P<0,05) відповідно (рис. 3 і 4). Отримані експериментальні дані щодо застосування ліпофлаону свідчать, що він краще за всі досліджувані препарати впливав на відновлення поведінкових реакцій тварин після ГПМК (рис. 5). Горизонтальна рухова активність підвищувалася на 194,3 % щодо контрольної групи (P<0,05). При цьому вертикальна актив-

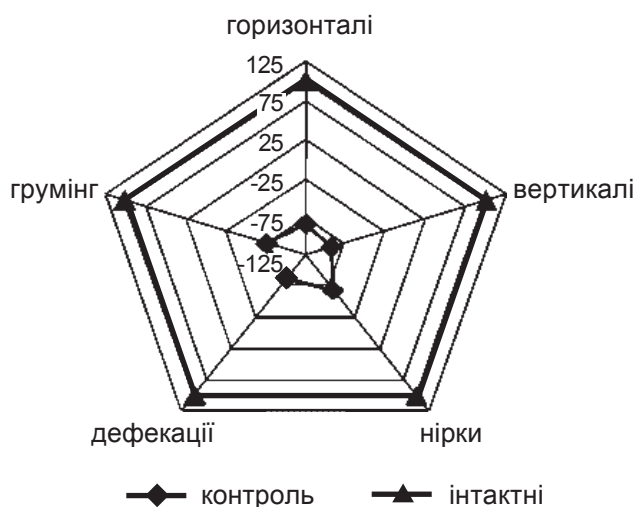


Рис. 2. Зміни поведінкових реакцій щурів на 7-му добу після гострого порушення мозкового кровообігу у тесті «відкрите поле»

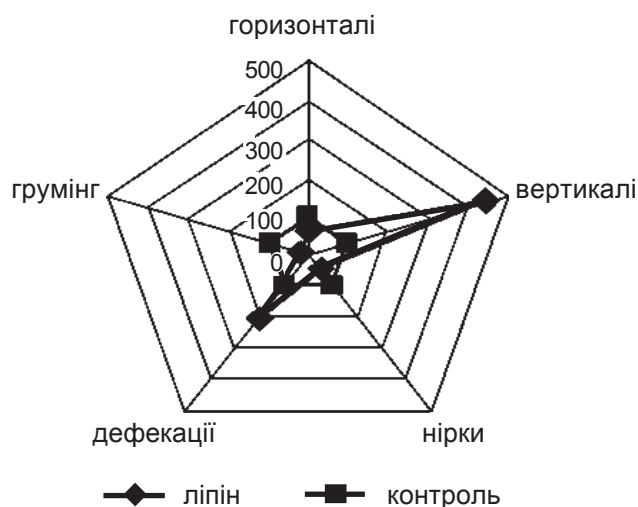


Рис. 3. Зміни поведінкових реакцій щурів на 7-му добу після гострого порушення мозкового кровообігу в умовах введення ліпіну



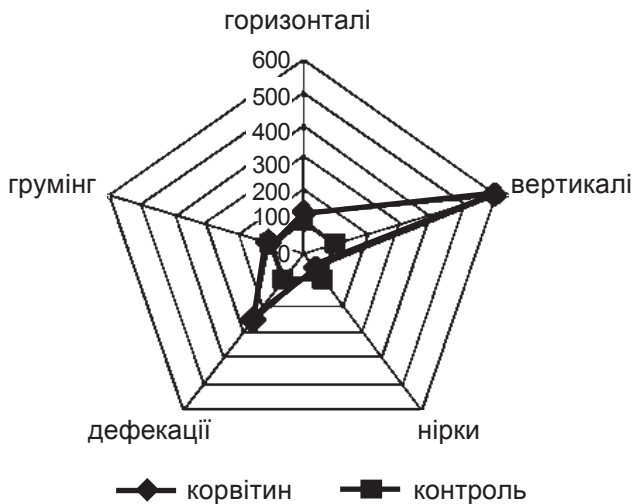


Рис. 4. Зміни поведінкових реакцій щурів на 7-му добу після гострого порушення мозкового кровообігу в тесті «відкрите поле» в умовах уведення корвітину

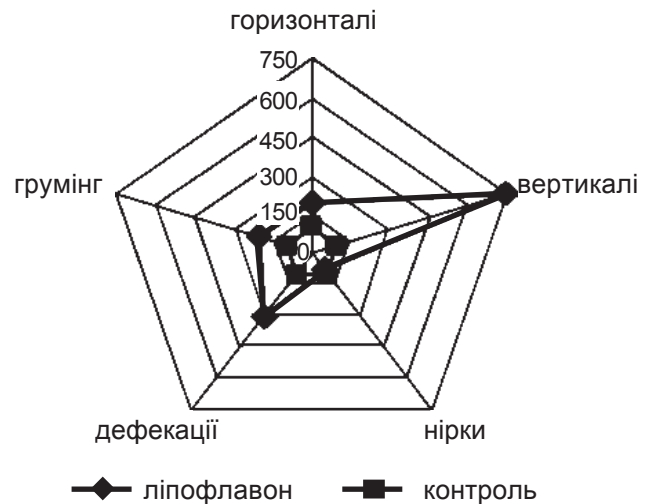


Рис. 5. Зміни поведінкових реакцій щурів на 7-му добу після гострого порушення мозкового кровообігу в тесті «відкрите поле» в умовах уведення ліпофлавіону

ність зростала в 8,4 разу, а дослідна — на 83 % вірогідно до змін контрольної групи. При цьому такий показник емоційної складової поведінки щурів, як грумінг, змінювався на 198,5 % ( $P < 0,05$ ).

Подані результати дії препарату ліпофлавіон з відновлення показників поведінкової реакції «перекликаються» з даними щодо впливу цього препарату на виживаність тварин і з показниками усунення неврологічного дефіциту, спричиненого ГПМК.

### Висновки

Отримані результати свідчать про те, що в умовах сформованої експериментальної ішемії головного мозку при застосуванні препаратів кверцетину (водорозчинна форма — препарат корвітин і ліпосомальна форма — ліпофлавіон) і ліпіну спостерігається динаміка прояву їх церебропротекторної дії. Препарати мають одну спрямованість, але різний за силою ефект.

1. Модельоване ГПМК спричинює високий рівень летальності (70 % у групі), а у тварин, що вижили, спостерігається виражений неврологічний дефіцит; значно знижуються показ-

ники орієнтовно-дослідної активності.

2. Застосування антиоксидантів — ліпіну, корвітину та ліпофлавіону — зменшує відсоток летальності тварин із ГПМК та вірогідно знижує розвиток симптомів неврологічного дефіциту (на 45,6; 62 і 68,2 % відповідно).

3. Під впливом препаратів кверцетину та ліпіну відновлюються показники поведінкових реакцій.

4. За силою нейропротекторного впливу ліпофлавіон перевершує дію корвітину та ліпіну.

Таким чином, отримані результати свідчать про раціональність подальшого вивчення препаратів кверцетину з метою розширення меж їх застосування (особливо в неврологічній практиці).

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Clinicians manual on blood pressure and stroke prevention* / Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. — London, 1996.
2. *Гусев Е. І. Ішемія головного мозку* / Е. І. Гусев, В. І. Скворцова — М. : Медицина, 2001. — 328 с.
3. *Церебропротективні ефекти антиоксидантів при нейродеструктивних порушеннях, обумовлених токсичною дією кисневих радикалів* / Дунаев В. У., Губський Ю. І., Беленічев

І. Ф. та ін. // *Сучасні проблеми токсикології*. — 2004. — № 1. — С. 7-14.

4. *Scott B. Oxidative stress, oxidants and antioxidants* / B. Scott, O. Auroma // *Exp. Physiol.* — 1999. — Vol. 8, N 6. — P. 291-295.

5. *Медикаментозний захист головного мозку при моделюванні ішемії та реперфузії* / Клименко В. Н., Беленічев І. Ф., Башкин І. Н. та ін. // *Клін. хірургія*. — 1993. — № 12. — С. 50-52.

6. *McGrow C. P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils* / C. P. McGrow // *Arch. Neurol.* — 1977. — Vol. 34, N 6. — P. 334-336.

7. *Калуев А. В. Стресс. Тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных* / А. В. Калуев. — К., 1998. — 95 с.





О. В. Сторчило

# ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДЕЯКИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ І РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ ЗА УЧАСТІ ЖОВЧІ НА ТРАНСПОРТ ГЛІЦИНУ В ЕНТЕРОЦИТИ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

## Вступ

Аварія на ЧАЕС стимулювала розвиток досліджень впливу радіації на організм людини. За більш ніж 20 років потому вже досить багато відомо про руйнівну дію великих доз радіації і більш актуальним стало дослідження впливу малих доз, що можуть бути зіставлені з рівнем радіаційного фону, на організм нащадків опроміненних батьків. Сьогодні накопичено багато даних про вади розвитку у дітей, батьки яких зазнали опромінення: це порушення функцій сечостатевої системи, підвищення частоти загибелі після народження, порушення темпів росту, вади серця, порушення пам'яті та здатності до асоціативного мислення, підвищена втомлюваність тощо [1], тому пошук засобів подолання наслідків радіаційного опромінення не втрачає актуальності. Останнім часом у ньому істотно зростає роль фітопрепаратів (насамперед екстрактів рослин) як малотоксичних комплексних засобів із широким спектром дії та м'яким ефектом [2–6].

На рівні цілісного організму всі процеси всмоктування реалізуються за участі жовчі. Раніше було показано, що жовч впливає на активність глюкозних транспортних систем у присутності деяких рослинних екстрактів та їх окремих фракцій, змінюючи абсолютні величини транспорту та його стабільність [7]. Ефекти жовчі по-різному реа-

лізуються для систем транспорту вуглеводів і амінокислот [7]. Тому метою дослідження стало визначення ефектів екстрактів розторопші плямистої та календули, а також олії розторопші та легалону (відповідно як жиро- та водорозчинної фракцій плодів розторопші) в присутності жовчі на транспорт гліцину в тонку кишку нащадків опроміненних самців щурів за умов *in vitro*.

## Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 20 двомісячних щурятах-самцях лінії Вістар масою 60–70 г, що утримувалися на стандартному раціоні виварію та були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. Було використано 4 групи щурят (по 5 тварин у кожній): 2 групи інтактних щурят і 2 групи щурят — нащадків самців, одноразово опроміненних голодними (18–24 год) в дозі 0,5 Гр. Акумуляуючий препарат слизової оболонки (АПС) виготовляли за методом О. М. Уголева та співавторів [8]. Інкубували АПС протягом 1 год при 37 °С в оксигенованому середовищі. В контрольних групах для АПС як інкубаційне середовище використовували розчини 10 ммоль/л гліцину, який виготовляли на розчині Рінгера рН=7,4, в інших групах до нього додавали висушений водно-спиртовий екстракт плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.)

*Gaertner*) або квіток календули (*Calendula officinalis* L.), виготовлених за методом [9], або легалон (70 мг/120 мл розчину субстрату), або олії розторопші (300 мг/120 мл) відповідно. До всіх середовищ для емульгування додавали по 3 краплі кроплячої жовчі. Концентрацію гліцину визначали за методом О. М. Уголева та Н. М. Тимофєєвої [10] колориметрично на КФК-2МП,  $\lambda=540$  нм. Статистичну обробку отриманих даних проводили з визначенням критерію Стьюдента за програмою "Primer Biostatistics".

## Результати дослідження та їх обговорення

Показано, що рівень акумуляції гліцину в ентероцитах інтактних щурят майже не відрізнявся незалежно від присутності чи відсутності жовчі як у контрольних групах АПС, так і за наявності в інкубаційному середовищі сумарного екстракту розторопші (таблиця). Наявність легалону в інкубаційному середовищі в інтактних тварин призводила до вірогідного зниження рівня акумуляції гліцину тільки у присутності жовчі, а наявність сумарного екстракту календули — тільки за її відсутності (там же).

Треба зауважити, що розкиди від середнього показника акумуляції гліцину в контрольних групах інтактних тварин майже не відрізнялися незалежно від наявності жовчі в інкубаційному середовищі. Натомість



**Акумуляція гліцину з його 10 ммоль/л розчину  
препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів  
у присутності екстрактів плодів розторопші, квіток календули,  
олії розторопші та препарату легалону,  
M±m, ммоль/(л·мг) вологої маси препарату, n=5 у кожній групі**

Група тварин	Субстрат				
	Гліцин	Гліцин + розторопша	Гліцин + олія розторопші	Гліцин + легалон	Гліцин + календула
	Без емульгатора*				
Інтактна	56,78±4,84 8,5 %	47,33±2,69 5,7 %	—	46,74±4,02 8,6 %	36,01±2,53 P <sub>1-5</sub> = 0,005 7,03 %
Нащадки опроміненого самця	73,83±2,92 3,95 %	60,77±2,69 P <sub>1-2</sub> = 0,011 4,4 %	—	54,76±5,25 P <sub>1-4</sub> = 0,013 9,6 %	63,06±2,38 P <sub>1-5</sub> = 0,021 3,8 %
	Інкубаційні середовища з жовчю				
Інтактна	51,84±3,62 6,9 %	56,50±2,70 0,5 %	49,16±3,27 6,6 %	41,46±2,16 P <sub>1-4</sub> = 0,045 5,9 %	44,38±1,17 2,6 %
Нащадки опроміненого самця	83,84±5,33 6,4 %	85,33±1,87 2,2 %	92,60±7,84 8,5 %	66,42±7,76 11,9 %	55,64±5,37 P <sub>1-5</sub> = 0,007 9,6 %

*Примітка.* \* — дані отримано раніше [17], використано з метою зіставлення; під показниками акумуляції наведено відсотки розкидів від середнього показника.

мість у присутності сумарного екстракту розторопші відбувалося зменшення розкидів від середнього показника в групі кишкових препаратів, що інкубувалися без жовчі (до 5,7 проти 8,5 %), і значна стабілізація транспорту гліцину — в разі інкубації з жовчю (до 0,5 проти 6,9 %). Таким чином, сумарний екстракт розторопші сприяє стабілізації системи транспорту вільного гліцину в інтактних тварин, особливо за наявності жовчі в інкубаційному середовищі.

Аналізуючи транспорт гліцину в інтактних щурят у присутності легалону, можна зауважити, що абсолютне значення рівня транспорту практично не залежить від наявності жовчі в інкубаційному середовищі, натомість розкиди від середнього показника у присутності жовчі зменшуються, що призводить до вірогідного гальмування транспорту гліцину за наявності легалону (див. таблицю).

Транспорт гліцину в присутності екстракту календули (на

відміну від легалону) в групі інтактних тварин суттєво залежить від наявності жовчі в інкубаційному середовищі: так, абсолютне значення транспорту в присутності жовчі становить приблизно 86 % від такого у відповідній контрольній групі, натомість за відсутності жовчі — тільки 63 % від відповідного показника в контрольній групі (див. таблицю). Якщо розкиди від середнього показника за відсутності жовчі майже не відрізняються від таких у контрольній групі, то в її присутності вони знижуються більше ніж удвічі (з 6,9 до 2,6 %), тобто наявність жовчі в інкубаційному середовищі у присутності сумарного екстракту календули сприяє водночас підвищенню рівня транспорту гліцину та його стабілізації.

Відомо, що серед вторинних жовчних кислот є глікохолева, яка утворюється шляхом конденсації холевої кислоти з гліцином. Можливо, ця спорідненість і наявність деякої кількості гліцину в сумарному ек-

тракті розторопші може певною мірою модифікувати активність транспортної системи для вільного гліцину.

В контрольних групах препаратів від експериментальних щурят — нащадків опроміненних самців зафіксовано більш високі показники транспорту гліцину як за відсутності, так і в присутності жовчі порівняно з відповідними групами інтактних щурят (див. таблицю). Так, якщо за відсутності жовчі в контрольній групі експериментальних щурят спостерігався рівень транспорту гліцину приблизно в 1,3 разу вищий, ніж у контрольній групі інтактних щурят, то у її присутності — в 1,7 разу вищий, ніж у відповідній контрольній групі. Отже присутність жовчі сприяє підвищенню рівня транспорту гліцину в ентероцити щурят — нащадків опроміненних самців. Слід звернути увагу на те, що розкиди від середнього показника в контрольних групах є більш стабільними саме за відсутності жовчі: 3,9 порівняно з 6,7 % — у при-



сутності жовчі. Таким чином, наявність жовчі в інкубаційному середовищі розбалансовує роботу транспортної системи для гліцину в ентероцити саме щурят — нащадків опромієних самців. Можливо, це пов'язано з певними зрушеннями у функціонуванні ентероцитів внаслідок опромінення батьків.

За наявності сумарного екстракту розторопші в інкубаційному розчині в присутності жовчі рівень акумуляції гліцину був значно вищий (приблизно в 1,4 разу), ніж за її відсутності ((85,33±1,87) проти (60,77±±2,60) ммоль/л·мг) (див. таблицю) при значно менших розкидах від середнього показника (у 2 рази порівняно з даними за відсутності жовчі). Таким чином, жовч сприяє активації та водночас стабілізації системи транспорту гліцину в ентероцити щурят — нащадків опромієних самців у присутності сумарного екстракту розторопші. Можливо, це відбувається завдяки емульгуванню жовчю жиророзчинних компонентів сумарного екстракту розторопші: ненасичених вищих жирних кислот, жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К, ефірних олій [11], що здатні залучатися до структури мембран ентероцитів і таким чином сприяти їх більш ефективному функціонуванню. Це припущення підкріплюється величинами акумуляції гліцину за наявності в інкубаційному середовищі олії розторопші у присутності жовчі — майже удвічі вищими, ніж за її відсутності ((92,60±7,84) проти (49,16±±3,27) ммоль/(л·мг)) (див. таблицю). Ці показники майже не відрізняються від контрольних та тих, що отримані у присутності сумарного екстракту розторопші. Привертає увагу збільшення розкидів від середнього показника в групі препаратів, що інкубувалися з олією розторопші — вони значно вищі, ніж у двох попередніх групах (8,47 проти 6,67 та 2,19 % відповідно) (там же). Слід зазначити, що у відповідній групі препа-

ратів від інтактних щурят розкиди від середнього показника також були найбільшими серед усіх досліджуваних груп препаратів від інтактних тварин, при цьому абсолютна величина транспорту гліцину була майже удвічі меншою, ніж у відповідній групі щурят — нащадків опромієних щурів.

Таким чином, жиророзчинні компоненти плодів розторопші сприяють стабілізації транспорту гліцину в ентероцити як інтактних, так і експериментальних щурят, але стабілізуючий (нормалізуючий) ефект сумарного екстракту розторопші значно вищий, ніж ефект саме олійної фракції. Можливо, це пов'язано з присутністю в ньому також водорозчинних компонентів плодів розторопші: вітамінів (переважно групи В), амінокислот, біогенних амінів, кверцетину, та найголовніше — флавоноїдної субстанції силімарину, до якої належать флаволігнани: силібінін, силідіанін, силікринин тощо [12], що беруть участь у метаболічних процесах і таким чином сприяють їх активізації. З цієї точки зору, слід було б очікувати стимулюючого та нормалізуючого ефекту від легалону, який містить ті компоненти плодів розторопші, що залишилися після відтискання олії. Натомість наявність легалону в інкубаційному середовищі призводила до вірогідного гальмування транспорту гліцину в АПС експериментальних щурят за відсутності жовчі та суттєвого (на 20 %) зниження транспорту — у її присутності на фоні збільшення розкидів від середніх показників: майже удвічі у присутності жовчі (в 1,8 разу) та у 2,4 разу — за її відсутності. Таким чином, жовч сприяє гальмуванню та дестабілізації роботи транспортної системи для гліцину у присутності легалону в інкубаційному середовищі. Вочевидь, ефект жовчі реалізується не тільки через її активність як емульгатора жиророзчинних речовин, а й шляхом активації деяких водорозчин-

них компонентів плодів розторопші і, таким чином, залучення їх до метаболічних процесів.

Можливо, слід говорити про синергічну дію компонентів сумарного екстракту в присутності жовчі. Це припущення має підтвердження в літературі [13]. Таким чином, найкращий ефект стабілізації транспортної системи для гліцину на фоні збереження рівня транспорту в ентероцити нащадків опромієних щурів визначено саме для сумарного екстракту розторопші.

Цікаво, що сумарний екстракт календули, попри те що він також містить мембраностабілізуючі компоненти (β-каротин, лікопін, ефірні олії, поліненасичені жирні кислоти, терпени, токофероли, ситостероли та ін. [14]), не виявляв такого ефекту — навпаки, у присутності жовчі спостерігалось вірогідне гальмування транспорту гліцину в ентероцити експериментальних щурят навіть на фоні збільшення розкидів від середнього показника в 1,5 рази (9,6 проти 6,7 %), тимчасом як у відсутності жовчі відсоток розкидів майже не відрізнявся від таких у відповідній контрольній групі (див. таблицю). Вочевидь, у присутності жовчі поєднання водо- та жиророзчинних компонентів саме сумарного екстракту розторопші справляє найкращий стабілізуючий ефект на систему транспорту гліцину в ентероцити щурят — нащадків опромієних самців без зниження абсолютних показників рівня транспорту.

Відомо, що жовчні кислоти сприяють ущільненню контактів між клітинами та підвищенню їх бар'єрної функції [15]. Цьому ж сприяє екстракт розторопші [6; 12], насамперед, завдяки тому, що головний біофлавоноїд розторопші — силімарин — має 3 головних терапевтичних ефекти: мембраностабілізуючий, антиоксидантний та метаболічний [16]. Перший пов'язаний зі здатністю силімарину інгібувати утворення



ц-АМФ і біохімічно взаємодіяти з мембранами клітин — під впливом силібініну (компонента силімарину) змінюється якісний склад клітинних мембран: збільшується вміст жирних кислот і фосфоліпідів, знижується — триацилгліцеролів та етерифікованого холестерину. Силімарин гальмує як розщеплення лецитину та фосфатидилетаноламіну, так і головну обмінну реакцію між серином та ендогенними мембранними фосфоліпідами в печінці та мозку. Антиоксидантний ефект силімарину базується на його здатності *in vivo* вступати до оборотних окисно-відновних реакцій фенол-семіхінон-хінон, де короткоживучий семіхіноновий радикал блокує вільні радикали. Силімарин сприяє зниженню рівня перекисного окиснення та підвищенню активності супероксиддисмутази, каталази, пероксидази. Як флавоноїд він здатен до комплексоутворення з іонами важких металів і радіонуклідів, а також із білками та ферментами, внаслідок чого метаболічний ефект силібініну полягає в активації синтезу білка в гепатоцитах, перш за все через активацію синтезу рибосомальної РНК [16]. Усі ці дані могли б пояснити високу активність переважно водорозчинної фракції розторопші — легалону, але його ефект виявився іншим, ніж ефект сумарного екстракту.

На рівні експерименту *in vitro* годі очікувати таких самих ефектів, як за умов *in vivo*, але одержані дані свідчать про високу здатність сумарного екстракту розторопші до стабілізації та підтримання роботи системи транспорту гліцину в експериментальних щурят. На прикладах багатьох лікарських рослин доведено, що оптимальним є використання усього комплексу речовин, які знаходяться в рослинній клітині, а не окремих її компонентів [13], тому застосування сумарного екстракту розторопші плямистої для корекції транспорту гліцину в тонкій

кишці нащадків опромінених щурів видається доцільним.

## Висновки

1. У інтактних щурят наявність жовчі в інкубаційному середовищі сприяла стабілізації роботи системи транспорту гліцину в присутності сумарних екстрактів календули і особливо розторопші.

2. В контрольних групах АПС експериментальних щурят наявність жовчі в інкубаційному середовищі спричинювала підвищення рівня транспорту гліцину на відміну від такого у відповідних групах інтактних щурят при збереженні розкидів від середнього показника.

3. У присутності жовчі олія розторопші сприяла майже дворазовому збільшенню рівня транспорту гліцину в АПС експериментальних щурят порівняно з таким у інтактних на фоні збільшення розкидів від середнього показника в 1,3 рази.

4. Наявність жовчі в інкубаційному розчині з легалоном сприяла стабілізації транспорту гліцину в інтактних щурят при вірогідному зниженні його рівня, натомість у експериментальних щурят спричинювала дестабілізацію транспорту при незначному зниженні його рівня.

5. Сумарний екстракт календули незалежно від присутності жовчі спричинював гальмування транспорту гліцину в АПС як інтактних, так і експериментальних тварин, але в останній групі наявність жовчі в інкубаційному середовищі сприяла також дестабілізації роботи транспортної системи.

6. Сумарний екстракт розторопші у присутності жовчі сприяв значній стабілізації роботи системи транспорту гліцину на фоні збереження його рівня як у інтактних, так і в експериментальних щурят.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Давыдова Ю. В. Современные аспекты проблемы — ионизирующие излучения и беременность / Ю. В. Давыдова // Український медичний часопис. — 1998. — № 2 (4). — С. 17-21.

2. Бондарев С. В. Экспериментальное обгрунтование возможности использования нового энтеросорбента грацеолу как гепатопротектора / С. В. Бондарев // Клінічна фарм. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 57-59.

3. Биологически активная добавка из расторопши в решении проблем оздоровления населения / Гильмиярова Ф. Н., Радомская В. М., Кретьова И. Г. и др. // Вопросы питания. — 1998. — Т. 3. — С. 33-35.

4. Тищенко О. В. Дія розмелених плодів розторопші плямистої на функціональний стан печінки та підшлункової залози при радіаційному токсичному ураженні : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук / О. В. Тищенко. — К., 2003. — 24 с.

5. Singh R. P. Mechanisms and preclinical efficacy of silibinin in preventing skin cancer / R. P. Singh, R. Agarwal // European Journal of Cancer. — 2005. — N 41 (13). — P. 1969-1979.

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

7. Сторчило О. В. Дослідження впливу емульгаторів на всмоктування глюкози і гліцину в присутності деяких рослинних екстрактів та їх фракцій / О. В. Сторчило, О. А. Багірова // Одес. мед. журнал. — 2007. — № 2 (100). — С. 19-24.

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

9. Декларац. патент на корисну модель. 10460. Україна, 7 А61К35/78, А61Р1/00. Спосіб корекції функціонального стану транспортних систем тонкої кишки / Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А. ; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № u 200504145 ; опубл. 15.11.2005, Бюл. № 11.

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

11. Катикова О. Ю. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения / О. Ю. Катикова, Я. В. Костин, В. С. Тишки // Экспер. и клин. фармакология. — 2002. — № 1. — С. 41-43.

12. Silybum marianum in vitro-flavonolignan production / L. Tũmova, J. Řimáková, J. Tũma, J. Dušek // PLANT



SOIL ENVIRON. — 2006. — Vol. 52, N 10. — P. 454-458.

13. Чудаков С. Ю. Биологически активные добавки к питанию — роскошь или необходимость? / С. Ю. Чудаков // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 1999. — № 3. — С. 42-46.

14. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями

печени / Дегтярева И. И., Скрыпник И. Н., Невойт А. В. и др. // Новые мед. технологии. — 2002. — № 6. — С. 18-23.

15. Bile acids modulate tight junction structure and barrier function of Ca<sup>2+</sup>-2 monolayers via EGFR activation / Raimondi F., Santoro P., Barone M. V. et al. // Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2008. — Vol. 31 (Jan). — P. 1152-1157.

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

17. Сторчило О. В. Фармакокорекція порушень транспорту гліцину в тонкій кишці нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 3 (95). — С. 29-31.

УДК 616.329-002-018

І. В. Шкварковський

## МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ АЛЬТЕРАЦІЇ ТКАНИН СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вивчення ключових ланок етіопатогенезу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) повинно базуватися на дослідженні як функціональних, так і морфологічних змін у тканинах, що супроводжують дану недугу [1].

Якщо клінічна оцінка функціонального стану моторики самого стравоходу та його нижнього сфінктера можлива завдяки сучасним методикам рН-метрії та манометрії, то детальне вивчення патоморфологічних змін нижньої третини стравоходу *in vivo* практично неможливе через складності отримання достатнього за об'ємом біопсійного матеріалу. З цих же причин не можна провести і повноцінне дослідження розповсюдженості патологічного процесу на розташовані глибше слизового шару тканини (підслизовий, м'язовий та серозний шари). Перевагами експериментального дослідження є можливість отримання необхідного за об'ємом матеріалу на різних стадіях перебігу патологічного процесу в стінці стравоходу. Крім того, використання адекватних експериментальних моделей шлуноково-стравохідного рефлюксу набуває особливого значення як у дослідженні ефективності нових терапевтичних підходів, так і в розробці сучасних способів хірургічної корекції даної нозології [2; 3].

**Мета** роботи полягає у вивченні здатності розробленого способу моделювання гастроезофагеального рефлюксу відтворити в експерименті морфологічні зміни, притаманні різним стадіям рефлюкс-езофагіту в клінічних умовах.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на 70 експериментальних білих статевозрілих щурах лінії Wistar, яким була створена модель шлуноково-стравохідного рефлюксу відповідно до задекларованого способу (Патент № 19 579). Спосіб моделювання гастроезофагеальної рефлюксної хвороби передбачає поздовжнє розсічення стравохідно-шлунокового переходу з подальшим ушиванням у поперечному напрямку, розсічення переднього півкола стравохідного отвору діафрагми, вирівнювання кута Гіса та фіксацію кардіального відділу шлунка в розширеному отворі діафрагми. Тварин виводили з експерименту на 1-шу, 2-гу, 4, 5, 10, 15, 20-ту добу післяопераційного періоду. Вилучали тканини кардіоезофагеальної зони для подальшого патогістологічного дослідження. Забарвлення біоптатів проводилося гематоксилін-еозинном.

### Результати дослідження та їх обговорення

У біоптатах незмінена слизова оболонка стравоходу вистелена багатошаровим плоским епітелієм. Її власна пластинка формує сполучнотканинні сосочки, висота яких становить приблизно половину епітеліального шару. Базальний шар епітелію складається з кількох шарів клітин. Розрізняють проміжний шар шипуватих клітин і поверхневий. Клітини поверхневого шару наси-



чені глікогеном, а їх мембрани містять термінальні фукозальні групи, які мають відношення до резистентності епітелію. У власній пластинці також розташовуються солітарні лімфоїдні фолікули та поодинокі лімфоцити, здатні мігрувати інтраепітеліально. Вони не є показником запалення, а виконують роль імунних спостерігачів слизової оболонки. У підслизовому шарі проксимального відділу стравоходу розташовуються залози, які за своєю будовою та функцією нагадують залози кардіального відділу шлунка. При гістопатологічному дослідженні біоптатів тканин шлунково-стравохідного переходу, вилучених в експериментальних тварин через добу після моделювання ГЕРХ, встановлено, що місце ушивання стравоходу має вигляд складки стінки з вивернутою у просвіт слизовою оболонкою, що обумовлено методикою моделювання. Краї щільно зіставлені з фрагментами шовного матеріалу. Епітеліальна вистілка на досліджуваній ділянці стінки стравохідно-шлункового переходу без ознак пошкодження. Структура самої стінки стравоходу зберігає свою багат шарову будову, відзначаються повнокров'я та набряк підслизового шару. Місце переходу багат шарового плоского епітелію слизової оболонки стравоходу в циліндричний епітелій шлунка візуалізується чітко. Будь-яких патологічних змін у ці терміни спостереження не виявлено.

На другу добу спостерігається потовщення рогового шару на поверхні стравохідного епітелію. На нашу думку, це може бути обумовлене початковою реакцією багат шарового плоского епітелію на подразнення кислим вмістом шлунка. Чітко визначається наявність ерозій, які місцями набувають зливного характеру. В цей термін спостереження можна говорити про початок формування поодиноких виразок, які розповсюджуються на всю товщину слизового шару (рис. 1).

Характерною особливістю цього періоду є локалізація процесу виразкоутворення в місці переходу багат шарового плоского епітелію в циліндричний. У вищерозташованих відділах стравоходу та прилеглих до виразки ділянках епітеліальної вистілки спостерігаються явища альтерації у вигляді підсиленої десквамації рогового шару епітелію стравоходу. Прогресують явища запального процесу у вигляді розповсюдження набряку на слизовий шар. З'являються вогнища початкової лейкоцитарної інфільтрації, яка розповсюджується на м'язовий та серозний шари стінки стравоходу. У безпосередньому наближенні до ділянок ушкодженого стравохідного епітелію визначаються фрагменти шовного матеріалу, що дозволяє чітко встановити локалізацію наведених патологічних змін.

Четверта доба змодельованого шлунково-стравохідного рефлюксу хвороби характеризується прогресуванням процесів десквамації багат шарового плоского епітелію стравоходу, що

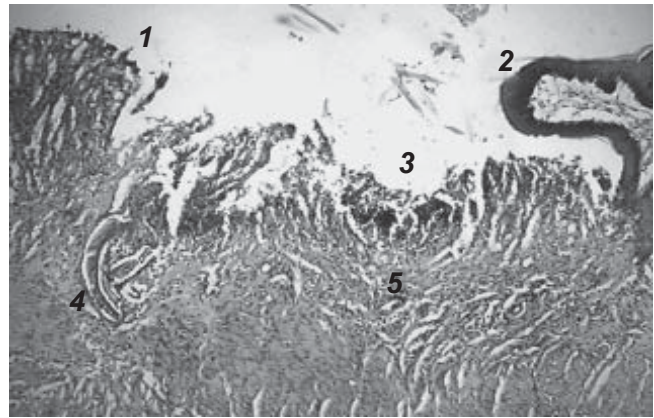


Рис. 1. Друга доба після моделювання шлунково-стравохідного рефлюксу. Окуляр 10\*, об'єктив 3,5. Забарвлення гематоксилін-еозином: 1 — слизова оболонка шлунка; 2 — слизова оболонка стравоходу; 3 — виразковий дефект; 4 — фрагмент шовного матеріалу; 5 — інфільтрація підслизового шару

розповсюджуються на вищерозташовані відділи. Спостерігаються ділянки слизової оболонки без епітеліальної вистілки внаслідок тривалого ушкодження кислотно-пептичним рефлюксатом. Відбувається потовщення підслизового шару за рахунок набряку з одночасним розповсюдженням процесів запалення на м'язову оболонку та формуванням лейкоцитарних інфільтратів на фоні набряку міжклітинних проміжків. У ці терміни можна чітко стверджувати про утворення глибоких виразок, дном яких є м'язовий шар.

На п'яту добу в місці розташування глибокого виразкового дефекту, який розповсюджується до м'язового шару, з'являються ознаки формування молоді грануляційної тканини, яка представлена зонами нагромадження фібробластів, плазматичних клітин, нейтрофільних лейкоцитів, еозинофілів і лімфоїдних клітин. Ознаками тривалого запального процесу у ці терміни спостереження є збережений лімфостаз і повнокров'я судин. У навколосудинних ділянках відбувається нагромадження фібробластів, наявне потовщення базального шару слизової оболонки внаслідок посилення процесів регенерації епітелію. Поруч з наведеною гістологічною картиною початкових ознак регенерації спостерігаються ознаки тривалого ушкодження багат шарового плоского епітелію стравоходу, аналогічні тим, що були описані на першу та другу добу після моделювання шлунково-стравохідного рефлюксу (рис. 2).

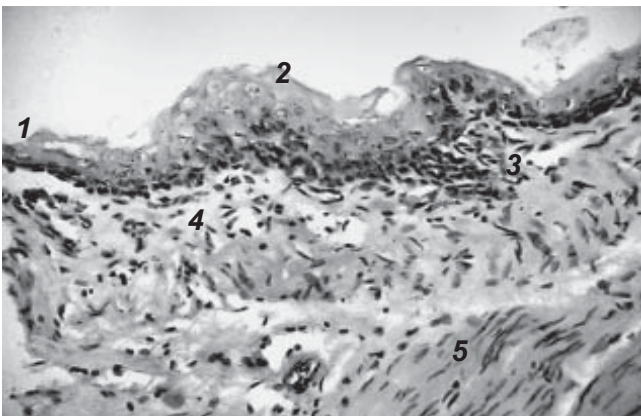
На десяту добу спостерігається нерівномірне потовщення стравохідного епітелію на межі шлунково-стравохідного переходу, що дозволяє говорити про явища початкової метаплазії багат шарового плоского епітелію стравоходу на циліндричний шлунковий. Вказані ознаки трансформації стравохідного епітелію спостерігаються над



*Рис. 2.* П'ята доба після моделювання шлунково-стравохідного рефлюксу. Окуляр 10\*, об'єктив 3,5. Забарвлення гематоксилін-еозином: 1 — десквамація епітелію стравоходу; 2 — набряк підслизового шару; 3 — епітелій шлунка; 4 — виразка; 5 — м'язовий шар

зонами формування грануляційної тканини та в безпосередній близькості від ділянок слизової з ерозивним багатшаровим епітелієм (рис. 3).

Іншими словами, зруйнована епітеліальна вистілка стравоходу внаслідок процесів ерозування та виразкоутворення заміщується епітелієм шлункового типу. В ділянках збереження структурної диференціації слизової оболонки стравоходу простежуються ознаки його дистрофії у вигляді потовщення базальної мембрани, чергування зон гіпертрофії та десквамації епітелію, розширення міжклітинних просторів, збереження набряку підслизового шару, а в окремих місцях — утворення свіжих ерозій та ділянок дрібнофокального некрозу, що розповсюджується вглиб до м'язового шару. Відбувається нагромадження поліморфноядерних лейкоцитів у оточуючих тканинах, серед яких трапля-



*Рис. 3.* Десята доба після моделювання шлунково-стравохідного рефлюксу. Окуляр 10\*, об'єктив 20. Забарвлення гематоксилін-еозином: 1 — десквамація епітелію; 2 — нагромадження зроговілого епітелію; 3 — гіперплазія базального шару епітелію; 4 — повнокров'я судин; 5 — м'язовий шар

ються еозинофіли. Явища лейкоцитарної інфільтрації стають менш виразними.

На п'ятнадцяту добу триває запальний процес у товщі стінки стравоходу. Щодо провідної ролі хімічного фактора в його етіопатогенезі можна зробити висновок за різноплановими змінами в слизовій, що викриває складки та крипти. У ділянках, що виступають у просвіт стравоходу, чітко визначається потовщення епітеліального шару з посиленням процесів його десквамації, стоншення рогового шару, розширення міжклітинних просторів. Базальний шар епітелію потовщений, що свідчить про посилення репаративних процесів. З другого боку, в заглибленнях, навпаки, відмічаються нагромадження рогових мас, дещо стоншений шар епітеліоцитів і відсутність гіперплазії базального шару. У підслизовому шарі зберігаються явища набряку, розширення лімфатичних судин, дрібновогнищезового гіалінозу строми. У місцях колишніх виразок відбуваються процеси дозрівання грануляційної тканини, що супроводжується зменшенням кількості клітинних компонентів і збільшенням кількості кровоносних судин з появою волокнистого компонента. На нашу думку, наведені зміни є логічним свідченням триваючого впливу кислотнопептичного шлункового вмісту на слизову оболонку стравоходу в місці моделювання ГЕРХ із компенсаторною проліферацією росткової зони епітелію.

На двадцяту добу, як результат триваючої кислотної альтерації, в окремих ділянках слизової оболонки стравоходу визначаються свіжі ерозії. Ще одна особливість перебігу запального процесу на фоні шлунково-стравохідного рефлюксу — наявність грануляційної тканини різних ступенів зрілості. У ці терміни спостереження чітко визначаються різна товщина епітеліального шару в ділянці шлунково-стравохідного переходу та різний ступінь кератизації його поверхневого шару. Вказані ознаки більше виражені в тканинах, що розташовані ближче до шлунка. Наявне потовщення базального шару, відмічається зростання кількості мітозів у цій зоні. Відбувається формування сполучнотканинних сосочків, які виступають у товщу епітеліальних клітин, що зумовлене проліферативною активністю фібробластів і гладком'язових елементів. У товщі епітеліоцитів можна помітити поодинокі клітини з явищами гідропічної дистрофії, зберігається помірно виражений набряк підслизового шару (рис. 4).

