

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (96) 2006



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський державний медичний університет

Головний редактор

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

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (96) 2006

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24
(048) 728-54-58
(0482) 23-29-63
(048) 719-06-40

Редактор випуску
В. М. Попов

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

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

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

Фото на обкладинці —
В. М. Попов

На фото:
Пам'ятник воїнам-афганцям
в Одесі

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

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Підписано до друку 28.08.2006.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 400. Зам. 848.

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

СЕЛЕНОРГАНІЧНІ ТА СЕЛЕННЕОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ ЯК ПРЕПАРАТИ ВИБОРУ ПРИ ТОКСИЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНІВ Б. М. Галкін, І. Є. Барінова, В. Е. Осетров, Т. О. Філіпова	3
ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ПЕЧІНЦІ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ, ОТРИМАНИХ ВІД АЛКОГОЛІЗОВАНИХ САМЦІВ І САМОК О. А. Герасименко, К. Л. Сервецький	6
ВПЛИВ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ І ПРЕДУКАЛУ НА ОСМОРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ГЕНТАМІЦИНОВІЙ НЕФРОПАТІЇ А. І. Гоженко, М. П. Владимірова, І. А. Кузьменко	8
ВПЛИВ НЕЙРОПЕПТИДІВ ВАЗОПРЕСИНОВОГО РЯДУ НА ФІЗИЧНУ ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ЩУРІВ О. Л. Дроздов, В. І. Чорна	11
ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ГАЛОГЕНОЗАМІЩЕНИХ БЕНЗО- І ДИБЕНЗОКРАУН-ЕТЕРІВ Л. О. Конуп, І. П. Конуп, С. М. Плужник-Гладир, С. А. Котляр	14
О БЕЗОПАСНОСТІ ПРИМЕНЕННЯ НОВОГО КОМБІНІРОВАНОГО ПРЕПАРАТА ТРАМАДОЛА И ДРОТАВЕРИНА В. І. Мамчур, В. І. Опришко, Е. В. Хомяк, А. А. Нефедов	17
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПЕРЕДНИКІВ ОБМІНУ КРЕАТИНУ У ТКАНИНАХ ОДНОМІСЯЧНИХ ЩУРЯТ І СТАТЕВОЗРІЛИХ ТВАРИН О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов	20
МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ БЕРЛІТІОНУ НА ВМІСТ МАКРОЕРГІЧНИХ СПОЛУК В ЕРИТРОЦИТАХ КРОВІ ВИВОДКА, ОТРИМАНОГО ВІД РАДІАЦІЙНО УРАЖЕНИХ САМЦІВ І САМОК О. О. Маркова, В. К. Напханюк	22
СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНУ 2-АЛЬФА Й ОБЗИДАНУ О. М. Нєнова	25
ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ЇХ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ Г. І. Сівко, І. М. Кириченко, Г. В. Мальцев, Е. А. Семенішина, В. І. Павловський, І. А. Кравченко	27



Одеса
Одеський медуніверситет
2006



ВПЛИВ ЕКСО НА СТАН ЕПІТЕЛІЇВ ІЗ РІЗНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ДО ЕСТРОГЕНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОВАРІОЕКТОМІЇ О. Л. Холодкова, І. М. Мойсєєв, А. П. Левицький, Д. М. Пихтєєв, А. Б. Македон	29
ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЛАКТОБАКТЕРІЙ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ КАНДИДОЗІВ ЛОР-ОРГАНІВ О. Г. Вольська, Л. М. Шинкаренко, І. С. Зарицька, Д. Д. Заболотна	32
АНАЛІЗ ФАРМАКОКІНЕТИКИ НОВИХ ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТІВ, ЗАСНОВАНИЙ НА ОЦІНЦІ СТАТИСТИЧНИХ МОМЕНТІВ ЇХ РОЗПОДІЛУ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН В. В. Годован, О. В. Жук, В. Г. Зіньковський, С. І. Щукін	36



Клінічна практика

ДИНАМІКА ДЕЯКИХ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНИХ КРИТЕРІЇВ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУПАХ Аша Усама Ахмед Мухамед, Н. Г. Мартинова, Е. С. Привалова	43
АНАЛІЗ СТРЕСОВОГО СТАНУ МІОКАРДА У НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ ІЗ НИЗЬКИМ СЕРЦЕВИМ ВИКИДОМ О. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, О. В. Добруха, П. І. Пустовойт, В. Я. Янак	45
ВМІСТ ЯДЕРНИХ НУКЛЕОТИДІВ У РІЗНИХ ПОПУЛЯЦІЯХ ЛІМФОЇДНИХ КЛІТИН І СТАН ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНІ АНГІОПАТІЇ ТА РЕТИНОПАТІЇ Т. В. Дегтяренко, О. В. Богданова	49
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП Л. А. Ковалевська	54
АНАЛІЗ ПРИЧИН СМЕРТНОСТІ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ У 2000–2004 рр. Н. В. Котова, О. О. Старець	58
БАР'ЄРНА ФУНКЦІЯ ПІДНЕБІННИХ МИГДАЛИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ О. Б. Макаренко	62
КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ О. Ю. Побережник	65
ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ ПРИ АКТИВНІЙ ОРТОПРОБІ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ ІЗ НОРМАЛЬНИМ, ВИСОКИМ НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПЕРШОГО СТУПЕНЯ С. А. Тихонова	69
ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГОМОТОКСИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПОЛОГОВИХ ТРАВМ ПРОМЕЖИНИ У ПОРОДІЛЕЙ З ПОРУШЕННЯМИ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ Л. В. Яремчук	73
МЕТОД ПОЕТАПНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ВЕРХНЬОЇ ГУБИ ПРИ ДВОБІЧНІЙ ПОЄДНАНІЙ ЩІЛИНІ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ Н. Б. Дмитрієва, А. Г. Гулюк, В. Г. Крикляс	77



Екологія

МЕДИКО-ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ КРИВБАСУ С. А. Риженко, К. П. Вайнер, В. Г. Капшук, І. І. Грузін, А. Ю. Лисий, С. В. Дьоміна	83
--	----



Пам'ять

СВІТЛОЇ ПАМ'ЯТІ ДРУГА	88
-----------------------------	----



Реферати

89

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 8 від 25.05.2006 р.

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

© Одеський медичний журнал, 2006





УДК 615.275.4.015.4

Б. М. Галкін, І. Є. Барінова, В. Е. Осетров, Т. О. Філіпова

СЕЛЕНОРГАНІЧНІ ТА СЕЛЕННЕОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ ЯК ПРЕПАРАТИ ВИБОРУ ПРИ ТОКСИЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНІВ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Швидке зростання темпів промислового виробництва протягом останнього сторіччя, широке впровадження у народному господарстві та побуті величезної кількості ксенобіотиків призвели до збільшення кількості хвороб, пов'язаних з інтоксикаціями.

Основними об'єктами uszkodження стають нервова тканина, органи дихання та кров. З деякими ксенобіотиками стикається лише обмежене коло людей, але більшість техногенних сполук становлять загрозу для здоров'я населення в цілому. Постійний вплив діоксиду азоту, наприклад, призводить до тяжких, а іноді необоротних змін органів дихання, інвалідизації, а у разі тяжких інтоксикацій — до смерті. Основною ураження стає оксидантний стрес.

Проте знайти універсальний засіб, який би купірував цей стрес і не викликав побічних ефектів, досі не вдається. Немає однозначної відповіді, що ефективніше: синтетичні чи природні антиокиснювачі. Обґрунтування ролі антиоксидантів як захисного, профілактичного чи лікувального засобу при широкому спектрі патологічних станів із різким по-

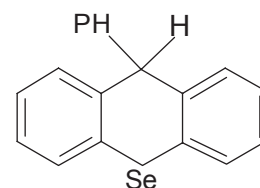
силенням вільнорадикального окиснення вперше здійснено Б. М. Тарусовим [1]. Антиокиснювачі біогенного походження не порушують і не гальмують біологічного ферментативного окиснювання, що є основою біоенергетики. До них належать цистеїн, глутатіон тощо. Синтетичні антиокиснювачі — це антибіотики, амінокислоти та їх різні модифікації (L-аргінін, ацетилцистеїн). Необхідно відзначити, що синтетичні антиоксиданти справляють побічні ефекти при значно менших дозах, ніж природні.

Метою нашої роботи було вивчення здатності сполук селену здійснювати захисний вплив при токсичному набряку легенів, викликаному діоксидом азоту, завдяки їх антиокиснювальному властивостям.

Матеріали та методи дослідження

Усі дослідження були проведені на мишах-самцях лінії СТВА масою 15–18 мг, що утримувалися в стаціонарних умовах віварію. Для створення моделі токсичного набряку легенів використовували камеру проточного типу об'ємом

0,1 м³. Взяття проб для контролю концентрації діоксиду азоту проводили без розгерметизації камери. Концентрацію NO₂ визначали хімічним методом з використанням реактиву Гріса — Глосвая [2] за калібрувальною кривою. Сполуки, що вивчалися, вводили мишам внутрішньочеревинно, однократно за 20 хв до обробки NO₂. Для скринінгу були обрані селеніт натрію та селеноксантен (9-феніл-симетричний октагідроселеноксантен). Брутто формула C₁₉H₂₂Se.



Тварини утримувалися у камері протягом 60 хв при концентрації діоксиду азоту 600–800 мг/м³. При даних концентраціях кількість загиблих становила 60–80 % у групі. Досліджували первинну антитоксичну активність, для чого розраховували імовірність смерті у відсотках, співвідношення сириї маси легенів до маси тіла (ЛК), коефіцієнт гідратації (КГ), сухий залишок, збільшення кровонаповнення (ПКЛ), коефі-



цієнт інтенсивності летальності (коефіцієнт Капуссінера) [3]. Визначали дозову залежність між концентрацією NO₂ і летальністю експериментальних тварин [4]. Для проведення біохімічних досліджень концентрацію NO₂ у камері підтримували в межах 200–400 мг/м², що спричинило 20–40%-ну летальність експериментальних тварин. Визначали вміст аскорбату [5], відновленого глутатіону [6], глутатіонредуктази [7], глутатіонпероксидази [8] у легенях. Активність перекисного окиснювання ліпідів (ПОЛ) визначали за методом [9]. Статистичну обробку результатів проводили методом середньої арифметичної та її середньої квадратичної помилки за критерієм вірогідності Стьюдента [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Селен входить до складу ферментів форміатдегідрогенази, гліциноредуктази, глута-

тійонпероксидази і розташовується у активному центрі. Завдяки здатності замінити сірку, він може зв'язуватися з вільним цистеїном і включатися в білки. У живих організмах селен присутній у вигляді комплексів із низько- та високомолекулярними білками. Встановлено, що попереднє введення селеніту натрію дозами 0,5–2,5 мг/кг маси тіла частково захищає тварин від загибелі (табл. 1). Так, при першій дозі речовини ПЛ знижується на 30 %, при другій — на 50 %. Збільшення дози сполуки (у 5 разів) викликало зворотний ефект — відсоток летальності збільшувався, що, на нашу думку, пов'язано з токсичністю самої речовини. Коефіцієнт Капуссінера залежно від дози зростав у 3,2; 3 і 1,5 рази відповідно. На показники набряку препарат істотно не впливав. Вміст ЕД₅₀ становив (1,0±0,3) мг/кг маси тіла.

Дослідження, проведені на різних концентраціях NO₂, по-

казали, що ЕД₅₀ селеніту натрію змінював концентрації Cl₁₆, Cl₅₀, Cl₈₄ у 1,5; 1,4 і 1,4 рази відповідно, а коефіцієнт ефективності дорівнює 1,43. Селеноксантен практично не впливав на летальність експериментальних тварин, але зменшував рівень КГ на 23 % порівняно з інтактним контролем. Коефіцієнт Капуссінера зростав у 1,1–1,7 рази залежно від дози речовини. Введення цієї сполуки спричинило зміну показника NO₂, що викликають Cl₁₆, Cl₅₀, Cl₈₄, а КЕ при дозі 1,0 мг/кг маси тіла становив 1,19, що вказувало на незначний захисний ефект. При вивченні антиоксидантних властивостей запропонованих сполук потрібно досліджувати процеси ПОЛ і всі зміни, пов'язані з цим механізмом. Їх можна підрозділити на структурні та функціональні, ферментативні й неферментативні.

У табл. 2 наводяться дані щодо впливу досліджуваних

Таблиця 1
Вплив селеніту натрію і селеноксантену на набряк легень у мишей, викликаний діоксидом азоту, мг/кг, M±m; n=10

Показник	Контроль	Селеніт Na			Селеноксантен		
		0,5	1,0	2,5	0,5	2,5	10
Летальність, %	90	60	40	100	60	70	100
ЛК	14,8±0,7	17,1±1,1	15,8±1,2	18,5±0,6	17,4±0,7	18,3±1,6	17,8±1,1
КГ	7,1±0,2	6,7±0,5	7,0±0,4	7,4±0,3	6,6±0,3*	7,0±0,4	7,1±0,3
ПКЛ	2,5±0,2	2,1±0,5	2,4±0,4	2,8±0,3	2,0±0,3*	2,4±0,4	2,5±0,5
Cl ₁₆ , мг/м ³	350±35	—	531±47*	—	450±54	—	—
Cl ₅₀ , мг/м ³	569±62	—	813±94*	—	675±76	—	—
Cl ₈₄ , мг/м ³	738±84	—	1025±150	—	850±80	—	—
До еф.	—	—	1,43	—	1,19	—	—
До кап.	0,28	0,89	0,84	0,43	0,96	0,66	0,41

Примітка. У табл. 1–3: * — вірогідність розбіжностей при P≤0,05.

Таблиця 2
Вплив селеновмісних сполук на інтенсивність ПОЛ у легенях мишей у нормі та при дії NO₂, нмоль/(мг·хв), M±m; n=6–8

Варіант	Доза, мг/кг	Спонтанне ПОЛ		Аскорбатзалежне ПОЛ		НАДФН-залежне ПОЛ	
		Інтакт.	NO ₂	Інтакт.	NO ₂	Інтакт.	NO ₂
Контроль	—	1,31±0,10	2,74±0,20*	10,60±0,50	22,8±1,2*	15,4±1,4	25,6±0,9*
Селеноксантен	2,5	1,37±0,90	1,00±0,30*	11,20±1,40	11,3±1,6*	20,2±2,7	18,3±2,5*
Селеніт Na	1,0	1,42±0,20	1,80±0,25	12,3±1,5	13,6±1,6*	17,6±3,2	22,2±4,5



Вміст відновленого глутатіону, аскорбінової кислоти, зміна активності глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази при окиснювальному стресі та введенні сполук селену, $M \pm m$, $n=5-7$

Варіант	Доза, мг/кг	Аскорбінова к-та,		Відновлений глутатіон, мг%		Активність GSH-ред., мкМ GSH/(хв·мг біл.)		Активність GSH-пер., мкМ GSSG/(хв·мг біл.)	
		Інтакт.	NO ₂	Інтакт.	NO ₂	Інтакт.	NO ₂	Інтакт.	NO ₂
Контроль	—	1,93±0,30	0,83±0,09*	57,6±7,3	39,40±3,00*	68,7±6,9	35,6±5,2*	7,8±0,8	3,4±0,2
Селеноксантен	2,5	0,60±0,05*	0,40±0,03*	52,4±7,8	56,70±3,60*	59,8±9,8	45,7±4,2	11,4±0,9*	8,1±0,7*
Селеніт Na	1,0	1,2±0,3	1,1±0,2	56,5±6,2	61,3±7,0	64,6±7,3	52,1±4,8*	13,7±1,0	9,5±0,9*

речовин на інтенсивність ПОЛ. Встановлено, що NO₂ збільшує рівень спонтанного ПОЛ удвічі. Одночасно з цим активізується як аскорбатзалежне, так і НАДФН-залежне ПОЛ, а співвідношення процесів зсувається у бік неферментативних реакцій, що вказує на деструктивний характер NO₂ як прооксиданту. Введення селеноксантену призвело до зменшення швидкості спонтанного ПОЛ на 63 %, а швидкість неферментативного ПОЛ була блокована порівняно з затруєним контролем удвічі. Сполука, що вивчалася, і в інтактних тварин, і в оброблених NO₂ підвищувала показники ферментативних процесів, що вказує на роль селеноксантену в активації у легенях біогенних регуляторів, які утворюються з ненасичених жирних кислот за допомогою пероксидаційних процесів. Введення селеніту Na посилювало швидкість спонтанного ПОЛ на 26,8 %. Подібна тенденція зберігалася і при вивченні змін швидкості аскорбатзалежного ПОЛ (підвищення швидкості на 10,6 %) і НАДФН-залежного ПОЛ (збільшення на 26,1 %). Як природні антиоксиданти, аскорбінова кислота і відновлений глутатіон відіграють чималу роль у патогенезі токсичного набряку легень. Варіювання їхнього вмісту може призводити до зміни неферментативного і ферментативного захисту від оксидантного стресу. Під час наших досліджень було встановлено, що попереднє вве-

дення селеноксантену та селеніту Na не захищає вітамін С від токсичного впливу NO₂, але значно збільшує концентрацію GSH, що свідчить про наявність антиоксидантних властивостей (табл. 3). Відомо активна участь глутатіонпероксидази в захисті клітин від оксидантного стресу.

Встановлено, що селеноксантен і селеніт Na активують цей фермент при інтоксикації NO₂. Ці сполуки в 1,46 та 1,44 рази відповідно підвищували швидкість пероксидазної реакції та були індуктором глутатіонпероксидази.

Таким чином, для подальшого скринінгу з метою створення профілактичного препарату з антирадикальними та протинабряковими властивостями пропонуємо застосовувати неорганічні сполуки селену, які мають меншу токсичність.

Механізм їхньої дії, на нашу думку, пов'язаний з індукцією Se-залежної глутатіонпероксидази — одного з основних ферментів другої фази ферментативного антиокиснювального захисту організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Журавлев А. И. Биоантиокислители в животном организме // Биоантиокислители. — М.: Наука, 1975. — С. 15-29.
2. Другов Ю. С., Беликов А. П. Методы анализа загрязнений воздуха. — М.: Химия, 1984. — 364 с.
3. Logan R. The effect of x-irradiation on the uptake of nucleic acids and protein precursors by isolated rab-

bit livers, appendix and thymus nuclei // Biochem. Biophys. Acta. — 1959. — Vol. 35, N 1. — P. 251-253.

4. Урюпов О. Ю. Скрининг антигипоксических средств на модели гемической гипоксии // Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства. — М.: ВИНТИ, 1991. — С. 145.

5. Руководство к практическим занятиям по биохимии / Под ред. Т. М. Березова. — М.: Медицина, 1976. — 294 с.

6. Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. — 272 с.

7. Горчакова И. А. Фармакология глутаминовой кислоты и ее соединений // Фармакол. и токсикол. — 1990. — № 25. — С. 10-17.

8. Пахомова В. А., Крюкова Г. Н. Способ определения активности глутатіонпероксидази в биологических тканях / А. с. № 922637 СССР, ЛЕКИ д 01 № 33/48. Опубл. 23.04.92. — № 15. — 2 с.

9. Современные методы в биохимии / Под ред. В. И. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

10. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. — М.: Высш. школа, 1985. — 320 с.



О. А. Герасименко, К. Л. Сервецький

ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ПЕЧІНЦІ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ, ОТРИМАНИХ ВІД АЛКОГОЛІЗОВАНИХ САМЦІВ І САМОК

Одеський державний медичний університет

Вступ

Однією з актуальних проблем сьогодення є значне зростання вживання алкоголю серед населення України. Зазначена проблема — одна з важливих як у медичному, так і соціальному плані. Нині відомо, що зловживання алкоголем значно порушує захисні функції печінки і призводить до нагромадження в гепатоцитах його токсичного метаболіту — ацетальдегіду [1]. Останній, як відомо [2], вступає у хімічну взаємодію з антиоксидантами, що захищають гепатоцити від вільних радикалів, активація утворення яких відбувається у відповідь на дію етанолу. Незважаючи на таку важливість проблеми алкоголізму, в доступній літературі майже відсутні дані, які б торкалися особливостей перебігу процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у печінці самців і самок щурів. Нез'ясованими також залишаються і статеві відмінності цього процесу. Крім того, важливим є той факт, що за останні роки зростає кількість сімей, у яких чоловік і жінка зловживають алкоголем. Безумовно, що останнє може негативно вплинути на здоров'я їх нащадків. Але, на жаль, у доступній літературі практично відсутні відомості стосовно характеристики стану неспецифічної резистентності організму на різних етапах онтогенезу.

Метою нашого дослідження було з'ясування особливостей перебігу процесів ПОЛ у печінці та сироватці крові щурів, отриманих від алкоголізованих самців і самок.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на статевозрілих щурах лінії Вістар обох статей. Експериментальні тварини утримувалися в стандартних умовах віварію Одеського державного медичного університету. Алкоголізація тварин проводилася за методом вільного вибору з використанням 5%-го водного розчину спирту та води, який, на думку більшості авторів, є одним із найбільш адекватних щодо відтворення алкогольної хвороби. Тварин розміщували в індивідуальних клітках площею 20x30x15 см, оснащених мірними поїлками з 5%-м водним розчином спирту та водою, які щодня міняли місцями. Пристрасть до алкоголю вважали набутою тоді, коли тварини стабільно віддавали перевагу водному розчину спирту, а його добове вживання не підлягало різким коливанням. Відбір самок для запліднення та визначення першого дня вагітності проводили за методом отримання тварин з точно датованим терміном вагітності [3].

Із отриманих нащадків за віковим цензом було сформовано такі групи:

- 1) 1-місячні щурята;
- 2) 2-місячні щурята;
- 3) 6-місячні щури;
- 4) 12-місячні щури;
- 5) 24-місячні щури.

Щурів забивали під ефірним наркозом шляхом декапітації. Кров збирали до попередньо оброблених гепарином мірних пробірок. Після розтину черевної порожнини вилучали печінку й готували з неї гомогенат. Сироватку крові та гомогенат використовували для визначення вмісту малонного діальдегіду [4] та дієнових кон'югатів [5].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було встановлено (табл. 1), що за фізіологічних умов існування у статевозрілих самців і самок спостерігаються досить істотні відмінності між вмістом малонного діальдегіду у печінці та сироватці крові. Так, наприклад, вміст дієнових кон'югатів у пе-

Таблиця 1

Вміст дієнових кон'югатів і малонного діальдегіду в сироватці крові та печінці алкоголізованих самців і самок щурів, $M \pm m$; $n=10$; нмоль/мл, г

Умови досліджу	Печінка		Сироватка	
	ДК	МДА	ДК	МДА
Контроль самки самці	6,9±0,4 5,2±0,3	8,5±0,6 6,8±0,7	3,1±0,2 2,5±0,1	4,6±0,3 3,3±0,4
Алкоголізовані тварини самки самці	11,6±0,7 7,3±0,6	15,3±1,1 10,3±0,9	4,7±0,5 3,3±0,2	7,4±0,6 4,8±0,8

Примітка. $P < 0,05$ у всіх випадках стосовно контролю.



чинці здорових щурів був на 24,7 % нижчим від аналогічних показників у здорових самок, а у сироватці крові — на 19,4 %. Цим же часом вміст малонового діальдегіду у печінці та сироватці крові у здорових самців-щурів був нижчим, ніж у самок, відповідно на 20,0 і 28,3 %.

Досить показовими були зміни вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду у сироватці крові та печінці алкоголізованих статевозрілих самців і самок. Так, наприклад, у самок у печінці та сироватці крові вміст дієнових кон'югатів збільшувався порівняно з показниками контролю відповідно на 67,8 і 50,7 %. У цих тварин кількість малонового діальдегіду у печінці відносно одновікового контролю дорівнювала 179,9 %, а у сироватці крові — 61,1 %. При дослідженні вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в алкоголізованих статевозрілих самців було виявлено, що у печінці він переважав рівень контролю відповідно на 40,4 та 52,2 %, що, в свою чергу, було вірогідно нижчим за показники в одновікових самок. У сироватці крові алкоголізованих самців спостерігалось також збільшення вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду порівняно з одновіковим контролем на 30,6 та 45,6 %, що водночас було вірогідно нижчим, ніж показники у самок.

Таким чином, наведені результати досліджень свідчать про те, що інтенсивність нагромадження дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в алкоголізованих самок була вірогідно вищою як у печінці, так і в сироватці крові порівняно з аналогічними показниками в одновікових інтактних самок і одновікових алкоголізованих самців.

Досить цікавими були результати вивчення вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду у самців і самок, отриманих від алкоголізова-

них попередників. Встановлено, що у печінці одномісячних самок, отриманих від алкоголізованих попередників, вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду у печінці та сироватці крові вірогідно переважав показники одновікового контролю (табл. 2). У самців цього віку, попередники яких тривалий час вживали алкоголь, показники вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду у печінці та сироватці крові практично не відрізнялися від аналогічних значень одновікового контролю. При подальших дослідженнях було встановлено, що у 3-місячних самок, отриманих від алкоголізованих попередників, вміст дієнових кон'югатів у печінці та сироватці крові вірогідно зростав як щодо показників попередньої вікової групи, так і стосовно контролю, перевершуючи його відповідно на 25,8 і 30,2 %. Вміст дієно-

вих кон'югатів у печінці та сироватці крові цих самок також вірогідно переважав аналогічні значення одновікового контролю.

На даному етапі досліджень також було виявлено, що вміст дієнових кон'югатів у печінці та сироватці крові самців також вірогідно збільшувався відносно показників одновікового контролю і щодо останнього відповідно дорівнював 118,3 і 117,7 %. Одночасно у печінці та сироватці крові самців цього віку спостерігалось вірогідне збільшення вмісту малонового діальдегіду відносно показників у інтактних тварин.

При обстеженні 6-місячних самок, отриманих від алкоголізованих попередників, було встановлено, що вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду був вищим за показники в інтактних тварин відповідно на 39,4 і 40,1 %, а

Таблиця 2

Вміст продуктів ПОЛ у тварин, отриманих від алкоголізованих попередників, М±m; n=10

Умови досліджу	Вік тварин, міс	Вміст продуктів ПОЛ			
		Печінка		Сироватка крові	
		ДК	МДА	ДК	МДА
Самки					
Контроль	1	8,3±0,7	9,8±1,0	3,9±0,3	5,2±0,6
	3	6,9±0,4	8,5±0,6	3,1±0,2	4,6±0,3
	6	7,3±0,4	8,9±0,4	3,2±0,3	4,6±0,4
	12	8,7±1,1	10,8±0,8	3,7±0,4	5,4±0,6
	24	9,4±0,9	11,4±1,1	4,3±0,6	6,0±0,9
Дослід	1	9,6±0,7	11,6±1,2	4,6±0,3	6,1±0,8
	3	8,7±0,6	11,0±1,2	4,0±0,5	5,9±0,7
	6	10,2±1,1	12,5±1,3	4,6±0,6	6,6±0,7
	12	12,9±1,3	15,7±1,4	5,4±0,7	8,0±0,5
	24	14,4±1,6	17,7±1,3	6,8±0,8	9,4±0,9
Самці					
Контроль	1	5,7±0,5	7,2±0,6	2,9±0,2	3,5±0,3
	3	5,2±0,3	6,8±0,7	2,5±0,1	3,3±0,4
	6	5,0±0,5	6,7±0,5	2,3±0,1	3,0±0,2
	12	6,8±0,9	8,5±0,6	3,2±0,2	4,2±0,5
	24	7,5±0,8	9,8±1,0	3,7±0,4	4,7±0,5
Дослід	1	6,2±0,5*	7,8±0,8*	3,0±0,2*	3,7±0,4*
	3	6,2±0,6	8,1±0,9	2,9±0,4	4,0±0,5
	6	6,2±0,3	8,5±0,8	3,0±0,2	4,0±0,5
	12	9,3±0,6	11,7±1,2	4,4±0,3	5,9±0,6
	24	11,1±0,9	14,6±1,2	5,4±0,6	6,9±0,7

Примітка. * — P>0,05 стосовно контролю одного віку та статі.



у сироватці крові — на 42,3 і 43,3 %. Деякі менші зміни виявлені у 6-місячних самців, отриманих від алкоголізованих попередників, у яких вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду у печінці та сироватці крові був значно нижчим порівняно з показниками одновікових самок, але тим же часом вірогідно переважав рівень контролю. Вивчення зазначених процесів у 12-місячних самок показало, що вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду у печінці та сироватці крові вірогідно переважав не тільки показники в одновікових інтактних тварин, але і в усіх попередніх вікових групах. У 12-місячних самців також спостерігалось збільшення вмісту продуктів ПОЛ, але виявлені зміни були значно меншими, ніж у самок. Подібна картина спостерігалась і у 24-місячних самців і самок, отриманих від алкоголізованих попередників.

Таким чином, підбиваючи підсумки отриманих результатів, можна стверджувати, що у тварин, отриманих від алкоголізованих перед спарюванням самців і самок, спостерігався більш високий вміст продуктів ПОЛ у печінці та сироватці крові порівняно з одновіковим контролем, за виключенням одномісячних самців,

у яких він знаходився на рівні контролю. Наведені факти і зіставлення їх з існуючими літературними даними [6] дозволяють висловити припущення про те, що в поколінні самців і самок, попередники яких були алкоголізованими, інтенсивність ПОЛ знаходиться на більш високому стаціонарному рівні і може бути ознакою зниження ендогенної неспецифічної резистентності організму.

Висновки

1. За фізіологічних умов існування у статевозрілих самок вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в печінці крові був вірогідно вищим від аналогічних значень в одновікових самців.

2. Тривале вживання алкоголю призвело у статевозрілих самців і самок до підвищення в печінці та сироватці крові вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду порівняно з одновіковим контролем.

3. Вживання тривалий час алкоголю статевозрілими самцями і самками перед спарюванням спричинило вірогідне збільшення вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в печінці та сироватці крові їх нащадків на всіх етапах постнатального онтогенезу порівняно з показниками в інтактних тварин.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження у цьому напрямку сприятимуть розв'язанню актуальної проблеми сучасності — розробці шляхів запобігання вадам розвитку в поколіннях, отриманих від алкоголізованих батьків, отже, збереженню генофонду держави.

ЛІТЕРАТУРА

1. Долматова Л. С., Ромашина В. В. Особенности изменения активности антиоксидантных ферментов в различных типах лейкоцитов крови у больных хроническим алкоголизмом // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 2003. — № 2. — С. 17-19.

2. Загоренко Б. А. Иммуногенетическая предрасположенность к хроническому алкогольному панкреатиту // Врач. практика. — 2002. — № 3. — С. 99-101.

3. Кузьменко В. А., Напханюк В. К. Стан глутатионової протиперекисної системи тканин сім'яників щурів-самців першого покоління, отриманих від алкоголізованих попередників // Вісн. мор. медицини. — 2003. — № 4. — С. 92-96.

4. Родонезская Е. Алкогольная болезнь печени // Гепатология. — 2004. — № 4. — С. 23-26.

5. Виноградова С. В. Роль полиморфизма в развитии заболеланий печени // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 5 (19). — С. 15-20.

6. Маевская М. В. Алкогольная болезнь печени // Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 1. — С. 4-8.

УДК 612.461.234:615.33:612-092.9

А. І. Гоженко, М. П. Владимірова, І. А. Кузьменко

ВПЛИВ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ І ПРЕДУКТАЛУ НА ОСМОРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ГЕНТАМІЦИНОВІЙ НЕФРОПАТІЇ

Одеський державний медичний університет

Серед нестероїдних протизапальних засобів, рентгеноконтрастних речовин, солей важких металів, діуретиків, протисудомних і цитостатич-

них препаратів антибіотики (АБ) посідають чільне місце серед причин виникнення лікарської нефропатії. Розповсюдженість використання АБ у

сучасній фармакотерапії сприяє нефротоксичності — головній причині захворювання нирок. Відомо, що гентаміцин (Г) — це АБ з групи аміноглікозидів,



що викликає розвиток медикаментозних нефропатій [1; 2; 5; 11–13] внаслідок токсичності та переважного виведення з організму нирками шляхом фільтрації та секреції [1; 11–13]. Нами показано, що Г після внутрішньочеревинного однократного введення у терапевтичній дозі спричинює значну протеїнурію, яка свідчить про ураження нирок, переважно проксимальних канальців, й одночасно суттєво знижує клубочкову фільтрацію, а також суттєво порушує осморегульовальну функцію нирок, зменшує здатність до осмотичного розведення сечі [3].

Раніше з метою корекції сулемової нефропатії ми успішно використовували бурштинову кислоту (БК) [4]. Виходячи з того, що АБ спричинюють ушкодження мітохондрій, яке зумовлене порушенням їх структури або функції та призводить до енергетичної недостатності клітини і порушення трансепітеліального транспорту іонів й органічних речовин у нирках [7], ми припустили можливу ефективність використання БК для покращання енергетичного обміну та функцій нирок при гентаміциновій нефропатії [8; 9]. За даними літератури, відомо про позитивний вплив предукталу (ПР) на функцію нирок завдяки відновленню пулу енергетичних фосфатів [5; 6]. Це дало нам змогу припустити, що сумісне використання препаратів, які стабілізують синтез макроергів (ПР), з одночасним застосуванням речовин, які є енергетичним субстратом циклу Кребса мітохондрій (БК), сприятиме більш вираженому позитивному впливу при фармакотерапії гентаміцинової нефропатії.

Мета роботи — вивчення механізмів порушення осморегульовальної функції нирок після курсового (протягом 7 днів) введення Г й ефективності використання БК і ПР для корекції токсичної нефропатії.

Матеріали та методи дослідження

Експеримент проводили на 30 нелінійних білих щурах-самцях масою 80–90 г за умов індукованого водного діурезу. Тваринам 1-ї серії дослідів ($n=10$) Г вводили внутрішньочеревинно один раз на добу дозою 10 мг/кг маси тіла, що відповідає терапевтичній дозі препарату [12; 13], впродовж 7 днів. Щурам 2-ї серії дослідів ($n=10$) впродовж 3 діб вводили БК, нейтралізовану 10%-м розчином NaOH, із розрахунку 0,14 ммоль/л [4] підшкірно сумісно з ПР дозою 0,5 мг/100 г маси тіла внутрішньочеревинно один раз на добу за умов індукованого водного діурезу [5; 6] і Г дозою 10 мг/100 г маси тіла внутрішньочеревинно однократно. Контрольній групі щурів ($n=10$) внутрішньочеревинно вводили воду для ін'єкцій. Осморегульовальну функцію нирок вивчали на 3-тю та 7-му добу після введення тваринам у шлунок дистильованої води у кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда з подальшим збиранням сечі у метаболічних клітках протягом 2 год. Потім тварин декапітували під ефірним наркозом і брали у них кров. Визначали кількість отриманої сечі, осмоляльність плазми крові та сечі, екскрецію осмотично активних речовин (ОАР), загальну кількість та інтенсивність реабсорбції, фільтраційну фракцію, відносну реабсорбцію ОАР і кліренс осмотично вільної води [10]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми "Excel 7.0". Ступінь вірогідності вказували тільки для статистично вагомої різниці отриманих показників ($P \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені нами дослідження показали, що у щурів обох серій дослідів існують чималі

зміни осморегульовальної функції нирок, яка є найбільш чутливою до дії токсичних речовин [3] (таблиця). Порушення здатності нирок виводити воду при індукованому діурезі сприяє тому, що осмоляльність плазми крові знижується і у щурів, яким вводили тільки Г, і у тварин, яким вводили Г одночасно з БК і ПР, хоча і не вірогідно. Водночас порушувалася здатність нирок до розведення сечі, судячи з вірогідного підвищення її осмоляльності, особливо у щурів 1-ї серії дослідів ($P < 0,001$); у щурів 2-ї серії показники осмоляльності плазми крові підвищувалися менш вагомо порівняно з контролем, ніж у щурів, яким вводили лише Г, і вірогідно ($P < 0,001$) відрізнялися від останніх.

Аналогічною була динаміка індексу осмотичного концентрування сечі (U_{osm}/P_{osm}), вірогідне збільшення якого, особливо у щурів 2-ї групи, свідчить про підвищення реабсорбції ОАР на рівні дистальних канальців або збиральних трубочок. Дане припущення підтверджується змінами показників проксимальної та дистальної реабсорбції ОАР. Так, у щурів, яким вводили Г, спостерігалось менше порівняно з показниками у контрольній групі тварин зниження дистальної реабсорбції (у 7 разів), ніж проксимальної (у 14 разів). Втім, у щурів, яким вводили БК і ПР, спостерігалось рівномірне зниження як проксимальної, так і дистальної реабсорбції (у 1,8 разу).

Подальше спостереження показало, що виведення ОАР з організму вірогідно знижується відносно контролю у щурів обох серій дослідів і знаходиться майже на одному рівні. Останнє може бути пов'язане зі зменшенням діурезу у щурів 1-ї та 2-ї серій. Цікавим є те, що у щурів 1-ї серії дослідів зниження виведення ОАР відбувається на фоні більш значного зменшення їх фільтрації (у 12 разів), тимчасом як у щу-



Таблиця

Показники осморегулювальної функції нирок у щурів 1-ї та 2-ї серії дослідів за умов індукованого водного діурезу, $M \pm m$

Показники	Контроль, n=10	Серія 1, n=10	Серія 2, n=10
Маса, г Uosm, мкмосмоль/кг H ₂ O	87,00±2,00 115,20±3,47	83,00±1,53 183,38±3,46 P<0,001	83,00±1,53 134,50±8,44 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Posm, мкмосмоль/кг H ₂ O Uosm/ Posm	299,40±0,66 0,39±0,01	295,10±6,52 0,64±0,01 P<0,001	288,50±1,46 0,47±0,01 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Екскреція ОАР, мосмоль/год	0,220±0,005	0,100±0,005 P<0,001	0,120±0,006 P ₁ <0,01
Фільтраційна фракція, мосмоль/ (хв·л)	9,30±0,23	0,78±0,04 P<0,001	5,03±0,26 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Інтенсивність реабсорбції ОАР, %	97,64±0,06	87,06±0,43 P<0,001	97,43±0,25 P ₂ <0,001
Кліренс ОАР, мл/год	0,73±0,02	0,35±0,02 P<0,001	0,40±0,02 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
Реабсорбція H ₂ O, %	93,79±0,29	80,08±0,43 P<0,001	94,90±0,37 P ₂ <0,001
Кліренс осмотично вільної води, %	1,19±0,08	0,19±0,02 P<0,001	0,480±0,004 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Фракція осмотично вільної води, %	61,50±1,25	34,95±1,22 P<0,001	53,31±2,74 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001
Проксимальна реабсорбція ОАР, мосмоль/год	8,73±0,23	0,62±0,04 P<0,001	4,80±0,27 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Дистальна реабсорбція ОАР, мосмоль/год	0,36±0,02	0,050±0,002 P<0,001	0,19±0,06 P ₁ <0,02 P ₂ <0,05

Примітка. P — показник вірогідності серії 1 відносно контролю; P₁ — показник вірогідності серії 2 відносно контролю; P₂ — показник вірогідності серії 2 відносно серії 1; n — кількість спостережень; Uosm — осмоляльність сечі; Posm — осмоляльність плазми.

рів 2-ї серії фільтрація зменшується лише у 1,8 разу.

Кліренс ОАР вірогідно знижується у щурів обох груп удвічі. Інтенсивність реабсорбції ОАР вірогідно (P<0,001) зменшується у щурів 1-ї серії, цей же показник у тварин 2-ї серії майже не відрізняється від контролю. Аналогічна динаміка змін спостерігається щодо показників реабсорбції води, а це свідчить про затримку води в організмі щурів 1-ї серії.

Слід відмітити, що динаміка змін показників кліренсу осмотично вільної води та її фракції при водному діурезі була дещо іншою. Так, у щурів 1-ї серії дослідів зафіксовано значне падіння показника кліренсу осмотично вільної води (у 6 разів) порівняно з контрольною групою тварин, а у щурів 2-ї серії даний показник знижувався лише у 2,5 разу. Менш вагомими зміни спостерігалися з боку фракції осмотично вільної води, показники якої

знижувались у щурів 1-ї серії у 1,8 разу, а у щурів 2-ї серії — у 1,15 разу, хоча вірогідно відрізнялися між собою.

Враховуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що функція нирок у щурів, яким вводили лише Г впродовж 7 діб, значно порушується за рахунок процесів канальцевої реабсорбції, про що свідчить зменшення реабсорбції води й ОАР. Дані порушення суттєво зменшуються у тварин, яким одночасно з Г вводили БК і ПР, але деякі ознаки дисфункції нирок зберігаються. За вагоме порушення найбільш чутливого показника нефротоксичності — стану осморегулювальної функції — свідчить порушення здатності нирок до осмотичного розведення сечі, яка значно менш виражена у щурів 2-ї серії дослідів.

Таким чином, отримані дані дозволяють стверджувати, що курсове введення Г у терапевтичній дозі призводить до значного порушення функції нирок, що зумовлює необхідність контролю функціонального стану нирок у людей, яким призначено даний препарат, а також своєчасного використання нефропротекторів. За отриманими нами даними, як нефропротектори доцільно використовувати БК і ПР, які значно покращують осморегулювальну функцію нирок і, особливо, стан реабсорбції у проксимальних канальцях, що виявляється у поліпшенні показників реабсорбції ОАР, води — і проксимальної, і дистальної. Необхідність нефропротекторної терапії є особливо актуальною у хворих із порушеннями функції нирок, у літніх людей, дітей та вагітних жінок. Проведені дослідження дають підставу рекомендувати використання БК і ПР для корекції порушених ниркових функцій у клінічній практиці при токсичних нефропатіях, індукованих гентаміцином і, можливо, й іншими антибіотиками.



Висновки

1. Курсове введення Г дозою 10 мг/кг маси тіла у білих щурів виявляє нефротоксичну дію, яка базується на порушенні функції канальцевого відділу нефрону.

2. Введення щурам Г суттєво порушує осморегульвальну функцію нирок, зменшує здатність до осмотичного розведення сечі.

3. Сумісне введення БК як енергетичного субстрату та ПР як стабілізатора синтезу макроергів в умовах ушкодження клітин нирок на прикладі гентаміцинової нефропатії свідчить про позитивний вплив даних препаратів на осморегульвальну функцію.

ЛІТЕРАТУРА

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

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

3. Владимірова М. П. Механізми пошкодження і компенсації почек при гентаміцинової нефропатії // Матер. наук. конф. «IV читання ім. В. В. Підвисоцького»: Тези доп. — Одеса, 2005. — С. 29.

4. Владимірова М. П., Топор О. А., Савицький І. В. Вплив бурштинової кислоти на енергетичний обмін нирок білих щурів при експериментальній сулемовій нефропатії // Клінічна та експериментальна патологія: IV нац. конгр. патофізіологів України з міжнар. участю. — 2004. — Т. III, № 2, ч. 2. — С. 364-368.

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

6. Гоженко А. І., Федорук А. С. Влияние предуктала на развитие и течение острой почечной недостаточности // Нефрология. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 67-71.

7. Ершова С. А. Дисфункция митохондрий у детей (обзор литературы) // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 344-353.

8. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы / А. Коваленко, Н. Белякова, М. Романцов и др. // Врач. — 2000. — № 4. — С. 26-27.

9. Олійник С. А. До механізму мембранотропної, антиоксидантної та антитоксичної дії натрію сукцината // Современ. проблемы токсикологии. — 2001. — № 3. — С. 24-26.

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

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

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

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

УДК 616.89-008.46-02:547.96:612.434.14

О. Л. Дроздов, В. І. Чорна

ВПЛИВ НЕЙРОПЕПТИДІВ ВАЗОПРЕСИНОВОГО РЯДУ НА ФІЗИЧНУ ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ЩУРІВ

Дніпропетровська державна медична академія,
Дніпропетровський національний університет

Вступ

Відомо, що вазопресин (ВП) та його аналоги мають позитивний і стійкий вплив на процеси навчання та пам'яті, оптимізуючи консолідацію пам'ятного сліду [1]. Одним із близьких аналогів ВП є 1-дезаміно-8D-ВП, якого пресорний ефект зведений до мінімуму і який має здатність поліпшувати навчання, уповільнювати згасання реакції позбавлення. Мнестичний ефект даного анало-

га був більш вираженим при хронічному введенні, ніж при одноразовому [2].

Під час аналізу поведінкових механізмів Messing і співавтори встановили підвищення рівня бадьорості тварин під впливом дезгліцинамід-аргінін-вазопресину [3]. Skorokova і співавтори, досліджуючи взаємовідношення процесів пам'яті та поведінки при використанні ВП, встановили пригнічення активності тварин у тесті «відкрите поле» [4]. Ана-

ліз поведінкових механізмів дії філогенетичного попередника вазопресину — аргінін-вазотоніну — свідчить про зниження в агресивних щурів кількості прийняття «пози боксера» та подовження терміну реакцій підкорення домінуючій тварині. Виходячи з цього, Brown і співавтори дійшли висновку, що цей пептид знижує рівень загальної збудливості й емоційності щурів [5].

Вважається [6], що вплив вазопресину на мнестичні про-



цеси може відбуватися двома шляхами: периферичним, який залучає механізми підкріплення, та центральним, що, цілком імовірно, містить модуляцію неспання, особливо важливу в стресовій ситуації. Остання точка зору, а також більш детальне вивчення впливу вазопресину та його аналогів на поведінкові показники сформували уявлення про відсутність у цієї групи пептидів суворої вибірковості впливу на мнестичні процеси. Отже, необхідно одночасно з тестуванням стану формування пам'яті оцінювати рухливість тварин, їх емоційний стан, орієнтаційну реакцію, фізичну працездатність, дослідницьку активність та інші поведінкові параметри, які дозволять визначити безпосередні зміни мнестичних функцій.

Мета даної роботи полягала у дослідженні змін поведінкової активності щурів (за визначенням фізичної працездатності) на фоні дії ВП і нейропептидів вазопресинового ряду.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на 210 щурах лінії Вістар масою 160–200 г. Про стан фізичної працездатності (ФП) тварин свідчила довжина примусового пробігу в тред-бані [7]; попередньо щурів тренували впродовж 15 трихвилинних сеансів на доріжці, що рухалася з постійною швидкістю 0,34 м/с. Дослідження проводили через 30 і 120 хв та 24 год після внутрішньочеревинної ін'єкції досліджуваних пептидів вазопресинового ряду, що вивчалися. Тваринам контрольної групи вводили в однаковому об'ємі ізотонічний розчин хлористого натрію.