Гістологічна картина рефлюкс-езофагіту, змодельованого в експериментальних тварин, у цілому має ознаки довготривалого хімічного ушкодження епітелію слизової оболонки нижньої третини стравоходу. Спостерігається хронізація запального процесу, що характеризується реакцією епітелію у вигляді проліферації клітин базального шару з відповідним потовщенням ос-



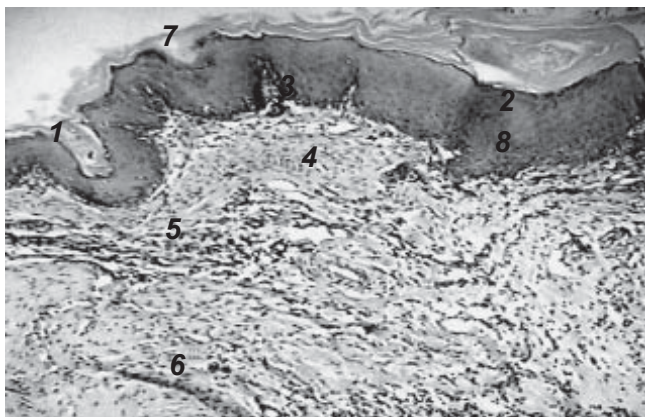


Рис. 4. Двадцятьа доба після моделювання шлунково-стравохідного рефлюксу. Окуляр 10\*, об'єктив 20. Забарвлення гематоксилін-еозином: 1 — десквамація рогових мас; 2 — гіперплазія епітелію; 3 — сосочки підслизової основи; 4 — набряк підслизового шару та скупчення фібробластів; 5 — повнокров'я судин; 6 — грануляційна тканина; 7 — свіжа ерозія; 8 — келихоподібна клітина

танньої. Відмічається зростання мітотичної активності клітин базального шару із зануренням проліферуючих ділянок епітелію у власну пластину слизової оболонки, що дістало назву проліферативного акантозу. В умовах хронічного запального процесу, зумовленого тривалим рефлюксом шлункового вмісту в стравохід, процес диференціювання клітинних елементів набуває ознак дистрофії (ці елементи перетворюються в так звані балонні клітини), що є характерним для езофагіту. Паралельно з появою явищ акантозу відбувається подовження сполучнотканинних сосочків, що при тривалому запальному процесі зумовлене вивільненням медіаторів, які стимулюють проліферацію фібробластів, ендотелію, гладком'язових елементів.

Процес кислотного ушкодження стінки стравоходу не обмежується слизовою оболонкою. Із сьомої доби чітко визначається розповсюдження виразкових дефектів на м'язові волокна з явищами лейкоцитарної інфільтрації та набряку. Дегрануляція тромбоцитів призводить до місцевого нагромадження тромбоцитарного фактора росту. Відбувається інтенсифікація синтезу фібробластами молекул стромального колагену, фібронектину, які в наших спостереженнях з'являлися на 7-му–10-ту добу моделювання. Про триваючу кислотну альтерацію свідчать ділянки ерозування та виразкоутворення, які перебувають на різних стадіях розвитку. Нами встановлено, що явища лейкоцитарної інфільтрації спостерігаються вже на другу–четверту добу після створення експериментальної моделі ГЕРХ. При цьому вдалося диференціювати присутність нейтрофільних й еозинофільних лейкоцитів, збільшення кількості міжепітеліальних лімфоцитів.

З огляду на те, що міграція нейтрофільних лейкоцитів у багатошаровий плоский епітелій відбувається відповідно до процесів хемотаксису, а в ролі хемоатрактантів можуть виступати різні біологічно активні речовини, що утворюються при некрозі клітин, кількісна та якісна оцінка нейтрофілів не може використовуватись як патогномонічна ознака рефлюкс-езофагіту. Додатковими патогномонічними ознаками рефлюкс-езофагіту є наявність свіжих ерозій та виразок епітеліального шару на фоні гіперплазії, розростання сполучної тканини й ознак епітеліальної метаплазії.

## Висновки

Верифіковані патогістологічні зміни у тканинах кардіоезофагеального переходу доводять здатність розробленого способу моделювання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби відтворити морфологічні зміни, притаманні клінічному прототипу даної нозології.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Бабак О. Я.* Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеєнко. — К. : Интерфарма, 2000. — 175 с.
2. *Вдовиченко В. І.* Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба : нерозв'язані питання і перспективи в світлі консенсусу "GERD 2003" / В. І. Вдовиченко, А. В. Острогляд // *Medicus amicus*. — 2005. — № 2. — С. 20.
3. *Кононов А. В.* Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба : взгляд морфолога на проблему / А. В. Кононов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2004. — Т. 14, № 1. — С. 71-77.







УДК 616.24-002.5-07:616.154.379

О. Г. Андрєєва

## ВПЛИВ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІНСУЛІНУ І С-ПЕПТИДУ В КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ДОКЛІНІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГЛІКЕМІЇ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

У патогенезі розвитку доклінічних порушень глікемії (ДПГ) у хворих на туберкульоз легень значну роль відіграє дисфункція в системі гормональної регуляції вуглеводного обміну (ВО), зокрема наявність проявів відносної недостатності функції інсулярного апарату та його неспроможності на фоні активації гормональних контрінсулінових факторів, розвитку оксидативного стресу та посилення інсулінорезистентності тканин адекватно забезпечити підтримку глюкозного гомеостазу [1–3]. Даних про вплив застосування різних методів корекції ДПГ на показники, що характеризують функціональний стан інсулярного апарату у хворих на туберкульоз легень із ДПГ, ми не знайшли, а відомі думки щодо методів корекції ДПГ у хворих на туберкульоз є досить суперечливими [4–6].

**Метою** роботи було вивчення впливу інсулінотерапії на динаміку концентрації інсуліну та С-пептиду, визначену під час проведення стандартного орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) у хворих на туберкульоз легень із ДПГ.

### Матеріали та методи дослідження

Хворим на активний туберкульоз легень із ДПГ (вперше

виявлені процеси та рецидиви) — 27 особам, які утворили II групу, протягом 3 міс у комплексну стандартизовану протитуберкульозну терапію було включено інсулін «Хумодар Р» (ЗАТ «Індар», Україна) за розробленою нами методикою, описаною в [7]. А 27 хворих із ДПГ, порівнюваних за статтю, віком і характером туберкульозного процесу, які утворили I групу, отримували тільки протитуберкульозну терапію. Доклінічні порушення глікемії були діагностовані за допомогою ОТТГ з 75 г глюкози, результати якого були інтерпретовані за діагностичними критеріями цукрового діабету й інших категорій гіперглікемії, рекомендованими ВООЗ (1999) [8].

У хворих обох груп на початку лікування під час здійснення ОТТГ на 0, 5, 30, 60 і 120-й хвилини тесту методом твердофазового двостороннього ензимного імуноаналізу в сироватці крові визначалася концентрація інсуліну (набір "INSULIN ELISA KIT", DKG Instruments HmbH, Germany) та С-пептиду (набір "C-Peptide ELISA", DKG Instruments HmbH, Germany). Для з'ясування впливу різних видів лікування на особливості стану ланки гормональної регуляції ВО системи інсуліну під час ОТТГ проводилося повтор-

не визначення динаміки вмісту інсуліну і С-пептиду. Термін повторного визначення концентрації гормонів становив 95 днів від початку лікування включно з терміном у 5 днів після закінчення інсулінотерапії. Вищезазначені дослідження виконані також 22 здоровим особам, порівнюваним за статтю та віком, які не мали ДПГ.

Статистичний аналіз отриманих результатів зроблено з використанням методів варіаційної статистики, реалізованих пакетами програм статистичного аналізу EXCEL-2000, БИОСТАТ (Практика, 1998).

### Результати дослідження та їх обговорення

Вірогідне зниження базальної концентрації, а також концентрації інсуліну на 60 і 120-й хвилини ОТТГ відбулося у хворих II групи, що опосередковано засвідчило поліпшення чутливості тканин до дії інсуліну. Змін концентрації інсуліну у хворих, які отримували тільки протитуберкульозну терапію, після лікування не відбулося, у них також збереглася різниця концентрації інсуліну на 5, 30, 60 і 120-й хвилини ОТТГ порівняно зі здоровими особами (табл. 1).

Вірогідне зниження концентрації С-пептиду після лікування відбулося у хворих усіх груп



**Динаміка концентрації інсуліну та С-пептиду  
під час орального тесту толерантності до глюкози у хворих  
на туберкульоз легень із доклінічним порушенням глікемії, M±m**

Група	Період спостереження, хв				
	0	5	30	60	120
Інсулін, пмоль/л					
Здорові особи, n=22	78,3±5,7	216,7±19,1	398,3±17,3	499,8±25,9	92,8±8,1
I група, n=27					
до лікування	89,4±8,9	178,7±13,4	267,9±26,9 <sup>1</sup>	634,4±30,7 <sup>1</sup>	295,6±45,3 <sup>1</sup>
після лікування	73,5±9,4	167,7±15,1 <sup>1</sup>	311,4±31,5 <sup>1</sup>	585,8±34,7 <sup>1</sup>	240,4±29,6 <sup>1</sup>
II група, n=27					
до лікування	93,6±10,1	190,9±16,7	275,6±20,0 <sup>1</sup>	625,4±34,8 <sup>1</sup>	311,7±34,5 <sup>1</sup>
після лікування	50,1±8,7 <sup>1,3</sup>	197,6±15,4	318,4±23,9 <sup>1</sup>	475,4±25,0 <sup>2,3</sup>	148,5±16,7 <sup>1,2,3</sup>
С-пептид, пмоль/л					
Здорові особи, n=22	301,4±20,4	440,6±44,6	1407,4±108,9	2528,2±154,4	683,4±35,8
I група, n=27					
до лікування	546,7±37,8 <sup>1</sup>	698,8±47,5 <sup>1</sup>	1297,7±104,6	4297,2±160,8 <sup>1</sup>	3014,6±150,4 <sup>1</sup>
після лікування	431,4±34,5 <sup>1,3</sup>	514,0±54,9 <sup>3</sup>	1041,4±96,4 <sup>1</sup>	2641,6±131,5 <sup>3</sup>	2371,4±123,7 <sup>1,2,3</sup>
II група, n=27					
до лікування	530,5±44,3 <sup>1</sup>	708,4±53,4 <sup>1</sup>	1315,5±100,5	4189,1±173,4 <sup>1</sup>	3001,5±180,1 <sup>1</sup>
після лікування	377,4±28,9 <sup>1,3</sup>	441,4±44,7 <sup>3</sup>	1270,8±78,4	3010,3±142,0 <sup>1,3</sup>	1051,4±122,0 <sup>1,3</sup>

*Примітка.* <sup>1</sup> — вірогідні розбіжності з показниками здорових осіб (P<0,05); <sup>2</sup> — вірогідні розбіжності з показниками I групи (P<0,05); <sup>3</sup> — вірогідні розбіжності з показниками до лікування (P<0,05).

на всіх етапах ОТТГ, крім 30-ї хвилини, що теж підтверджує зниження проявів периферичної інсулінорезистентності, внаслідок чого зменшується секреторна відповідь інсулярного апарату. Особливо показовим щодо вищевказаного було значне зниження концентрації як інсуліну, так і С-пептиду на 120-й хвилині ОТТГ, максимально виражене у хворих II групи. Так, наприклад, вміст С-пептиду на 120-й хвилині ОТТГ у хворих II групи був на 55,4 % нижчим, ніж у хворих, яким лікування інсуліном не призначалося.

Таке зниження секреторної відповіді β-клітинного апарату, особливо вмісту С-пептиду, у хворих, які отримували інсулінотерапію, свідчило про поліпшення умов тканинної утилізації глюкози, внаслідок чого відбулося зниження функціонального навантаження на інсулярний апарат.

Оскільки початковим ключовим дефектом на ранніх стадіях розвитку цукрового діабету

типу 2, стадіях, визначених як ДПГ, є ослаблення або відсутність I фази секреції інсуліну та згладжування і пролонгація II фази, великий інтерес становило з'ясування впливу застосованої терапії на кінетичні характеристики інсулінової відповіді з урахуванням того, що вказані порушення до початку лікування спостерігалися у хворих із ДПГ [9]. За даними [10], більш повне уявлення про кінетичні характеристики відповіді інсулярного апарату, на відміну від абсолютних величин концентрації інсуліну і С-пептиду, дає такий показник, як приріст вмісту гормонів на хвилинах спостереження, виражений у відсотках від попереднього показника. Розраховані нами величини приросту концентрації гормонів показали вірогідне підвищення цього показника на 5-й хвилині ОТТГ порівняно з аналогічним показником до лікування у хворих обох груп, тобто це опосередковано свідчило про те, що якість I фази інсу-

лінової секреції поліпшилася навіть під впливом антимікобактеріальної терапії туберкульозного процесу (табл. 2). Але найвищий приріст інсуліну спостерігався на цьому етапі тесту у хворих II групи, зі збереженням вірогідної різниці з I групою в бік підвищення цього показника (у хворих I групи (128,2±±7,1) %; у хворих II групи (294,4±±15,6) %; P<0,05). Роль раннього піка інсулінової секреції є фізіологічно важливою і полягає в негайному інгібуванні продукції глюкози печінкою, пригніченні ліполізу та секреції глюкагону, що зі свого боку обмежує постпрандіальну глікемію.

Слід також зазначити, що після лікування у хворих II групи відбулося зміщення піка приросту гормонів з 60-ї хвилини ОТТГ, де він знаходився до лікування, на 30-ту хвилину. Максимальна величина приросту у хворих I групи після лікування хоча й знизилась, але все ж продовжувала залишатися на 60-й хвилині ОТТГ.



Таблиця 2

**Приріст інсуліну під час  
орального тесту толерантності до глюкози  
у хворих на туберкульоз легень  
із доклінічним порушенням глікемії, P±p**

Хвилина спостереження	Приріст інсуліну на хвилинах спостереження, % від попереднього показника	
	I група, n = 27	II група, n = 27
До лікування		
5	99,9±6,1	103,9±8,1
30	49,9±7,5	44,4±6,3
60	136,8±10,2	127,7±8,5
120	-114,6±9,9	-103,5±6,3
Після лікування		
5	128,2±7,1 <sup>2</sup>	294,4±15,6 <sup>1,2</sup>
30	85,7±8,4 <sup>2</sup>	64,1±5,3 <sup>1,2</sup>
60	88,1±9,9 <sup>2</sup>	49,3±4,3 <sup>1,2</sup>
120	-143,7±10,5 <sup>2</sup>	-220,1±10,9 <sup>1,2</sup>

*Примітка.* <sup>1</sup> — вірогідні розбіжності з показниками I групи (P<0,05); <sup>2</sup> — вірогідні розбіжності з показниками до лікування (P<0,05).

Значне зниження концентрації інсуліну на 120-й хвилині глюкозного навантаження при одночасному зниженні глікемії у здорових осіб є фізіологічним і свідчить про адекватність функціонування регуляторних механізмів глюкозного гомеостазу, тому оцінка вмісту і ступеня зниження концентрації гормонів саме на цьому часовому відрізку становить інтерес щодо висновків про ефективність застосованих методів корекції стану ВО.

Ступінь зниження інсуліну і С-пептиду на 120-й хвилині ОТТГ у хворих обох груп після лікування не досяг значень здорових осіб, хоча й вірогідно змінився порівняно з вихідними показниками. При цьому максимальне зниження цього показника все ж відбулося у хворих II групи (спостерігалася вірогідна різниця з показником у хворих I групи).

### Висновки

Включення в комплексну протитуберкульозну терапію інсуліну протягом 3 міс сприяє у хворих на туберкульоз легень із ДПГ покращанню показників, які відображають функціональний стан інсулярного апарату

підшлункової залози. Зміни в процесі лікування показників динаміки вмісту інсуліну та С-пептиду у хворих, які отримували інсулінотерапію, також опосередковано свідчать про більш виражене усунення проявів інсулінорезистентності з поліпшенням умов для клітинної утилізації глюкози, що призводить до зниження функціонального навантаження на інсулярний апарат хворого з відновленням і поліпшенням його функції після закінчення курсу інсулінотерапії. В реалізації зазначених ефектів інсулінотерапії також неможливо виключити значення усунення тривалого, більш високого, ніж у хворих без ДПГ, рівня базальної та постпрандіальної глікемії (так званого ефекту глюкозотоксичності) [3] та пригнічення під впливом дії екзогенного інсуліну посиленого утворення глюкози печінкою (реакції глюконеогенезу та глікогенолізу).

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення ефективності застосування інсуліну у хворих на туберкульоз легень із ДПГ і дослідження механізмів його впливу на різні ланки гормональних та метаболічних механізмів роз-

витку порушень ВО можна вважати актуальним медичним завданням, оскільки корекція ДПГ вважається нині одним із найефективніших заходів профілактики розвитку клінічно явного цукрового діабету, тим паче, що існують повідомлення про трансформацію зазначених порушень у 22 % хворих на туберкульоз, які їх мали, в явний цукровий діабет протягом кількох років спостереження [4]. Визначення впливу застосування інсулінотерапії за запропонованою методикою на показники ефективності лікування специфічного легеневого процесу також становить інтерес, оскільки в літературі існують дані про наявність негативного впливу ДПГ на клінічний перебіг туберкульозного процесу [1].

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бегларян Н. Р. Особенности течения туберкулеза легких при пограничных нарушениях углеводного обмена : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14. 01. 26 / Н. Р. Бегларян. — М., 1992. — 24 с.
2. Андреева О. Г. Значення стану симпатико-адреналової системи в розвитку порушень вуглеводного обміну у хворих на туберкульоз легень / О. Г. Андреева // Європейська наука XXI століття : стратегія і перспективи розвитку — 2006 : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. — Т. 4. — Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2006. — С. 48-50.
3. Андреева О. Г. Показники глікемії і вміст інсуліну під час перорального тесту толерантності до глюкози у хворих на туберкульоз легень / О. Г. Андреева // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 5. — С. 14-17.
4. Ковалева С. И. Распространенность сахарного диабета среди больных туберкулезом / С. И. Ковалева // Проблемы туберкулеза. — 1982. — № 8. — С. 32-34.
5. Мастеров Г. Д. Туберкулез легких и функция инсулярного аппарата у больных в условиях рациональных методов антибактериальной и тканевой терапии : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / Г. Д. Мастеров. — К., 1983. — 207 с.
6. Ранняя диагностика, профилактика та лікування хворих на туберкульоз



легень, поєднаний з цукровим діабетом : метод. рекомендації / В. М. Хворостинка, С. Л. Матвєєва, Л. П. Ющенко, Г. М. Сіроштан. — Х., 1999. — 24 с.

7. Андрєєва О. Г. Ефективність інсулінотерапії при лікуванні хворих на туберкульоз легень з доклінічними порушеннями вуглеводного обміну

/ О. Г. Андрєєва // Ендокринологія. — 2005. — Т. 10, № 2. — С. 173-179.

8. Report of a WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and it's complications. — Geneva : WHO, Department of non-communicable disease, 1999. — 59 p.

9. Андрєєва О. Г. Динаміка вмісту інсуліну і С-пептиду під час тесту то-

лерантності до глюкози у хворих на туберкульоз легень з доклінічними порушеннями глікемії / О. Г. Андрєєва // Укр. мед. альманах. — 2006. — № 3. — С. 7-9.

10. Славнов В. Н. Радиоиммунологический анализ в клинической эндокринологии. — К. : Здоров'я, 1988. — 200 с.

УДК 616-053.2/5:616-002.3:616.953:616345:616-022.7

В. В. Бережний<sup>1</sup>, І. І. Андрікевич<sup>2</sup>

## ВИВЧЕННЯ СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ, І КОРЕКЦІЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ,

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

### Вступ

В останні десятиріччя педіатри зіткнулися з серйозною проблемою, пов'язаною з порушеннями мікробіоценозу організму дитини. Сьогодні ця проблема активно обговорюється на сторінках наукових видань, у численних публікаціях і доповідях. Точиться дискусія щодо визнання дисбактеріозу самостійним діагнозом чи супровідним процесом при різних захворюваннях у дітей [1; 2].

У сучасному розумінні мікрофлору людини вважають органом масою 2–3 кг, який обволікає кишкову стінку та інші слизові оболонки мікроплівкою. На конгресі з пробіотиків у Брюсселі було ухвалено, що цей невидимий орган живить, очищає та захищає наш організм [8; 9].

Нормальна мікрофлора кишечника відіграє важливу роль у підтриманні стану здоров'я організму на оптимальному рівні. Надзвичайно важливим для здоров'я дитини є забезпечення мікрофлорою колонізаційної

резистентності організму. Крім того, нормальна мікробна флора виконує імуномодулюючу функцію, стимулює синтез біологічно активних речовин, бере участь у процесах синтезу вітамінів, регулює перистальтику кишечника, сприяє детоксикації та виведенню ендо- й екзогенних токсичних сполук, а також виконує безліч інших життєво важливих функцій [1–3; 7; 8].

Мікрофлора людини — це досить стійка генетично детермінована за багатьма показниками система. Однак у сучасних умовах існує надзвичайно багато факторів, що впливають на функціонування системи людина-автофлора, індукуючи стійкі зміни кількісних та якісних характеристик у мікробіоценозах [4; 7]. У результаті формується патологічний стан, відомий під назвою «дисбіоз». Причини, що призводять до порушень мікробіоценозу товстої кишки, надзвичайно різноманітні. Проте найчастішою причиною дисбіотичних розладів є тривалий прийом антибактері-

альних засобів широкого спектра дії [5; 6].

Для нормалізації мікробіоценозу запропоновано чимало способів, але найпоширенішими з них є проведення спрямованої мікробної колонізації кишечника за допомогою живих мікроорганізмів [3; 4]. Для педіатрії особливо актуальними є препарати, які містять найбільш фізіологічних для дитячого організму представників резидентної захисної флори, що дає змогу дістати позитивний терапевтичний ефект і мінімізувати можливість негативних побічних впливів. Цій вимозі повністю відповідає мультипробіотик шостого покоління Симбітер. Це концентрована біомаса живих клітин мультикомпонентного симбіозу пробіотичних бактерій: біфідо- та лактобактерій, а також пропіоновокислих бактерій [6–8].

**Мета** дослідження — вивчення стану мікрофлори товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, і проведення ко-



рекції виявлених дисбіотичних порушень мультипробіотиком Симбітер ацидофільний.

### Матеріали та методи дослідження

На базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ) було обстежено 60 дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт (37 дівчаток і 23 хлопчики). Діагноз гострого обструктивного бронхіту встановлено на підставі результатів загальноприйнятого об'єктивного обстеження (скарги, анамнез захворювання, огляд, пальпація, перкусія, аускультация над легенями) та лабораторно-рентгенологічного дослідження (загальний аналіз крові, рентгенограма органів грудної клітки). Етіологічне лікування основного захворювання проводилось антибіотиками різних груп. У дослідження були включені діти, які до госпіталізації у стаціонар ВОДКЛ отримували антибіотикотерапію без профілактичного призначення пробіотиків.

Для досягнення поставленої мети дітей було розподілено на дві групи. Основну групу утворили 40 дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, які разом із лікуванням основного захворювання отримували пробіотик Симбітер ацидофільний по 1 дозі (10 см<sup>3</sup>) один раз на день. Тривалість пробіотикотерапії становила 10 днів. До контрольної групи увійшли 20 дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, яким поряд із лікуванням основного захворювання не проводилася пробіотикотерапія.

Стан мікрофлори товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, вивчали на основі оцінки клінічної картини порушень мікробіоценозу товстої кишки, загальноклінічних, бактеріологічних і копрологічних методів дослідження. Аналіз отриманих даних проводили при надходженні дітей обох груп дослі-

дження та через 10 днів лікування в обласній лікарні.

Бактеріологічне дослідження вмісту кишечника проводили за методикою Р. В. Епштейн-Літвака. Кількісний підрахунок усіх видів мікроорганізмів визначали в розведеннях 1 г випорожнень. Оцінка цих показників проводилася згідно з класифікацією дисбактеріозів за І. Б. Куваєвою і К. С. Ладодо (2001).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням стандартних програм для персонального комп'ютера за допомогою програмного пакета Microsoft Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз клінічної картини гострого обструктивного бронхіту у дітей грудного віку показав, що респіраторний синдром переважав у більшості обстежених дітей обох груп дослідження (63,33 %). Респіраторний синдром проявлявся такими симптомами, як кашель (100 %), задишка (100 %), дистантні хрипи (83,33 %). Проте у 22 (36,67 %) обстежених дітей прояви інтоксикаційного синдрому перева-

жали над проявами респіраторного синдрому. Так, відзначалися підвищення температури тіла (100 %), в'ялість (90,90 %).

Також був проведений аналіз клінічної картини порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, під впливом антибіотикотерапії (таблиця). Були проаналізовані клінічні симптоми: апетит, метеоризм, частота дефекацій, консистенція фекалій, наявність слизу у калі, неспокій дитини.

В основній групі при надходженні відмічено зниження апетиту у 30 (75 %) дітей, метеоризм і неспокій у 21 (52,5 %) дитини. Оцінка консистенції випорожнень показала, що м'які випорожнення відмічались у 50 % дітей, рідкі — у 27,5 %, а тверді — лише у 22,5 %. Більш ніж у половини дітей виявлений слиз у калі (57,5 %). Аналізуючи клінічні прояви дисбактеріозу та їх динаміку під час лікування, слід наголосити, що починаючи з 6–7-го дня прийому Симбітеру ацидофільного відмічалася покращання апетиту у дітей. Частота й інтенсивність метеоризму

Таблиця

**Динаміка клінічних симптомів порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, під впливом антибіотикотерапії**

Симптоми	Основна група, n=40				Контрольна група, n=20			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Зниження апетиту	30	75,0	11	27,5	18	90,0	20	100
Метеоризм	21	52,5	5	12,5	12	60,0	18	90,0
Неспокій	21	52,5	—	—	12	60,0	18	90,0
Частота дефекацій								
0-1 раз на день	14	35,0	21	52,5	6	30,0	5	25,0
2 рази на день	15	37,5	11	27,5	4	20,0	4	20,0
більше 3 разів	11	27,5	8	20,0	10	50,0	11	55,0
Консистенція випорожнень								
тверді	9	22,5	15	37,5	5	25,0	4	20,0
м'які	20	50,0	25	62,5	10	50,0	8	40,0
рідкі	11	27,5	—	—	5	25,0	8	40,0
Слиз у калі	23	57,5	—	—	16	80,0	20	100



зменшились (12,5 %). У більшості дітей нормалізувалися частота і консистенція випорожнень. Після курсу пробіотикотерапії рідкі випорожнення не відмічались у жодної дитини, у більшості обстежених дітей випорожнення стали м'якими (62,5 %), а тверді залишилися тільки у 37,5 % дітей.

На відміну від основної групи, в контрольній групі при надходженні у 90 % обстежених дітей відмічалася зниження апетиту, при цьому метеоризм і неспокій спостерігалися у 12 (60 %) дітей. Частота випорожнень у половини дітей — більше 3 разів на день (50 %). Оцінка консистенції випорожнень показала, що у 10 (50 %) хворих — м'який кал, у 5 (25 %) дітей — тверді випорожнення, а рідкі випорожнення відмічались у 5 (25 %) дітей. Аналіз клінічної картини порушень мікробіоценозу товстої кишки у дітей контрольної групи після лікування в стаціонарі показав негативну тенденцію в динаміці клінічних проявів. Так, у всіх дітей даної групи відмічались зниження апетиту (100 %), більш ніж у половини дітей спостерігалися метеоризм і неспокій (90 %). Частота дефекацій у дітей контрольної групи після

лікування збільшилася. Після курсу лікування рідкі випорожнення відмічались у 40 % дітей, м'які — у 40 % обстежених, тимчасом як лише у 20 % дітей контрольної групи відмічались тверді випорожнення.

У подальшому був проведений бактеріологічний аналіз копрофільтратів у дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, залежно від групи їх обстеження. У дітей основної групи результати бактеріологічного дослідження при надходженні (рис. 1) показали наявність дисбіозу I ступеня тяжкості у 23 (57,5 %) дітей. Ці діти до госпіталізації в обласну лікарню отримували напівсинтетичні пеніциліни (11 дітей), макроліди (10 дітей) і цефалоспорины 1-го покоління (2 дитини). Дисбіотичні зміни II ступеня тяжкості були виявлені у 11 (27,5 %) дітей, які до госпіталізації отримували цефалоспорины 1-го покоління. Дисбіоз III ступеня тяжкості спостерігався лише у 6 (15 %) дітей, у яких лікування проводилося цефалоспорины 2-го покоління.

Надалі проведений аналіз бактеріологічного дослідження копрофільтратів після закінчення 10-денного курсу лікування пробіотиком Симбітером ацидо-

фільним (рис. 2). Дисбіоз I ступеня відмічався у 6 (15 %) дітей, а дисбіоз II ступеня тяжкості — лише у 2 (5 %) дітей. Причому перераховані зміни виявлені у дітей, у яких при первинному бактеріологічному дослідженні відмічались прояви дисбіозу II та III ступенів тяжкості. При цьому у 80 % обстежених не зареєстровано дисбіотичних змін товстої кишки.

У подальшому проведено бактеріологічне дослідження копрофільтратів у дітей контрольної групи при надходженні та через 10 днів після лікування основного захворювання в стаціонарі. В ході первинного бактеріологічного дослідження дисбіоз I ступеня тяжкості відмічався у 10 (50 %) дітей, які перед госпіталізацією лікувалися напівсинтетичними пеніцилінами та макролідами (див. рис. 1). Дисбіоз II ступеня визначався у 6 (30 %) дітей контрольної групи. Із них 1 дитину попередньо лікували макролідами та 5 дітей — цефалоспорины 1-го покоління. Дисбіотичні зміни III ступеня тяжкості відмічались лише у 4 (20 %) дітей, які отримували цефалоспорины 1-го покоління. Проведене бактеріологічне дослідження фекалій у дітей конт-



Рис. 1. Стан мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, при надходженні



Рис. 2. Стан мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, після лікування

рольної групи після лікування в стаціонарі без пробіотикотерапії. Виявлені значні дисбіотичні зміни стану мікрофлор товстої кишки (див. рис. 2). Дисбіоз I ступеня тяжкості був діагностований лише у 3 (15 %) дітей. Дисбіотичні порушення II ступеня тяжкості відмічались у 9 (45 %) дітей даної групи. Разом із тим, дисбіоз III ступеня визначався у 8 (40 %) дітей.

### Висновки

За результатами проведених досліджень встановлено, що у дітей грудного віку, які отримували антибіотикотерапію з приводу гострого обструктивного бронхіту, відмічались клінічні та бактеріологічні зміни різних ступенів тяжкості дисбіозу товстої кишки.

Виявлено, що прийом напівсинтетичних пеніцилінів і макролідів може призвести до розвитку дисбіозу I ступеня тяжкості, а цефалоспоринів 1-го та 2-го покоління — сприяє розвитку II–III ступенів тяжкості дисбіозу товстої кишки.

Встановлено, що застосування мультипробіотика Симбітер ацидофільний у дітей грудного віку, хворих на гострий об-

структивний бронхіт, на фоні антибактеріальної терапії має позитивний вплив на функціональний стан шлунково-кишкового тракту, що проявляється регресією клінічних симптомів дисбіозу та відновленням якісних і кількісних показників нормальної мікрофлор товстої кишки.

Отримані результати дозволяють рекомендувати Симбітер ацидофільний для профілактики та лікування порушень мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, на фоні антибактеріальної терапії.

Подальше поглиблене вивчення мікрофлор товстої кишки та застосування сучасних методів корекції дисбіотичних порушень сприятиме оптимізації лікувально-профілактичних заходів у педіатрії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Барановский А. Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А. Ю. Барановский, Э. А. Кондрашина. — СПб. : Питер, 2002. — 224 с.
2. Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко,

Т. В. Мацулевич. — М. : GEOTAR-Медиа, 2006. — 304 с.

3. *Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции* / Бережной В. В., Крамарев С. А., Шунько Е. Е. и др. // *Здоровье женщины*. — 2004. — № 1. — С. 134-138.

4. *Микророзкологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции* / Бережной В. В., Крамарев С. А., Мартынюк В. Ю. и др. // *Здоровье женщины*. — 2002. — № 4. — С. 79-92.

5. *Чекман І. Запобігання дисбактеріозу кишечника під час проведення антибіотикотерапії* / І. Чекман // *Ліки України*. — 2001. — № 6. — С. 39-40.

6. *Янковский Д. С. Проблема резистентности микрофлоры к антибиотикам и роль современных пробиотиков в ее реализации* / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // *Здоровье женщины*. — 2006. — № 2. — С. 182-190.

7. *Янковский Д. С. Современные аспекты проблемы микророзкологии и дисбиозов* / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // *Здоровье женщины*. — 2005. — № 4. — С. 209-217.

8. *Янковский Д. С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека* / Д. С. Янковский // *Здоровье женщины*. — 2003. — № 4. — С. 145-155.

9. *Gibson G. R., Roberfroid M. B.* // *J. Nutricia*. — 1995. — Vol. 125. — P. 1401-1412.

УДК 616.24-002.5-085:616.153.96:577.122.3

І. О. Галан

## ДИНАМІКА ВМІСТУ НЕЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

### Вступ

Туберкульоз є соціально небезпечним захворюванням, яке уражає переважно бідні, соціально дезадаптовані верстви населення [1]. Останнє десятиріччя характеризувалося соці-

ально-економічною кризою в Україні, що позначилося на стані здоров'я населення, більшість якого перебуває на межі бідності та не має можливості раціонально і збалансовано харчуватися, зокрема, не отримує необхідної кількості білків, струк-

турними елементами яких є амінокислоти, які відіграють важливу роль у ферментативних, біохімічних, цитологічних, імунологічних, дезінтоксикаційних процесах в організмі людини та є біологічно активними речовинами або їх попередни-



ками [2; 3]. До незамінних амінокислот належать триптофан, фенілаланін, лізин, метіонін, валін, лейцин, ізолейцин, треонін, аргінін, гістидин. Вони не синтезуються в організмі людини і потреба у них забезпечується за рахунок харчових продуктів. Вміст амінокислот у плазмі крові впливає на метаболічні процеси, а їх динамічна рівновага залежить від катаболізму білків у різних органах і тканинах та екзогенного надходження з харчовими продуктами.

У хворих на туберкульоз порушення амінокислотного обміну може проявлятися підвищеним виділенням незамінних амінокислот з сечею, зменшенням окиснення деамінових амінокислот, зниженням перетворення аміаку, який утворився з амінокислот, у сечовину [4].

Оптимальна добова потреба людини у незамінних амінокислотах така: валін — 5 мг/кг, лейцин — 6,5 мг/кг, ізолейцин — 4,5 мг/кг, метіонін 3,5 мг/кг, треонін — 3,5 мг/кг, фенілаланін — 7 мг/кг, триптофан — 1 мг/кг, гістидин — 1,5 мг/кг, аргінін — 3 мг/кг, лізин — 5 мг/кг маси тіла.

Більшість амінокислот затримується у гепатоцитах, бере участь у процесах біосинтезу білків або в катаболічних реакціях. У печінці відбувається дезамінування амінокислот до аміаку і сечовини, а також знешкодження цих токсичних речовин.

У розвитку багатьох патологічних станів організму має значення білкова недостатність, особливо порушення забезпечення тканин незамінними амінокислотами, що призводить до зниження рівня амінокислот у крові або диспропорції між окремими амінокислотами. Так, наприклад, при дефіциті метіоніну і холіну в їжі спостерігаються виражені зміни в міокарді, аорті, коронарних судинах, які супроводжуються нагромадженням жироподібних речовин. При недостатності метіоніну також порушується біосинтез білка й фосфоліпідів, інтенсивно

знижується маса тіла. Визначаються дистрофічні зміни у печінці, які характеризуються надлишковим відкладенням жиру в паренхімі (дифузна інфільтрація), різким зниженням концентрації РНК, зменшенням кількості глікогену в гепатоцитах. Тривала метильна недостатність призводить до розвитку цирозу печінки [5].

Відомо, що валін відіграє важливу роль у регенерації гемоглобіну. Відсутність екзогенного аргініну призводить до перемикання орнітинового циклу на синтез піримідинових основ, що проявляється підвищеним виведенням оротату із сечею. При недостатності триптофану в харчовому раціоні швидко настає порушення азотистого балансу. В результаті метаболічного перетворення триптофану утворюються серотонін і нікотинова кислота.

Відсутність гістидину сповільнює синтез гемоглобіну та призводить до розвитку анемії тому, що білкова частина гемоглобіну потребує великої кількості гістидину. При декарбоксилуванні гістидину утворюється біогенний амін — гістамін.

При туберкульозі значно порушується тканинний обмін, розвиваються дистрофічні процеси. Зниження рівня незамінних амінокислот пояснюється порушенням всмоктування їх з кишечнику, пригніченням ферментативних систем, які беруть участь в обміні амінокислот, а також надмірним використанням на енергетичні та пластичні потреби організму. Це може бути обумовлене недостатньою білковоутворювальною функцією печінки, порушеннями з боку нервової та ендокринної систем.

Автори [6; 7] вказували на наявність тенденції до зниження загального рівня амінокислот у гострій фазі туберкульозного процесу, перш за все, за рахунок незамінних, що пояснювалося надмірним використанням їх на енергетичні та пластичні потреби організму. Але ці

дослідження проводилися в 70–80-ті роки минулого століття, в період сприятливої епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу. На жаль, сьогодні ці дані є застарілими.

У доступних літературних джерелах повідомлень про стан метаболізму амінокислот у хворих на туберкульоз у сучасних епідеміологічних умовах, які склалися в Україні на тлі збільшення в структурі захворюваності поширених і деструктивних форм туберкульозу, низького рівня матеріального забезпечення більшості хворих, ми не знайшли.

**Метою** нашого дослідження було вивчення динаміки вмісту незамінних амінокислот крові у хворих на туберкульоз органів дихання в процесі лікування.

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

З метою вивчення динаміки вмісту незамінних амінокислот крові у хворих на туберкульоз органів дихання нами було обстежено 50 хворих на поширений вперше виявлений туберкульоз легень (основна група). З обстеження були виключені пацієнти, які мали супровідні туберкульозу захворювання шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрити та ін.) і гепатобіліарної системи (гепатити, цирози печінки та ін.), а також цукровий діабет, оскільки вищезазначені захворювання самі по собі чинять виражений негативний вплив на стан білкового обміну. Із супровідної патології у 11 (22,0 %) хворих був хронічний бронхіт, у 2 (4,0 %) осіб гіпертонічна хвороба I ступеня, 1 (2,0 %) пацієнт — ВІЛ-інфікований. Також було обстежено 30 практично здорових осіб, порівнюваних за статтю та віком (контрольна група).

В усіх пацієнтів основної групи визначали вміст незамінних амінокислот крові до початку лікування, у перші дні перебування у стаціонарі та через 2 міс після лікування. Усі хворі отри-





мували стандартизовану антимікобактеріальну терапію згідно з чинними наказами МОЗ України [8; 9].

Для отримання інформації про якісний та кількісний склад амінокислот застосовували метод іонообмінної рідинно-колункової хроматографії, який дозволяє простежити за змінами, що відбуваються в амінокислотному спектрі під впливом тих чи інших чинників. Дослідження проводили за допомогою автоматичного аналізатора амінокислот ААА — 339-Т.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням стандартних пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica.

### Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі обстежено 30 здорових осіб віком від 18 до 55 років, із яких чоловіків 21 (70,0 %), жінок — 9 (30,0 %). Усі обстежені харчувалися раціонально та збалансовано, не мали захворювань шлунково-кишкового тракту й гепатобілярної системи.

В основній групі обстежено 50 хворих на вперше виявлений туберкульоз легень віком від 18 до 55 років, серед яких 11 (22,0 %) жінок і 39 (88,0 %) чоловіків. У всіх хворих основної групи, які обстежувалися до початку антимікобактеріальної терапії, спостерігалися симптоми інтоксикації (загальна слабкість, швидка втомлюваність, субфебрильна температура, підвищена пітливість, поганий апетит), у 43 (86,0 %) із них відмічалось зниження маси тіла, а також кашель із виділенням мокротиння, задишка при фізичному навантаженні. Слід зазначити, що у 48 (96,0 %) обстежених хворих туберкульозний процес у легенях охоплював більше трьох сегментів, спостерігалися розпад легеневої тканини і бактеріовиділення.

У всіх пацієнтів основної групи з вираженими симптомами

інтоксикації та розповсюдженим специфічним процесом у легенях до початку лікування відмічено достатньо значні зміни амінокислотного спектра і загальної кількості амінокислот, які виразилися в зниженні вмісту переважної їх частини та загальної суми. Вміст метіоніну та фенілаланіну не зазнав суттєвих відхилень від норми. Загальний рівень незамінних амінокислот крові у всіх пацієнтів основної групи до початку лікування також виявився майже в 1,3 разу нижчим, ніж у здорових осіб (таблиця).

Виявлені нами у хворих на туберкульоз зміни в амінокислотному спектрі віддзеркалюють порушення білкового обміну загалом і їх можна вважати інтегральним наслідком різноманітних причин, серед яких є описані різними авторами розлади всмоктування амінокислот у кишечнику, пригнічення ферментативних систем, дисфункція ендокринних систем із загальним зрушенням рівноваги метаболічних процесів у бік катаболічних та ін. [10].

Через 2 міс від початку лікування антимікобактеріальними препаратами у хворих основної

групи зникли симптоми інтоксикації (загальна слабкість, швидка втомлюваність, субфебрильна температура, підвищена пітливість, поганий апетит), збільшилася маса тіла, зменшилися кашель із виділенням мокротиння та задишка при фізичному навантаженні.

У процесі лікування спостерігалось статистично значуще підвищення порівняно з показниками до лікування концентрації деяких амінокислот, а саме: лізину, аргініну, гістидину, ізолейцину. Проте концентрація лізину, аргініну, ізолейцину все ж не досягла показників норми. Вміст лейцину і фенілаланіну суттєво не змінився.

Внаслідок зростання концентрації окремих амінокислот загальна сума амінокислот зрівнялася з показником у здорових осіб, незважаючи на те, що у хворих продовжував зберігатися дисбаланс амінокислотного спектра.

### Висновки

1. До початку лікування у хворих на розповсюджені форми туберкульозу відзначається зниження загального рівня незамінних амінокислот крові,

Таблиця

Показники вмісту незамінних амінокислот крові у хворих на туберкульоз органів дихання під час лікування, М±m

Незамінні амінокислоти	Контрольна група (здорові особи)	Хворі на туберкульоз легень до лікування	Хворі на туберкульоз легень через 2 міс лікування
Лізін	2,186±0,166	1,418±0,090*	2,134±0,070*, **
Гістидин	1,103±0,077	0,612±0,030*	0,989±0,030**
Аргінін	1,175±0,110	0,562±0,030*	1,119±0,020*, **
Треонін	1,204±0,110	0,98±0,08*	1,188±0,060
Валін	1,984±0,145	2,142±0,160	2,265±0,120
Метіонін	0,393±0,037	0,294±0,020	0,341±0,020
Ізолейцин	0,715±0,052	0,481±0,030*	0,700±0,040**
Фенілаланін	0,692±0,038	0,676±0,040	0,698±0,040
Лейцин	1,158±0,113	1,074±0,050*	1,162±0,050
Загальна сума незамінних амінокислот	10,910±0,086	8,240±0,064*	10,590±0,082**

Примітка. \* — вірогідні розбіжності з показниками у здорових осіб (P<0,05); \*\* — вірогідні розбіжності з показниками до лікування (P<0,05).



зокрема, вмісту лізину, гістидину, аргініну, треоніну, метіоніну, ізолейцину.

2. Застосування антимікобактеріальної терапії протягом двох місяців сприяло підвищенню вмісту деяких незамінних амінокислот крові. Проте повної нормалізації вмісту незамінних амінокислот крові не відбулося. Ймовірно, для цього необхідна більш тривала антимікобактеріальна терапія.

Перспективи досліджень полягають у подальшому вивченні стану білкового обміну у хворих на туберкульоз органів дихання, впливу його розладів на клінічний перебіг туберкульозного процесу і тривалість лікування та розробки нових методів корекції порушень з ме-

тою підвищення ефективності лікування туберкульозу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Петренко В. І.* Епідеміологія туберкульозу / В. І. Петренко // Мистецтво лікування. — 2003. — № 4. — С. 42-46.

2. *Симоненко В.* Бедность, обнищание, одичание? / В. Симоненко // Зеркало недели. — 2003. — № 40.

3. *Фещенко Ю. І.* Ситуация с туберкулезом в Украине / Ю. І. Фещенко // Doctor. — 2002. — № 4. — С. 11-16.

4. *Западнюк В. І.* Аминокислоты в медицине / В. І. Западнюк, Л. П. Купраш, И. С. Безверхая. — К., 1982. — 198 с.

5. *Петренко В. І.* Клінічне значення змін амінокислотного складу крові у хворих на вперше виявлений туберкульоз органів дихання / В. І. Петренко, І. О. Галан, О. М. Павленко // Імунологічні аспекти туберкульозу і неспецифічних захворювань органів ди-

ханья : матер. наук.-метод. конф. з міжнар. участю. — К., 2005. — С. 147-151.

6. *Шмелев Н. А.* Свободные аминокислоты крови больных туберкулезом легких / Н. А. Шмелев, И. И. Рубцова : сб. тр. ин-та. — 1976. — Т. 20. — С. 76-77.

7. *Кибрих Б. С.* Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови при туберкулезе легких / Б. С. Кибрих, Е. С. Хаютина // Сов. медицина. — 1973. — № 11. — С. 146-147.

8. *Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз* : наказ МОЗ України від 9.06.2006 № 384. — 86 с.

9. *Про затвердження інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз* : наказ МОЗ України від 9.06.2006 № 385. — 27 с.

10. *Андреева О. Г.* Участь адренокортикальной системы в механизмах развития доклинических нарушений ВО у хворих на туберкульоз легень / О. Г. Андреева // Пробл. эндокрин. патології. — 2006. — № 4. — С. 43-47.

УДК 616.367-089.85:616.381-072.1:612.018

В. В. Грубник, А. И. Ткаченко

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И ЛАПАРОТОМНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА

Одесский государственный медицинский университет,  
Областная клиническая больница

Лечение холедохолитиаза с помощью лапароскопических оперативных вмешательств все шире используется в хирургической практике.

Сегодня можно говорить о том, что лапароскопические вмешательства на протоковой системе печени не только уступают открытым операциям, но и по определенным позициям и результатам превосходят их [1; 2].

Большинство хирургов предпочитают выполнять двухэтапные операции у больных с холедохолитиазом (ЭПСТ+ЛХ, или ЛХ+ЭПСТ) [1; 3]. Однако

это приводит к суммированию осложнений, свойственных каждому методу.

Несмотря на опыт многих клиник, занимающихся проблемой холедохолитиаза, в настоящее время нет единых критериев выбора оптимального метода лечения желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом.

**Целью** нашего исследования было провести сравнительный анализ эффективности лапаротомных и лапароскопических холедохолитотомий, изучив ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с

холедохолитиазом, и сделать выводы.

### Материалы и методы исследования

За период с 1998 по 2007 гг. в нашей клинике проведен анализ лечения 436 больных, страдающих холедохолитиазом.

Мы выделили две группы больных с данной патологией: первая — пациенты, которым выполнялись открытые холедохолитотомии (238 больных), вторая группа — больные, у которых применялись лапароскопические холедохолитотомии (198 человек). Среди опериро-



ванных преобладали женщины — 72 %. Средний возраст больных составил (54,4±7,6) лет. У 243 (38,6 %) больных имелось одно или несколько сопутствующих заболеваний.

Предоперационное обследование включало общеклинические, биохимические и ультразвуковые исследования.

Обязательным исследованием у данной категории больных является фиброгастродуоденоскопия с осмотром зоны большого дуоденального сосочка. Это дает возможность выявить прямые и косвенные признаки холедохолитиаза, стенозирующего папиллита, наличие опухоли сосочка, эрозивно-язвенных процессов в желудке и двенадцатиперстной кишке. Это важно для определения тактики и оценки возможности эндоскопических манипуляций на фатеровом сосочке. Так, например, наличие препиллярного дивертикула резко ограничивает возможность вмешательства в данной зоне.

У 68 (14,9 %) больных выполнялась компьютерная томография органов брюшной полости с целью исключения онкологического процесса гепатобилиарной зоны.

Симптомы холедохолитиаза (желтуха разной степени выраженности, повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы, расширение холедоха более 10 мм) были выявлены на предоперационном этапе у 383 (83,9 %) больных. У 53 (12,1 %) пациентов холедохолитиаз протекал бессимптомно.

По возрастным критериям, сопутствующей патологии, степени выраженности печеночной недостаточности группы были равнозначными, что позволило выполнить сравнительный анализ.

Показания к выполнению лапароскопической холедохолитотомии у 198 больных были подтверждены во время лапароскопического вмешательства (диаметр холедоха 10 мм и больше).

Ревизию холедоха через пузырный проток выполнить было невозможно при узком пузырном протоке, наличии клапанов пузырного протока, остром угле впадения пузырного протока в холедох, аномалиях пузырного протока.

Лапароскопическую холедохолитотомию выполняли до удаления желчного пузыря, поскольку его наличие позволяет осуществить тракцию холедоха за пузырный проток.

Для лапароскопической ревизии использовали 4 троакара. У 39 больных с явлениями ожирения различной степени выраженности использовали дополнительный 5-й троакар. Путем диссекции передней стенки гепатодуоденальной связки в проекции супрадуоденальной части холедоха выделяли сегмент общего желчного протока длиной до 2,5 см и шириной до 1 см. Холедохотомию выполняли в продольном направлении, длиной от 1 до 1,5 см, при возможности — непосредственно над конкрементом [1].

Удаляли конкременты во время лапароскопических вмешательств с помощью холедохэкстракторов и корзинок Дормия различного диаметра. При наличии единичных крупных конкрементов использовали зажим Мириizzi, который вводили в брюшную полость через верхний 10 мм троакар.

Наибольшую проблему представляли собой множественные конкременты от 5 до 10 мм в диаметре [1]. Их удаление проводилось различными методами: «сцеживание», удаление с помощью холедохолитоэкстрактора, вымывание через холедохотомическое отверстие и большой дуоденальный сосочек после его баллонной дилатации и внутривенного введения нитратов [4].

Ревизия холедоха заканчивалась обязательным выполнением контрольной фиброхоледохоскопии с осмотром правого и левого печеночных про-

токов и наружным дренированием общего желчного протока [1].

Предпочтение отдавали дренированию по Холстеду — Пиковскому, которое было произведено 145 пациентам и дренированию по Керу, выполненному у 36 больных.

При сужении интрапанкреатической части холедоха вследствие хронического индуративного панкреатита или папиллита у 54 больных проводилось антеградное транспиллярное билиарное стентирование холедоха стентом диаметром 8 Fr. При этом у 37 больных стентирование дополнялось наружным дренированием по Керу из-за наличия признаков холангита. У остальных 17 больных со стентированием холедоха холедохотомическое отверстие ушивалось наглухо. В дальнейшем у всех больных удаляли желчный пузырь по стандартной методике.

Холедохотомия при лапаротомных операциях выполнена 238 больным. Показанием к проведению ревизии холедоха было его расширение больше 10 мм. Холедохотомию проводили при невозможности выполнения фиброхоледохоскопии через пузырный проток.

После осуществления холедохотомии удаляли конкременты методом «сцеживания», с помощью зажима Мириizzi, а также использовали специальные холедохолитоэкстракторы [5] с последующей контрольной холедохоскопией. Во всех случаях операция заканчивалась наружным дренированием холедоха. После холедохолитотомии общий желчный проток дренировался по Керу.

Для сравнительного анализа травматичности и эффективности методов лапароскопической и открытой холедохолитотомии были изучены отдаленные результаты (от одного до пяти лет) у 398 (91 %) больных, оперированных по поводу холедохолитиаза. Всем им выполнялось контрольное ультра-



звуковое исследование печени и желчных протоков, анализировались показатели печеночных проб.

Для объективной оценки травматичности каждого оперативного вмешательства нами изучено содержание в сыворотке крови стрессовых гормонов: АКТГ и уровня глюкокортикоидов, которые определялись иммуноферментным методом.

Поскольку уровень стрессовых гормонов быстро приходит к норме, проводилось изучение гормонов в динамике: через 3, 6, 12 и 24 ч после операции.

Проведенные нами исследования гормонов в плазме крови больных показали, что лапароскопические вмешательства вызывают значительно меньший послеоперационный стресс по сравнению с лапаротомными операциями.

Обнаружено, что уровень АКТГ после лапароскопической холецистэктомии в конце операции почти в 5 раз ниже, чем у больных после открытой холецистэктомии (таблица).

Эта закономерность сохраняется и по прошествии 3 ч после операции. И только через 24 ч после оперативного вмешательства уровень АКТГ в плазме крови у всех больных, независимо от метода оперативного вмешательства, становится одинаковым.

Такая же тенденция наблюдается при исследовании кортизола плазмы крови через 3 ч после операции.

Так, у больных, перенесших лапароскопическую операцию, уровень гормона в 1,5 раза ниже ( $P < 0,05$ ), чем у больных после открытого оперативного вмешательства.

### Результаты исследования и их обсуждение

При выполнении лапароскопических оперативных вмешательств на протоковой системе печени по поводу холедохолитиаза мы столкнулись с рядом осложнений, которые были вызваны как недостаточностью

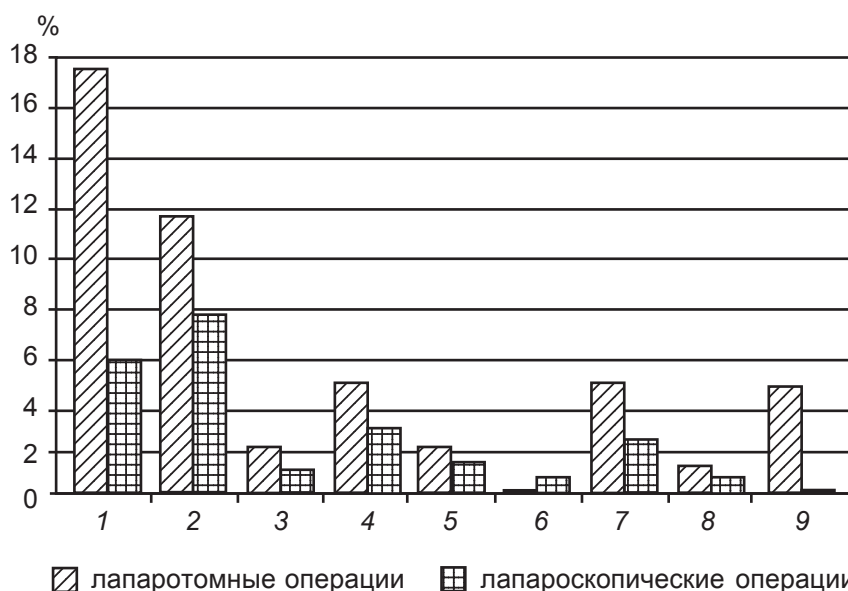
**Уровень стрессовых гормонов в плазме крови после лапароскопической и лапаротомной холедохотомии, пг/мл**

Группы больных	Перед операцией	В конце операции	Через 3 ч после операции	Через 24 ч после операции
АКТГ				
Лапаротомная холецистэктомия (n=89)	6,7± ±1,5	657,7± ±240,0	218±58	7,2± ±1,2
Лапароскопическая холецистэктомия (n=117)	7,2± ±1,2	150± ±33	34,0±17,5	8,1± ±1,0
Кортизол				
Лапаротомная холецистэктомия (n=85)	13,5± ±1,8	28,4± ±1,2	30,0±2,4	21,9± ±3,1
Лапароскопическая холецистэктомия (n=115)	12,6± ±1,0	18,5± ±1,2	20,3±1,2	16,5± ±3,1

опыта проведения таких манипуляций, так и определенными техническими трудностями. Так, у одного больного была повреждена задняя стенка холедоха, что вынудило прибегнуть к конверсии. Характер других осложнений был такой же, как и при

лапаротомных операциях (рисунки).

По мере накопления нами опыта выполнения лапароскопических вмешательств, усовершенствования методик выявления и удаления конкрементов во время лапароскопичес-



*Рисунок.* Характер и количественное соотношение осложнений после лапаротомных и лапароскопических операций: 1 — подтекание желчи; 2 — п/о панкреатит; 3 — желчный перитонит, релапаротомии; 4 — п/о пневмонии, плевриты; 5 — поддиафрагмальные и подпеченочные абсцессы; 6 — повреждение задней стенки холедоха; 7 — резидуальный холедохолитиаз; 8 — стриктуры холедоха; 9 — п/о грыжи

кой холедохолитотомии количество осложнений значительно сократилось.

В начале освоения методики время лапароскопических операций в среднем составило ( $125 \pm 30$ ) мин, тогда как в настоящее время средняя продолжительность операции ( $75 \pm 15$ ) мин. При лапаротомной холедохолитотомии больной находился в стационаре в среднем ( $10,2 \pm 3,5$ ) койко-дня, а при лапароскопических операциях — ( $6,8 \pm 2,1$ ) койко-дня.

При лапаротомных операциях осложнения наблюдались у 36 (15 %) больных. При выполнении лапароскопических оперативных вмешательств, благодаря совершенствованию техники операций, нам удалось снизить количество осложнений до 10,1 % (20 больных).

При изучении ответа организма на операционную травму при выполнении лапароскопических и открытых операций выяснилось, что после лапароскопических вмешательств уровень стрессовых гормонов был достоверно ниже, чем уровень гормонов у больных, которым выполнялись лапаротомные вмешательства. Так, в сроки 3–24 ч после операции уровень АКТГ в сыворотке крови больных, которым выполнялись лапароскопические вмешательства, был в 1,5–2 раза ниже, чем уровень этого гормона в сыворотке крови больных с лапаротомными операциями.

Это можно объяснить тем, что при лапароскопических операциях меньше травмируется и повреждается брюшина, серозные оболочки желудка и кишечника, печени и других паренхиматозных органов. Определенную роль при лапаротомных операциях играет усиление окислительных процессов в клетках серозной оболочки желудка и кишечника за счет доступа кислорода. Немаловажное значение имеет травматизация брюшины и серозных покровов тупферами, салфетками, руками хирурга, что неиз-

бежно при лапаротомных операциях.

При внедрении в хирургическую практику лапароскопических вмешательств на желчных протоках проблема холедохолитиаза создает необходимость поиска и усовершенствования методик. Это обусловлено тем, что во время открытой операции у хирурга есть достаточно широкий арсенал возможностей выявления и удаления конкрементов в желчных протоках, начиная от пальпации гепатикохоледоха и заканчивая эндоскопическими методами. При выполнении лапароскопической холедохолитотомии выбор методов диагностики довольно ограничен, требует дополнительного обеспечения и определенных навыков хирурга. Особое значение приобретает при этом проблема диагностики и лечения бессимптомных конкрементов в холедохе и внутрипеченочных желчных протоках.

У большинства хирургов сложилось достаточно сдержанное и осторожное отношение к лапароскопической холедохотомии. Это обусловлено тем, что выполнение данной манипуляции может осложниться травмированием задней стенки холедоха, больших сосудов, развитием в послеоперационном периоде глубоких рубцовых изменений в стенке холедоха с последующим формированием стриктуры. Кроме этого, выполнение лапароскопической холедохолитотомии требует от хирурга владения техникой наложения интракорпоральных швов и наличия в арсенале довольно дорогого медицинского оборудования, которое позволяет выполнить полноценную ревизию холедоха.

Наш опыт показал, что использование техники малоинвазивных оперативных вмешательств и совершенствование методик лапароскопической холедохолитотомии позволяет снизить количество интра- и послеоперационных осложнений,

а также способствует более раннему восстановлению гомеостаза у оперированных больных.

## Выводы

Лапароскопическая холедохолитотомия имеет преимущества перед лапаротомной, в первую очередь, благодаря малоинвазивности метода, но этот тезис правомочен только при хорошей подготовке хирурга и достаточном его опыте.

Лапароскопическая холедохотомия позволяет выполнить полноценную ревизию холедоха и дает возможность удалить конкременты из общего желчного и внутрипеченочных протоков.

Изучение гормонов стресса (АКТГ и кортизол) объективно свидетельствует, что лапароскопические вмешательства на желчных протоках являются менее травматичными, чем открытые операции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Нечитайло М. Е.* Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков / М. Е. Нечитайло, В. В. Грубник — К. : Здоров'я, 2005. — 424 с.
2. *Bile duct complication after laparoscopic cholecystectomy / D. B. Adams, J. T. Cunningham, F. T. Wotton, M. R. Borowicz // Surg. laparosc. edosc.* — 1997. — Vol. 7. — P. 271-275.
3. *Lilly M. C.* Balanced approach to choledocholithiasis / M. C. Lilly, M. E. Arregui // *Surgical Endoscopy.* — 2001. — Vol. 15, N 5. — P. 467-472.
4. *Пат. 2708* Україна, МПК7 А61 В 17/00. Спосіб лікування холедохолітазу / Грубник В. В., Ткаченко О. І., Герасимов Д. В. та ін.; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № 2004032262; заявл. 26.03.04; опубл. 15.07.04, Бюл. № 7. — 2 с.
5. *Пат. 27639* Україна, МПК (2006) А 61 В 17/22. Холедохоекстрактор за Ткаченко О. І. / Ткаченко О. І.; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № u2007 07053; заявл. 25.06.07; опубл. 12.11.07, Бюл. № 18. — 2 с.



И. В. Дроздова

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СТРАТИФИКАЦИИ ОБЩЕГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

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

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что возникновение и прогрессирование артериальной гипертензии (АГ) связано с воздействием ряда факторов риска: возраста, пола, наследственности, массы тела, алиментарных факторов (соли, некоторых микро- и макроэлементов, кофе, алкоголя), курения, психосоциальных факторов, социально-экономического статуса, физической активности [1; 2].

В директивах по диагностике и лечению АГ 2007 г. к факторам риска относятся: уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), уровни пульсового артериального давления (АД), возраст, курение, дислипидемия, уровень глюкозы натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, патологическое ожирение, отягощенный семейный анамнез относительно сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте. Все существующие на сегодняшний день модели оценки сердечно-сосудистого риска имеют ограничения: они не учитывают многообразие, сочетание и продолжительность воздействия факторов риска; пренебрегают такими факторами, как личностные и семейные особенности, стрессы и физическая активность [3; 4].

**Цель** исследования — определить место нозогений (психических реакций) при артериальной гипертензии в стратификации общего сердечно-сосудистого риска.

### Материалы и методы исследования

Открытое контролируемое исследование, проведенное на базе Крымского республиканского НИИ физических методов лечения и медицинской климатологии им. И. М. Сеченова, санаториев «Украина» и «Ай-Петри» (г. Ялта) после получения информированного согласия, охватывало 427 больных эссенциальной АГ 1 и 2-й стадии. Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошел 201 больной с АГ 1-й стадии (75 мужчин, 126 женщин) в возрасте ( $46,7 \pm 0,6$ ) года. Во 2-ю — 226 больных с АГ 2-й стадии (89 мужчин, 136 женщин) в возрасте ( $52,3 \pm 0,5$ ) года. Дизайн исследования: 24-дневное мультицентровое, рандомизированное, открытое с параллельными группами, сравнительное исследование; критерии включения — наличие стабильной АГ 1 и 2-й стадии, возраст 30–60 лет; критерии исключения — клинически весомая сопутствующая патология или ассоциированные состояния.

Клинические исследования проведены согласно протоколам оказания медицинской помощи больным эссенциальной АГ 1 и 2-й стадии, больным дисциркуляторной энцефалопатией [5; 6]. Основной метод диагностики нозогений — психопатологический. Диагностика базировалась на принципе соответствия психопатологических расстройств критериям

объективности, репрезентативности и верифицируемости, на субстратном и структурном анализе, диахронической структуре психических расстройств [7].

Выявление факторов риска проводилось анкетно-опросным методом с применением специально разработанной анкеты. Факторами риска считались: возраст (старше 55 лет у мужчин и 60 лет у женщин), пол (женский), наследственность (заболевание у родителей, сестер и братьев), масса тела (индекс массы тела  $> 29$ ), алиментарные факторы (соль, микро- и макроэлементы, употребление кофе более 3 чашек и алкоголя — более 50 мл в день), курение (1 сигарета в день), стрессы (более 33 баллов по списку стрессовых ситуаций), высокий социально-экономический статус (социальное положение — служащий и наличие высшего образования), физическая активность (занятия спортом менее 30 мин 1 раз в день).

Личностные особенности больных АГ изучались при помощи Миннесотского многостороннего личностного теста. Оценивали 3 оценочных (L, F, K) и 10 клинических шкал: 1 — ипохондрии (Hs); 2 — депрессии (D); 3 — истерии (Hy); 4 — психопатии (Pd); 5 — мужественности — женственности (Mt); 6 — паранойи (Pa); 7 — психастении (Pt); 8 — шизоидности (Sc); 9 — гипомании (Ma); 0 — интроверсии (Si). Ответы на утверждения теста сначала оценивали условными единицами



— «сырыми очками», а затем перекодировали в особые T-баллы [8].

Качество жизни определяли при помощи «Способа оценки качества жизни, преимущественно у лиц с артериальной гипертензией» и изучали такие параметры, как физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальная активность, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, психическое здоровье, сравнение самочувствия, общий, физический и психический статус [9].

Уровень стрессов у больных АГ изучали при помощи списка стрессовых ситуаций и оценивали стрессы на уровне аффективных связей, учебы, профессиональной жизни, личностных установок, здоровья, повседневной жизни, досуга, учитывали общее количество стрессов [10].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием автоматизированной системы «Ver-Med» обработки неоднородных медицинских данных, обеспечивающей поддержку принятия решений при диагностике заболеваний [11].

### Результаты исследования и их обсуждение

Нозогения — диагностическая категория Международной классификации болезней (МКБ-10), предназначенная для обозначения состояния субъективного дистресса и эмоционального расстройства, обычно препятствующих социальному функционированию и продуктивности и возникающих в период адаптации к значительному изменению в стиле жизни или к стрессовому жизненному событию (включая наличие или возможность серьезной соматической болезни) [7].

Нозогении (психические реакции) встречались у 81,9 %

больных АГ. У 38,4 % пациентов выявлена неврастения, у 15,7 % — ипохондрическое расстройство, у 8,9 % — легкий депрессивный эпизод, у 8,4 % — дистимия, у 8,4 % — смешанное тревожно-депрессивное расстройство, у 2,1 % — тревожное (уклоняющееся) расстройство личности. Только у 18,1 % больных АГ не выявлены нозогении. Среди больных АГ 1-й стадии наиболее распространенными были: неврастения (37,3 %), ипохондрическое расстройство (8,9 %), легкий депрессивный эпизод (8,9 %); среди больных АГ 2-й стадии — неврастения (39,4 %), ипохондрическое расстройство (19,9 %), дистимия (9,3 %).

У больных АГ с дистимией наиболее распространенными основными факторами риска были: стрессы (90,5–93,3 %), злоупотребление углеводами (80,0–90,5 %), низкая физическая активность (53,3–81,0 %), отягощенная наследственность (60,0–80,9 %), высокий социально-экономический статус (60,0–71,4 %), увеличение массы тела (40,0–71,4 %). Эти пациенты отличались повышением ипохондрии и массы тела, уменьшением числа курильщиков.

Факторы риска ассоциированы с качеством жизни больных АГ с дистимией: высокий социально-экономический статус коррелировал с болью и курением; неустроенность личной жизни и отсутствие детей — со всеми параметрами качества жизни; отягощенная наследственность и индекс массы тела — с общим здоровьем; низкая физическая активность — с ролью физических проблем в ограничении жизнедеятельности и болью; злоупотребление солью — с жизнеспособностью; насыщенными жирами — с ролью эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; углеводами — с общим статусом; алкоголем — с физической активностью и жизнеспособностью; длительность заболева-

ния — с физической активностью и физическим статусом.

Эти больные часто имели сочетание 5–7 факторов риска: 5 факторов встречались в 46,7–52,4 %; 6 — в 26,7–33,3 %; 7 — в 13,3–14,3 % случаев. Высокий прогностический риск был у 66,6–71,4 %; очень высокий — у 20,0–23,8 % пациентов с АГ 1 и 2-й стадии с дистимией.

Таким образом, больные АГ с дистимией отличались увеличением массы тела, повышением ипохондрии и уменьшением числа курильщиков. У них отмечалось увеличение комбинаций факторов риска до 5–7 с наиболее частыми сочетаниями большого количества стрессов, злоупотребления углеводами, низкой физической активности, высокого социально-экономического статуса. Значительная распространенность факторов риска увеличивала долю лиц с высоким и очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений до 86,6–95,2 %.

У больных АГ с тревожным (уклоняющимся) расстройством личности наиболее распространенными были: стрессы (100,0 %); отягощенная наследственность (100,0 %); злоупотребление алкоголем (66,7–100,0 %) и углеводами (50,0–100,0 %); низкая физическая активность (83,3–100,0 %); курение (66,7 %); повышение ипохондрии (50,0–100,0 %) и депрессии (50,0–100,0 %). Эти больные отличались большей наследственной отягощенностью, снижением физической активности, увеличением употребления углеводов и алкоголя, повышением ипохондрии и депрессии.

Факторы риска ассоциированы с качеством жизни больных АГ с тревожным (уклоняющимся) расстройством личности: высокий социально-экономический статус коррелировал с жизнеспособностью, социальной активностью; неустроенность личной жизни и отсутствие детей — с жизнеспособнос-



тью, психическим здоровьем, сравнением самочувствия, психическим и общим статусом; отягощенная наследственность — с жизнеспособностью, социальной активностью и психическим здоровьем; низкая физическая активность — со сравнением самочувствия; злоупотребление солью — с ролью физических проблем в ограничении жизнедеятельности; насыщенными жирами — с физической активностью и болью; углеводами — с психическим здоровьем; кофе — с социальной активностью; алкоголем — с психическим здоровьем; длительность заболевания — с физической активностью.

Эти больные чаще имели сочетание 5–8 факторов риска: 5 факторов встречались в 16,6–0 %; 6 — в 16,6–33,3 %; 7 — в 16,6–33,3 %; 8 — в 16,6–33,3 % случаев. Высокий прогностический риск был у 50,0–66,7 %, очень высокий — у 50,0–33,3 % пациентов с АГ 1 и 2-й стадии с тревожным (уклоняющимся) расстройством личности.

Таким образом, больные АГ с тревожным (уклоняющимся) расстройством личности отличались большей наследственной отягощенностью, снижением физической активности, злоупотреблением алкоголем и углеводами, повышением ипохондрии и депрессии. У них отмечалось увеличение комбинаций факторов риска до 5–8 с наиболее частыми сочетаниями большого количества стрессов, отягощенной наследственности, злоупотребления алкоголем и углеводами, низкой физической активности, курения, повышения ипохондрии и депрессии. Значительная распространенность факторов риска влияла на физический, психический и общий статус больных, увеличивала долю лиц с высоким и очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений до 100,0 %.

У больных АГ со смешанным тревожно-депрессивным расстройством наиболее распро-

страненными были: стрессы (94,1–100,0 %); низкая физическая активность (64,7–89,5 %); высокий социально-экономический статус (70,6–89,5 %); отягощенная наследственность (82,4–89,5 %); злоупотребление углеводами (64,7–73,7 %); повышение уровня депрессии (70,6–73,7 %). Эти пациенты отличались снижением физической активности, злоупотреблением солью, повышением ипохондрии и депрессии.

Факторы риска ассоциированы с качеством жизни таких больных: женский пол коррелировал с физической активностью, ролью физических проблем в ограничении жизнедеятельности, болью, сравнением самочувствия, физическим и общим статусом; высокий социально-экономический статус — со сравнением самочувствия и физическим статусом; неустраивенность личной жизни — с социальной активностью; отсутствие детей и злоупотребление солью — со всеми параметрами качества жизни; наследственная отягощенность — с болью; злоупотребление кофе — со сравнением самочувствия; алкоголем — с физической активностью, ролью физических проблем в ограничении жизнедеятельности, болью, сравнением самочувствия, общим статусом; длительность заболевания — с жизнеспособностью больных.

Эти пациенты чаще имели сочетание 5–7 факторов риска: 5 факторов встречалось в 23,5–42,1 %; 6 — в 41,2–47,3 %; 7 — в 11,8–10,6 % случаев. Высокий прогностический риск был у 76,5–94,7 %; очень высокий — у 17,6–5,3 % больных АГ 1 и 2-й стадии со смешанным тревожно-депрессивным расстройством.

Таким образом, больные АГ со смешанным тревожно-депрессивным расстройством отличались снижением физической активности, злоупотреблением солью, повышением ипохондрии и депрессии. У них от-

мечалась комбинация 5–7 факторов риска с наиболее частыми сочетаниями большого количества стрессов, низкой физической активности, высокого социально-экономического статуса, отягощенной наследственности, злоупотребления углеводами и повышением депрессии. Значительная распространенность факторов риска пациентов увеличивала долю лиц с высоким и очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений до 94,1–100,0 %.

У больных АГ с неврастенией наиболее распространенными были: стрессы (96,0–100,0 %); наследственная отягощенность (72,0–95,5 %); низкая физическая активность (86,7–83,1 %); злоупотребление углеводами (76,0–83,1 %); высокий социально-экономический статус (57,3–84,3 %). Эти пациенты отличались злоупотреблением кофе и соли, повышением ипохондрии и истерии, меньшим числом курильщиков.

Факторы риска ассоциированы с качеством жизни этих больных: женский пол коррелировал с ролью физических проблем в ограничении жизнедеятельности, болью, жизнеспособностью, психическим здоровьем, сравнением самочувствия, физическим, психическим и общим статусом; высокий социально-экономический статус — с психическим здоровьем; отягощенная наследственность — с физической активностью, жизнеспособностью, социальной активностью, общим здоровьем, физическим и общим статусом; низкая физическая активность — с болью и физическим статусом; курение — с ролью физических проблем в ограничении жизнедеятельности, физическим и общим статусом; злоупотребление солью — с общим здоровьем; насыщенными жирами — с жизнеспособностью и ролью эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, общим статусом; кофе — с ролью физичес-





ких проблем в ограничении жизнедеятельности, со сравнением самочувствия и физическим статусом; алкоголем — с физической и социальной активностью; длительность заболевания — с болью.

Эти пациенты чаще имели сочетание 4–7 факторов риска: 4 фактора встречались в 6,7–22,5 %; 5 — в 26,7–36,0 %; 6 — в 21,3–33,7 %; 7 — в 8,0–7,8 % случаев. Высокий прогностический риск был у 61,3–87,6 %; очень высокий — у 13,3–6,7 % лиц с АГ 1 и 2-й стадии с неврастениями.

Таким образом, больные АГ с неврастениями отличались злоупотреблением кофе и соли, повышением ипохондрии и истерии; меньшим числом курильщиков. У них отмечалось сочетание 4–7 факторов риска с наиболее частыми сочетаниями большого количества стрессов, наследственной отягощенности, низкой физической активности, злоупотребления углеводами, высоким социально-экономическим статусом. Значительная распространенность факторов риска увеличивала долю лиц с высоким и очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений до 74,6–94,3 %.

У больных АГ с ипохондрическим расстройством наиболее распространенными были: стрессы (100,0 %); повышение ипохондрии (100,0 %), истерии (70,0–80,0 %), депрессии (68,2–73,3 %); злоупотребление углеводами (81,8–93,3 %) и кофе (54,5–73,3 %); высокий социально-экономический статус (77,3–86,7 %); отягощенная наследственность (80,0 %); низкая физическая активность (70,0–73,3 %). Эти пациенты отличались повышением ипохондрии, депрессии, истерии и злоупотреблением кофе.

Факторы риска ассоциированы с качеством жизни этих больных: женский пол коррелировал с физической активностью, ролью физических проблем в ограничении жизнедеятельности,

болью, жизнеспособностью, психическим здоровьем; высокий социально-экономический статус — с жизнеспособностью и социальной активностью; неустраивенность личной жизни — со всеми параметрами качества жизни; отсутствие детей — с жизнеспособностью, психическим здоровьем, сравнением самочувствия, психическим и общим статусом; отягощенная наследственность — с жизнеспособностью, социальной активностью и психическим здоровьем; низкая физическая активность — со сравнением самочувствия; длительность заболевания — с физической активностью. Злоупотребление солью ассоциировалось с ролью физических проблем в ограничении жизнедеятельности; насыщенными жирами — с физической активностью, болью и общим статусом; углеводами — с психическим здоровьем; кофе — с социальной активностью; алкоголем — с психическим здоровьем.

Эти пациенты чаще имели сочетание 5–7 факторов риска: 5 факторов — в 22,7–31,1 %; 6 — в 27,3–48,9 %; 7 — в 18,2–40,0 % случаев. Высокий прогностический риск был у 63,6–66,7 %; очень высокий — у 18,2–22,2 % больных АГ 1 и 2-й стадии с ипохондрическим расстройством.

Таким образом, больные АГ с ипохондрическим расстройством отличались повышением ипохондрии, депрессии, истерии и злоупотреблением кофе. У них отмечалось сочетание 5–7 факторов риска с наиболее частыми комбинациями большого количества стрессов, повышения ипохондрии, депрессии и истерии, злоупотребления углеводами, высокого социально-экономического статуса, отягощенной наследственности и низкой физической активности. Значительная распространенность факторов риска увеличивала долю лиц с высоким и очень высоким риском возникновения сердечно-со-

судистых осложнений до 81,8–88,9 %.

У больных АГ с легким депрессивным эпизодом наиболее распространенными основными факторами риска были: высокий социально-экономический статус (72,2–100,0 %); стрессы (88,9–90,0 %); злоупотребление углеводами (83,3–90,0 %); отягощенная наследственность (77,7–80,0 %); низкая физическая активность (61,1–75,0 %). Эти больные отличались повышением депрессии, высоким социально-экономическим статусом, уменьшением числа курильщиков.

Факторы риска ассоциированы с качеством жизни этих пациентов: женский пол — со сравнением самочувствия; высшее образование — с психическим здоровьем; неустраивенность личной жизни и курение — со всеми параметрами качества жизни; отсутствие детей — с физическим и общим статусом; отягощенная наследственность — с жизнеспособностью; индекс массы тела — с жизнеспособностью и общим статусом; низкая физическая активность — с психическим статусом; злоупотребление солью — с общим статусом; кофе — с физической активностью.

Эти больные чаще имели сочетание 3–6 факторов риска: 3 фактора — в 5,5–25,0 %; 4 — в 16,7–30,0 %; 5 — в 27,8–40,0 %; 6 — в 16,7–25,0 % случаев. Высокий прогностический риск был у 88,8–90,0 %; очень высокий — у 5,5–5,0 % пациентов.

Таким образом, больные АГ с легким депрессивным эпизодом отличались повышением депрессии, высоким социально-экономическим статусом, уменьшением числа курильщиков. У них отмечалось сочетание 3–6 факторов риска с наиболее частыми комбинациями высокого социально-экономического статуса, стрессов, злоупотребления углеводами, отягощенной наследственности, низкой физической активности.



Значительная распространенность факторов риска ухудшила физической, психической и общий статус больных, увеличивала долю лиц с высоким и очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений до 94,3–95,0 %.

У больных АГ без нозогений наиболее распространенными были: стрессы (93,8–96,6 %); отягощенная наследственность (77,1–93,1 %); высокий социально-экономический статус (79,2–86,2 %); злоупотребление углеводами (62,5–82,8 %); низкая физическая активность (62,5–72,4 %). Больные АГ 2-й стадии отличались достоверно меньшим потреблением соли.

Факторы риска ассоциированы с качеством жизни этих пациентов: высокий социально-экономический статус коррелировал с общим здоровьем; неустроенность личной жизни и отсутствие детей — со всеми параметрами качества жизни; изменение массы тела — с жизнедеятельностью больных; курение — с болью; злоупотребление алкоголем — с ролью физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; длительность заболевания — с ролью физических проблем в ограничении жизнедеятельности, болью и социальной активностью.

Эти больные чаще имели сочетание 4–6 факторов риска: 4 фактора встречались у 10,4–17,2 %; 5 — у 35,4–51,7 %; 6 — у 27,1–34,5 % больных. Высокий прогностический риск был у 58,3–82,8 %; очень высокий — у 31,3–6,9 % больных АГ 1 и 2-й стадии без нозогений.