Для визначення фармакологічної активності були використані такі нейропептиди ВП ряду: 8-аргінін-вазопресин (АВП) дозами 1 та 20 мкг/кг, дез-9-гліцин-8-аргінін-вазопре-

син (ДГ-АВП) по 2 мкг/кг; дез-(9-гліцинамід)-8-аргінін-вазопресин (ДГА-АВП) у такому ж об'ємі; дез-9-гліцин-(8-D-аргінін)-вазопресин (ДГ-ДАВП) — 20 мкг/кг; дигліцил-дез-9-гліцинамід-(8-аргінін)-вазопресин (2Г-ДГА-АВП) — 20 мкг/кг; дигліцил-(8-аргінін) вазопресинова кислота (2Г-АВПК) — 20 мкг/кг; модифікований фрагмент АВП — аналог фрагмента послідовності 122-125 α -2-ланцюга інтерферону людини (ІОС-2314) — 5 мкг/кг; аналог послідовності 121-125 α -2-ланцюга інтерферону людини (ІФН-121-125) по 10 мкг/кг; аналог фрагмента вазопресину — люліберину (ІОС-2316) — 20 мкг/кг; модифікований аналог вазопресину — люліберину (ІОС-2317) — в однаковому об'ємі; захищений аналог (8-аргінін)-вазопресинової кислоти (АДГ-АВПК) по 40 мкг/кг, тетрапептидний частково захищений фрагмент вазопресину послідовності 4-9 (АВП-4-9) дозою 20 мкг/кг, аналог фрагмента нейроростового фактора послідовності 52-57 (НРФ) дозою 5 мкг/кг, тетрапептидний фрагмент вазопресину послідовності 2-5 (ІОС-3124) по 5 мкг/кг. Досліджувані сполуки в зазначених дозах виявляють антиамнестичну дію. Як еталонний ноотропний препарат використовували пірацетам дозою 500 мг/кг і не-

специфічний конектор пам'яті етимізол по 2 мг/кг. Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка впливу «еталонного» ноотропного препарату пірацетаму, неспецифічного конектора пам'яті етимізолу та АВП у дозах, які стимулюють відтворення енграм пам'яті, на фізичну працездатність контрольних і дослідних щурів подана на рисунку. Аналіз наведених даних свідчить, що ФП залежить як від впливу досліджуваних нейротропних препаратів, так і від терміну їх дії. Встановлено, що у контрольних щурів довжина пробігу становить (37,82±3,02) м і вірогідно не відрізняється через 30, 120 хв і 24 год спостережень.

На фоні дії пірацетаму, а також етимізолу рівень ФП щурів вірогідно не змінювався порівняно з контролем. Характеризуючи дію пірацетаму на пам'ять і поведінку, слід відзначити, що в більшості робіт вона визнається позитивною. Проте вплив пірацетаму, який є «еталонним» ноотропним препаратом, а також його аналогів (оксипірацетаму, анірацетам) не в усіх випадках є ефективним, що зумовлює пошук нових, більш дієвих ноо-

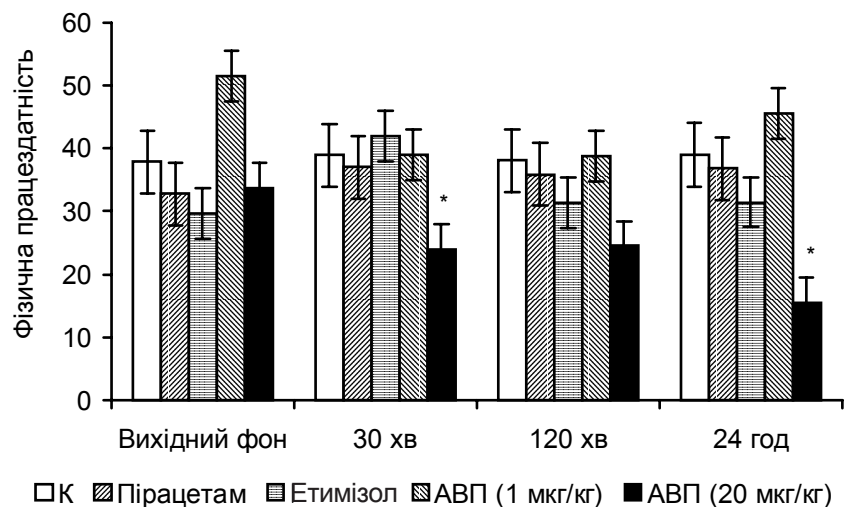


Рисунок. Вплив ноотропів і вазопресину на фізичну працездатність щурів, (M±m), у відсотках від контрольних показників

тропних фармакопрепаратів. Останнім часом накопичуються дані про те, що пірацетам впливає на рухливість тварин, що виявляється в умовах зміненого функціонального стану організму, наприклад, введення даного препарату в умовах стресу підвищувало поведінкову активність щурів [9]. Більш виражені зміни фізичної працездатності тварин спостерігали при введенні АВП дозою 20 мкг/кг. Зниження ФП відзначалося через 30 хв і набувало мінімального значення ($15,36 \pm 5,35$) м ($P < 0,05$) через 24 год порівняно з контрольними показниками. Такі зміни побіжно узгоджуються з даними літератури про те, що вазопресини знижують рівень загальної збудливості й емоційного стану у щурів [5].

Результати, наведені в табл. 1, свідчать про те, що дезгліци-

нові та дезгліцинамідні аналоги вазопресину істотно впливають на ФП дослідних щурів. Встановлено вірогідне зниження фізичної працездатності на 35–37 % через 30 хв після введення ДГА-АВП і 2Г-ДГА-АВП, а також підвищення ФП під дією 2Г-АВПК на 28 % порівняно з контрольними показниками.

Через 24 год під впливом аналогів ВП ДГА-АВП і 2Г-АВПК фізична працездатність щурів була в 1,9 і 1,5 рази нижчою за контроль і порівняно з вихідними значеннями відповідно.

З даних, наведених у табл. 2, видно, що статистично вірогідні та різноспрямовані зміни ФП серед аналогів ВП у дослідних тварин спостерігалися тільки при використанні пептидів ІОС-2317 та АДГ-АВПК. Під впливом аналога ВПІОС-2317

фізична працездатність щурів перевищувала контрольні показники в 1,5 рази через 30 хв і 24 год після використання сполуки. Тим же часом вірогідне зниження ФП у всі досліджувані терміни спостерігали на фоні дії АДГ-АВПК.

Таким чином, результати дослідів доводять, що пірацетам й етимізол не впливають на ФП щурів. Ці дані узгоджуються з даними літератури про важливу властивість, притаманну ноотропним препаратам, а саме про відсутність змін рухових реакцій організму, що характерно для психостимуляторів [10], які також покращують мнестичні процеси. Показано, що АВП і його аналоги ДГА-АВП, 2Г-АВПК і АДГ-АВПК у дозах, які істотно впливають на процеси пам'яті, пригнічують фізичну працездатність щурів. Встановлені ефекти добре узгоджуються і пояснюються зниженням спонтанної рухової активності тварин, яка спостерігалася при використанні близького аналога вазопресину ДГА-АВП [11; 12].

Таблиця 1

Динаміка фізичної працездатності щурів під дією дезгліцинових і дезгліцинамідних аналогів вазопресину, М±m

Досліджувані сполуки	Вихідний фон	Термін спостережень		
		30 хв	120 хв	24 год
Ізотонічний розчин NaCl	37,82±3,02	38,85±2,95	38,07±3,17	38,94±3,04
ДГ-АВП	30,20±6,08	32,95±7,28	33,92±7,69	33,66±7,23
ДГА-АВП	24,52±6,37	24,42±5,98*	24,92±6,89	19,84±5,77*
2Г-ДГА-АВП	22,13±3,81	24,52±6,19*	25,84±7,41	32,32±7,85
ДГ-ДАВП	28,30±6,99	23,78±7,31	24,73±7,17	24,34±7,16
2Г-АВПК	53,39±3,63	49,94±3,41*	36,27±6,05**	36,58±6,10**

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** — $P < 0,05$ порівняно з вихідним фоном.

Таблиця 2

Зміни фізичної працездатності тварин на фоні дії аналогів і фрагментів вазопресину, М±m

Досліджувані сполуки	Вихідний фон	Термін спостереження		
		30 хв	120 хв	24 год
Ізотонічний розчин NaCl	37,82±3,02	38,85±2,95	38,07±3,17	38,94±3,04
ІОС-2316	43,48±11,27	33,98±10,13	42,41±11,23	42,74±11,07
ІОС-2317	56,33±4,51	59,68±1,16*	59,78±11,07	59,45±1,39*
НРФ	28,28±7,02	28,94±6,59	27,23±6,37	29,33±6,34
АДГ-АВПК	31,22±6,72	23,69±5,62*	23,36±6,07*	23,25±6,64*
ІОС-3124	32,44±7,72	32,38±7,36	33,51±8,44	28,83±8,17
АВП-(4-9)	43,33±6,73	39,41±7,26	30,08±7,11	30,35±7,65
ІФН-122-125	32,76±7,61	31,23±7,11	33,71±7,66	32,40±7,73

ЛІТЕРАТУРА

1. *Нейрохимия* / Под ред. акад. Ашмарина. — М.: Изд. Ин-та биомед. химии РАМН, 1996. — С. 470.
2. *Hamburger-Bar R., Klein A., Belmaker R.* The effect of chronic vs. acute injection of vasopressin on animal learning and memory // *Peptides*. — 1985. — Vol. 6, N 1. — P. 23-25.
3. *Messing R., Sparber S.* Greater task difficulty amplifies the facilitatory effect of des-glycinamide arginine vasopressin on appetitively motivated learning // *Behav. Neurosci.* — 1985. — Vol. 99, N 6. — P. 1114-1119.
4. *Skopkova J., Croiset G., De Wied D.* Differential effects of DGAVP on acquisition and extinction of active avoidance behavior // *Peptides*. — 1991. — Vol. 12, N 3. — P. 471-475.
5. *Brown R., King G.* Arginine-vasotocin and aggression in rats // *Peptides*. — 1984. — Vol. 5, N 6. — P. 1135-1138.
6. *Vasopressin generates a persistent voltage-dependent sodium current in a mammalian motoneuron* / M. Raggenbass, M. Goumaz, E. Sermasi et al. // *Neurosci.* — 1991. — Vol. 11, N 6. — P. 1609-1616.



7. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высш. шк., 1991. — 399 с.

8. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.

9. Функциональная и морфологическая характеристика стресспротективного действия пирасетама / В. М. Виноградов, А. А. Клишов,

В. Ф. Катков и др. // Фармакол. и токсикол. — 1987. — Т. 50, № 6. — С. 14-16.

10. Изменение сложной условно-рефлекторной деятельности крысят под влиянием пентапептида / Л. А. Цитиловская, И. А. Рябчикова, Л. П. Парфенова, Г. И. Чиппенс // ЖВНД. — 1991. — Т. 41, № 1. — С. 66-12.

11. Packard M., Ettenberg A. Effects of peripherally injected vasopressin and des-glycinamide vasopressin on the extinction of a spatial learning task in rats // Regul. Peptides. — 1985. — Vol. 11, N 1. — P. 51-63.

12. *Анатомія пам'яті* / О. Л. Дроздов, Л. А. Дзяк, В. О. Козлов, В. Д. Маковецкий. — Дніпропетровськ: Пороги, 2005. — 120 с.

УДК 547.584:898.07+615.33.07

Л. О. Конуп, І. П. Конуп, С. М. Плужник-Гладир, С. А. Котляр

ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ГАЛОГЕНОЗАМІЩЕНИХ БЕНЗО- І ДИБЕНЗОКРАУН-ЕТЕРІВ

Національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса,
Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Нами проводиться систематичне дослідження протимікробних властивостей аліфатичних, моно- й дициклоаліфатичних, бензо- та дибензокраун-етерів, їх похідних і нециклічних споріднених сполук.

Мета цієї роботи — виявлення зв'язку між біологічною активністю та структурою, тобто розміром макроциклу, його дентатністю, природою заміників, ліпофільністю та іншими факторами [1–7]. Це дозволить прогнозувати медико-біологічні властивості краун-етерів й аналогів, досліджувати механізми їх біологічної дії, здійснювати направлений синтез потенціально корисних сполук. Дане повідомлення присвячене зіставленню протимікробних властивостей галогенопохідних різних ароматичних краун-етерів та їх синтонів (I–XXV), оригінальні засоби синтезу яких розроблено нами.

Матеріали та методи дослідження

Протимікробну активність галогенопохідних бензо- та дибензокраун-етерів, їх нецик-

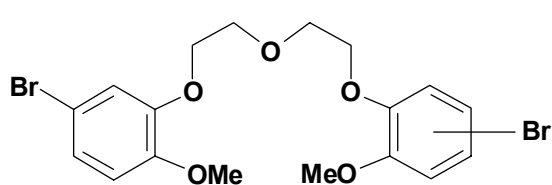
лічних аналогів і споріднених сполук (I–XXV) досліджували методом дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі [8]. Для визначення мінімальних пригнічувальних концентрацій (МПК) використовували стандартне живильне середовище (перевар за Хотінгером); як тест-культури застосовували умовно-патогенні штами мікроорганізмів: *Micrococcus luteus* УКМ, Ас-645; *Staphylococcus aureus* АТСС 6538р, ВКПМ В-6646; *Streptococcus lactic*, ВКПМ В-6450; *Bacillus cereus* АТСС 10702, ВКПМ В-6644; *Escherichia coli* АТСС 25922, ВКПМ В-6645; отримані з ВНДІ генетики (ВКПМ Росії), та *Agrobacterium tumefaciens* Fa-2 (США).

Добову культуру мікроорганізмів вирощували при постійному струшуванні у колбах Ерленмейора при 37 °С. З добової культури мікробів готували суспензію, яка містила 2·10⁹ мікробних клітин у 1 мл. Для розведення у 10 пробірок вносили по 2 мл живильного середовища, у першу пробірку

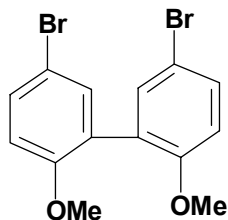
додавали ще 2 мл середовища і вносили 100 мкл етанольного розчину досліджуваної сполуки. Потім 2 мл розчину дозатором переносили з першої пробірки у другу, із другої у третю і т. д., до 10-ї включно. Із останньої пробірки зайві 2 мл виливали. При такому способі розведення кожна пробірка ряду містить досліджуваної речовини менше, ніж попередня, удвічі. Насамкінець у всі пробірки вносили по 50 мкл розведеної у 50 разів добової культури мікроорганізмів, термостатували при зазначеній температурі 18–20 год, після чого досліджували вміст усіх пробірок з метою виявлення росту мікроорганізмів. Чутливість до речовини (МПК) виражається середньою арифметичною величиною концентрацій досліджуваного краун-етеру у двох суміжних пробірках — з помутнілим і прозорим вмістом. Для вірогідності вивчення проводили у трьох повтореннях.

Кількісні показники ліпофільності (ClogP) вивчених краун-етерів розраховували за

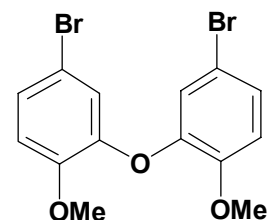




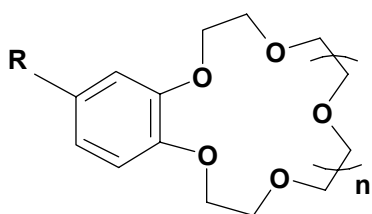
I



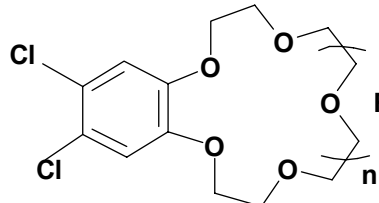
II



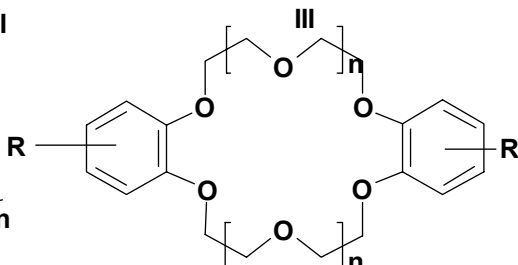
III



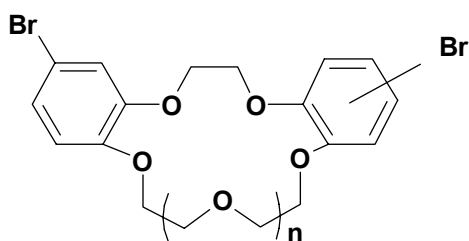
IV-IX



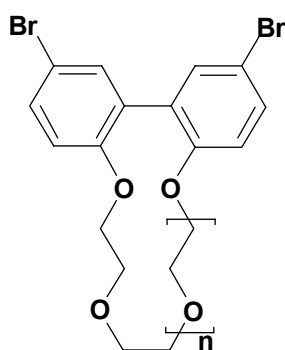
X, XI



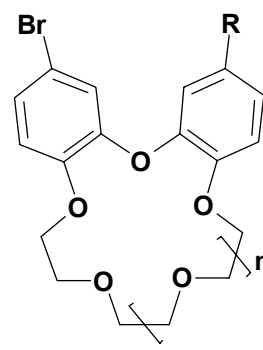
XII-XV



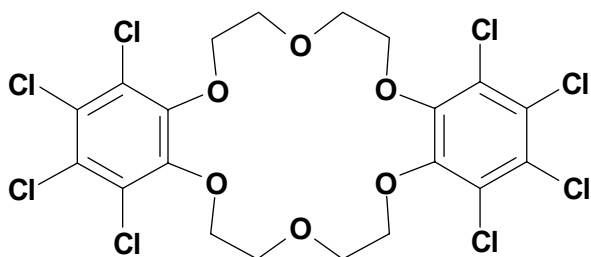
XVI, XVII



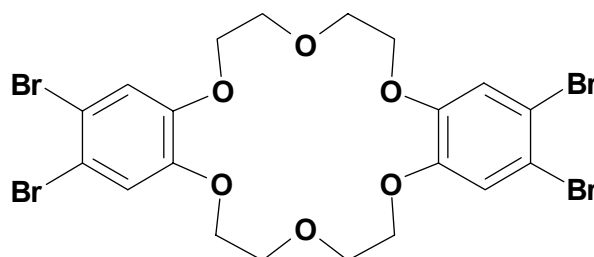
XVIII-XX



XXI-XXIII



XXIV



XXV

IV, $n=1$, $R=Cl$; V, $n=1$, $R=Br$; VI, $n=1$, $R=J$; VII, $n=2$, $R=Cl$; VIII, $n=2$, $R=Br$; IX, $n=2$, $R=J$; X, $n=1$; XI, $n=2$; XII, $n=1$, $R=Br$; XIII, $n=1$, $R=J$; XIV, $n=2$, $R=Br$; XV, $n=2$, $R=J$; XVI, $n=1$; XVII, $n=2$; XVIII, $n=1$; XIX, $n=2$; XX, $n=3$; XXI, $n=1$; XXII, $n=2$; XXIII, $n=3$.

допомогою програми Chem-DrawUltra 9.0 trial version (<http://scistore.cambridgesoft.com/software/product.cfm?pid=4010>).

Чистота досліджуваних сполук (I-XXV) за основною речовиною становила не менше 98,0 %.

Результати дослідження та їх обговорення

В усіх випадках протимікробні властивості похідних

краун-етерів зіставлялися нами з результатами вивчених раніше відповідних незаміщених макроциклів [1-3; 6; 7].

Встановлено, що досліджувані сполуки (I-XXV) однаково не діють на грамнегативні тест-культури *E. coli* та *A. tumefaciens*, але достатньо відрізняються за дією на грампозитивні мікроорганізми. Показники МПК для активних

краун-етерів подано у таблиці.

Виявлено, що бензокраун-етери (IV-XI) виявляють протимікробну активність від високої до середньої*, а кількісні показники МПК перебувають у межах діапазону 73-480 мкг/

*Вважається [9], що висока протимікробна активність відповідає значенням МПК до 100 мкг/мл; середня та низька — 100-500 мкг/мл.



Протимікробні властивості активних галогенозаміщених бензо- і дибензокраун-етерів*

Краун-сполука	ClogP	Мінімальні пригнічувальні концентрації, мкг/мл					
		<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus lactic</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>
IV	2.13	85	250	420	420	>500	>1000
V	2.28	75	200	375	300	>500	>1000
VI	2.54	75	190	375	300	>500	>1000
VII	1.94	110	205	420	420	>500	>1000
VIII	2.09	100	200	220	300	>500	>1000
IX	2.35	85	150	135	250	>500	>1000
X	2.75	140	190	370	390	>500	>1000
XI	2.56	190	250	480	480	>500	>1000
XIX	5.08	375	375	375	375	>1000	>500
XXI	5.60	6	23	23	12	>1000	>500

Примітка. * — Решта вивчених сполук (I–XXV) не активні.

мл (див. таблицю). У ряду похідних бензо-15-краун-5 (IV–VI) активність дещо зростає для бромо- (V) та йодопохідного (VI) порівняно з хлороаналогом (V). Введення в ароматичне ядро краун-етера другого атома хлору практично не змінює протимікробні властивості (сполука X). Серед аналогічних похідних бензо-18-краун-6 зазначений ряд активності зберігається (IX > VIII > VII), але йодопохідне (IX) трохи більш активне порівняно з макроциклом (VI). Раніше нами доведено [1–3], що бензо-15-краун-5 і бензо-18-краун-6 не виявляють протимікробних властивостей (МПК > 500 мкг/мл).

Нециклічні диброміди (I–III) також не активні, що узгоджується з отриманими нами раніше даними відносно наявності протимікробних властивостей тільки у макроциклічних поліетерів, але не їх відкритоланцюгових аналогів [1–3; 6; 7].

Встановлено, що дистальні («симетричні») дибромо- і диіодопохідні (XII–XV) та проксимальні («несиметричні») диброміди (XVI, XVII), які є сумішшю *цис*- і *транс*-ізомерів, не діють на досліджувані тест-культури. Відзначмо, що у незаміщених дистальних [3.3]дибензо-18-краун-6 і [4.4]дибензо-24-краун-8 активність також відсутня [1]. Тим же часом,

відповідні сполукам (XVI, XVII) проксимальні незаміщені [2.3]дибензо-15-краун-5 і [2.4]дибензо-18-краун-6 виявляють високу активність [6; 7].

Коректно оцінити властивості краун-етерів (XXIV, XXV) неможливо внаслідок їх низької розчинності, тобто полігалогенозаміщені дибензокраун-етери такого типу не варто вважати потенційними протимікробними агентами.

На відміну від наведених вище похідних дистальних і проксимальних дибензокраун-етерів, синтезовані нами нові дизаміщені макроцикли (XVIII–XXIII), що містять біфенільний або дифенілоксидний фрагменти, виявляються індивідуальними сполуками, в ароматичних ядрах яких атоми бромую знаходяться тільки у 5,5'-положеннях. Серед вивчених дибромобіфенільних краун-етерів (XVIII–XX) найбільша активність відзначена тільки для пентадентатного макроциклу (XIX), МПК якого дорівнює 375 мкг/мл. Проте такий же самий за дентатністю дифенілоксидний краун-етер (XXI) демонструє вже високу активність (МПК = 6–23 мкг/мл), порівнянню з відомою для найбільш ефективних антибіотиків [9]. Відзначмо, що при збільшенні або зменшенні дентатності поліетеру, серед відповідних бромпохідних біфе-

нільних (XVIII, XX) і дифенілоксидних (XXII, XXIII) краун-етерів, активність відсутня. Втім, для незаміщених дибензокраун-етерів — аналогів сполук (XVIII–XXIII) — при збільшенні розміру макроциклу (дентатності) спостерігається тенденція до зростання активності (МПК = 190–375 мкг/мл) [6; 7].

Таким чином, введення одного чи двох атомів галогену до ароматичного ядра неактивного бензокраун-етеру в усіх випадках приводить до появи високої або середньої протимікробної активності відповідних похідних IV–XI. Для дистальних і проксимальних дибензокраун-етерів та їх дибромопохідних (XII–XXIII) зв'язок «структура-властивість» якщо і існує, то має достатньо складний характер і потребує розширення об'єктів дослідження.

Разом із тим, аналізуючи вплив структури на розглянуті протимікробні властивості вивчених краун-сполук, неможливо виключити такі важливі фактори, як іонофорні та комплексоутворювальні (наприклад, відносно іонів Na⁺ і K⁺) властивості, а також склад комплексів, що утворюються.

Очевидно, що виявлені тенденції дозволяють більш свідомо проводити направлений синтез краун-етерів, їх по-



хідних і нециклічних аналогів з передбачуваними протимікробними властивостями.

Висновки

Вперше зіставлені протимікробні властивості споріднених хлоро-, бромо- і йодопохідних бензо- та дибензокраун-етерів. Для багатьох із досліджених макроциклів притаманне пригнічення росту використаних грамположитивних тест-культур, але відсутність протимікробної дії на грамнегативні мікроорганізми демонструють усі сполуки (I–XXV). У вивчених нециклічних аналогів (I–III) протимікробні властивості відсутні. Трансформація неактивного бензокраун-етера до відповідного моно- чи дигалогенопохідного (IV–XI) приводить до появи високої або середньої активності, рівень якої мало залежить від дентатності чи ліпофільності макроциклу.

Практично усі вивчені дибромо- і дийодопохідні дистальних і проксимальних дибензокраун-етерів (суміш *цис*- і *транс*-ізомерів) протимікробної активності не виявили. У деяких випадках (проксималь-

ні сполуки XVI, XVII) введення двох атомів бром до ароматичних фрагментів молекули спричинює зникнення активності, що була у незаміщеного дибензокраун-етеру. Вперше для такого типу сполук у 5,5'-дибромопохідного [1.4]добензо-15-краун-5 (XXI) виявлена дуже висока активність, що знаходиться у межах діапазону МПК для відомих синтетичних ліків протимікробної дії.

Отримані результати свідчать про те, що досліджені активні краун-сполуки можуть бути використані як потенційні протимікробні препарати у медичній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Антимикробная* активность алифатических и ароматических краун-эфиров / Л. А. Конуп, И. П. Конуп, В. Е. Скляр и др. // Хим.-фарм. журнал. — 1989. — № 5. — С. 578-583.
2. *Синтез* и противомикробная активность производных аминокбензокраун-эфиров / С. А. Котляр, В. П. Городнюк, И. П. Конуп и др. // Там же. — 1989. — № 11. — С. 1342-1346.
3. *Удобный* способ синтеза и антимикробная активность некоторых

трет-бутилпроизводных бензо- и дибензокраун-эфиров // С. А. Котляр, Е. И. Климова, В. П. Городнюк и др. — 1990. — Деп. В ОНИИТЭХИМ МХП СССР (№ 235-хп90).

4. *Антимикробная* активность алкильных производных 18-краун-6 / Л. А. Конуп, И. П. Конуп, С. А. Котляр и др. // Башкир. хим. журнал. — 1997. — Т. 4, вып. 4. — С. 65-66.

5. Протимікробна активність перфторалкілбензо- і дибензокраун-етерів / Л. О. Конуп, І. П. Конуп, С. А. Котляр // Одес. мед. журнал. — 2002. — № 5. — С. 16-18.

6. *Противомикробные* свойства краун-эфиров, их производных и ациклических аналогов. Связь «структура-активность» / С. А. Котляр, Л. А. Конуп, И. П. Конуп и др. // Связь «структура-свойства» биологически активных веществ. — Харьков, 2003. — С. 35-38.

7. *Symmetric and asymmetric* dibenzocrown ethers, their derivatives, isomers, and acyclic analogues: Synthesis, structure, and properties / G. L. Kamalov, S. A. Kotlyar, R. Ya. Grygorash et al. // Oxygen- and sulfur-containing heterocycles / Ed. V. G. Kartsev. — M.: IBS PRESS, 2003. — Vol. 1. — P. 238-244.

8. *Лабинская* А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. — М.: Медицина, 1972. — С. 86-91.

9. *Егоров* Н. С. Основы учения об антибиотиках. — М.: Медицина, 1979. — 454 с.

УДК 615.212:615.217:615.038:616-092.9

В. И. Мамчур, В. И. Опришко, Е. В. Хомяк, А. А. Нефедов

О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ТРАМАДОЛА И ДРОТАВЕРИНА

Днепропетровская государственная медицинская академия

Проблема боли и обезболивания постоянно находится в поле зрения специалистов различного профиля — фармакологов, анестезиологов, невропатологов. Для улучшения результатов лечения острой и хронической боли, как правило, применяются сочета-

ния болеутоляющих средств, имеющих взаимодополняющие механизмы, в связи с чем особенно остро встает вопрос о переносимости этих комбинаций.

Использование миотропных спазмолитиков в сочетании с анальгетиками давно

применяется в клинической практике. Примерами препаратов такого рода могут быть комбинации ненаркотических анальгетиков метамизола (анальгина) с питофеноном и фенпиверинием (баралгетас, максиган и др.), парацетамола с дицикломином (циклопар,



комбиспазм и др.), нимесулида с дицикломином (сиган), а также опиатергического анальгетика декстропропоксифена с парацетамолом и дицикломином (спазмолекс).

Болевой синдром при спазмах гладкой мускулатуры нередко с трудом купируется введением спазмолитиков с указанными анальгетиками, комбинации же миотропных спазмолитиков с опиатергическим анальгетиком трамадолом не разработаны.

В последнее время вопросам безопасности применения лекарственных средств уделяется особое внимание, что отражено в Постановлении Кабинета Министров Украины от 13.09.00 № 1422, в приказах Министерства здравоохранения Украины № 347 от 19.12.00, № 51 от 08.02.01 [1].

Целью настоящего исследования было изучение безопасности применения находящегося в стадии доклинического испытания нового комплексного препарата, содержащего активный анальгетик трамадол и сильный спазмолитик дротаверин, — комбинации, которая проявляла бы анальгезирующие свойства при боли спастического характера умеренной интенсивности.

В связи с высокой анальгетической активностью трамадол считается основным препаратом для лечения болевого синдрома умеренной интенсивности различной этиологии. Он имеет уникальный механизм действия, отличающий его от других обезболивающих средств: являясь агонистом опиатных мю-рецепторов, он также активирует неопиоидные противоболевые системы (норадренергическую и серотонинергическую), благодаря чему подавляет передачу болевых импульсов на спинальном уровне. Преимущество его как анальгетика заключается в способности оказывать быстрое обезболи-

вание, практически в полном отсутствии способности вызывать физическую и психическую зависимость (небольшой наркотенный потенциал) [2; 3], в слабом развитии толерантности к обезболивающему действию трамадола [3], а также в относительно хорошей переносимости; препарат в терапевтических дозах не угнетает дыхания, не влияет на моторику кишечника, практически не влияет на сердечно-сосудистую систему.

Дротаверин — один из наиболее широко применяемых спазмолитиков. Он эффективен в случаях спазма гладкой мускулатуры различного генеза. Препарат действует на гладкую мускулатуру гастроинтестинальной, билиарной, урогенитальной и васкулярной систем. Благодаря сосудорасширяющему эффекту, увеличивает снабжение тканей кровью. В качестве вспомогательного спазмолитического средства дротаверин назначают при панкреатите, головных болях васкулярного происхождения, в акушерско-гинекологической практике [4].

Как известно, выделяют несколько основных групп побочных эффектов лекарственных препаратов, среди которых к ведущим относятся аллергические, токсические, фармакодинамические эффекты, а также тератогенность и эмбриотоксичность. С целью повышения безопасности лечения при применении готовой комбинации лекарственных средств (трамадол + дротаверин) необходимо было исключить возможность потенцирования указанных побочных эффектов.

Материалы и методы исследования

Опыты по оценке безопасности сочетанного применения трамадола и дротаверина (производство ХДФП «Здоровье народа», г. Харьков; референтные препараты — «Тра-

мадол» (производство КККА, Словения), «Но-шпа» (производство Chinoin, Венгрия)) проведены на беспородных белых мышах, крысах и морских свинках, содержащихся в стандартных условиях вивариума.

Аллергенную активность определяли на 12 морских свинках белой масти или имеющих белые пятна массой 350–380 г после 10-дневного карантина и стандартной диеты; использовали метод случайной выборки разделенных на опытную и контрольную группы по 6 животных в каждой [5] с применением внутрижелудочного введения препарата.

Исследования **токсикологических характеристик** комбинированного препарата, содержащего трамадол с дротаверином, проведены согласно «Методическим рекомендациям по экспериментальному изучению токсического действия потенциальных лекарственных средств» [6]. Острую токсичность препарата изучали на 30 белых нелинейных мышах обоего пола (по 6 в каждой группе) массой 20–25 г. С помощью специального зонда животным внутрижелудочно вводились изучаемые препараты в возрастающих дозах (однократно — до 0,8 мл) [7]. Действие препарата оценивали по показателям, характеризующим: а) поведение животных; б) динамику изменения массы тела; в) количество потребляемого корма и воды; г) частоту дыхания и сердечных сокращений.

Возможные **фармакодинамические побочные эффекты** изучаемой комбинации препаратов определяли по влиянию на процессы высшей нервной деятельности у крыс, которые исследовали у них по тестам условно-рефлекторной реакции пассивного избегания [8]; двигательной реакции и эмоциональной активности — в



тестах «открытое поле» [9] и в крестообразном приподнятом лабиринте [10]; определяли также влияние комбинации препаратов на показатели физической работоспособности [11].

Изучение **эмбриотоксического и тератогенного** действия испытуемого препарата проводили на нелинейных самках массой 160–200 г. Комбинированный препарат, содержащий трамадол и дротаверин, дистиллированную воду в эквивалентных количествах вводили перорально один раз в сутки разным группам животных: I группе — с 1-го по 6-й день беременности; II группе — с 6-го по 16-й день беременности; III группе — с 16-го по 19-й день беременности. На 20-й день беременности после эвтаназии животных с помощью эфирного наркоза проводили вскрытие брюшной полости и рогов матки. При этом учитывали следующие показатели: количество желтых тел беременности, количество живых, мертвых и резорбтивных плодов. Изучались аномалии развития различных систем и органов у плода.

Результаты исследования и их обсуждение

Как установлено в наших экспериментах, исследуемый комбинированный препарат, содержащий трамадол с дротаверином, аллергенными свойствами не обладал.

Согласно результатам, полученным при изучении острой токсичности, комбинированный препарат из трамадола с дротаверином (LD_{50} — $486,6 \pm 33,8$), также как и препараты сравнения — «Но-шпа» (производство ЗФХП «Chinoip», Будапешт; LD_{50} — $73,2 \pm 9,4$) и «Трамал» (производство КККА, Словения; LD_{50} — $348 \pm 14,5$), относится к III классу токсичности (умеренно токсичные вещества).

Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что комби-

нированный препарат оказывал статистически значимое угнетающее влияние на воспроизведение УРПИ уже через сутки после внутрижелудочного введения. Такой способ введения ингредиента этой комбинации — трамадола — вызывал сопоставимое с комбинированным препаратом выраженный процесс угнетения воспроизведения УРПИ у животных. При внутрижелудочном введении второго компонента смеси — ношпы — через сутки навек УРПИ был сохранён у большинства животных.

Было установлено, что опиатергический препарат трамадол и комбинация с дротаверином на его основе в большей степени подавляли ориентировочно-исследовательскую деятельность крыс в тесте «открытое поле», незначительно влияя на локомоторные реакции. Для них характерно также воздействие на эмоциональную сферу животных. Указанные изменения зависели от дозы трамадола и не усугублялись включением в комбинацию дротаверина.

При анализе данных, полученных методом «крестообразный лабиринт», можно констатировать, что комбинированный препарат при внутрижелудочном введении животным снижал у крыс локомоторную и исследовательскую функции и умеренно ослаблял эмоциональный компонент реакции.

Обнаруженное в наших экспериментах угнетение показателей работоспособности было сопоставимо (по параметрам изучаемых отклонений) в опытных группах и в группе сравнения (препарат «Трамадол»).

Анализ данных, полученных при изучении эмбриотоксичности и тератогенности, показал, что изучаемый комбинированный препарат из трамадола и дротаверина не обладал тератогенным и эмбриотоксическим действием.

Выводы

1. Умеренное амнезирующее действие комбинированного препарата, содержащего трамадол с дротаверином, совпадает по направленности с действием препарата-референта, компонента смеси — трамадола, что дает основание предположить: влияние комплекса на мнестические процессы связано с присутствием в нем трамадола.

2. Комбинированный препарат из трамадола и дротаверина вызывает в большей степени подавление ориентировочно-исследовательской активности, чем локомоторной и эмоциональной сферы животных, что сопоставимо с действием самого препарата.

3. Комбинированный препарат, как и трамадол, введенный отдельно, угнетает двигательную и исследовательскую активность животных.

4. Причиной угнетения мышечной активности исследуемой комбинации препаратов служит введенный в его состав трамадол.

Таким образом, нами установлено, что комбинированный препарат, содержащий трамадол с дротаверином (производство ХДФП «Здоровье народа», г. Харьков) по параметрам токсичности и другим побочным эффектам не отличается от референтных препаратов — «Трамадола» (производство КККА, Словения) и «Но-шпы» (производство Chinoip, Венгрия), что дает возможность рекомендовать его (после исследования специфического действия) к дальнейшим клиническим испытаниям в качестве обезболивающего, спазмолитического средства, для купирования острого и хронического болевого синдрома спастического происхождения при желчной колике, кардио- и пилороспазмах, кишечной и почечной колике, спазме мочеточников при прохождении камня, боле-



вом синдроме при циститі, альгодисменорее, при спазмах периферических артерійальних судів, а також при болезненних діагностических процедурах, в онкологіческой практикє.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Постановленє Кабинета Министров України от 13.09.00 № 1422, приказы Министерства здравоохранения України № 347 от 19.12.00, № 51 от 08.02.01.*

2. *Пчелинцев М. В., Соловьева С. Л., Звартау З. Э. Клинико-психологическое исследование психотропного эффекта агонистов-антагонистов опиатных рецепторов // Фармакодинамика болеутоляющих*

средств в эксперименте и клинике. — Л., 1991. — С. 130-142.

3. *Трамал. Резюме научных публикаций. — М., 1985. — 152 с.*

4. *Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х т. Т. 1. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2000. — С. 397-398.*

5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2000. — С. 20-21.*

6. *Боль и трамадол / Й. Дриновец, С. Прегель, Б. Т. Билынский и др. // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 2. — С. 126-128.*

7. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації*

/ За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2002. — 527 с.

8. *Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В. Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти. — Л.: Медицина, 1982. — 216 с.*

9. *Абуладзе Г. В. Изучение эмоциональности крыс и мышей в поведенческих и фармакологических экспериментах методом «открытое поле» // Изв. АН СССР. Сер. Биол. — 1983. — Т. 9, № 3. — С. 156-165.*

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

11. *Bures J., Buresuda O. Cortical spreading depression as a memory disturbing factor // J. comp. and physiol. — 1963. — Vol. 56, N 2. — P. 268-272.*

УДК 577.12:616-055.6-092.9:612.014.482.4

О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПЕРЕДНИКІВ ОБМІНУ КРЕАТИНУ У ТКАНИНАХ ОДНОМІСЯЧНИХ ЩУРЯТ І СТАТЕВОЗРІЛИХ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет

У сучасній експериментальній та клінічній медицині найбільш важливим є вивчення біохімічних механізмів адаптації до м'язової діяльності у дорослих та у їх нащадків за такими основними напрямками: особливості енергетичного обміну, регуляція метаболізму м'язів на рівні рецепції гормонів і їх метаболічного ефекту, молекулярні механізми ушкодження м'язів, ферментативне глікозилування білків і виявлення генетичної схильності до виконання різних фізичних навантажень із застосуванням ДНК-технологій [1–7]. Важливу роль в енергетичному забезпеченні м'язової діяльності, як відомо, відіграє креатин, який є енергетичним субстратом, що регулює у серці та м'язах продукцію енергії, необхідної для ско-

рочувальних процесів, і транспорт цієї енергії з місць її синтезу до місця утилізації [8].

Метою нашої роботи стало вивчення вмісту попередників обміну креатину — амінокислот аргініну, гліцину та глікоціаміну у тканинах одномісячних щурят і статевозрілих тварин.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на статевозрілих щурах лінії Вістар масою 180–220 г й одномісячних щурятах масою 38–42 г [9].

Тварини були розподілені на групи:

1. Інтактні статевозрілі щури.
2. Одномісячні щурята, отримані від інтактних тварин.

У кожній групі було 8–9 тварин.

Вміст попередників обміну креатину — амінокислот аргініну, гліцину та гуанідиноцту у печінці та нирках визначали хроматографічним методом на папері [10]. Усі показники у печінці та нирках виражали у наномолях на один грам досліджуваної тканини, у крові та сечі — у наномолях на мілілітр. Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням комп'ютерних програм [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Під час проведення дослідів було виявлено, що у печінці інтактних статевозрілих щурів вміст аргініну дорівнює 14,65 нмоль/г тканини, гліцину — 37,32 нмоль/г, гуанідиноцту — 5,361 нмоль/г, а у нирках відповідно 8,132; 31,85 і



3,211 нмоль/г, тобто вміст амінокислот у печінці вищий у 1,8; 1,17; 1,67 рази відповідно порівняно з нирками (таблиця).

Вміст аргініну у крові становить 80,15 нмоль/мл, що у 2,85 рази менше за вміст гліцину, концентрація якого у крові становить 228,6 нмоль/мл, але майже у 10 разів більше за вміст гуанідиноцту, концентрація якого дорівнює 8,131 нмоль/мл. Екскретується гліцину у 3,4 рази більше, ніж аргініну.

Таким чином, підсумовуючи отримані результати, можна відзначити, що вміст амінокислот у нирках менший за їх вміст у печінці, причому в обох тканинах превалює гліцин, у крові більше міститься гліцину та екскретується його значно більше.

Вміст попередників синтезу креатину — амінокислот аргініну, гліцину та гуанідиноцту — в одномісячних щурят, народжених від інтактних тварин, характеризується певними відмінностями від цих показників у статевозрілих тварин (див. таблицю).

Концентрація аргініну та гуанідиноцту у печінці щурят на 29,5 і 42,9 % відповідно менша,

що є вірогідним порівняно з дорослими тваринами, на відміну від гліцину, вміст якого менший, але вірогідно не відрізняється від показника в інтактних тварин.

У нирках концентрація цих амінокислот також менша порівняно з дорослими щурами. Проте якщо для аргініну та гліцину ці показники є невірогідними, то вміст гуанідиноцту у цій тканині на 38,7 % вірогідно менший, ніж в інтактних тварин, і становить 1,968 нмоль/г.

У крові щурят вміст аргініну та гліцину на 53,7 і 49,3 % відповідно перевищує ці показники у статевозрілих тварин, а концентрація гуанідиноцту суттєво не відрізняється від цього показника у статевозрілих тварин. Амінокислоти у щурят екскретуються із сечею у більших кількостях (вірогідно для аргініну), ніж у дорослих тварин.

Таким чином, вміст попередників синтезу креатину в інтактних одномісячних щурят значно нижчий, ніж у статевозрілих тварин, а в крові концентрація досліджуваних амінокислот вища, й екскрету-

ються вони у більшій кількості порівняно з інтактними статевозрілими тваринами.

Висновки

Аналізуючи отримані результати, можна дійти висновку, що функціонально креатинутворююча система щурят значно слабша, ніж у статевозрілих тварин, а вища концентрація аргініну, гліцину та гуанідиноцту у крові, можливо, пов'язана з посиленням біосинтетичних процесів у молодих тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Байкова С. К. Влияние физических нагрузок аэробной направленности на величину проницаемости плазматических мембран мышечных клеток крыс для тестостерона и кортикостерона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 27 с.

2. Джалалов И. М. Биохимические и гематологические реакции в механизме повышения радиорезистентности организма под влиянием физической нагрузки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 22 с.

3. Карлусь О. В. Влияние систематической мышечной деятельности и углеводов рациона на содержание гликозилированных белков в крови крыс: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1995.

4. Косарева О. О. Влияние физической нагрузки и введения креатина на рецепцию глюкокортикоидов и андрогенов в жировой ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 20 с.

5. Пантелеева И. Г. Влияние естественных метаболитов и мышечной деятельности на гликирование белков крыс с индуцированным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 16 с.

6. Рогозкин В. А. Расшифровка генома человека и спорт // Теория и практика физ. культуры. — 2001. — № 6. — С. 60-63.

7. Рогозкин В. А., Назаров И. Б., Казаков В. М. Генетические маркеры физической работоспособности человека // Там же. — 2000. — № 12. — С. 34-36.

8. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.

Таблиця

Вміст амінокислот у тканинах інтактних статевозрілих тварин і одномісячних інтактних щурят, М±m

Амінокислоти	Інтактні статевозрілі тварини	Одномісячні інтактні щурята
Печінка		
Аргінін	14,65±0,92	10,33±0,86*
Гліцин	37,32±3,54	31,61±3,14
Глікоціамін	5,361±0,450	3,062±0,280*
Нирки		
Аргінін	8,132±0,750	6,831±0,630
Гліцин	31,85±3,16	29,63±3,12
Гуанідиноцет	3,211±0,320	1,968±0,160*
Кров		
Аргінін	80,15±12,20	123,2±10,3*
Гліцин	228,6±21,1	341,4±25,1*
Гуанідиноцет	8,131±0,570	8,861±0,610
Сеча		
Аргінін	7,851±0,620	11,43±0,84*
Гліцин	26,68±1,83	29,85±2,04

Примітка. * — Вірогідні відмінності порівняно з інтактними статевозрілими тваринами.



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

10. *Степанов Г. Ф. Механізми порушення метаболізму креатину у щурят, народжених від опромінених тварин: Дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 / Одес. держ. мед. ун-т. — Одеса, 2005. — 145 с.*

11. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.

УДК 57.008.5:616.155.1/575.322

О. О. Маркова, **В. К. Напханюк**

МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ БЕРЛІТІОНУ НА ВМІСТ МАКРОЕРГІЧНИХ СПОЛУК В ЕРИТРОЦИТАХ КРОВІ ВИВОДКА, ОТРИМАНОВОГО ВІД РАДІАЦІЙНО УРАЖЕНИХ САМЦІВ І САМОК

Одеський державний медичний університет

Вступ

Пошук і розробка шляхів профілактичної допомоги та фармакотерапії осіб, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, є однією з найбільш актуальних проблем сьогодення. Таке становище пов'язано з тим, що низькоінтенсивне γ -опромінення внаслідок радіонуклідного забруднення багатьох територій спричинило значне зростання соматичної патології серед дорослого населення і дітей [1]. Нині існує багато методів і засобів фармакотерапії захворювань, які є найбільш розповсюдженими серед ліквідаторів аварії на ЧАЕС та жителів зони жорсткого радіаційного контролю [2]. Добре відомо, що низькоінтенсивне γ -опромінення викликає розвиток патологічних станів не тільки при безпосередній дії на організм, але і на стан здоров'я нащадків обох батьків, які зазнали впливу радіації [3].

Аналіз даних літератури [4], присвячених розв'язанню цієї проблеми, свідчить про те, що така ситуація може негативно впливати на генофонд держави. Проте незважаючи на актуальність цієї проблеми, у до-

ступній літературі практично відсутні роботи, які б торкалися розробки питань метаболічної корекції та можливості запобігання виникненню вад розвитку у поколінні F₁, батьки якого зазнали тривалого впливу низькоінтенсивного γ -опромінення. Розробка цих питань — один із найбільш перспективних напрямків медичної науки і має важливе значення також і в соціальному аспекті.