Таким образом, среди пациентов с АГ без нозогений существенно меньше лиц, злоупотреблявших солью. У них отмечалось уменьшение комбинаций факторов риска до 4–6 с наиболее частыми сочетаниями большого количества стрессов, отягощенной наследственности, высокого социально-эконо-

мического статуса, злоупотребления углеводами, низкой физической активности. Значительная распространенность факторов риска влияла на физический, психический и общий статус больных, увеличивала долю лиц с высоким и очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений до 89,6–89,7 %.

### Выводы

1. Впервые выделено место нозогений (психических реакций) при артериальной гипертензии в стратификации общего сердечно-сосудистого риска, которые даже при нормальном артериальном давлении требуют коррекции.

2. Факторы риска, такие как личностные особенности, стрессы, высокий социальный статус, возраст, избыточная масса тела, злоупотребление солью и курение, существенно ухудшают прогноз при АГ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Современная терапия артериальной гипертензии* (Рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003) / Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Маренич А. В. и др. // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 12. — С. 91-103.

2. *Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії* : посібник до Національної Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2004. — 83 с.

3. *Директиви по діагностиці та ліченню артеріальної гіпертензії 2007 року* // Медицина світу. — 2007. — Т. XXI, № 1. — С. 20-39.

4. *Директиви по діагностиці та ліченню артеріальної гіпертензії 2007 року* // Медицина світу. — 2007. — Т. XXI, № 2. — С. 79-94.

5. *Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»* : наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006. — 55 с.

6. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія»* : наказ МОЗ України № 487 від 17.08.2007. — 23 с.

7. *Купер Д. Э. Карманное руководство к МКБ-10 : Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями)* / Д. Э. Купер ; пер. с англ. Д. Полтавца. — К. : Сфера, 2000. — 464 с.

8. *Березин Ф. Б. Методика много-стороннего исследования личности (в клинической медицине и психогигиене)* : монография / Ф. Б. Березин, М. П. Мирошников, Р. В. Рожанец. — М. : Медицина, 1976. — 175 с.

9. *Деклараційний патент на винахід UA 65491 A A 61 B 5/00, A 61 B 10/00. Спосіб оцінки якості життя, переважно у осіб з артеріальною гіпертензією* : Пат. UA 65491 A / Г. В. Дзяк, І. В. Дроздова (Україна) ; заявник і патентовласник Дніпропетровська державна медична академія. — № 2003 121 1381 ; заявл. 11.12.2003 ; опубл. 15.03.2004, Бюл. № 3.

10. *Годфруа Ж. Что такое психология* / Ж. Годфруа. — М. : Мир, 1992. — 491 с.

11. *Мацуга О. М. Інформаційна технологія обробки неоднорідних медичних даних для підтримки прийняття рішень під час діагностики* : автореф. дис. ... канд. техн. наук. — Дніпропетровськ, 2007. — 18 с.



О. О. Зелінський, С. В. Овчаренко

## ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПОЄДНАНИМИ ФОРМАМИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ ТА ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Однією з актуальних проблем сучасного акушерства є відновлення репродуктивної функції у жінок, які страждають на невиношування вагітності, мають ускладнений перебіг гестаційного процесу, високу перинатальну захворюваність і смертність [1; 2].

Успіхи ендокринології створили передумови для вивчення механізмів гормональних порушень репродуктивної системи, сприяли більш глибокому розумінню причин невиношування вагітності різного генезу [3; 4].

В останні роки досягнуто значних успіхів у лікуванні безплідності, в основі якої лежать ендокринні порушення. Дані жінки входять до групи ризику щодо розвитку різних ускладнень гестаційного процесу [5].

Найбільший відсоток акушерських і перинатальних ускладнень виявляється у жінок, в яких вагітність настала після лікування патологічних станів, що призводять до гіперпролактинемії (ГП) та гіперандрогенії (ГА) [6; 7].

### Матеріали та методи дослідження

Досліджено 134 жінки, в тому числі 56 із ГП, 38 із ГА та ГП яєчникового, 40 із ГА та ГП змішаного походження. Групу контролю утворили 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності. Під час вагітності здійснювалося динамічне спостереження за рівнями пролактину, естріолу, прогестерону, хо-

ріонічного гонадотропіну, тестостерону, дегідроепіандростерону, плацентарних білків (ПАМГ-1, ТБГ) за допомогою стандартних наборів реактивів Алкор Біо (Санкт-Петербург, Росія), DRG Diagnostics (Марбург, Німеччина) для аналізатора Ray To (США) у критичні терміни гестації (5–14, 16–26, 30–36 тиж).

**Метою** дослідження було зниження рівня перинатальної захворюваності та смертності у жінок із ГП, ГА та ГП різного генезу на підставі вивчення патогенетичних механізмів розвитку ускладнень гестаційного періоду та пологів, а також розробка комплексу заходів щодо їх обстеження та лікування.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення гормонального статусу жінок основних груп порівняно з контрольною показало, що рівень пролактину з початку вагітності до 21–23-го тиж-

ня перевищував, а після 26–28-го тижня був нижчим, ніж у групі контролю (рис. 1).

З ранніх термінів вагітності у жінок з рівнем пролактину 1400 мОД/мл спостерігалася клініка загрози її переривання, що дало підставу для продовження прийому достинексу в дозі 1 мг 1–2 рази на тиждень до 6–7-го тижня вагітності. Зниження рівнів пролактину, які наближалися до показників у жінок при фізіологічному перебігу вагітності, сприяло ліквідації симптоматики синдрому переривання та нормалізації рівня естріолу, плацентарного лактогену, прогестерону відповідно до терміну вагітності.

Рівень плацентарного лактогену у жінок усіх груп до 16–18-го тижня вагітності відрізнявся несуттєво, але з 21–23-го і до 32–34-го тижнів у жінок із ГП його вміст вірогідно перевищував показники у жінок із ГА та ГП і в групі контролю. Починаючи з 32–34-го тижня, до терміну по-

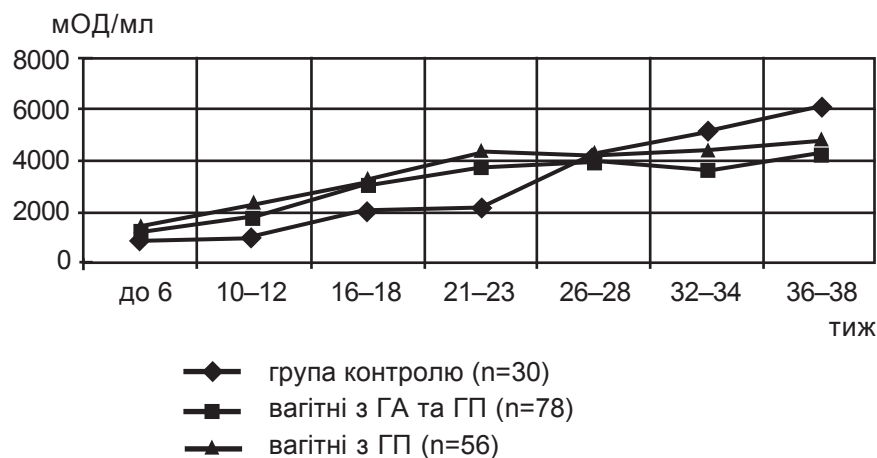


Рис. 1. Рівень пролактину у жінок із ГП, ГА та ГП протягом вагітності, мОД/мл



логів вміст плацентарного лактогену у сироватці крові жінок основних груп починав знижуватися, тимчасом як у групі контролю він продовжував зростати (рис. 2).

Вміст естріолу ( $E_3$ ) у жінок із ГП перевищував аналогічні показники у вагітних жінок із ГА та ГП і фізіологічним перебігом вагітності до 26–28-го тижня, потім він починав знижуватися до терміну пологів. Рівень естріолу у жінок із ГА та ГП протягом усієї вагітності був вірогідно нижчим, ніж у групі контролю (рис. 3).

Вміст прогестерону у жінок основних груп був вірогідно нижчим порівняно з групою контролю, але ці показники виявилися найнижчими у жінок із ГА та ГП, що потребувало призначення гестагенних препаратів (рис. 4).

Вивчення рівнів трофобластичного  $\beta_1$ -глікопротеїну (ТБГ) у жінок показало, що його вміст у пацієток основних груп був вірогідно нижчим до 28-го тижня вагітності, але після 32–34-го тижня він починав зростати, особливо у жінок із ГП, що вказує на активне посилення компенсаторно-приспосувальних реакцій у плаценті. У жінок, які втратили вагітність на ранніх термінах, вміст ТБГ був дуже низьким (рис. 5). У 14 жінок, які втратили вагітність на ранніх термінах, рівень ТБГ був надто низьким, що свідчить про високу прогностичну цінність визначення вмісту цього гормону у жінок з вихідними ендокринними порушеннями.

Вивчення вмісту плацентарного  $\alpha_1$  мікроглобуліну (ПАМГ-1) також показало перевищення його рівня у жінок основних груп порівняно з контрольною групою, що вказує на порушення компенсаторно-приспосувальних процесів у фетоплацентарному комплексі під час вагітності (рис. 6).

Тим же часом у жінок, які втратили вагітність на ранніх термінах, вміст ПAMГ-1 при значному його підвищенні на ранніх термінах різко знижувався з почат-

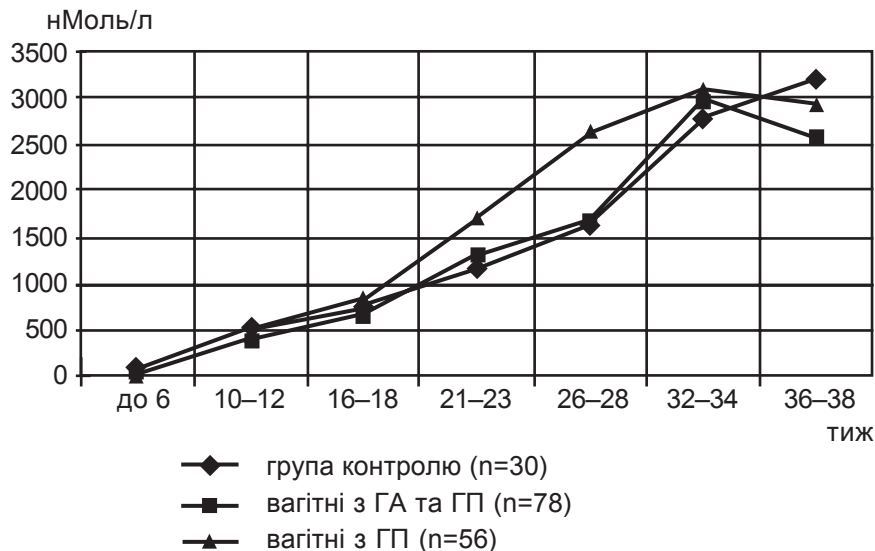


Рис. 2. Рівень плацентарного лактогену у жінок із ГП, ГА та ГП протягом вагітності (нМоль/л)

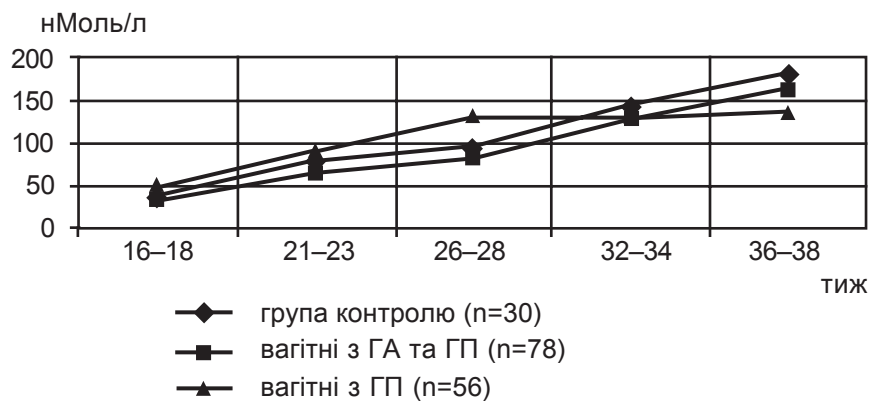


Рис. 3. Рівень естріолу у жінок із ГП, ГА та ГП протягом вагітності, нМоль/л

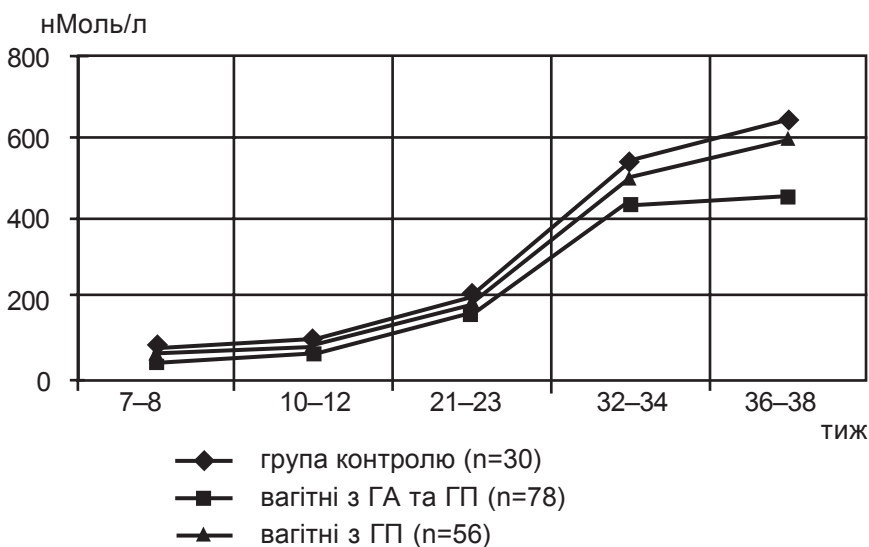


Рис. 4. Рівень прогестерону у жінок із ГП, ГА та ГП протягом вагітності, нМоль/л

ком появи кров'яних виділень. У цьому разі наставало передчасне переривання вагітності.

Дослідження рівнів дегідроепіандростерону (ДГЕА) у жінок із ГА різного походження показало значне перевищення його концентрацій у пацієток із ГА змішаного походження та значне зростання його вмісту, починаючи з 21-23-го тижня і до терміну пологів, що дало нам підстави продовжувати терапію глюкокортикоїдами до 32-34-го тижня вагітності (рис. 7).

Вміст тестостерону у пацієток із ГА і ГП оваріального та змішаного походження значно перевищував аналогічні показники у пацієток контрольної групи майже до терміну пологів, що також потребувало продовження терапії глюкокортикоїдами до 32-34-го тижня вагітності (рис. 8).

Загроза переривання вагітності та передчасних пологів виникла у 27 (48,21 %) жінок із ГП, у 37 (97,37 %) — із ГА і ГП оваріального генезу, у 39 (97,50 %) — із ГА і ГП змішаного генезу, у 3 (10 %) — у групі контролю.

У 34 (43,59 %) пацієток із ГА та ГП і у 12 (21,43 %) із ГП дана вагітність ускладнилася розвитком плацентарної дисфункції. Про плацентарну дисфункцію свідчать порушення білково-синтезувальної функції плаценти (зниження рівня ТБГ в 2,8 разу, підвищення рівня ПАМГ-1 в 1,8 разу, зниження рівня  $E_3$  в 1,5 рази).

Усього у жінок основної групи народилося 120 дітей (35 у групі жінок із ГА та ГП оваріального походження, 37 — із ГА та ГП змішаного генезу, 48 — із ГП), а у жінок контрольної групи — 30.

За допомогою планових операцій кесаревого розтину в основних групах народилося 45 дітей, у групі контролю — 5 дітей, шляхом екстреної операції кесаревого розтину — 9 (25 %) дітей у матерів із ГА та ГП, 10 (25,64 %) — у жінок із ГП.

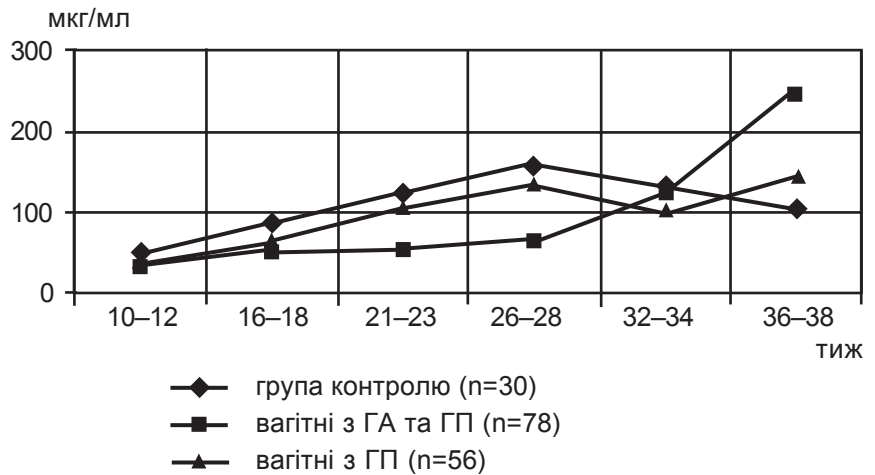


Рис. 5. Рівень трофобластичного  $\beta_2$ -глікопротеїну у жінок із ГП, ГА та ГП протягом вагітності, мкг/мл

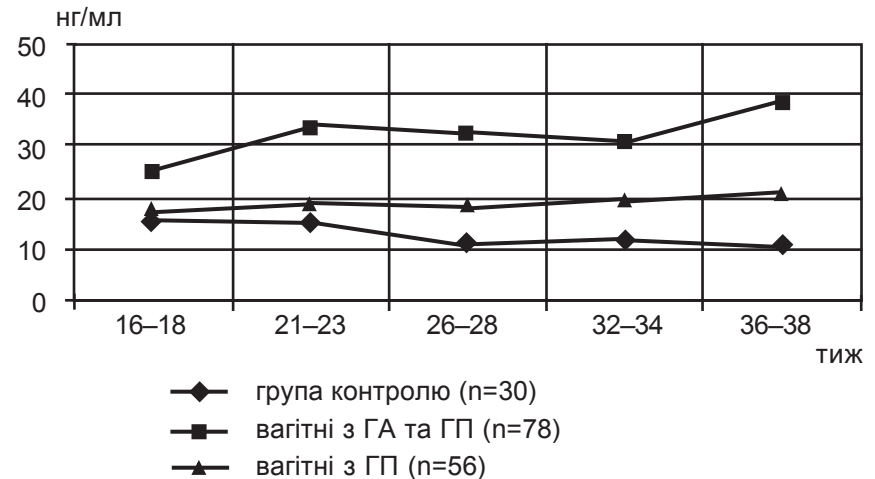


Рис. 6. Рівень плацентарного  $\alpha_1$ -мікроглобуліну у жінок із ГП, ГА та ГП протягом вагітності, нг/мл

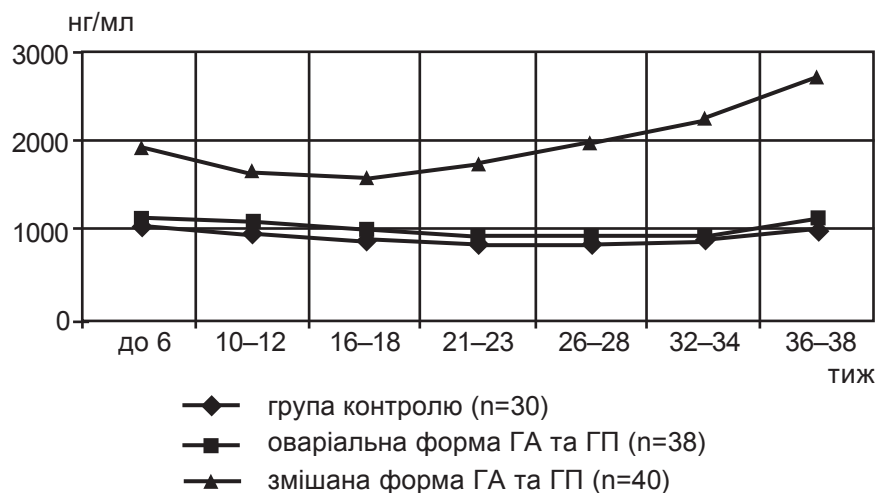


Рис. 7. Рівень дегідроепіандростерону у жінок із ГП, ГА та ГП протягом вагітності, нг/мл



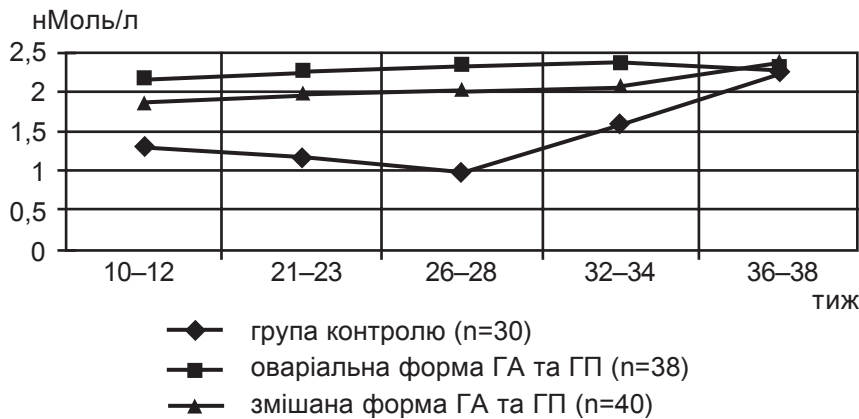


Рис. 8. Рівень тестостерону у жінок із ГП, ГА та ГП протягом вагітності, нМоль/л

Таким чином, динамічне вивчення рівнів плацентарних білків, Е<sub>3</sub>, ДГЕА при гіперандрогенії та гіперпролактинемії може бути діагностичним і прогностичним критеріями передчасних пологів. Сприятливий перебіг вагітності на фоні гіперандрогенії та гіперпролактинемії у матері спостерігається при підвищенні концентрації ДГЕА, ПАМГ-1 в 1,3–1,8 разу та

зниженні рівня ТБГ удвічі протягом усієї вагітності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Венцківський Б. М. Плацентарна недостатність, затримка розвитку плоду / Б. М. Венцківський, В. Г. Жегулович // Акушерство / Артамонов В. С., Богдашкін М. Г., Венцківський Б. М. та ін. ; за ред. В. І. Грищенка. — Х. : Основа, 2001. — С. 432-446.
2. Заболотна М. Л. Пролактин, хоріонічний гонадотропін, кортизол та

простагландин Е<sub>2</sub> в крові вагітних з галактореєю при невиношуванні / М. Л. Заболотна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 1. — С. 89-91.

3. Кузьмина С. А. Значение клинико-гормональных и эхографических параллелей у больных с нарушением репродуктивной функции на фоне гиперандрогении : дис. ... канд. мед. наук / С. А. Кузьмина. — Волгоград, 2001. — 127 с.

4. Жук С. И. Проблемы невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения / С. И. Жук // Здоровье женщины. — 2006. — № 2 (26). — С. 40-43.

5. Баскаков П. М. Програмоване ведення вагітності та пологів у жінок з неплідністю в анамнезі / П. М. Баскаков, Д. А. Бегліца // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2004. — № 2. — С. 87-90.

6. Дубініна В. Г. Диференційований підхід до лікування безпліддя у хворих з полікістозом яєчників : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Г. Дубініна. — К., 2001. — 18 с.

7. Вдовиченко Ю. П. Особливості клінічного плину вагітності у жінок з нейроендокринною патологією / Ю. П. Вдовиченко, С. Н. Сергієнко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2005. — № 3. — С. 83-85.

УДК 616.36-002.2-08:612.017:615.375

Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко, О. О. Буйко

## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ АМІКСИНУ НА ПРОЦЕСИ МІЖКЛІТИННОЇ ВЗАЄМОДІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Дослідженнями останніх років встановлено, що розвиток імунної відповіді визначається комплексом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які відбуваються як у процесі представлення антигену, так і в реалізації імунної відповіді — ефektorних реакціях [1–3]. Форма імунної відповіді (переважання клітинних реакцій або антитіл) залежить від напрямку дифе-

ренціювання CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів (Т-хелперів), який регулюється цитокінами. Взаємодія антигену з антигенрозпізнаючим рецептором є сигналом активації Т-лімфоцитів, який виявляється продукцією та секрецією цитокінів, що посилюють процеси проліферації та диференціювання Т-лімфоцитів, макрофагів [4; 5]. Дані про процеси внутрішньоклітинної взаємодії та їх ролі у підтримці гомеостазу дозволяють розробляти нові

підходи у визначенні прогностично значущих показників імунітету та можливостей їх корекції. Важливу роль у патогенезі хронічного гепатиту С відіграють також порушення функціонування системи інтерферону [6].

Вивчення процесів міжклітинних взаємодій служить основою для розробки фармакологічної модуляції функцій імунної системи. З цих позицій останніми роками приділяється велика увага вивченню й упроваджен-



ню в практику нового класу імунорегуляторних препаратів — індукторів ІФН. Встановлено, що інтерфероновий статус у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) характеризується значно зниженою здатністю до продукції  $\alpha$ -ІФН і  $\gamma$ -ІФН [6, 7].

Застосування аміксину у хворих на хронічний гепатит С дозволяє досягти стійкої тривалої ремісії, зменшення кількості рецидивів. Для повного клінічного одужання необхідно проводити 5–6 курсів лікування аміксином протягом року. При виявленні вірусів гепатиту в крові хворих після 6-го курсу лікування аміксином терапію слід продовжити до 2 років [8].

Повідомлень про такі дослідження при ХГС у доступній нам літературі не знайдено, не вивчалися віддалені результати та залежність наслідків лікування від тривалості курсів терапії.

**Мета** роботи — на основі оцінки клініко-імунологічних показників, рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів і стану інтерферогенезу удосконалити методи лікування хворих на ХГС шляхом включення до комплексної терапії інтерферогену аміксину з використанням його повторних курсів.

#### Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилося 94 хворих на ХГС (64 чоловіки і 30 жінок віком від 18 до 65 років) з помірно вираженим ступенем активності, що перебували на амбулаторному лікуванні у гепатологічному центрі Одеської міської клінічної інфекційної лікарні. Показники імунологічного й інтерферонового статусу порівнювали з відповідними даними у 30 практично здорових осіб (донори).

Усі обстежувані хворі були розділені на 2 групи:

— основна група — 64 хворих із помірною активністю процесу, що одержали 10 курсів аміксину на фоні базисної терапії;

— контрольна група — 30 хворих із помірною активністю процесу, яким проводили тільки базисну терапію.

Для підтвердження діагнозу й оцінки ефективності лікування використовували біохімічні тести (вміст білірубину, активність АлАТ та ін.), серологічні методи (анти-НСV IgM та IgG), визначення RNA HCV та її сероваріанта (методом із використанням полімеразної ланцюгової реакції).

Ефективність проведеної терапії у хворих на HCV-інфекцію оцінювали на підставі досягнення біохімічної (нормалізація рівня АлАТ) та вірусологічної (зникнення або зменшення в сироватці крові HCV RNA) ремісії відповідно до рекомендації Європейської групи з вивчення печінки (Eurohep, 1996).

В імунологічних дослідженнях фенотипічну належність лімфоцитів визначали методом із використанням імунного комплексу пероксидаза-антипероксидаза за допомогою моноклональних антитіл до диференціюючих антигенів CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>. Підрахування клітин, що експресують той або інший антиген, проводили на світловому мікроскопі [9]. Для оцінки рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів був використаний тест навантаження з еритроцитами барана. Цитотоксичну активність NK-клітин визначали за методикою Kristensen. Інтерфероновий статус (титр загального інтерферону, вміст  $\alpha$ - і  $\gamma$ - фракції) вивчали на чутливих культурах первинно трипсинізованих клітин [7].

Як етіотропна терапія був використаний індуктор ендогенного інтерферону «Аміксин». На курс лікування, що триває 4 тиж, препарат призначали всередину по 0,125 на добу два дні поспіль на тиждень. Перерва між курсами 4 тиж. Усі хворі одержували базисну терапію (антиоксиданти, гепатопротектори протягом 2 років). Обстеження хворих проводилося після

закінчення 3, 6 та 10 курсів лікування аміксином на фоні базисної терапії.

Одержані результати оброблені методами варіаційної статистики за допомогою програми Excel. Результати наводяться у вигляді середньої арифметичної (M) і помилки середньої арифметичної ( $\pm m$ ). Вірогідність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Ефективність проведеної терапії у хворих на ХГС оцінювали на підставі біохімічної (нормалізація АлАТ під впливом лікування) та вірусологічної (зникнення HCV RNA внаслідок лікування) відповіді. У 68 % хворих було досягнуто повної відповіді на лікування (поєднання біохімічної та вірусологічної відповіді) після закінчення 6 курсів лікування аміксином, але у 17,6 % хворих спостерігалися рецидиви захворювання.

У пацієнтів, що одержали 10 курсів лікування аміксином, спостерігалася стійка відповідь на лікування (збереження нормального рівня АлАТ і зниження або негативний результат тесту на HCV RNA через 24 міс після завершення лікування) (табл. 1).

Як видно з табл. 1, при вивченні експресії поверхневих антигенів на лімфоцитах у хворих на ХГС, що одержали 3 курси лікування аміксином, відмічалася підвищення експресії антигенів CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> порівняно з показниками до початку лікування. При цьому експресія CD4<sup>+</sup> вірогідно підвищувалася у 80 % хворих порівняно з початковими даними ( $P < 0,05$ ). Експресія CD8<sup>+</sup> мала тенденцію до зниження. Вказані показники у хворих на ХГС, що одержали 10 курсів аміксину, практично досягли даних у здорових осіб.

При вивченні зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у хворих на ХГС встановлена залежність рівня зв'язу-



**Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові  
у хворих на ХГС залежно від кількості курсів аміксину,  $M \pm m$**

Показник	Групи обстежених				
	Контрольна група, n=30	3 курси аміксину, n=64	6 курсів аміксину, n=64	10 курсів аміксину, n=64	Здорові особи, n=30
Лімфоцити, %	25,82±1,46	25,60±1,02	29,50±0,98**	42,60±0,99**	25,00±1,04
CD3 <sup>+</sup> , %	38,60±2,42**	58,05±2,02*. **	55,47±2,04*. **	65,19±1,98*	67,50±1,92
CD4 <sup>+</sup> , %	20,6±1,4**	51,90±1,54*. **	48,10±1,62*. **	53,00±1,58*	41,20±1,60
CD8 <sup>+</sup> , %	26,5±1,3**	22,2±1,4*	21,90±1,42*	20,80±1,65*	20,5±1,3
CD19 <sup>+</sup> , %	16,50±1,24**	11,5±1,7*	11,30±1,24*	10,90±1,13*	10,8±1,2
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	0,72±0,01**	1,89±0,16**	1,65±0,17**	1,68±0,13	1,39±0,07
CD16 <sup>+</sup> , %	4,90±0,78**	20,30±0,90*. **	20,46±1,02*. **	13,79±0,92*	16,50±0,88
IgA, г/л	2,10±0,15	1,88±0,21	2,00±0,14	1,80±0,40	1,90±0,16
IgM, г/л	2,20±0,23**	2,07±0,29	1,56±0,38	1,26±0,30	1,18±0,35
IgG, г/л	23,20±1,14**	19,98±0,34*. **	16,20±0,44*. **	12,10±0,32*. **	10,80±0,02

*Примітка.* \* — різниця вірогідна порівняно з показниками контрольної групи ( $P < 0,05$ ); \*\* — різниця вірогідна порівняно з показниками у здорових людей ( $P < 0,05$ ).

вання аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості проведених курсів лікування (табл. 2).

При цьому спостерігався індивідуальний ступінь зв'язування препарату рецепторами Т-лімфоцитів. Так, у 36 хворих рівень зв'язування препарату був низьким (від 2 до 8 %), у 34 хворих — виразним (10–14 %), у 30 хворих відзначався високий рівень інверсії (16 % і більше).

Крім цього, встановлена певна залежність рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості проведених курсів лікування. У хворих, які отримали 6 і 10 курсів лікування, цей показник був вірогідно вищим, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування аміксином ( $P < 0,05$ ).

Виявлено, що цитотоксична активність НК-клітин знаходить-

ся в певній залежності від кількості проведених курсів лікування. Цитотоксична активність НК-клітин була вищою у хворих, які отримали понад 6 курсів аміксину, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування препаратом. Цитотоксична активність НК-клітин у хворих, що отримали 3 курси аміксину, становила (42,6±18,9) %, у хворих, які отримали 6 курсів аміксину, — (44,7±12,2) %, у хворих, що отримали 10 курсів аміксину, — (46,3±8,3) %. Крім того, виявлений взаємозв'язок між рівнем цитотоксичної активності НК-клітин і зв'язуванням аміксину рецепторами Т-лімфоцитів: найвищий рівень зв'язування аміксину зареєстровано при низькій цитотоксичній активності НК-клітин.

Після закінчення 3 курсів лікування аміксином титр загаль-

ного інтерферону становив (104,00±26,37) МО/мл, вміст  $\alpha$ -ІФН — (11,33±7,23) МО/мл,  $\gamma$ -ІФН — (93,47±27,66) МО/мл. Після 6 курсів лікування аміксином у хворих на ХГС титр загального інтерферону дорівнював (84,77±22,68) МО/мл, вміст  $\alpha$ -ІФН — (65,41±20,22) МО/мл,  $\gamma$ -ІФН — (19,29±10,88) МО/мл. Внаслідок 10 курсів лікування аміксином у хворих на ХГС титр загального інтерферону сягав (6,27±4,26) МО/мл, вміст  $\alpha$ -ІФН — (5,60±4,09) МО/мл,  $\gamma$ -ІФН — (1,33±1,02) МО/мл (рисунк), що свідчить про достатню стимуляцію інтерферогенезу. Цей тезис підтверджений також клінічними даними.

### Висновки

1. Терапія аміксином хворих на ХГС сприяла зменшенню дисбалансу імунної системи порівняно з групою хворих, які отримували тільки базисну терапію. При цьому активується клітинна ланка імунітету: підвищення CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> лімфоцитів, цитотоксична активність НК-клітин.

2. Інтерфероновий статус характеризувався підвищенням вмісту загального ІФН та здатності лейкоцитів крові до продукції  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН. Відмічалось переважання  $\gamma$ -фракції над  $\alpha$ -фракцією. Після 10 курсів ліку-

Таблиця 2  
**Рівень зв'язування Т-лімфоцитів у хворих на ХГС  
залежно від кількості курсів аміксину,  $M \pm m$**

Групи обстежених	Кількість обстежених	Рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів
Здорові люди	30	3,50±1,20
3 курси аміксину	64	3,75±1,48
6 курсів аміксину	64	11,55±0,84*
10 курсів аміксину	64	17,50±1,56*

*Примітка.* \* — вірогідна різниця з показниками здорових людей ( $P < 0,05$ ).





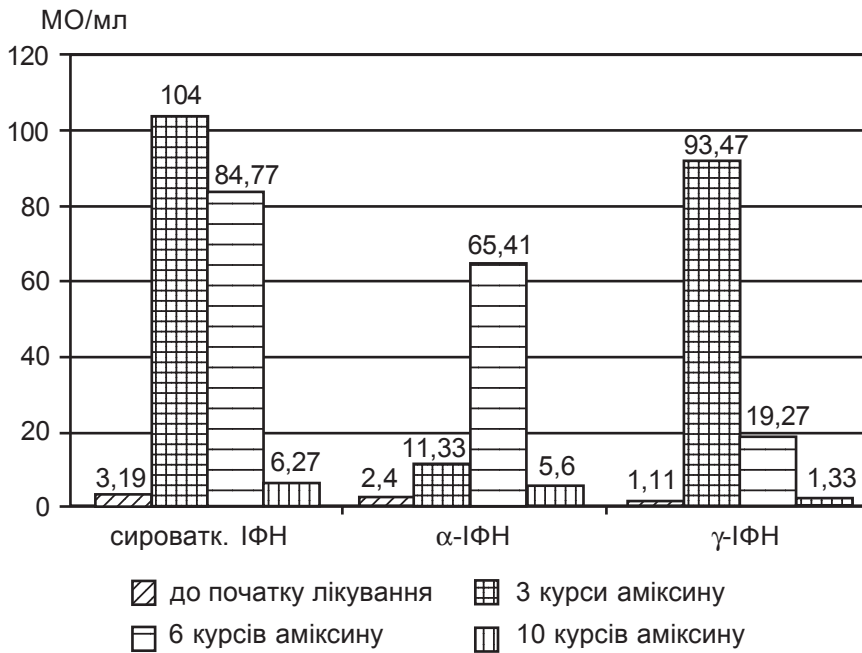


Рисунок. Динаміка показників ІФН-статусу хворих на хронічний гепатит С з помірною активністю процесу залежно від кількості курсів лікування аміксином

вання аміксином показники інтерферонового статусу практично досягли норми.

3. Рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів підвищується при збільшенні кількості курсів лікування аміксином. У хворих на ХГС рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів знаходиться в прямій залежності від кількості курсів лікування. Цитотоксична

активність НК-клітин — в оберненій кореляційній залежності від рецепторної чутливості Т-лімфоцитів до аміксину та нормалізується після закінчення 10 курсів лікування аміксином.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы / Р. И. Сепиашвили. — М. : Медицина — Здоровье, 2003. — 240 с.

2. Ярилин А. А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А. А. Ярилин // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 16-21.

3. Фаллер Д. М. Молекулярная биология клетки : рук. для врачей / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс ; пер. с англ. — М. : БИНОМ-Пресс, 2003. — 272 с.

4. Ярилин А. А. Иммунный синапс как структурная основа презентации антигена / А. А. Ярилин // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 347.

5. Nel A. E. T-cell activation through the antigen receptor. Part 2: Role of signaling cascades in T-cell differentiation, anergy, immune senescence and development of immunotherapy / A. E. Nel, N. Slaughter // J. Allergy and Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 5, N 2. — P. 233-244.

6. Цитокины при хронических вирусных гепатитах / Новицкий В. В., Белобородова Е. В., Наследникова И. О. и др. // Материалы II всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии (Москва, Россия). — М., 2004. — С. 112-113.

7. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов. — М. : Медицина, 1996. — 239 с.

8. Лукашик С. П. Амиксин — эффективное средство для лечения больных ХВГ / С. П. Лукашик, В. М. Цыркунов // Материалы 6 Рос. съезда врачей-инфекционистов (Москва). — М., 2003. — С. 213-214.

9. Дегтяренко Т. В. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность : в 2 т. / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькин. — Одесса : Маяк, 1997. — Т. 2. Иммунореабилитация биорегуляторами. — 196 с.

УДК 616.36-002-036.12:612.112.3

О. Ю. Ніколенко

## ОСОБЛИВОСТІ ТА ЗВ'ЯЗОК АВТОІМУННИХ ПОКАЗНИКІВ З КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

У всьому світі збільшується кількість людей, інфікованих вірусом гепатиту С (HCV). Висока частота безсимптомного перебігу вірусної інфекції, часта хронізація процесу з розвитком хронічного вірусного гепа-

титу С (ХВГС) з переходом у цироз печінки та гепатоцелюлярний рак зумовлюють високу актуальність вивчення HCV-інфекції [2; 6]. У Росії загальна кількість інфікованих HCV сягнула 5 млн. В Україні розпо-

всюдженість HCV-інфекції становить не менше 2 % населення: серед хворих соматичних стаціонарів анти-HCV виявляють у 5 % пацієнтів, а серед лікарів — у 3,3 % фахівців [2; 6].



Цей вірус може провокувати різні імунopatологічні реакції. При HCV-інфекції можуть розвинути не тільки власне вірусний хронічний гепатит, але й автоімунний гепатит [10; 11]. Патогенетичні механізми інфекційного процесу при ХВГС до кінця не з'ясовані, але відомо, що автоімунним реакціям належить важлива роль [3; 5; 9].