Мета дослідження — з'ясувати можливості регулювального впливу берлітону у самців і самок після γ -опромінення перед спарюванням на вміст макроергічних сполук у еритроцитах крові на різних етапах онтогенезу.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на щурах лінії Вістар, які утримувалися за стандартних умов віварію ОДМУ з дотриманням науково-практичних рекомендацій та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей». У від-

повідності до мети та завдання дослідження експеримент складався з двох частин.

Суть першої частини полягала в моделюванні γ -опромінення на статевозрілих самцях і самок перед спарюванням. Для цього їх піддавали тотальному γ -опроміненню на установці для γ -терапії АГАТП (ізоотоп ⁶⁰Co) за таких технічних умов: потужність дози 107 рад/хв; відстань від джерела до поля 75 см; поле 20×20 см; разова доза опромінення 0,1 Гр при експозиції 6 с. Тварин опромінювали кожні 72 год до досягнення сумарної дози 1 Гр. Після закінчення γ -опромінення самцям і самкам протягом 12 діб внутрішньочеревинно вводили берлітрон із розрахунку 7,5 мг на 1 кг маси тіла. Спарювати тварин починали з 12-ї доби після введення берлітону, оскільки 12-денний термін у щурів-самців є періодом дозрівання сперматозоїдів, здатних до запліднення. Із отриманих нащадків для проведення дослідження були сформовані експериментальні групи:

- 1) 2-тижневі щури (n=20);
- 2) 1-місячні щури (n=15);
- 3) 3-місячні щури (n=10);



- 4) 6-місячні щури (n=10);
- 5) 12-місячні щури (n=10);
- 6) 24-місячні щури (n=10).

Кожній експериментальній групі тварин відповідав одно-віковий контроль. Щурів заби-вали після знеболювання під ефірним наркозом. Кров заби-рали до центрифугальних пробірок, потім виділяли еритроцити, які використовували для визначення вмісту АМФ, АДФ, АТФ [5]. Статистична обробка отриманих досліджень була проведена з використанням пакета програм ("Traimer Biostatis", США, 1999).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було з'ясовано, що у 2-тижневих щурів, отриманих від опромінених перед спарюванням самців і самок, вміст аденілових нуклеотидів, і зокрема АМФ, АДФ та АТФ, був нижчим за аналогічні показники одновікового контролю і стосовно останнього відповідно дорівнював 69,5; 67,7 і 66,6 % (1-ша експериментальна група). При обстеженні 1-місячних щурів 1-ї експериментальної групи було виявлено, що вміст АМФ, АДФ й АТФ в еритроцитах периферичної крові був вищим за показники тварин попередньої вікової групи, але порівняно з контролем був нижчим відповідно на 33,9; 35,7 і 37,8 %. При обстеженні 3-місячних щурів 1-ї експериментальної групи було виявлено, що вміст в еритроцитах крові АМФ, АДФ й АТФ практично не відрізнявся від аналогічних значень попередньої вікової групи і також залишався нижчим за показники інтактних тварин на 38,9; 41,4 і 43,4 %. На такому ж рівні залишався вміст АМФ, АДФ й АТФ в еритроцитах периферичної крові й у 6-місячних щурів цієї експериментальної групи, але відносно контролю він знижувався відповідно на 43,3; 45,7 і 47,8 %. У 12-місячних тварин 1-ї експеримен-

тальної групи вміст в еритроцитах крові АМФ, АДФ й АТФ майже вдвічі знижувався порівняно з показниками попередньої вікової групи і щодо контролю відповідно дорівнював 54,8; 50,1 та 49,8 %. Було також встановлено, що у 24-місячних тварин цієї експериментальної групи вміст АМФ, АДФ й АТФ в еритроцитах крові вірогідно знижувався стосовно показників 12-місячних щурів і відносно контролю відповідно дорівнював 47,8; 43,6 і 40,2 %.

Таким чином, наведені вище результати дослідження свідчать про те, що у тварин, попередники яких зазнали тривалого γ -опромінення у сумарній дозі 1 Гр, спостерігалися досить істотні відхилення вмісту макроергічних сполук від фізіологічного рівня практично на всіх етапах постнатального онтогенезу. Важливим для розуміння особливостей енергозабезпечення цих тварин було і те, що з віком виразність виявлених змін зростала (таблиця).

Використання після γ -опромінення та перед спарюванням берлітіону приводило до досить істотних змін вмісту макроергічних сполук порівняно з показниками 1-ї експериментальної групи. Так, наприклад, у 2-тижневих щурів, отриманих від радіаційно уражених попередників, яким перед спарюванням вводили берлітіон (2-га експериментальна група), вміст АМФ, АДФ й АТФ в еритроцитах крові практично не відрізнявся від аналогічних показників у інтактних тварин і водночас був вірогідно вищим, ніж у тварин цього віку 1-ї експериментальної групи.

Дослідження вмісту АМФ, АДФ й АТФ в еритроцитах крові 1-місячних щурів 2-ї експериментальної групи показали, що їх рівень був вищим за показники контролю відповідно на 50,6; 51,2 і 53,3 % і одночасно більш як удвічі пере-важав показники 1-ї експери-

ментальної групи. Встановлено, що вміст АМФ, АДФ й АТФ у 3-місячних щурів 2-ї експериментальної групи виявляв тенденцію до збільшення порівняно з показниками в 1-місячних щурят і водночас переважав ці показники на 58,3; 56,4 і 52,2 %, що практично втричі було вищим, ніж у 1-й експериментальній групі. У 6-місячних щурів 2-ї експериментальної групи вміст АМФ, АДФ й АТФ в еритроцитах крові практично не відрізнявся від аналогічних значень у попередній віковій групі і був вірогідно вищим як за показники контролю, так і показники одновікових тварин 1-ї експериментальної групи.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що у 12-місячних щурів 2-ї експериментальної групи вміст аденілових нуклеотидів різко знижувався відносно попередніх значень, відновлюючись до рівня одновікового контролю. Необхідно також наголосити, що і в даному випадку одержані показники вірогідно переважали аналогічні у тварин цього віку 1-ї експериментальної групи. У 24-місячних тварин 2-ї експериментальної групи вміст АМФ, АДФ й АТФ в еритроцитах крові вірогідно знижувався відносно попередніх значень і показників одновікового контролю і дорівнював 73,2; 77,4 і 74,2 %. Водночас ці показники були вищими за аналогічні у тварин цього ж віку 1-ї експериментальної групи.

Отже, використання після радіаційного ураження перед спарюванням берлітіону сприяло значному покращанню вмісту макроергічних сполук порівняно з аналогічними показниками у тварин 1-ї експериментальної групи. При цьому необхідно наголосити, що в ранньому постнатальному періоді розвитку та у 12-місячних тварин вміст АМФ, АДФ й АТФ практично не відрізнявся від контролю.



Вміст макроергічних сполук в еритроцитах крові щурів залежно від віку

Вік тварин	Контроль			1-ша експериментальна група			2-га експериментальна група		
	АМФ	АДФ	АТФ	АМФ	АДФ	АТФ	АМФ	АДФ	АТФ
2-тижневі М±m %	23,20±0,25 100	24,40±0,33 100	25,60±0,28 100	16,10±0,30 69,5	16,50±0,25 67,7	17,10±0,33 66,6	23,70±0,19 102,2	25,20±0,19 103,4	25,20±0,21 98,6
1-місячні М±m %	38,40±0,26 165,0	41,20±0,35 168,9	42,60±0,30 166,6	25,40±0,31 66,1	26,50±0,26 64,3	26,50±0,26 62,2	57,800±0,087 150,6	62,30±0,20 151,2	65,30±0,23 153,3
3-місячні М±m %	39,50±0,34 170,3	42,10±0,20 172,4	44,40±0,28 173,5	24,10±0,28 61,1	24,70±0,23 58,6	25,10±0,32 56,6	62,50±0,26 158,3	65,80±0,15 156,4	67,60±0,17 152,2
6-місячні М±m %	38,00±0,28 163,8	41,00±0,25 167,7	42,50±0,35 165,9	21,60±0,20 56,7	22,30±0,22 54,3	22,10±0,27 52,2	58,30±0,14 153,4	62,20±0,23 151,7	63,70±0,19 149,8
12-місячні М±m %	22,40±0,21 96,6	24,00±0,25 98,3	24,20±0,25 94,5	12,30±0,26 54,8	12,00±0,33 50,1	12,10±0,22 49,8	22,00±0,14 98,4	22,90±0,17 95,5	14,10±0,18 92,3
24-місячні М±m %	17,50±0,26 75,6	17,90±0,34 73,2	19,00±0,28 74,4	8,40±0,25 47,8	7,80±0,14 43,6	7,60±0,28 40,2	12,80±0,18 73,2	13,90±0,11 77,4	14,10±0,21 74,2

Перспективи досліджень.

Дослідження у цьому напрямку є перспективними щодо запобігання вадам розвитку покоління F₁, батьки якого зазнали тривалої дії іонізуючої радіації у низьких дозах. Крім того, такі дослідження можуть стати фундаментальним підґрунтям для розробки питань покращання генофонду держави.

Висновки

1. У щурів, отриманих від опромінених перед спарюванням попередників, спостерігалося зниження вмісту макроергічних сполук в еритроцитах крові на всіх етапах постнатального онтогенезу. Виразність виявлених змін цілком залежала від віку тварин.

2. Введення після γ-опромінення перед спарюванням берлітіону призводило до відновлення вмісту макроергічних сполук в еритроцитах до функціонального рівня у ранньому постнатальному періоді та у 12-місячних тварин. На решті етапів онтогенезу показники АМФ, АДФ й АТФ вірогідно переважали аналогічні в 1-й експериментальній групі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нефедов І. Ю., Нефедова І. Ю. Актуальные аспекты проблемы генетических последствий облучения млекопитающих // Рад. биология, радиоэкология. — 2000. — Т. 40, № 4. — С. 358-372.

2. Калинин А. Л., Жаворонок С. В., Антипова С. И. Особенности распространения хронических заболеваний печени среди населения Республики Беларусь, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — Т. 10, № 2. — С. 45-48.

3. Мазурик В. К., Михайлов В. Ф. Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы патогенетических значений // Рад. биология, радиоэкология. — 2001. — Т. 41, № 3. — С. 272-289.

4. Е. Б. Бурлакова, А. Н. Голощаков, Г. П. Хижина, А. А. Конрадов // Там же. — 1999. — Т. 39, № 1. — С. 26-34.

5. Скулачев В. П. Соотношения окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи. — М., 1962. — С. 152-153.



СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНУ 2-АЛЬФА Й ОБЗИДАНУ

Одеський державний медичний університет

Відомо, що інтерферони стимулюють цитокінові системи, зокрема систему інтерлейкінів, посилюють дію агоністів рецепторів збуджувальних амінокислот [4; 7]. Активация цих механізмів пов'язана з посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [2; 7], тому можна очікувати на збільшення продукції перекисних сполук на фоні виснаження резервів антиоксидантної системи організму в умовах системного застосування інтерферону 2-альфа (ІФН-2 α). Однак досі не досліджені особливості стану тіол-дисульфідної системи крові в умовах застосування ІФН-2 α , незважаючи на важливе значення даної системи в розвитку різних запальних процесів [1; 3].

Метою даного дослідження стало вивчення показників функціонального стану тіол-дисульфідної системи крові інтактних щурів в умовах системного застосування ІФН-2 α . З огляду на те, що в механізмах індукції прозапальних цитокінів важливу роль відіграють адренергічні системи, зокрема бета-адренореактивні структури моноцитарної системи [6], додаткове завдання роботи полягало в дослідженні вмісту тіол-дисульфідних груп крові за умов застосування обзидану.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 47 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–230 г, які знаходились у звичайних умовах утримання й годування.

Тваринам застосовували препарати «Лаферон» (людський рекомбінантний ІФН-2 α) дозами 1000,0 і 2000,0 МО/кг, внутрішньочеревинно, а також обзидан (ISIS PHARMA GmbH пропроналолу гідрохлорид) дозою 10,0 мг/кг, внутрішньочеревинно. Через 60 хв із моменту застосування обзидану й 30 хв із моменту введення ІФН-2 α у щурів брали кров із хвостової вени. Тваринам контрольної групи здійснювали внутрішньочеревинні ін'єкції фізіологічного розчину NaCl в аналогічних умовах.

Стан тіол-дисульфідної системи вивчали за показниками загальних, білкових, небілкових сульфгідрильних (SH) і дисульфідних (SS) груп, а також коефіцієнта SH/SS. Дослідження проводилися методом амперометричного титрування [3].

Результати досліджень обробляли статистично із застосуванням загальноприйнятих критеріїв оцінки розбіжностей між групами.

Результати дослідження та їх обговорення

У крові щурів контрольної групи (внутрішньочеревинне застосування фізіологічного розчину NaCl) вміст небілкових SH-груп становив $(1347,0 \pm 38,3)$ мкмоль/л, SS-груп — $(375,0 \pm 20,2)$ мкмоль/л, а коефіцієнт SH/SS — $(3,55 \pm 0,19)$. Дослідження аналогічних показників через 60 хв із моменту застосування обзидану дозою 10,0 мг/кг, внутрішньочеревинно, показало відсутність розбіжностей із даними в групі контролю ($P > 0,05$).

У крові щурів, яким застосовували ІФН-2 α дозою 1000,0 МО/кг, внутрішньочеревинно, через 60 хв після введення препарату рівень SH-небілкових груп знижувався порівняно з контролем на 34,9 % (рисунок). Під впливом більшої дози препарату (2000,0 МО/кг) рівень тіолових небілкових груп знижувався порівняно з контролем на 53,5 % ($P < 0,05$), що також було вірогідно менше порівняно з відповідним показником у групі тварин, яким застосовували ІФН-2 α у вдвічі меншому дозуванні ($P < 0,05$). Застосування ІФН-2 α дозою 2000,0 МО/кг, внутрішньочеревинно, на фоні введення обзидану (10,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) супроводжувалося незначним (на 6,5 %) порівняно з контролем зменшенням вмісту тіолових груп ($P > 0,05$). Вміст небілкових дисульфідних груп під впливом ІФН-2 α дозою 1000,0 МО/кг збільшувався в 3,7 разу порівняно з контролем ($P < 0,05$; див. рисунок). Більша доза препарату викликала чимале зростання цього показника — у 5,5 разу порівняно з контролем ($P < 0,05$). На фоні застосування обзидану (10 мг/кг, внутрішньочеревинно) вміст тіолових груп перевищував відповідний показник у контролі на 17,3 % ($P < 0,05$) і при цьому був вірогідно меншим, ніж у групах тварин, яким застосовували ІФН-2 α ($P < 0,05$).

Коефіцієнт SH/SS для небілкових тіолових груп в умовах застосування ІФН-2 α дозою 1000,0 МО/кг був меншим, ніж у контролі, більш ніж у 5 разів ($P < 0,05$), а при введенні вдвічі більшої дози препарату



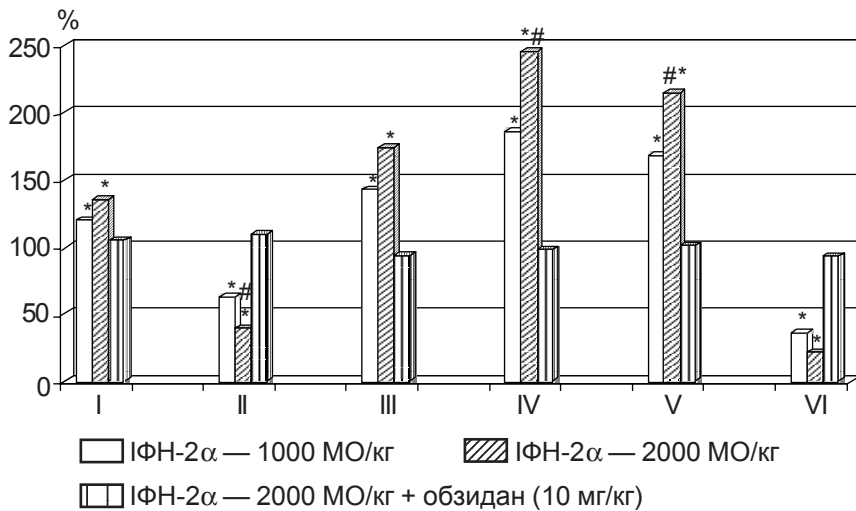


Рисунок. Вміст SH- і SS-груп у небілковій і білковій фракціях плазми суцільної крові щурів в умовах застосування різних доз ІФН-2α й обзидану

Позначення. Небілкова фракція: I — SH- і II — SS-групи; III — SH/SS коефіцієнт. Білкова фракція: IV — SH- і V — SS-групи; VI — SH/SS коефіцієнт. * — $P < 0,05$; # — $P < 0,05$ порівняно з відповідним показником у групі тварин, яким вводили ІФН-2α дозою 1000,0 МО/кг.

— більш ніж у 10 разів (див. рисунок). В умовах застосування ІФН-2α на фоні попередньої внутрішньочеревинної ін'єкції обзидану (10,0 мг/кг) даний показник був меншим, ніж у групі контролю, на 12,6 % ($P > 0,05$).

Вміст тіолових білкових груп у плазмі суцільної крові щурів контрольної групи становив (9055,3±119,2) мкмоль/л, а дисульфідних — (2933,1±±87,3) мкмоль/л. При цьому коефіцієнт SH/SS дорівнював 2,6±0,1. Через 60 хв із моменту внутрішньочеревинного застосування ІФН-2α дозою 1000,0 МО/кг рівень тіолових білкових груп був менше відповідного показника в групі контролю на 15,5 % ($P < 0,05$; див. рисунок). Введення ІФН-2α дозою 2000,0 МО/кг спричинило більш виражене зниження даного показника порівняно з контролем — на 33,7 % ($P < 0,05$). Рівень дисульфідних білкових груп зростав під впливом ІФН-2α на 32,1 % (1000,0 МО/кг) і на 61,5 % (2000,0 МО/кг) відповідно ($P < 0,05$; див. рисунок). При цьому рівень дисульфідних груп у тварин, яким застосували більшу дозу ІФН-2α, був вищим, ніж при введенні

препарату дозою 1000,0 МО/кг ($P < 0,05$). Введення ІФН-2α дозою 2000,0 МО/кг на фоні застосування обзидану (10,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) супроводжувалося незначним (на 4,7 %, $P > 0,05$) зниженням вмісту білкових дисульфідних груп порівняно з відповідним показником у групі контролю. Коефіцієнт SH/SS білкових груп в умовах застосування ІФН-2α дозою 1000,0 МО/кг був меншим, ніж у групі контролю на 31,9 % ($P < 0,05$), а при введенні ІФН-2α дозою 2000,0 МО/кг — на 35,9 % ($P < 0,05$; див. рисунок). На фоні застосування обзидану дозою 10,0 мг/кг даний коефіцієнт був меншим, ніж у контролі, на 9,1 % ($P > 0,05$; див. рисунок).

Таким чином, результати дослідження показали, що застосування ІФН-2α викликає дозозалежне зниження рівня тіолових небілкових і білкових груп плазми суцільної крові щурів при одночасному збільшенні вмісту дисульфідних груп. Зазначені ефекти краще виражені відносно показників небілкових тіол-дисульфідних груп, що може свідчити про те, що під впливом ІФН-2α знижується вміст глутатіону в

крові, який є одним з основних джерел небілкових тіолових груп [1]. Подібні ефекти цитокінів відомі й пов'язані з посиленням механізмів ПОЛ [2; 7].

Отже, виснаження системи антиоксидантного захисту, яке виникає під впливом ІФН-2α, може відбуватися за участі активації катехоламінергічної системи, і зокрема бета-адренореактивних структур, оскільки під дією обзидану — блокатора бета-адренорецепторів — усувається вплив ІФН-2α на функціональні показники тіол-дисульфідної системи крові. Можна припустити, що розвиток ефектів ІФН-2α пов'язаний із паралельною активацією системи норадренергічного контролю, а також, можливо, з активуванням гіпоталамо-гіпофізарної осі, що потенціює стрес-подібні порушення у тварин [5]. Крім того, отримані результати показують доцільність застосування бета-блокаторів з метою запобігання ефектам прозапальних цитокінів, пов'язаним з активацією механізмів пероксидації ліпідів. Отримані результати, таким чином, є перспективними щодо розробки методів ефективної корекції різних патологічних процесів, пов'язаних із збільшенням продукції прозапальних цитокінів й активацією системи інтерферонів зокрема.

Висновки

1. ІФН-2α спричинює зниження функціональної активності тіол-дисульфідної системи крові, що проявляється зменшенням кількості тіолових груп, насамперед, небілкового походження, а також збільшенням рівня дисульфідних сполук.

2. Ефекти зниження функціональної активності тіол-дисульфідної системи крові, індуковані ІФН-2α, реалізуються за допомогою активації катехоламінергічних механізмів,

зокрема, бета-адренореактивних структур.

ЛІТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

2. Панкин В. З., Зенков Н. К. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты. — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 342 с.

3. Соколовский В. В. Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния специфической резистентности организма. — СПб., 1996. — 33 с.

4. Allan S. M., Rothwell N. J. Cytokines and acute neurodegeneration // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2001. — Vol. 2. — P. 734-744.

5. *The sympathetic nerve-an integrative interface between two "super-systems": The brain and the immune system* / I. J. Elenkov, R. L. Wilder, G. P. Chrousos, E. S. Vizi // *Pharmacol.*

Rev. — 2000. — Vol. 52. — P. 1-44.

6. *Contribution of differently localized alpha-2 and beta-adrenoceptors in the modulation of TNF-alpha and IL-10 production in endotoxaemic mice* / J. Szelenyi, J. P. Kiss, E. Puskas et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 917. — P. 145-154.

7. *Perry V. H. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease* // *Brain, Behavior, and Immunity.* — 2004. — Vol. 18, N 5. — P. 407-413.

УДК 615.011

Г. І. Сівко, І. М. Кириченко, Г. В. Мальцев,
Е. А. Семенішина*, В. І. Павловський*, І. А. Кравченко

ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ЇХ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
*Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

1,4-Бенздіазепіни відомі як ефективні анксиолітики, заспокійливі та протисудомні препарати. Сьогодні в медичній практиці використовується близько 40 препаратів — похідних 1,4-бенздіазепіну, але інтерес до нових високоселективних похідних 1,4-бенздіазепінів, що мають певний спектр дії при мінімальному прояві побічних ефектів, залишається значним [1; 2].

Одним із засобів розробки нових лікарських препаратів є хімічна модифікація біологічно активних сполук, що приводить до створення проліків з очікуваними властивостями.

Проліки — це речовини, які в результаті різних хімічних або біохімічних перетворень необоротно перетворюються на лікарську речовину [3]. При створенні таких препаратів необхідно уявляти структуру, яка піддається змінам, беручи до уваги її фізико-хімічні властивості. Проліки повинні мати

здатність проникати крізь біологічні мембрани з утворенням активного метаболіту, який з достатньою швидкістю проявляє необхідний фармакологічний ефект [4].

Фізико-хімічні властивості ліків та їх попередників мають деякі відмінності. В результаті перетворення полярної молекули в менш полярну збільшується ліпофільність, змінюється рівень всмоктування, полегшується транспорт крізь мембрани [5]. Отже, зміна фізико-хімічних властивостей отриманих сполук дозволяє використовувати їх у складі нових лікарських форм або модифікувати їх біологічні характеристики.

Нами були синтезовані складні ефіри 3-гідроксифеназепаму і вищих аліфатичних кислот і вивчено зв'язок між довжиною бокового вуглецевого ланцюга та протисудомною активністю за антагонізмом з коразолом при пероральному введенні.

Чистота одержаних ефірів перевірялася методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), індивідуальність підтверджена методами ІЧ, УФ спектроскопії, спектроскопії протонно-магнітного резонансу (ПМР) і мас-спектрометрії.

Матеріали та методи дослідження

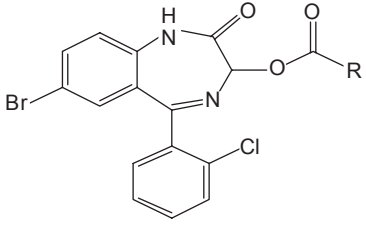
Під час дослідження використовувалися безпородні миші-самці масою 18–22 г, що утримувалися на стандартному раціоні при 12-годинному світловому режимі, одержані з віварію Одеського державного медичного університету.

Протисудомний ефект оцінювався за антагонізмом із коразолом, що спричинює клоніко-тонічні судоми (КТС) і тонічну екстензію (ТЕ) в експериментальних тварин при його внутрішньовенній інфузії (1,5%-й розчин, швидкість 0,01 см³/с).

Групам тварин (5–6 особин) перорально вводили розчини



Протисудомна активність похідних 3-гідроксифеназепаму при пероральному введенні

	Мінімальна ефективна доза коразолу, % від контролю			
	Час після введення, 24 год		Час після введення, 2 год 40 хв	
	ДКТС	ДТЕ	ДКТС	ДТЕ
Контроль	100,0	100,0	100,0	100,0
—	184,2±15,6	196,5±18,6	276,0±29,8	298,2±25,1
R=C ₂ H ₅	247,1±35,2	240,0±32,2	209,0±20,2	198,0±17,7
R=C ₆ H ₁₃	275,2±35,5	260,6±31,4	297,0±30,5	331,5±42,2
R=C ₇ H ₁₅	250,7±28,5	242,9±25,2	227,1±28,0	263,6±41,9
R=C ₁₁ H ₂₃	215,9±29,1	205,9±21,5	219,0±28,2	228,1±26,0
R=C ₁₃ H ₂₇	229,0±24,4	209,1±19,6	218,5±21,9	239,5±23,8
R=C ₁₅ H ₃₁	205,8±24,1	195,1±20,8	307,7±34,3	305,5±30,8
R=C ₁₇ H ₃₅	199,6±44,5	179±36	205,0±27,2	244,2±34,1

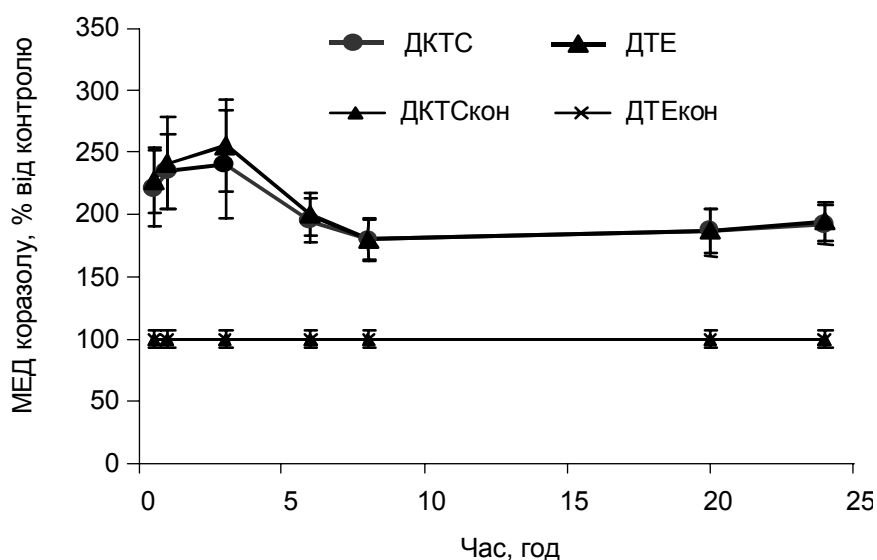


Рисунок. Динаміка протисудомної дії енантоату 3-гідроксифеназепаму при пероральному введенні дозою 1 мг/кг

складних ефірів 3-гідроксифеназепаму. Через певні проміжки часу оцінювали протисудомну активність похідних 1,4-бенздіазепіну за збільшенням мінімальних ефективних доз (МЕД) коразолу порівняно з контрольною групою тварин.

Одержані дані оброблені статистично за допомогою програми MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що одержання довголанцюгових аліфатичних складних ефірів приводить до зниження швидкості гідролізу

та пролонгації дії антипсихотичних препаратів. Як приклад можна навести одержання складних ефірів галоперидолу і флуфеназину та деканової кислоти, що приводить до пролонгації їх дії з 2–6 год до 1 міс [6; 7].

Нами було одержано ряд складних ефірів 3-гідроксифеназепаму та вищих аліфатичних кислот із довжиною вуглецевого ланцюга в межах від C2 до C17.

Дослідження протисудомної активності проводилися у двох інтервалах часу — короткого (2 год 40 хв) і тривалого (24 год).

Такий вибір був зумовлений необхідністю перевірити фармакологічну активність одержаних сполук при різних проміжках часу після перорального введення.

Було встановлено, що при пероральному введенні досліджуваних сполук протягом короткого проміжку часу їх протисудомна активність практично не відрізнялася від початкової активності 3-гідроксифеназепаму, а це свідчить про те, що всі одержані складні ефіри мають активність на рівні вихідної сполуки (таблиця).

Проте через 24 год після введення ефіри пропіонової (C2), енантової (C6) і каприлової (C7) кислот продемонстрували значно більш виражену протисудомну активність, ніж 3-гідроксифеназепам (див. таблицю). Для енантоату це становило 275 % за дозою, що викликає клоніко-тонічні судоми (ДКТС, % щодо контролю) і 261 % за ДТЕ порівняно з контролем, проти 184 і 197 % відповідно для 3-гідроксифеназепаму. Збереження фармакологічної активності проліків при зниженні активності батьківської сполуки свідчить, імовірно, про низьку швидкість гідролізу складних ефірів, що приводить до пролонгованої їх дії.

Оскільки найбільша активність була відмічена для енантоату 3-гідроксифеназепаму (див. таблицю), для цієї сполуки була вивчена залежність «час — ефект» при пероральному введенні. Дослідження проводилися в інтервалі від 0,5 до 24 год. Як видно з наведених даних, протисудомна дія виявляється вже через 0,5 год після введення, а максимальний протисудомний ефект — через 3 год і зберігається на рівні 200 % від контрольних показників упродовж 24 год після одноразового введення (рисунок), що свідчить про наявність стабільної пролонгованої протисудомної активності.

Таким чином, проведене вивчення зв'язку структура-активність показало, що синтезовані складні ефіри 3-гідроксифеназепаму й алифатичних кислот проявляють протисудомну активність на рівні 3-гідроксифеназепаму.

Найбільшу активність при пероральному введенні має енантоат 3-гідроксифеназепаму, який є проліками, а пролонгованість його дії зумовлена швидкістю перетворення в активну речовину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Синтез, структура и свойства эфиров 3-оксифеназепамы / С. А. Андронати, Л. Н. Якубовская, К. С.

Андронати и др. // Укр. хим. журнал. — 1994. — Т. 60, № 10. — С. 715-718.

2. Харкевич Д. А. Фармакология XXI века. — М., 2002.

3. Пиотровский Л. Б., Думкиус М. А. Пролекарства: цели, принципы и перспективы // Фармакология и токсикология. — 1988. — № 6. — С. 17-25.

4. Adrien A. Same current trends in drug design // Chem. Astr. — 1982. — Vol. 49, N 11. — P. 412-414.

5. Stella V. I., Haringrekar V. H., Charman W. N. Trends in prodrugs research // Pharm. Int. — 1984. — Vol. 5, N 11. — P. 276-279.

6. Компендіум 2005. — К.: Моріон, 2005.

7. Справочник Видаль — 2005. — М., 2005.

УДК 618.141+618.11-089.87+615.322:616-092.4

О. Л. Холодкова, І. М. Мойсеєв, А. П. Левицький*, Д. М. Пихтєєв, А. Б. Македон*

ВПЛИВ ЕКСО НА СТАН ЕПІТЕЛІЇВ ІЗ РІЗНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ДО ЕСТРОГЕНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОВАРІОЕКТОМІЇ

Одеський державний медичний університет,

*НДІ стоматології АМН України, Одеса

Раніше нами було показано, що у щурів після оваріоектомії під впливом ЕКСО (препарат ізофлавонів, отриманий з бобів сої) гальмується розвиток атрофічних змін у тканинах ендо- та міометрія. При цьому фітоестрогени ЕКСО не викликають гіпертрофічних і гіперпластичних змін у тканинах матки [1]. Однак вплив ЕКСО на проліферативний потенціал епітеліальної тканини залишається нез'ясованим.

Важливою характеристикою ядер епітеліоцитів ендометрія та слизової оболонки ротової порожнини (СОРП) є їх виразна здатність до швидкого оновлення. Диференціація та ре-

генерація епітеліальних тканин тісно пов'язані між собою, а в їх регуляції беруть участь складні нейрогуморальні механізми. Вважаючи, що в результаті оваріоектомії в організмі виникає дефіцит естрогенів, а ізофлавонони ЕКСО мають естрогеноподібну дію [1; 2], доцільним було порівняти характер проліферації епітеліальних клітин ендометрія та СОРП [1; 3], оскільки вони відрізняються різною чутливістю до дії естрогенів [4].

Метою даного дослідження було виявлення характеру впливу ЕКСО на процеси диференціації та проліферації епітеліїв ендометрія та СОРП.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися у 3 групах щурів: I група — інтактні тварини; тварини II та III груп підлягали двобічній оваріоектомії [5]. Щурам III групи вводили ЕКСО протягом 30 діб дозою 300 мг/кг маси. Після завершення дослідів у самиць вилучали матку, фіксували її в формаліні, проводили через батарею спиртів і заливали в парафін, зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. На отриманому матеріалі були виконані каріометричні дослідження епітеліоцитів ендометрія за допомогою фотометричної системи «Видеотест-Мас-



тер» із внутрішнім калібрато-ром, суміщеним з світлооптич-ним мікроскопом «LEICA-DMLS»; при цьому використовувалися сухі оптичні системи; збільшення об'єктива 20x, а окуля-ра — 10x.

Вимірювання здійснювали так: спочатку виділяли маску об'єкта — ділянку, що відпові-дає об'єкту розміром і формою. При цьому проводили заміри по зовнішньому контуру всіх масок об'єктів, одержаних у результаті виділення. Після вимірювань маски перетворю-ються на об'єкти, тобто на них з'являються контури, а ре-зультати вимірювань автома-тично заносяться в таблицю. Зчитування показників площі маски проводилося за допо-могою редактора, вбудовано-го в програмний пакет. Їх ве-личини виражалися в умовних одиницях площі. Подальша обробка одержаних даних здійснювалася з використан-ням програмного пакета статис-тичного аналізу «Статистика-6». При побудові варіаційних ря-дів був використаний інтер-вальний крок на 0,125 умов-них одиниць площі.

Із метою поглиблення уяви про характер дії ЕКСО на диференціювання епітеліоцитів результати цієї роботи були зіставлені з результатами каріометрії епітелію СОРП, опублікованих нами раніше [6]. Для зручності порівняння наводи-

мо короткий опис методики дослідження: у щурів вищезга-даних груп вирізали ділянки слизової оболонки щоки раз-ом із м'язовою основою, фіксували в 10%-му забуфе-реному формаліні, проводили через батарею спиртів і зану-рювали в парафін; зрізи забарвлювали гематоксиліном й еозином, ядра епітеліоцитів зарисовували за допомогою рисувального апарата й об-числювали два діаметри. Об'єм ядер розраховували за фор-мулою еліпсоїда обертання, а величину його виражали в ло-гарифмах об'єму (\lg_v) [7]. Слід зазначити, що порівняння змі-ни розмірів ядер епітелію ен-дометрія та СОРП, незважаю-чи на методичні відмінності при їх вимірюванні, може бути правомірним за умов зістав-лення не абсолютних вели-чин, а тенденцій спрямова-ності зрушень, що виникають після операції та введення ЕКСО.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати вимірювань пло-щі ядер епітеліоцитів відображе-но на рис. 1. У контрольній групі щурів каріометрична крива має два піки — максимуми, що відпо-відають найбільшим за чисель-ністю класам ядер. Середня ве-личина площі ядра епітеліоцитів становила 2,28 ум. од., кое-фіцієнт варіації (C_v) — 17,7 %.

Каріометрична крива оваріо-ектомованих щурів відрізняла-ся від такої у тварин контр-ольної групи деяким змен-шенням крутизни та зрушила-ся вліво (в бік зменшення ве-личини). Вона мала тільки один пік, що відповідає макси-мальному ядерному класу. Се-редня площа ядер (2,02 ум. од.) зменшилася на 12 %, а C_v площі ядер збільшився до 26 %. У групі щурів, що одержували ЕКСО, каріометрична крива відрізнялася зрушенням впра-во. Крім піка максимального ядерного класу, вона мала ще один пік, що відповідає модаль-ному класу ядер (2,43 ум. од.). Модальним вважається такий клас, кількість ядер якого більша хоча б на два ядерних класи зліва та справа від ньо-го. Середня величина площі ядер (2,81 ум. од.) була біль-шою за контрольну на 23 %. Показник C_v становив 16,3 %.

Зіставлення результатів каріометрії епітеліоцитів ендо-метрія та епітеліальних клітин СОРП подано у таблиці.

З цифрових даних таблиці виходить, що спрямованість змін ядер епітеліоцитів тканин, що порівнюються, була схо-жою. Після оваріоектомії роз-міри ядер зменшувались, а під впливом ЕКСО вони нормалі-зувалися або збільшувалися — в ендометрії. Звертала на себе увагу і схожість зрушень коефіцієнта варіації розмірів

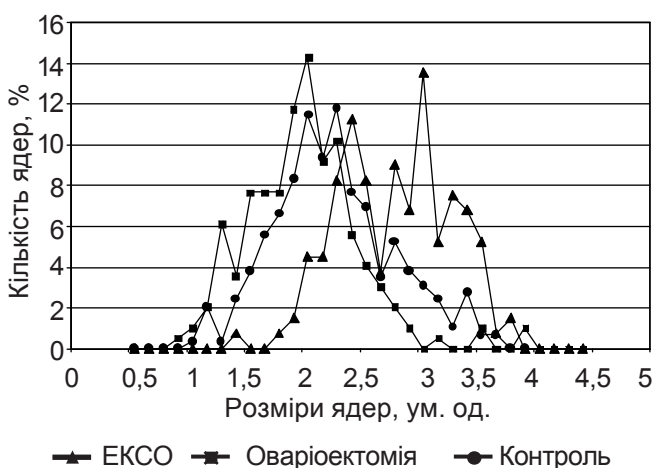


Рис. 1. Каріограма епітеліоцитів ендометрія

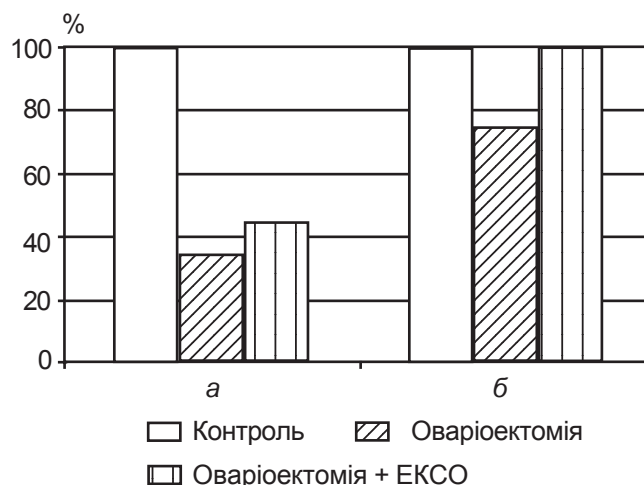


Рис. 2. Мітотичний індекс епітеліоцитів порівняно з контролем, %: а — ендометрій; б — слизова оболонка ротової порожнини

Результати каріометрії епітеліоцитів ендометрія та слизової оболонки ротової порожнини щурів

Група щурів	Епітелій ротової порожнини			Епітелій ендометрія				
	lg об'єму ядер	Порівняно з контролем		Коефіцієнт варіації, %	Площа ядра, ум. од.	Порівняно з контролем		Коефіцієнт варіації, %
		%	P			%	P	
Інтактні щури	2,66±0,03	100	—	9,0	2,28±0,02	100	—	17,7
Оваріоектомія	2,53±0,03	75	<0,05	12,0	2,017±0,040	88	<0,001	26,0
Оваріоектомія + ЕКСО	2,62±0,02	92	>0,05	8,8	2,805±0,040	123	<0,001	16,3

ядер в них — збільшення після оваріоектомії та нормалізація їх під впливом ЕКСО.

На рис. 2 зображено гістограми, що відбивають зміни мітотичного індексу (MI) епітеліоцитів вказаних тканин. В ендометрії після оваріоектомії показник MI зменшувався втричі ($P < 0,01$) і практично не змінювався при введенні ЕКСО. Зовсім інший характер змін спостерігався у слизовій оболонці ротової порожнини. Оваріоектомія призвела до зменшення MI на 25 % ($P < 0,05$), а під впливом ЕКСО його величина нормалізувалася.

Результати каріометрії епітеліоцитів ендометрія показали, що після оваріоектомії дещо змінилася середня величина площі їх ядер, а також розподіл і кількість ядерних класів у бік зменшення. Коефіцієнт варіації, навпаки, збільшився і становив 26 % проти 18 % у контрольній групі щурів, що, на думку Г. Ф. Лакіна, відповідає значному та середньому ступеням варіювання ознаки [8]. Показник C_v розглядається як критерій морфофункціональної стабільності клітинних популяцій [9; 10]. Збільшення коефіцієнта варіації розмірів ядер є ознакою зростання гетерогенності та зміни рівня структурної організації клітинної популяції, який, у свою чергу, залежить від ступеня диференціації клітин [11–13].

Каріометрична крива щурів, що отримували ЕКСО, вказує на збільшення середньої величини площі ядер і відрізняєть-

ся наявністю модального ядерного класу. Подібно до максимальних ядерних класів, модальні відповідають найбільш стійким морфофункціональним станам ядер, що характерні для даної популяції клітин. І, нарешті, коефіцієнт варіації наближається до показників у інтактній групі щурів. Все вищенаведене дає підставу твердити про позитивну дію ЕКСО на процеси диференціації клітин покривного епітелію ендометрія. Зіставлення результатів каріометрії епітелію ендометрія та СОРП показало, що спрямованість змін розмірів ядер і коефіцієнтів варіації їх має суттєві ознаки схожості. Ця обставина свідчить про те, що за умов оваріоектомії ЕКСО позитивно діє на диференціацію клітин не тільки в ендометрії, а й у тих тканинах, де щільність естрогенових рецепторів невелика, як, наприклад, в епітелії слизової оболонки ротової порожнини [4].

Зіставлення результатів мітотичного поділу епітеліоцитів ендометрія та СОРП показало, що за умов оваріоектомії вплив ЕКСО на мітоз має неоднозначний характер. Відновлення величини мітотичного індексу спостерігалось тільки в епітелії ротової порожнини, ефект ЕКСО на мітотичний поділ епітеліоцитів ендометрія був неістотним.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що за умов оваріоектомії ЕКСО ефективно гальмує зміни диференціації по-

кривних епітеліїв незалежно від чутливості тканин до дії естрогенів. Протекторна дія препарату на мітотичний поділ епітеліоцитів проявляється в органах, що не належать до жіночої статеві системи. Ця обставина є підставою для більш детального дослідження можливостей використання ЕКСО в гормонозамісній терапії.

Висновки

1. За умов оваріоектомії ЕКСО запобігає зменшенню розмірів ядер клітин і сприяє підтримці морфофункціональної стабільності клітинних популяцій епітеліїв ендометрія та слизової оболонки ротової порожнини.

2. Препарат ізофлавононів ЕКСО має протекторну дію на порушення мітотичного поділу епітелію ротової порожнини і не впливає на зрушення величини мітотичного індексу епітеліоцитів ендометрія.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Морфологічні зміни ендометрія щурів після оваріоектомії та введення ЕКСО* / І. М. Мойсєєв, А. П. Левицький, О. Л. Холодкова та ін. // *Досягнення біології та медицини*. — 2005. — № 2. — С. 19–22.

2. *Левицький А. П., Макаренко О. А., Сукманський О. І.* Фітоестрогени (біохімія, фармакологія, применение в медицині). — Одеса, 2002. — 95 с.

3. *Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта крыс, вызванные овариектомией и коррекция их ЕКСО* / А. Б. Македон, И. Н. Мойсєєв, В. Я. Скиба, В. Н. Почтарь // *Вісник стоматології*. — 2003. — № 4. — С. 5–9.



4. Сметник З. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Рук-во для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 1998. — 592 с.

5. Seyed-Behnamedin Jameie, Mohammad-Hosein Noyan-Ashraf, Gila Behzadi. Ovariectomy reduces the dendritic spine density of the dorsal raphe neurons in the adult rat // Archives of Iranian Medicine. — 2004. — Vol. 7, N 2. — P. 122-127.

6. Македон А. Б., Моисеев И. Н., Скиба В. Я. Морфометрическое исследование эпителиоцитов слизистой оболочки щеки крыс после овариэктомии и введения ЕКСО // Віс-

ник стоматології. — 2004. — № 1. — С. 11-15.

7. Ташкэ К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию. — Изд-во Акад. Соц. республики Румынии, 1980. — 191 с.

8. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.

9. Байбабаев А. Л. Количественные цитологические нормативы эпителия слизистой оболочки ротовой полости у здоровых людей // Здоровоохранение Таджикистана. — 1985. — № 5. — С. 51-54.

10. Цитологическая реактивность онкологического больного

/ Под ред. К. П. Ганиной. — К.: Наук. думка, 1995. — 150 с.

11. Оценка уровня дифференцировки клеток эпителия в отпечатках с разных участков слизистой оболочки полости рта у здоровых людей / Г. В. Банченко, О. Г. Акоюн, А. А. Агаджанян, И. А. Быкова // Стоматология. — 1997. — № 1. — С. 12-14.

12. Урбанович В. И., Леонтьев А. С. Кариометрический анализ эпителиоцитов десны в норме, при патологии и эксперименте // Морфология. — 1996. — № 2. — С. 97.

13. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: Рук. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.

УДК 616.21-002.828-08:579.864

О. Г. Вольська, Л. М. Шинкаренко, І. С. Зарицька, Д. Д. Заболотна
**ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ
ЛАКТОБАКТЕРІЙ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ
КАНДИДОЗІВ ЛОР-ОРГАНІВ**

Інститут оториноларингології ім. проф. О. С. Коломийченка АМН України, Київ

Широке використання антибіотиків й антимікотиків призвело до виникнення проблем, пов'язаних із резистентністю умовно-патогенних мікроорганізмів до антимікробних препаратів. Виникла необхідність у використанні альтернативних підходів до запобігання та лікування інфекцій. Один із таких підходів — це використання пробіотиків — живих мікробів, зокрема лактобактерій, корисних для організму хазяїна. Накопичуються дані, що застосування пробіотиків може стати життєздатною альтернативою антимікробним препаратам чи добавкам до них для запобігання та лікування певних інфекцій. В останні роки з'явилася низка нових пробіотичних продуктів. Лактобактерії, що входять до їх складу, добре виживають *in vivo* і виявляють антагоністичні властивості щодо важливих патогенів [1].

Останнім часом трапляються поодинокі повідомлення про використання лактобактерійних препаратів при лікуванні захворювань верхніх дихальних шляхів [2].

Носоглотка є початковим відділом верхніх дихальних шляхів, де постійно персистує анаеробна та мікроаерофільна мікрофлора. Відмітною особливістю цього відділу є формування ценозів за участі лактобактерій [3].

Один із механізмів контролю мікробіоценозів й антагоністичної дії лактобактерій пов'язаний із продукуванням ними в процесі метаболізму молочної кислоти й антибіотикоподібних речовин, внаслідок чого формується низький рівень рН слизових оболонок. Так, в експериментах *in vitro* було показано, що закиснення різних середовищ у процесі росту лактобактерій пригнічувало розмноження патогенних

мікроорганізмів — грибів роду *Candida spp.* та ін. [4].

Нині, за даними різних авторів, відомо понад 500 тис. видів мікроскопічних грибів, і тільки приблизно 50 із них є строго патогенними для людини. За даними ВОЗ, 1/5 населення землі страждає на грибкові захворювання. Зростання захворюваності на мікози пов'язане насамперед зі зниженням імунологічної резистентності організму, зумовленої забрудненням навколишнього середовища, необґрунтованим і тривалим застосуванням антибактеріальних препаратів, що порушують мікробіоценоз організму, а також кортикостероїдів та імунодепресантів [5–9].

Патогенні для людини гриби можна розділити на дві групи: первинні й опортуністичні патогени. Первинні патогени (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та ін.) можуть стати причиною захворю-



вання в здорової людини, тимчасом як опортуністичні патогени (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium spp.*) звичайно нешкідливі для здорових людей і стають патогенними тільки у разі зниження імунологічної резистентності. Для умовно-патогенних грибів (УПГ) характерна здатність до тривалого контакту зі шкірними покривами та слизовими оболонками людини без ознак патологічних змін, що виявляються лише за наявності додаткових факторів, які пригнічують місцеві та системні захисні механізми хазяїна.

Лікування кандидозів сьогодні стає дуже актуальною проблемою в зв'язку зі збільшенням захворюваності на мікози та поширеності антимікотостійких штамів *Candida spp.* За останні роки значно змінився видовий склад грибів роду *Candida*, виділених від хворих із мікозами ЛОР-органів. Так, частка *C. albicans* становить 47,37 %, на штам *C. non-albicans* припадає 52,63 % (*C. tropicalis*, *C. krusei* та ін.). За останні десятиріччя відмічається тенденція до збільшення частоти розвитку мікозів ЛОР-органів [10]. З огляду на дані [10–15] про те, що понад 35 % збудників хронічних синуситів — це гриби роду *Candida spp.*, при ураженні глотки кількість яких зростає до 65 % від усіх мікозів, а при хронічному зовнішньому отиті дорівнює близько 30 %, та їхню високу чутливість до дії лактобактерій, стає зрозумілим перспективність використання препаратів на основі лактобактерій у терапії захворювань верхніх дихальних шляхів.

У зв'язку з ростом грибкової патології у структурі лор-захворюваності [16–17] доцільним є пошук найбільш безпечних способів лікування кандидозів, що відповідають основним сучасним вимогам.

В. Г. Елмер (Вашингтонський університет, США) наво-

дить позитивні дані про зниження частоти інфекцій дихальних шляхів у дітей, що приймали *Lactobacillus GG* із молоком, порівняно із застосуванням плацебо. За інформацією цього автора, це поки що єдине дослідження, результати якого підтверджено іншими незалежними дослідниками для оцінки виразності ефекту, визначення адекватних доз і тривалості лікування [5].

Фунгіцидна дія лактобактерій та їх продуктів метаболізму щодо грибів роду *Candida* відбувається внаслідок продукування молочної кислоти й антибіотикоподібних речовин [18].

Проте виявлено статистично вірогідні розбіжності між чутливістю грибів різних видів до фунгіцидної дії *Lactobacillus spp.* [19]. Так, штам *C. krusei* були чутливими тільки до 27,7 % штамів лактобацил, *C. albicans* гинули при рості у присутності 72,7 % штамів бактерій.

За даними деяких авторів, імовірність виникнення та тяжкість перебігу кандидозу багато в чому визначаються особливостями взаємодії лактобацил і *Candida spp.* Сьогодні не існує стандартних підходів у оцінці чутливості грибів до антагоністичної дії *Lactobacillus spp.* В експериментах із супернатантами, фільтратами чи екстрактами суцільних бактерій, що виділяють свої продукти в культуральне середовище, у переважній кількості випадків реєстрували фунгістатичний ефект або відзначали зменшення швидкості розмноження *Candida spp.* Найчастіше в дослідженнях використовували тільки *C. albicans*, а видову належність грибів не враховували [19]. У нашій роботі показано, що досліджувані нами селекційні штам *Lactobacillus rhamnosus* та *Lactobacillus murinus* мають фунгіцидний вплив на різні види грибів роду *Candida spp.*

Матеріали та методи дослідження

Для досліджень у роботі були використані ліофілізовані препарати на основі лактобактерій, які містили чисті культури молочнокислих бактерій без культуральної рідини. Це препарат «Лактолор», що містить *Lactobacillus murinus (LE)* в концентрації $5 \cdot 10^9$ кл/мл, препарат «Ацидолор» — *Lactobacillus rhamnosus (LB3)* концентрацією $5 \cdot 10^9$ кл/мл та препарат «Ацидолак», який містить суміш вищенаведених культур у рівній кількості, концентрація препарату $10 \cdot 10^9$ кл/мл.

Культури грибів роду *Candida* були виділені за стандартними методиками від хворих на хронічний тонзиліт і хронічний гайморитоміодит. Для дослідження були використані такі види: *C. albicans* — 25 штамів, *C. tropicalis* — 10 штамів і *C. krusei* — 5 штамів. Гриби культивувалися на живильному середовищі Сабуро (ГНЦ прикладної мікробіології, м. Оболонськ).

Для вивчення антагоністичного впливу лактобактерій на гриби роду *Candida* була застосована модифікована методика визначення бактерицидної та бактериостатичної дії, яка складалася з таких етапів:

1. Розливають по 2 мл рідкого живильного середовища Демана і співавторів (бульйон МРС) у стерильні пробірки, в першу наливають 4 мл.

2. Готують серію розведень препаратів «Лактолор», «Ацидолор» й «Ацидолак». Для цього в пробірку з 4 мл живильного середовища вносили 1 стандартну дозу, що містить ампула препарату, потім з цієї пробірки переносили 2 мл суспензії в наступну пробірку і т. д. Таким чином, кожне наступне розведення препаратів було вдвічі меншим за попереднє.

3. Окремо готують суспензії добових тест-культур грибів ро-



ду *Candida* щільністю 10^9 кл/мл (1 млрд) за стандартом калямутності ДІСК ім. Л. О. Тарасевича на фізіологічному розчині. В іншу пробірку наливають 9,9 мл фізіологічного розчину та вносять 0,1 мл суспензії 10^9 кл/мл; отримують суспензію щільністю 10^7 кл/мл.

4. Вносять у всі пробірки з розведеними препаратами по 0,1 мл суспензії тест-культур 10^7 кл/мл і залишають на 24 год у термостаті для сумісного культивування разом із контрольними зразками, що не містять препаратів.

5. Після інкубації з усіх без винятку пробірок висівають по 0,1 мл суспензії на густе живильне середовище Сабуро. Вміст умовно-патогенної флори визначається за підрахунком кількості колоній, що вирости. Концентрацію препаратів, за якої виростало не більше 10 колоній тест-культур, вважали мінімальною бактерицидною концентрацією (загибель 99,9 % клітин тест-культури).

Для вивчення фунгіцидної здатності продуктів метаболізму лактобактерій була використана методика визначення бактерицидної дії (наведена вище), але замість препарату для дослідження брали супернатанти культуральних рідин лактобактерій 24- та 48-годинного культивування. Супернатанти отримували внаслідок центрифугування при обертанні 3000 об/хв протягом 1 год та фільтрації крізь фільтри Зейца. Кількість культуральної рідини у першій пробірці дорівнювала 4 мл, а далі

дослідження проводилися за вищеописаною методикою.

Вплив продуктів метаболізму на чутливість грибів роду *Candida* до антимікотичних препаратів вивчали за методикою двошарового агару:

1. Лактобактерії концентрацією $1 \cdot 10^5$ кл/мл засівали у нижній шар агару МРС.

2. На верхній шар, утворений агаром Сабуро, засівали гриби роду *Candida* концентрацією $1 \cdot 10^7$ кл/мл.

3. На поверхні агару розміщували диски з антимікотиками за стандартною загальноприйнятою методикою.

4. Контролем слугували варіанти досліду, в яких нижній шар агару не містив лактобактерій.

Були використані диски з такими антимікотичними препаратами: ністатин (80 мкг на диск), ітраконазол (10 мкг на диск), флуконазол (40 мкг на диск), амфотерицин (40 мкг на диск) і клотримазол (10 мкг на диск), виробник НДЦФ, м. Санкт-Петербург.

Результати дослідження та їх обговорення

Антагоністичний вплив лактобактерій був поширений на всі види грибів роду *Candida*, що досліджувалися. Стійкими до впливу лактобактерій виявилися 3 штами *C. albicans* із 25, що досліджувались, 1 штама з 5 *C. krusei*; серед 10 штамів *C. tropicalis* не було виявлено нечутливих до лактобактерій.

Штами лактобактерій справляли фунгіцидну дію на гриби (таблиця). Незалежно від видової належності грибів роду

Candida, антагоністичний вплив лактобактерій був однаковим, тобто фунгіцидна активність лактобактерій до різних видів грибів роду *Candida* проявлялася за однакових їх концентрацій. Закономірно, що фунгіцидна активність лактобактерій підвищувалася залежно від їх концентрації.

Під час дослідження впливу продуктів метаболізму селекціонованих культур лактобацил на чутливість дріжджоподібних грибів роду *Candida* до антимікотиків виявили певні тенденції. Вивчали такі види грибів: *C. albicans*, *C. tropicalis* та *C. krusei*.

Використовували різні концентрації лактобацил, які вносили у нижній шар агару, та різний час культивування лактобактерій перед засіванням грибів на поверхню двошарового агару. При культивуванні грибів, засіяних на поверхні двошарового агару, що містили *Lactobacillus rhamnosus* (LB3) або *Lactobacillus murinus* (LE) у концентрації 10^9 кл/мл, гриби не виростили, росту не було і в тому випадку, коли лактобактерії інкубували протягом 24 год, а тільки потім засівали гриби (фунгіцидна дія). Зони затримки росту грибів під впливом продуктів метаболізму в досліді наведені на рис. 1 і 2.

За загальноприйнятими критеріями оцінки дискодифузійним методом чутливість грибів під впливом продуктів метаболізму *Lactobacillus rhamnosus* (LB3) зазнала змін. *C. albicans* набували чутливості до ітраконазолу і зберігали її до ністатину та клотримазолу і залишалися стійкими до амфотерицину та флуконазолу (див. рис. 1). Зона затримки росту до ітраконазолу зростала на 5–13 мм, до флуконазолу її діаметр дорівнював 5–11 мм; у *C. tropicalis* до всіх антимікотиків підвищилася чутливість; *C. krusei* не змінила чутливості до жодного антимікотика.

У випадку з *Lactobacillus murinus*, за загальноприйняти-

Таблиця

Фунгіцидний та фунгістатичний вплив лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus murinus* на гриби роду *Candida*

Показник	LE, $5 \cdot 10^9$ кл/мл	LB3, $5 \cdot 10^9$ кл/мл	LE+LB3, $1 \cdot 10^{10}$ кл/мл
Фунгіцидна концентрація розведення препарату	$5 \cdot 10^9$ суцільний	$1,25 \cdot 10^9$ 1:4	$0,05 \cdot 10^{10}$ 1:16
Фунгістатична концентрація розведення препарату	$2,5 \cdot 10^9$ 1:2	$0,625 \cdot 10^9$ 1:6	$0,025 \cdot 10^{10}$ 1:32



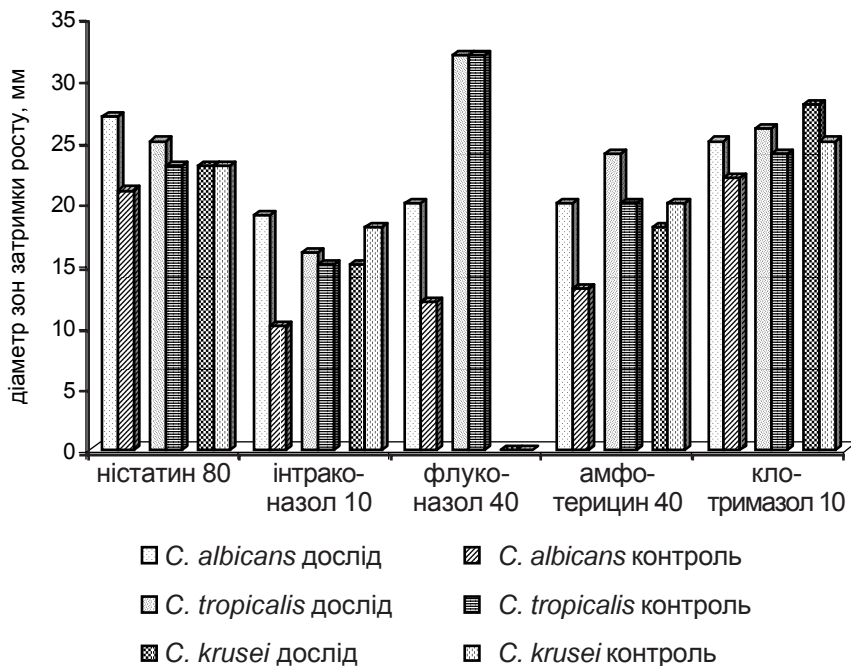


Рис. 1. Вплив продуктів метаболізму лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus* (LB3) на чутливість грибів роду *Candida* до антимікотичних препаратів

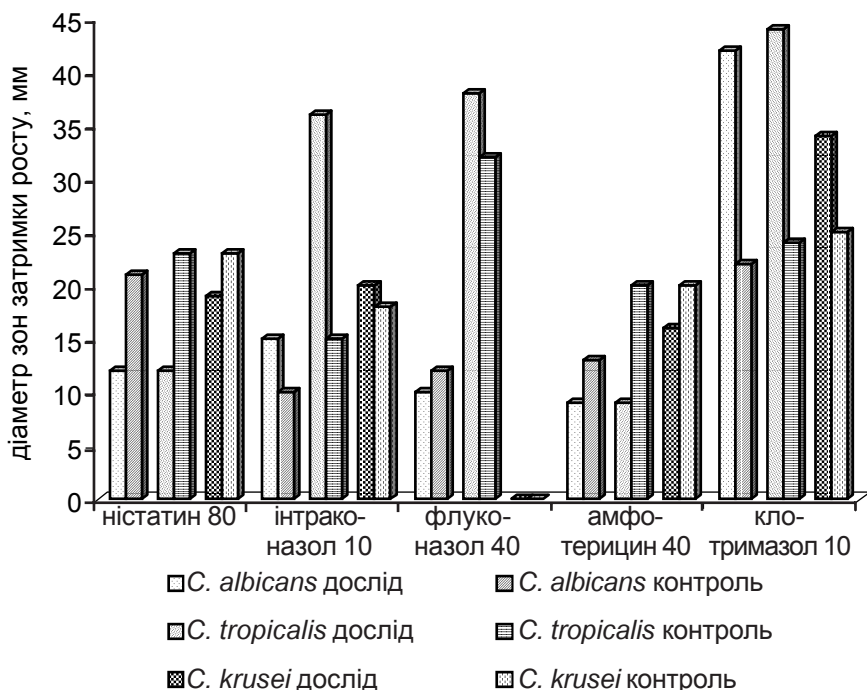


Рис. 2. Вплив продуктів метаболізму лактобактерій *Lactobacillus murinus* (LE) на чутливість грибів роду *Candida* до антимікотичних препаратів

ми критеріями оцінки, *C. albicans* набувала чутливості до клотримазолу та зберігала її до інтраконазолу. Гриби *C. tropicalis* набували чутливості до інтраконазолу, флуконазолу та клотримазолу зі збереженням чутливості до флуконазолу. Щодо *C. krusei*, підвищення

чутливості спостерігалось до клотримазолу, а чутливість до інтраконазолу залишалась на попередньому рівні (див. рис. 2). Для досліджень використовували як чутливі до антимікотичних препаратів кандиди, так і нечутливі. В експерименті *in vitro* грибів роду *Candida*,

стійких до ністатину та клотримазолу, практично не було.

Ці дані свідчать про синергізм антимікотичної дії селекціонованих штамів лактобацил з протигрибковими препаратами. Такий інтегральний вплив на грибову мікрофлору можна пояснити безпосереднім впливом продуктів метаболізму *Lactobacillus murinus* і *Lactobacillus rhamnosus*, а також моделюванням чутливості мікозної флори до протигрибкових препаратів. При збільшенні концентрації лактобактерій у нижньому шарі агару спостерігається фунгіцидна дія продуктів метаболізму селекціонованих штамів на гриби роду *Candida*.

Таким чином, рекомендується сумісне використання окремих протигрибкових засобів із пробіотичними препаратами на основі селекціонованих культур лактобацил, що є представниками нормальної мікрофлори для лікування мікозів ЛОР-органів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Элмер Г. В. Пробиотики: применение живых микробов для уменьшения использования антибиотиков // Клини. антимикроботерапия. — 2002. — № 3 (17). — С. 31.
2. Корнюшенкова И. Н. Влияние лактобактерина на состав микробиоценозов верхних дыхательных путей у лиц с нарушениями микрофлоры // Авиакосм. и эколог. медицина. — 1998. — Т. 32, № 1. — С. 73-77.
3. Бабич Е. М., Елисеєва И. В., Белозерский В. И. Микробные ценозы носоглотки // Микробиол. журнал. — 1999. — Т. 61, № 3. — С. 63-69.
4. Кафарская Л. И., Коршунова О. В., Ефимов Б. А. Микробная экология влагаллица // Журн. микробиологии. — 2002. — № 6. — С. 91-99.
5. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции: Рук. для врачей. — М., 2003.
6. Хмельницкий О. К., Быков В. Л., Хмельницкая В. М. Патоморфологическая диагностика микозов, вызываемых условно-патогенными грибами: Пособие для врачей. — СПб., 2000.



7. Мюллер Э., Леффлер В. Микология. — М., 1995.

8. Онихомикозы у жителей Украины / А. В. Руденко, Э. З. Коваль, П. П. Рыжко, Е. А. Заплавская. — К., 2001.

9. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз. — М., 2000.

10. Заболотный Д. И., Зарицкая И. С., Вольская О. Г. Диагностика и лечение грибковых синуситов // Ринология. — 2002. — № 4. — С. 3-10.

11. Красножен В. Н., Хайритоннова З. Х., Глушко Н. И. Роль плесневых и дрожжевых грибов в формировании хронических риносинуситов // Успехи мед. микологии. — 2003. — Т. II. — С. 245-246.

12. Бурова С. А., Макова Г. Н., Клешинин Д. А. Отомикозы // Там же. — С. 218.

13. Пальчен В. Т., Кунельская Н. Л., Артемьев М. Е. Микробный пейзаж острого гнойного синусита // Там же. — С. 252.

14. Кунельская В. Я., Шадрин Г. Б. Микоз среднего уха // Там же. — С. 254.

15. Заболотный Д. И., Зарицкая И. С., Вольская О. Г. Диагностика и лечение грибковых синуситов // Там же. — С. 286-288.

16. Чеснокова М. Г., Соловьева Т. Д., Карпова О. И. Анализ высеваемости грибов рода *Candida* из различ-

ного клинического материала // Современная микология в России: Материалы I Съезда микологов России.

17. Заболотный Д. И., Зарицкая И. С., Вольская О. Г. Особенности состава микобиоты при заболеваниях верхних дыхательных путей и уха // Там же.

18. Амбарумян А. Д., Тер-Степанян М. М. Профилактика носительства грибов рода *Candida* и стафилококков на коже рук медицинского персонала // Материалы 1-го съезда микологов России. — С. 235.

19. Ермоленко Е. И., Ждан-Пушкина С. Х., Гефен Г. Е. Чувствительность грибов рода *Candida* к действию лактобацилл // Успехи мед. микологии. — 2003. — Т. 1. — С. 13-14.

УДК 615:547.419.5:612-092.9

В. В. Годован, О. В. Жук, В. Г. Зіньковський, С. І. Щукін

АНАЛІЗ ФАРМАКОКІНЕТИКИ НОВИХ ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТІВ, ЗАСНОВАНИЙ НА ОЦІНЦІ СТАТИСТИЧНИХ МОМЕНТІВ ЇХ РОЗПОДІЛУ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет, Україна,
Опольський університет, Польща

Структура математичної моделі будь-якого процесу масопереносу ліків через мультикомпаратментальну макросистему визначається, перш за все, параметрами її одиничних макропроцесів (трансляції маси ліків між її підсистемами (компаратментами), системою і навколишнім середовищем) і мікропроцесів (хімічної трансформації, адсорбції та інших реакцій, що відбуваються всередині компартментів). У зв'язку з цим вона однозначно виявляється в характері розподілу часу перебування молекул лікарського засобу (ЛЗ) у даній системі та її компартментах [1–3]. Тому визначення параметрів розподілу часу перебування ЛЗ у досліджуваних компартментах біосистеми є істотним джерелом інформації про структуру та властивості досліджуваних і модельованих об'єктів і явищ (масопереносу ЛЗ через ці об'єкти).

Метою даної роботи є розробка нового фармакокінетичного методу, який дозволить виявити вплив усіх компартментів біосистеми на загальну кінетичну схему розподілу ЛЗ, та вивчення за його допомогою особливостей фармакокінетики нових біологічно активних речовин (БАР).

Розподіл часу перебування молекул ЛЗ у системі підпорядкований статистичним законам і визначається за виглядом «відгуку» — його концентраційної кривої в часі, «фармакокінетичної кривої» [2].

У зв'язку з цим, основними моментами у запропонованому методі фармакокінетичних досліджень були такі:

1. Визначення моментів розподілу за експериментальними даними

Для оцінки характеру розподілу часу перебування ЛЗ в досліджуваному компартменті складної системи достатнім є визначення величин:

$$\int_0^{\infty} C_{i,t} dt = AUC_{i,\infty}, \quad (1)$$

$$\int_0^{\infty} t \cdot C_{i,t} dt = \alpha_1 \cdot AUC_{i,\infty} = AUMC_{i,\infty}, \quad (2)$$

$$\int_0^{\infty} t^2 C_{i,t} dt = \alpha_2 \cdot AUC_{i,\infty} = AUM_2 C_{i,\infty}, \quad (3)$$

де $C_{i,t}$ — концентрація ЛЗ в «*i*-тому» компартменті;



α_1 — початковий момент першого порядку, що характеризує значення випадкової величини, навколо якої групуються всі можливості її значення (середнє значення математичного очікування випадкової величини — MRT);

α_2 — початковий момент другого порядку;

$AUC_{i,\infty}$ — площа під концентраційною кривою ЛЗ в « i -тому» компартменті, яка визначена в інтервалі часу (від 0 до $+\infty$).

Величини, які подаються в рівняннях (1)–(3), можна визначити на підставі аналізу експериментальних даних концентрації ($C_{i,t}$) ЛЗ в « i -тому» компартменті, виконаних при різних значеннях часу дослідження. Якщо в моменти часу після введення речовини в організм, визначені її концентрації в компартменті ($C_{i,0}, C_{i,1}, C_{i,2}, \dots, C_{i,n}$), то в інтервалі часу дослідження ($t_0 - t_n$) вказані величини можна розрахувати на підставі методу «трапецій» [4]:

$$\int_0^{t_n} C_{i,t} dt \approx AUC_{i,0-t_n} = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^{i=n} (C_i + C_{i+1})(t_{i+1} + t_i), \quad (4)$$

$$\int_0^{t_n} t \cdot C_{i,t} dt \approx AUMC_{i,0-t_n} = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^{i=n} (t_i \cdot C_i + t_{i+1} \cdot C_{i+1})(t_{i+1} + t_i), \quad (5)$$

$$\int_0^{t_n} t^2 \cdot C_{i,t} dt \approx AUM_2C_{i,0-t_n} = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^{i=n} (t_i^2 \cdot C_i + t_{i+1}^2 \cdot C_{i+1})(t_{i+1} + t_i). \quad (6)$$

Зміна концентрації ЛЗ у досліджуваному компартменті в часі передбачається поліекспоненціальною. У зв'язку з цим, зміна концентрації ЛЗ у часі ($t_n - t_\infty$) в даному компартменті визначається найповільнішою експонентою, що характеризується експоненціальним множником — константою швидкості найповільнішого процесу (k_e). Заздалегідь визначають k_e регресійним аналізом термінальної частини кривої методом найменших квадратів. Потім, виходячи із значень термінального часу (t_{mep}) і концентрації ($C_{i,n}$) визначають:

$$\int_{t_n}^{\infty} C_{i,t} dt \approx AUC_{i,t_n-\infty} \approx \frac{C_{i,n}}{k_e}, \quad (7)$$

$$\int_{t_n}^{\infty} t \cdot C_{i,t} dt \approx AUMC_{i,t_n-\infty} \approx C_{i,n} \left(\frac{1}{k_e^2} + \frac{t_{mep}}{k_e} \right), \quad (8)$$

$$\int_{t_n}^{\infty} t^2 \cdot C_{i,t} dt \approx AUM_2C_{i,t_n-\infty} \approx C_{i,n} \left(\frac{2}{k_e^3} + \frac{2t_{mep}}{k_e^2} + \frac{t_{mep}^2}{k_e} \right). \quad (9)$$

Виходячи з загального для даного виду інтегральних функцій виразу [2]

$$\int x^n e^{ax} dx = e^{ax} \left[\frac{x^n}{a} - \frac{nx^{(n-1)}}{a^2} + \frac{n(n-1)x^{(n-2)}}{a^3} + \dots + (-1)^{(n-1)} \cdot \frac{xn!}{a^n} + (-1)^n \cdot \frac{n!}{a^{n+1}} \right] + C_{int}, \quad (10)$$

у подальшому визначаємо шукані величини:

$$AUC_{i,\infty} = AUC_{i,0-t_n} + AUC_{i,t_n-\infty}, \quad (11)$$

$$\alpha_1 \cdot AUC_{i,\infty} = AUMC_{i,0-t_n} + AUMC_{i,t_n-\infty}, \quad (12)$$

$$\alpha_2 \cdot AUC_{i,\infty} = AUM_2C_{i,0-t_n} + AUM_2C_{i,t_n-\infty}, \quad (13)$$

підсумовуючи результати обчислень, які виконані відповідно до рівнянь (4) і (7); (5) і (8); (6) і (9).

2. Обґрунтування закономірностей зміни моментів розподілу ЛЗ у кінетичних моделях різних типів

В експериментальній фармакокінетиці завдання полягає в тому, щоб на підставі знайденої в досліджуваному компартменті форми концентраційної кривої ліків, визначеної величини моментів його розподілу одержати інформацію про закономірності впливу на «долю» ЛЗ властивостей досліджуваного кінетичного відсіку і всієї біосистеми.

Із другого принципу термодинаміки [5] випливає, що в будь-якому середовищі спостерігається дисипація концентраційного сигналу в часі. Внаслідок цього ми маємо право очікувати, що знайдемо в усіх компартментах біосистеми концентраційні криві ЛЗ з α_1 і α_2 більшими від нуля. В зв'язку з цим, розглянемо, які закономірності зростання α_1 (MRT) і дисперсії концентрації ЛЗ у часі (VAR) залежно від місця досліджуваного компартмента в біосистемі та його кінетичних властивостей.

Одночастинна модель. Передбачається, що доза Q миттєво надходить і розподіляється в єдиному кінетичному відсіку (об'ємом V_d) й елімінує з нього внаслідок одного або декількох паралельних процесів першого порядку, що характеризуються сумарною константою швидкості ($\sum k_e$). Тоді вміст ЛЗ у момент часу t у компартменті (A_t) становить:

$$A_t = Qe^{-\sum k_e t}, \quad (14)$$

$$\frac{dA_t}{dt} = -A_t \sum k_e, \quad (15)$$

$$AUC_{0-t} = \frac{Q}{V_d} \frac{1}{\sum k_e} (1 - e^{-\sum k_e t}), \quad (16)$$

$$\alpha_1 = MRT = \frac{AUMC_{\infty}}{AUC_{\infty}} = \frac{1}{\sum k_e}, \quad (17)$$

$$\alpha_2 = \frac{AUM_2C_{\infty}}{AUC_{\infty}} = \frac{2}{(\sum k_e)^2}, \quad (18)$$

$$\mu_2 = VAR = \alpha_2 - \alpha_1^2 = \frac{1}{(\sum k_e)^2}. \quad (19)$$



Коміркова модель. Передбачається, що доза Q миттєво надходить і розподіляється в першому з ланцюга, що складається з N компартментів (об'ємами V_d), послідовно сполучених необоротними процесами масопереносу, які перебігають з рівними константами швидкостей ($k_1 = k_2 = \dots = k_i = \dots = k_N = k$). Тоді в « i -тому» компартменті:

$$A_{i,t} = \frac{Q(kt)^{(i-1)}}{(i-1)!} e^{-kt}, \quad (20)$$

$$\begin{aligned} \frac{dA_{i,t}}{dt} &= kA_{(i-1),t} - kA_{i,t} = Qk \left(1 - \frac{kt}{i-1}\right) \frac{(kt)^{(i-2)}}{(i-2)!} e^{-kt} = \\ &= k \left(1 - \frac{kt}{i-1}\right) A_{(i-1),t}, \end{aligned} \quad (21)$$

$$AUC_{1,\infty} = AUC_{i,\infty} = AUC_{N,\infty} = \frac{Q}{V_d} \frac{1}{k}, \quad (22)$$

$$\begin{aligned} AUMC_{i,\infty} &= \int_0^{\infty} t \frac{A_{i,t}}{V_d} dt = \frac{Q}{V_d} \frac{k^{(i-1)}}{(i-1)!} \int_0^{\infty} t^i e^{-kt} dt = \\ &= \frac{Q}{V_d} \frac{k^{(i-1)}}{(i-1)!} \frac{i!}{k^{i+1}} = \frac{Q}{V_d} \frac{i}{k^2}, \end{aligned} \quad (23)$$

$$\alpha_{1,i} = MRT_i = \frac{AUMC_{i,\infty}}{AUC_{i,\infty}} = \frac{i}{k}. \quad (24)$$

Виходячи з рівняння (24) видно, що MRT_i є не середнім часом перебування речовини в i -тому відсіку, а середнім сумарним часом його перебування в усіх i -тих відсіках, тобто середнім часом надходження ЛЗ з i -того відсіку в $(i+1)$ -й або в навколишнє середовище, якщо $i=N$.

$$AUM_2C_{i,\infty} = \int_0^{\infty} t^2 \frac{A_{i,t}}{V_d} dt = \frac{Q}{V_d} \frac{i(i+1)}{k^3} = \alpha_{2,i} AUC_{i,\infty}, \quad (25)$$

$$VAR_i = \mu_{2,i} = \alpha_{2,i} - \alpha_{1,i}^2 = \frac{i}{k^2}. \quad (26)$$

При $i=1$ система є одночастинною, і рівняння (20)–(24) збігаються з (14)–(17), а (26) з (19), зважаючи, що тоді $k = \sum k_e$.

Як видно з рівнянь (24) і (26), обидва моменти розподілу ЛЗ у комірковій моделі ($\alpha_{1,i} (MRT_{i,\infty})$ і $\mu_{2,i} (VAR)_i$) лінійно зростають зі збільшенням кількості послідовно сполучених процесом масопереміщення речовини комірок у системі. Внаслідок цього коефіцієнт варіації (KV_i) розподілу досліджуваної речовини в часі в i -тому відсіку знижується зі збільшенням його порядкового номера:

$$KV_i = \frac{\sqrt{\mu_{2,i}}}{\alpha_{1,i}} = \frac{1}{\sqrt{i}}. \quad (27)$$

Одночастинна модель зі всмоктуванням відповідає комірковій моделі за умов: $N=2$; $k_1 \neq k_2$; $V_{d1} \neq V_{d2}$; визначення вмісту ЛЗ здійснюється в 2-й камері. Тоді в ній:

$$A_{2,t} = \frac{Qk_1}{k_1 - k_2} (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}), \quad (28)$$

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = Qk_1 e^{-k_1 t} - k_2 A_{2,t}, \quad (29)$$

$$\begin{aligned} AUC_{2,0-t} &= \int_0^t \frac{A_{2,t}}{V_{d,2}} dt = \frac{Q}{V_{d,2}} \frac{k_1}{k_1 - k_2} \left(\frac{1 - e^{-k_2 t}}{k_2} - \frac{1 - e^{-k_1 t}}{k_1} \right) = \\ &= \frac{Q}{V_{d,2}} \frac{1}{k_2} \left(1 + \frac{k_2 e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_2 t}}{k_1 - k_2} \right); \end{aligned} \quad (30)$$

при $t \rightarrow \infty$:

$$AUC_{2,\infty} = \frac{Q}{V_{d,2}} \frac{1}{k_2}, \quad (31)$$

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= \frac{AUMC_{2,\infty}}{AUC_{2,\infty}} = \frac{1}{AUC_{2,\infty}} \int_0^{\infty} t A_{2,t} dt = \frac{k_1 k_2}{k_1 - k_2} \left(\frac{1}{k_2^2} - \frac{1}{k_1^2} \right) = \\ &= \frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} = MRT, \end{aligned} \quad (32)$$

$$\begin{aligned} \alpha_2 &= \frac{AUM_2C_{2,\infty}}{AUC_{2,\infty}} = \frac{1}{AUC_{2,\infty}} \int_0^{\infty} t^2 \frac{A_{2,t}}{V_{d,2}} dt = \\ &= 2 \left[\left(\frac{1}{k_1^2} - \frac{1}{k_2^2} \right) + \frac{1}{k_1 k_2} \right], \end{aligned} \quad (33)$$

$$\mu_2 = \alpha_2 - \alpha_1^2 = \frac{1}{k_1^2} + \frac{1}{k_2^2}. \quad (34)$$

Коефіцієнт варіації (KV) розподілу речовини в другому відсіку аналізованої моделі

$$KV = \frac{\sqrt{\mu_2}}{MRT} = \frac{\sqrt{k_1^2 + k_2^2}}{k_1 + k_2} \text{ дорівнює } \frac{1}{\sqrt{2}} \text{ при } k_1 = k_2.$$

Тоді одночастинна модель зі всмоктуванням стає аналогічною комірковій (при $N=2$). При

$k_1 \neq k_2$ $KV > \frac{1}{\sqrt{2}}$, а при $k_1 \gg k_2$ (або: $k_1 \ll k_2$),

$KV \rightarrow 1$, що відповідає KV одночастинної моделі. Отже, чим більше розрізняються між собою величини констант швидкості процесів масопереміщення речовини в системі, тим більше процес розподілу в досліджуваному компартменті стає подібним до моноекспоненціального, характерного для одночастинних систем.



Це є проявом «принципу виродження кінетичних кривих» [6].

Ланцюгова модель аналогічна комірковій за умови: $k_1 \neq k_2 \neq \dots \neq k_i \neq \dots \neq k_N$. Об'єми розподілу в камерах моделі також можуть бути різними. Моменти розподілу речовини в i -тому відсіку однакові:

$$\alpha_{1,i} = MRT_i = \sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-1}, \quad (35)$$

$$\alpha_{2,i} = \left(\sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-1} \right)^2 - \sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-2}, \quad (36)$$

$$\mu_{2,i} = \alpha_2 - \alpha_1^2 = \sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-2}, \quad (37)$$

$$KV_i = \frac{\sqrt{\mu_{2,i}}}{MRT_i} = \sqrt{\sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-2}} / \sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-1}. \quad (38)$$

$$KV_i = \frac{1}{\sqrt{j}} \text{ при } k_1 = k_2 = \dots = k_i = \dots = k_N, \text{ що від-}$$

повідає комірковій моделі, яка складається з i послідовно сполучених відсіків, і більше цього значення при будь-яких відмінностях між величинами констант швидкості масопереносу ЛЗ у системі. Якщо одна з констант суттєво менша за інші, то в i -тому компартменті спостерігається практично моноекспоненціальний розподіл вмісту ЛЗ ($KV_i \approx 1$). У цих випадках низхідна гілка концентраційної кривої в досліджуваному тест-об'єкті описується рівнянням з експоненціальним множником, що дорівнює $(-k_e t)$, де k_e — константа швидкості найповільнішого процесу масопереміщення ЛЗ в ланцюговій моделі.

3. Обґрунтування критерію складності концентраційних кривих ЛЗ у досліджуваних компартментах кінетичної схеми їх розподілу в організмі

Для того щоб на підставі аналізу даних визначення моментів розподілу часу перебування досліджуваного ЛЗ у тестованому компартменті (крові, тканині, органі) організму можна було здійснити однозначну оцінку його «долі», тобто визначити співвідношення між середнім часом утримання ЛЗ у тест-об'єкті та дисперсією цього показника, нами запропоновано використовувати «кінетичний критерій складності розподілу речовини»

$$N_i = \left(\frac{1}{KV_i} \right)^2 = \frac{\alpha_{1,i}^2}{\alpha_{2,i} - \alpha_{1,i}^2} = \frac{(MRT_i)^2}{VAR_i}. \quad (39)$$

Для одночастинної кінетичної схеми N_i завжди дорівнює 1. Для коміркової моделі (при визначенні концентраційної кривої в її i -тому компартменті) $N_i = i$ і може бути використаний для оцінки складності досліджуваного об'єкта,

якщо йому приписується вказана структура.

Для одночастинної моделі зі всмоктуванням критерій складності

$$N_i = 1 + \frac{2k_1 k_2}{k_1^2 + k_2^2}, \quad (40)$$

тобто прямує до двох при $k_1 \approx k_2$ (тоді кінетична схема відповідає комірковій моделі з $N=2$) і до одиниці, якщо k_1 і k_2 суттєво розрізняються за величиною. В останньому випадку розподіл речовини у відсіку є практично моноекспоненціальним з експоненціальним множником, що дорівнює константі швидкості повільнішого процесу.

Для ланцюгової моделі (i -того компартмента) при $k_1 \approx k_2 \approx \dots \approx k_i$ N_i знаходиться в межах від i до 1, якщо кінетична крива «вироджена» внаслідок присутності в схемі повільного процесу, що лімітує швидкість масопереміщення ЛЗ.

Для опису розподілу ЛЗ в організмі використовують ще один тип моделей — «зірчасті» (у простому випадку двохчастинні) [4; 7]. Розглянемо, яким чином залежать від параметрів процесів масопереміщення ЛЗ у двохчастинній кінетичній схемі його моменти розподілу в центральному компартменті і похідні від них величини (KV_i і N_i).

Двохчастинна модель. Передбачається, що доза Q миттєво надходить і розподіляється в центральному (1) кінетичному відсіку об'ємом $V_{\alpha,1}$, елімінує з нього внаслідок процесу першого порядку, що характеризується константою швидкості (k_{10}); паралельно надходить у периферичний відсік (2) кінетичної схеми (об'ємом $V_{\alpha,2}$) внаслідок процесу першого порядку, який характеризується константою швидкості (k_{12}). З периферичного відсіку (2) речовина надходить у відсік (1) внаслідок процесу першого порядку, який характеризується константою швидкості (k_{21}). Тобто відсіки (1) і (2) взаємозв'язані оборотним процесом масопереміщення. Тоді вміст ЛЗ у момент часу (t) в центральному компартменті (A_i) становить:

$$A_{i,t} = V_{d,1} (C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t}), \quad (41)$$

де

$$\begin{cases} C_1 = \frac{\alpha - k_{2,1}}{\alpha - \beta} \frac{Q}{V_{d,1}}, \\ C_2 = \frac{k_{2,1} - \beta}{\alpha - \beta} \frac{Q}{V_{d,1}}, \\ C_2 + C_1 = \frac{Q}{V_{d,1}}, \end{cases} \quad (42)$$



$$\begin{cases} \alpha = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{10} + \sqrt{\Delta}}{2}, \\ \beta = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{10} - \sqrt{\Delta}}{2}, \\ \Delta = (k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21}k_{10}, \\ \alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10}, \\ \alpha - \beta = \sqrt{\Delta}, \\ \alpha\beta = k_{21}k_{10}. \end{cases} \quad (43)$$

Тоді

$$AUC_{1,0-t} = \frac{Q}{V_{d,1}} = \left[\frac{\alpha - k_{21}}{\alpha - \beta} \left(\frac{1 - e^{-\alpha t}}{\alpha} \right) + \frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta} \left(\frac{1 - e^{-\beta t}}{\beta} \right) \right], \quad (44)$$

$$AUC_{1,\infty} = \frac{Q}{V_{d,1}} \frac{C_1}{\alpha} = \frac{1}{k_{10}} + \frac{C_2}{\beta} \quad (45)$$

$$AUMC_{1,0-t} = C_1 \left[\frac{1}{\alpha^2} - \left(\frac{1}{\alpha^2} + \frac{t}{\alpha} \right) e^{-\alpha t} \right] + C_2 \left[\frac{1}{\beta^2} - \left(\frac{1}{\beta^2} + \frac{t}{\beta} \right) e^{-\beta t} \right], \quad (46)$$

$$AUMC_{1,\infty} = \frac{C_1}{\alpha^2} + \frac{C_2}{\beta^2} = \frac{Q}{V_{d,1}} \frac{1}{k_{10}} \left(\frac{k_{21} + k_{12}}{k_{21} \cdot k_{10}} \right), \quad (47)$$

$$\alpha_1 = \frac{AUMC_{1,\infty}}{AUC_{1,\infty}} = \frac{1}{k_{10}} \left(\frac{k_{21} + k_{12}}{k_{21}} \right), \quad (48)$$

$$AUM_2 C_{1,\infty} = \int_0^{\infty} t^2 \frac{A_{1,t}}{V_{d,1}} dt = \frac{2C_1}{\alpha^3} + \frac{2C_2}{\beta^3} = \frac{Q}{V_{d,1}} \left[\frac{(k_{21} + k_{12})^2 + k_{10}k_{12}}{k_{21}^3 \cdot k_{10}^2} \right], \quad (49)$$

$$\alpha_2 = \frac{AUM_2 C_{1,\infty}}{AUC_{1,\infty}} = 2 \left(\frac{k_{21} + k_{12}}{k_{10} \cdot k_{21}} \right)^2 + \frac{2k_{12}}{k_{10}k_{21}^2}, \quad (50)$$

$$\mu_2 = \alpha_2 - \alpha_1^2 = \left(\frac{k_{21} + k_{12}}{k_{10}k_{21}} \right)^2 + \frac{2k_{12}}{k_{10}k_{21}^2} > \alpha_1^2, \quad (51)$$

$$KV = \frac{\sqrt{\mu_2}}{\alpha_1} = \frac{\sqrt{(k_{12} + k_{21})^2 + 2k_{12}k_{10}}}{k_{12} + k_{21}} > 1, \quad (52)$$

$$N_i = \frac{\alpha_1^2}{\mu_2} = \frac{(k_{21} + k_{12})^2}{(k_{21} + k_{12})^2 + 2k_{12}k_{10}} < 1. \quad (53)$$

Як видно з рівнянь (51)–(53), зірчасті кінетичні схеми розподілу ліків принципово відрізняються від вищерозглянутих лінійних співвідношень між параметрами часу утримання речовини (α_1) і дисперсією цього показника (μ_2). Для центральної камери характерні високі коефіцієнти варіації розподілу ($KV > 1$) і низькі ($N_i < 1$) значення величини критерію складності системи, тобто характерний високий ступінь її виродження. Таким чином, даний критерій можна використовувати незалежно від структури кінетичної схеми розподілу ЛЗ.

У зв'язку з цим запропонований нами універсальний критерій складності для оцінки впливу швидкості процесів, які протікають у попередніх камерах і усій кінетичній схемі, на закономірності розподілу речовини дає можливість проаналізувати особливості фармакокінетики трьох нових БАР — похідних дифосфонатогерманатів — на підставі інтегрального опису їх часових концентраційних кривих у крові та в різних органах і тканинах.

4. Оцінка кінетики розподілу в організмі експериментальних тварин нових дифосфонатогерманатів на підставі статистичних моментів їх розподілу

Результати дослідження процесів розподілу оксиетилідендифосфонатогерманатів з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм відповідно під назвами: нікогерм (МІГУ-4), гермамід (МІГУ-5) і гермакорд (МІГУ-6) — в організмі щурів описані в наших попередніх статтях [8–9]. Це дає можливість провести порівняльний аналіз моментів розподілу вмісту даних сполук у часі в органах і тканинах тварин (MRT , VAR і похідні параметри — KV і N_i). Моменти розподілу є величинами, незалежними від доз речовин, які вводяться, і відбивають найзагальніші характеристики процесів, що відбуваються в кінетичній системі «організм — ліки».

Доцільним уявляється не тільки визначення величин MRT і VAR і, виходячи з цього, критерію складності (N_i) кінетичної схеми, але і зіставлення MRT ($\alpha_{1,i}$) з розрахованими методом регресійного аналізу значеннями величин термінальних експоненціальних множників (k_e), які визначають низхідну гілку концентраційної кривої ЛЗ в i -тому компартменті.