**Метою** роботи було оцінити рівні автоантитіл і циркулюючих імунних комплексів у хворих на ХВГС і встановити їх зв'язок із клінічними показниками й активністю хвороби.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено імунологічними та біохімічними методами 105 хворих на ХВГС віком від 16 до 69 років, середній вік (39,43±1,38) року і 48 практично здорових людей контрольної групи аналогічного віку — (38,47±1,51) року ( $t=0,41$ ;  $P=0,677$ ;  $kKW=0,085$ ,  $P=0,769$ ). До групи дослідження увійшли 71 чоловік — (67,61±4,56) % і 34 жінки — (32,38±4,56) %, а до контрольної — 33 чоловіки (68,75±6,69) % і 15 жінок — (31,25±6,69) %. Отже, групи статистично не відрізнялися за статтю ( $\chi^2=0,0001$ ;  $P=0,951$ ;  $\chi^2=0,01$ ;  $P=0,920$ ). Діагноз ХВГС встановлювали під час обстеження в інфекційному відділенні міської лікарні № 1 Донецька за результатами вірусологічних, біохімічних (визначення білірубину, АЛТ, АСТ), морфологічних методів дослідження [2; 7].

У сироватці крові визначали вміст середньомолекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і рівні автоантитіл до деяких автоантигенів у реакції пасивної гемаглютинації (РПГА) [8]. Результати досліджень розраховували з використанням оцінки середнього значення ( $\bar{X}$ ), його помилки — ( $S^x$ ), коефіцієнта кореляції ( $r$ ), критерію Стьюдента ( $St$ ), Хі-квадрат ( $\chi^2$ ), Крускала — Уолліса ( $kKW$ ), медіанного критерію ( $Mk$ ). Вірогідність статистичних показників

( $P$ ) обчислювали за допомогою програми "Microsoft Excel" [1; 4].

### Результати дослідження та їх обговорення

Вміст ЦІК у хворих був підвищений до (0,672±0,030) г/л на відміну від контрольної групи — (0,505±0,024) г/л ( $St=5,01$ ;  $P<0,001$ ;  $Mk=8,53$ ;  $P=0,0035$ ). Рівень ЦІК, як відомо, безпосередньо пов'язаний з активністю хвороби ( $r=+0,40$ ,  $P<0,001$ ), а підвищення активності гепатиту призводить до збільшення вмісту ЦІК ( $kKW=17,85$ ;  $P=0,001$ ). Рівень ЦІК не був пов'язаний зі статтю хворих ( $r=+0,18$ ;  $P=0,053$ ), втім і стать не впливала на збільшення рівня ЦІК ( $kKW=3,71$ ;  $P=0,054$ ). Розвиток цирозу печінки був прямо пов'язаний з рівнем ЦІК ( $r=+0,43$ ;  $P<0,001$ ), наявність цирозу впливала на підвищення їх рівня ( $kKW=25,64$ ;  $P<0,001$ ). Зростання рівня білірубину не було пов'язане з рівнем ЦІК ( $r=+0,16$ ;  $P=0,104$ ), і значний рівень білірубину не впливав на збільшення їх вмісту ( $kKW=2,64$ ;  $P=0,103$ ).

Визначення специфічних автоімунних реакцій до автоантигенів проведено у хворих на ХВГС і в контролі (рисунок).

За результатами визначення автоантитіл до автоантигенів

встановлено, що титри автоантитіл у хворих на ХВГС підвищені до всіх автоантигенів. Титри автоантитіл у хворих на ХВГС підвищені до антигенів печінки ( $\ln M \pm m$ ) — 4,80±0,18 порівняно з контролем — 1,10±0,09 ( $St=13,17$ ;  $P<0,001$ ;  $Mk=33,95$ ;  $P<0,001$ ); селезінки — 4,30±0,16 порівняно з контролем — 1,30±0,09 ( $St=11,96$ ,  $P<0,001$ ;  $Mk=26,46$ ;  $P<0,001$ ); нирки — 3,80±0,15 порівняно з контролем — 0,80±0,09 ( $St=12,32$ ;  $P<0,001$ ;  $Mk=51,66$ ;  $P<0,001$ ); тимуса — 3,50±0,15 порівняно з контролем — 1,00±0,11 ( $St=10,59$ ;  $P<0,001$ ;  $Mk=42,70$ ;  $P<0,001$ ); до нативної ДНК — 3,90±0,16 порівняно з контролем — 0,90±0,12 ( $St=11,70$ ;  $P<0,001$ ;  $Mk=49,42$ ;  $P<0,001$ ); до денатурованої ДНК — 4,50±0,19 порівняно з контролем — 1,00±0,12 ( $St=11,70$ ;  $P<0,001$ ;  $Mk=65,51$ ;  $P<0,001$ ).

Стать хворих не впливала на рівні автоантитіл до печінки ( $kKW=0,577$ ;  $P=0,447$ ), селезінки ( $kKW=0,397$ ;  $P=0,528$ ), нирки ( $kKW=1,24$ ;  $P=0,264$ ), тимуса ( $kKW=2,10$ ;  $P=0,147$ ); нативної ДНК ( $kKW=0,386$ ;  $P=0,534$ ); денатурованої ДНК ( $kKW=2,55$ ;  $P=0,109$ ).

Вік не впливав на рівні автоантитіл до печінки ( $kKW=47,94$ ;

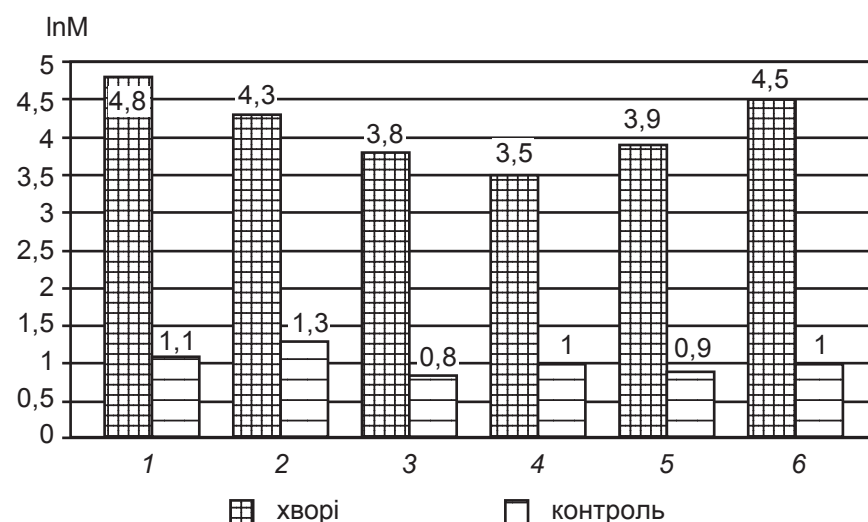


Рисунок. Рівні автоантитіл у реакції пасивної гемаглютинації у хворих на хронічний вірусний гепатит С і в контролі (lnM): 1 — РПГА з антигеном печінки; 2 — РПГА з антигеном селезінки; 3 — РПГА з антигеном нирки; 4 — РПГА з антигеном тимуса; 5 — РПГА з антигеном нативної ДНК; 6 — РПГА з антигеном денатурованої ДНК



P=0,354), селезінки (ккВ=46,59; P=0,406), нирки (ккВ=45,93; P=0,433), тимуса (ккВ=36,52; P=0,812); нативної ДНК (ккВ=48,79; P=0,322); денатурованої ДНК (ккВ=41,43, P=0,624).

Активність перебігу гепатиту впливала на рівні автоантитіл до печінки (ккВ=8,67; P=0,013); селезінки (ккВ=25,82; P<0,001); нирки (ккВ=22,54; P<0,001), тимуса (ккВ=12,01; P=0,0025); нативної ДНК (ккВ=23,22; P<0,001); денатурованої ДНК (ккВ=41,43; P=0,0106).

Розвиток цирозу впливав на рівні автоантитіл до печінки (ккВ=8,76; P=0,0031); селезінки (ккВ=15,87; P=0,0001); нирки (ккВ=14,98; P=0,0001); тимуса (ккВ=12,07, P=0,0005); нативної ДНК (ккВ=18,76; P<0,001); денатурованої ДНК (ккВ=6,14; P=0,0132).

Підвищення білірубину не впливало на рівні автоантитіл до печінки (ккВ=0,209; P=0,647); селезінки (ккВ=0,507; P=0,476); нирки (ккВ=0,630; P=0,427); тимуса (ккВ=0,116; P=0,733); нативної ДНК (ккВ=2,60; P=0,106);

денатурованої ДНК (ккВ=0,454, P=0,500).

Таким чином, титри автоантитіл у хворих на ХВГС підвищені до усіх автоантигенів: печінки, селезінки, нирки, тимуса, нативної ДНК, денатурованої ДНК. Рівень ЦІК прямо пов'язаний з активністю хвороби ( $r=+0,40$ ; P<0,001), а підвищення активності ХВГС призводить до збільшення у крові рівня ЦІК (ккВ=17,85; P=0,001).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. — М. : Практика, 1998. — 459 с.

2. *Естественное течение вирусного гепатита С* / Зайцев И. А., Кириенко В. Т., Шевлякова Н. А. и др. // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — Т. 26, № 6. — С. 86-90.

3. *Имунопатологические механизмы и нарушения окислительных и антиоксидантных систем при хроническом гепатите С* / Николенко Ю. И., Николенко О. Ю., Урюпин И. Н. и др. // Вестн. неотлож. и восстанов. медицины. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 666-671.

4. Лалач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel

/ С. Н. Лалач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2000. — 320 с.

5. Мальный В. П. Особенности функционирования иммунной системы при хроническом гепатите С / В. П. Мальный, О. В. Гололобова // Междунар. мед. журнал. — 2007. — № 2. — С. 58-62.

6. *Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні* / Гураль А. Л., Марівський В. Ф., Сергеева Т. А. та ін. // Інфекц. хвороби. — 2007. — № 3. — С. 49-53.

7. *Медицинские лабораторные технологии : справочник* ; под ред. А. И. Карпищенко. — СПб. : Интермедика, 2002. — Т. 2. — 600 с.

8. Фримель Г. Иммунологические методы / Г. Фримель. — М. : Медицина, 1987. — 472 с.

9. Чушкова К. И. Особенности иммунологических показателей у больных с острой и хронической HBV-инфекцией / К. И. Чушкова, О. И. Уразова, И. С. Евстигнеева // Инфекц. болезни. — 2007. — Т. 5, № 3. — С. 5-8.

10. Parker G. A. Liver Immunobiology / G. A. Parker, C. A. Picut // Toxicologic Pathology. — 2005. — Vol. 33, N 1. — P. 52-62.

11. *Significance of IgG and IgM HCV antibody secretion in vitro in patients with chronic hepatitis C : correlation with disease activity and response to interferon-alpha* / Lohr H., Nagel C., Dienes H. P. et al. // Hepatology. — 1994. — Vol. 20, N 6. — P. 1383-1389.

УДК 616.831-005.1-071.7

Н. В. Пашковська, О. А. Оленович

## ДИФЕРЕНЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПЛАЗМОВОГО ФІБРИНОЛІЗУ І ПРОТЕОЛІЗУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

### Вступ

Діабетична енцефалопатія (ДЕ) є тяжким хронічним ускладненням цукрового діабету (ЦД), що сприяє інвалідизації хворих, створює підґрунтя для виникнення гострих порушень мозкового кровообігу, психіч-

них розладів тощо, становлячи при цьому складну медико-соціальну проблему [1; 2].

Серед патогенетичних факторів розвитку хронічних ускладнень ЦД, зокрема енцефалопатії, виділяють гіперглікемію, гіперінсулінемію (ендо-, екзогенну), інсулінову резис-

тентність, які призводять до порушення метаболізму міоїнозиту, активації сорбітолового шляху утилізації глюкози, посилення неферментативного глікозилювання білків, тканинної гіпоксії, гіперпродукції інсуліноподібних та інших факторів росту на фоні порушень вуглевод-



ного, ліпідного, білкового обміну, гемодинамічних змін тощо [3; 4]. Загальноновизнано, що основною причиною порушень системи гемостазу за ЦД є хронічна гіперглікемія: через неї зростають тромбогенні властивості крові та знижується пристінковий фібриноліз [5]. Водночас питання особливостей плазмового фібринолізу та протеолізу у хворих на ДЕ залежно від типу ЦД залишається поза увагою дослідників.

**Мета** дослідження — з'ясування особливостей плазмового фібринолізу та протеолізу у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від типу основного захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 90 осіб, серед яких 65 хворих на ДЕ та 25 практично здорових осіб, що увійшли до контрольної групи. Діагноз ДЕ було встановлено у 31 хворого на ЦД типу 1 (перша група) та у 34 пацієнтів з ЦД типу 2 (друга група). У 11 хворих першої групи було діагностовано ДЕ I стадії, у 12 — II, у 8 — III. До другої групи увійшли 12 хворих із I стадією захворювання, 13 — з II та 9 — з III.

Діагноз ДЕ встановлювався на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного ендокринологічного, неврологічного та психічного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної рентгенівської та магніторезонансної томографії, загальноприйнятих лабораторних досліджень. Протеолітичну та фібринолітичну активність плазми крові визначали, використовуючи азосубстрати фірми "Simko Ltd." (Україна): азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків), азокол (лізис колагену), а також азофібрин (плазмовий фібриноліз) [6].

Отримані результати оброблені за допомогою статистичної програми "Biostat" із використанням t-критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведене дослідження виявило глибокі порушення фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові за ДЕ, ступінь прояву яких залежав від типу ЦД.

Так, у хворих на ДЕ, що виникла на фоні ЦД типу 1, показник сумарної фібринолітичної активності (СФА) плазми крові вірогідно не відрізнявся від контролю (табл. 1). У структурі СФА крові помітно переважала частка неферментативної фібринолітичної активності (НФА), тимчасом як ензиматичний лізис фібрину вірогідно знижувався і був на 14,8 % меншим за контрольний показник.

Разом із тим, за ЦД типу 2 СФА плазми крові зменшувалася на 19,2 % відносно контролю ( $P < 0,001$ ) внаслідок пригнічення інтенсивності ферментативного фібринолізу (на 34,6 %). Показник неензиматичного лі-

зису фібрину вірогідних змін не зазнавав і відповідав такому у осіб контрольної групи.

Виявлені зміни плазмового фібринолізу за ДЕ можна вважати наслідком неферментативного глікозилювання білкових макромолекул за хронічної гіперглікемії, зокрема, білкових елементів протизгортальної системи, що є додатковим чинником місцевого тромбоутворення [5].

Більш виражені зміни за ЦД типу 2, на нашу думку, пов'язані з гіперінсулінемією, яка стимулює вироблення інгібітора активатора плазміногену у цих хворих [7]. Таким чином, зменшення сумарного фібринолізу пов'язане не лише з абсолютним зниженням рівня плазміногену й активаторів плазміногену, але й з відносним підвищенням інгібіторів активації плазміногену. Внаслідок цього зменшується генерація плазміногену з плазміногену, отже, уповільнюється швидкість розщеплення фіб-

Таблиця 1

### Характеристика фібринолітичного потенціалу та протеолітичної активності крові хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від типу цукрового діабету, $M \pm m$

Показники	Група, кількість обстежених		
	Контроль, n=25	Перша група, n=31	Друга група, n=34
Сумарний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	1,46±0,06	1,45±0,08 $P_1 > 0,05$	1,18±0,06 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$
Неферментативний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	0,65±0,04	0,74±0,05 $P_1 > 0,05$	0,64±0,04 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Ферментативний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	0,81±0,04	0,69±0,04 $P_1 < 0,05$	0,53±0,04 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$
Лізис низькомолекулярних білків, мкг азоальбуміну/мл за год	2,40±0,09	2,07±0,12 $P_1 < 0,05$	1,70±0,10 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$
Лізис високомолекулярних білків, мкг азоказеїну/мл за год	1,70±0,06	1,65±0,08 $P_1 > 0,05$	1,40±0,08 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$
Лізис колагену, мкг азоколу/мл за год	0,71±0,03	0,72±0,03 $P_1 > 0,05$	0,94±0,06 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$

Примітка.  $P_1$  — вірогідність змін щодо контролю ( $P \leq 0,05$ );  $P_2$  — вірогідність змін щодо групи хворих на ЦД типу 1 ( $P \leq 0,05$ ).



рину, знижуючи фібриноліз та збільшуючи вміст фібриногену. Крім того, при ЦД надлишкове неферментативне глікозильовання пригнічує чутливість фібрину до розщеплення плазміном. Знижене розщеплення модифікованого фібриногену *in vivo* пояснює його нагромадження в тканинах, найбільш уражуваних ускладненнями діабету, зокрема, в основі судин мозку, а його стійкість — оклюзію та ремоделювання судин при діабеті [8]. Це підвищує схильність до тромбозу, сприяє утворенню атеросклеротичних бляшок і прогресуванню судинної енцефалопатії.

Дослідження особливостей протеолітичної активності плазми крові виявило вірогідне пригнічення лізису низькомолекулярних білків як за ЦД типу 1, так і за ЦД типу 2 (відповідно на 13,8 і 29,2 %), причому протеолітична деградація цих субстанцій відбувалася вірогідно менш інтенсивно за ЦД типу 2. Лізис високомолекулярних білків не зазнавав вірогідних змін відносно контролю за ЦД типу 1 та вірогідно зменшувався за ЦД типу 2 (на 17,6 %).

Зниження протеолітичної деградації білків за ДЕ, на нашу думку, пов'язане із зумовленою ЦД гіперальфа-2-макроглобулінемією [8]. Надмір цього цинковмісного глікопротеїну, що є інгібітором ендопептидаз, спричиняє гальмування протеолітичної активності плазми крові в обстежених пацієнтів.

Показник лізису колагену не змінювався за ЦД типу 1 і вірогідно зростав при ДЕ на фоні ЦД типу 2, що вказує на підвищення колагеназної активності у цієї групи хворих. Численні дослідження показали, що ЦД супроводжується гіперпродукцією металопротеїназ (у тому числі колагенази), які є результатом інволюції пінистих клітин, Т-лімфоцитів і макрофагів [9]. Отже, не виключено, що така картина свідчить про активацію процесів, що супроводжуються дестабілізацією атероскле-

ротичних бляшок, нестабільний («вибухоподібний») характер яких є характерною рисою атеросклеротичних процесів за ЦД, особливо 2 типу [10]. Стабільність бляшки залежить від стійкості фіброзної покривки і визначається швидкістю утворення та руйнування колагену. Процес синтезу останнього здійснюється шляхом заміни фібрину на колаген за рахунок реалізації макрофагально-фібробластичної взаємодії. Підвищена схильність до тромбозу внаслідок зниження фібринолізу, пригнічення протеолітичної активності сприяють дисбалансу між протеолізом і колагеногенезом із підсиленням останнього і подальшим розвитком фіброзної покривки атеросклеротичної бляшки. Проте під впливом фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та інтерлейкіну-1, які виділяються макрофагами в зоні інфільтрації, зростає колагеназна активність, забезпечуючи лізис ко-

лагену та дестабілізацію бляшок [8, 10]. Остання, у свою чергу, значно підвищує ризик тромботичних ускладнень за ЦД, зокрема гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) на фоні ДЕ.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення показників фібринолітичного потенціалу крові у хворих на ДЕ залежно від стадії та типу основного захворювання.

У хворих на ДЕ I стадії, що виникла на фоні ЦД типу 1, рівень СФА плазми крові вірогідно зростав (на 25,3 %) за рахунок активації неферментативної ланки (на 50,8 %), тимчасом як ферментативна фібринолітична активність (ФФА) вірогідно не змінювалася (табл. 2).

За ЦД типу 2 показник СФА не зазнавав вірогідних змін щодо контролю, тимчасом як частка неферментативного лізису фібрину вірогідно зросла на 27,7 %, а ферментативного, навпаки, зменшилася на 11,1 %.

Таблиця 2

**Характеристика фібринолітичного потенціалу та протеолітичної активності крові хворих на діабетичну енцефалопатію I стадії залежно від типу цукрового діабету,  $M \pm m$**

Показники	Група, кількість обстежених		
	Контроль, n=25	Перша група, n=11	Друга група, n=12
Сумарний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	1,46 $\pm$ 0,06	1,83 $\pm$ 0,08 $P_1 < 0,05$	1,55 $\pm$ 0,07 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
Неферментативний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	0,65 $\pm$ 0,04	0,98 $\pm$ 0,08 $P_1 < 0,001$	0,83 $\pm$ 0,05 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
Ферментативний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	0,81 $\pm$ 0,04	0,85 $\pm$ 0,05 $P_1 > 0,05$	0,72 $\pm$ 0,04 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$
Лізис низькомолекулярних білків, мкг азоальбуміну/мл за год	2,40 $\pm$ 0,09	2,35 $\pm$ 0,17 $P_1 > 0,05$	1,95 $\pm$ 0,19 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Лізис високомолекулярних білків, мкг азоказеїну/мл за год	1,70 $\pm$ 0,06	1,76 $\pm$ 0,14 $P_1 > 0,05$	1,51 $\pm$ 0,11 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Лізис колагену, мкг азоколу/мл за год	0,71 $\pm$ 0,03	0,67 $\pm$ 0,05 $P_1 > 0,05$	0,76 $\pm$ 0,07 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$

Примітка.  $P_1$  — вірогідність змін щодо контролю ( $P \leq 0,05$ );  $P_2$  — вірогідність змін щодо групи хворих на ЦД типу 1 ( $P \leq 0,05$ ).



Показники протеолітичної активності плазми крові на цій стадії ДЕ не зазнавали вірогідних змін відносно контролю.

У хворих на ЦД типу 1 із ДЕ II стадії (табл. 3) показники СФА та НФА не відрізнялися від контролю, водночас були вірогідно нижчими порівняно з відповідними показниками групи хворих на ДЕ I стадії.

За ЦД типу 2 спостерігалось поглиблення тенденцій, які відмічалися на I стадії ДЕ, зокрема, більш вірогідне зниження показників сумарної (на 20,5 %) та ферментативної (на 35,8 %) фібринолітичної активності без істотних змін з боку неензиматичного лізису фібрину.

Показники протеолітичної деградації низько- та високомолекулярних білків не зазнавали вірогідних змін щодо контролю

за ЦД типу 1 та вірогідно знижувалися за ЦД типу 2 (на 26,7 і 21,2 % відповідно). У групі хворих на ДЕ, що виникла на фоні інсулінонезалежного ЦД, встановлено вірогідне зростання показника лізису колагену на 16,9 %, чого не спостерігалось за ЦД типу 1 і у пацієнтів із попередньою стадією захворювання.

У хворих на ДЕ III стадії діагностовані найбільш глибокі зміни в системі плазмового фібринолізу (табл. 4).

Рівень СФА вірогідно зменшувався на 32,9 % за ЦД типу 1 та більш ніж удвічі — за ЦД типу 2. Частка неензиматичного лізису фібрину у хворих на ЦД типу 1 практично не відрізнялася від контролю, хоча й вірогідно зменшувалася відносно відповідних показників за по-

передніх стадій ДЕ. Разом із тим, за ЦД типу 2 НФА плазми крові вірогідно зменшувалася (на 41,5 %). Інтенсивність ензиматичного лізису фібрину вірогідно знижувалася за ЦД обох типів: майже удвічі (на 40,7 %) у пацієнтів з інсулінозалежним та втричі (у 2,7 разу) — з інсулінонезалежним діабетом. Виявлені зміни були більш вірогідними, ніж у хворих із ДЕ I та II стадій.

Таким чином, зміни інтенсивності плазмового фібринолізу у хворих на ДЕ відбуваються проградієнтно стадії розвитку енцефалопатії, виявляючи тенденцію до поглиблення процесів пригнічення фібринолітичної активності. Зростання частки низькопродуктивного неензиматичного лізису фібрину у хворих на ДЕ I стадії, ймовірно, слід розглядати як реакцію у відповідь на початкові порушення у системі гемостазу із подальшим виснаженням цього компенсаторного механізму. Це пов'язано з тим, що неферментативний фібриноліз не інгібується плазмами, у зв'язку з чим він здатний урівноважувати субклінічні порушення у системі гемостазу.

У хворих на ДЕ III стадії, що виникла на фоні ЦД типу 1, встановлено вірогідне пригнічення лізису низькомолекулярних білків на 24,9 % без істотних змін порівняно із контролем показника лізису високомолекулярних білків і колагену.

За ЦД типу 2 вірогідне зниження протеолізу як низько-, так і високомолекулярних білків (на 47,1 і 27,1 % відповідно) супроводжувалося значною інтенсифікацією (майже удвічі) протеолітичної деградації колагену, вірогідною відносно як контролю, так і групи хворих із попередніми стадіями ДЕ. Оскільки значна кількість хворих на ДЕ III стадії мала в анамнезі ГПМК, зростання колагеназної активності може вказувати на розвиток процесів дестабілізації атеросклеротичних бляшок у цієї групи пацієнтів.

Таким чином, за ЦД типу 2 відбуваються більш суттєві змі-

Таблиця 3

**Характеристика фібринолітичного потенціалу та протеолітичної активності крові хворих на діабетичну енцефалопатію II стадії залежно від типу цукрового діабету, М±m**

Показники	Група, кількість обстежених		
	Контроль, n=25	Перша група, n=12	Друга група, n=13
Сумарний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	1,46±0,06	1,41±0,09 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,01	1,16±0,06 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,001
Неферментативний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	0,65±0,04	0,73±0,08 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,05	0,65±0,04 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,05
Ферментативний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	0,81±0,04	0,68±0,03 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,01	0,51±0,04 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01 P <sub>3</sub> <0,01
Лізис низькомолекулярних білків, мкг азоальбуміну/мл за год	2,40±0,09	2,08±0,22 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	1,76±0,11 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05
Лізис високомолекулярних білків, мкг азоказеїну/мл за год	1,70±0,06	1,66±0,13 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	1,34±0,16 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05
Лізис колагену, мкг азоколу/мл за год	0,71±0,03	0,71±0,04 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	0,83±0,06 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05

Примітка. P<sub>1</sub> — вірогідність змін щодо контролю (P≤0,05); P<sub>2</sub> — вірогідність змін щодо групи хворих на ЦД типу 1 (P≤0,05); P<sub>3</sub> — вірогідність змін щодо групи хворих на ДЕ I стадії (P≤0,05).



Таблиця 4

**Характеристика фібринолітичного потенціалу та протеолітичної активності крові хворих на діабетичну енцефалопатію III стадії залежно від типу цукрового діабету, M±m**

Показники	Група, кількість обстежених		
	Контроль, n=25	Перша група, n=8	Друга група, n=9
Сумарний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	1,46±0,06	0,98±0,07 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001 P <sub>4</sub> <0,01	0,68±0,05 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01 P <sub>3</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,05
Неферментативний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	0,65±0,04	0,50±0,05 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,001 P <sub>4</sub> >0,05	0,38±0,03 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,001 P <sub>4</sub> <0,001
Ферментативний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год	0,81±0,04	0,48±0,05 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001 P <sub>4</sub> <0,01	0,30±0,03 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01 P <sub>3</sub> <0,001 P <sub>4</sub> <0,01
Лізіс низькомолекулярних білків, мкг азоальбуміну/мл за год	2,40±0,09	1,69±0,14 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>4</sub> >0,05	1,27±0,12 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>4</sub> <0,01
Лізіс високомолекулярних білків, мкг азоказеїну/мл за год	1,70±0,06	1,48±0,14 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>4</sub> >0,05	1,24±0,09 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>4</sub> >0,05
Лізіс колагену, мкг азоколу/мл за год	0,71±0,03	0,79±0,04 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>4</sub> >0,05	1,33±0,11 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001 P <sub>4</sub> <0,001

*Примітка.* P<sub>1</sub> — вірогідність змін щодо контролю (P≤0,05); P<sub>2</sub> — вірогідність змін щодо групи хворих на ЦД типу 1 (P≤0,05); P<sub>3</sub> — вірогідність змін щодо групи хворих на ДЕ I стадії (P≤0,05); P<sub>4</sub> — вірогідність змін щодо групи хворих на ДЕ II стадії (P≤0,05).

ни протеолітичної активності плазми крові порівняно із хворими на ЦД типу 1. Ці зміни поглиблюються із прогресуванням енцефалопатії. Зростання колагенолітичної активності, на нашу думку, є неспецифічним маркером процесу дестабілізації атеросклеротичних бляшок і може розцінюватися як несприятлива прогностична ознака розвитку гострих судинних порушень.

### Висновки

1. У хворих на діабетичну енцефалопатію відбуваються

зміни фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові проградієнтно стадії розвитку захворювання.

2. За діабетичної енцефалопатії спостерігається пригнічення плазмового фібринолітичного потенціалу. Захворювання, що виникає на фоні цукрового діабету типу 2, супроводжується більш глибокими змінами як сумарної фібринолітичної активності, так і показника ензиматичного лізису фібрину.

3. Діабетична енцефалопатія супроводжується гальмуванням процесів лізису низько-

молекулярних білків, причому більш вірогідно за цукрового діабету типу 2, при якому також знижується деградація високомолекулярних білків й активується лізіс колагену, що вказує на інтенсивність процесів дестабілізації церебральних атеросклеротичних бляшок.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Маньковский Б. Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете — клинические проявления и лечение / Б. Н. Маньковский // Журн. практ. врача. — 2003. — № 1. — С. 27-32.

2. Мищенко Т. С. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания / Т. С. Мищенко, Т. Г. Перцева, В. Н. Мищенко // Міжнар. неврол. журнал. — 2005. — № 4. — С. 29-34.

3. Науменко В. Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету / В. Г. Науменко // Міжнар. ендокринолог. журнал. — 2006. — № 1. — С. 55-60.

4. Meigs J. B. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes: The Framingham Offspring Study / J. B. Meigs, M. G. Larson, C. S. Fox // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30 (10). — P. 2529-2535.

5. Meigs J. B. Hemostatic Markers of Endothelial Dysfunction and Risk of Incident Type 2 Diabetes: The Framingham Offspring Study / J. B. Meigs, Ch. J. O'Donnell, G. H. Tofler // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 530-537.

6. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / О. Л. Кухарчук. — О., 1996. — 37 с.

7. Alessi M.-C. PAI-1 and the Metabolic Syndrome: Links, Causes, and Consequences / M.-C. Alessi, I. Juhan-Vague // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — Vol. 26 (10). — P. 2200-2207.

8. Fisher M. Diabetes and atherogenesis / M. Fisher // Heart. — 2004. — Vol. 90. — P. 336-340.

9. Masatoshi J. Serum matrix metalloproteinase-3 in systemic sclerosis / J. Masatoshi, J. Hironidou, A. Yoshihide // Arch Dermatol Res. — 2004. — Vol. 296. — P. 25-29.

10. Куликова А. Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете (обзор литературы) / А. Н. Куликова // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 3. — С. 23-28.



В. Ф. Струк

## ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ ПАРВОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ НА ПРИКАРПАТТІ

Івано-Франківський державний медичний університет

Усі інфекції, які потенційно можуть передаватися від матері до плода, є достатньо частими ускладненнями під час вагітності і заслуговують серйозного вивчення. Ці інфекції можуть бути причиною перинатального інфікування, призводячи до загибелі або порушень розвитку плода, передчасних пологів і/або гострих форм інфекції у період новонародженості. Для деяких вроджених інфекцій характерна відсутність будь-яких симптомів захворювання у ранньому неонатальному періоді. Інколи минають місяці і навіть роки, перш ніж у дитини з'являться ушкодження, викликані перенесеним інфекційним процесом. За наявності інфекції у матері ураження плода може бути обумовлене прямою дією на нього мікроорганізмів або їх токсинів або опосередкованою, внаслідок порушення функції плаценти або міометрія. Характер проявів інфекційного ушкодження пов'язаний з багатьма факторами, включаючи генетичний статус, особливості харчування матері, стадію розвитку плода й анатомічні фактори, такі як місце плацентації та особливості стану преплацентарних судин. Наслідок зумовлюється природою інфекційного агента, шляхами його проникнення, тривалістю впливу і дозою. Серед інфекцій, здатних викликати ушкодження плода або новонародженого, слід назвати парвовірусну інфекцію, яка останнім часом набуває характеру епідемії в Європі [1; 3]. У доступних нам літературних джерелах даних про поширення парвові-

русної інфекції у вагітних в Україні не знайдено.

Парвовірус В19 — ДНК-вмісний вірус сімейства *Parvoviridae* — був відкритий випадково при проведенні скринінгу на гепатит В (під час електрофорезу було помічено патологічну смужку з проби 19 на панелі В, звідки вірус згодом одержав свою назву). Парвовіруси тварин до цього часу були достатньо добре вивчені, а парвовірус В19 виявився першим парвовірусом, що інфікує людину. Вірус не має ліпідної оболонки, що дозволяє йому витримувати високі температури та великі коливання рН дезінфікуючих розчинів. Парвовірус В19 є одним із найстійкіших у зовнішньому середовищі вірусів. Він характеризується тропністю до швидко проліферуючих клітин — попередників гемопоєзу в червоному кістковому мозку і в селезінці [1–3; 6; 7].

Парвовірусна В19 інфекція поширена по всьому світу, виникає у вигляді епідемічних і спорадичних спалахів. Епідемічні спалахи звичайно трапляються через 5–7 років, починаються в холодну пору року (ближче до кінця зими) і тривають, як правило, до літніх шкільних канікул. Хвороба звичайно переноситься в дитячому віці, 60–70 % дорослих мають імунитет до цієї інфекції [1].

Передача вірусу відбувається повітряно-краплинним шляхом, з контамінованими препаратами крові та трансплацентарно від матері до плода. Найчастішим шляхом передачі є повітряно-краплинний. При розвитку інфекційної еритеми

людина є заразливою до моменту появи висипу. Передача вірусу може відбуватися горизонтально прямим гематогенним шляхом при трансфузії препаратів крові або вертикально при трансплацентарному зараженні. Частота виявлення вірусної ДНК у препаратах донорської крові становить 1 на 3000 зразків, якщо на даній території немає епідемії, і збільшується до 1 на 167 у період епідемії. Під час материнської віремії вірус проникає трансплацентарно, що було доведено виявленням анти-В19-специфічних антитіл і вірусної ДНК в амніотичній рідині та крові плода при вагітності, що ускладнилася парвовірусною інфекцією. Частота гострої В19-інфекції, за даними іноземних авторів, під час вагітності сягає 3,3–3,7 %, при цьому частота вертикальної трансмісії вірусу у хворих вагітних становить від 25 до 33 %, а перинатальні втрати — від 1,66 до 9 % [1; 3–5].

Враховуючи поширеність папіломавірусної інфекції в Європі, відсутність даних у доступних наукових джерелах про поширеність парвовірусної інфекції в Україні у вагітних, високу частоту вертикальної трансмісії вірусу та перинатальні втрати, ми вирішили встановити частоту виявлення гострої парвовірусної інфекції у вагітних в нашому регіоні.

**Мета** дослідження — визначити частоту виявлення гострої парвовірусної інфекції у вагітних на Прикарпатті. Дослідження було відкритим, проспективним, рандомізованим.





## Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 160 вагітних жінок, що утворили першу (основну) групу, і 50 невагітних жінок репродуктивного віку, які увійшли до другої (контрольної) групи. У всіх жінок проводили загальноклінічне обстеження. Особливу увагу звертали на наявність симптомів, характерних при парвовірусній інфекції (ГРЗ-подібний синдром із субфебрильною температурою, болями в горлі, міалгіями і артралгіями; шкірні висипання та сверблячка). При дослідженні аналізу крові звертали увагу на такі зміни, як ретикулоцитопенія, лімфопенія, нейтропенія та тромбоцитопенія.

Критерії включення в основну групу: наявність інфікування парвовірусом В19, вік від 16 до 35 років, проживання в Івано-Франківській області.

Критерії включення в контрольну групу: наявність вагітності, інфікування парвовірусом В19, вік від 16 до 35 років, проживання в Івано-Франківській області.

Критерії діагнозу інфікування парвовірусом В19: клініко-анамнестичні дані та підтвердження інфікування імуноферментним аналізом — визначення специфічних імуноглобулінів G і M до парвовірусу В19.

Фактори (параметри) зовнішнього середовища, особливості захворювання або характеристики хворої не досліджувалися.

Для верифікації інфікування парвовірусом В19 використовували, крім даних анамнезу, клініки, результати імуноферментного аналізу (ELISA). У сироватці крові вагітних за допомогою імуноферментного аналізу виявляли IgG та IgM до антигенів людського парвовірусу В19. Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі "StatFax" за допомогою тестових систем "DRG Instruments GmbH DRG-NOVUM Branch Lab" (Німеччина).

Одержані дані обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програм "Microsoft Office Excel 2003" і "Statistica 6".

## Результати дослідження та їх обговорення

В основній групі середній вік жінок становив  $(24,0 \pm 3,6)$  року, а в контрольній —  $(25,0 \pm 4,0)$  року, кількість вагітностей відповідно —  $(2,1 \pm 1,2)$  і  $(2,3 \pm 1,3)$ , паритет —  $(1,6 \pm 0,7)$  і  $(1,7 \pm 0,9)$ , а гінекологічна захворюваність —  $(1,7 \pm 1,6)$  і  $(1,6 \pm 1,5)$ . Як бачимо, за вищевказаними показниками у групах статистичної ( $P > 0,05$ ) різниці не виявлено.

У першій (основній) групі гостра парвовірусна інфекція виявлена у 6 (3,8 %) вагітних, а у другій (контрольній) групі — у 2 (4 %) жінок. Вірогідної різниці ( $P < 0,05$ ) щодо частоти виявлення гострої парвовірусної інфекції у групах дослідження немає. Серед нозологічних форм гострої парвовірусної інфекції як в основній, так і в контрольній групах переважали артралгія і артрит 3 (50 %) і 1 (50 %) відповідно, а також супровідні захворювання (дисфункція печінки, респіраторні захворювання, парвовірус В19-асоційований міокардит) — 4 (66,7 %) і 1 (50 %) відповідно. Не виявлено жодного випадку інфекційної еритеми та транзиторного апластичного кризу. В основній групі зареєстровані 2 (33,3 %) випадки неспецифічних проявів захворювання й асимптоматична інфекція, а в контрольній групі — жодної з цих форм, що можна пояснити меншою кількістю контрольної групи.

Аналізуючи частоту виявлення специфічних імуноглобулінів у сироватці крові у групах дослідження, ми бачимо, що частота виявлення специфічного IgM у сироватці крові вагітних основної групи вірогідно ( $P > 0,05$ ) не відрізняється від частоти виявлення специфічного IgM у сироватці крові невагітних жінок контрольної групи і дорівнює частоті виявлен-

ня гострої форми парвовірусної інфекції. Частота виявлення специфічного IgG у групах також вірогідно ( $P > 0,05$ ) не відрізняється. В основній групі у 2 (1,3 %) пацієнток у сироватці крові виявлені як специфічні IgM, так і специфічні IgG, чого у контрольній групі не відмічено, що можна пояснити меншою вибіркою контрольної групи.

Отже, частота виявлення гострої парвовірусної інфекції у вагітних на Прикарпатті становить близько 3,8 %, що відповідає літературним даним про поширення даної інфекції в європейських країнах і вірогідно ( $P > 0,05$ ) не відрізняється від частоти виявлення гострої парвовірусної інфекції в невагітних жінок у популяції. Крім того, під час дослідження виявлено, що близько 42 % жінок у популяції мають специфічні IgG, а 58 % жінок репродуктивного віку не мають імунітету до парвовірусу В19. Останні входять до групи підвищеного ризику щодо ймовірності інфікування парвовірусом В19 під час вагітності. Враховуючи поширеність парвовірусної інфекції під час вагітності та можливість перинатальної трансмісії вірусу і відповідні захворювання плода та новонародженого, можна вважати доцільним обстеження вагітних групи ризику на виявлення специфічних імуноглобулінів до парвовірусу В19. Перспективним, на нашу думку, є більш детальне виділення груп ризику, які підлягали б обстеженню на парвовірусну інфекцію, що сприятиме зменшенню матеріальних затрат на діагностичні процедури.

## Висновки

1. Поширеність гострої парвовірусної інфекції у вагітних на Прикарпатті становить близько 3,8 %, що відповідає поширенню парвовірусної інфекції у вагітних в Європі.

2. Поширеність парвовірусної інфекції у вагітних вірогідно ( $P > 0,05$ ) не відрізняється від



частоти виявлення гострої парвовірусної інфекції в невагітних жінок у популяції.

3. Майже 58 % жінок репродуктивного віку не мають імунітету до парвовірусу B19, утворюючи групу ризику перинатальних втрат.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Инфекции в акушерстве и гинекологии* / под ред. О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 464 с.