На підставі математичного аналізу експериментальних даних розподілу досліджуваних сполук в організмі експериментальних тварин було виявлено (табл. 1–3), що в більшості органів і тканин, незалежно від структури даних БАР, величини обернені константи швидкості елімінації термінальної ділянки кінетичної концентраційної кривої (k_e) і приблизно дорів-



Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри процесів розподілу МІГУ-4 між органами і тканинами щурів

Параметри	Серцева тканина	Селезінка	Легені	Головний мозок	М'язова тканина	Жирова тканина	Нирки	Печінка	Плазма крові
k_e , год ⁻¹	0,043	0,061	0,074	0,037	0,045	0,173	0,137	0,125	0,047
$\ln C_0$	1,76	2,66	3,13	1,84	1,94	2,99	4,97	4,02	1,77
$1/k_e$, год	23,37	16,37	13,59	26,81	22,27	5,77	7,30	8,0	21,28
$AUC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год	164,04	287,42	318,50	175,75	172,97	135,03	1086,34	491,23	153,81
$AUMC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ²	3139	3789	4015	4474	3427	649	7664	3451	2657
$AUM_2C_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ³	148678	123860	113857	244233	157031	6522	101729	52297	113489
α_1 , (MRT), год	19,14	13,18	12,61	25,46	19,81	4,81	7,05	7,03	17,28
α_2	906,34	430,94	357,48	1389,67	907,82	48,30	93,64	106,46	737,86
VAR	540,12	257,09	198,54	741,46	515,16	25,181	43,87	57,09	439,28
N_i	0,7	0,7	0,8	0,9	0,8	0,9	1,1	0,9	0,7

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри процесів розподілу МІГУ-5 між органами і тканинами щурів

Параметри	Серцева тканина	Селезінка	Легені	Головний мозок	М'язова тканина	Жирова тканина	Нирки	Печінка	Плазма крові
k_e , год ⁻¹	0,071	0,086	0,0116	0,175	0,035	0,053	0,143	0,101	0,373
$\ln C_0$	2,14	2,5	1,49	0,62	3,18	3,14	4,99	3,54	2,78
$1/k_e$, год	14,10	11,61	86,21	5,71	28,57	18,90	6,99	9,87	2,68
$AUC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год	148,71	188,80	399,04	8,74	764,15	448,97	1025,99	368,40	35,78
$AUMC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ²	1676,06	1629,46	33088,57	103,47	19543,4	8112,55	6754,30	3176,54	146,55
$AUM_2C_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ³	46213,83	37392,72	5705963	2618	1126831	315683	87912	62682	1916
α_1 , (MRT), год	11,27	8,63	82,92	11,84	25,57	18,07	6,58	8,62	4,10
α_2	310,76	198,05	14299,19	299,63	1474,62	703,12	85,69	170,15	53,55
VAR	183,74	123,56	7423,43	159,46	820,52	376,63	42,35	95,80	36,78
N_i	0,7	0,6	0,9	0,9	0,8	0,9	1,0	0,8	0,5

Таблиця 3

Фармакокінетичні параметри процесів розподілу МІГУ-6 між органами і тканинами щурів

Параметри	Серцева тканина	Селезінка	Легені	Головний мозок	М'язова тканина	Жирова тканина	Нирки	Печінка	Плазма крові
k_e , год ⁻¹	0,0236	0,034	0,082	0,141	0,061	0,049	0,140	0,018	0,0929
$\ln C_0$	1,71	0,82	2,67	2,43	2,57	2,16	4,02	2,15	0,88
$1/k_e$, год	42,37	28,98	12,25	7,08	16,42	20,42	7,12	55,25	10,76
$AUC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год	249,14	77,14	212,41	78,53	306,79	198,20	527,65	529,78	45,44
$AUMC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ²	9908,83	1922,42	2144,46	535,61	3601,09	3497,40	2867,38	26647,05	291,53
$AUM_2C_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ³	842783	113621	44560	7086,82	115614	143732	36045,03	2954660	5789
α_1 , (MRT), год	39,77	24,92	10,09	6,82	11,74	17,64	5,43	50,30	6,41
α_2	3382,69	1472,97	209,78	90,25	376,86	725,18	68,31	5577	127,34
VAR	1800,94	851,86	107,86	43,73	239,07	413,81	38,78	3047,22	86,24
N_i	0,9	0,7	0,9	1,1	0,6	0,8	0,8	0,83	0,5



нюють середньому часу утримання (*MRT*) сполук в даному органі, а отже, визначають цю величину. Це підтверджує, що процес, який характеризується нею, є лімітуючим — найповільнішим у кінетичній схемі, що включає досліджуваний тест-об'єкт, тобто розподіл речовини у відсіку практично моноекспоненціальний з експоненціальним множником, що дорівнює константі швидкості повільнішого процесу. Тоді слід очікувати, виходячи з теоретичних розробок, викладених вище, що концентраційна крива речовин у досліджуваному компартменті буде виродженою, внаслідок чого її критерій складності N_i прямує до 1. Дійсно, як видно з табл. 1–3, практично для всіх досліджуваних органів і тканин даний показник знаходиться в межах 0,6–1,1. Це підтверджує припущення про виродження кінетичних кривих розподілу досліджуваних сполук в органах і тканинах.

Вияток з цієї схеми становлять величини критерію складності для плазми крові при введенні МІГУ-5 і 6, який істотно нижче одиниці (0,5). Значення даної величини характерне для зірчастих кінетичних схем розподілу БАР з високим коефіцієнтом варіації розподілу в центральній камері ($KV > 1$) і низькими ($N_i < 1$) значеннями величин критерію складності системи, тобто спостерігається високий ступінь впливу розподілу БАР у тканинах на кінетику її вмісту в крові.

Висновки

1. Розроблено новий фармакокінетичний метод, заснований на оцінці статистичних моментів, який дозволяє точно описувати вплив усіх кінетичних відсіків на загальну кінетичну схему розподілу БАР в організмі тварин.

2. За допомогою даного методу встановлено, що, незважаючи на різну хімічну структуру дифосфонатогерманатів, складність їх кінетичної схеми розподілу в організмі щурів практично ідентична, що свідчить про загальні закономірності масопереносу в біосистемі.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Gabrielsson J., Weiner D.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concepts and Applications. — 2nd ed. — Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1998. — 269 p.
2. *Boroujerdi M.* Pharmacokinetics: Principles and Applications. — McGraw-Hill Professional Publishing, 2002. — 234 p.
3. *Ritschel W. A.* Handbook of Basic Pharmacokinetics. — Drug Intelligence Publications, Inc., 1980. — 376 p.
4. *Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филлов В. А.* Фармакокінетика. — М.: Медицина, 1980. — 421 с.
5. *Рубин А. Б.* Биофизика. — Кн. 1. Теоретическая биофизика. — М.: Высш. шк., 1987. — 319 с.
6. *Кафаров В. В., Винаров А. Ю., Гордеев Л. С.* Моделирование и системный анализ биохимических производств. — М., 1985. — 280 с.
7. *Пиотровски Е.* Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблем промышленной токсикологии. — М.: Медицина, 1976. — 195 с.
8. *Годован В. В.* Позамодельний аналіз процесів розподілу нової біологічно активної речовини — дифосфонату германію з нікотиновою кислотою в організмі тварин // Клін. фармація. — 2005. — Т. 9, № 4. — С. 36-42.
9. *Годован В. В.* Порівняльний позамодельний аналіз тропності нових похідних у ряді дифосфонатів германію до органів і тканин експериментальних тварин // Ліки. — 2006. — № 1. — С. 22-27.

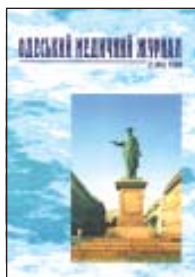
*Передплачуйте
і читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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



Ціна передплати на півріччя (три номери):

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

Передплатні індекси:

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





УДК 616.12.-008.331.1-073.96.-08

Аша Усама Ахмед Мухамед, Н. Г. Мартинова, Е. С. Привалова

ДИНАМІКА ДЕЯКИХ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНИХ КРИТЕРІЇВ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУПАХ

Одеський державний медичний університет

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одне з найбільш поширених захворювань. У лікуванні есенціальної АГ, крім нормалізації артеріального тиску (АТ), важливим критерієм ефективності терапії є органопротекція, регресія морфофункціональних змін, які виникли на фоні АГ, з боку органів-мішеней [1]. Найчастіше серед органів-мішеней вражається серце, розвивається гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). Наявність ГЛШ у 10–19 разів збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, частоту випадків раптової коронарної смерті [2; 3].

Найбільш вірогідно оцінювати регресію ГЛШ можна за даними ехокардіографії (ЕхоКГ). Разом із тим встановлений тісний кореляційний зв'язок між даними електрокардіографії (ЕКГ) та ЕхоКГ [4]. Крім того, за показниками ЕКГ можна прогнозувати ризик смерті — подовження інтервалу QRS більш ніж 145 мм свідчить про високий ризик раптової коронарної смерті у хворих із серцевою недостатністю [5].

Таким чином, дані ЕКГ є інформативними щодо ефек-

тивності гіпотензивної терапії та прогнозу розвитку ускладнень. Це особливо важливо, оскільки лікування хворих на есенціальну АГ відбувається, в основному, в амбулаторних умовах [6; 7], а виконання ЕхоКГ не завжди є доцільним і можливим.

За даними ЕхоКГ, динаміка регресії ГЛШ у хворих на есенціальну АГ у різних вікових групах відрізняється [8]. Проте динаміка ЕКГ-критеріїв ГЛШ у таких пацієнтів у різних вікових групах досліджена недостатньо.

Метою цієї роботи було порівняти динаміку деяких ЕКГ-ознак ГЛШ і тривалості QRS у хворих на есенціальну АГ у різних вікових групах на фоні гіпотензивної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 26 хворих, в яких була задокументована м'яка та помірна есенціальна АГ, без клінічних ознак серцевої недостатності, ЕКГ-ознак блокади ніжок пучка Гіса. У дослідження були включені особи, в яких раніше проведення лікування не привело до

досягнення цільового рівня АТ — 140/90 мм рт. ст.

Хворих поділили на дві групи. До першої увійшли 14 пацієнтів (9 чоловіків і 6 жінок) віком до 60 років, до другої — 12 (по 6 жінок і чоловіків) старше 60 років.

У стаціонарі в обстежених хворих був досягнутий мінімально ефективний початковий цільовий рівень АТ — 140/90 мм рт. ст., який у подальшому зберігався під час амбулаторного спостереження. В амбулаторних умовах хворі оцінювали рівень АТ методом самоконтролю. Дослідили динаміку традиційних ЕКГ-критеріїв ГЛШ:

1) критерій Sokolov — Lyon: $(Rv_5, \text{ або } Rv_6 + Sv_1, \text{ або } Sv_2) \geq 35 \text{ мм}$;

2) корнельський критерій (Cornell), специфічний за статтю: $(Sv_3 + Rav_1) > 24 \text{ мм}$ для чоловіків та $(Sv_3 + Rav_1) > 22 \text{ мм}$ для жінок.

Визначали також тривалість QRS, ЕКГ реєстрували у стані спокою. Спостереження виконували до початку лікування, наприкінці перебування хворих у стаціонарі, а також через 3 та 6 міс після початку ліку-



вання в умовах поліклініки. Отримані результати опрацьовували статистично з використанням t-критеріїв Стьюдента, Фішера з поправкою Йетса. Статистично вірогідними вважали відмінності при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження подано в табл. 1 і 2. Відзначалися суттєві відмінності між динамікою та взаємозв'язками досліджуваних показників у пацієнтів різних вікових груп. Так, у хворих середнього віку перед лікуванням виявлено тісний кореляційний зв'язок між ЕКГ-критеріями ГЛШ Sokolov — Lyon і тривалістю QRS: $r = 0,547$, $P < 0,02$. Це свідчить про те, що за наявності ГЛШ порушується внутрішньошлуночкова провідність, можливо, за рахунок подовження часу проходження імпульсу у гіпертрофованому міокарді по волокнах Пуркінє. У цій же групі

було також виявлено кореляційну залежність між критеріями ГЛШ Cornell і тривалістю QRS, хоча вона була менш суттєвою — $r = 0,31$ для чоловіків і $r = 0,36$ для жінок ($P < 0,05$).

Через 3 міс у пацієнтів 1-ї групи відзначено вірогідне зменшення тривалості QRS щодо початкових даних. Статистично вірогідна динаміка досліджуваних ЕКГ-критеріїв ГЛШ виявлена лише через 6 міс (див. табл. 1).

Таким чином, у осіб середнього віку, які страждають на есенціальну АГ, на фоні стабілізації АТ на рівні «високої норми» (140/90 мм рт. ст.) паралельно з регресією ГЛШ відбувається покращання внутрішньошлуночкової провідності, що зменшує ризик розвитку фатальних аритмій та раптової коронарної смерті.

Іншу картину спостерігали у хворих на есенціальну АГ похилого віку. За весь період спостереження не було від-

значено статистично вірогідної динаміки ні з боку ЕКГ-критеріїв ГЛШ, ні з боку тривалості комплексу QRS. Не виявлено кореляційного взаємозв'язку між тривалістю QRS і критеріями ГЛШ. Тривалість комплексу QRS у хворих на есенціальну АГ похилого віку і через 6 міс спостереження була статистично вірогідно ($P < 0,05$) більшою, ніж у пацієнтів середнього віку. Це свідчить про те, що з віком у хворих на фоні АГ у міокарді розвиваються склеротичні процеси, що підтверджується результатами досліджень інших авторів [8].

Висновки

1. У хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію віком до 60 років у амбулаторних умовах для оцінки динаміки регресії гіпертрофії лівого шлуночка можливе використання електрокардіографічного контролю.

2. Регресія гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію супроводжується зменшенням ризику раптової коронарної смерті завдяки внутрішньошлуночкової провідності.

3. У хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію в похилому віці можливості електрокардіографічного контролю за регресією гіпертрофії лівого шлуночка обмежені.

4. З віком у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію ризик розвитку раптової коронарної смерті зростає. Причиною цього є порушення внутрішньошлуночкової провідності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии. Роль наследственности и среды (близнецовые исследования) / А. П. Марандак, Л. А. Кириченко, Ж. Ю. Дворянчикова и др. // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 5. — С. 29-32.

2. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка

Таблиця 1

Динаміка ЕКГ-критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка та тривалості QRS у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію віком до 60 років

ЕКГ-критерії	Термін спостереження			
	До лікування	Після виписування з лікарні	Через 3 міс	Через 6 міс
Sokolov — Lyon, мм	43,0±3,8	40,4±2,4	38,5±1,7	22,3±3,0*
Cornell для чоловіків, мм	28,2±4,0	26,0±2,0	23,6±1,8	18,4±2,0*
Cornell для жінок, мм	26,4±3,2	26,0±4,6	24,4±4,6	16,0±2,2*
Тривалість QRS, мм	139±2	136±4	122±3*	118±2*

Примітка. * — Різниця вірогідна порівняно з початковими даними.

Таблиця 2

Динаміка змін ЕКГ-критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка та тривалості QRS у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію віком після 60 років

ЕКГ-критерії	Термін спостереження			
	До лікування	Після виписування з лікарні	Через 3 міс	Через 6 міс
Sokolov — Lyon, мм	34,7±2,4	32,0±4,0	30,4±2,2	29,3±2,0
Cornell у чоловіків, мм	22,4±3,8	20,0±3,0	20,6±4,2	18,4±2,2
Cornell у жінок, мм	20,4±2,2	18,6±2,0	18,6±4,0	16,8±4,2
Тривалість QRS, мм	138±4	136±4	136±2	132±2



/ Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, М. Н. Алехин и др. // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 11. — С. 98-101.

3. Messerli F. H. Left ventricular hypertrophy as a coronary risk factor // Blood. — 1996. — Vol. 1. — P. 28-30.

4. Сопоставление электрокардиографических критериев гипертрофии левого желудочка с ангиографическими показателями его массы и сократительной функции / И. К.

Шхвацабая, П. Ф. Петровский, Л. С. Матвеева, И. Ф. Игнатъева // Тер. архив. — 1980. — № 5. — С. 35-37.

5. Воронков Л. Г. Первичная профилактика сердечной недостаточности — один из приоритетов современной кардиологии // Укр. кардіолог. журнал. — 2004. — № 4. — С. 9-13.

6. Горбунов В. М. Значение самостоятельного измерения артериального давления больными с артериаль-

ной гипертензией // Кардиология. — 2002. — Т. 42, № 1. — С. 58-66.

7. Карпов Ю. А. Амбулаторное лечение больных с АГ в России: клинические и фармакоэкономические аспекты // Журнал сер. недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 54-55.

8. Єна Л. М., Кондратюк В. Є. Лікування хворих з гіпертензивним серцем // Укр. кардіол. журнал. — 2004. — № 7. — С. 101-106.

УДК 616-089.168-06:616.127:612.17

О. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, О. В. Добруха, П. І. Пустовойт, В. Я. Янак

АНАЛІЗ СТРЕСОВОГО СТАНУ МІОКАРДА У НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ ІЗ НИЗЬКИМ СЕРЦЕВИМ ВИКИДОМ

Одеський державний медичний університет,
Московський обласний науково-дослідний клінічний інститут

Розвиток у найближчому післяопераційному періоді у пацієнтів гострої міокардіальної недостатності багато у чому залежить від ступеня виявлення стресової агресії та початкового стану міокарда [1; 4]. Тому необхідність моніторингу функціональних порушень у хірургічних хворих в умовах стресу сьогодні є загальноновизнаною [2]. Однак вибір інформативних маркерів з метою своєчасної діагностики продовжує викликати зацікавлення досліджувачів [5; 6]. Актуальність проблеми пояснюється високою післяопераційною летальністю хворих, особливо при ураженні серцевого м'яза [3; 7] та формуванні синдрому гострої недостатності міокарда.

Метою дослідження була спроба знайти інформативні маркери для кількісної оцінки післяопераційної стресової реакції та визначити при цьому форму компенсаторної гіперфункції серцевого м'яза.

Матеріали та методи дослідження

Нами досліджено 88 пацієнтів після резекції шлунка. До I групи (61 особа) увійшли хворі на виразкову хворобу шлунка без супровідної патології. У 27 хворих (II група) в анамнезі відмічалася супровідна гіпертонічна хвороба з серцевою недостатністю (серцевий індекс 2,7 л/(хв·м²)). Дослідження центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки проводилися до операції, на 1-шу, 2-гу, 3-тю і 5-ту добу післяопераційного періоду. За кривою правошлуночкового тиску розраховували кінцево-діастолічний об'єм (КДОпш) і тиск (КДТпш), жорсткість міокарда (ЖМ) і максимальну швидкість зниження внутрішньошлуночкового тиску (dp/dtmin). Одночасно досліджувалися концентрації адреналіну (А) й норадреналіну (НА) у плазмі крові та сечі, кінцеві продукти ПОЛ: малоновий діаль-

дегід (МДА) і перекисна резистентність еритроцитів (ПРЕ), рівень КФК і АСТ у плазмі.

У хворих не було порушень вуглеводного обміну, що могло викривляти вміст катехоламінів (КА) в крові та сечі, а також активність процесів ПОЛ.

Результати дослідження та їх обговорення

До операції у хворих I групи (ASA II) показник ударного викиду відповідав нормі на фоні незначної тахікардії. Показники судинного тону були нормальними і відповідали рівню КА в плазмі крові (табл. 1).

У хворих I групи показники правошлуночкового тиску свідчили про достатню скоротливість міокарда і нормальне постнавантаження на фоні помірного зниження ОЦК — ((69,1 ± 7,9) мл/кг). Підвищений рівень МДА та зниження ПРЕ нижче норми (табл. 2) спостерігались у хворих обох груп (без вірогідних різниць) і вказували на підвищену актив-



Динаміка вмісту стресових гормонів у плазмі крові у хворих I і II груп, М±m

Показник	Група	До операції	Доба після операції				Норма
			1	2	3	5	
А, нмоль/л	I	6,24±0,20	15,09±0,21*	12,21±0,12*	9,23±0,21*	5,16±0,34	4,62±0,17
	II	10,31±0,20	17,63±0,20*	15,12±0,16*	12,43±0,34*	11,13±0,14	
НА, нмоль/л	I	6,75±0,32	14,61±0,23*	14,90±0,24*	12,96±0,18*	9,47±0,22*	4,28±0,22
	II	9,14±0,12	21,32±0,56*	22,91±0,31*	20,28±0,31*	15,40±0,69*	
НА/А	I	1,1	1,0	1,3	1,4	1,8	0,9
	II	0,8	1,2	1,5	1,6	1,4	

Примітка. У табл. 1–3 і 5: * — вірогідні відмінності показників від початкових значень (P<0,05).

Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів у хворих I і II груп, М±m

Показник	До операції	Доба після операції					Норма
		1	2	3	5	10	
МДА, мкмоль/г Нв	11,2±0,4	13,2±0,4*	14,6±0,2*	11,3±0,2	11,1±0,3	10,1±0,3	7,38±0,41
ПРЕ, %	28,4±0,4	16,5±0,3*	16,1±0,2*	19,8±0,3*	21,8±0,3	26,1±0,4	34,4±4,1

Зміни клітинних ферментів у хворих I і II груп, М±m

Показник	До операції	Після операції
КФК, мкмоль/(г·год)	33±4	986±8*
АСТ, мкмоль/(г·год)	0,17±0,03	0,27±0,06*

ність ПОЛ і напруженість метаболізму (табл. 3). Незважаючи на задовільний стан скоротливої здатності міокарда і судинного тону у великому та малому колах кровообігу, організм знаходився у стані помірної передопераційної стресової реакції, що характеризується підвищенням тиском симпатичної ланки нервової системи. Рівень стресової реакції залежав від стадії виразкової хвороби і ступеня морфологічних порушень у шлунково-кишковому тракті.

На першу добу після резекції шлунка у хворих I групи спостерігали значне підвищення тиску у правому передсерді та ОЦК за рахунок ОЦП. Вірогідною причиною волемічного навантаження була інтраопераційна інфузійна терапія. При цьому збільшення серцевого викиду до $(6,6 \pm 0,4)$ л/(хв·м²) відбувалося за рахунок ЧСС при зниженні ударного індексу (УІ) до $(30,4 \pm 5,8)$ мл/м². Рівень А і НА у крові зростає

відповідно у 2,4 та у 2,3 рази, досягаючи максимальних значень. На 5-ту добу рівень А нормалізувався, але концентрація НА у крові перевищувала доопераційний показник, що супроводжувалося підвищенням ОПС. Зростання коефіцієнта НА/А на 5-ту добу (на 30 %) порівняно з доопераційним рівнем свідчило про переважну участь у стресовій реакції медіаторної ланки симпатoadреналової системи (САС). Аналогічна динаміка відзначалася для рівня екскреції А і НА із сечею (рис. 1). При цьому коефіцієнт НА/А на 5-ту добу мав тенденцію до зниження.

Таким чином, у цих хворих післяопераційний період довгий час супроводжувався посиленою клітинною метаболізацією катехоламінів, особливо НА, що було причиною підвищення судинного тону і створення передумов для порушення мікроциркуляції.

У хворих I групи зміна показників ПОЛ і концентрації

внутрішньоклітинних ферментів свідчила про деякі післяопераційні порушення внутрішніх органів у відповідь на незначну хірургічну агресію. Тому помірно виражені зміни КФК, АСТ, НА, А й показників центральної гемодинаміки у хворих I групи можна зарахувати до «стрес-норми».

На 5-ту добу підтримка адекватного діурезу й електролітного гомеостазу сприяли швидкому усуненню стресової катехоламінової агресії. Вихід із небезпечної «стресової зони» у цих хворих спостерігався на 3-тю–5-ту добу після операції.

У хворих II групи (ASA II–III) до операції відзначалися більш високі показники концентрації КА в крові, що вказувало на стан більш вираженого стресу.

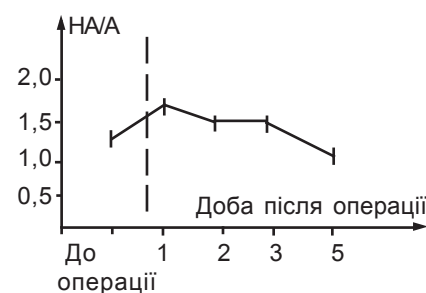


Рис. 1. Динаміка коефіцієнта НА/А у сечі хворих I групи після резекції шлунка

На першу добу після резекції шлунка концентрація А і НА зростала відповідно у 1,7 і у 2,3 разу, що було суттєво нижче, ніж у хворих I групи. Це вказувало на обмеженість компенсаторних можливостей САС. На 5-ту добу рівень А і НА знижувався, проте не досягав початкових значень і значно перевищував рівень гормонів у хворих I групи, що свідчило про високий ступінь стресової реакції.

У хворих II групи у сечі відзначався високий рівень НА/А, динаміка якого мала спадний характер внаслідок більш різкого підвищення концентрації НА в крові на 1-шу добу після операції і зниження екскреції КА із сечею (рис. 2) на відміну від зростаючого показника у хворих I групи, в яких відбувалося різке збільшення концентрації НА в крові на 1-шу добу після операції та зниження екскреції КА із сечею. Це супроводжувалося більш високими значеннями ОПС у хворих II групи. Зменшення екскреції КА створювало умови для їх прямої клітин-

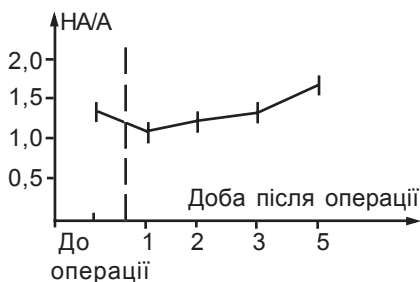


Рис. 2. Динаміка коефіцієнта НА/А у сечі у хворих II групи після резекції шлунка

ної агресії та напруженості метаболізму в усіх внутрішніх органах, у тому числі у міокарді.

До операції у хворих II групи значення МДА були трохи вищими, ніж у хворих I групи, і перевищували норму на 34 %. На 1-шу добу після операції вміст МДА зростав на 16 % й утримувався на цьому рівні протягом 5 діб, а ПРЕ знижувалася на 75 %, досягаючи мінімальної величини на 2-гу добу.

На 5-ту добу ПРЕ була нижче початкової величини і нижче норми на 62 %. Післяопераційний процес руйнування клітинних мембран підтверджувався зростанням концентрації внутрішньоклітинних ферментів у плазмі крові. Концентрація КФК після операції у хворих зростала у 30 разів. При цьому у хворих II групи відзначався значний метаболічний ацидоз і зміни параметрів зовнішнього дихання. У пацієнтів цієї групи (з низьким серцевим викидом і супровідною артеріальною гіпертензією) після операції серцевий викид не перевищував початкових значень. Ці зміни забезпечували більш виражений післяопераційний стрес. Для корекції стану хворих у цьому разі необхідно додатково контролювати осмотичний та білковий гомеостаз. Вихід із небезпечної «стресової зони» у цих хворих відбувався значно пізніше.

Таким чином, у хворих II групи спостерігалися більш виражені порушення метаболізму,

що зумовлюють той чи інший ступінь участі внутрішніх органів (легенів, серця) у стресовій реакції та причину їх післяопераційних функціональних розладів. Разом із цим, включення стрес-лімітуючих систем на 1-шу добу призводило до посилення екскреції КА із сечею, що підтверджувалося збільшенням концентрації А і НА у сечі. Підвищення серцевого викиду у хворих I групи відбувалося за рахунок ЧСС. Причиною зростання волемічного навантаження стала інтраопераційна інфузійна терапія. Робота міокарда при цьому змінювалася невірогідно (табл. 4).

Проте максимальна швидкість зниження внутрішньошлуночкового тиску ($dp/dtmin$) зменшувалася на 16 %, що вказувало на погіршення процесу розслаблення серцевого м'яза й обмеження механізму Франка — Старлінга.

На 2-гу добу після операції тонус судин великого і малого кіл кровообігу залишався підвищеним, що забезпечувалося активністю медіаторної ланки САС. Не дивлячись на те, що рівень НА мав тенденцію до зниження, концентрація НА у крові залишалася вище норми у 3,5 рази. Рівень А також перевищував початкову величину. Активність процесу ПОЛ продовжувала зростати, що підтверджувало активність стресової агресії та необхідність пошуку фармакологічного захисту серцевого м'яза. Показник $dp/dtmin$ наближався до початкових значень. На-

Таблиця 4

Показники гемодинаміки, що характеризують діастолічні процеси у міокарді у хворих I групи, М±m

Показник	До операції	Доба після операції				Норма
		1	2	3	5	
КДОпш, мл	109,6±14,2	110,1±12,4	109,2±4,7	107,4±11,3	100,4±10,3	103,0±6,3
КДТпш, мм рт. ст.	4,4±0,4	5,1±0,5	4,7±0,3	4,2±0,3	4,0±0,5	4,2±0,2
$dp/dtmin$, мм рт. ст./с	220,6±21,3	206,7±26,1	211,3±30,1	216,7±2,4	221,3±26,5	223,8±8,3
Жорсткість міокарда, од.	0,043±0,003	0,046±0,005	0,043±0,002	0,040±0,003	0,041±0,003	0,041±0,005



дали, на 5-ту добу після операції, тонуc симпатичної ланки нервової системи залишався підвищеним, що підтверджувалося високим рівнем А і НА. Індекс НА/А зростав, що свідчило про активність медіаторної ланки САС. Зменшення концентрації А і НА у сечі характеризувалося як ознака нормалізації гомеостазу та повільного зниження післяопераційної стресової реакції.

До операції у хворих II групи (з АГ) на фоні підвищеного рівня стресових гормонів у крові спостерігалися більш значні відхилення ОПС від норми, ніж у хворих I групи. Значення індексу НА/А (0,8) у крові вказувало на більш активну участь гормональної ланки САС у патологічному процесі, що супроводжувалося при цьому посиленою екскрецією НА.

На першу добу після операції у хворих II групи зміни СВ та УІ порівняно з початковими величинами були незначними. Проте ОПС зростали на 22 %. Висока вираженість хірургічного стресу підтверджувалася зростанням концентрації А і НА в плазмі крові, що перевищувала аналогічні значення показників у хворих I групи. Індекс НА/А (1,4) також був вищим, ніж у хворих I групи, що вказувало на переважні зміни у медіаторній ланці САС для пацієнтів з АГ. Також різко зростала концентрація КА у сечі, однак індекс НА/А був нижче, ніж у хворих I групи. Це

дає можливість передбачати найбільш активну протягом 1-ї доби метаболізацію НА, що визначає направленість стресової реакції на формування гемодинамічного перевантаження серця.

Післяопераційні зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки виявлялися не стільки у порушенні інотропізму, скільки в значній зміні показників діастолі, що в умовах проведення інфузійної терапії відіграє ключову роль, обмежуючи механізм Франка — Старлінга. При зниженні dp/dt_{min} показник ЖМ зростав на 23 % за рахунок КДТпш (табл. 5). На 2-гу добу після операції рівні А і НА у плазмі мали тенденцію до зниження, залишаючись вище нормальних показників (у 3 та 6 разів відповідно). Це підтверджувало необхідність корекції стресової реакції, що формується як внаслідок медіаторної ланки САС, так і за рахунок прямої стресової агресії КА на міокард. У показників ПОЛ зберігалася аналогічна динаміка. На 5-ту добу спостерігалося подальше зниження стресових гормонів у крові. Але більш значна динаміка виявлена у НА, рівень якого порівняно з 1-ю добою знизився у 2,3 разу. Концентрація А була більш стійкою, що привело до зниження індексу НА/А (1,1). Зменшення НА у сечі було більш значним (у 3,4 разу), ніж у крові. Це свідчило про те, що на 3-тю—5-ту добу стресова реакція бу-

дувалася переважно за рахунок гормональної ланки САС.

Таким чином, основні зміни у міокарді відбувалися внаслідок метаболічних порушень серцевого м'язу. Це підтверджувалося тим, що тривалий час зберігався високий рівень МДА, ПРЕ та внутрішньоклітинних ферментів у плазмі крові хворих із супровідною АГ у післяопераційному періоді.

На фоні троху зниженої скоротливої здатності міокарда порушення процесу розслаблення серцевого м'язу було вираженим. Показник ЖМ залишався таким же, як у 1-шу добу, а dp/dt_{min} незначно збільшився, але був нижче норми. Ця обставина у хворих із супровідною АГ була головною перешкодою у проведенні необхідної інфузійної терапії.

Таким чином, ЖМ, що довгочасно зберігалася, стала інформативним маркером мішаної форми гіперфункції у хворих II групи. Тривалість післяопераційного стресового сліду та глибина метаболічних порушень при цьому доводять необхідність тривалого лікування усіх порушених фрагментів гомеостазу. Різке підвищення концентрації внутрішньоклітинних гормонів у крові в післяопераційному періоді свідчило про високий ступінь стресової агресії, у тому числі і в міокарді, що робить показник КФК обов'язковою складовою біохімічного моніторингу післяопераційного стресу.

Таблиця 5

Показники гемодинаміки, що характеризують діастолічні процеси у міокарді у хворих II групи, $M \pm m$

Показник	До операції	Доба після операції				Норма
		1	2	3	5	
ОПС, дин·с·см ⁻⁵	1692±88*	2063±121*	1822±108*	1843±129*	1704±106	1309±140
КДОпш, мл	112,6±16,1	129,4±18,3	120,6±13,6	114,4±14,7	110,4±14,7	103,0±6,3
КДТпш, мм рт. ст.	4,9±0,3	6,9±0,4*	6,1±0,3*	5,8±0,2*	5,8±0,4*	4,2±0,2
dp/dt_{min} , мм рт. ст./с	217,7±21,4	201,8±21,1*	208,4±34,1	210,6±30,4	214,3±26,4	223,8±5,4
Жорсткість міокарда, од.	0,044±0,003	0,054±0,005*	0,051±0,003*	0,051±0,003*	0,052±0,003*	0,041±0,005



Висновки

1. Моніторинговий комплекс рівня КА у сечі, продуктів ПОЛ і КФК може бути основою кількісної оцінки хірургічного стресу, формування післяопераційного стресу та післяопераційної гіперфункції міокарда.

2. Системний контроль післяопераційної стресової реакції дозволяє виявити динаміку порушення процесу розслаблення серцевого м'яза у хворих із супровідною АГ.

3. Стрессова післяопераційна гіперфункція міокарда у хворих зі стійким СІ на 1-шу–2-гу добу після операції є реакцією на гемодинамічне перевантаження.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беляков О. В.* Особливості симпатико-адреналової активності гемодинаміки у хірургічних хворих у найближчому післяопераційному періоді // *Одес. мед. журнал.* — 2000. — № 6. — С. 28-32.

2. *Бунятян А. А., Выжигина М. А.* Оценка и контроль состояния гемодинамики на различных этапах общей анестезии и операций с помощью аналого-цифрового вычислительного комплекса «Симфония-Змт» в торакальной хирургии // *Анестезиология и реанимация.* — 1983. — № 2. — С. 24-30.

3. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 316 с.

4. *Потапов А. Ф., Мельник О. Б.* Особенности протекания процессов перекисного окисления липидов у больных после абдоминальных операций // *IV съезд анестезиологов и реаниматологов: Тез. докл.* — М., 1994. — С. 251.

5. *Селиваненко В. Т., Беляков А. В., Дюжиков А. А.* Гемодинамика и регионарный кровоток после корригирующих операций. — Ростиздат, 2000. — 422 с.

6. *Яльченко Н. А.* Симпатико-адреналовая активность в процессе лечения больных раком желудка и толстой кишки // *Врач. дело.* — 1997. — № 2. — С. 40-43.

7. *Oyama T., Takiguchi M.* Prediction of adrenal hypofunction in anaesthesia // *Canad. Anaesth. Soc. J.* — 1972. — Vol. 19, N 3. — P. 239-250.

УДК 575.+612.42.57.083.3.-0.76,9

Т. В. Дегтяренко, О. В. Богданова

ВМІСТ ЯДЕРНИХ НУКЛЕОТИДІВ У РІЗНИХ ПОПУЛЯЦІЯХ ЛІМФОЇДНИХ КЛІТИН І СТАН ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНІ АНГІОПАТІЇ ТА РЕТИНОПАТІЇ

Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. акад. В. П. Філатова АМН України, Одеса

Дизрегуляторні зміни нейроімуноендокринної регуляції в організмі при діабетичних ангіопатіях (ДА) і ретинопатіях (ДР) на молекулярно-клітинному рівні позначаються на функціональному стані генетичного апарату спеціалізованих клітин [1], що може бути зумовлено механізмами альтернативного сплайсингу й активацією генів імунної відповіді, а також порушеннями метаболічних і нейродинамічних процесів у високодиференційованих клітинах основних гомеостатичних систем організму.

Суть сучасної патогенетичної концепції виникнення цукрового діабету (ЦД) і судинної

патології при цьому захворюванні полягає у тому, що розвиток ЦД і генералізованих мікроангіопатій, які супроводжують його, є наслідком генетичної схильності до аутоімунних порушень, що в умовах негативних факторів зовнішнього середовища (стрес, вірусні інфекції) призводить до аутоімунного ураження β -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, мікроциркуляторного русла в різних органах і спеціалізованих тканин організму, насамперед, високочутливих клітин центральної нервової системи.

Аутоімунні механізми є провідними у патогенезі уражень

спеціалізованих нейроструктур і мікроциркуляторного русла різних відділів ЦНС, тканини якої високочутливі до метаболічних й імунопатологічних зрушень, що, зокрема, стосується і генезу уражень нейрональних та нейрогліальних елементів сітківки ока при ЦД.

За попередніми результатами досліджень, ступінь прояву аутоімунних порушень в організмі при діабетичних ураженнях очного дна відбивається на функціональному стані генетичного апарату лімфоїдних клітин [2]. У хворих із ДР коефіцієнт неоднорідності лімфоцитів за вмістом ДНК позитивно корелює з рівнем автосен-



сибілізації організму до антигенів сітчастої та судинної оболонки ока і є показником, який дозволяє оцінювати ступінь прояву аутоімунних уражень спеціалізованих тканин сітківки ока у хворих на ЦД [3; 4].

Наші дослідження показали, що за відсутності клінічних і електрофізіологічних ознак діабетичного ураження сітчастої оболонки ока у хворих на ЦД із ДА спостерігали виражене напруження механізмів адаптивного імунітету, тимчасом як за наявності розвитку ДР визначалася вже значна дефектність у функціонуванні адаптивних механізмів імунного гомеостазу [5].

Проблема виявлення взаємозв'язків між змінами функціонального стану генетичного апарату різних популяцій імуннокомпетентних клітин і проявом аутоімунних порушень при нейропатіях різного генезу залишається ще не розв'язаною, тому аутоімунні ураження сітківки ока при ЦД є адекватною клінічною патологією для подальшої розробки цього актуального в нейроімунології та офтальмоендокринології питання.

Дослідження у вищезазначеному напрямку дозволяють не тільки наблизитися до вирішення ще недостатньо вивчених питань патогенезу аутоімунних нейропатій, але й сприятимуть розробці патогенетично-орієнтованих підходів до їх лікування, включаючи доцільність призначення імуностимулювальних засобів.

Метою цієї роботи є дослідження взаємозв'язків між зміною вмісту ядерних нуклеотидів у різних популяціях лімфоїдних клітин і станом імунореактивності організму у хворих на діабетичні ангіопатії та ретинопатії.

Матеріали та методи дослідження

Вивчалися особливості імунореактивності організму у 15 хворих на ДА і у 20 пацієнтів

з діабетичним ураженням сітківки ока. Зокрема, досліджували вміст ядерних нуклеотидів (ДНК і РНК) у різних популяціях імуннокомпетентних клітин при використанні загальноприйнятих методик. Імунологічну реактивність організму в обстежених хворих на ЦД оцінювали відповідно до розроблених у НДІ ОХ і ТТ ім. В. П. Філатова методичних рекомендацій із використанням складених нами навантажувальних тестів «активних» Е-РУК з антигенами сітчастої та судинної оболонки ока; ці тести добре зарекомендували себе в клініці й застосовуються для діагностики та прогнозу при різних видах офтальмопатології [7]. Диференційний діагноз аутоімунної природи уражень очного дна при ДА і ДР було встановлено за даними офтальмоскопії, а також за результатами проведення у хворих на ЦД електроретинографічного дослідження (ЕРГ). Відсутність патогенетичних змін сітківки ока підтверджувалася електрофізіологічними параметрами ЕРГ. Офтальмоскопію очного дна і ЕРГ здійснювали загальноприйнятими методами.

Цитофотометричні дослідження вмісту нуклеїнових кислот ДНК і РНК в ядрах лімфоїдних клітин проводили з допомогою загальноприйнятого і придатного для цього плаг-методу [8; 9]. Спочатку готували дві ідентичні серії мазків крові для проведення методики за стандартним тестом Е-РУК з метою визначення кількості Т-лімфоцитів, теофілінчутливої популяції лімфоцитів із переважно Т-хелперною активністю і В-лімфоцитів. Перед фіксацією глутаровим альдегідом у першу серію мазків додавали 50%-й розчин РНК-ази. Потім у цій серії мазків підраховували вміст ДНК в ядрах різних популяцій лімфоцитів, а в другій — вміст РНК у ядрах вищезазначених популяцій імуннокомпетентних

клітин. У кожній серії мазків здійснювали фотометрію 100 клітин лімфоїдного ряду, після чого діставали середнє значення ДНК і РНК в умовних одиницях. Одержані показники використовували для оцінки імунореактивності організму, зокрема на підставі визначення вмісту ядерних нуклеотидів у ядрах різних популяцій лімфоїдних клітин. Обробляли стандартними статистичними методами за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльний аналіз стану імунологічної реактивності організму хворих на ДА і ДР виявив вірогідну різницю щодо зміни кількості Т-лімфоцитів у обстежених пацієнтів із ЦД відносно референтної норми. Так, вміст Т-лімфоцитів у хворих на ДА становив $(1,42 \pm 0,13) \cdot 10^9$ кл/л, а у хворих на ДР $(0,99 \pm 0,05) \cdot 10^9$ кл/л (у нормі цей показник дорівнював $(1,30 \pm 0,09) \cdot 10^9$ кл/л), що виявляє тенденцію до підвищення афінності рецепторного апарату лімфоїдних клітин до облігатного Т-антигену у хворих на ДА й вірогідного зниження рецепції до цього Т-антигену у хворих на ДР ($P < 0,001$) як відносно контролю, так і порівняно з пацієнтами з ДА.

Середній рівень ДНК і РНК в ядрах Т-лімфоцитів у хворих на ДА дорівнював $(2,70 \pm 0,18)$ і $(3,3 \pm 0,4)$ у. о. відповідно, а у пацієнтів із ДР вміст цих ядерних нуклеотидів у Т-клітинах становив $(3,90 \pm 0,18)$ у. о. для ДНК і $(0,91 \pm 0,49)$ у. о. для РНК. Виявлено вірогідні відмінності щодо вмісту ДНК і РНК в ядрах Т-лімфоцитів у хворих на ДР порівняно з особами, хворими на ДА, в яких не визначалось аутоімунного ураження сітківки ока за об'єктивними показниками ЕРГ ($P < 0,05$ і $P < 0,001$ відповідно до вмісту ДНК і РНК).

Вищезазначені відмінності щодо вмісту ядерних нуклео-



Вміст ядерних нуклеотидів у різних популяціях лімфоїдних клітин і стан імунологічної реактивності організму у хворих на діабетичні ангіопатії і ретинопатії

Показник	Лімфоцити, $\cdot 10^9$	Т-лімфоцити, $\cdot 10^9$	Т-хелпери, $\cdot 10^9$	T_x/T_c	Рівень сенсibiliзації до АГ ока, %		В-лімфоцити, $\cdot 10^9$	Вміст імуноглобулінів, г/л			Вміст ДНК у ядрах лімфоїдних клітин, ум. од.			Вміст РНК у ядрах лімфоїдних клітин, ум. од.		
					сітківка	судинна оболонка		IgA	IgG	IgM	T	H	B	T	H	B
1. Контроль	1,93± ±0,13	1,30± ±0,09	0,83± ±0,01	2,95± ±0,35	2,1± ±1,1	2,30± ±0,86	0,26± ±0,08	1,65± ±0,15	1,67± ±0,90	1,05± ±0,05	2,15± ±0,25	2,20± ±0,13	1,75± ±0,40	3,48± ±0,76	2,31± ±0,11	0,23± ±0,06
2. ДАП	1,68± ±0,14	1,42± ±0,13	1,02± ±0,91	4,24± ±0,40	6,96± ±2,19	8,32± ±0,91	0,18± ±0,05	1,44± ±0,11	15,04± ±0,12	0,83± ±0,12	2,70± ±0,18	1,9± ±0,4	1,64± ±0,06	3,3± ±1,4	3,31± ±1,10	0,19± ±0,05
3. ДРП	1,61± ±0,11	0,99± ±0,05	0,50± ±0,09	2,03± ±0,34	20,10± ±6,13	22,13± ±8,10	0,12± ±0,06	1,83± ±0,24	19,51± ±0,17	1,24± ±0,15	3,90± ±0,18	2,93± ±0,07	0,82± ±0,07	0,91± ±0,49	0,88± ±0,14	0,64± ±0,08
P_{1-2}					$P<0,1$	$P<0,1$								$P<0,1$		
P_{1-3}					$P<0,05$	$P<0,05$					$P<0,05$	$P<0,01$		$P<0,05$	$P<0,1$	
P_{2-3}		$P<0,001$			$P<0,01$	$P<0,001$					$P<0,1$		$P<0,05$	$P<0,05$	$P<0,05$	$P<0,05$

тидів у Т-популяції лімфоїдних клітин при ДА і ДР узгоджуються з результатами наших попередніх досліджень, які дозволили довести, що клітини з меншим вмістом ДНК «легше» вступають у мітоз, а збільшення вмісту ДНК у лімфоїдних клітинах призводить до зниження їх проліферативної активності, але супроводжується підвищенням синтезу додаткових кількостей специфічних для цього виду клітин білків-медіаторів клітинного імунітету та цитокінів [10].

У таблиці наводяться дані, які свідчать про вірогідне зниження Т-хелперної активності у хворих на ДР ($(0,50 \pm 0,09) \cdot 10^9$ кл/л порівняно з референтною нормою $(0,83 \pm 0,01) \cdot 10^9$ у. о., $P<0,05$); а втім, кількість цих клітин у хворих на ДА навіть перевищувала нормативне значення цього показника і становила $1,02 \pm 0,09$ ($P<0,05$).

Дослідження вмісту ядерних нуклеотидів у лімфоїдних клітинах із Т-хелперною активністю виявило, що у хворих на ДР була значно знижена кількість РНК ($0,88 \pm 0,14$) в ядрах цих клітин порівняно з особами, хворими на ДА, в яких вміст РНК становив $3,31 \pm 1,10$ ($P<0,05$). У нормі цей показник дорівнює $(2,31 \pm 0,11) \cdot 10^9$ у. о., а вищенаведені результати доводять протилежну спрямованість змін вмісту РНК у ядрах Т-лімфоцитів із хелперною активністю у хворих із наявністю діабетичних уражень сітківки ока порівняно з пацієнтами із ДА. Як видно з таблиці, вміст РНК у популяції теофілінрезистентних клітин у пацієнтів, у яких визначалася ДР, був вірогідно нижчим за нормативне значення, тимчасом як у хворих на ДА, навпаки, вміст РНК у популяції Т-резистентних клітин був вищий, ніж у практично здорових людей.

Ці результати слід порівняти з даними, отриманими при визначенні кількості теофілінрезистентних Т-лімфоцитів у



обстежених хворих на ДА і ДР: у хворих на ДА кількість цих клітин перевищувала нормативне значення цього показника, а у пацієнтів із ДР — була нижче контрольного рівня. Отже, проліферативна активність теофілінрезистентних популяцій лімфоїдних клітин за наявності ДР зменшується, що супроводжується зниженням вмісту РНК в їх ядрах і підвищенням вмісту ядерної ДНК.

Таким чином, при ДР вміст ДНК в ядрах лімфоїдних клітин підвищується, а кількість РНК зменшується, і ці зміни зумовлюють зниження проліферативної активності Т-популяції лімфоїдних клітин, і зокрема субпопуляції Т-хелперів. Зниження вмісту РНК у хворих на ДР пов'язане з тим, що при цій патології відбуваються глибокі порушення функціональних взаємодій Т-лімфоцитів-загальних і Т-хелперів з автореактивними Т-клітинами, що призводить до зриву механізмів автотолерантності, зокрема, до появи органоспецифічних антигенів ока.

Сьогодні відомо, що при реалізації автоімунних уражень синтезовані Т-хелперами (ТН₁) цитокіни здатні брати безпосередню участь в апоптозі інсулінотвірних елементів (секреція γ -інтерферону, провакація проліферації цитотоксичних ТН₂-клітин, які продукують ІЛ-2) [5]. У свою чергу, це призводить до зриву механізмів автотолерантності не тільки по відношенню до органоспецифічних антигенів підшлункової залози, а й до антигенів забар'єрних органів і тканин (нейроструктури мозку й ока). Нашими дослідженнями, проведеними раніше, доведено, що зміна кількості специфічних автореактивних до антигенів тканин ока «активних» Т-лімфоцитів є доклінічним прогностичним показником розвитку діабетичного ураження очного дна [6].

Оцінка сенсibilізації організму до антигенів тканин ока

показала, що при ДА ступінь сенсibilізації до антигенів сітківки ока становила ($6,96 \pm 2,19$) %, а щодо судинної оболонки — ($8,32 \pm 0,91$) % (у нормі ці показники відповідно дорівнюють ($2,1 \pm 1,1$) і ($2,30 \pm 0,86$) %). Найвищий ступінь порушення процесів автотолерантності визначався у хворих на ДР, у яких показники інверсії «активних» Т-клітин у навантажувальному тесті з антигенами сітківки ока були найбільшими. Аналіз показників чутливості до антигенів тканин ока в обстежених хворих на ЦД залежно від наявності уражень сітківки свідчить про підвищений рівень автосенсibilізації організму до антигенів тканин ока вже при ангіопатії, коли органічні зміни структур сітківки клінічно ще не проявляються. При ДР ступінь автосенсibilізації до антигенів тканин ока є чималим, що свідчить на користь прогресування автоімунного процесу, який проявляється діабетичним ураженням очного дна. При прогресуванні патологічних змін на очному дні показники автосенсibilізації до антигенів тканин ока значно підвищуються і становлять при ДР ($20,10 \pm 6,13$) і ($22,13 \pm 8,10$) % відповідно для сітківки та судинної оболонки ока. Таким чином, при ДР спостерігається значне порушення (дефектність) Т-залежних імунорегляторних механізмів, що зумовлює прогресування процесів автосенсibilізації до антигенів тканин ока при діабетичному ураженні очного дна.

Встановлено, що з прогресуванням патологічного процесу у хворих на ДР спостерігається вірогідне підвищення рівнів ІgG і ІgM у плазмі крові. Так, рівень ІgG у хворих на ДА становив ($15,04 \pm 0,12$) г/л, а у пацієнтів із ДР — ($19,51 \pm 0,17$) г/л ($P < 0,01$), а вміст ІgM у плазмі крові дорівнював при ДА ($0,83 \pm 0,12$) г/л і при ДР ($1,24 \pm 0,15$) г/л ($P < 0,05$). Зазвичай підтримка того чи іншого рівня імунгло-

булінів у периферичній крові забезпечується диференціюванням відповідного клону В-лімфоцитів, а у хворих на ДР збільшення продукції імунглобулінів залежить не від підвищення кількості В-популяції клітин, а їх функціональної здатності. Це визначено на підставі встановлених нами вперше змін вмісту ДНК і РНК в ядрах В-популяції лімфоїдних клітин у хворих на ДА і ДР.

Так, у хворих на ДР при знижених порівняно з нормою рівнях ДНК і РНК в ядрах цих клітин ($0,82 \pm 0,07$) і ($0,64 \pm 0,08$) ум. од. відповідно) вміст імунглобулінів у периферичній крові становив ($19,51 \pm 0,17$) г/л (для ІgG) і ($1,24 \pm 0,15$) г/л (для ІgM). У пацієнтів із ДА ще зберігаються нормативні взаємовідношення у системі ДНК — РНК — синтез спеціалізованого білка. У цих хворих при майже ідентичному щодо нормативного рівня В-клітин ($0,18 \pm 0,05$) · 10^9 (у контролі ($0,26 \pm 0,08$) · 10^9) виявлявся також нормальний вміст ДНК і РНК в ядрах В-популяції лімфоїдних клітин: ($1,64 \pm 0,06$) і ($0,19 \pm 0,05$) ум. од. відповідно. При цьому встановлено, що вміст ДНК і РНК у цих пацієнтів майже не відрізнявся від контролю — ($1,75 \pm 0,40$) і ($0,23 \pm 0,06$) ум. од.

Отже, зміни ДНК і РНК в ядрах різних популяцій лімфоїдних клітин при офтальмопатології автоімунного генезу, а саме при ДР, пов'язані з порушенням функціонального стану генетичного апарату імункомпетентних клітин, що супроводжується додатковим (позацикловим) синтезом ДНК; при цьому проліферативна активність певних популяцій лімфоцитів на кінцевій стадії цитодиференціювання знижується, а синтез спеціалізованих білків (лімфокіни, імунглобуліни) підвищується. Слід відмітити, що різні за значенням зміни функціонального стану генетичного апарату імункомпетентних клітин, які



відбуваються при мікроангіопатіях, коли ураження сітківки ока не виявляються навіть електрофізіологічними методами, можна розглядати як адаптивні, проте при ДР вже відзначаються дезадаптивні зрушення в стані імунного гомеостазу, що призводить до автоімунного ураження сітківки ока.

Зважаючи на розповсюдженість ЦД і високу частоту уражень сітківки ока при цій судинній патології, актуальною є проблема ранньої діагностики і прогнозування діабетичних змін очного дна при ЦД з метою запобігання розвитку автоімунного ураження нейроструктур сітківки.

Порівняльна оцінка стану імунологічної реактивності організму у хворих на ДА і ДР, а також визначені нами відмінності щодо вмісту ядерних нуклеотидів ДНК і РНК у різних популяціях імунокомпетентних клітин (Т-лімфоцитах, Т-хелперах і В-лімфоцитах) дозволяють своєчасно, ще на доклінічних стадіях розвитку ДР, констатувати перебудову, що відбувається в стані адаптивного імунітету у хворих на ЦД, й оцінити ступінь інтенсивності змін у системі ДНК → РНК → біосинтетичні процеси в нейроспецифічних та імунокомпетентних клітинах. Виявлені особливості імунореактивності організму у хворих на ДА свідчать про підвищення адаптаційних можливостей організму, але компенсаторні ресурси адаптивних механізмів імунного гомеостазу з часом вичерпуються, тому настають дезадаптивні зміни у стані імунореактивності організму, що призводить до прогресування автоімунних порушень, які проявляються розвитком автоімунних уражень спеціалізованих нейроструктур ЦНС.

Згідно з сучасними патогенетичними концепціями розвитку автоімунних уражень, що виникають внаслідок диз-

регуляторних процесів у стані нейроімуноендокринної регуляції в організмі, вони відбуваються за певними закономірностями і призводять до виходу організму на новий рівень адаптації, зокрема до пристосування організму хворого на ЦД до подальшого прогресування автоімунних уражень [11; 12]. Тому для хворих на ДР зниження Т-хелперної активності може стати обмежуючим адаптаційним механізмом, який запобігає активації механізмів гіперчутливості організму до автоантигенів тканин ока і дозволяє трохи сповільнити інтенсивне прогресування автоімунних уражень спеціалізованих нейроструктур сітківки ока. Подальші дослідження у цьому напрямку сприятимуть у недалекому майбутньому диференційованому підходу до лікування хворих на ДА і діабетичні ураження сітківки ока. Насамперед, слід реалізувати індивідуальний підхід до кожного хворого щодо призначення імуномодулювальних лікарських засобів чи біоаквізаційної терапії. Результати проведених нами досліджень доводять, що при такому дизрегуляторному процесі, яким є ЦД, автоімунному ураженню нейроструктур сітківки можна запобігти завдяки адаптивному типу реагування хворого на розвиток патологічного процесу (пацієнти з ДА) при застосуванні імуноаквізаційних засобів терапевтичного впливу, а при дезадаптивних зрушеннях у стані нейроімуноендокринної регуляції (хворі на ДР) слід вдаватися до ретельного добору адекватних методів імунокорекції. При ЦД необхідно обов'язково враховувати індивідуальні особливості імунореактивності у пацієнтів з ДА і ДР та їх індивідуальну чутливість до імуномодуляторів, нейротропних препаратів, інших біологічно активних речовин.

Висновки

1. При ДА відзначаються напруження механізмів адаптивного імунітету, активація Т-лімфоцитарної ланки імунологічного захисту і на цьому етапі розвитку ЦД — незначні прояви автоімунних порушень («низький» ступінь автосенсибілізації організму до антигенів сітківки і судинної оболонки ока). Це супроводжується суттєвими змінами вмісту ДНК і РНК в ядрах різних популяцій лімфоїдних клітин (Т-хелперів і В-клітин), які свідчать про спрямованість функціонування системи ДНК — РНК — біосинтетичні процеси на підвищення проліферативної активності Т-клітин загальних і Т-хелперів (їх кількість вірогідно збільшується порівняно з контролем).

2. При ДР спостерігається дефектність у функціонуванні не тільки Т-залежних механізмів імунологічного захисту, але й зниження проліферативної активності імунокомпетентних клітин, що супроводжується значними проявами автоімунних порушень («високий» ступінь автосенсибілізації до сітківки та судинної оболонки ока). При ДР підвищується вміст ДНК у ядрах Т-популяції лімфоїдних клітин (Т-загальні та Т-хелпери) і знижується вміст ядерної РНК у різних популяціях лімфоїдних клітин. Це вказує на виражений дисбаланс у функціональній системі ДНК — РНК — біосинтетичні процеси і свідчить про спрямованість активізації її функціонування на додатковий (позаплановий) синтез ДНК, який може опосередковувати механізми специфічного апоптозу при автоімунних ураженнях, підвищення синтезу специфічних продуктів імунокомпетентними клітинами (імуноглобулінів, медіаторів імунної відповіді тощо).

3. Встановлено відмінності у стані імунологічної реактивності організму у хворих на ДА



і ДР, зокрема за вмістом ядерних нуклеотидів у різних популяціях лімфоїдних клітин, що можна використовувати як прогностичні критерії прогресування розвитку автоімунних порушень, зокрема таких нейропатій, як діабетичні ретинопатії. «Високий» ступінь аутосенсibiliзації організму до антигенів сітківки та судинної оболонки ока при ДР супроводжується дисбалансом між проліферативною активністю імунокомпетентних клітин і вмістом ядерних нуклеотидів (ДНК і РНК) у популяціях імунокомпетентних клітин (а саме зниження кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів і В-лімфоцитів при підвищеному вмісті ДНК в ядрах цих клітин).

4. Виразність проявів автоімунних порушень супроводжується різним характером змін у функціональному стані генетичного апарату лімфоїдних клітин: Т-загальних, Т-хелперів, В-лімфоцитів. При ДА, коли автоімунні порушення ще відбуваються в умовах адаптивного типу реагування на патологічний процес, проліферативна активність імунокомпетентних клітин зростає, що призводить до підвищення адаптивних можливостей імуноного гомеостазу в організмі. Але при ДР, коли компенса-

торні ресурси адаптаційних механізмів імуноного гомеостазу вичерпуються і порушення стану імунореактивності прогресують, спостерігається підвищення рівня ДНК і зниження рівня РНК в ядрах Т-популяції лімфоїдних клітин, що вірогідно виступає як компенсаторний механізм, спрямований на гальмування проліферативної активності імунокомпетентних клітин із кілерною активністю, бо дозволяє дещо затримувати прогресування автоімунних уражень спеціалізованих структур сітківки ока.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Функціональний стан генетичного апарату Т-лімфоцитів і їх рецепція до антигенів* / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькін, Г. Ф. Кривда, О. В. Богданова // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 1. — С. 49-50.
2. *Дегтяренко Т. В., Макулькин Р. Ф.* Биогенные стимуляторы и иммунореактивность. В 2-х т. — Т. 1. Одеса: Маяк. — С. 52-58.
3. *Дегтяренко Т. В., Усов Н. И.* Вариабельность содержания ДНК в лимфоцитах у больных диабетической ретинопатией как показатель выраженности аутоиммунных нарушений // Тез. докл. конф. с участием иностр. спец. по вопр. патологии заднего отдела глаза. — Одесса, 1999. — С. 127-129.
4. *Чеботарев В. Ф.* Современные представления о механизмах аутоиммунного процесса. Аутоагрессия и проблема иммунореабилита-

ции при эндокринной патологии // Иммунология и аллергология. — 1998. — № 1. — С. 59-64.

5. *Дегтяренко Т. В., Кашинцева Л. Т., Байбарза А. В.* Особенности иммунологического статуса организма при начальных диабетических изменениях глазного дна и их прогностическое значение // Офтальмолог. журнал. — 1994. — № 6. — С. 145-149.

6. *Акмаев И. Г., Гриневич В. В.* От нейроэндокринологии до нейроиммуноэндокринологии // Бюл. экпер. биол. — 2001. — Т. 131, № 1. — С. 22-32.

7. *Чаланова Р. И., Дегтяренко Т. В.* Уровень Т-адренорецепции и толерантности организма к аутоантигенам роговицы при ожоговой травме // Офтальмолог. журнал. — 2003. — № 6. — С. 23.

8. *Дегтяренко Т. В.* Диабетические ретинопатии и состояние иммунологической реактивности организма: Дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1981. — 198 с.

9. *Агроскин Л. С., Папаян Г. В.* Цитофотометрия. — Л.: Наука, 1987. — С. 152-159.

10. *Малышев В. А.* Инсулинзависимый сахарный диабет как аутоиммунное заболевание. Иммунодиагностика, иммунопрофилактика // Иммунология и аллергология. — 1998. — № 1. — С. 47-59.

11. *Акмаев Г. Н.* Нейроиммуноэндокринология — истоки и перспективы развития // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 1-14.

12. *Крыжановский Г. Н.* Введение в общую патофизиологию. — М., 2000. — С. 32.

УДК 616.12-008.46-053.9

Л. А. Ковалевська

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Одеський державний медичний університет

Серед гомеостатичних процесів, що підтримують життєдіяльність організму, чималу роль відіграють перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) й ан-

тиоксидантна система (АОС) [1], на які впливають різні фактори ендокринної регуляції. Надмірна інтенсифікація ПОЛ призводить до токсичного ура-

ження клітин і збільшення системної поліорганної патології [2].

У розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хво-



рих різного віку особливе значення мають гемодинамічні порушення (вираженість ураження коронарних артерій, зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки, які корелюють зі стадіями ХСН і гіпертрофією лівого шлуночка), а також нейрогуморальні та мікроциркуляторні зрушення, що супроводжуються порушенням усіх видів обміну [3]. Цікаво, що в одних хворих незалежно від віку атеросклеротичні ураження або ревматичний процес зберігаються на однаковому рівні, в других — вони прогресують в ішемічну хворобу серця (ІХС) або ревматичний порок; у третіх — ураження серця з ХСН I–II функціональних класів (ФК за NYHA) затримується на цій стадії довгий час, а у четвертих — швидко прогресує аж до серцевої недостатності (СН) IIБ–III стадії, ХСН III–IV ФК.

Визначення активності ПОЛ і АОС при ХСН у хворих різних вікових груп, за даними доступної нам літератури, не проводилося.

Мета дослідження — вивчити вікові особливості змін ПОЛ АОС у хворих на СН на фоні ІХС і гіпертонічної хвороби (ГХ).

Матеріали та методи дослідження

На базі 411-го Центрального військового клінічного шпиталю (Одеса) у відділеннях кардіологічного профілю і кардіореанімації досліджено 238 чоловіків із СН різного ступеня тяжкості на фоні ІХС і ГХ. Із них 129 хво-

рих — у віці 46–59 років, 109 пацієнтів — 65–85 років.

Критерії виключення хворих із дослідження: гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, гострі порушення мозкового кровообігу, інфекційно-запальні захворювання серцево-судинної системи, тяжка симптоматична або зловиякісна гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, декомпенсований цукровий діабет, онкозахворювання, порушення функції печінки, захворювання щитоподібної залози, психічні хвороби.

Вміст загальних ліпідів (ЗЛ) визначали за допомогою стандартних наборів реактивів згідно з методикою, уніфікованою за В. Г. Колбом, В. С. Камішніковим [4]. Оптичну щільність забарвленого комплексу вимірювали на спектрофотометрі. Стан процесів ПОЛ оцінювали на основі вивчення його первинних і вторинних продуктів — гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) і малонового діальдегіду (МДА); ГПЛ визначали спектрофотометричним методом після їх екстрагування з плазми сумішшю гептану й ізопропилового ефіру [5]. Результати вимірювань подавали в умовних одиницях оптичної щільності на 1 мл плазми або 1 мг ліпідів. Концентрацію МДА визначали у реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою за виникненням забарвленого комплексу [6]. Про стан антиоксидантного захисту його ферментативного та неферментативного ланцюгів свідчили активність глутатіонредуктази

(ГТР), яку визначали за методом Ф. Є. Путиліної [7], та стан тіол-дисульфідної системи (неферментативна частина АОС) — вміст сульфгідрильних (SH-) і дисульфідних (SS-) груп у водорозчинних білках плазми [8]. Враховували співвідношення SH/SS груп.

Отримані дані статистично обробляли за допомогою прикладних програм Excel (Statistica) і порівнювали з показниками здорових осіб відповідних вікових груп, яких обстежували в лабораторії кафедри шпитальної терапії ОДМУ. Вірогідність вимірювань оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Активність ПОЛ і АОС при однаковому ступені тяжкості СН залежить від віку хворих. Разом із тим, деякі показники ПОЛ і АОС вірогідно не відрізнялися від даних у здорових осіб. У хворих на СН віком 46–59 років порівняно з контролем значно збільшувалось утворення первинних і знижувалось — вторинних продуктів ПОЛ, підвищувались активність ГТР ($P < 0,05$ порівняно з контролем) і співвідношення SH/SS (табл. 1). Відмічалось збільшення сульфгідрильних SH- і нормалізація або зниження дисульфідних SS-груп. Отже, спостерігалось посилення процесів антиоксидантного захисту (АОЗ), а саме його ферментативного та неферментативного ланцюгів. При СН IIA стадії відмічалися

Таблиця 1

Показники ПОЛ й АОС у хворих на ХСН віком 46–59 років

Група	Загальні ліпіди, г/л	ГПЛ, ΔD_{233} /мл плазми	ГПЛ, ΔD_{233} /мг ліпідів	МДА, мкмоль/л	ГТР, нмоль/(с·мл)	SH/SS
Контроль	5,6 \pm 0,5	4,3 \pm 0,2	0,80 \pm 0,03	6,8 \pm 0,4	84,15 \pm 2,99	0,34 \pm 0,05
Хворі на СН I стадії	6,6 \pm 0,4	6,2 \pm 0,6*	1,0 \pm 0,1	5,4 \pm 0,4*	109,6 \pm 7,5*	2,19 \pm 0,23*
IIA стадії	7,0 \pm 0,4*	5,3 \pm 0,6	0,7 \pm 0,1	5,5 \pm 0,2*	110,8 \pm 8,2*	2,08 \pm 0,17*
IIБ–III стадії	5,7 \pm 0,3***	4,7 \pm 0,3	0,70 \pm 0,05	5,8 \pm 0,8	115,0 \pm 11,3*	2,01 \pm 0,13*

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** — $P < 0,05$ порівняно з СН I стадії; *** — $P < 0,05$ порівняно з СН IIA стадії.



збільшення концентрації ЗЛ, субнормальний вміст ГПЛ у перерахунку на 1 мг ліпідів, зниження концентрації МДА, підвищення ГТР і співвідношення SH/SS. Нормальна активність ПОЛ і підвищене антиоксидантне забезпечення свідчать про проєктивну їх роль у розвитку патології, що підтверджується ініціалізацією симптомів СН I стадії у хворих 65–85 років. При СН IIБ–III стадії визначалася тенденція до зростання рівня ГПЛ, підвищення вмісту МДА та ГТР, а співвідношення SH/SS невірогідно знижувалося внаслідок зростання кількості SS-груп і зниження SH-груп. Подібна динаміка, на наш погляд, вказувала на участь ПОЛ у виникненні початкових проявів СН у хворих цього віку, дисбаланс системи окисації — антиоксидації при прогресуванні захворювання до СН IIA і СН IIБ–III стадій і на можливе самостійне значення у цьому процесі АОС.

У багатьох роботах показано, що активність ПОЛ може первинно зумовлюватися зниженням активності антиоксидантних ферментів клітин крові, внаслідок чого формується стан компенсованого метаболічного алкалозу у крові хворих.

При СН I стадії у хворих віком 65–85 років відзначалися нормальні показники ГПЛ, вірогідне зниження порівняно з контролем рівня МДА, тенденція до зниження активності ГТР і зменшення SH/SS (табл. 2). У пацієнтів із СН IIA і IIБ–III стадіями спостерігалися односпрямовані зміни (порівняно з

пацієнтами із СН I стадії): тенденція до збільшення та зменшення вторинних продуктів ПОЛ, різке зниження вмісту ГТР (також порівняно з пацієнтами із СН IIA стадії), невірогідне зниження співвідношення SH/SS внаслідок збільшення кількості груп SS та зниження — груп SH у плазмі крові. Низька активність АОС при прогресуванні захворювання свідчить про зменшення компенсаторних можливостей у хворих цього віку.

Аналіз літературних даних показав, що немає єдиної точки зору відносно стану процесів ПОЛ і АОС у здорових осіб різного віку. Так, деякі автори стверджують [9], що з віком у практично здорових людей не спостерігається значних змін концентрації гідроперекисів у плазмі крові. При цьому в осіб середнього віку підвищуються концентрація МДА й активність ферментативної частки АОЗ. Разом із тим, іншими дослідниками визначено, що у здорових осіб віком 41–60 років прогресивно посилюється активність ПОЛ, про що свідчить збільшення первинних і вторинних продуктів пероксидації при паралельному збільшенні активності АОС, а в осіб старше 61 року на фоні відносного зниження інтенсивності ПОЛ (порівняно з групою віком 41–60 років) відмічається подальше збільшення активності АОС [10]. Виявлено також вірогідне збільшення концентрації МДА у здорових осіб похилого віку порівняно з особами середнього віку [11]. Порушення про- й антиоксидантної рівноваги су-

проводжувалося збільшенням концентрації продуктів ПОЛ у тканинах і рідинах організму, спостерігався віковий спад активності антиоксидантних ферментів. Вважається, що ПОЛ може стати однією з причин ушкодження клітинної мембрани при старінні [12], й існує зворотний зв'язок між тривалістю життя та рівнем окиснювальних процесів. Деякі дослідники вважають, що вікові порушення метаболізму пов'язані з поступовим нагромадженням необоротних ушкоджень клітинних структур, спричинених негативним впливом вільних радикалів [13], а вільнорадикальне ушкодження — один із механізмів, які зумовлюють зв'язок між старінням і патологією [10].

Звертає на себе увагу той факт, що при старінні здорових людей концентрація первинних і вторинних продуктів ПОЛ (ГПЛ, МДА) або зберігається на попередньому рівні, або має тенденцію до збільшення. Можливо, це пов'язано з розвитком атеросклерозу, одним із проявів якого є підвищена активність ПОЛ і АОС. Зайва активізація ПОЛ при атеросклерозі призводить до змін коронарного кровообігу [14], зменшення синтезу простагліцину в артеріальній системі, збільшення агрегації тромбоцитів і підвищення кількості ушкоджених клітин інтими судин, а нагромадження продуктів ПОЛ і пов'язане з ним збільшення вмісту поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і зниження кількості насичених жирних кислот є патогенетичними ознаками атеросклерозу

Таблиця 2

Показники ПОЛ й АОС у хворих на ХСН віком 65–85 років

Група	Загальні ліпіди, г/л	ГПЛ, ΔD233/мл плазми	ГПЛ, ΔD233/мг плазми	МДА, мкмоль/л	ГТР, нмоль/(с·мл)	SH/SS
Контроль	5,8±0,5	4,5±0,7	0,70±0,03	7,7±0,4	66,12±1,08	0,19±0,03
Хворі на СН I стадії	5,5±0,7	4,2±0,4	0,7±0,1	5,1±0,3*	62,23±2,40	0,18±0,01
IIA стадії	6,5±0,4	5,3±0,7	0,8±0,1	5,1±0,4*	61,08±1,70*;**	0,17±0,02
IIБ–III стадії	5,5±0,9	4,8±0,3	0,8±0,1	5,6±0,4*	54,13±0,50*;**/**	0,15±0,03



[15]. При цьому внутрішньоклітинний дефіцит ПНЖК розцінюється як ключовий фактор складного багатоповерхового патогенезу атеросклерозу. Згідно з перекисною теорією патогенезу атеросклерозу, проникнення у стінку судини ліпопротеїдів, які містять окислені фосфоліпідні ацило- та гідроперекиси холестерину, або утворення перекисів ліпідів у самій стінці можуть спричинити первинне ушкодження інтими й посилити перебіг атеросклеротичного процесу [16]. Окислені похідні холестерину дають ліпопротеїдам низької щільності (ЛПНЩ) здатність гальмувати залежну від оксиду азоту релаксацію судин [3]; перекисно-модифіковані ЛПНЩ можуть завдяки своїй цитотоксичності ушкоджувати ендотеліальний покрив артерій [17], стимулювати хемотаксис моноцитів у інтиму [18]. Доказом провідної ролі ПОЛ в атерогенезі, разом з іншими порушеннями, є те, що підвищення рівня перекисних похідних у тканинах зазвичай передують клінічним ознакам хвороби або визначається на ранніх стадіях захворювання. Іншими словами, активізація ПОЛ і вираженість СН є як причиною, так і наслідком цього захворювання.

Отримані результати свідчать про те, що зменшення активності ПОЛ і збільшення рівня АОЗ характеризується пізнім розвитком ХСН і є більш сприятливим фоном для її перебігу, ніж інтенсифікація ПОЛ і АОЗ або активація ПОЛ під час пригнічення АОС.

Таким чином, зазначені особливості ПОЛ у хворих із СН на фоні ІХС і ГХ зумовлюють необхідність диференційованого підходу до лікування існуючих порушень ліпопереокиснення залежно від віку хворого.

Висновки

1. Активність ПОЛ і АОС при однаковому ступені тяжкості СН залежить від віку хворих.

2. У пацієнтів із СН віком 46–59 років відмічається тенденція до збільшення первинних продуктів ПОЛ (ГПЛ), невірогідного зниження вторинних продуктів ПОЛ (МДА) при різко вираженому посиленні АОЗ — як ферментативного, так і неферментативного ланцюгів.

3. Хворі на СН старшої вікової групи (65–85 років) характеризувалися пригніченням ПОЛ і різким зниженням АОЗ — і ферментативного, і неферментативного його ланцюгів. Помітна інактивізація АОС відмічалась і у здорових осіб цієї вікової групи, а концентрація продуктів ПОЛ (ГПЛ, МДА) або зберігалася на попередньому рівні, або мала тенденцію до збільшення.

4. У всіх хворих показники SH- і SS-груп змінювалися невірогідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease* / B. D. Horne, J. B. Muhlestein, J. F. Carlquist et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36, N 6. — P. 1774-1780.

2. *Goto J. Lipid Peroxides in Biology and Medicine* / Ed. K. Yagi. — N. Y., 1982. — P. 295-303.

3. *Inhibitors of arterial relaxation among components of human oxidized low density lipoprotein* / V. Deckert, L. Persegol, L. Viens et al. // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 723-731.

4. *Колб В. Г., Камышников В. С.* Клиническая биохимия. — Минск: Изд-во «Беларусь», 1976. — 311 с.

5. *Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лабор. дело.* — 1983. — № 3. — С. 33-36.

6. *Гончаренко М. С., Латинова А. М.* Метод оценки перекисного окисления липидов // *Лабор. дело.* — 1985. — № 1. — С. 60-61.

7. *Путилина Ф. Е.* Определение активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы // *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)* / Под ред. проф. М. И. Прохоровой. — М.: Медицина, 1982. — С. 181-183.

8. *Веревкина И. В., Точилкина Л. Г., Полова Н. А.* Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 5'-дитиобис (2-нитробензойной кислоты) — ДТНБК // *Современные методы в биохимии* / Под ред. акад. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1997. — С. 223-231.

9. *Жебель В. М.* Вікові особливості оксидантної та антиоксидантної систем у хворих на ішемічну хворобу серця і гіпертонічну хворобу. Шляхи корекції: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1995. — 45 с.

10. *Портус Р. М., Шикаева Ф. В., Ефименко Н. Ф.* Возрастные аспекты перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы // *36. наук. праць Запоріж. держ. ін-ту удосконалення лікарів за матеріалами 61-ї підсумкової наук.-практ. конф.* — Запоріжжя, 2000. — С. 85.

11. *Ширяєва М. Т.* Характеристика порушень окислювально-антиоксидантного гомеостазу і вмісту ліпідів в крові у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому і старечому віці і методи корекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2003. — 20 с.

12. *Halliwell B.* Free radicals, oxygen toxicity and aging // *Age pigments* / Ed. R. S. Sohal. — Amsterdam: Elsevier, 1981. — P. 2-62.

13. *Harman D.* The free-radical theory of aging // *Free Radic. Biol. Med.* — 1982. — Vol. 5. — P. 256-275.

14. *Circulated oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease* / S. Toshima, A. Hasegawa, M. Kurabayashi et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, N 10. — P. 2243-2247.

15. *Steinberg D.* Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis // *Circulation.* — 1987. — Vol. 76. — P. 508-514.

16. *Карпов Р. С., Дудко В. А.* Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. — Томск: STT, 1998. — 655 с.

17. *Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity* / J. R. Hessler, D. W. Morel, J. Lewis, G. M. Chisolm // *Arteriosclerosis.* — 1983. — Vol. 3. — P. 215-222.

18. *Quinn M. T., Parthasarathy S., Steinberg D.* Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 1985. — Vol. 82. — P. 5949-5953.



Н. В. Котова, О. О. Старець

АНАЛІЗ ПРИЧИН СМЕРТНОСТІ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ У 2000–2004 рр.

Одеський державний медичний університет

Згідно зі статистикою, ситуація в Україні щодо епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу найгірша серед країн Східної Європи та Центральної Азії. Станом на 01.11.2005 р. в Україні офіційно зареєстровано 85 919 ВІЛ-інфікованих осіб. За оцінками ЮНЕЙДС / ВООЗ, реальні цифри значно вищі від офіційних даних. Приблизна кількість людей, які живуть з ВІЛ-інфекцією / СНІДом в Україні, становить близько 300 тис. осіб. Рівень поширеності ВІЛ-інфекції / СНІДу оцінюється як 1,28 % дорослого населення. Показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Одеській області — 59,60 на 100 тис. населення [1].

В умовах розвитку епідемії ВІЛ-інфекції / СНІДу в Україні неухильно збільшується кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, у 2006 р. цей показник перевищив 14 000 [1]. Оцінка стану здоров'я цієї категорії дітей набула в Україні особливої актуальності.

Впровадження в нашій країні системи профілактики істотно знизило передачу ВІЛ від матері до дитини. Проте розповсюдження ВІЛ-інфекції в популяції призводить до збільшення кількості як ВІЛ-інфікованих, так і ВІЛ-неінфікованих дітей, які зазнали внутрішньо-утробної шкідливої дії порушеного здоров'я ВІЛ-інфікованої матері. Крім ВІЛ-інфекції на здоров'я потомства негативно впливають вживання наркотичних речовин, куріння, практика харчування матерів та вигодовування дітей, погані матеріально-побутові умови

життя. За даними літератури, спектр захворюваності та причин смерті ВІЛ-інфікованих дітей у різних країнах і регіонах істотно розрізняється, а показники смертності неінфікованих дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, як правило, вищі, ніж у популяції [2–5].

Метою роботи стало вивчення стану здоров'я і показників смертності дітей від ВІЛ-інфікованих матерів на першому році життя.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були діти 2000–2004 рр. народження, що знаходилися на обліку в Одеському обласному центрі профілактики і боротьби зі СНІДом з діагнозом «дитина з перинатальним контактом із ВІЛ» (шифри за МКХ-Х Z20.6, R-75), які померли протягом першого року життя від захворювань, викликаних ВІЛ (шифри за МКХ-Х B20–B24), і від інших хвороб. Була проведена експертна оцінка 51 випадку смерті дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Підставою для аналізу послужила медична документація щодо кожного випадку смерті: карта диспансерного обліку Центру профілактики і боротьби зі СНІДом і протокол патолого-анатомічного дослідження. Джерелом додаткової інформації служили амбулаторна карта розвитку дитини, індивідуальна карта вагітної, історія пологів, історія розвитку новонародженого, медична карта

стаціонарного хворого, протокол засідання комісії для розслідування причин летальних випадків. Аналізувалися дані про лабораторне підтвердження ВІЛ-статусу дитини (ВІЛ-інфікований, не інфікований ВІЛ, ВІЛ-статус не уточнений), клінічний і патолого-анатомічний діагнози, вік померлої дитини.

При проведенні аналізу для порівняння враховувалися дані Одеського обласного інформаційно-аналітичного центру «Показники здоров'я населення і діяльності установ охорони здоров'я Одеської області» за 2000–2005 рр.

Статистичні розрахунки й оцінку одержаних даних проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 5,5a на персональному комп'ютері.

Результати дослідження та їх обговорення

За період 2000–2004 рр. в Одеському регіоні від ВІЛ-інфікованих матерів народилося 1134 дитини, з них у віці до 1 року померла 51 дитина (32 хлопчики і 19 дівчаток); розподіл випадків смерті за роками подається в табл. 1.

Як впливає з табл. 1, кількість дітей від ВІЛ-інфікованих матерів з кожним роком збільшується. Частота їх народження в 2002 р. перевищила 1 %. Протягом 5 років показник дитячої смертності в Одеській області знижувався. Проте ця тенденція не простежувалася в показниках смертності дітей від ВІЛ-інфікованих матерів,



Показники народжуваності та смертності в популяції Одеської області

Показники	Роки					Усього за 2000–2004 рр.
	2000	2001	2002	2003	2004	
Кількість дітей, що народилися живими	20042	20423	21227	22326	23343	107361
Кількість дітей, які померли у віці до 1 року	277	262	206	236	244	1225
Малюкова смертність, ‰	13,83	12,87	9,73	10,57	10,46	11,41
Неонатальна смертність, ‰	4,54	6,66	5,04	6,0	5,14	5,56
Постнеонатальна смертність, ‰	9,29	6,21	4,69	4,57	5,32	5,85
Кількість дітей, що народилися живими від ВІЛ-інфікованих матерів	183	173	234	246	298	1134
Частота народження дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, %	0,91	0,85	1,1	1,1	1,28	1,06
Кількість померлих дітей ВІЛ-інфікованих матерів	7	13	11	9	11	51
Смертність у віці до 1 року дітей ВІЛ-інфікованих матерів, ‰	38,25	75,15	47,01	36,59	36,91	44,97

хоча зазначений період характеризувався активним упровадженням у регіоні методів профілактики перинатальної передачі ВІЛ і скороченням перинатальної трансмісії майже вдвічі. Смертність дітей ВІЛ-інфікованих матерів (51 з 1134) перевищувала малюкову смертність (1225 з 107361) в 3,94 рази ($P=0$). В Одеській області за вказаний період неонатальна смертність становила 5,56 ‰, а постнеонатальна — 5,85 ‰. У віці до 28 днів померло 12 (23,5 %) дітей ВІЛ-інфікованих матерів (рисунок), тобто неонатальна смертність становила 10,58 ‰, що перевищувало показник у популяції в 1,9 рази ($P=0$). Протягом постнеонатального періоду померло 39 (76,3 %) дітей ВІЛ-інфікованих матерів, тобто постнеонатальна смертність дорівнювала 34,39 ‰, що перевищувало показник у популяції в 5,89 рази ($P=0$).

Таким чином, як неонатальна, так і постнеонатальна смертність була вірогідно вищою, ніж у популяції. Для виявлення причин такого розподілу проведено аналіз причин смерті дітей.

У 2002 р. в Одеській області в межах виконання проекту міжнародною організацією «Лікарі без кордонів — Нідерланди» упроваджено ме-

тод ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Проте серед померлих ПЛР застосовувалася при обстеженні тільки 35,3 %: діагноз ВІЛ-інфекції був підтверджений у 15 (29,4 %) дітей, неінфіковані ВІЛ — у 3 (5,9 %); 33 (64,7 %) дитини померли без лабораторного уточнення ВІЛ-статусу. Чотирьом дітям з неуточненим ВІЛ-статусом, виходячи з наявності у них СПІД-індикаторних захворювань і станів, основним патолого-анатомічним діагнозом визнана ВІЛ-інфекція / СНІД (табл. 2).

Як виходить з табл. 2, ВІЛ-інфекція / СНІД стала причиною смерті майже третини дітей. У більшості випадків у ді-

тей спостерігалися тяжкі бактеріальні інфекції чи рецидивна септицемія на фоні кахексії, у 3 випадках — туберкульоз. Спектр опортуністичних інфекцій потребує більш детального вивчення.

Троє дітей з неуточненим ВІЛ-статусом померло від пневмонії у віці 3–4 міс. Ці 3 випадки смерті аналізувалися з точки зору можливості пневмоцистної етіології (СНІД-індикаторне захворювання). За даними літератури, пік захворюваності на пневмоцистну пневмонію у ВІЛ-інфікованих дітей спостерігається у віці 3–6 міс [6; 7]. Верифікація діагнозу пневмоцистної пневмонії у дітей раннього віку в нашій країні утруднена. Оскільки ці діти не одержували тримета-

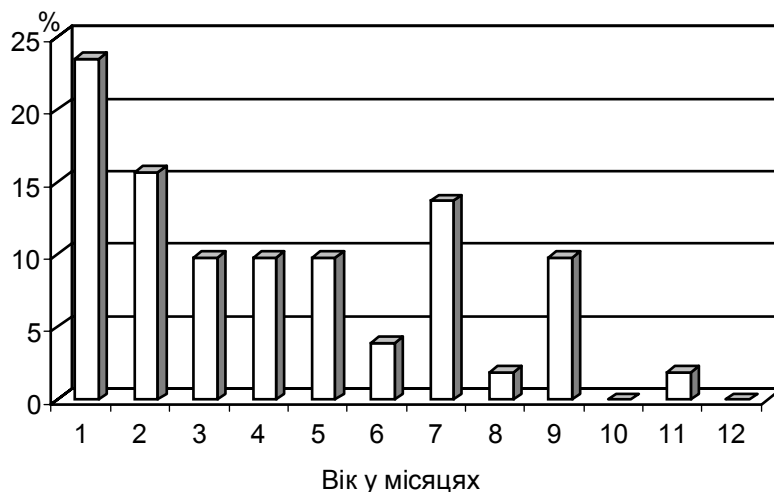


Рисунок. Розподіл померлих дітей за віком смерті



прим / сульфаметаксазол для профілактики пневмоцистної пневмонії, вказані 3 випадки можна однаковою мірою зарахувати як до ВІЛ-обумовлених, так і не пов'язаних із ВІЛ.

Враховуючи, що бактеріальні інфекції, у тому числі кишкові, на першому році життя можуть бути СНІД-індикаторними захворюваннями, чотири випадки кишкової інфекції також розглядалися з точки зору їх зв'язку з ВІЛ-інфекцією. У двох випадках смерть настала у дітей віком 2 міс на фоні кахексії, що більш вірогідне при ВІЛ-інфекції. Ще двоє дітей померли в період новонародженості від гострих станів; у однієї дитини був бактеріальний шок, у другої, що мала кишкову інфекцію, був одержаний негативний результат дослідження провірусної ДНК за методом ПЛР у віці 7 днів. Ці два випадки з великим ступенем імовірності не пов'язані з ВІЛ-інфекцією.

Сім випадків смерті дітей із природженими інфекціями також аналізувалися в зв'язку з можливістю проявів ВІЛ-інфекції. Четверо дітей померли в перші дні життя (двоє дітей з неуточненими інфекціями та ураженням мозку, печінки і легенів; двоє — з внутрішньоутробною пневмонією). Ці випадки смерті, з певною часткою ймовірності, не пов'язані з

ВІЛ-інфекцією. Троє дітей померли у віці 2–3 міс від генералізованої цитомегаловірусної інфекції та сепсису, що тривав із періоду новонародженості. В однієї дитини у віці 6 днів був одержаний негативний результат ПЛР. Ці 3 випадки можна зарахувати як до ВІЛ-обумовлених, так і не пов'язаних із ВІЛ.

У дитини з гострою респіраторною вірусною інфекцією множинної локалізації та вітряною віспою були одержані 2 і 4 негативні результати дослідження провірусної ДНК ВІЛ за методом ПЛР, що дозволило з високим ступенем вірогідності виключити діагноз ВІЛ-інфекції.

Враховуючи вищевикладене, кількість дітей, померлих від ВІЛ-інфекції / СНІДу, може перевищувати фактично встановлену і досягати 47 %. При цьому слід зазначити, що ВІЛ-інфіковані матері померлих дітей приймали антиретровірусні препарати для профілактики перинатальної передачі ВІЛ під час вагітності тільки у 20 % випадків (ретровір), у пологах — у 35 % (невірапін), а 12,5 % із них приймали обидва препарати.

Таким чином, одним із найважливіших шляхів зниження смертності дітей ВІЛ-інфікованих матерів є профілактика перинатальної передачі ВІЛ і зниження кількості перина-

тально інфікованих ВІЛ дітей. Другим фактором зниження смертності ВІЛ-інфікованих дітей із швидким прогресуванням захворювання на першому році життя є рання діагностика за допомогою ПЛР і своєчасний початок високоактивної антиретровірусної терапії. Третім моментом, що дозволяє впливати на смертність ВІЛ-інфікованих дітей, є проведення всім дітям першого року життя з неуточненим ВІЛ-статусом і з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції профілактики пневмоцистної пневмонії за допомогою триметаприму / сульфаметаксазолу.

Аналіз причин смерті дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, показує, що майже 53 % випадків не зумовлені безпосередньо ВІЛ-інфекцією. У структурі смертності дітей ВІЛ-інфікованих жінок привертає увагу велика питома вага природжених вад розвитку: вади розвитку центральної нервової системи — 4, множинні природжені вади — 3, природжені вади серця — 2, гастрошизис — 1 і спинномозкова грижа — 1. Цей факт, можливо, тісно пов'язаний з наявністю у ВІЛ-інфікованих жінок супровідних TORCH-інфекцій, захворювань, що передаються статевим шляхом і через кров. Середні рівні титрів антитіл (імуноглобулінів класу G) до токсоплазми виявляли у 39,2 %, до цитомегаловірусу — в 23,5 %. У 23,3 % жінок даної групи діагностовано сифіліс, у 10 % — вірусний гепатит В і у 12 % — вірусний гепатит С. Другою можливою причиною формування природжених вад розвитку у дітей були шкідливі звички їх матерів і токсична дія на плід наркотичних речовин; 58,3 % матерів померлих дітей були споживачами наркотичних речовин. Враховуючи, що в регіоні поширені наркотичні речовини низької якості кустарного виготовлення, їх тератогенну дію також не

Таблиця 2

Причини смерті на першому році життя у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Причини смерті — основний патолого-анатомічний діагноз	Кількість дітей (%)
ВІЛ-інфекція / СНІД	16 (31,4)
Природжені вади розвитку	11 (21,6)
Природжені та внутрішньоутробні інфекції	7 (13,7)
Кишкова інфекція	4 (7,8)
Пневмонія	3 (5,9)
Нещасний випадок	3 (5,9)
Гостра респіраторна вірусна інфекція	2 (3,9)
Перинатальні причини	2 (3,9)
Синдром раптової смерті	2 (3,9)
Дитячі інфекції	1 (2,0)



можна виключити з причин формування вад розвитку. Серед шкідливих звичок також слід зазначити куріння 73,5 % матерів померлих дітей.

Більш ніж третина ВІЛ-інфікованих жінок померлих дітей під час вагітності не спостерігалися в жіночій консультації, що виключало можливість своєчасного виявлення вад розвитку плодів і лікування коінфекцій у вагітних.

Шкідливі звички вагітних жінок, наявність у них супровідних інфекцій, патологічний перебіг вагітності впливали на гестаційний вік і фізичний розвиток новонароджених: 34,8 % дітей народилися недоношеними; у 51,3 % новонароджених спостерігалася затримка внутрішньоутробного розвитку; 30,5 % — народилося в асфіксії; у 55,6 % дітей у періоді новонародженості спостерігався синдром збудження. Середній гестаційний вік, в якому народилися діти, які потім померли, становив 36,3 тиж (95 % довірчий інтервал (ДІ) 35,1–37,5); маса тіла при народженні у середньому становила 2511 г (95 % ДІ 2240–2782), довжина тіла — 47,86 см (95 % ДІ 46,28–49,44), окружність голови — 32,15 см (95 % ДІ 31,51–32,79). Стан імунітету у цих дітей потребує вивчення.

Дві дитини померли від перинатальних причин — глибокої недоношеності й асфіксії тяжкого ступеня.

Три нещасних випадки (аспірація блювотних мас, отруєння чадним газом, асфіксія в ліжку) і два випадки синдрому раптової смерті становлять 9,8 % причин смерті дітей ВІЛ-інфікованих матерів. Ці випадки смерті дітей мають соціальні передумови і тісно пов'язані зі шкідливими звичками батьків.

Таким чином, більш ніж половина причин смерті дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, пов'язані з несприятливим впливом на розвиток

плода і здоров'я дитини коінфекцій матері та її шкідливих звичок. Шляхи зниження смертності від цієї категорії причин полягають у поліпшенні диспансерного нагляду вагітних, своєчасному початку у жінок високоактивної антиретровірусної терапії. Дуже важливо залучати ВІЛ-інфікованих жінок до програм зниження шкоди. При веденні ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей доцільним є мультидисциплінарний підхід, залучення фахівців інших спеціальностей (наркологів, психологів), а також соціальних працівників.

Висновки

1. Смертність дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, в 3,94 разу перевищує показник малюкової смертності в регіоні; неонатальна смертність цієї категорії дітей перевищує показник у популяції в 1,9 разу, постнеонатальна смертність — у 5,89 разу.

2. Близько половини випадків смертності дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, зумовлені швидкими темпами прогресування ВІЛ-інфекції.

3. Більш ніж половина випадків смерті дітей ВІЛ-інфікованих матерів не пов'язана з розвитком у дитини ВІЛ-інфекції, а зумовлена перинатальною дією інших інфекцій у матері, шкідливими звичками та соціальним неблагополуччям.