2. *Медицинская микробиология* / гл. ред. В. И. Покровский, О. К.

Поздеев. — М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 1200 с.

3. *Сидорова И. С.* Внутриутробные инфекции : учеб. пособие. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 176 с.

4. *Treatment of Parvovirus B-19 (PV B-19) Infection Allows for Successful Kidney Transplantation Without Disease Recurrence* / Barsoum N. R., Bunnapradist S., Mougdil A. et al. // *American Journal of Transplantation*. — 2002. — Vol. 2 (5). — P. 425-428.

5. *Spontaneous resolution of non-immune hydrops fetalis secondary to transplacental parvovirus B19 infection* / P. S. Bhal, N. J. Davies, D. Westmoreland, A. Jones // *Ultrasound in Obstet-*

*rics and Gynecology*. — 1996. — Vol. 7 (1). — P. 55-57.

6. *Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin* / J. Blümel, I. Schmidt, H. Willkommen, J. Löwer // *Transfusion*. — 2002. — Vol. 42 (8). — P. 1011-1018.

7. *Parvovirus B19 : a pathogen responsible for more than hematologic disorders* / Bultmann B. D., Klingel K., Sotlar K. et al. // *Virchows Archiv*. — 2003. — Vol. 442 (1). — P. 8-17.

8. *Brown K.* Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus / K. Brown, S. Anderson, N. Young // *Science*. — 1993. — Vol. 262. — P. 114-117.

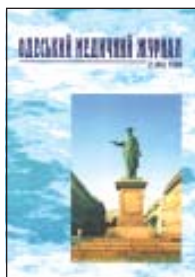
*Передплачуйте  
і читайте*

## 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 613.34:546.134:578:628.162

А. В. Мокієнко<sup>1</sup>, Н. Ф. Петренко<sup>1</sup>, І. В. Дзюблик<sup>2</sup>, Л. Г. Засипка<sup>3</sup>,  
Л. С. Котлік<sup>3</sup>, О. П. Тарасюк<sup>3</sup>, Н. М. Тіхенко<sup>3</sup>

## ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА АДЕНОВІРУЛІЦИДНОЇ ДІЇ ДІОКСИДУ ХЛОРУ ПРИ ЗНЕЗАРАЖУВАННІ ВОДИ

<sup>1</sup>Державне підприємство Український науково-дослідний інститут  
медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України, Одеса,

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ,

<sup>3</sup>Одеська обласна санітарно-епідеміологічна служба, Одеса

Аденовірусні інфекції становлять приблизно 10 % від усіх випадків вірусних захворювань людини, при цьому переважно уражають дітей віком до 14 років (близько 75 %), однак хворіють і дорослі. Аденовіруси — середнього розміру (80 нм), простої структури, ДНК-вмісні віруси [1], здатні викликати різні ураження очей, органів дихання, травлення і сечостатевої системи. Найчастіше аденовіруси людини спричиняють такі захворювання: пневмонії, бронхіти, бронхіоліти (3, 4, 7, 21-й серотипи); «кератокон'юнктивальну гарячку» (8, 19, 37-й серотипи), лімфоаденопатії, гострі та хронічні тонзиліти, отити, фарингіти (3, 7, 11-й серотипи та ін.), ураження печінки та міокарда. Окремі серотипи аденовірусів мають онкогенні потенції (12 і 18), серотипи 40 і 41 широко відомі як «кишкові» аденовіруси або збудники гострих гастроентеритів. «Кишкові» аденовіруси мають більшу екологічну стабільність порівняно з іншими відомими кишковими вірусами, тому їхня наявність у стічних водах і воді поверхне-

вих джерел води створює небезпеку інфікування питної води [2]. Аденовіруси значно частіше та у більших кількостях (порівняно з ентеровірусами) виявляють у неочищених стічних водах [3; 4].

Дослідження контамінації аденовірусами вихідної та очищеної води (липень 2000 р. — червень 2001 р.) показало таке [5]: за умови, що вода з поверхневих джерел і процеси водопроцесування відповідали міжнародним стандартам виробництва безпечної питної води, аденовіруси виявлялися в 13 (12,75 %) зразках вихідної та 9 (4,41 %) — обробленої води.

Ті ж автори [6] у наступному році (2001–2002) провели аналогічні дослідження. Констатовано виявлення аденовірусів у 29,8 % (59/198) вивчених проб обробленої питної води, 16 % (8/50) проб води з водозаборів і 44 % (22/50) зразків річкової води.

Аденовіруси 40 і 41-го серотипів були ідентифіковані як етіологічні агенти водного спалаху гострого гастроентериту у Фінляндії [7]; інші серотипи (3,

4, 7) аденовірусів виявилися збудниками фарингокон'юнктивальної гарячки після плавання у басейнах [8].

Перше дослідження рекреаційних вод з метою ідентифікації аденовірусів людини виявило таке [9]. Загалом було досліджено 58 зразків води двох пляжів на озері Мічіган протягом літа 2004 р. Результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) показали, що 8 із 30 зразків води одного і 6 із 28 зразків води іншого пляжу містили аденовіруси людини (HAdVs), інші різновиди вірусу (F HAdVs) були виявлені в трьох із цих позитивних зразків. Концентрації HAdVs коливалися від  $(1,7 \pm 0,7) \cdot 10$  до  $(3,4 \pm 0,8) \cdot 100$  і від  $(7 \pm 2)$  до  $(3,8 \pm 0,3) \cdot 10^3$  вірусних одиниць/дм<sup>3</sup> відповідно. Наявність F-різновидів HAdVs констатовано у межах від  $(4,8 \pm 0,8) \cdot 10$  до  $(4,6 \pm 1,5) \cdot 10^2$  вірусних одиниць/дм<sup>3</sup>.

Використання математичної моделі дозволило припустити щорічні ризики інфікування аденовірусами внаслідок споживання питної води на середніх рівнях від 1/1000 до 1/100 дм<sup>3</sup>



у діапазоні від 8,3/10 000 до 8,3/1000 чоловік відповідно [10].

З огляду на вищевикладене, можна зробити висновок щодо необхідності пошуку й оцінки ефективного та надійного засобу деконтамінації питної води від аденовірусів.

**Мета** роботи полягала у гігієнічній оцінці аденовіруліцидної дії діоксиду хлору при знезаражуванні води.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженнях використали дози діоксиду хлору, які широко застосовуються у практиці водопідготовки для знезаражування води (природних джерел, питної) і стічних вод: 0,3 — 0,5 — 1,0 — 1,5 — 2,0 мг/дм<sup>3</sup>.

Оцінку віруліцидної активності діоксиду хлору проводили у повній відповідності з тимчасовими методичними рекомендаціями, затвердженими наказом МОЗ України від 26.05.2006 р. № 333 [11]. Як тест-вірус нами були відібрані свіжовиділені (липень—листопад 2007 р.) й адаптовані до культури клітин штами аденовірусів людини. Для оцінки цитопатогенної дії (ЦПД) аденовірусу використали пробіркову культуру клітин карциноми гортані людини HEP-2 [12]. Матеріал для зараження культури клітин в умовах *in vitro* одержували у такий спосіб: до 0,9 мл стерильної дистильованої води, що містить певну концентрацію діоксиду хлору, вносили 0,1 мл тест-вірусу (розведення 10<sup>-1</sup>); з отриманого розведення відбирали 0,1 мл і вносили в 0,9 мл стерильної дистильованої води, що містить ту ж концентрацію діоксиду хлору, і т. д. до розведення 10<sup>-7</sup>. Розведення 10<sup>-5</sup>–10<sup>-6</sup> ідентичні контамінації стічних вод з урахуванням концентрування у 50 разів.

Експозиція становила 60 хв при температурі 5 °С (в умовах побутового холодильника), після нейтралізації дії діоксиду хлору (останній вносили у співвідношенні 1:1), рН суміші юс-

тирували до значень 7,3–7,4, а потім матеріал в об'ємі 0,2 мл вносили у культури клітин і термостатували при температурі 37 °С [13].

Дослідження були виконані у Централізованій імуновірусологічній лабораторії Одеської обласної СЕС.

### Результати дослідження та їх обговорення

У наших оціночних дослідженнях ми базувалися на тому, що основним показником ефективності діоксиду хлору у заданих концентраціях і при зазначеній вище експозиції не повинно бути жодних ознак репродукції аденовірусу у культурі клітин HEP-2 за умови використання титру вірусу в 7 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл в експерименті та у контролі. Ми також орієнтувалися на те, що як мінімальну величину віруліцидної дії реагенту допускається розглядати вже ту його дозу при зазначеній експозиції, що приведе до зниження титру вірусу на 2 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл (такий підхід використовується при пошуку нових дезінфектантів). При цьому загальну віруліцидну ефективність розраховували як різницю між титром вірусу в контролі і титром вірусу в суміші вірус/дезінфектант. На кожний дослід (розведення вірусу/доза дезінфектанту) при експозиції 60 хв і температурі 5 °С використовували 4 пробірки з моношаром клітинної культури. Період спостереження за формуванням ЦПД аденовірусу становив 6–7 днів. Щодня клітинні моношарові культури оглядали під мікроскопом і реєстрували ЦПД вірусу. За відсутності характерного ЦПД аденовірусу в культурі клітин проводили два додаткових пасажі. Усі дослідження виконували у двох повторностях. Результати досліджень, які наведено у таблиці, свідчать про таке.

Дози діоксиду хлору 0,3–0,5 мг/дм<sup>3</sup> при експозиції 60 хв були неефективними. Загальна віруліцидна дія діоксиду хлору в цих концентраціях прояв-

лялася при розведенні вірусу 10<sup>-6</sup> і 10<sup>-7</sup>, тимчасом як за мінімальну величину можна було прийняти тільки ту дозу, що пригнічує репродукцію вірусу на 2 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл, іншими словами — репродукцію вірусу в розведеннях 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-6</sup> і 10<sup>-7</sup>.

Діоксид хлору дозою 1,0 мг/дм<sup>3</sup> повністю пригнічував репродукцію тест-вірусу з інфекційною активністю 7 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл, при цьому його вплив був ефективним і стійким у всіх дослідах.

За даними літератури, кишкові аденовіруси чутливі до хлору [14], але дуже стійкі до УФО [15]. Так, у роботі [14] встановлено, що аденовірус можна інактивувати за концентрації вільного хлору (1 мг/дм<sup>3</sup>) при експозиції 60–237 хв, які зазвичай застосовують при очищенні питної води у США.

Згідно з даними [15], доза УФО для 99%-ї інактивації аденовірусу серотипу 40 у попередньо очищеній ґрунтовій воді становила 103 мДж/см<sup>2</sup>.

На думку авторів роботи [16], аденовірус є найбільш стійким до УФО інфекційним агентом, який передається через воду, що викликає закономірне занепокоєння служб охорони здоров'я. Згідно з рекомендаціями Агентства охорони навколишнього середовища США, у водопідготовці необхідна доза монохроматичного УФО з довжиною хвилі 253,7 нм (у лампах низького тиску) для інактивації 4,0 log віруси становить 186 мДж/см<sup>2</sup>. У даній роботі показано, що використання поліхроматичного УФО менше 230 нм при інактивації аденовірусу типу 40 дозволяє істотно знизити дозу УФО до 60 мДж/см<sup>2</sup> у постійному та до 40 мДж/см<sup>2</sup> в імпульсному режимі.

Наведені дані, на наш погляд, мають істотне практичне значення для реальних умов водопідготовки винятково в системах локального водопостачання, оскільки, як відомо, УФО не має пролонгованої віруліцидної дії або післядії. Останнє зводить до мінімуму ефектив-



Результати дослідження аденовірусної дії діоксиду хлору

Титр вірусу	Розведення	Доза, мг/дм <sup>3</sup>	Облік ЦПД за днями																			
			Зараження						I пасаж							II пасаж						
			1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1·10 <sup>5</sup>	10 <sup>-2</sup> (1:100)	0,3 0,5 1,0	0 0 0	2+ 0 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	0 0 0	2+ 0 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	
1·10 <sup>6</sup>	10 <sup>-1</sup> (1:10)	0,3 0,5 1,0	0 0 0	2+ 0 0	4+ 2+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	0 0 0	2+ 0 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	
1·10 <sup>7</sup>	Нативний	0,3 0,5 1,0	0 0 0	0 0 0	2+ 0 0	4+ 0 0	4+ 0 0	4+ 0 0	4+ 0 0	4+ 0 0	4+ 0 0	4+ 0 0	4+ 0 0	4+ 0 0	0 0 0	0 0 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	4+ 4+ 0	
Контроль 1·10 <sup>7</sup>	Нативний	—	0	2+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	0	2+	4+	4+	4+	4+	4+	

Примітка. «2+» — 50 % кількості культур клітин із ЦПД; «4+» — 100 % кількості культур клітин із ЦПД; 0 — відсутність ЦПД у культурі клітин; — дослідження у повторних пасажах не проводили.

ність даного засобу знезаражування за умови незадовільного санітарно-технічного стану вітчизняних водорозподільних мереж.

Повідомлення про низьку резистентність аденовірусів до хлору [14] викликають певні сумніви, оскільки в наведених вище даних літератури всього за один рік констатоване зростання кількості позитивних знахідок аденовірусів у пробах хлорованої води — від 4,41 до 29,8 % [5; 6].

Нам відоме поодинокі повідомлення, що стосується інактивації діоксидом хлору кишкового аденовірусу при різних температурах і рН [17]. На думку авторів, науково-практична значущість такої оцінки діоксиду хлору пояснюється не тільки перспективою використання даного реагенту як вторинного знезаражуючого засобу для систем водопостачання, у тому числі тих, що використовують УФО, а також і для систем, що застосовують діоксид хлору для передокиснення вихідної води джерела. Відомо, що дози діоксиду хлору, які використовують для очищення та знезаражування води у США, коливаються від 0,07 до 2,0 мг/дм<sup>3</sup> [18], а середній час контакту становить 237 хв [19].

У роботі [17] експерименти щодо дезінфекції діоксидом хлору були виконані у двох повторностях при температурі 15 і 5 °С. Як водне середовище використовували буферовану воду, яка не містила дезінфектанту. Експозиція для 99,99%-ї інактивації в усіх випадках дорівнювала 45 с. Встановлено, що рівні інактивації аденовірусів більш високі при рН 8, ніж при рН 6, і при 15 °С, ніж при 5 °С. При цьому дози діоксиду хлору залежно від температури і рН коливалися так: при температурі 5 °С і рН 6 і 8 — від >0,77 до <1,53 мг/дм<sup>3</sup> і від >0,80 до <1,59 мг/дм<sup>3</sup> відповідно; при температурі 15 °С і рН 6 і 8 — від >0,49 до <0,74 і <0,12 мг/дм<sup>3</sup>.



Ці дані деякою мірою узгоджуються з отриманими нами, оскільки ефективні дози діоксиду хлору при pH=7,3-7,4 і температурі 5 °C залежно від ступеня розведення становили 0,5 і 1,0 мг/дм<sup>3</sup>.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про високу та надійну віруліцидну дію діоксиду хлору стосовно аденовірусів людини. Відповідно до практики знезараження води можна зробити висновки щодо:

— обґрунтованості застосування діоксиду хлору дозою 1 мг/дм<sup>3</sup> для передокиснення природної води, що є надійним бар'єром вірусної контамінації питної води;

— можливості рекомендувати діоксид хлору для знезараження води в тих населених пунктах, де питна вода є перманентним джерелом епідемічної небезпеки; при аварійних ситуаціях на водопроводах і джерелах водопостачання, а також для знезараження стічних вод об'єктів підвищеного епідризику (інфекційні лікарні, міжнародні аеропорти, табори переміщених осіб тощо).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Albert M. J.* Enteric adenoviruses / *M. J. Albert* // *Arch. Virol.* — 1986. — Vol. 88. — P. 1-17.  
2. *Enriquez C. E.* Survival of the enteric adenoviruses 40 and 41 in tap, sea, and waste water / *C. E. Enriquez,*

*C. J. Hurst, C. P. Gerba* // *Wat. Res.* — 1995. — Vol. 29, N 11. — P. 2548-2553.

3. *Quantification and Stability of Human Adenoviruses and Polyomavirus JCPyV in Wastewater Matrices* / *Bofill-Mas S., Albinana-Gimenez N., Clemente-Casares P. et al.* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2006. — Vol. 72, N 12. — P. 7894-7896.

4. *Viral pollution in the environment and in shellfish: human adenovirus detection by PCR as an index of human viruses* / *Pina S., Puig M., Lucina F. et al.* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1998. — Vol. 64. — P. 3376-3382.

5. *Incidence of adenoviruses in raw and treated water* / *J. Van Heerden, M. M. Ehlers, W. B. van Zyl, W. O. K. Grabow* // *Wat. Res.* — 2003. — Vol. 37, N 15. — P. 3704-3708.

6. *Prevalence of human adenoviruses in raw and treated water* / *J. Van Heerden, M. M. Ehlers, W. B. van Zyl, W. O. K. Grabow* // *Water Science & Technology.* — 2004. — Vol. 50, N 1. — P. 39-43.

7. *Waterborne outbreak of viral gastroenteritis* / *Kukkula M., Arstila P., Klossner M. L. et al.* // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 29. — P. 415-418.

8. *Papapetropoulou M.* Detection of adenovirus outbreak at a municipal swimming pool by nested PCR amplification / *M. Papapetropoulou, A. C. Vantarakis* // *J. Infect.* — 1998. — Vol. 36. — P. 101-103.

9. *Occurrence of Human Adenoviruses at Two Recreational Beaches of the Great Lakes* / *Xagorarakis I. L., Kuo D. H.-W., Wong K. et al.* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2007. — Vol. 73, N 24. — P. 7874-7881.

10. *Waterborne adenovirus: a risk assessment* / *K. D. Crabtree, C. P. Gerba, J. B. Rose, C. N. Haas* // *Water Science & Technology.* — 1997. — Vol. 35, N 11-12. — P. 1-6.

11. *Визначення віруліцидної активності дезінфекційних препаратів: тимчас. метод. рекомендації МР 9.9.4.5.-126-2006.* Затверд. МОЗ України, Наказ № 333 від 26.05.2006 р.

12. *Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита* // Глобальная программа по вакцинации и иммунизации РПИ; ВОЗ; Женева. — М., 1998. — 45 с.

13. *Посібник з медичної вірусології* / *Гирін В. М., Порохницький В. Г., Вороненко С. Г. та ін.*; за ред. В. М. Гиріна. — К.: Здоров'я, 1995. — 368 с.

14. *Chlorine Inactivation of Adenovirus Type 40 and Feline Calicivirus* / *J. A. Thurston-Enriquez, C. N. Haas, J. Jacangelo, C. P. Gerba* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2003. — Vol. 69, N 7. — P. 3979-3985.

15. *Inactivation of Feline Calicivirus and Adenovirus Type 40 by UV Radiation* / *Thurston-Enriquez J. A., Haas C. N., Jacangelo J. et al.* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2003. — Vol. 69, N 1. — P. 577-582

16. *Enhanced UV Inactivation of Adenoviruses under Polychromatic UV Lamps* / *K. G. Linden, J. Thurston, R. Schaefer, J. P. Malley Jr.* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2007. — Vol. 73, N 23. — P. 7571-7574.

17. *Inactivation of Enteric Adenovirus and Feline Calicivirus by Chlorine Dioxide* / *J. A. Thurston-Enriquez, C. N. Haas, J. Jacangelo, C. P. Gerba* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2005. — Vol. 71, N 6. — P. 3100-3105.

18. *U. S. Environmental Protection Agency. EPA guidance manual: alternative disinfectants and oxidants.* EPA 815-R-99-014. Office of Water; U. S. Environmental Protection Agency; Washington; D. C. — 1999.

19. *White G. C.* Handbook of chlorination and alternative disinfectants / *G. C. White.* — 4th ed. — N. Y.: John Wiley and Sons, Inc., 1999.





УДК 577.1:547.962.9

Л. Б. Бондаренко, С. С. Танина, Г. Л. Гайдай, Т. А. Карацуба

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АНТИБИОТИКОВ В НЕРВНОЙ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины», Киев

В настоящее время в химиотерапии различных опухолей широко используется широкий спектр противоопухолевых антибиотиков. Учитывая большое разнообразие применяемых препаратов и различия в механизмах их действия на неопластические процессы и организм в целом, особого внимания заслуживают проблемы взаимного влияния данных препаратов и основных тканей как в опухолях, так и в организме в целом при развитии патологии и в норме. Пристальное изучение таких взаимозависимостей позволит расширить наши представления о процессах воздействия противоопухолевых антибиотиков на уровне генома, клетки, органов и тканей, оптимизировать химиотерапию неопластических процессов, а также избежать развития нежелательных побочных эффектов и невосприимчивости опухолей к используемым препаратам.

Наибольшего интереса исследователей в этом аспекте заслуживает изучение эффектов противоопухолевых антибиотиков на нервную и соединительную ткани, роль которых для существования и функционирования организма трудно пе-

реоценить. Если нервная ткань опосредует все процессы передачи информации и управления организма как целостной системы, то без соединительной ткани было бы невозможным пространственное существование этой системы как таковой.

Направление и степень выраженности влияния противоопухолевых антибиотиков на эти ткани в значительной степени зависит от метаболического статуса и степени дифференциации их клеток, а также от состояния составляющих внеклеточного матрикса [1]. Так, например, производные актиномицина D демонстрируют избирательную способность к связыванию с хроматином раковых клеток, значительно превышающую степень их связывания с хроматиновыми структурами нормальных клеток [2]. Длительное введение адриамицина молодым растущим кроликам приводит к серьезным нарушениям состава и структуры их костной ткани [3], тогда как у взрослых животных этот эффект данного препарата значительно менее выражен.

На клеточном уровне селективная природа ответов различ-

ных клеток на введение противоопухолевых антибиотиков и дискретный характер проявлений цитотоксичности могут определяться необходимостью связывания со специфическими рецепторами в мембранах клеток-мишеней и составом внеклеточного матрикса различных тканей [4].

Прохождение через мембранные структуры клетки нервной ткани целого ряда противоопухолевых антибиотиков осуществляется при участии так называемого Р-гликопротеина (170 000 Да), который функционирует в качестве энергозависимой помпы для доксорубицина, даунорубицина, этопозида, актиномицина D и др. [5]. Дальнейшее действие данных препаратов предполагает их преобразование внутри клетки при участии ее ферментативных систем до активных производных, запускающих механизмы апоптоза [6; 7]. Так, например, широкий спектр событий апоптоза может быть индуцирован экспериментально с помощью актиномицина D в клетках, составляющих кохлеарные сенсорные структуры [8]. Другому противоопухолевому антибиотику адриамицину необходимо



предварительное преобразование. Было показано, что восстановление одного электрона в молекуле адриамицина синтаза оксида азота нейрона человека осуществляет с участием ее флавиновых доменов FAD-FMN [9].

Все вышеупомянутые события в значительной степени определяют уровень реализации противоопухолевой активности данных препаратов при лечении опухолей, локализованных в нервной ткани. В частности, наиболее действенными на данный момент в терапии большинства опухолей центральной нервной системы считаются схемы комбинированной химиотерапии, которые включают такие препараты, как CCNU, адриамицин, тенипозид или цисплатин, DCNU [10].

В наших экспериментах использовался штамм глиобластомы Яблоновской — глиальная опухоль, перевиваемая интрацеребрально белым нелинейным крысыам массой тела 40,0–50,0 г. В качестве доноров использовались животные с признаками поражения нервной системы. Внутривентрикулярное введение адриамицина начинали через 10 дней в следующем режиме: 1,1 мг/кг по 3 введения каждый день. Внутривентрикулярное введение препарата крысам-носителям глиобластомы дало значимый процент увеличения продолжительности жизни по отношению к контролю, а именно 25,3 % (при критерии значимости  $\geq 25,0$  % увеличения продолжительности жизни животных).

Однако успешное подавление опухолевого роста противоопухолевыми антибиотиками часто сопровождается широчайшим спектром негативных последствий, из которых специфичной именно для нервной ткани является демиелинизация аксонов, влекущая за собой изменения в распределении натриевых каналов и функционировании нервных клеток [11; 12]. На последующих

этапах вслед за повреждением отдельных аксонов идет развитие аксонопатий — одних из наиболее распространенных в клинике токсических невропатий [13].

Однако токсический эффект противоопухолевых антибиотиков не ограничивается воздействием на нуклеиновые кислоты, гликопротеинсодержащие рецепторные структуры и миелин. Серьезные нарушения отмечаются и в процессах энергетического обмена клеток, в структуре и функционировании митохондрий, например, при воздействии доксорубицина [14]. Учитывая высокую энергозатратность всех процессов, вовлеченных в проведение нервного импульса, очевиден вклад этого эффекта противоопухолевых антибиотиков в их общее нейротоксическое действие.

Еще более наглядно сложные взаимосвязи между реализацией эффектов противоопухолевых антибиотиков и состоянием клеток-мишеней в комплексе с их внеклеточным матриксом выражены в случае соединительной ткани.

Роль внеклеточного матрикса, и в частности коллагеновых белков, в процессах возникновения, роста, пролиферации и некроза опухолей самой различной локализации трудно переоценить. Молекулы коллагенов различных типов несут на своей поверхности специфические сайты, ответственные за регуляцию процессов дифференциации и адгезии целого ряда клеток организма [15].

Эндостатин, ангиогенез ингибирующий фактор, представляет собой не что иное, как 20 кДа C-терминальный фрагмент коллагена типа XVIII — протеогликан-коллагеновую структуру, встроенную в стенки сосудов и базальные мембраны [16]. При этом было показано, что физиологический процессинг коллагена данного типа до эндостатина фактически является локальным механизмом контроля

и регуляции процессов ангиогенеза в организме [16]. На процессы инвазии опухолей способны воздействовать и коллагены других типов [17], а также ферменты, участвующие в их обмене [18]. Например, промоция опухолей кожи тесно взаимосвязана с нарушением процессов биосинтеза отдельных типов коллагена в данной ткани и избирательной стимуляцией образования коллагена типа V, не затрагивающей продукции коллагенов типов I и III [17]. Процессы формирования и разрушения структур внеклеточного матрикса играют ведущую роль в инвазии опухолевых клеток [18].

Выявление всех аспектов взаимодействия коллагеновых белков внеклеточного матрикса и опухолевых клеток позволяет выработать новую концепцию терапии для снижения инвазии опухолевых клеток. Однако следует учитывать, что внеклеточный матрикс, и в частности гликопротеиды в комплексе с коллагеновыми структурами, не только оказывают влияние на неопластические процессы на всех их этапах, но способны и непосредственно модифицировать эффекты химиотерапевтических средств, используемых в лекарственной терапии опухолей [19; 20]. Эти модификации могут носить как положительный [20], так и отрицательный характер [21].

В ряде случаев отмечен синергизм ингибирующих эффектов коллагеновых структур и противоопухолевых антибиотиков на опухолевый рост. Так, адриамицин (доксорубицин) и фрагмент коллагена типа XVIII способны тормозить развитие карцином не только в опытах *in vitro*, но и на моделях *in vivo* [20]. С другой стороны, возникновение опухолей с устойчивостью к целому ряду противоопухолевых антибиотиков, например к доксорубицину, тесно связано с углеводсодержащими компонентами коллаген-гликопротеиновых комплексов вне-





клеточного матрикса, ответственными за регуляцию процессов инвазии и метастазирования клеток опухолей [21].

В настоящий момент в химиотерапии различных опухолей часто используется широкий спектр противоопухолевых антибиотиков, в различной степени взаимодействующих с коллагеновыми структурами.

При применении доксорубицина (адриамицина) в комбинированной химиотерапии по схеме FAM (5-фторурацил, адриамицин, митомицин С) при диффузных костных метастазах удалось добиться коррекции неопластических изменений внеклеточного матрикса костной ткани [22]. Доксорубицин изучался нами и на модели лимфосаркомы Плисса [23]. У крыс-опухоленосителей на экспериментальной модели лимфосаркомы Плисса в процессе роста опухоли наблюдалось накопление соединительнотканых волокон с интенсификацией формирования надмолекулярных комплексов. Следует отметить, что, очевидно, подобные нарушения общие для целого ряда опухолей — схожие изменения отмечались при изучении качественного состава коллагенов на модели карциномы Герена и острого лейкоза AKR-50 [24; 25]. Применение адриабластина на вышеупомянутой модели приводило к торможению опухолевого роста в наших экспериментах [23] (в дозах 2,2; 1,4 и 1,1 мг/кг соответственно 84,0; 75,0 и 43,0 %), не подавляя, однако, накопления соединительнотканых белков.

В результате изучения нами эффекта актиномицина D на коллаген типа I кожи крыс была обнаружена способность данного противоопухолевого препарата вызывать не только количественные, но и качественные изменения в аминокислотном составе данного белка [26]. При внутрибрюшинном введении актиномицина D животным в дозе 2 мг/кг массы тела

последующее изучение кислоторастворимого коллагена и коллагена типа I показало, что в аминокислотном составе кислоторастворимых коллаген-гликопротеиновых комплексов из кожи крыс отмечались достоверные изменения содержания 7 аминокислот: снижалось содержание аргинина, аспарагиновой кислоты, валина и возрастало — треонина, серина, тирозина и гидроксипролина. В аминокислотном составе коллагена типа I достоверные изменения были отмечены по 5 аминокислотам: снижалось количество серина и аланина и возрастало — аспарагиновой кислоты, пролина и гидроксипролина. Такие изменения в аминокислотном составе коллагенов могут отразиться на форме самой коллагеновой спирали и поверхностном заряде молекул [27]. Параллельно с аминокислотным составом реагировало на действие актиномицина D и содержание углеводного компонента как в кислоторастворимых коллаген-гликопротеиновых комплексах из кожи крыс, так и в чистых препаратах коллагена типа I [26]: содержание гексоз в обоих случаях заметно возрастало по сравнению с нормой. Отмеченные изменения, очевидно, обусловлены способностью актиномицина D оказывать влияние на процессы биосинтеза белков как на уровне генома, так и на посттрансляционном этапе [28].

Другим противораковым антибиотиком свойственны свои специфические механизмы действия на соединительную ткань. В частности, недавние исследования механизмов влияния противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда на биосинтез коллагена показали, что пролидаза — фермент, вовлеченный в обмен коллагенов, — может быть мишенью антрациклин-индуцированного синтеза данного белка [29]. Ингибирующий эффект даунорубицина и доксорубицина на пролидазную активность и биосин-

тез коллагена не зависел от антипролиферативной активности этих лекарств. Дальнейшее исследование показало, что этот эффект антибиотиков не затрагивает процессов биосинтеза молекул фермента, но реализуется на посттрансляционном уровне, как и в наших экспериментах с актиномицином D. Доксорубицин воздействует на метаболизм коллагенов через активацию ядерного фактора каппа В, который в свою очередь регулирует экспрессию генов коллагеназ, включенных в катаболизм данных белков [30, 31]. Однако возможно и обратное влияние, так как рецептор коллагена типа I — интегрин  $\alpha 2\beta 1$  способен модулировать экспрессию гена самого фактора каппа В [31]. Именно по данному пути реализуется механизм доксорубицин-индуцированного апоптоза при T-клеточных лейкозах [31].

Таким образом высокомолекулярные составляющие внеклеточного матрикса и в нервной, и в соединительной ткани, их фрагменты, рецепторные белки и ферменты самих клеток-мишеней способны серьезно модифицировать эффекты противоопухолевых антибиотиков, как снижая, так и повышая их воздействие на опухолевый рост и на организм в целом. В свою очередь, различные противоопухолевые антибиотики регулируют качественный состав и количественные показатели метаболизма в данных клетках на уровнях транскрипции, трансляции, посттрансляционных модификаций, а также опосредованно, через систему цитокинов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson L. K. Stimulation and inhibition of cellular functions by glucocorticoids. Correlations with rapid influences on chromatin structure / L. K. Johnson, N. C. Lan, J. D. Baxter // J. Biol. Chem. — 1979. — Aug 25. — Vol. 254 (16). — P. 7785-94.
2. Differential chromatin structure-dependent binding of 7-aminoactinomycin D in normal and malignant bone marrow hematopoietic cells / Stokke T.,



Holte H., Smeland E. B. et al. // *Cancer Res.* — 1992. — Sep 15. — Vol. 52 (18). — P. 5007-12.

3. *Chemical* and morphologic alterations of rabbit bone induced by adriamycin / Young D. M., Fioravanti J. L., Olson H. M. et al. // *Calcif Tissue Res.* — 1975. — Jul 4. — Vol. 18 (1). — P. 47-63.

4. *Jaenke R. S.* An anthracycline antibiotic-induced cardiomyopathy in rabbits / R. S. Jaenke // *Lab Invest.* — 1974. — Mar. — Vol. 30 (3). — P. 292-304.

5. *Gene transfer* of drug resistance genes. Implications for cancer therapy / Gottesman M. M., Germann U. A., Aksentijevich I. et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1994. — May 31. — Vol. 716. — P. 126-38 ; discussion 138-143.

6. *Insulin-like* growth factor I receptor pathway inhibition by ADW742, alone or in combination with imatinib, doxorubicin, or vincristine, is a novel therapeutic approach in Ewing tumor / Martins A. S., Mackintosh C., Martin D. H. et al. // *Clin Cancer Res.* — 2006. — Jun 1. — Vol. 12 (11; Pt. 1). — P. 3532-40.

7. *Chemotherapeutic* agents sensitize osteogenic sarcoma cells, but not normal human bone cells, to Apo2L/TRAIL-induced apoptosis / Evdokiou A., Bouralexis S., Atkins G. J. et al. // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Jun 1. — Vol. 99 (4). — P. 491-504.

8. *Jókay I.* Apoptosis in the human inner ear. Detection by in situ end-labeling of fragmented DNA and correlation with other markers / I. Jókay, G. Soós, G. Répássy // *Hear Res.* — 1998. — Mar. — Vol. 117 (1-2). — P. 131-139.

9. *Fu J.* Human neuronal nitric oxide synthase can catalyze one-electron reduction of adriamycin: role of flavin domain / J. Fu, K. Yamamoto, Z. W. Guan // *Arch Biochem Biophys.* — 2004. — Jul 15. — Vol. 427 (2). — P. 180-187.

10. *Руководство* по химиотерапии опухолевых заболеваний / под. ред. Н. И. Переводчиковой. — 2-е изд., доп. — М. : Практ. медицина, 2005. — 704 с.

11. *England J. D.* Immunocytochemical investigations of sodium channels along nodal and internodal portions of demyelinated axons / J. D. England, S. R. Levinson, P. Shrager // *Microsc. Res. Tech.* — 1996. — Aug 1. — Vol. 34 (5). — P. 445-451.

12. *England J. D.* Changed distribution of sodium channels along demyelinated axons / J. D. England, F. Gamboni, S. R. Levinson // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1990. — Sep. — Vol. 87 (17). — P. 6777-80.

13. *Sebille A.* Neurotoxic substances as a tool to understand some mecha-

nisms of peripheral neuropathies (author's transl) / A. Sebille, A. Hugelin // *Pathol. Biol. (Paris).* — 1982. — Jan. — Vol. 30 (1). — P. 37-41.

14. *Fluorinated* amphiphilic amino acid derivatives as antioxidant carriers: a new class of protective agents / Ortial S., Durand G., Poeggeler B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — May 4. — Vol. 49 (9). — P. 2812-20.

15. *Pfeilschifter J.* Effects of transforming growth factor-beta on osteoblastic osteosarcoma cells / J. Pfeilschifter, S. M. D'Souza, G. R. Mundy // *Endocrinology.* — 1987. — Vol. 121, N 1. — P. 212-218.

16. *Zatterstrom U. K.* A fragment of collagen XVIII inhibits angiogenesis / U. K. Zatterstrom, N. Fukai, B. R. Olsen // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* — 2000. — Vol. 120, N 29. — P. 3547-3550.

17. *Marian B.* Skin tumor promotion is associated with increased type V collagen content in the dermis / B. Marian, M. W. Danner // *Carcinogenesis.* — 1987. — Vol. 8, N 1. — P. 151-154.

18. *Aminopeptidase N* regulated by zinc in human prostate participates in tumor cell invasion / Ishii K., Usui S., Sugimora Y. et al. // *Int. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 92, N 1. — P. 49-54.

19. *Furukawa T.* Clinical applications of the histoculture drug response assay / T. Furukawa, T. Kubota, R. M. Hoffman // *Clin. Cancer Res.* — 1995. — Vol. 1, N 3. — P. 305-311.

20. *Synergistic* activity of recombinant human endostatin in combination with adriamycin : analysis of in vitro activity on endothelial cells and in vivo tumor progression in an orthotopic murine mammary carcinoma model / Plum S. M., Hanson A. D., Volker K. M. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9, N 12. — P. 4619-4626.

21. *What is* the relationship between P-glycoprotein and adhesion molecule expression in melanoma cells? / Molinari A., Calcabrini A., Meschini S. et al. // *Melanoma Res.* — 2002. — Vol. 12, N 2. — P. 109-114.

22. *A cancer* of unknown primary site with diffuse metastasis to the bone marrow treated effectively with FAM combination chemotherapy / Yumoto Y., Okuda T., Kato Y. et al. // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 1988. — May. — N 15 (5). — P. 1783-1786.

23. *Танина С. С.* Комбинированное действие веществ с противоопухолевой активностью при опухолях головного мозга : дис. ... канд. мед. наук / С. С. Танина. — К., 1992. — 352 с.

24. *Бондаренко Л. Б.* Вплив білка раціону на колагени шкіри щурів, уражених карциномою Герена / Л. Б. Бондаренко, Г. Л. Гайдай // *Наукові вісті.* — 2004. — № 1. — С. 118-122.

25. *Bondarenko L. B.* Biological consequences of low doses irradiation in animal and human organisms / L. B. Bondarenko, T. N. Pechenova, T. T. Volodina // *Abs. IX Int. Workshop on Radiation Damage to DNA (May 13-17, 2006, Te-kirova, Antalya, Turkey).* — P. 31.

26. *Бондаренко Л. Б.* Якісні зміни у колагенах шкіри щурів при дії актиноміцину D / Л. Б. Бондаренко, Т. П. Данилюк // *Четверті Каришинські читання.* — Полтава, 1997. — С. 34-36.

27. *Ramachandran G. N.* Biochemistry of collagen / G. N. Ramachandran. — N. Y. ; London : Plenum Press, 1976. — 536 p.

28. *Koba M.* Actinomycin D and its mechanisms of action / M. Koba, J. Kono // *Postepy Hig. Med. Dosw.* — 2005. — N 59. — P. 290-298.

29. *Muszynska A.* The mechanism for anthracycline-induced inhibition of collagen biosynthesis / A. Muszynska, S. Wolczynski, J. Palka // *Eur. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 411, N 1-2. — P. 17-25.

30. *Suberoylanilide* hydroxamic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing nuclear factor-kappaB activation / Y. Takada, A. Gillenwater, H. Ichikawa, B. B. Aggarwal // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Mar 3. — Vol. 281 (9). — P. 5612-22.

31. *Collagen* type I signaling reduces the expression and the function of human receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) in T lymphocytes / S. Gendron, J. Couture, F. Aoudjit, P. Rohdewald // *Eur. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 35, N 12. — P. 3673-82.



Паниграхи Прадош Кумар

## ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННЫМ ПРОБЛЕМАМ

Одесский государственный медицинский университет

В последнее десятилетие в Украине сохраняется высокий уровень смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место не только в нашей стране, но и других индустриально развитых государствах [1; 2].

Наиболее грозная форма ИБС — инфаркт миокарда (ИМ), вследствие которого умирает примерно 35 % заболевших, причем чуть более половины из них до того, как попадают в стационар. Еще 15–20 % больных, перенесших ИМ, умирают в течение первого года. Риск смерти у лиц, перенесших инфаркт, даже через 10 лет в 3,5 раза выше, чем без инфаркта в анамнезе [3].

В связи с этим проблема адекватного лечения таких больных весьма актуальна. За последние два десятилетия эффективность медикаментозного лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) значительно выросла благодаря успехам в изучении патогенеза этого заболевания и широкому использованию тромболитической терапии (ТЛТ) [4–9 и др.].