4. Шляхи зниження смертності дітей ВІЛ-інфікованих матерів пов'язані зі зниженням перинатальної трансмісії ВІЛ, своєчасним початком високоактивної антиретровірусної терапії матерів і дітей, з профілактикою та лікуванням інших інфекцій у матерів і дітей, із залученням ВІЛ-інфікованих жінок — споживачів наркотичних речовин — до програм зниження шкоди, а також з мультидисциплінарним підходом

до ведення ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей із залученням фахівців вузького профілю і соціальних працівників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Міжнародний Альянс з ВІЛ / СНІД в Україні. — <http://www.aidsalliance.kiev.ua>
2. Villamor E., Misegades L., Fataki M. R. Child mortality in relation to HIV infection, nutritional status, and socio-economic background // *Int. J. Epidemiol.* — 2005. — N 34. — P. 61-68.
3. Llorente A., Brouwers P., Charurat M. Early neurodevelopmental markers predictive mortality in infants infected with HIV-1 // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2003. — N 45. — P. 76-84.
4. Newell M. L., Coovadia H., Cortina-Borja M. Mortality infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis // *Lancet.* — 2004. — N 364. — P. 1236-1243.
5. Taha T. E., Graham S. M., Kumwenda N. I. Morbidity Among Human Immunodeficiency Virus-1-Infected and -Uninfected African Children // *Pediatrics.* — 2000. — N 106. — P. 77.
6. Запорожан В. М., Аряєв М. Л. ВІЛ-інфекція і СНІД. — К.: Здоров'я, 2004. — 635 с.
7. ВІС-інфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский, Т. З. Ермак, В. В. Беляева, О. Г. Юрин. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 496 с.



О. Б. Макаренко

БАР'ЄРНА ФУНКЦІЯ ПІДНЕБІННИХ МИГДАЛИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Науково-дослідний центр фітотерапії, Херсон

Піднебінні мигдалики є центральним органом інфекційного імунітету. Вони активно всмоктують інфекційний матеріал з ротової порожнини (помпова функція) і суттєво впливають на імунну систему та розвиток багатьох хвороб [1–5]. Видалення мигдаликів лише стимулює інфекційно-алергічні та аутоімунні процеси в організмі, тому потрібен пошук ефективних методів лікування хронічного тонзиліту й об'єктивного контролю за станом мигдаликів [2; 6–8].

Мета цієї роботи — розробити метод оцінки мікробіоценозу та стану бар'єрної функції піднебінних мигдаликів.

Матеріали та методи дослідження

Проводилося спостереження за 672 хворими на хронічні захворювання гепатобіліарної системи, у тому числі: на хронічний холецистит — 246 пацієнтів (36,6 %), дискінезію жовчовивідних шляхів — 387 (57,6 %), жовчнокам'яну хворобу — 34 (5,1 %), хронічний персистуючий гепатит В — 5 (0,7 %) пацієнтів відповідно. Клініко-інструментальне та лабораторне обстеження дозволило виявити у 447 (66,5 %) хворих фазу загострення, а у 185 (27,5 %) пацієнтів — фазу неповної ремісії. Вік хворих становив від 17 до 74 років, середній вік — (42,3±4,7) року. Групою порівняння слугували 36 практично здорових осіб у віці 18–24 роки. Хворих з простою формою хронічного тонзи-

літу було 422 (62,8 %), токсико-алергічною 1 — 137 (20,4 %), токсико-алергічною 2 — 13 (1,9 %). Матеріал з лакун після обробки поверхні мигдалика 3%-м розчином перекису водню вичавлювали за допомогою двох стерильних шпатель, поміщали в живильні середовища та наносили на предметне скло. Мазки з ротової порожнини брали зі слизової оболонки щоби, кореня язика та міжзубного нальоту. Після фіксації мазки забарвлювали за Грамом і мікроскопували з олійною імерсією.

Стомато-лакунарний коефіцієнт (К) розраховували за формулою:

$$K = (C - L) / C \cdot 100,$$

де С — виявлена в одного хворого максимальна кількість мікробів з ротової порожнини; Л — кількість виявлених у лакунах мигдаликів видів мікробів.

Результати дослідження та їх обговорення

У порожнині рота пацієнтів виявлялося від 14 до 56 (в середньому (29,7±3,6)) видів мікроорганізмів, найбільше — у зубному нальоті, а в лакунах — лише від 1 до 10 (у середньому (3,8±0,7)) видів мікробів, причому не зустрічались одночасно види одного роду. Більш докладна характеристика родів та видів бактерій подана в нашій попередній статті [9]. Мікроби ротової порожнини потрапляли до мигдаликів завдяки помповій функ-

ції, але більшість із них не мали екологічної ніші та легко знищувалися. Бактерії, що залишалися в лакунах мигдаликів, за частотою виявлення в мазках утворили наведений нижче ряд.

А. Патогенні.

1. Грампозитивні: *Enterococcus*, *Micrococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria*.

2. Грамнегативні: *Branchamella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Moraxella*.

Б. Сапрофітні.

1. Аеробні грампозитивні: *Lactobacillus*, *Bacillus*.

2. Аеробні грамнегативні: *Corynebacterium*, *Treponema*, *Escherichia*.

3. Анаеробні грамнегативні: *Leptotrichia*, *Fusobacterium*, *Veilonella*.

За екологічною роллю в мигдаликах види мікробів розподілялися так:

А. Транзиторні — не визначалися в лакунах на рівні світлової мікроскопії та рідко виявлялися методом посіву: *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Actinomyces*.

Б. Сапрофітні — виявлялися за відсутності ознак тонзиллярної хвороби та у маленьких дітей: *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Clostridium*.

В. Мінорні — виявлялися переважно у часто хворюючих й ослаблених пацієнтів: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria*, *Branchamella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Moraxella*, *Treponema*, *Escherichia*, *Lepto-*



trichia, Fusobacterium, Veillonella, Candida, Trichomonas.

Г. Паразити — виявлялися навіть після повноцінної антимікробної терапії: Enterococcus, Micrococcus, Peptococcus, Peptostreptococcus.

Кількість виявлених у лакунах мікробів не була вирішальною для оцінки біоценозів (таблиця), але значно переважала у часто хворюючих на ангіни і при клінічних ознаках запалення та декомпенсації мигдаликів. Стомато-лакунарний коефіцієнт у різних пацієнтів становив від 47 до 98 %. Варіанти біоценозів лакун визначалися взаємовідношенням між мікробами та макроорганізмом [10].

1. Пробіоз (симбіоз, коменсалізм) — відносно мирні взаємовідношення між мікробами та організмом людини. Цей варіант виявлявся у 69,8 % хворих (див. таблицю).

У лакунах макроскопічно виявлявся слиз, іноді псевдоказеозні маси (залишки їжі). У мазках — прозоре середовище, лімфоцити, епітелій, немає лейкоцитів, бактерії переважно з груп Б та Г помірною

кількістю — 1 патогенний та 0–3 сапрофітних види. Серед патогенних видів переважали аеробні коки (ентерокок, мікрокок і бранхамела), менше траплялися анаеробні коки (пептокок, пептострептокок). Кількість родів бактерій не перевищувала 5, у середньому — (2,6±0,3).

За даними літератури, трансцелюлярне перенесення мікробів (екзоцитоз) трапляється частіше, ніж фагоцитоз, і не супроводжується запаленням [11; 12]. Запальна реакція не завжди проявляється при хронічному тонзиліті, який перебігав переважно у формі алергозу [6; 7].

Взаємовигідні відношення між мікробами можуть підтримуватися завдяки розмежуванню екологічних ніш, передусім асиміляції поживних елементів (слиз, білки, глюкоза, мертві клітини). Відсутність зайвих поживних ресурсів і виділення продуктів катаболізму (наприклад, молочної кислоти) вже достатньо аби пригнічувати інші види мікробів [13–15]. Завдяки цьому, імунна система людини при симбіотичних і

коменсальних взаємовідношеннях з мікробами може підтримувати стан нестерильного імунітету без зайвих витрат енергії.

2. Антибіоз (паразитизм) — стан, за якого мікроби викликають запальну реакцію, пригнічують опірність організму людини. Антибіоз спостерігався у 30,2 % хворих (див. таблицю).

Макроскопічно в лакунах виявлявся гній та казеозні маси. Мазки каламутні, багато мікробних тіл. На доклінічному етапі запалення визначався неефективний фагоцитоз — мікроби утворювали у цитоплазмі лакунарного епітелію мікроколонії (ланцюжки, скупчення) з більшими за розміром особинами, ніж розташовані позаклітинно. За наявних клінічних ознак запалення мигдаликів у мазках виявлено багато лейкоцитів, ниточки фібрину, зруйновані клітини. Кількість мікроорганізмів у лакунах — від 1 до 10 видів (у середньому (6,2±1,7)). У частини хворих виявлялися вже 2–3 патогенних види, частіше анаеробні та грамнегативні (див. таблицю).

Порушення мікроциркуляції при запаленні призводило до виходу лейкоцитів і захисних білків крові у лакуни, але спричиняло недостатність бар'єрної функції мигдаликів — проникнення мікробів за межі органа. Це в кращому разі ускладнювалося лімфаденітом, а в гіршому — появою чи загостренням автоімунної хвороби [4; 5], що збігається з даними інших авторів [12; 16]. Білки трансудатів та ексудатів є живильним середовищем для мікробів і тому не завжди виконують захисну функцію. Інші ланцюги імунітету також мають відносно захисне значення і не забезпечують повного знищення мікробів. Імунні реакції розгортаються поетапно та з каскадним посиленням. При цьому гальмівні механізми

Таблиця
Варіанти мікробіоценозів і характеристика бар'єрної функції мигдаликів у пацієнтів із тонзиллярною хворобою

Роди мікробів			Частота		К, %
Патогенні	Сапрофітні	Усього	Абс.	%	
Пробіоз					
1	0–4	1–5	469	100	95,1±0,1
1	0	1	133	28,4	96,3±0,2
1	1	2	189	40,3	95,7±0,1
1	2	3	96	20,5	96,0±0,2
1	3	4	33	7,0	93,9±0,4
1	4	5	18	3,8	88,5±0,6
Антибіоз					
1–3	0–7	1–10	203	100	64,8±0,9
1	0	1	7	3,4	79,4±0,5
1	1–3	2–4	51	25,1	73,8±0,4
1	4–9	5–10	111	54,7	69,1±1,2
2	0	2	4	2,0	66,7±0,3
2	1–3	3–5	11	5,4	63,4±0,5
2	4–8	6–10	6	3,0	59,2±0,6
3	1–3	4–6	8	3,9	54,7±0,5
3	4–7	7–10	5	2,5	51,3±0,4



імунітету приблизно в 10 разів слабші за активуючі [6; 11; 12; 16]. За таких умов організм не завжди досягає одужання. Часто виникають порушення саморегуляції, неадекватні за часом, силою та місцем реакції. Легко утворюється хибне коло: запалення порушує помпову функцію мигдаликів, а затримка мікробів стимулює запалення [1]. У фазі загоєння формувалася рубцева тканина, що клінічно проявлялося зрощеннями, зморщуванням, деформацією мигдаликів [9]. Це підтверджується даними літератури [2; 12; 16].

Таким чином, запалення та втручання системного імунітету не може компенсувати бар'єрну функцію мигдаликів, але викликає недостатність органа та сприяє ускладненням.

Отримані дані підтверджують велике значення піднебінних мигдаликів як передової лінії протиінфекційного захисту всього організму. Незважаючи на запалення та декомпенсацію, вони здатні знищувати більшу частину (47–98 %) мікробів, що значно зменшує антигенне навантаження на системний імунітет. Нозологічна форма «тонзиллярна хвороба» більше відповідає сутності патології, ніж хронічний тонзиліт, бо переважає інфекційно-алергічне і лише іноді — запальне ураження піднебінних мигдаликів. Вона варта більшої уваги різних фахівців, оскільки супроводжується системними ускладненнями, має майже 100 % поширення серед населення, перебігає переважно латентно. Лікування тонзиллярної хвороби потребує не лише антимікробних заходів, а й протизапальної та імунокоригувальної терапії.

Висновки

1. За екологічною роллю мікроби, що залишаються в лакунах мигдаликів, розподіле-

но на 4 групи: транзиторні, сапрофітні, мінорні та паразити.

2. Зроблено клінічну оцінку мікробіоценозу лакун піднебінних мигдаликів у двох प्रतिлежних станах: пробіоз (компроміс, нестерильний імунітет) й антибіоз (паразитизм).

3. Виявлено декомпенсацію захисної функції лакунарного епітелію (неефективний фагоцитоз мікробів) як першу ознаку переходу пробіозу в антибіоз.

4. Для кількісної характеристики стану бар'єрної функції мигдаликів запропоновано стоматологічний коефіцієнт, який становить 47–98 %, що підтверджує велику роль органа у знищенні мікробів та імунорегуляції всього організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мітін Ю. В., Шевчук Ю. В. Деякі аспекти анатомії і фізіології піднебінних мигдаликів в патогенезі хронічного тонзиліту // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2001. — № 1. — С. 23-26.

2. Быкова В. П. Современные аспекты проблемы тонзиллярной болезни // Рос. ринология. — 1996. — № 2. — С. 13-14.

3. Земсков А. М. Клиническая иммунология. — М.: МИА, 1999. — 603 с.

4. Макаренко О. Б. Системні ускладнення хронічного тонзиліту у хворих на хронічні захворювання травної системи // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 2. — С. 69-71.

5. Макаренко О. Б. Місцеві та регіональні ускладнення хронічного тонзиліту у хворих на хронічні захворювання травної системи // Там же. — 2005. — № 1. — С. 69-72.

6. Иммунобиология небных миндалин / А. Е. Вершигора, К. Н. Веремеенко, А. В. Визиренко и др.; Под ред. А. Е. Вершигоры. — К.: Вища шк., 1978. — 147 с.

7. Попов Е. Л., Мальцева Г. С., Медведев Е. А. Исследование содержания крипт при оценке декомпенсации иммунной функции небных миндалин и эффективности консервативного лечения хронического тонзиллита // Диагностика и реа-

билитация при заболеваниях верхних дыхательных путей. — СПб., 1992. — С. 8-20.

8. Макаренко А. Б., Сотников В. В. Эффективность интегральной фитотерапии у больных хроническим тонзиллитом // Матер. XII междунар. симп. «Нетрадиционное растениеводство, эниология, экология и здоровье». — Симферополь, 2003. — С. 734-736.

9. Макаренко О. Б., Сотников В. В. Стан мікробіоценозу при хронічному тонзиліті // Одес. мед. журнал. — 2002. — № 5. — С. 62-65.

10. Гейнрих Д., Гергт М. Экология: Пер. с нем. — М.: Рыбари, 2003. — 287 с.

11. Попа В. А. Хронический тонзиллит. — Кишинев: Штиинца, 1984. — 256 с.

12. Левицька С. А., Плаксивий О. Г. Фізіологія та методи дослідження ЛОР-органів: Навч. посібник. — Чернівці: Медакадемія, 2005. — 126 с.

13. Янковский Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержки и восстановления. — К.: Эксперт ЛТД, 2005. — 362 с.

14. Дрё Ф. Экология: Пер. с фр. — М.: Атомиздат, 1976. — 168 с.

15. Нейчев С. Клиническая микробиология. — София: Медицина и физкультура, 1977. — 316 с.

16. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова, М. Я. Левин и др. — СПб.: Диалог, 2005. — 222 с.



КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Останніми роками герпетична інфекція (ГІ) широко розповсюджена, наявна тенденція до збільшення кількості хворих на герпес.

Захворювання, зумовлені вірусом простого герпесу (ВПГ), як правило, з довільним перебігом, досить контагіозні. Збудники передаються різними шляхами, але інфікування в більшості випадків відбувається при близьких фізичних контактах. Вірусна інфекція розповсюджується при генітальних, орогенітальних і анальних статевих зносинах, під час пологів, коли новонароджені заражаються від інфікованої матері. Можливе внутрішньоутробне інфікування плода.

Локалізація герпетичних уражень значною мірою залежить від типу вірусу; терміну, що минув з моменту інфікування; виразності загальних і місцевих реакцій організму; топографії уражень.

Клінічні прояви ГІ значно варіюють. Спостерігаються ураження шкірних покривів і слизових оболонок, очей, нервової системи, зовнішніх, внутрішніх і статевих органів, прямої кишки, результатом чого можуть бути безплідність, патологія вагітності, потенціювання раку шийки матки і передміхурової залози. Поряд з цим, відзначається велика питома вага торпідних і латентних форм хвороби, персистенція ВПГ в організмі.

Як правило, ВПГ-1 спричинює оральні й окулярні ураження; ВПГ-2 індукує здебільшого ураження статевих органів; ВПГ-6 може стати причиною гематологічних порушень, уражень сполучної тканини;

ВПГ-7 відіграє етіологічну роль при синдромі хронічної слабкості, лімфаденопатії; ВПГ-8 при асоціації з ВІЛ зумовлює появу саркоми Капоші; вірус *Varicella zoster* — збудник оперізувального герпесу і вітряної віспи; вірус Епштейна — Барра може спричинити інфекційний мононуклеоз, лімфому Беркітта; ЦМВ — у випадках внутрішньоутробного інфікування спричинює ураження печінки, легень, ЦНС, а при асоціації з ВІЛ-інфекцією, у разі інших виражених імунодефіцитів у пацієнтів діагностується маніфестна ЦМВІ (інтерстиціальна пневмонія, енцефаліт, полірадикулопатія, ретиніт, езофагіт, нефрит, коліт) [5].

У 73 % дорослого населення виявлені антитіла до ВПГ-2, який найчастіше спричинює розвиток генітального герпесу. Інфікування ВПГ-2 відбувається переважно при статевих контактах, вхідними воротами при цьому є шкіра та слизові оболонки, надалі вірус розповсюджується нейрогенним, гематогенним і лімфогенним шляхами.

Для ВПГ характерна довільна персистенція у вигляді двониткових кільцевих форм ДНК у нейронах чутливих гангліїв, хоча в крові перехворілих знаходяться віруснейтралізуючі антитіла. Однак вони не перешкоджають персистуванню вірусу та розвитку латентної інфекції, яка чергується з періодами загострення.

Реактивація вірусу є процесом, при якому знімається регулярне блокування і реплікація вірусу повертається на звичайний активний рівень.

Ослаблення імунних реакцій, пов'язане з рецидивами захворювання, вважається результатом генерації супресорних клітин, здатних знижувати проліферативну реакцію стимульованих ВПГ імунокомпетентних клітин.

Рецидивного характеру генітальний герпес набуває приблизно в 1/3 інфікованих людей. Рецидиви інфекції трапляються частіше після первинної інфекції ВПГ-2, ніж ВПГ-1. Терміни виникнення варіюють, але зазвичай (у 50 % хворих) хвороба розвивається протягом наступних 6 міс.

Доведено, що персистенція герпес-вірусів у організмі людини пов'язана з їхньою здатністю уникати імунологічного контролю, а також залежить від вихідного стану системи імунітету. До того ж багато інших факторів негативно впливають на стан імунної системи: вплив сонячного випромінювання, респіраторні й інші інфекції, порушення травлення, фізичні або емоційні стресові ситуації, соціально-психологічна напруженість, погіршення екологічної обстановки. Таким чином, створюються умови для активації вже існуючої латентної інфекції, що призводять до більш тяжкого перебігу та частих рецидивів захворювання. У свою чергу, тривалий хронічний процес сприяє негативній імунній перебудові організму — розвитку вторинної імунної недостатності з пригніченням реакцій клітинного імунітету, зниженням неспецифічного захисту організму, що виражається в пригніченні α - і γ -інтерферонпродукуючої здатності лейкоцитів.



Етіопатогенетичний ланцюг подій, очевидно, складається з трьох основних ланок: інфекційний процес — вторинний імунodefіцит — основне захворювання.

Дослідження імунного статусу до лікування хворих з хронічними запальними захворюваннями виявило зниження як загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, так і коефіцієнта Тх/Тс (рис. 1).

Серйозні порушення спостерігаються в інтерфероновому статусі хворих. Продукція α -ІФН у більшості обстежених була знижена в 2–4 рази порівняно з нормою, а найбільш патогномонічним показником ІФН-дефіциту є знижена практично до нуля продукція γ -ІФН (рис. 2).

Лікування хронічних, часто рецидивуючих форм герпетичної інфекції дотепер наражається на певні труднощі. Для терапії герпетичних захворювань запропоновано численний арсенал препаратів направленої етіопатогенетичної та імункоригувальної дії. Близько 80 % усіх існуючих антивірусних препаратів становлять антигерпетики.

Однією з найбільш перспективних груп медикаментів, що мають високу лікувальну ефективність щодо герпетичної інфекції, є група препаратів з інтерфероніндукуючою активністю — індуктори ІФН. У медичній практиці для лікування

герпесвірусних інфекцій застосовують як екзогенний ІФН у вигляді мазей і ін'єкцій, так і ендогенний ІФН, що індукується, який має пряму протівірусну дію, а також чинить стимулювальний вплив на різні механізми специфічної і неспецифічної резистентності: фагоцитоз, утворення антитіл й ін.

До такого типу препаратів належить вітчизняний індуктор інтерферону — Аміксин.

Новий вітчизняний препарат Аміксин — це низькомолекулярна синтетична сполука класу флуоренонів, він є першим пероральним індуктором ендогенного інтерферону.

Фармакокінетичні дослідження Аміксину довели його швидке проникнення в кров, широке розповсюдження в органах, тканинах і біологічних рідинах організму, низьке зв'язування з білками.

Доклінічні випробування засвідчили відсутність мутагенного, тератогенного, ембріотоксичного, канцерогенного та інших токсичних впливів препарату.

Аміксин унікальний за своєю фармакологічною дією. Він володіє комплексом біологічно цінних властивостей: протівірусних [1; 3; 6], інтерфероніндукуючих [1; 3], імункомодулювальних [2–4], протипухлинних [2–4], протизапальних [7], антимікробних [8], ферментативних [9], радіопротекторних [10] та ін.

Встановлено [3; 6], що до дії Аміксину чутливі не тільки РНК-вмісні віруси (ортоміксо-, рабдо-, тога-, пікорна-, ретровіруси), але і ДНК-вмісні герпесвіруси (простого герпесу I і II типів, *Herpes Zoster*, Епштейна — Барра, цитомегаловіруси).

Аміксин стимулює утворення в організмі α -, β -, γ -типів інтерферонів [3]. При пероральному застосуванні пік нагромадження інтерферону в крові відмічається через 12–18 год; максимальні рівні інтерферону зареєстровані в кишечнику та печінці. При парентеральних шляхах введення високий рівень інтерферону спостерігається в органах, багатих на лімфоїдну тканину (тимус, лімфовузли, селезінка), і мозку. У легенях і нирках при всіх способах введення рівень синтезу інтерферону залишається низьким. У лейкоцитах людини Аміксин індукує інтерферон, рівень якого дорівнює 250 ОД/мл, але не індукує його у культурах фібробластів і В-клітин. Основними продуцентами інтерферону у відповідь на введення Аміксину є клітини епітелію кишечника, гепатоцити, Т-лімфоцити і гранулоцити.

Імункомодулювальний ефект Аміксину виявляється в стимуляції стовбурових клітин кісткового мозку, залежно від дози — в посиленні антитілоутворення, зменшенні ступеня імунODEPRESії, відновленні співвід-

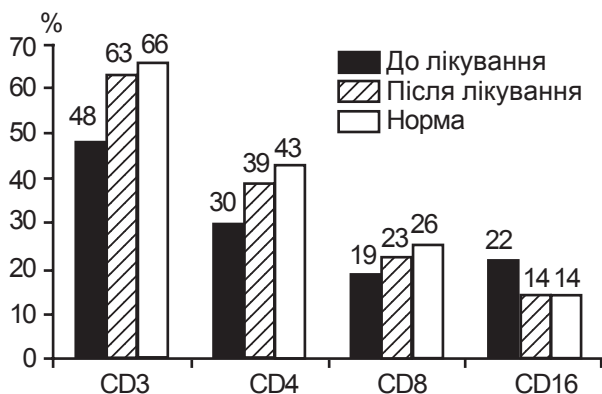


Рис. 1. Результати дослідження імунного статусу хворих із хронічними запальними захворюваннями

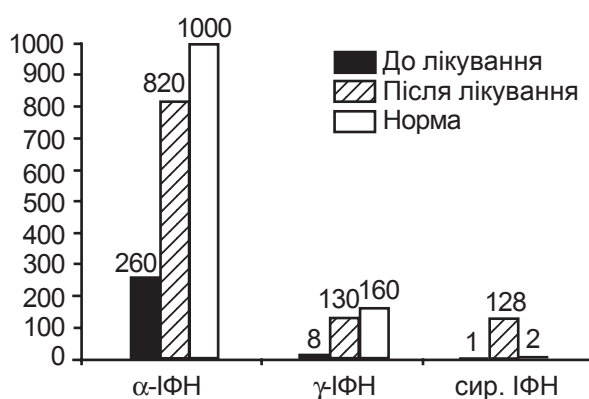


Рис. 2. Інтерфероновий статус обстежених пацієнтів



ношення Т-супресори / Т-хелпери [2; 3].

Вивчена імунотропна активність Аміксину і його аналогів, яка оцінюється за їхньою здатністю змінювати інтенсивність імунної відповіді на тест-антиген. Показано, що Аміксин при певних схемах введення на 25–50 % пригнічує Т-залежні ефекторні реакції.

Препарат сполучається з традиційними терапевтичними засобами — антибіотиками, вітамінами, імунопрепаратами тощо.

Будучи поліклональним стимулятором, Аміксин спричинює синтез інтерферонів I і II типів у Т-лімфоцитах, ентероцитах кишечника, гепатоцитах, гранулоцитах, проникає через гематоенцефалічний бар'єр, що пояснює його здатність індукувати інтерферон у клітинах мозку. Динаміка появи інтерферону після введення Аміксину характеризується певною послідовністю: кишечник (через 4–6 год) — кров і печінка (12–24 год) — інші органи (легені, селезінка, мозок) і тканини (48 год).

Важливою особливістю Аміксину є тривала циркуляція (до 8 тиж) терапевтичної концентрації інтерферону (50–100 ОД/мл) після прийому препарату по одній таблетці на тиждень протягом 2 міс (термін спостереження).

Як впливає з даних, наведених на рис. 1 і 2, протизапальна терапія із застосуванням Аміксину спричинює нормалізацію показників клітинного імунітету та ІФН-статусу, що добре узгоджується з лабораторними і клінічними показаннями.

Результати, отримані нами у 95 хворих, свідчать про ефективність препарату Аміксин при лікуванні генітального герпесу.

До початку лікування всі пацієнти, що звернулися по допомогу, обстежилися з метою виключення сифілісу і ВІЛ-інфекцій.

Залежно від локалізації, було виділено три стадії герпетичного прогресу:

1-ша стадія — ураження герпесом зовнішніх статевих органів;

2-га стадія — ураження герпесом піхви, шийки матки, уретри;

3-тя стадія — ураження матки, придатків, сечового міхура.

Для діагностики використано такі методи: вірусологічний (культуральний), реакція нейтралізації, реакція зв'язування комплементу (РЗК); реакція імунофлюоресценції (РІФ); імуноферментний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР); метод гібридизації ДНК.

При лікуванні первинного генітального герпесу використовували такі препарати: ацикловір по 200 мг 5 разів на добу протягом 5–10 днів; Аміксин по 250 мг 1 раз на добу — 2 дні, потім по 125 мг 1 раз на день протягом 3–4 тиж; розчини анілінових барвників й ацикловір (крем) наносили на шкірний покрив у місцях уражень 5 разів на добу протягом 5–10 днів.

У лікуванні рецидивного генітального герпесу дотримувалися етапності:

I етап лікування (гостра стадія інфекції) — ацикловір, віролекс, зовіракс (200 мг 5 разів на день протягом 5–10 днів); вальтрекс (500 мг двічі на день протягом 5–10 днів); аскорбінова кислота (по 1 г двічі на день протягом 15 днів); Аміксин (по 250 мг 1 раз на день 2 дні або 125 мг двічі на день 2 дні, потім 125 мг через день протягом 2–4 тиж).

II етап лікування (стадія завершення) — Аміксин (по 125 мг двічі на тиждень протягом 2 міс).

III етап лікування (ремісія) — вакцинотерапія герпетичною вакциною (ремісія не менше 2 міс) (тільки після курсу загальнозміцнювального і симптоматичного лікування). Вакцину вводили внутрішньошкір-

но по 0,2 мг 1 раз на три дні, загалом 5 ін'єкцій, потім перерва 2 тиж і знову по 1 мл 1 раз на 7 днів. У разі появи герпетичних висипів проміжок між ін'єкціями слід збільшити вдвічі.

IV етап лікування — через кожні 6 міс Аміксин (по 125 мг 1–2 рази на тиждень протягом 2–3 міс); вакцинація герпетичною вакциною (0,2 мл внутрішньошкірно 10 днів — курс 5 ін'єкцій).

На всіх етапах у терапію вводяться гепатопротектори, ензими, комплексні вітаміни, що обов'язково містять цинк, або окремо у вигляді цинктералу.

При невротичних розладах у комплексну терапію включаються психотропні препарати, переважно транквілізуючої дії: гідазепам, феназепам й інші у вигляді курсів не менше 1–2 міс. Разом із транквілізаторами призначають антидепресанти.

Місцеве лікування: тушування ерозії розчином анілінових барвників, 1–2%-м розчином азотнокислого срібла, у разі необхідності — мазі з антибіотиками (офлокоїнова та ін.)

Пацієнти були розділені на групи: 35 осіб одержували монотерапію препаратом Аміксин, 30 — Аміксин і стандартну базисну терапію, 30 осіб (контрольна група) — тільки базисну терапію.

Проведена робота дозволила зробити такі висновки:

1. В обстежених пацієнтів до лікування спостерігався тяжкий перебіг генітальної форми хронічного рецидивного герпесу з частотою рецидивів у середньому 12 разів на рік.

2. У пацієнтів, що одержали терапію Аміксином, спостерігалось вірогідне зменшення частоти ($P < 0,01$), тривалості ($P < 0,01$) і тяжкості ($P < 0,01$) рецидивів протягом 6 міс після лікування. У пацієнтів конт-



рольної групи — невірорідне зменшення всіх цих показників ($P < 0,05$).

3. У всіх пацієнтів до лікування виявлена недостатність продукції ІФН- α і - γ лейкоцитами крові з нормалізацією цих показників після лікування препаратом Аміксин як у вигляді монотерапії, так і поєднаної (α -ІФН до лікування становив $(6,8 \pm 0,8)$ ОД/мл, а після лікування — $(65,1 \pm 5,4)$ ОД/мл при нормі 64–256 ОД/мл; показник γ -ІФН становив до лікування $(5,8 \pm 0,9)$ ОД/мл, а після лікування — $(20,4 \pm 4,2)$ ОД/мл при нормі 16–64 ОД/мл) у середньому в 80 і 100 % пацієнтів відповідно; у контрольній же групі нормалізацію цих показників можна відзначити лише в 27 % пацієнтів.

4. Корекція систем імунітету й інтерферону при застосуванні Аміксину обумовлена:

- стимуляцією стовбурових клітин кісткового мозку;
- активацією макрофагів і цитотоксичних ЕК-клітин;

Таблиця

Залежність тривалості міжрецидивного періоду від застосування Аміксину в стандартній терапії

Тривалість міжрецидивного періоду, тиж	Кількість хворих	
	До лікування	Після лікування
2	18	
4	18	
6	28	
8	18	4
10	18	4
12		—
14		5
22		12
28		8
32		7
36		32
40		10
44		7
48		6*

Примітка. * Спостереження тривають.

— корекцією співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів;

— дозозалежним ефектом на антитілоутворення.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність застосування Аміксину з метою корекції інтерферонового статусу в комплексному лікуванні хворих із герпетичною інфекцією.

При включенні Аміксину до стандартної терапії відзначається подовження міжрецидивного періоду (таблиця).

Вітчизняний препарат Аміксин можна розглядати як цінне поповнення сучасного арсеналу протигерпетичних засобів.

Різноманіття протівірусної активності Аміксину зумовлене поєднанням етіотропних, імуномодулювальних і патогенетичних ефектів.

Підсумовуючи основні достоїнства препарату Аміксин, слід відмітити відсутність токсичності, антигенної активності; універсально широкий протівірусний спектр дії; клінічну ефективність, відсутність побічних ефектів, пролонговану дію. Завдяки добрій сумісності з антибіотиками і засобами традиційної терапії вірусних і бактеріальних захворювань Аміксин є одним з ефективних засобів лікування та профілактики багатьох вірусних інфекцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андронати С. А., Головенко Н. Я., Литвинова Л. А. Пероральний індуктор ендогенного інтерферона «Аміксин» і його аналоги // Журн. АМН України. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.

2. Влияние тилорона на некоторые иммунологические показатели у морских свинок с железистой гиперплазией эндометрия, индуцированной синэстролом / А. В. Богатский, В. Н. Запорожан, С. А. Андронати и др. // Эксперим. онкология. — 1985. — Т. 7, № 5. — С. 64-65, 73.

3. Ершов Ф. И., Чижов Н. П., Тазулахова Э. Б. Противовирусные средства. — СПб., 1993. — 104 с.

4. Хлоргидраты бисосновных эфиров 3,6-дигалогенфлуоренонов, обладающие иммуностимулирующей активностью / Л. А. Литвинова, Г. В. Лемпарт, Т. О. Филиппова и др.: Пат. 1264 Украины, МКИ С07 С 49/80, С07 С 93/14, С07 С 97/10 // Промислова власність. — 1993. — № 3. — 62 с.

5. Мавров І. І. Проблеми захворювань, асоційованих з вірусом простого герпесу // Дерматол. і венерол. журнал. — 2000. — № 1 (9). — С. 81-84.

6. Chandra P., Wright G. J. Tilorone hydrochloride: the drug profile // Topic in Current Chemistry. — 1977. — Vol. 72. — P. 125-148.

7. Effects of tilorone on experimental rat silico-sis / J. H. Cleng, X. F. Ju, F. J. Liu et al. // Chung. Kuo. J.; Hsueh Ko Hsueh Guan Hsueh Pal. — 1983. — Vol. 5, N 1. — P. 25-28.

8. Levy L., Aizer F. The effects of tilorone on mycobacterial infections of mice // Lepr. Rev. — 1978. — Vol. 49, N 3. — P. 215-222.

9. Lullmann-Rauch R. Lisosomal storage of sulfated glycosaminoglycans in renal interstitial cells of rats treated with tilorone // Cell Tissue Res. — 1987. — Vol. 250. — P. 641-648.

10. Talas M., Szolgay E. Radioprotective activity of interferon inducers // Arch. Virol. — 1978. — Vol. 56. — P. 309-315.



С. А. Тихонова

ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ ПРИ АКТИВНІЙ ОРТОПРОБІ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ ІЗ НОРМАЛЬНИМ, ВИСОКИМ НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПЕРШОГО СТУПЕНЯ

Одеський державний медичний університет

Вступ

За даними епідеміологічних досліджень, кожний п'ятий чоловік віком 20–29 років страждає на артеріальну гіпертензію (АГ) [1]. Збільшення активності симпатичної нервової системи (СНС) розглядають як фактор, що сприяє підвищенню артеріального тиску (АТ), характерного для більшості хворих на початку захворювання, і є основною ланкою у взаємодії інших факторів ризику [1–3]. Між порушеннями вегетативної регуляції синусного ритму та дестабілізацією АТ існує певна функціональна взаємодія. При вивченні варіабельності ритму серця (ВРС) слід звернути увагу на вегетативні стани, які передують АГ [3; 4]. Оцінка реакції серцево-судинної системи у відповідь на ортостатичну пробу (ОП) є визнаним методом вивчення реактивності вегетативної нервової системи та здатності рефлекторних механізмів підтримувати стабільний рівень АТ [2; 5]. Зміни параметрів ВРС при активній ОП залежно від успадкованої схильності до АГ (УСАГ) у молодих чоловіків з передгіпертензією вивчені недостатньо, відсутні критерії їх діагностичної та прогностичної значущості.

Метою даного дослідження стала оцінка змін спектральних параметрів ВРС при активній ОП у чоловіків молодого віку з нормальним, високим

нормальним АТ (ВНАТ) та АГ 1-го ступеня (АГ1) залежно від УСАГ.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включені 132 чоловіки віком 18–35 років (середній вік — $(22,4 \pm 3,6)$ року) з епізодичними підвищеннями АТ. Не включалися пацієнти із симптоматичною АГ, порушеннями ритму та провідності серця та такі, що приймали будь-яке лікування. Пацієнтам на 2-гу–3-тю добу госпіталізації на фоні ІІІ режиму активності виконували добове моніторування АТ (ДМАТ) за стандартним протоколом [6]. Рівні АТ оцінювали за гістограмами (за добу, вдень, вночі) та за критеріями O'Brien, враховували індекси часу гіпертензії [6; 7]. Використовували апарат "CardioTens-01" (Meditech, Угорщина); ВРС реєстрували на цьому ж апараті в 5-хвилинних інтервалах вранці натще після 2-хвилинного перебування пацієнта в положенні лежачи та через 2 хв після підйому. Оцінювали спектральні параметри ВРС: загальну потужність спектра (TP, m^2), низькочастотні (LF) та високочастотні (HF) коливання в абсолютних (m^2) і нормалізованих одиницях (п. у.), LF і HF у процентах — відносні показники, які віддзеркалюють внесок спектральної компоненти у спектр нейрогуморальної регуляції, співвідно-

шення LF/HF. На 7-й хвилині реєстрували АТ і ЧСС у положенні лежачи та стоячи. Інтерпретацію параметрів ВРС проводили за рекомендаціями [8]. За результатами ДМАТ досліджувані були розподілені на 3 групи: 1 гр. (n=56) — нормотензивні особи, 2 гр. (n=40) — пацієнти з ВНАТ, 3 гр. (n=36) — хворі на АГ1. У групах були виділені 2 підгрупи: А — без УСАГ і Б — з УСАГ.

Аналіз даних проводили за програмами Excel'2003 та Statistica-5.0. Результати наведені як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD). Для оцінки вірогідності змін параметрів ОП порівнювали різницю між значеннями до та після ОП ($\Delta M \pm SD$) за допомогою t-коефіцієнта Стьюдента [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Групи були порівнюваними за віком, індексом маси тіла, а 2-га і 3-тя — за кількістю факторів кардіоваскулярного ризику в одного пацієнта. Серед нормотензивних осіб (1 гр.) УСАГ виявлена у 27 (48,2 %), серед осіб з ВНАТ (2 гр.) — у 34 (85,0 %), серед хворих на АГ1 — у 28 (77,8 %) пацієнтів. У положенні лежачи середні параметри ВРС, значення ЧСС й АТ між групами вірогідно не відрізнялися, за винятком більших показників систолічного АТ (САТ) у 3 гр. Порівнян-



ня змін АТ та спектральних характеристик ВРС після активної ОП не виявило вірогідної різниці між групами, що можна пояснити розбіжністю значень через наявність різних типів гемодинамічних змін у кожній групі. За змінами АТ при ОП, відповідно до рекомендацій [5; 10], у кожній групі були виділені пацієнти з нормотонічним (НТ), гіпертонічним (ГіперТ) та гіпотонічним (ГіпоТ) типами реакції (табл. 1). Найчастіше ГіперТ ОП визначався у пацієнтів з АГ1 (3 гр.) з однаковою частотою для осіб з УСАГ та без неї. У нормотензивних (1 гр.) та осіб з ВНАТ (2 гр.) ГіперТ ОП виявлений в однаковому відсотку випадків. Він частіше визначався в осіб з УСАГ. У кожній групі ГіпоТ ОП частіше визначався в осіб з УСАГ, що може бути розцінено як порушення адаптації. У цих пацієнтів виявлено зниження діастолічного тиску (ДАТ) — гіподинамічна регуляція за W. Birkmayer (1976), зниження пульсового АТ порівняно з вихідним рівнем більш ніж удвічі, що свідчить про порушення вегетативного забезпечення та барорефлекторної регуляції [5; 10].

Для подальшого аналізу нормотензивні пацієнти без УСАГ з НТ ОП обрані як група контролю. Зміни показників АТ, ЧСС і спектральних параметрів ВРС у осіб з ГіперТ ОП

залежно від УСАГ наведено в табл. 2. Показники 2А підгр. не аналізувалися через малу кількість спостережень. Найбільше зростання САТ порівняно із контролем (на 22 %) та ДАТ (на 37 %; $P < 0,05$) зареєстровано у пацієнтів із ВНАТ та УСАГ (2Б підгр.), що не супроводжувалося відмінним від контролю зростанням ЧСС. У цих пацієнтів найчастіше реєструвалося систоло-діастолічне підвищення АТ. Тенденція до найбільшого зростання ЧСС зареєстрована у нормотензивних осіб без УСАГ з ГіперТ (1А підгр.) — на 49,3 %; $P > 0,05$. Підвищення ЧСС під час стояння більш ніж на 30–40 уд/хв при відносно незмінному АТ характеризує тахікардичне регуляторне порушення за W. Birkmayer (1976) [5; 10].

Спектральні показники ВРС у групах дослідження та контролю змінювалися, відображаючи симпатостимулювальний вплив активної ОП. При цьому виявлені різноспрямовані тенденції щодо змін LF, які свідчать про активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи [3; 4; 8] і стан системи регуляції судинного тонуусу [11]. Існує модель регуляції АТ, де під впливом аферентної судинної імпульсації в стовбурі мозку формуються сигнали керування гладкими м'язами судин. При цьому похідні від АТ зміни загально-

го судинного опору й ударного об'єму впливають на аферентну імпульсацію через барорецепторні зони аорти. Вазомоторний центр, разом з інгібіторним і стимулювальним симпатичними центрами, є частиною модуляторного серцево-судинного підкіркового центру. Потужність LF визначає активність вазомоторного центру та пов'язана з активністю симпатичних центрів, які контролюються більш високими рівнями регуляції. Перехід із положення лежачи в положення стоячи приводить до збільшення потужності LF. У нормі частка вазомоторних хвиль у положенні лежачи становить від 15 до 35–40 %, а при переході у положення стоячи може збільшуватися в 1,5–2 рази [11].

За нашими даними, в осіб без УСАГ (1А, 3А гр.) визначено зменшення абсолютних показників LF ($P < 0,05$) у відповідь на ОП, що приводило до зниження ТР. За даними літератури [5; 11], при ОП у здорових осіб молодого віку співвідношення LF/HF збільшується в 3,5–10 разів. У нашому дослідженні у пацієнтів без УСАГ (1А, 3А гр.) зміни LF, % і LF, п. у. у положенні стоячи були такі, як у групі контролю. При цьому відзначалося зростання LF/HF в 2,7–4,5 разу у нормотензивних пацієнтів (1А гр.) і в 1,7–8,5 разу — у гіпертензивних (3А гр.). Вірогідної різниці порівняно з контролем для змін HF, п.у. і ΔHF , % не визначено. Показник HF на 7-й хвилині у положенні стоячи становив 14,7 % у 1А підгр. і 10,3 % — в 3А підгр. від ТР (у групі контролю — 15,9 %). Зменшення цієї частки до 8–10 % вказує на зрушення вегетативного балансу в бік переваги симпатичних впливів. Якщо величина HF падає нижче 2–3 %, то це свідчить про значну перевагу симпатичної активності [2–5; 11].

Отже, визначені при активній ОП зміни в осіб із ГіперТ

Таблиця 1

Частота різних типів гемодинамічної реакції при активній ортостатичній пробі у групах дослідження

Тип ОП	Групи дослідження, абс. (%)		
	1-ша група, n=56	2-га група, n=40	3-тя група, n=36
Нормотонічний	36 (64,3 %)	24 (60,0 %)	15 (41,7 %)
Гіпертонічний	15 (26,8 %)	11 (27,5 %)	16 (44,4 %)
— без УСАГ	6 (n=29) (20,7 %)	1 (n=5) (20,0 %)	4 (n=9) (44,4 %)
— з УСАГ	9 (n=27) (33,3 %)	10 (n=35) (28,6 %)	12 (n=27) (44,5 %)
Гіпотонічний	5 (8,9 %)	5 (12,5 %)	5 (13,2 %)
— без УСАГ	—	—	1
— з УСАГ	5	5	4



Порівняльна характеристика змін АТ, ЧСС і параметрів ВРС у пацієнтів із гіпертонічним типом активної ортостатичної проби залежно від УСАГ

Показник	Контроль, n=11	ГіперТ ОП у осіб без УСАГ, підгрупи А			Р	ГіперТ ОП у осіб з УСАГ, підгрупи Б			Р
		1 гр., n=6	2 гр., n=1	3 гр., n=4		1 гр., n=9	2 гр., n=10	3 гр., n=12	
ΔСАГ, мм рт. ст.	-4,0±1,7	18,5±8,5	-	16,3±9,3	$P_{к-1А} < 0,05$ $P_{к-3А} < 0,05$	18,9±10,6	23,1±8,3	18,1±5,6	$P_{к-1Б} > 0,05$ $P_{к-2Б} < 0,05$ $P_{к-3Б} < 0,05$
ΔДАТ, мм рт. ст.	6,9±3,1	14,3±4,6	-	16,8±7,9	$P_{к-1А} > 0,05$ $P_{к-3А} > 0,05$	16,3±9,1	19,9±2,1	16,3±7,1	$P_{к-1Б} > 0,05$ $P_{к-2Б} > 0,05$ $P_{к-3Б} > 0,05$
ΔЧСС, уд/хв	13,0±7,8	30,8±5,8	-	15,5±6,5	$P_{к-1А} > 0,05$ $P_{к-3А} > 0,05$	11,9±9,6	22,4±12,9	19,4±11,6	$P_{к-1Б} > 0,05$ $P_{к-2Б} > 0,05$ $P_{к-3Б} > 0,05$
ΔТР, мс ²	-8543±467	-6187±937	-	-569±66,7	$P_{к-1А} > 0,05$ $P_{к-3А} < 0,05$	2165±206	-509±149	6574±886	$P_{к-1Б} = 0,0001$ $P_{к-2Б} = 0,0001$ $P_{к-3Б} = 0,0001$
ΔLF, мс ²	-3154±221	-1088±114	-	-121±118	$P_{к-1А} < 0,05$ $P_{к-3А} < 0,05$	1695±862	3735±164	861±378	$P_{к-1Б} < 0,05$ $P_{к-2Б} = 0,001$ $P_{к-3Б} = 0,001$
ΔHF, мс ²	-3528±248	-869±914	-	-929±524	$P_{к-1А} < 0,05$ $P_{к-3А} < 0,05$	-1240±658	-1450±754	-536±400	$P_{к-1Б} < 0,05$ $P_{к-2Б} < 0,05$ $P_{к-3Б} < 0,05$
ΔLF/HF (мін.-макс.)	3,3±1,9 (1-4,6)	3,6±0,7 (2,7-4,5)	-	4,6±2,8 (1,7-8,5)	$P_{к-1А} > 0,05$ $P_{к-3А} > 0,05$	9,7±4,6 (2,3-14,7)	11,3±8,9 (2,5-34,5)	9,9±7,0 (2-37)	$P_{к-1Б} > 0,05$ $P_{к-2Б} > 0,05$ $P_{к-3Б} > 0,05$
LF, п. у.	64,0±18,8	73,0±22,0	-	77,5±15,5	$P_{к-1А} > 0,05$ $P_{к-3А} > 0,05$	72,6±10,1	85,6±6,5	77,8±11,2	$P_{к-1Б} > 0,05$ $P_{к-2Б} > 0,05$ $P_{к-3Б} > 0,05$
HF, п. у.	25,7±12,2	22,0±18,7	-	23,5±6,3	$P_{к-1А} > 0,05$ $P_{к-3А} > 0,05$	25,8±7,8	14,0±6,0	21,4±12,2	$P_{к-1Б} > 0,05$ $P_{к-2Б} > 0,05$ $P_{к-3Б} > 0,05$
ΔLF, %	-9,3±4,8	-12,7±8,3	-	-4,9±1,9	$P_{к-1А} > 0,05$ $P_{к-3А} > 0,05$	16,4±5,4	14,9±7,7	14,7±9,2	$P_{к-1Б} < 0,05$ $P_{к-2Б} < 0,05$ $P_{к-3Б} < 0,05$
ΔHF, %	-18,8±6,8	-17,5±10,5	-	-36,1±18,3	$P_{к-1А} > 0,05$ $P_{к-3А} > 0,05$	-33,8±5,7	-19,6±2,5	-18,3±14,3	$P_{к-1Б} > 0,05$ $P_{к-2Б} > 0,05$ $P_{к-3Б} > 0,05$

без УСАГ відображають порушення симпатичної регуляції діяльності серця зі зменшенням реактивності симпатичних впливів, що найбільш переконливе в осіб з АГ1, порушення регуляції вазомоторного центру та фізіологічну реактивність парасимпатичних впливів.