Начало 70-х годов считают «зарей тромболитической эры». В 1976 г. в СССР Е. И. Чазовым впервые в мировой практике было осуществлено внутривенное введение фибринолизина больному ОИМ. Несмотря на то, что ряд локальных исследований с применением стрептокиназы также показали положительные результаты относительно восстановления кровотока в инфаркт-

зависимой коронарной артерии (ИЗКА), результаты более поздних многоцентровых исследований по оценке эффективности внутривенного введения тромболитических препаратов оказались весьма отрезвляющими. Часть из них не обнаружила существенных преимуществ в отношении частоты постинфарктной стенокардии, сердечной недостаточности, а также госпитальной летальности и выживаемости в отдаленные сроки [цит. по 21].

Важным шагом на пути развития ТЛТ стала разработка в начале 80-х гг. более доступной методики системного тромболитического лечения. Будучи столь же эффективным, как внутривенное, системное введение препарата обладает важным преимуществом, связанным с отсутствием необходимости коронарографии, и позволяет значительно сократить интервал от появления первых симптомов до начала терапии.

В основе эффективности ТЛТ при ИМ лежит так называемая гипотеза «открытой артерии» — раннее восстановление проходимости ИЗКА. Растворение кровяного сгустка происходит по типу «фенестрации», т. е. образования «окон», при этом увеличивается площадь воздействия тромболитика на сгусток.

Середина 80-х гг. считается началом интенсивного изучения ТЛТ с помощью крупных многоцентровых исследований, призванных дать ответ на ключевой вопрос о возможности дальнейшего реального сниже-

ния летальности при ИМ. Большое количество разнообразных исследований по ТЛТ, в том числе рандомизированных и плацебо-контролируемых [10–13], включающих в себя вопросы эффективности, безопасности и оптимальности методов применения ТЛТ у больных ИМ с подъемом сегмента ST, показали способность данного метода лечения положительно влиять на снижение смертности больных ИМ.

В первой половине 90-х гг. проведено значительное количество крупных исследований, что позволило обобщить их результаты в мета-анализе группы последователей фибринолитической терапии (Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group) [14]. В нем были проанализированы результаты 9 исследований: GISSI-1 (1986), ISIS-2 (1988), TSAM (1986), AJMS (1988), ASSET (1988), USIM (1991), ISIS-3 (1992), EMERAS (1993) и LATE (1993) [10–12; 15–19]. На основании объединенных данных о лечении 58 600 больных был сделан один из основополагающих выводов: тромболитическая терапия снижает 5-недельную летальность до 9,6 % по сравнению с 11,5 % у больных без применения тромболитиков. Это высокодостоверное снижение летальности означает, что применение ТЛТ позволяет спасти в среднем 18 жизней на 1000 больных.

Сегодня ферментативный тромболитический из-за доступности и относительной простоты выполнения получил наиболее широкое распространение в



клинической практике. Еще в первой половине 2000 г. разработаны, опубликованы и распространены подробные методики по применению его и адъювантной терапии и в настоящее время он определяется как метод выбора для больных ИМ, госпитализированных в течение 6–12 ч от его начала [20].

Однако, принимая во внимание вышесказанное, все же необходимо отметить, что надежды на эффективность ТЛТ как этиопатогенетического метода не оправдались в ожидаемой мере. Возникает вопрос — почему же эффективность тромболитического метода не так велика, как хотелось бы? Повторный анализ вышепредставленных исследований по ТЛТ позволил сделать выводы, суть которых сводится к следующему:

— проходимость ИЗКА (ее открытие) через 90 мин — у 85 % больных;

— полная проходимость коронарной артерии (КА) и соответственно лучший клинический эффект — у 54 % больных;

— реперфузия на уровне тканей — в 40 % случаев;

— отсутствие реокклюзии к 3-му месяцу — менее чем у 30 % пациентов.

В настоящее время именно неуспешная реперфузия и ретромбоз считаются основными факторами, ограничивающими эффективность ТЛТ.

Ретромбоз называют «ахиллесовой пятой» тромболитического [21]. Ключевым моментом его патогенеза является то, что в ходе тромболитического из тромба высвобождается много тромбина, который запускает процесс нового тромбообразования. Частота ретромбоза значительна: через 6–12 ч он возникает у 5–12 % больных, через 30 дней — у 10–25 %, через 3–6 мес — у 25–35 % [21; 22]. Ретромбоз в половине случаев протекает бессимптомно, вовремя не распознается и сопровождается удвоением риска смерти [21].

Реперфузию сегодня считают основным фактором, опреде-

ляющим эффективность проведенного тромболитического. В начале считалось, что конечной целью ТЛТ является восстановление коронарного кровотока, и научной общественностью кардиологов изучались вопросы оценки проходимости коронарной артерии. Общеизвестно, что «золотым стандартом» для оценки кровотока ИЗКА служит коронарография. Однако, как выяснилось при более пристальном изучении проблемы, она отражает лишь кровоток в эпикардиальной артерии и необязательно характеризует процессы реперфузии, под которой понимают восстановление перфузии на уровне ткани. В настоящее время в широкой клинической практике используют следующие неинвазивные критерии наступления реперфузии:

1. Быстрое купирование левого синдрома.

2. Появление так называемых реперфузионных аритмий.

3. Быстрая эволюция изменений ЭКГ (сегмента ST).

4. Ускоренная динамика кардиоспецифических биохимических маркеров некроза.

Указанные критерии при комплексной оценке просты и доступны. Наиболее информативной считается динамика сегмента ST, простота исследования которой широко используется в клинической практике.

С целью увеличения эффективности ТЛТ посредством влияния на ретромбоз, и особенно реперфузию, научным исследованиям также подверглись вопросы режимов введения, сравнительной эффективности тромболитических агентов и оптимального времени для тромболитического.

Исследования, посвященные сравнительной эффективности различных тромболитических агентов, наиболее многочисленны, некоторые противоречивы [6; 23]. Самые изученные и используемые тромболитики — стрептокиназа и альтеплаза. Их эффективность срав-

нивалась во многих исследованиях. Из них два наиболее крупных GISSI-2 (20 891 бол.) — 1990 г. [24] и ISIS-3 (41 229 бол.) — 1992 г. [12] показали одинаковую летальность при использовании и стрептокиназы, и альтеплазы, причем применение стрептокиназы сопровождалось значительно меньшим возникновением инсультов. Поиск повышения эффективности методик продолжался, и в 1993 г. исследованием GUSTO-1 (41 021 бол.) [25] было впервые показано, что новая методика ТЛТ, заключающаяся в ускоренном введении тканевого активатора плазминогена, имеет некоторое преимущество альтеплазы перед стрептокиназой, которое особенно выражено при проведении ТЛТ в первые 2 ч при передней локализации ИМ и у больных до 75 лет. Появились также публикации российских ученых, демонстрирующие несколько большую эффективность альтеплазы по сравнению со стрептокиназой [22; 26; 27].

Однако, несмотря на полученные положительные результаты, альтеплаза на практике не стала тромболитическим препаратом № 1. Частота ее применения даже в крупных специализированных клиниках не превышает 15–20 % от всех тромболитиков [27]. У клиницистов вызывают пессимизм такие факторы, как сложная методика введения (инфузия 90 мин, применение дозаторов), большая вероятность геморрагического инсульта, высокая цена. Именно последняя причина часто становится вообще непреодолимой преградой для отечественной медицины.

При этом необходимо обратить внимание на данные 58 исследований, охвативших 14 124 ангиографий. Они показали, что через 1–1,5 ч наилучшие результаты по «открытию» коронарной артерии дает альтеплаза. Однако уже через 2–3 ч ее «лидерство» нивелируется и при повторной коронаро-



графии ИЗКА оказывается проходимой до той же степени, что и у стрептокиназы [28]. В исследовании GUSTO-1, 1993 [13], по данным 553 ангиографий с помощью многовариантного линейного регрессионного анализа, было показано, что основным фактором спасения миокарда служит быстрее и полное восстановление кровотока в ИЗКА независимо от вида тромболитического агента.

Значительно более оправданные результаты по улучшению эффективности тромболитизиса получены при изучении оптимального срока его проведения. К настоящему времени однозначно доказано, что относительно «спасенного» миокарда эффект от ТЛТ максимален в течение 1-го часа — так называемый золотой час тромболитизиса. К 3-му часу величина потенциально жизнеспособного миокарда уменьшается примерно в 3 раза, а через 6 ч от нее остается лишь около 5 %. Мета-анализ, проведенный E. Vegersta и соавторами [29], продемонстрировал следующее: число спасенных жизней на 1000 пролеченных в первый час от начала ОИМ составило 65, а при начале терапии в первые 7–12 ч — всего 21. Аналогичные результаты представили и другие авторы [30; 31], а также мета-анализ 9 исследований [14]. Таким образом, в настоящее время преимущества раннего тромболитизиса неоспоримы и оптимальным следует считать временной интервал до 6 ч от возникновения первых симптомов. Именно в связи с этим наиболее пристально сейчас изучаются вопросы струйного введения тромболитиков, а также вопросы догоспитального тромболитизиса, что значительно позволяет сократить интервал от начала симптомов до «иглы» [32–34].

Среди путей повышения эффективности ТЛТ и борьбы с ретромбозом важным представляется поиск оптимальных комбинаций тромболитиков с пре-

паратами антикоагулянтного действия. В настоящее время гепарин, также как и аспирин, — обязательный препарат для сопровождения ТЛТ альтеплазой (как фибринспецифического агента). Для стрептокиназы (как фибриннеспецифического агента) применение гепарина не является обязательным [35]. Исследуются и низкомолекулярные гепарины для использования при тромболитизисе [35], наиболее приблизившиеся к гепарину результаты показал лишь эноксипарин, хотя у больных после 75 лет он, по сравнению с гепарином, чаще вызывает тяжелые кровотечения. Одновременно ведутся исследования по сопровождению ТЛТ непрямыми антикоагулянтами, ингибиторами гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, пентасахаридов и других агентов. Назначение этих препаратов одновременно с тромболитиками направлено, в первую очередь, на ограничение роста тромба, а также на создание атромбогенной поверхности после растворения тромба с помощью тромболитического препарата.

Тромболитическая терапия продолжает оставаться бурно развивающейся областью лечения ИМ. Есть основания ожидать, что создание новых тромболитических препаратов и усовершенствование способов введения существующих, а также оптимизация антитромботической терапии позволят в будущем обеспечить полноценное восстановление кровотока в ИЗКА и добиться дальнейшего улучшения прогноза этого тяжелого заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. О कोरोков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. О कोरोков. — М.: Мед. литература, 2002. — Т. 6. — 449 с.
2. Лишневская В. Ю. Влияние коронарного морфофункционального состояния миокарда и гемореологические показатели у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / В. Ю. Лишневская, Н. Н. Коберник // Новости медицины и фар-

мации. — 2006. — № 14 (196). — С. 16-17

3. Следзевська І. К. Принципи реабілітації хворих після перенесеного інфаркту міокарда / І. К. Следзевська // Здоров'я України. — 2006. — № 10 (1403). — С. 16-17.

4. Солейко Л. П. Оценка влияния тромболитической терапии на лечение и прогноз инфаркта миокарда / Л. П. Солейко, В. П. Башинская, Е. В. Солейко // Лікарська справа. — 2001. — № 5-6. — С. 182.

5. Новикова И. А. Тромболитическая терапия в остром периоде инфаркта миокарда и ее влияние на отдаленный прогноз / И. А. Новикова // Рос. мед. журнал. — 2001. — № 6. — С. 19-21.

6. Предикторы отсутствия реперфузии при ранней тромболитической терапии острого инфаркта миокарда / Воробьева Н. М., Шалаев С. В., Копылова Л. Н. и др. // Фарматека. — 2005. — № 10 (105). — С. 12-15.

7. White H. Thrombolytic therapy in therapy in elderly / H. White // Lancet. — 2000. — N 356. — P. 2028-2030.

8. Stenestrand U. Thrombolysis is beneficial in elderly acute myocardial infarction patients / U. Stenestrand, L. Wallentin; the RIKS-HIA Group // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37 (2). — P. 323A.

9. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an In TIME II substudy / Morrow D. A., Antman E. M., Giugliano R. P. et al. // Lancet. — 2001. — N 358. — P. 1571-1575.

10. The GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptichinasi nell'Infarto miocardico) // Lancet. — 1986. — Vol. 1. — P. 397-402.

11. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase. Oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet. — 1988. — Vol. 2. — P. 349-360.

12. The ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 753-770.

13. The GUSTO Angiographic Investigation. The comparative effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 1615-1622.

14. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized



trials of more 1000 patients // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343. — P. 311-322.

15. *The AJMS* (Trials Study Group). Long-term effects of intravenous anti-streptase in acute myocardial infarction: final report of the AJMS study // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335. — P. 427.

16. *The AngloScandinavian Study of Early Thrombolysis*. Effects of alteplase in acute myocardial infarction: 6-month results from the ASSET Study: the Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis / Wilcox R. G., Van der Lippe G., Olsson C. G. et al. // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335. — P. 1175.

17. *The USIM* investigators // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 68. — P. 585-592.

18. *The EMERAS* // *Lancet*. — 1993. — Vol. 342. — P. 767-772.

19. *The LATE* (Late Assessment of Thrombolytic Efficacy) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction // *Lancet*. — 1993. — Vol. 342 (8874). — P. 759-766.

20. *Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction: The 7 ACCP Conference* // *Chest*. — 2004. — Vol. 126 (3). — P. 549-575.

21. *Амосова Е. Н.* Руководство по тромболитической терапии / Е. Н. Амосова, Я. В. Дыкун, В. Г. Мишалов. — К., 1998. — 171 с.

22. *Панченко Е. П.* Тромболитические препараты в лечении больных острым инфарктом миокарда

/ Е. П. Панченко // *Атмосфера*. — 2001. — № 1. — С. 16-19.

23. *Comparative efficacy of thrombolytics in acute myocardial infarction: a systematic review* / Y. Dunder, R. Hill, R. Dickson, T. Walley // *Q. J. Med.* — 2003. — Vol. 96. — P. 103-113.

24. *The GISSI-2* (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) // *Lancet*. — 1990. — Vol. 336. — P. 65-71.

25. *The GUSTO* investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 673-682.

26. *Голиков А. П.* Сравнительная оценка эффективности тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы у больных острым инфарктом миокарда / А. П. Голиков // *Кардиология*. — 2001. — № 3. — С. 10-12.

27. *Сравнительная оценка эффективности тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы в лечении больных острым инфарктом миокарда* / Шульман В. А., Радионов В. В., Головенкин С. Е. и др. // *Кардиология*. — 2004. — № 5. — С. 40-42.

28. *A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction* / Granger C. B., White H. D., Bates E. R. et al. // *Amer. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 74. — P. 1220-1228.

29. *Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour* / E. Boersma, A. E. Maas, J. W. Deckers, M. L. Simoons // *Lancet*. — 1996. — Vol. 348. — P. 771-775.

30. *Gibbons R. J., Roberts R. S., Christian T. F. et al. (CORE)* // *Heart*. — 2000. — Vol. 84. — P. 142-148.

31. *Лагута П. С.* Антитромботическая терапия при ИБС / П. С. Лагута, Е. П. Панченко // *Кардиология*. — 2002. — № 4. — С. 11-15.

32. *Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis* / Morrison L. J., Verbeek P. R., McDonald A. C. et al. // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283. — P. 2686-2692.

33. *Сыволап В. Д.* Проведение тромболитической терапии инфаркта миокарда на догоспитальном этапе: клиническая эффективность, влияние на внутрисердечную гемодинамику / В. Д. Сыволап, З. В. Лашкул // *Укр. кардіол. журнал*. — 2000. — № 3. — С. 13-16.

34. *Комбинация эндоваскулярных процедур и догоспитальной системной тромболитической терапии при лечении больных острым инфарктом миокарда* / Иоселиани Д. Г., Элькис И. С., Соловьев О. П. и др. // *Кардіологія*. — 2005. — № 3. — С. 4-9.

35. *Староверов И. И.* Современное лечение больных инфарктом миокарда / И. И. Староверов // *Кардіологія*. — 2002. — № 3. — С. 33-34.





УДК 616. 9-036. 22:577(4770)

Ю. І. Бажора

## МОЛЕКУЛЯРНА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЇЇ РОЛЬ У СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ

Одеський державний медичний університет

Протягом останніх 20 років ХХ ст. значно розширився арсенал спеціальних, у тому числі й лабораторних, методів досліджень (складних і високовартісних). Водночас збільшувалася і кількість лікарських засобів, які часто дублюють одне одного. Внаслідок цього відбувалося значне подорожчання обстеження і лікування хворих. Спеціальні дослідження показали, що це не обов'язково приводить до очікуваного клінічного ефекту.

Для лікарської спільноти стало очевидним, що надання медичної допомоги має ґрунтуватися тільки на наукових дослідженнях, проведених на чисельних групах хворих за допомогою методів, які розроблені та з успіхом застосовуються епідеміологами.

Епідеміологія, досліджуючи формування епідемій інфекційних захворювань, розробила власні методи досліджень, що описують епідеміологічні процеси інфекційних захворювань, дозволяють проаналізувати їх та винайти ефективні методи лікування й профілактики [1].

Відбулося об'єднання на якісно новому рівні двох складових частин практичної медицини (лікувально-діагностичної та про-

філактичної), що дало початок новій науці — клінічній епідеміології (рис. 1).

Клінічна епідеміологія дозволяє здійснювати прогноз перебігу захворювання для конкретного хворого на підставі ретельного вивчення клініки даної хвороби у великих групах аналогічних хворих із застосуванням суворо наукових методів дослідження, з метою запобігання систематичним і випадковим помилкам і прийняття лікарями вірних рішень у кожному випадку. Клінічна епідеміологія заклала основи доказової медицини [2].

Кінець ХХ ст. характеризувався бурхливим розвитком молекулярної біології. У її прогресі суттєву роль відіграла реалізація амбіціозного проекту щодо розшифровки геному людини — Human Genome Project (HGP). По-перше, були розроблені сучасні молекулярно-генетичні технології. По-друге, виникли нові наукові напрямки — геноміка, біоінформатика, а в подальшому — транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка (рис. 2).

Практично всі молекулярно-генетичні методи набули застосування не лише у фундамен-

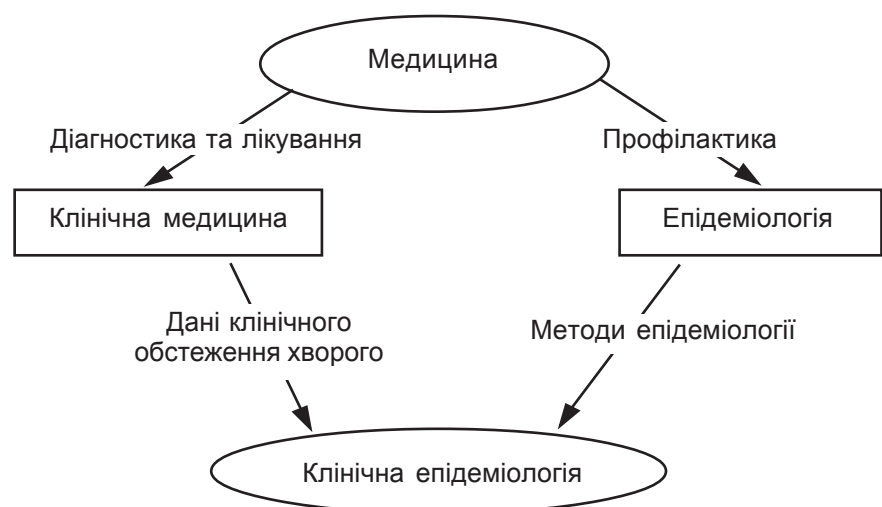


Рис. 1. Формування клінічної епідеміології



# Розшифровка геному людини

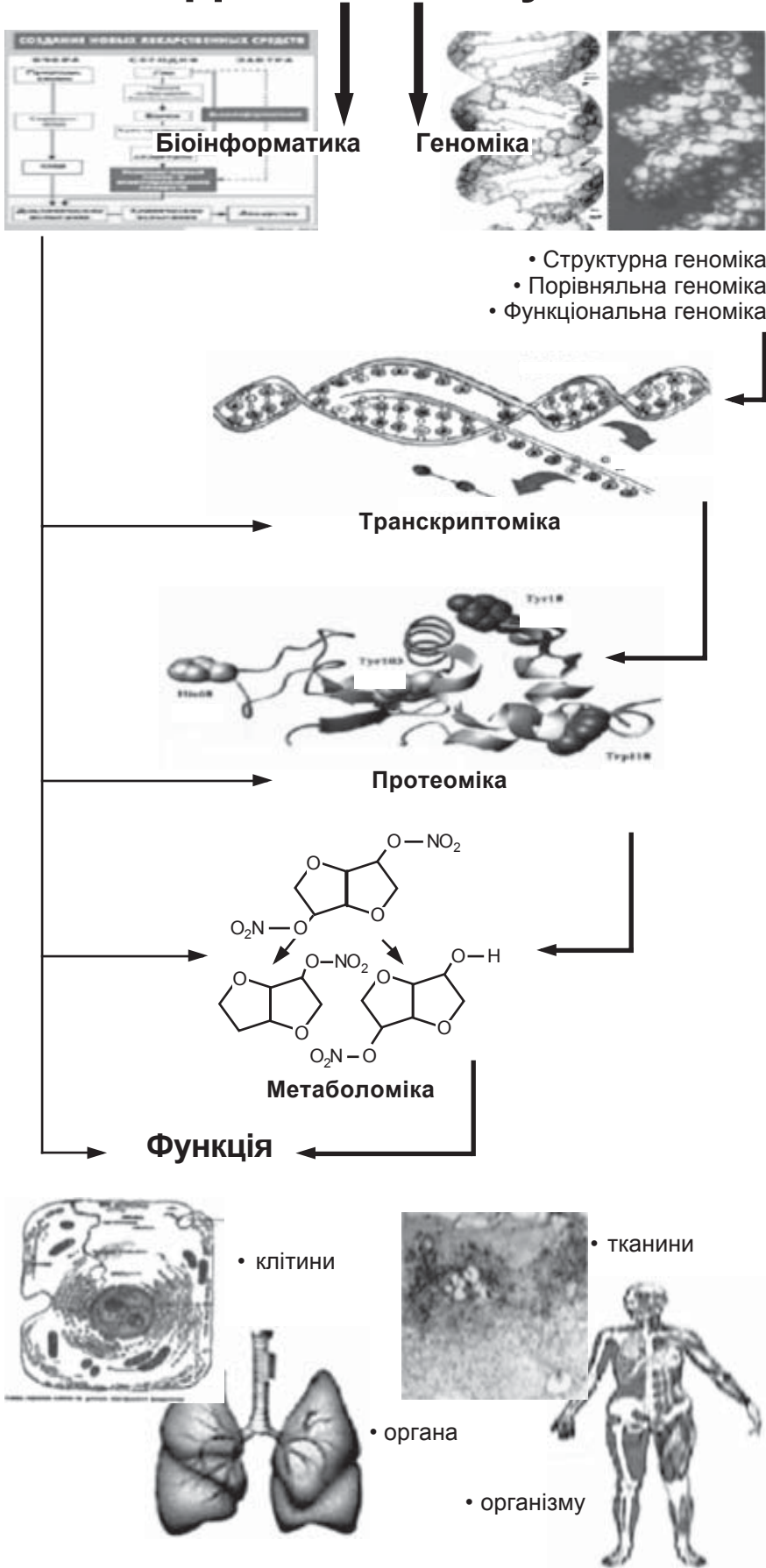


Рис. 2. Розвиток нових наукових напрямків як один із підсумків HGP

тальних медичних дослідженнях, але й в медичній практиці, як, наприклад, мікрочіпи для виявлення поодиноких нуклеотидів (SNP).

Стало можливим використання нових технологій молекулярної біології для обстеження великих груп населення (популяцій), базуючись на принципах епідеміології у поєднанні з її класичними методами.

Як наслідок такої інтеграції виникла нова наука — **молекулярна епідеміологія**. Ця наука вивчає на молекулярному рівні внесок потенціальних генетичних і екологічних факторів ризику в етіологію, розповсюдження та профілактику захворювань у популяціях людей різних регіонів. Основна мета молекулярної епідеміології:

— проведення описових і аналітичних молекулярно-генетичних досліджень, спрямованих на оцінку складних взаємодій у системі «людина — довкілля» в розвитку тієї чи іншої хвороби;

— здійснення профілактики неінфекційних і спадкових захворювань на підставі оцінки внутрішніх і зовнішніх факторів ризику та виявлення здатних до сприйняття індивідуумів за допомогою молекулярно-генетичного скринінгу;

— розробка найефективніших методів профілактики для контролю бактеріальних, вірусних інфекцій і паразитарних інвазій на основі молекулярно-генетичних досліджень учасників системи «хазяїн — патоген».

Як досягти вказаної мети? Необхідні сучасне обладнання, біотехнологічне оснащення і реактиви для того, щоб дослідити потенціальні генетичні й екологічні фактори ризику. Важливою є підготовка спеціалістів (молекулярних епідеміологів). Ці фахівці мають володіти теорією та практикою молекулярної епідеміології, бути здатними за-





стосовувати знання і впроваджувати їх у клінічну практику.

Значення молекулярної епідеміології:

— об'єднання молекулярної біології та епідеміології важливе для розуміння етіології соціально значущих хвороб і розвитку їх молекулярної діагностики;

— отримані наукові дані суттєво впливають на підвищення якості медичної допомоги та розвиток стратегії охорони здоров'я;

— молекулярна епідеміологія використовує дані генетики та біомаркери для визначення як прихованої причини (спадкового фактора), так і наслідків її дії, тобто набути ознаки (рис. 3).

У ході реалізації НГР більшість наукових результатів одночасно набували застосування у медицині. Однією із зв'язуючих ланок між молекулярною біологією та медициною (у тому числі практичною охороною здоров'я) стала молекулярна епідеміологія (таблиця).

Свого часу класична епідеміологія винайшла правила боротьби з інфекційними захворюваннями. Завдання молекулярної епідеміології — реалізація досягнень НГР та інших успішних проектів молекулярної біології.

Чимало праць присвячено молекулярно-епідеміологічним дослідженням в онкології [3]. Результати цих досліджень дають інформацію про розподіл генетичного поліморфізму серед населення і показують, яким чином режим харчування і побут пов'язані зі специфічними змінами у пухлині. Ці дослідження дозволили визначити фактори ризику й зрозуміти процес канцерогенезу. Вони надали інформацію про розповсюдження мутацій у пухлинних клітинах серед населення різних регіонів, їх зв'язки зі способом жит-

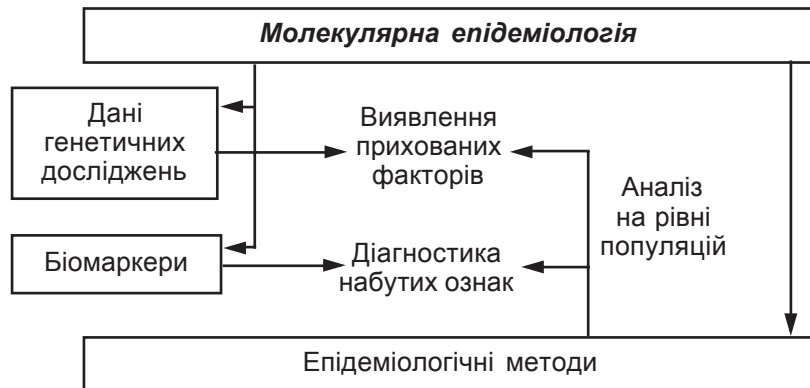


Рис. 3. Методологія молекулярної епідеміології

Таблиця

**Молекулярна епідеміологія як ланка зв'язку між молекулярною біологією та практичною охороною здоров'я**

Досягнення НГР і проблеми, які виникли за його результатами	Розвиток напрямків молекулярної епідеміології
1. Розшифровка послідовності нуклеотидів у ДНК усіх хромосом і складання генетичних карт	Ідентифікація генетичних маркерів чутливості до різних захворювань
2. Розвиток біотехнологій і біоінформатики	Розробка молекулярних методів, придатних для популяційних досліджень
3. Формування етичних, юридичних і соціальних проблем	Скринінг населення і розробка профілактичних заходів
4. Послідовність нуклеотидів у ДНК хромосом і каріотипування генів інших організмів, включаючи лабораторних тварин і людиноподібних мавп	Розробка моделей захворювань і визначення факторів ризику їх розвитку

тя людей, дією екологічних факторів. На підставі вищевикладеного можлива розробка профілактичних заходів.

Молекулярна епідеміологія, інтегрувавши методичні підходи клінічної епідеміології, сформувалася у самостійну науку, яка за своїм змістом суттєво відрізняється від споріднених наукових напрямків (рис. 4).

Часто під молекулярною епідеміологією розуміють сучасний розділ класичної епідеміології, що вивчає розповсюдження штамів збудників інфекційних захворювань на певних територіях та їх роль у формуванні епідемічних вогнищ, тобто значення молекулярно-епіде-

міологічних особливостей збудника у розвитку інфекційного процесу. При цьому домінуючими питаннями залишаються:

- вивчення генотипів збудників;
- генетичний поліморфізм й епідеміологічний процес;
- роль генотипу патогену у тяжкості інфекційного захворювання.

Поза увагою залишається інший провідний учасник системи «хазяїн — патоген» — людина.

Новітні технології молекулярної біології дозволили поглибити знання про структуру геному людини, зробити значний крок у напрямку доведен-



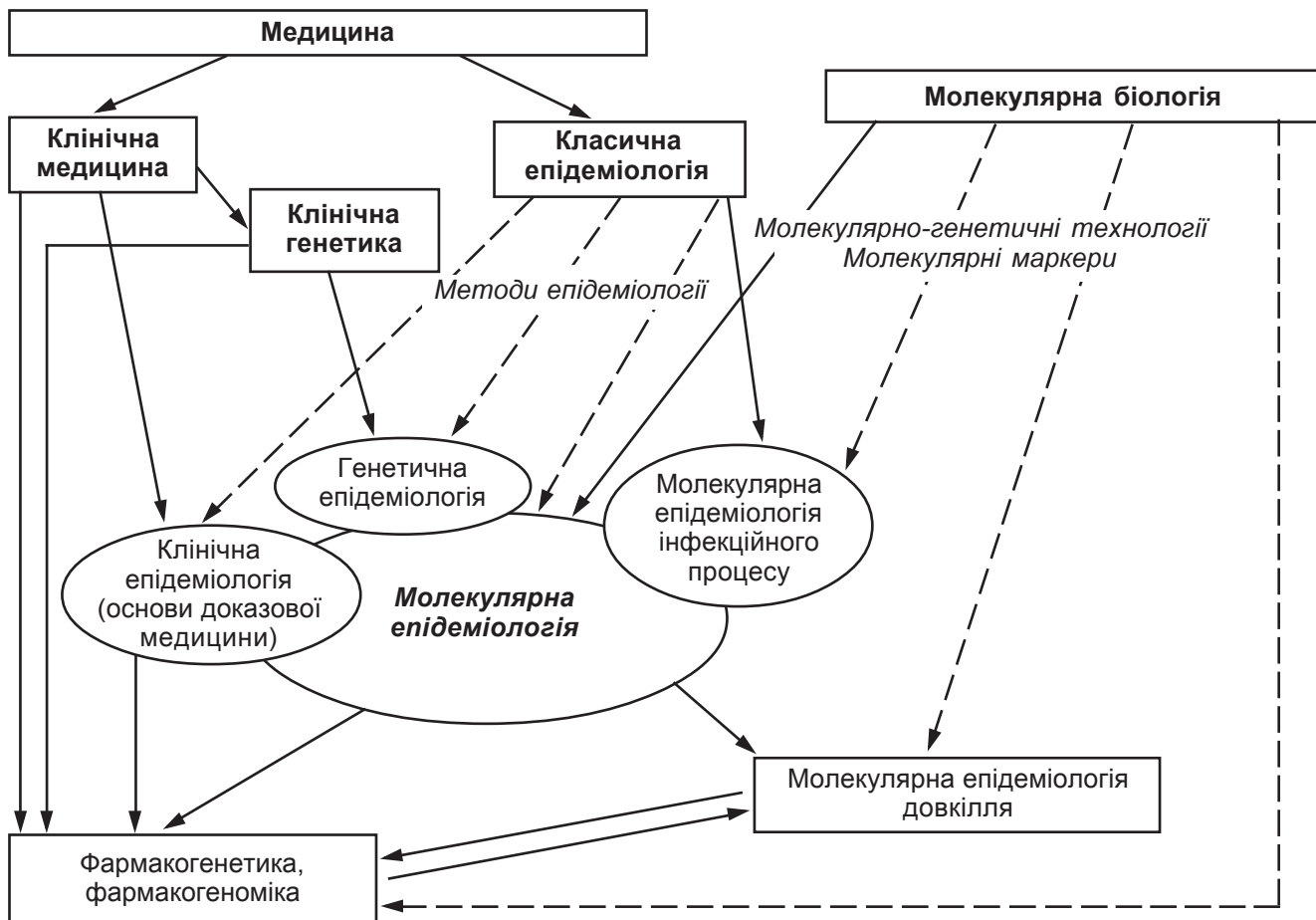


Рис. 4. Зв'язки молекулярної епідеміології зі спорідненими науковими напрямками

ня ролі генетичної схильності до інфекційних захворювань. Сьогодні інфекційні захворювання трапляються дуже часто. Чисельні й різноманітні гени залучаються у відповідь на дію збудників інфекцій. Складність їх вивчення полягає у широкому спектрі реакцій, викликаних потенційним патогеном. Така диференціація фенотипових проявів свідчить про різноманітність генетично детермінованих механізмів функціонування імунної системи.

Сьогодні немає ніякого сумніву у тому, що чутливість до інфекційних і неінфекційних захворювань з великою ймовірністю визначається взаємодіючим комплексом генетичних факторів хазяїна, (патогену) і навколишнього середовища (рис. 5).

Виявлено чималу кількість генів, які визначають чутливість

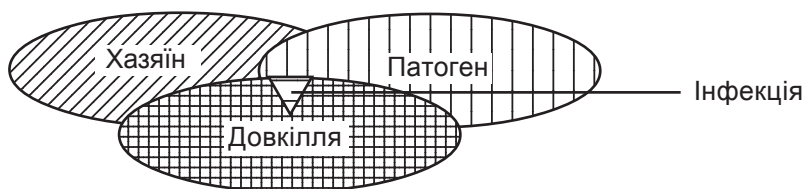


Рис. 5. Взаємодія основних компонентів у системі «хазяїн — патоген»

до інфекцій. Вони формують «генні мережі», які працюють як одне ціле. Проте відомо близько 300 імунодефіцитних станів, зумовлених поодинокими (менделівськими) генами. Деякі з них можуть надати важливу інформацію, що стосується контролю імунологічних механізмів захисту від інфекційних агентів.

На початку досліджень у цьому напрямку вважалося, що після встановлення відповідних генів швидко уможливіється розробка адекватних методів лікування та профілактики ін-

фекційних захворювань. Але ці сподівання не виправдалися з кількох причин, а саме: недосконалість методів дослідження; переважного вивчення ізолюваних генів без урахування їх взаємодії у геномі з іншими генами; не враховувалася взаємодія «ген — довкілля».

Більш надійні результати вдалося отримати у подальших дослідженнях із залученням новітніх молекулярно-генетичних технологій, поєднаних із ретельно спланованими епідеміологічними дослідженнями.

Для виявлення відношення гена щодо чутливості до конкретного патогену використовуються два основних підходи: дослідження цілісного геному; пошук гена-кандидата.

Перевага дослідження цілісного геному полягає у відсутності попередніх припущень щодо генів-кандидатів і можливості виявляти нові гени.

За допомогою такого підходу визначено чутливість до *H. pylori*, збудника лепри тощо, встановлено також значення етнічної належності. Так, мутація в локусі *NOD2/CARD15* відіграє суттєву роль у чутливості до кишкових інфекцій в європейських популяціях і відсутня — в азійських. Вдосконалюються методи асоційованого дослідження цілісного геному із визначенням SNPs.

Проте переважна частина молекулярно-генетичних досліджень присвячена пошуку генів-кандидатів. При цьому важливими є такі умови методології:

- адекватна щільність маркерів у гені-кандидаті для гарантії достатньої чутливості дослідження;
- докладний і змістовний опис фенотипових ознак;
- ретельний добір «випадків» і «контролів»;
- достатній обсяг досліджень для статистики репрезентативної вибірки.

Найефективнішим є поєднання вищезазначених методичних підходів, що базуються на принципах класичної епідеміології.

Розвиток геноміки стимулював вивчення взаємодії «ген-ген» у геномі людини (хазяїна) у визначенні чутливості до інфекцій і схильності до інших захворювань.

Така взаємодія (за типом епістазу) описана для ВІЛ-інфекції, за якої певні алелі HLA класу I асоціюються зі швидшим прогресуванням у СНІД тільки у ви-

падках, коли пацієнт є носієм специфічних рецепторів на NK-клітинах (рис. 6).

Суттєвою перевагою молекулярно-епідеміологічних досліджень стало вивчення взаємодії «ген-довкілля» [4]. Прикладом такої взаємодії можуть бути спонтанні передчасні пологи, спровоковані запаленням статевих шляхів. Поліморфізм гена *TNF-α* асоціюється зі зростанням ризику передчасних пологів. Проте ризик зростає за наявності бактерійного вагініту, який, власне, сам по собі є таким, що підвищує ризик передчасних пологів (рис. 7).

Не зважаючи на збільшення кількості достовірних результатів досліджень щодо ролі генетичних факторів у чутливості до інфекційних захворювань, розробка ефективної їх терапії залишається у далекій перспективі, тому що потребує вивчення фармакогеноміки новітніх лі-

карських засобів [5]. Так, у багатьох ВІЛ-інфікованих людей при прийомі абакавіру спостерігається розвиток гіперчутливості (ГЧ) до цього лікарського засобу, що потребує його відміни. Встановлено, що причиною ГЧ є поліморфний ген пептид-зв'язувальної ділянки білка-70 теплового шоку. Попереднє генотипування пацієнтів щодо наявності цього варіанта гена скасовує проблему ГЧ і дає значний економічний ефект (рис. 8).

Ще у 1999 р. Ф. Коллінз навів приклади 11 розповсюджених захворювань, відносно яких створення генетичного профілю дозволило б розробити ефективні заходи профілактики: рак простати, легені, товстої кишки; хвороба Альцгеймера; ураження коронарних судин тощо. Втім, сьогодні не існує чіткої перспективи такої профілактики. При виявленні поліморфізму,

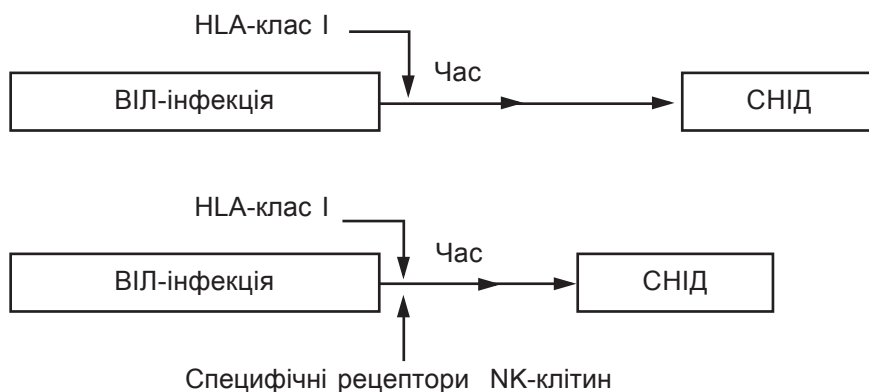


Рис. 6. Вплив «ген-ген»-взаємодії на швидкість розвитку СНІДу

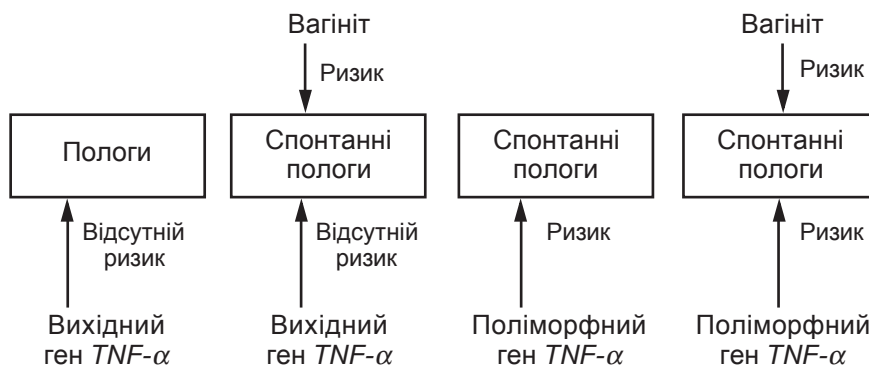


Рис. 7. Роль факторів ризику у розвитку спонтанних пологів



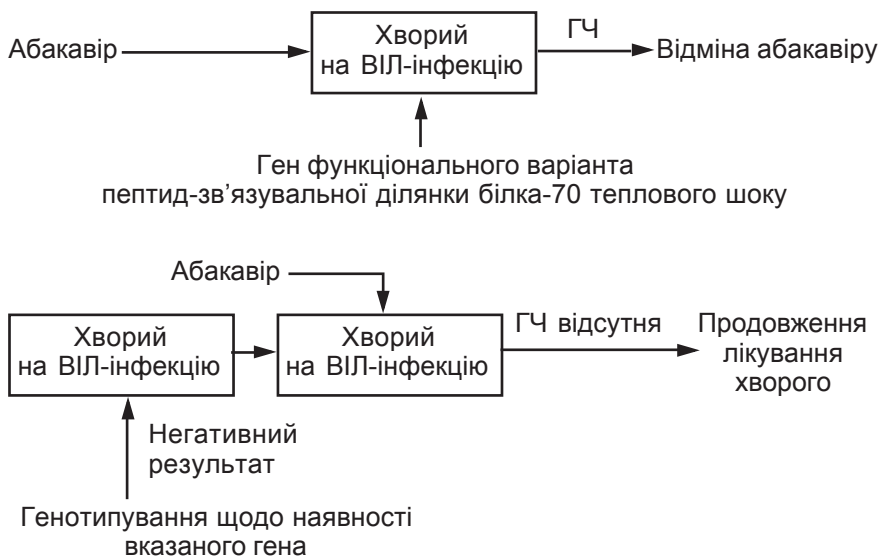


Рис. 8. Значення молекулярної епідеміології для фармакогеніки та практичне використання її досягнень

який підвищує ризик розвитку хвороби, лікарі в основному рекомендують звертати увагу на зменшення впливу зовнішніх факторів (побуту), які потенціюють ризик, пов'язаний зі змінами у відповідному гені (рис. 9).

«Генна революція» кінця ХХ — початку ХХІ ст. припустилася важливої помилки — тенденції до перебільшення негайних очікуваних результатів у клінічній практиці. Це викликало певний скептицизм серед науковців. Однак створення новітніх технологій і обладнання, нові відкриття у геноміці та інших галузях молекулярної біології дозволили дістати надійні результати вивчення генів чутливості. Молекулярні епідеміологи зрозуміли, що у більшості

випадків у будь-який процес залучається багато генів («генні мережі»), кожен з яких виявляє неоднозначний характер дії. Крім того, мають значення взаємодія «ген-ген», «ген-довкілля», неоднорідність екологічних факторів, генетичні особливості етнічних популяцій [6]. Усі ці проблеми можна подолати у тісному співробітництві вчених різних спеціальностей. Як приклад, можна навести цукровий діабет І типу.

Причина захворювання — ураження β-клітин підшлункової залози власної імунної системи. Ураження β-клітин починається у ранньому дитинстві і проявляється при зниженні 95 % клітин. Пубертатний період — пік хвороби: виникають

серйозні симптоми, і пацієнтам необхідні щоденні ін'єкції інсуліну. Частота хвороби поки що невисока, але тенденція до зростання захворюваності відмічається у багатьох країнах. У Фінляндії вже сьогодні зареєстровано 20 випадків на 100 тис. населення. То ж у чому причина хвороби? (рис. 10).

Відомо, що гени чутливості до діабету І типу розташовані у HLA-ділянці хромосоми 6q21. Останніми роками дослідники звернули увагу на гени HLA II класу (HLA-DR, -DQ та -DP), особливо на HLA-DQ. Молекула білка HLA-DQ — гетеродимер, який складається з α-ланцюга (кодується HLA-DQA1 геном) і β-ланцюга (кодується HLA-DQB1 геном). Гетеродимер DQ презентує антиген Т-хелперам і залучає їх в імунну відповідь. За допомогою молекулярного генотипування визначено 8 варіантів алеля HLA-DQA1 та 16 — алеля -DQB1. Відмінності у послідовності нуклеотидів у ДНК впливають на структуру молекул DQ і, відповідно, презентацію антигену. Так, у групі хворих на діабет І типу кодування -DQA1 алелями аргініну в 52-му положенні (-DQA1\*R) та кодування -DQB1 алелями будь-якої амінокислоти, крім аспарагінової, у 57-му положенні (-DQB1\*ND) трапляється частіше, ніж у контрольній групі. В осіб, які мають два гаплотипи чутливості (-DQA1\*R — DQB1\*ND алелі) ризик розвитку діабету І типу зростає у 15 разів. Відношення «доза — ефект» зберігається і за наявності одного з гаплотипів чутливості [7].

Розрахунок абсолютного ризику показав 2,5 % розвитку цукрового діабету через 30 років у гомозигот за генами чутливості. На рівні популяції ці особливості гаплотипу сприяють розвитку діабету приблизно у 75 % хворих (відносний

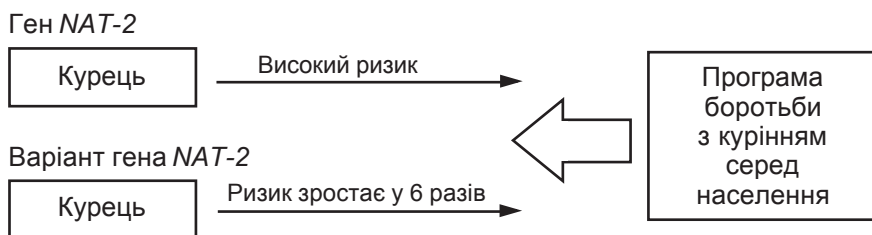


Рис. 9. Профілактичні заходи, спрямовані на зменшення дії факторів ризику довкілля/побуту

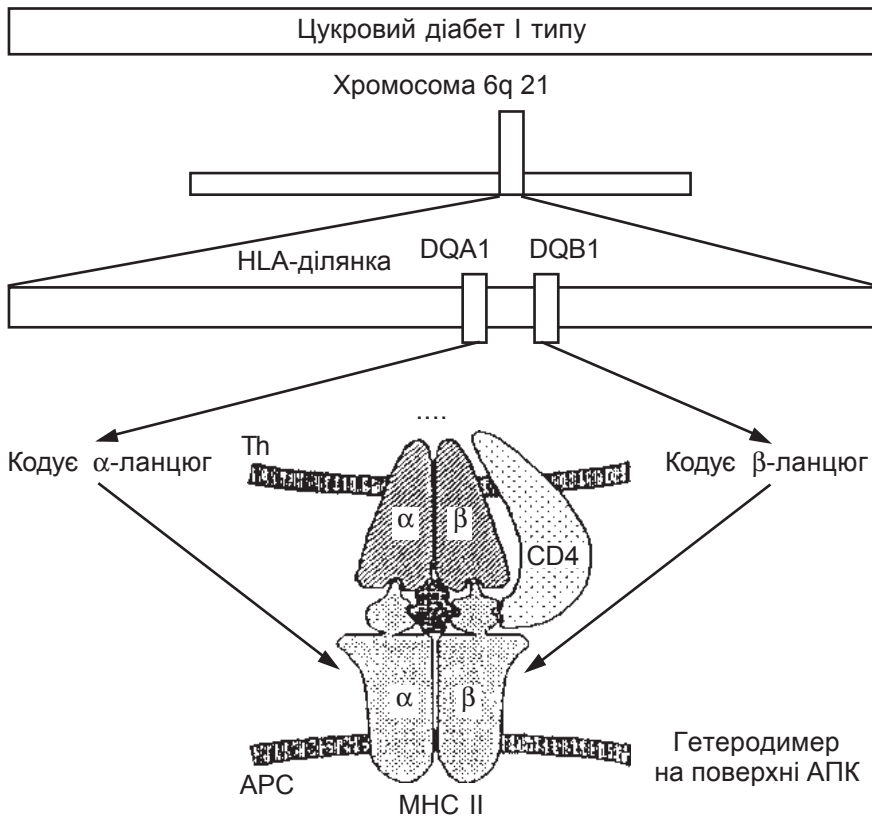


Рис. 10. Молекулярно-генетичні механізми контролю взаємодії клітин імунної системи при упізнаванні «свого» і «чужого»

ризик). Отримані дані дозволяють спеціалістам розробляти стратегію охорони здоров'я, яка спрямована на пошук шляхів запобігання цій хворобі. Об'єднуючою ланкою у цьому питанні є молекулярна епідеміологія.

Кілька років тому було затверджено проект «Епідеміологія геному людини» (HuGENet), який передбачає:

- інтенсивне вивчення prevalence тих чи інших алельних варіантів у різних етнічних групах;

- виявлення ризику захворювання, що базується на результатах обстеження великих груп населення;

- систематизування даних щодо взаємодії «ген-ген», «ген-наколишнє середовище», «ген-захворювання»;

- поширення інформації про генетичні тести.

Отже, молекулярна епідеміологія у своїх дослідженнях ви-

вчає взаємодію «хазяїна» не лише з патогеном (якщо він присутній), але й з факторами навколишнього середовища [8].

Практична охорона здоров'я вже сьогодні має можливість використовувати результати досліджень молекулярної епідеміології:

- встановлювати нові стандарти описової епідеміології, використовувати молекулярні тести, діагностичні критерії, які застосовуються для визначення випадків досліджуваного захворювання у більш однорідних групах;

- знижувати похибки оцінки проявів навколишнього середовища, враховувати значущість субклінічних і різних клінічних ознак захворювання, зменшувати відмінності певного захворювання;

- розкривати ланки специфічного патогенезу завдяки визначенню молекул і генів, що

впливають на ризик виникнення захворювання.

Нині молекулярна епідеміологія перебуває на початку свого розвитку. Важливо, щоб у ній органічно поєднувалися новітні досягнення молекулярної біології, клінічної медицини, екології та принципи класичної епідеміології. Саме завдяки цьому молекулярна епідеміологія зможе не тільки описувати асоціації, але й розкривати патогенез захворювань, створюючи перспективи для принципово нових заходів профілактики й персоналізованого лікування [9].

Видатний епідеміолог М. L. Slattery писав: «Молекулярна епідеміологія — це ще й мистецтво об'єднувати біологічну, клінічну й екологічну інформацію. Молекулярні епідеміологи повинні добре орієнтуватися не тільки у патології, але й у біологічній нормі. Для дослідження на популяційному рівні їм необхідні знання у різних галузях біології і медицини. Метою і наслідком мистецтва епідеміології має стати пояснення патогенезу складних багатфакторних захворювань» [10].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Беляков В. Д.* Эпидемиология : учебник / В. Д. Беляков, Р. Х. Яфев. — М. : Медицина, 1989. — 416 с.

2. *Флетчер Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер ; пер. с англ. — М. : Медиа Сфера, 1998. — 352 с.

3. *Furberg A. H.* Molecular epidemiology, biomarkers and cancer prevention / A. H. Furberg, C. B. Ambrosone // Trends Mol. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 517-521.

4. *Incomplete overlapping of biological, clinical and environmental information in molecular epidemiological studies: a variety of causes and a cascade consequences* / Porta M., Malats N., Viogje J. et al. // J. Epidemiol. Commun. Health. — 2002. — Vol. 56. — P. 734-738.



5. Кресюн В. И. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора. — О. : Одес. гос. мед. ун-т, 2007. — 164 с.

6. Clayton D. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases / D. Clayton, P. M. McKeigue // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1356-1360.

7. Dorman J. S. HLA-DQ locus of the human leucocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus : a HuGE review / J. S. Dorman, C. N. Bunker // Epidemiol. Rev. — 2000. — Vol. 22. — P. 218-227.

8. Houry M. J. The human genome epidemiology network (HuGENet) / M. J. Houry, J. S. Dorman // Am. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 148. — P. 1-3.

9. The epidemiology of overweight and obesity : public health crisis or moral panic? / Campos P., Saguy A., Ernsberger P. et al. // Int. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 35. — P. 55-60.

10. Slattery M. L. The science and art of molecular epidemiology / M. L. Slattery // J. Epidemiol. Commun. Health. — 2002. — Vol. 56. — P. 728-729.

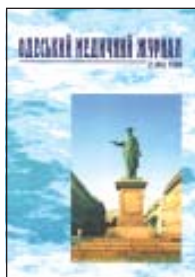
*Передплачуйте  
і читайте*

## 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 615.279:547.972.3:616.831.005-002.1-092.9  
НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ КВЕРЦЕТИНА ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. Ю. Слесарчук, В. И. Мамчур

Изучалось влияние препаратов кверцетина — липофлавона (липосомальная форма кверцетина), корвитина (водорастворимая форма) и липина на выживаемость животных, развитие неврологического дефицита и показатели ориентировочно-исследовательской активности в условиях острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Установлено, что 4-дневное введение изучаемых антиоксидантов в дозе 5 мг/кг (в пересчете на кверцетин) значительно уменьшает процент летальности при ОНМК и снижает развитие симптомов неврологического дефицита, а также восстанавливает показатели поведенческих реакций. Наиболее выраженный нейропротекторный эффект оказывает препарат липофлавонон.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, препараты кверцетина, нейропротекция, острое нарушение мозгового кровообращения, неврологический дефицит.

УДК 616-039.71/616.34:612.482.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ И РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ПРИ УЧАСТИИ ЖЕЛЧИ НА ТРАНСПОРТ ГЛИЦИНА В ЭНТЕРОЦИТЫ ПОТОМСТВА ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС

О. В. Сторчило

Показано, что транспортная система для глицина у интактных крысят практически не зависит от присутствия желчи в инкубационной среде. Установлено, что в присутствии желчи эффекты суммарного экстракта расторопши пятнистой и его отдельных фракций — масляной и водорастворимой — существенно различаются в группах интактных и экспериментальных животных: масло расторопши способствовало повышению уровня транспорта глицина у экспериментальных крысят по сравнению с интактными, но не изменяло его по сравнению с соответствующими контрольными группами, легалон вызывал дестабилизацию транспорта только у экспериментальных крысят как в присутствии желчи, так и в ее отсутствии.

**Ключевые слова:** растительные экстракты, желчь, транспорт глицина.

УДК 616.329-002-018

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЬТЕРАЦИИ ТКАНЕЙ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА

И. В. Шварковский

Экспериментальное применение разработанного способа моделирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни сопровождается развитием патологических изменений, типичных для рефлюкс-эзофагита. Течение воспалительного процесса на ранних стадиях его развития характеризуется преобладанием альтеративных изменений в тканях пищевода, которые распространяются на все его слои. О долговременном влиянии кислотно-пептического фактора свидетельствует визуализация эрозий и язв, находящихся на разных стадиях развития.

**Ключевые слова:** экспериментальная модель, рефлюкс-эзофагит.

УДК 616.24-002.5-07:616.154.379

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНСУЛИНА И С-ПЕПТИДА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ДОКЛИНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ГЛИКЕМИИ

Е. Г. Андреева

Изучено влияние применения инсулина (фармацевтическое название «Хумодар Р») на динамику концентрации инсулина и С-пептида в крови во время проведения орального теста толерантности к глюкозе у 27 больных туберкулезом легких с доклиническими нарушениями гликемии. Установлено положительное влияние включения инсулина в комплексную противотуберкулезную терапию на показатели, характеризующие функциональное состояние инсулярного аппарата у этих больных.

**Ключевые слова:** доклинические нарушения гликемии, инсулин, туберкулез.

УДК 616-053.2/5:616-002.3:616.953:616345:616-022.7  
ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ, И КОРРЕКЦИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

В. В. Бережной, И. И. Андрикевич

Представлены результаты изучения состояния микробиоты толстой кишки у детей грудного возраста, больных острым обструктивным бронхитом. Исследования показали, что антибиотикотерапия приводит к развитию дисбиоза толстой кишки различной степени тяжести. Обоснована эффективность пробиотикотерапии в коррекции нарушений микробиоты толстой кишки.

**Ключевые слова:** дети, микробиоты, дисбиоз, антибиотикотерапия.

УДК 616.24-002.5-085:616.153.96:577.122.3  
ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

И. О. Галан

Исследована динамика содержания незаменимых аминокислот крови у больных туберкулезом органов дыхания до начала лечения антимикобактериальными препаратами и через 2 мес после начала лечения. Выявлены изменения содержания незаменимых аминокислот крови до начала лечения и относительная нормализация через 2 мес после начала лечения.

**Ключевые слова:** незаменимые аминокислоты крови, туберкулез органов дыхания.

УДК 616.367-089.85:616.381-072.1:612.018

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И ЛАПАРОТОМНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА

В. В. Грубник, А. И. Ткаченко

Опыт выполнения лапароскопических операций у больных с холедохолитиазом способствует более широкому применению такого вида хирургического лечения. В клинике в период с 1998 по 2007 гг. проведено 436 операций, из них 198 с помощью лапароскопической техники. Нами проанализированы осложнения при выполнении лапаротомных (n=238) и лапароскопических операций (n=198). Методом исследования уровня стрессовых гормонов (АКТГ и кортизола) плазмы крови подтверждено, что лапароскопические операции обладают меньшей инвазивностью по сравнению с лапаротомными.

**Ключевые слова:** лапароскопия, холедохолитиаз, холедохотомия, холедохолитоэкстракция, гормоны.

УДК 616.118:616.1-001.8.003.12  
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СТРАТИФИКАЦИИ ОБЩЕГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

И. В. Дроздова

У 427 больных артериальной гипертензией (АГ) 1 и 2-й стадии изучались распространенность нозогений (психических реакций), факторов риска (с учетом стрессов и психологических особенностей), стратификация общего сердечно-сосудистого риска. У 81,9 % больных АГ выявлены нозогении и комбинации 4–7 факторов риска, что привело к высокому риску возникновения сердечно-сосудистых осложнений при АГ у 86,5–95,2 % больных с дистимией, у 100,0 % — с тревожным (уклоняющимся) расстройством личности, у 74,6–94,3 % — с неврастениями, у 94,1–100,0 % — со смешанным тревожно-депрессивным расстройством, у 81,8–88,9 % — с ипохондрическим расстройством, у 94,3–95,0 % — с легким депрессивным эпизодом, у 89,6–89,7 % — без нозогений. Сделан вывод о значимости нозогений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, стратификация, сердечно-сосудистый риск.





UDC 616-053.2/5:616-002.3:616.953:616345:616-022.7  
STUDY OF COLONIC MICROBIOCENOSIS STATE IN INFANTS SUFFERING FROM ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND CORRECTION OF DISTURBANCES REVEALED

V. V. Berezhnyy, I. I. Andrikevych

The results of studying the colonic microbiocenosis state in infants suffering from acute obstructive bronchitis are represented in this article. The study showed that antibiotics cause leads to colonic dysbacteriosis of various degrees. Therapy with the probiotics is effective in correction of colonic microbiocenosis disturbances.

**Key words:** children, microbiocenosis, dysbiosis, antibiotics.

UDC 615.279:547.972.3:616.831.005-002.1-092.9  
NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF QUERCETIN'S PREPARATIONS AT ACUTE VIOLATION OF CEREBRAL CIRCULATION IN EXPERIMENT

V. Yu. Slesarchuk, V. Y. Mamchur

Influence of Quercetin's preparations — Lipoflavone (liposome form of Quercetine), Corvitine (water-soluble form) and Lipine on survivability of animals and development of neurological deficit and indexes of orientation-research activity under conditions of acute cerebral circulation was studied. It is set that 4-day introduction of the studied antioxidants in the dose of 5 mg/kg (in a count on Quercetin) considerably diminish the percent of lethality with acute violation of cerebral circulation and reduce development of symptoms of neurological deficit as well as restore the indexes of orientation-research activity. The most promoted neuroprotective effect is rendered by Lipoflavone.

**Key words:** antioxidants, Quercetin's preparations, neuroprotection, sharp violation of cerebral circulation of blood, neurological deficit.

UDC 616.24-002.5-085:616.153.96:577.122.3  
DYNAMICS OF ESSENTIAL BLOOD AMINO ACIDS CONTENTS IN PATIENTS SUFFERING FROM PULMONARY TUBERCULOSIS DURING TREATMENT COURSE

I. O. Galan

Dynamics of essential blood amino acids contents in patients suffering from pulmonary tuberculosis is investigated before the antitubercular preparations therapy and 2 months after the beginning of treatment. There are revealed changes of essential blood amino acids contents before the beginning of treatment and relative normalization in 2 months after it.

**Key words:** essential blood amino acids, pulmonary tuberculosis.

UDC 616-039.71/616.34:612.482.4  
INVESTIGATION OF THE PLANT EXTRACTS EFFECTS IN THE PRESENCE OF BILE ON GLYCINE TRANSPORT INTO THE IR-DIATED RATS POSTERITY ENTEROCYTES

O. V. Storchylo

It was detected that glycine transport system in the intact group does not depend on the presence of bile in the incubation medium. Effects of the summary milk thistle fruits extract and its separate fractions — oil and water-soluble — were very different in the intact and experimental groups: milk thistle oil favoured increasing the level of glycine transport in the experimental group in comparison with intact, but did not change it in comparison with corresponding control groups; legalon caused destabilization of glycine transport in the experimental group both in the presence and absence of bile.

**Key words:** plant extracts, bile, glycine transport.

UDC 616.367-089.85:616.381-072.1:612.018  
COMPARATIVE STUDY OF INJURY CAUSING BY LAPAROSCOPIC AND LAPAROTOMIC INTERVENTIONS ON BILE DUCTS DURING CHOLEDOCHOLITHIASIS TREATMENT

V. V. Grubnik, A. I. Tkachenko

Advanced experience in laparoscopic surgery for choledocholithiasis allowed us to compare their results with open surgery. From 1998 till 2007, 436 patients had laparoscopic surgery. Thus, additional open surgery haven't been used for these patients. The complications of open (n=238) and laparoscopic operations (n=198) were compared. After the studying of stress hormones serum levels, the laparoscopic surgery proved to be less invasive than open one.

**Key words:** laparoscopy, choledocholithiasis, choledochotomy, choledochoection, hormones.

UDC 616.329-002-018  
MORPHOLOGIC ASPECTS OF TISSUE ALTERATION OF THE GASTROESOPHAGEAL JUNCTION UNDER CONDITION OF EXPERIMENTAL GASTROESOPHAGEAL REFLUX

I. V. Shkvarkovsky

An experimental use of the developed method of simulating gastroesophageal reflux disease is accompanied with the development of pathohistologic changes typical of reflux-esophagitis. The course of an inflammatory process at early stages of its development is characterized by a predomination of alterative changes in the tissues of the esophagus, which spread through out its all layers. The evidence of a long-lasting influence of the acidic-peptic factor is the visualization of erosions and ulcers, that appear at different stages of development.

**Key words:** experimental model, reflux-esophagitis.

UDC 616.118:616.1-001.8.003.12  
METHODOLOGICAL APPROACHES TO COMMON CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION IN PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION

I. V. Drozdova

Prevalence of nosogenies (psychical reactions), risk factors (with regard for stresses and psychological features), stratification of common cardiovascular risk was studied in 427 patients with the 1st and the 2nd stages of arterial hypertension (AH). Nosogeny and combination of 4–7 risk factors were revealed in 81,9 % patients, what have led to high and very high risk of cardiovascular complications in 86,5–95,2 % AH patients with dysthymia, in 100,0 % patients with anxious (deviated) personal disorders, in 74,6–94,3 % patients with neurasthenia, in 94,1–100,0 % patients with mixed anxious-depressive disorder, in 81,8–88,9 % AH patients with mild depressive episode, in 89,6–89,7 % patients without nosogenies. The conclusion of nosogenies importance was made.

**Key words:** arterial hypertension, stratification, cardiovascular risk.

UDC 616.24-002.5-07:616.154.379  
THE INSULIN THERAPY INFLUENCE ON INSULIN AND C-PEPTIDE CONCENTRATION DYNAMICS IN THE BLOOD IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH PRECLINICAL GLYCAEMIA DISTURBANCES

O. G. Andreyeva

The insulin therapy (pharmaceutical name — Humodarum R) influence on dynamics of insulin and C-peptide concentrations in the blood during the oral glucose tolerance test in the 27 pulmonary tuberculosis patients with preclinical glycaemia disturbances was carried out. The positive effect of insulin in complex treatment of tuberculosis on functional reserves of the insular system in these patients was established.

**Key words:** preclinical glycaemia disturbances, tuberculosis, insulin.





УДК 618.3-06:612.018-008.61:577.175.62:612.433.664  
ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОБЪЕДИНЕННЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ И ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

А. А. Зелинский, С. В. Овчаренко

Рассмотрена взаимосвязь между уровнем андрогенов, пролактина, хорионического гонадотропина, эстриола, плацентарных белков (ТБГ, ПАМГ-1) у женщин с исходной гиперпролактинемией и гиперандрогенией во время беременности и вероятностью развития тех или иных осложнений течения гестационного процесса. Представлена диагностическая ценность ТБГ и ПАМГ-1 в оценке риска самопроизвольного прерывания беременности, родов до срока. Показана возможность медикаментозной коррекции повышенных уровней пролактина, ДГЕА у женщин с гиперандрогенией и гиперпролактинемией при развитии синдрома угрозы прерывания беременности.

**Ключевые слова:** гиперандрогения, гиперпролактинемия, плацентарные белки, осложнения течения беременности.

УДК 618.3-06+616.983+616.9-022  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ НА ПРИКАРПАТЬЕ

В. Ф. Струк

Проведено обследование беременных на Прикарпатье с целью установления частоты распространения острой парвовирусной инфекции. Распространенность острой парвовирусной инфекции у беременных на Прикарпатье составляет около 3,8%. Частота распространения парвовирусной инфекции у беременных достоверно ( $P > 0,05$ ) не отличается от частоты выявления острой парвовирусной инфекции у небеременных женщин в популяции. Около 58% женщин репродуктивного возраста не имеют иммунитета к парвовирусу В19, составляя группу риска перинатальных потерь.

**Ключевые слова:** парвовирусная инфекция, парвовирус В19, беременность.

УДК 616.36-002.2-08:612.017:615.375  
ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ИНТЕРФЕРОНОГЕНА АМИКСИНА НА ПРОЦЕССЫ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Е. В. Никитин, К. Л. Сервецкий, Е. Н. Усыченко, Е. А. Буйко

В работе представлены результаты изучения цитотоксической активности НК-клеток, содержания сывороточного ИФН и его фракций в зависимости от количества курсов лечения амиксином; проведен анализ взаимосвязи иммунологических показателей, интерферонового статуса, цитотоксической активности НК-клеток. Сопоставлена динамика иммунологических показателей и клинической эффективности терапии амиксином больных ХГС. Показано, что продолжительная терапия амиксином при ХГС оказывает положительное влияние на дисбаланс иммунной системы и клиническую картину заболевания.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, клеточный иммунитет, межклеточное взаимодействие, интерферон, амиксин.

УДК 613.34:546.134:578:628.162  
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АДЕНОВИРУЛИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ ДИОКСИДА ХЛОРА ПРИ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИИ ВОДЫ

А. В. Мокиенко, Н. Ф. Петренко, И. В. Дзюблик, Л. И. Засыпка, Л. С. Котлик, Е. Ф. Тарасюк, Н. Н. Тихенко

Представлен анализ данных литературы и результаты собственных исследований по гигиенической оценке аденовирулицидного действия диоксида хлора при обеззараживании воды. Показано, что титры аденовируса при воздействии эффективных доз диоксида хлора следующие:  $10^{6,2}$  ТЦД<sub>50</sub> 1,0 мг/дм<sup>3</sup> в разведении  $10^{-5}$ ;  $10^{7,2}$  ТЦД<sub>50</sub> 1,0 мг/дм<sup>3</sup> в разведении  $10^{-6}$ ;  $10^{8,2}$  ТЦД<sub>50</sub> 0,5 мг/дм<sup>3</sup> в разведении  $10^{-7}$ . Обосновано применение диоксида хлора как эффективного вирулицидного средства для обеззараживания питьевой воды и сточных вод.

**Ключевые слова:** аденовирусы, вода, диоксид хлора, обеззараживание.

УДК 616.36-002-036.12:612.112.3  
ОСОБЕННОСТИ И СВЯЗЬ АВТОИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

О. Ю. Николенко

При обследовании 105 больных хроническим вирусным гепатитом С титры аутоантител были повышены ко всем аутоантигенам: печени, селезенки, почки, тимуса, нативной ДНК, денатурированной ДНК. Циркулирующие иммунные комплексы были прямо связаны с активностью заболевания. Повышение активности хронического вирусного гепатита С приводит к увеличению в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы.

УДК 577.1:547.962.9  
БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АНТИБИОТИКОВ В НЕРВНОЙ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. Б. Бондаренко, С. С. Танина, Г. Л. Гайдай, Т. А. Карацуба

Обзор литературы посвящен биохимическим последствиям использования противоопухолевых антибиотиков в нервной и соединительной тканях. Высокомолекулярные составляющие внеклеточного матрикса в нервной и соединительной тканях, их фрагменты, коллагеновые структуры, рецепторные белки и ферменты самих клеток-мишеней способны серьезно модифицировать эффекты противоопухолевых антибиотиков, как снижая, так и повышая их влияние на опухолевый рост и организм в целом.

**Ключевые слова:** противоопухолевые антибиотики, нервная и соединительная ткань, клетки-мишени.

УДК 616.831-005.1-071.7  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЕННОГО ФИБРИНОЛИЗА И ПРОТЕОЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н. В. Пашковская, О. А. Оленович

Исследованы дифференциальные особенности показателей плазменного фибринолиза и протеолиза у больных с диабетической энцефалопатией. Установлено угнетение плазменного фибринолитического потенциала с более глубокими изменениями при инсулиннезависимом сахарном диабете. На этом фоне наблюдалось торможение процессов лизиса низкомолекулярных белков, причем более достоверное при сахарном диабете типа 2, при котором также снижалась деградация высокомолекулярных белков и активировался лизис коллагена, что указывает на интенсивность процессов дестабилизации церебральных атеросклеротических бляшек.

**Ключевые слова:** диабетическая энцефалопатия, сахарный диабет, фибринолиз, протеолиз.

УДК 616.127-005.8-085.273.53(091)  
ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННЫМ ПРОБЛЕМАМ

Паниграхи Прадош Кумар

В обзоре представлены результаты наиболее крупных международных многоцентровых исследований, продемонстрировавшие уменьшение летальности после тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда. Проанализированы причины, ограничивающие эффективность тромболитизиса, представлены современные неинвазивные критерии реперфузии, рекомендованные временные интервалы его проведения, результаты современных исследований сравнительной эффективности тромболитических агентов и перспективные пути оптимизации тромболитической терапии.

**Ключевые слова:** тромболитическая терапия, летальность, эффективность, оптимизация.



UDC 618.3-06+616.983+616.9-022  
PARVOVIRAL INFECTION SPREADING IN PREGNANT WOMEN IN PRE-CARPATHIANS

V. F. Struk

Examination of pregnant women in Pre-Carpathians in order to determine the rate of acute parvoviral infection spreading was carried out. The spread of acute parvoviral infection in pregnant women in Pre-Carpathians is about 3,8%. The spread of parvoviral infection in pregnant women reliably ( $P < 0,05$ ) isn't different from the frequency of revealing acute parvoviral infection in non-pregnant women in population. About 58% women of reproductive age have no immunity to parvovirus B19, forming the perinatal loss risk group.

**Key words:** parvoviral infection, parvovirus B19, pregnancy.

UDC 618.3-06:612.018-008.61:577.175.62:612.433.664  
PREGNANCY COURSE ON WOMEN WITH COMBINED FORMS OF HYPERPROLACTINEMIA AND HYPERANDROGENISM

O. O. Zelinsky, S. V. Ovcharenko

Interrelation between the level of androgens, prolactin, chorionic gonadotrophin, estradiol, placenta proteins (TBG, PAMG-1) for women with initial hyperprolactinemia and hyperandrogenism during pregnancy and probability of development of different complications of gestational process course are highlighted in the article. The diagnostic value of TBG and PAMG-1 is confirmed in the estimation of risk of spontaneous abortion, preterm birth. Possibility of medicinal correction of increased levels of prolactin is presented, DGEA for women with hyperprolactinemia and hyperandrogenism at development of abortion threat syndrome.

**Key words:** hyperandrogenism, hyperprolactinemia, placenta proteins, complications of pregnancy.

UDC 613.34:546.134:578:628.162  
HYGIENIC ESTIMATION OF CHLORINE DIOXIDE ADENOVIRULICIDAL ACTION AT DISINFECTION OF WATER

A. V. Mokiienko, N. F. Petrenko, I. V. Dzyublick, L. G. Zasyuka, L. S. Kotlik, O. P. Tarasyuk, N. M. Tikhenko

The analysis of literature data and own researches results on hygienic estimation of chlorine dioxide adenovirulicidal action at water disinfection is presented. It is shown that adenovirus titers at influence of the effective doses of chlorine dioxide are the following:  $10^{6,2}$  TCD<sub>50</sub> 1,0 mg/l in cultivation  $10^{-5}$ ;  $10^{7,2}$  TCD<sub>50</sub> 1,0 mg/l in cultivation  $10^{-6}$ ;  $10^{8,2}$  TCD<sub>50</sub> 0,5 mg/l in cultivation  $10^{-7}$ . Application of chlorine dioxide as effective virulicidal means for potable water and sewage disinfection is proved.

**Key words:** adenoviruses, water, chlorine dioxide, disinfection.

UDC 616.36-002.2-08:612.017:6153075  
THE FEATURES OF THE INFLUENCE OF INTERFERONOGEN AMIXIN ON THE PROCESS OF THE CELL-TO-CELL COLLABORATION IN THE PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS C

Ye. V. Nikitin, K. L. Servetsky, K. M. Usyuchenko, O. O. Buyko

The investigation of peripheral blood lymphocytes, cytotoxic activity of NK-cells, and level of serum IFN $\alpha$  and IFN $\gamma$  has been carried out in dependence on the amount of the courses of amyxin therapy. Interconnection of immune parameters, interferon status, cytotoxic activity of NK-cells have been analyzed. Dynamics of immunologic parameters and clinical efficacy of chronic hepatitis C patients is compared. It is revealed that long-term amyxin therapy during chronic hepatitis C have positive influence on immune system imbalance and the clinical course of the disease.

**Key words:** chronic hepatitis C, cell immunity, intercellular action, interferon, amyxin.

UDC 577.1:547.962.9  
BIOCHEMICAL CONSEQUENCES OF ANTITUMOR ANTIBIOTICS APPLICATION IN NERVE AND CONNECTIVE TISSUES

L. B. Bondarenko, S. S. Tanina, G. L. Gayday, T. A. Karatsuba

The review highlights the problems of biochemical consequences of antitumor antibiotics application in nerve and connective tissues. Highly molecular collagen structures of extracellular matrix in nerve and connective tissues, their fragments, receptor proteins and enzymes involved in collagen metabolism could seriously modify antitumor antibiotics effects via not only decreasing but also increasing their influence on tumor cells and organism as a whole.

**Key words:** antitumor antibiotics, nerve and connective tissue, target cells.

UDC 616.36-002-036.12:612.112.3  
PECILIARITIES AND CONNECTION OF AUTOIMMUNE PARAMETERS WITH CLINICAL-BIOCHEMICAL DATA IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC VIRUS HEPATITIS C

O. Yu. Nikolenko

At examination of 105 patients suffering from chronic virus hepatitis C autoantibody titers have been increased to all autoantigens: the liver, the spleen, the kidney, the thymus, native DNA, dDNA. Circulating immune complexes have been directly bound up with activity of disease. Rising of chronic virus hepatitis C activity leads to augmentation of the level of circulating immune complexes in the blood.

**Key words:** chronic virus hepatitis C, autoantibodies, circulating immune complexes.

UDC 616.127-005.8-085.273.53(091)  
THROMBOLYTIC THERAPY OF MYOCARDIAL INFARCTION: FROM SOURCES TO THE MODERN PROBLEMS

Panigrahi Pradosh Kumar

The result of the largest international multicenter researches are presented in the review, showing diminution of lethality after giving thrombolytic therapy to the patients suffering from myocardial infarction. The causes limiting efficiency of thrombolysis are analyzed, the modern noninvasive criteria of reperfusion are presented, the temporary intervals of its conduction, results of the modern researches on comparative efficiency of thrombolytic agents and perspective ways of optimization of thrombolytic therapy are recommended.

**Key words:** thrombolytic therapy, lethality, efficiency, optimization.

UDC 616.831-005.1-071.7  
DIFFERENTIAL PACILIARITIES OF PLASMA FIBRINOLYSIS AND PROTEOLYSIS INDICES IN PATIENTS WITH DIABETIC ENCEPHALOPATHY IN DEPENDENCE ON THE BASIC DISEASE TYPE

N. V. Pashkovska, O. A. Olenovych

The differential peculiarities of the plasma fibrinolysis and proteolysis indices were studied in patients with diabetic encephalopathy. The inhibition of plasma fibrinolytic potential with deeper changes in case of insulin-independent diabetes mellitus was established. On this background the processes of lysis of low-molecular proteins were inhibited more reliably in case of diabetes mellitus type 2, and were accompanied with the inhibition of degradation of high-molecular proteins and activation of collagenolysis, that indicated the intensity of destabilization of cerebral atherosclerotic plaque.

**Key words:** diabetic encephalopathy, diabetes mellitus, fibrinolysis, proteolysis.



УДК 616.9-036.22:577(4770)  
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЕЕ РОЛЬ В СОВРЕ-  
МЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Ю. И. Бажора

В лекции дано определение новой науки — молекулярной эпидемиологии; изложены основные цели и задачи ее исследований; показаны отличия молекулярной эпидемиологии от родственных направлений современной эпидемиологии. На конкретных примерах демонстрируется роль молекулярной эпидемиологии как связующего звена между молекулярной биологией и клинической медициной.

**Ключевые слова:** молекулярная эпидемиология, молекулярно-эпидемиологические методы, эпидемиология генома человека, гены чувствительности к заболеваниям.

UDC 616.9-036.22:577(4770)  
MOLECULAR EPIDEMIOLOGY AND ITS ROLE IN MODERN  
MEDICINE

Yu. I. Bazhora

Lecture represents the definition of a new discipline — molecular epidemiology; the major tasks and problems of its researches are presented. The major differences between molecular epidemiology and neighboring epidemiological disciplines are demonstrated. The role of molecular epidemiology as a link between molecular biology and clinical medicine is illustrated with the examples.

**Key words:** molecular epidemiology, molecular-epidemiological methods, epidemiology of human genome, genes of the diseases predisposition.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань у ньому друкували свої праці науковці, чиї імена були всевітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Повновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

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 літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го 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 уста-



нови, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;  
б) ініціали та прізвище автора (авторів);  
в) назва статті;  
г) повна назва установи, де виконано роботу;  
д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання мети статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;

л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно

вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word for Windows;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

*Редакційна колегія*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (98) 2006



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (99) 2007



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (101) 2007



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (102) 2007



# 2008

*Січень*

*Лютий*

*Березень*

Пн	7 14 21 28	4 11 18 25	3 10 17 24 31
Вт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	4 11 18 25
Ср	2 9 16 23 30	6 13 20 27	5 12 19 26
Чт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	6 13 20 27
Пт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	7 14 21 28
Сб	5 12 19 26	2 9 16 23	1 8 15 22 29
Нд	6 13 20 27	3 10 17 24	2 9 16 23 30

*Квітень*

*Травень*

*Червень*

Пн	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Вт	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Ср	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Чт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Пт	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Сб	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Нд	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29

*Липень*

*Серпень*

*Вересень*

Пн	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Вт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Ср	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Чт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Пт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Сб	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Нд	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28

*Жовтень*

*Листопад*

*Грудень*

Пн	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Вт	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Ср	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Чт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Пт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Сб	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Нд	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ**  
**ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**