У пацієнтів з УСАГ і ГіперТ при ОП (1Б, 2Б, 3Б підгр.) порівняно з контролем зареєстровано збільшення TP ($P < 0,05$), найбільше в осіб з АГ1. Це збільшення забезпечувалося вірогідно більшим, ніж у групі контролю, зростанням ΔLF , ms^2 і ΔLF , %, зменшенням ΔHF , ms^2 і супроводжувалося значним ростом LF/HF. При цьому частка осіб з підвищенням LF/HF більш ніж у 10 разів серед нормотензивних пацієнтів (1Б підгр.) дорівнювала 44,4 %, серед осіб із ВНАТ (2Б підгр.) — 30,3 %, у осіб з АГ1 — 33,3 % (3Б підгр.). Частка LF у 1Б підгр. становила ($44,5 \pm 8,3$ %), збільшення в 1,5 разу ($P < 0,05$); у 2Б підгр. — ($31,6 \pm 10,4$ %), збільшення в 1,9 разу ($P < 0,05$); у 3Б підгр. — ($33,2 \pm 8,2$ %), збільшення в 1,4 разу ($P < 0,05$). Частка HF у положенні стоячи становила: в 1Б підгр. — ($9,6 \pm 2,2$ %), у 2Б підгр. — ($8,9 \pm 2,8$ %), у 3Б підгр. — ($4,7 \pm 2,3$ %), що було вірогідно нижче, ніж у групі контролю, — ($15,9 \pm 2,5$ %), $P < 0,05$.

Таким чином, визначені при ОП зміни в осіб з ГіперТ із УСАГ свідчать про порушення симпатичної регуляції діяльності серця з надмірною реактивністю симпатичних впливів як у нормотензивних пацієнтів та осіб з ВНАТ, так і при АГ1 та недостатню реактивність — парасимпатичних.

Отримані результати узгоджуються з даними авторів щодо неоднорідності причин і механізмів розвитку АГ: тільки у 40 % молодих пацієнтів на початку АГ збільшується базальний рівень СНС та її відповідь на фізіологічні стимули [12]. Це визначає перспективи розробки алгоритмів діагно-

тики ранніх механізмів становлення АГ у молодому віці для подальшої диференційованої профілактики прогресування захворювання.

Висновки

1. При активній ортопробі в осіб з успадкованою схильністю до АГ з нормальним і високим нормальним АТ гіпер- і гіпотонічний типи реакції визначалися частіше, ніж у пацієнтів без сімейного анамнезу АГ, — у 1,6 і 1,4 разу відповідно.

2. У осіб без спадкового анамнезу АГ із гіпертонічним типом ортопроби виявлені порушення симпатичної регуляції діяльності серця зі зменшенням реактивності симпатичних впливів, порушення регуляції вазомоторного центру та фізіологічна реактивність парасимпатичних впливів.

3. У пацієнтів з успадкованою схильністю до АГ із гіпертонічним типом ортопроби наявні зміни, які свідчать про порушення симпатичної регуляції діяльності серця з надмірною реактивністю симпатичних впливів і недостатньою реактивністю — парасимпатичних.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Факторы, влияющие на отдаленные исходы артериальной гипертензии, выявленной в подростковом возрасте* / А. С. Асатурян, Г. П. Автандилов, Г. П. Королев, И. В. Галиченко // Кардиолог. — 2005. — № 2. — С. 34-37.

2. *Шляхто Е. В., Конради А. О.* Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т. 9, № 3. — С. 81-88.

3. *The sympathetic nervous system in hypertension: assessment by blood pressure variability and ganglionic blockade* / A. Diedrich, J. B. Jens et al. // J. of Hypertens. — 2003. — Vol. 21, N 9. — P. 1677-1686.

4. *Сравнительное изучение вариабельности сердечного ритма*

при ювенильной артериальной гипертензии и гипертонической болезни с использованием факторного анализа / И. В. Уткин, Е. В. Воробьев, Л. А. Жданова и др. // Вестник аритмологии. — 2002. — № 29. — С. 41-45.

5. *Михайлов В. М.* Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. — 2-е изд., перераб. и доп. — Иваново: Иван. гос. мед. акад., 2002. — 290 с.

6. *Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії: Метод. рекомендації* / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, В. М. Граніч та ін. — К., 2001. — 15 с.

7. *Рековець В. М., Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д.* Особливості реакції артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію на різні види навантаження // Буков. мед. вісник. — 2002. — Т. 6, № 4. — С. 121-123.

8. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology* // Europ. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 354-381.

9. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

10. *Методические указания по диагностике нейроциркуляторной дистонии у лиц призывного возраста* / В. Д. Сыволап, В. В. Гайдук, В. Г. Еремеев и др. — Запорожье, 1999. — 13 с.

11. *Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рекомендации* / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др. // Вестник аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 65-88.

12. *Кушаковский М. С.* Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение. — 5-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2002. — 416 с.



Л. В. Яремчук

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГОМОТОКСИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПОЛОГОВИХ ТРАВМ ПРОМЕЖИНИ У ПОРОДІЛЕЙ З ПОРУШЕННЯМИ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

Останнім часом у зв'язку зі зростанням частоти порушення цілісності пологових шляхів, а саме промежини (розрив чи розріз), та порушень мікробіоценозу піхви у вагітних жінок зростає кількість інфекційно-запальних ускладнень у післяпологовому періоді [3]. Причому частота пологового травматизму тканин промежини не має тенденції до зниження і, за даними вітчизняних та зарубіжних авторів, становить 10,2–39,0 % [2].

Як відомо, травми пологових шляхів є, з одного боку, вхідними воротами для інфекції, що сприяє виникненню гнійно-запальних ускладнень, з іншого — при вторинному загоєнні ран порушується анатомо-функціональний стан тазового дна, що в майбутньому може призвести до інвалідизації жінки [2].

Численними дослідженнями встановлено, що виникнення будь-якого запального процесу прямо залежить не лише від наявності збудника та його вірулентності, а й від загальної реактивності організму, тобто здатності його протидіяти інфекції [1].

Отже, можна зробити висновки, що у породілей з травмами м'яких пологових шляхів, які мали порушення мікробіоценозу статевих шляхів під час вагітності, тобто у жінок із групи ризику, зростає необхідність проведення комплексу лікувально-реабілітаційних за-

ходів для профілактики гнійно-запальних ускладнень у післяпологовому періоді. Важливе значення при цьому мають методи контролю за ефективністю лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів на основі використання показників мікробіологічного, гематологічного, імунологічного статусу та перекисного окиснення ліпідів.

Мета даної роботи — зниження частоти гнійно-запальних ускладнень у породілей з пологовим травматизмом промежини на основі впровадження комплексу лікувально-реабілітаційних заходів із застосуванням антигомотоксичних препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до завдань наукового дослідження було проведено клінічне, бактеріологічне, імунологічне та біохімічне обстеження породілей, яких було розподілено на 2 групи: 1-ша основна група — 60 жінок з пологовими травмами промежини, яким проводилася реабілітаційна терапія за розробленою нами методикою; 2-га основна група — 60 жінок з пологовими травмами промежини, яким проводилася загальноприйнята терапія. Результати обстеження порівнювалися з аналогічними показниками у 60 породілей без розривів (контрольна група).

В 1-й основній групі 60 породілей отримували реабіліта-

ційну терапію із застосуванням антигомотоксичних препаратів фірми "Heel" за розробленою нами схемою [4].

Жінкам із загрозою розриву промежини в пологах проводили обколювання в ділянці промежини антигомотоксичним препаратом «Траумель С» фірми "Heel" у кількості 2,2 мл в акупунктурні точки; у разі виникнення розриву виконувалося наступне обколювання тканин промежини відразу після накладання швів. Надалі на 2-гу добу після пологів проводилося повторне обколювання ділянки шва на промежині препаратом «Траумель С», після чого процедури повторювали 1 раз на 2 доби до виписування жінки з пологового будинку. Для стимуляції лімфатичного дренажу тканин призначався препарат «Лімфоміозот» — по 10 крапель тричі на добу всередину за 30 хв до їди протягом перебування породіллі в пологовому будинку. Паралельно призначали антигомотоксичні препарати «Ехінацея композитум» трикратно в кількості 2,2 мл внутрішньовенно (відразу після пологів, на 3-тю та 6-ту добу після пологів), а також ректальні супозиторії «Вібуркол» щоденно на ніч протягом перебування в пологовому будинку.

Реабілітаційна терапія породілей 2-ї основної групи проводилася за традиційною схемою: призначення легкозасвоюваної їжі, проведення гігієнічної обробки зовнішніх стате-



вих органів 1%-м спиртовим розчином діамантового зеленого та регуляція функції кишечника.

Про ефективність запропонованого нами методу лікування судили за клінічними проявами, мікробіологічними, гематологічними, імунологічними та біохімічними показниками.

При клінічному обстеженні ми з'ясовували перебіг вагітності, пологів, ускладнення під час вагітності та пологів, наявність екстрагенітальної патології, перенесені раніше гінекологічні захворювання, операції.

Об'єктивно ми проводили огляд рани (наявність набрякlosti, гіперемії), визначення локальної болючості, стан рубця, характер ранового ексудату. З'ясовували такі скарги кожної породіллі, як біль, підвищення температури, порушення сечовипускання й акту дефекації.

Мікробіологічні дослідження містили бактеріоскопію вагінальних мазків, бактеріологічне дослідження ранового ексудату ран промежини на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу післяпологового періоду. Взяття та висів ранового ексудату на мікрофлору здійснювали за Голдом.

Дослідження гематологічних показників периферичної крові у породілей проводилося теж на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу післяпологового періоду. За допомогою біохімічних досліджень визначали показники білкового обміну: рівень загального білка, альбумінів і глобулінів, кількісне визначення С-реактивного білка та стан перекисного окиснення ліпідів за рівнем малонового діальдегіду (МДА).

Дослідження імунного статусу породілей із акушерськими травмами м'яких пологових шляхів проводили на 1-шу та 5-ту добу післяпологового періоду. Воно складалося з визначення Т- і В-лімфоцитів, рівня циркулюючих імунних

комплексів (ЦІК), фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, імуноглобулінів класів А, М, G.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 120 породілей із пологовими травмами промежини та 60 породілей — без порушення цілісності пологових шляхів. Аналізуючи в динаміці клінічні симптоми у породілей з акушерськими травмами промежини на фоні традиційної терапії (2-га основна група), слід зазначити, що у породілей спостерігалось зменшення загальної клінічної симптоматики (зменшення скарг на біль внизу живота, зникнення скарг на загальну слабкість, нормалізація температури тіла, зменшення інтенсивності локального болю). Однак при застосуванні традиційної схеми лікування не вдалося ліквідувати всі клінічні ознаки захворювання у всіх породілей. Крім того, при застосуванні даної методики лікування у 5 (8 %) породілей позитивної динаміки зникнення симптомів не спостерігалось, тобто відбулося клінічне розходження швів.

Об'єктивно при огляді ділянки шва в першу добу післяпологового періоду майже в усіх породілей із травмами м'яких пологових шляхів 2-ї досліджуваної групи спостерігалися гіперемія та набрякlosti країв рани. Всі породіллі відмічали при пальпації ділянки шва локальну болючість. У 70 % жінок спостерігалася набрякlosti, у 52 % — гіперемія країв рани. Після проведення традиційного курсу реабілітаційної терапії у 26 (43 %) породілей 2-ї досліджуваної групи на 3-тю добу післяпологового періоду зберігалася набрякlosti у ділянці шва. Гіперемія країв рани спостерігалась у 15 (25 %) породілей. Однак у найбільшій кількості породілей спостерігалась локальна болючість при пальпації ділянки шва. На 5-ту добу післяпологового пе-

ріоду у 6 (10 %) породілей зберігалася набрякlosti, у 8 % — гіперемія країв рани. Болючість при пальпації спостерігалась у 32 % жінок.

У результаті бактеріологічного дослідження ранового ексудату ран промежини у породілей 2-ї досліджуваної групи мікроорганізми були виділені у вигляді асоціацій у 52 ((86,66±4,38) %) випадках. У 45 ((75,0±5,6) %) породілей у бактеріологічних висівах переважали гриби роду *Candida* та кишкова паличка, яка зустрічалась у 42 ((70±5,9) %) випадках.

У загальному аналізі крові відмічена вірогідна тенденція ($P<0,001$) до зниження кількості лейкоцитів у периферичній крові з 1-ї на 3-тю добу післяпологового періоду до $(8,56\pm 0,31)\cdot 10^9/\text{л}$ (на 1-шу добу — $(8,91\pm 0,22)\cdot 10^9/\text{л}$), але вже на 5-ту добу цей показник зріс до $(8,77\pm 0,81)\cdot 10^9/\text{л}$. Водночас спостерігається вірогідне збільшення ($P<0,001$) паличкоядерних лейкоцитів до $(4,01\pm 0,09) \%$ (на 1-шу добу — $(3,46\pm 0,12) \%$), вірогідне зменшення ($P<0,001$) лімфоцитів до $(17,22\pm 0,09) \%$ (на 1-шу добу — $(17,38\pm 0,32) \%$) та гемоглобіну від $(108,23\pm 0,96) \text{ г/л}$ на 1-шу добу до $(104,75\pm 0,50) \text{ г/л}$ на 5-ту добу під впливом традиційних реабілітаційних методів у післяпологовому періоді. Це, в свою чергу, вказує на їх недостатню ефективність при лікуванні післяпологових ран на промежині.

При вивченні в динаміці показників білкового обміну видно, що на фоні традиційних заходів відбувається невірогідне збільшення ($P>0,05$) рівня загального білка від $(63,86\pm 0,98) \text{ г/л}$ на 1-шу добу до $(64,07\pm 0,87) \text{ г/л}$ на 5-ту добу післяпологового періоду. Щодо білкових фракцій, то суттєвих змін показників у породілей 2-ї основної групи не спостерігалось.

В результаті аналізу динаміки змін С-реактивного білка



можна зробити висновок, що рівень його за період з 1-ї до 5-ї доби вірогідно не змінювався: з $(2,68 \pm 0,65)$ мг/100 мл на 1-шу добу до $(2,49 \pm 0,64)$ мг/100 мл на 5-ту добу; $P > 0,05$.

При вивченні в динаміці показників перекисного окиснення ліпідів у породілей 2-ї основної групи рівень МДА протягом 5 діб з початку реабілітаційної терапії вірогідно не змінювався (з $(13,86 \pm 0,89)$ нмоль/мг на 1-шу добу до $(14,12 \pm 0,71)$ нмоль/мг на 5-ту добу; $P > 0,05$) порівняно з показником МДА на 5-ту добу у породілей контрольної групи — $(13,58 \pm 1,14)$ нмоль/мг; $P < 0,01$.

При вивченні в динаміці показників імунного статусу можна констатувати, що у породілей при призначенні традиційного комплексу лікування через 5 діб від початку лікування спостерігалася вірогідне збільшення Т-хелперів (з $(30,89 \pm 1,75)$ % на 1-шу добу до $(32,01 \pm 1,96)$ % на 5-ту добу; $P < 0,01$), але ці зміни не досягали показників породілей контрольної групи та виявилися нестійкими. Щодо інших показників клітинного імунітету, а саме Т-, В-лімфоцитів та Т-супресорів, то їх рівень протягом 5 діб післяпологового періоду вірогідно не змінився ($P > 0,05$). Це свідчить про недостатній імуномодулювальний ефект традиційних засобів та потребує додаткової корекції показників імунітету.

При динамічному спостереженні за змінами показників фагоцитозу було виявлено, що у породілей 2-ї основної групи на фоні застосування традиційних реабілітаційних заходів фагоцитарний індекс вірогідно не змінювався за період з 1-ї до 5-ї доби післяпологового періоду: $(97,37 \pm 0,89)$ % на 1-шу добу; $(96,99 \pm 1,25)$ % на 5-ту добу; $P > 0,05$. Виявлено помірне, але вірогідне збільшення фагоцитарного числа: від $(6,66 \pm 1,25)$ ум. од. на 1-шу добу до $(7,01 \pm 0,86)$ ум. од. на 5-ту добу; $P < 0,05$.

Це свідчить про недостатню ефективність традиційних реабілітаційних методів та потребує додаткових заходів з метою покращання стану фагоцитарної ланки імунітету та запобігання розвитку гнійно-запального процесу.

Рівень ЦІК при динамічному спостереженні в процесі лікування породілей 2-ї основної групи зменшувався невірогідно: від $(22,65 \pm 1,84)$ ум. од. на 1-шу добу до $(22,03 \pm 1,76)$ ум. од. на 5-ту добу; $P > 0,05$. Він не наближався до показників породілей контрольної групи на 1-шу та 5-ту добу післяпологового періоду: $(20,34 \pm 1,85)$ ум. од. на 1-шу добу; $P < 0,001$ та $(18,67 \pm 1,44)$ ум. од. на 5-ту добу; $P < 0,001$.

При динамічному спостереженні за змінами показників основних класів імуноглобулінів в 2-й основній групі на 5-ту добу післяпологового періоду вірогідно збільшився рівень імуноглобулінів А (від $(1,45 \pm 0,10)$ до $(1,58 \pm 0,19)$ г/л; $P < 0,001$) та М (від $(1,12 \pm 0,04)$ до $(1,17 \pm 0,08)$ г/л; $P < 0,001$), що свідчить про напруження гуморального імунітету.

Відповідно до отриманих нами даних, при динамічному аналізі клінічних симптомів у породілей 1-ї основної групи спостерігалася більш швидка та стійка ліквідація основної клінічної симптоматики запального процесу (зникнення скарг на біль внизу живота та загальну слабкість, нормалізація температури тіла — від 42 % породілей на 1-шу добу до 2 % — на 5-ту добу; зменшення локального болю в ділянці шва — від 98 % породілей на 1-шу добу до 2 % — на 5-ту добу). Водночас у 2-й основній групі у 5 (8 %) породілей позитивної динаміки зникнення симптомів не спостерігалася (продовжували турбувати локальний біль у ділянці шва та субфебрильна температура), тобто відбулося клінічне розходження швів. У 12 % породілей на 5-ту добу післяполо-

гового періоду зберігалася загальна слабкість, 6,5 % породілей продовжували турбувати біль внизу живота. Таким чином, застосування антигомотоксичних препаратів позитивно впливає на перебіг ранового процесу і на загальний стан породілей.

При об'єктивному огляді ділянки шва на 1-шу добу післяпологового періоду характер рани був однаковим як у 1-й основній, так і в 2-й основній досліджуваних групах. Локальна болючість при пальпації спостерігалася у 59 (98 %) та 60 (100 %) породілей обох груп відповідно; гіперемія країв рани — у 33 (55 %) та 31 (52 %) породілей; набряклість країв рани — у 43 (72 %) та 42 (70 %).

Вже на 5-ту добу післяпологового періоду в усіх породілей 1-ї основної групи сформувався нижній рубець, розходження країв рани промежини не було. У 6 (10 %) породілей на фоні застосування антигомотоксичних препаратів зберігалася помірна локальна болючість при пальпації, в 1 (2 %) — набряклість і гіперемія без наявності гнійного детриту та набряку прилеглих тканин.

Динаміка зникнення симптомів з боку шва на промежині була вдвічі швидшою у породілей 1-ї основної досліджуваної групи із застосуванням антигомотоксичних препаратів, ніж у породілей 2-ї основної групи на фоні традиційних реабілітаційних заходів у післяпологовому періоді.

В результаті бактеріологічного дослідження ранового ексудату ран промежини у породілей 1-ї досліджуваної групи мікроорганізми були виділені у вигляді асоціацій в 55 ($(91,66 \pm 3,56)$ %) випадках. У 47 ($(78,33 \pm 5,30)$ %) породілей у бактеріологічних висівах переважали гриби роду *Candida* та кишкова паличка, яка зустрічалася в 35 ($(58,33 \pm 6,36)$ %) випадках.

При вивченні в динаміці показників загального аналізу



крові привертає увагу вірогідна тенденція ($P < 0,001$) до зниження кількості лейкоцитів у периферичній крові та показника ШОЕ у породілей 1-ї основної групи, які отримували антигомотоксичні препарати (кількість лейкоцитів на 1-шу добу — $(8,49 \pm 0,98) \cdot 10^9/\text{л}$; на 5-ту добу — $(7,22 \pm 0,24) \cdot 10^9/\text{л}$; $P < 0,001$; ШОЕ на 1-шу добу — $(37,86 \pm 0,99)$ мм/год; на 5-ту добу — $(31,32 \pm 0,28)$ мм/год; $P < 0,001$). При порівнянні в динаміці показників загального аналізу крові між 1-ю та 2-ю основними групами виявлено, що у породілей 1-ї основної групи позитивні зміни під впливом лікування були вірогідно вищими ($P < 0,001$). Щодо змін у лейкоцитарній формулі, то у породілей 1-ї основної групи вірогідно знизився ($P < 0,001$) рівень паличкоядерних та сегментоядерних лейкоцитів при порівнянні показників на 1-шу та 5-ту добу (кількість паличкоядерних лейкоцитів на 1-шу добу — $(3,38 \pm 0,9)$ %; на 5-ту добу — $(1,94 \pm 0,11)$ %; кількість сегментоядерних лейкоцитів на 1-шу добу — $(73,87 \pm 0,15)$ %; на 5-ту добу — $(68,31 \pm 0,12)$ %), на відміну від показників породілей 2-ї основної групи, де ці показники з наростанням доби післяпологового періоду вірогідно зростали ($P < 0,001$). Паралельно з цим, вірогідно збільшилася ($P < 0,001$) кількість лімфоцитів та моноцитів у породілей на фоні застосування антигомотоксичних препаратів (кількість лімфоцитів на 1-шу добу — $(17,79 \pm 0,92)$ %; на 5-ту добу — $(21,43 \pm 0,04)$ %; кількість моноцитів на 1-шу добу — $(5,18 \pm 0,17)$ %; на 5-ту добу — $(6,85 \pm 0,12)$ %).

При вивченні в динаміці показників білкового обміну видно, що у породілей на фоні застосування антигомотоксичних препаратів відбувається стійке підвищення рівня загального білка та його фракцій з 1-ї до 5-ї доби післяпологового періоду ($P < 0,001$).

В результаті аналізу динаміки змін С-реактивного білка можна зробити висновок, що на фоні застосування антигомотоксичних препаратів рівень його вірогідно зменшувався з 1-ї до 5-ї доби: від $(2,38 \pm 0,45)$ мг/100 мл на 1-шу добу до $(1,37 \pm 0,78)$ мг/100 мл на 5-ту добу; $P < 0,001$. Привертає увагу той факт, що рівень С-реактивного білка на 5-ту добу післяпологового періоду значно вищий при традиційних реабілітаційних заходах, ніж при застосуванні антигомотоксичних препаратів: $(2,49 \pm 0,64)$ мг/100 мл у 2-й групі проти $(1,37 \pm 0,78)$ мг/100 мл в 1-й групі; $P < 0,001$, а динаміка його рівня в 1,2 рази повільніша, ніж у 1-й основній групі.

При вивченні в динаміці показників перекисного окиснення ліпідів у породілей 1-ї основної групи рівень малонового діальдегіду на кінець третьої доби з початку реабілітаційної терапії вірогідно не змінювався: $(13,89 \pm 0,67)$ нмоль/мг на 1-шу добу; $(13,81 \pm 0,53)$ нмоль/мг на 3-тю добу; $P > 0,05$. Вірогідна тенденція до його зменшення спостерігалася лише на 5-ту добу: $(13,62 \pm 0,24)$ нмоль/мг; $P < 0,05$. При порівнянні в динаміці рівня МДА між 1-ю та 2-ю основними групами на 5-ту добу післяпологового періоду виявлено, що у породілей 1-ї основної групи позитивні зміни на фоні застосування антигомотоксичних препаратів були вірогідно вищими ($P < 0,001$).

При вивченні в динаміці показників імунного статусу можна констатувати, що у породілей 1-ї основної групи, які отримували антигомотоксичні препарати, вже на 5-ту добу післяпологового періоду було виявлено вірогідне покращання показників клітинного імунітету (рівень Т-лімфоцитів — $(45,16 \pm 1,69)$ % на 1-шу добу; $(51,67 \pm 1,89)$ % на 5-ту добу; $P < 0,001$; CD4 — $(30,68 \pm 1,62)$ % на 1-шу добу; $(34,240 \pm 1,595)$ % на 5-ту добу; $P < 0,001$; CD8 — $(13,30 \pm 0,98)$ % на 1-шу добу;

$(15,31 \pm 0,84)$ на 5-ту добу; $P < 0,001$). При порівнянні в динаміці показників клітинного імунітету між 1-ю та 2-ю основними групами виявлено, що у хворих 1-ї основної групи позитивні зміни під впливом лікування були вірогідно вищими.

При динамічному спостереженні за змінами показників фагоцитозу видно, що на фоні застосування антигомотоксичної терапії у породілей 1-ї основної групи фагоцитарне число та фагоцитарний індекс вірогідно не змінилися ($P > 0,05$).

Рівень циркулюючих імунних комплексів при динамічному спостереженні в процесі лікування вірогідно зменшувався при застосуванні антигомотоксичних препаратів (у 1-й основній групі — від $(23,62 \pm 2,06)$ ум. од. на 1-шу добу до $(17,97 \pm 1,85)$ ум. од. на 5-ту добу; $P < 0,001$), а в 2-й основній групі в процесі лікування зменшувався невірогідно від $(22,65 \pm 1,84)$ ум. од. на 1-шу добу до $(22,03 \pm 1,76)$ ум. од. на 5-ту добу; $P > 0,05$). Більш швидкими були зміни даного показника в 1-й основній групі, де застосовувалися антигомотоксичні препарати. У породілей даної групи рівень ЦІК максимально наблизився до показника жінок контрольної групи: $(20,34 \pm 1,85)$ ум. од. на 1-шу добу; $(18,67 \pm 1,44)$ ум. од. на 5-ту добу. При порівнянні в динаміці показників рівня ЦІК між 1-ю та 2-ю основними групами виявлено, що у хворих 1-ї основної групи позитивні зміни під впливом лікування були вірогідно вищими ($P < 0,001$).

При вивченні в динаміці основних класів імуноглобулінів у 1-й основній групі нами не виявлено вірогідних змін у складі основних класів імуноглобулінів ($P > 0,05$), тобто на фоні застосування антигомотоксичних препаратів не відбувається напруження гуморального імунітету.

Наведені вище результати динамічного аналізу показників імунного статусу дають підставу констатувати, що у



групі породілей, яким застосовували антигомтоксичні препарати, на відміну від групи породілей із традиційними методами лікування, не відбувається напруження гуморального імунітету (підвищення вмісту імуноглобулінів у сироватці крові), спостерігається активація клітинного імунітету (підвищення рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів і Т-супресорів) та зменшення рівня циркулюючих імунних комплексів.

Висновки

Результати динамічного аналізу клінічних, мікробіологічних і лабораторних даних доводять, що використання

запропонованих нами лікувально-реабілітаційних заходів із застосуванням антигомтоксичної терапії значно поліпшує лабораторні показники та дає кращий клінічний ефект, ніж традиційні методи лікування. Це дозволяє нам рекомендувати дану методику для застосування в практичному акушерстві з метою профілактики виникнення та зниження частоти гнійно-запальних ускладнень у жінок з пологовими травмами промежини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волков Н. А. Лечение ран в акушерстве и гинекологии. — Вильнюс: Мокспас, 1986. — С. 98-103.

2. Кулаков В. И., Бутова Е. А. Акушерский травматизм мягких тканей родовых путей. — М.: Мед. информ. агентство, 2003. — 128 с.

3. Особливості перебігу вагітності у жінок з інфекційно-запальними процесами жіночих статевих органів та їх лікування антигомтоксичними препаратами / П. П. Подольський, В. Л. Дронова, Г. Й. Геревич та ін. // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — № 1. — С. 96-99.

4. Деклараційний патент на корисну модель. Патент № 11522, затв. 15.12.2005 р. — Бюл. № 12. — МПК: 7 А61Р15/00. Спосіб профілактики гнійно-запальних ускладнень пологових травм промежини / Яремчук Л. В.

УДК 616.317+613.315:617.528

Н. Б. Дмитрієва, А. Г. Гулюк, В. Г. Крикляс

МЕТОД ПОЕТАПНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ВЕРХНЬОЇ ГУБИ ПРИ ДВОБІЧНІЙ ПОЄДНАНІЙ ЩІЛИНІ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Інститут стоматології АМН України, Одеса,
Одеський державний медичний університет

У структурі вроджених вад розвитку людини частота щілини губи й піднебіння досягає 26 %, у немовлят на їхню частку припадає близько 90 % щелепно-лицевих аномалій [7]. Вроджені щілини верхньої губи й піднебіння трапляються частіше, ніж синдром Дауна, однак поступаються місцем вродженим вадам серцево-судинної системи [12].

Двобічні щілини верхньої губи, альвеолярного відростка й піднебіння становлять приблизно п'яту частину від усіх щілин і посідають одне з перших місць за тяжкістю анатомічних, функціональних й естетичних порушень, складністю хірургічного лікування [1–3; 6; 7; 9].

Анатомічні та клінічні порушення при даній формі вади

зумовлені розділенням верхньої губи, альвеолярного відростка, твердого й м'якого піднебіння на три сегменти, роз'єднанням колового м'яза рота, вираженим недорозвиненням центрального фрагмента верхньої губи — пролябіума, вкороченням або відсутністю шкірної частини перегородки носа, різним ступенем протрузії міжщелепної кістки [1; 3].

Незважаючи на постійне вдосконалення методів хірургічного відновлення уражених органів, необхідність проведення повторних оперативних втручань у хворих із вродженими двобічними поєднаними щілинами досягає 80–100 % [1; 3; 4; 9]. Для усунення цих деформацій потрібні численні тривалі коригувальні оперативні втручання, довге і не

завжди успішне ортодонтичне лікування [1; 3; 5].

Наявність росткової зони в ділянці хрящової перегородки носа та лемеша, яка забезпечує збільшення і розвиток середньої частини обличчя, і відсутність формуючого впливу колового м'яза рота призводить до випинання премаксилі в сагітальному напрямку.

Виступна премаксилі як при симетричних, так і несиметричних формах щілин у деяких випадках практично унеможлиблює одномоментне відновлення колового м'яза рота й формування присінка порожнини рота без попередньої її репозиції.

Пояснюється це тим, що у віддалений термін після первинної хейлопластики примусовий зсув премаксилі вна-



слідок ортодонтичного і хірургічного лікування призводить до розвитку стійких деформацій серединного відділу обличчя, які важко усунути; крім того, зшивання колового м'яза рота в нижньому відділі верхньої губи при проведенні одномоментної хейлопластики створює чималий тиск на міжщелепну кістку в нижньому відділі, що спричинює зміщення вниз [1; 3]. Тому деякі автори вважають за доцільне поступову редресацію виступної премаксилі завдяки відновленню верхньої губи у два етапи.

Метою роботи є вдосконалення методу хірургічного відновлення верхньої губи у хворих із вродженими двобічними щілинами внаслідок поетапного відновлення верхньої губи з одномоментною періостеопластикою альвеолярного відростка й формуванням присінка порожнини рота.

Матеріали та методи дослідження

За запропонованою методикою прооперовано 19 хворих із вродженими двобічними щілинами верхньої губи, альвеолярного відростка, твердого й м'якого піднебіння. Із них 8 — із двобічними несиметричними щілинами й 11 — із симетричними.

Усім хворим у передопераційному періоді, на етапах лікування та після відновлення верхньої губи й альвеолярного відростка проводилися антропометричні вимірювання верхньої губи, носа, альвеолярного відростка.

Результати дослідження піддавалися статистичній обробці.

На першому етапі лікування відновлювали верхню губу з одномоментною періостеопластикою альвеолярного відростка й формуванням присінка порожнини рота.

Оперативне втручання виконували за такою методикою.

Позначаються обмежуючі точки на латеральному й серединному фрагментах верхньої губи (точки опуклості дуги Купідона). Розріз слід проводити на латеральному фрагменті верхньої губи по нижньому краю нижнього носового ходу до основи крила носа з подальшим переходом на межу червоної облямівки й шкіри до обмежуючої точки (точка опуклості дуги Купідона — *filtrum*). Далі розріз продовжують перпендикулярно червоній облямівці до точки змикання лінії губ по лінії валика фільтрума *stomion lat.* (рис. 1).

Утворений клапот червоної облямівки мобілізують у бік присінка порожнини рота широким виділенням колового м'яза за рота. Проводять вертикальний розріз слизової оболонки й окістя альвеолярного відростка паралельно краю щілини, відступивши від нього на 4–7 мм, залежно від ширини дефекту альвеолярного відростка. Слизово-надокісний клапот біля краю щілини мобілізують і перекидають у бік дефекту альвеолярного відростка. Далі розрізають «коцюбу» за Лімбергом по перехідній складці на 2–2,5 см (рис. 2).

На серединному фрагменті розтинають по міжщелепній кістці на рівні нижнього краю носового ходу й далі — по межі червоної облямівки й шкіри на пролябіумі до обмежуючої точки.

Далі розріз продовжують перпендикулярно червоній облямівці до точки змикання губ і по слизовій оболонці серединного фрагмента — до перехідної складки; розсікають слизово-надокісний клапот на альвеолярному відростку центрального фрагмента. Відтинають слизовий і слизово-надокісний клапті.

Слизово-надокісний клапот мобілізують, перекидають у бік щілини й зшивають зі слизово-надокісним клаптом латерального фрагмента альвеолярного відростка (рис. 3).

Потім мобілізують краї слизової оболонки крил носа й перегородки, зшивають їх між собою, створюючи передній відділ нижнього носового ходу. Виділяють коловий м'яз рота на латеральному фрагменті на глибину близько 1–1,5 см, проводять крайове відсікання вертикально орієнтованих м'язових волокон від крила й основи носового ходу.

Розмітку шкірно-м'язових клаптів з метою мобілізації й переорієнтації м'язових волокон у напрямку, паралельному основі носового ходу, здійснювали за методикою D. R. Millard (рис. 4). Формування розрізів за зазначеною методикою забезпечує найбільш оптимальний доступ до латерального фрагмента колового м'яза за рота. При цьому відсікання вертикально орієнтованих м'язових волокон від крила й основи носового ходу виключає рецидив деформації зазначених анатомічних утворень завдяки зміні напрямку тяги м'язових волокон.

Шкірно-підшкірні клапті на серединному фрагменті верхньої губи формують розрізом шкіри від середини основи перегородки носа до ранової поверхні так, щоб утворився рівнобедрений трикутник. Розріз шкіри доповнюють мобілізацією вниз гіпоплазованого пролябіума від кісткової основи до серединної лінії (див. рис. 4).

На латеральному фрагменті верхньої губи біля основи крила носа проводять горизонтальний розріз шкіри, довжина якого дорівнює висоті трикутника, утвореного на серединному фрагменті (пролябіумі). Потім накладають вікрилові шви 4/0 на коловий м'яз рота, підтягуючи його до середньої частини пролябіума на рівні перегородки носа.

Переміщують відносно один одного шкірно-підшкірні клапті (внаслідок переміщення м'яза й шкірно-підшкірних клаптів збільшується вертикальний розмір верхньої губи, а носо-





Рис. 1

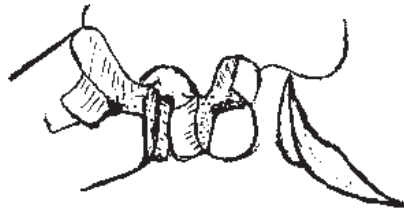


Рис. 2



Рис. 3



Рис. 4



Рис. 5



Рис. 6



Рис. 7

вий хід звукується до нормального розміру на боці операції). На краї рани шкіри й червоної облямівки накладають шви із пролену 6/0 (рис. 5).

Присінок порожнини рота формують із клаптів червоної облямівки латерального фрагмента, які перекривають дефект вестибулярної поверхні альвеолярного відростка (рис. 6). На слизову оболонку верхньої губи накладають вікрилові шви (4/0). Для формування носового ходу вводять до нього трубку на 3 доби.

Другий етап оперативного лікування проводять через 1,5–2 міс за такою ж методикою. При виконанні цього етапу переміщення колового м'яза рота з латерального фрагмента виконують до основи шкірної перегородки носа, зокрема, до м'язового шару протилежного боку (рис. 7).

Результати лікування хворих із вродженими двобічними поєднаними щілинами верхньої губи ми оцінювали за ступенем усунення анатомічних, естетичних і функціональних порушень верхньої губи, носа,

альвеолярного відростка як добрі, задовільні, незадовільні.

Добрий результат — якщо відновлені верхня губа, ніс й альвеолярний відросток за своєю формою та функцією наближалися до нормальних показників: верхня губа достатньої висоти з малопомітними атрофічними післяопераційними рубцями по лініях валиків фільтрума, дуга Купідона правильної форми з вираженими точками опуклості й увігнутості. Достатня глибина присінка. Основи крил носа практично симетричні, висота шкірної перегородки носа наближена до норми, носові ходи не розширені або розширені незначно.

Міжщелепна кістка розташовується в альвеолярній дузі, з'єднана з бічними фрагментами періостальними клаптями.

Задовільним результатом операції вважали ті випадки, коли в будові та функції верхньої губи, носа й альвеолярного відростка були помітні, але не грубі відхилення від норми: помірне недорозвинення тканин пролябіума та більш грубі рубці уздовж нього, нечітко виражена лінія дуги Купідона, помірне обмеження рухливості. В ділянці носа — укорочення колумели й западання кінчика носа, сплюснення крил і кінчика носа, асиметричні носові ходи. Верхня щелепа звужена.

Незадовільним результатом операції вважали у тих випадках, коли відзначалося вкорочення або подовження верхньої губи, обмеження її рухливості, гіпертрофічні або келодні рубці, лінія Купідона не виражена, мілкий присінок. У ділянці носа виражене вкорочення шкірної перегородки, деформація крил і кінчика, наявні роз'єднаність премаксилі з бічними фрагментами верхньої щелепи, звуження верхньої щелепи, аномалії прорізування й положення зубів.

Результати дослідження та їх обговорення

У 13 із 19 обстежених і прооперованих за даною методикою дітей із вродженими двобічними поєднаними щілинами верхньої губи у післяопераційному періоді відзначалися малопомітні післяопераційні рубці на верхній губі, дуга Купідона була правильної форми з вираженими верхньобоковими й серединним прогинами; однаково виражена висота верхньої губи в ділянці валиків фільтрума; добра рухливість верхньої губи й помірне випинання її над нижньою, вертикальні й горизонтальні її розміри наближувалися до норми; основа крил носа розміщувалася симетрично на одному рівні; ширина основи носового ходу однакова по обидва боки; форма ніздрів симетрична по обидва боки; достатня висота





Рис. 8



Рис. 9

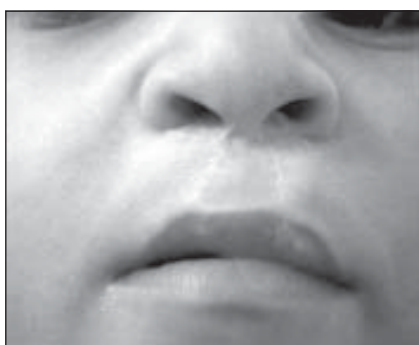


Рис. 10



Рис. 11

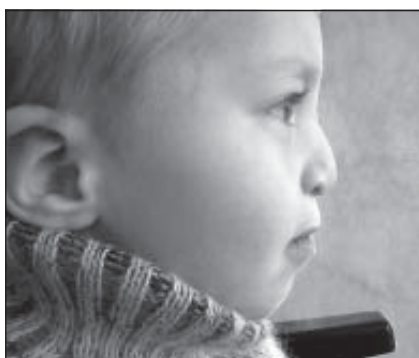


Рис. 12

склепіння присінка порожнини рота, висота шкірної частини перегородки носа наближена до норми. Міжщелепна кістка розташовувалася в альвеолярній дузі, з бічними фрагментами з'єднана періостальними клаптями. Цей результат визнаний добрим.

У 3 хворих відзначені: помітні рубці на верхній губі, незначна різниця за висотою верхньої губи в ділянці валиків фільтрума; незначна зміна вертикального або горизонтального розмірів верхньої губи, нерівномірно виражена висота червоної облямівки; недостатня висота присінка порожнини рота; незначна асиметрія в розташуванні основ крила носа зліва і справа; асиметрія у формі ніздрів зліва і справа. В ділянці носа — вкорочення шкірної частини перегородки носа, сплюснення крил і кінчика носа. Цей результат визнаний задовільним.

У 3 хворих спостерігалися гіпертрофічні рубці на шкірі верхньої губи з одного або обох боків, зміна горизонтального або вертикального розміру верхньої губи; укорочення верхньої губи в ділянці валика фільтрума з одного боку; деформація дуги Купідона й нерівномірно виражена висота червоної облямівки у серединному й бічному відділах, мілкий присінок. У ділянці носа — значне вкорочення шкірної частини перегородки носа, асиметричне розташування основ крил носа зліва і справа; асиметрія форми ніздрів зліва і справа. Міжщелепна кістка не з'єднана з бічними фрагментами періостальними клаптями, рухлива. Ці результати визнані незадовільними.

Для ілюстрації найбільш типових наслідків хірургічного лікування наводимо витяги з історій хвороб двох хворих із вродженою двобічною поєднаною щілиною верхньої губи.

Клінічний приклад 1. Хворий К., 10.10.1999 р. народження (історія хвороби № 45). Діа-

гноз: вроджена двобічна несиметрична (справа — наскрізна щілина верхньої губи, альвеолярного відростка, твердого й м'якого піднебіння, зліва — ізольована) щілина верхньої губи) (рис. 8).

При обстеженні місцево: асиметрія обличчя внаслідок двобічного дефекту верхньої губи, справа дефект поширюється на верхню губу, альвеолярний відросток, тверде й м'яке піднебіння, зліва — на 2/3 висоти верхньої губи з переходом у борозенку, що прямує до основи носового ходу. Шкірна частина перегородки носа різко вкорочена, крило носа справа розтягнуте, сплюснене. Серединний фрагмент верхньої губи (пролябіум) менше бічних фрагментів, зміщений у бік ізольованої щілини. Міжщелепна кістка ротована, випинається правим полюсом вперед.

Дані антропометричного дослідження: висота серединного фрагмента верхньої губи 8 мм, висота червоної облямівки серединного фрагмента 4 мм, висота склепіння присінка порожнини рота серединного фрагмента 3 мм, висота бічного фрагмента верхньої губи справа 10 мм, зліва 11 мм, висота червоної облямівки бічного фрагмента справа 4 мм, зліва 5 мм, ширина дефекту верхньої губи по лінії дуги Купідона справа 12 мм, зліва 5 мм, ширина дефекту верхньої губи біля основи носового ходу справа 10 мм, висота шкірної частини перегородки носа 3 мм, ширина основи носового ходу справа 16 мм, зліва 9 мм, ширина дефекту альвеолярного відростка справа 11 мм.

25.04.2000 р. проведено перший етап оперативного лікування. Операцію проводили на боці наскрізної щілини (справа) описаним вище способом.

Відновлено коловий м'яз рота в ділянці верхньої третини міжщелепної кістки, закрито дефект альвеолярного від-

ростка шляхом викривання, переміщення й зшивання слизово-надокісних клаптів, сформовано присінок порожнини рота в ділянці пролябіума.

Загоєння рани — первинним натягом, шви зняті на сьому добу.

Другий етап оперативного лікування проведений через 1,5 міс — 6.06.2000 р. (історія хвороби № 64) (рис. 9).

При обстеженні місцево: в ділянці верхньої губи справа є малопомітний нижній рубець, зліва — дефект верхньої губи, що захоплює 2/3 її висоти, який далі переходить у борозенку. В ділянці носа: крила носа розташовані практично симетрично, ширина основи носового ходу зліва більше, ніж справа. Шкірна частина перегородки носа вкорочена. Міжщелепна кістка з'єднана з бічним фрагментом верхньої щелепи справа періостальними клаптями.

Під час виконання другого етапу переміщення латерального фрагмента колового м'яза рота розрізи виконували до основи шкірної частини перегородки носа, зокрема, до м'язового фрагмента протилежного боку.

Загоєння рани відбулося первинним натягом, шви знято на сьому добу.

Отримано добрий безпосередній і віддалений естетичний результат через 5 років (рис. 10–12). При огляді місцево: верхня губа достатньої висоти, по лініях валиків фільтрума тонкі симетричні атрофічні рубці. Дуга Купідона правильної форми, з вираженими точками ввігнутості й опуклості. Червона облямівка рівномірної висоти справа і зліва, достатньої глибини присінок порожнини рота. В ділянці носа: основи крил носа симетричні, практично не розширені. Шкірна частина перегородки носа наближена до норми. Міжщелепна кістка розташовується в альвеолярній дузі, з'єднана з бічним фраг-

ментом періостальними клаптями, відсутні ротоносові сполучення.

Дані антропометричного дослідження: висота шкірної частини перегородки носа 8 мм, ширина основи носового ходу справа 8 мм, зліва 8 мм, висота шкірної частини верхньої губи у центрі 11 мм, висота валика фільтрума верхньої губи справа і зліва 11 мм, висота червоної облямівки у центрі 4 мм, справа і зліва — по 5 мм, ширина фільтрума 12 мм, відстань між кутом рота й основою крила носа справа і зліва по 25 мм, висота склепіння присінка порожнини рота у центрі 9 мм.

Клінічний приклад 2. Хворий Г., 24.03.1999 р. народження (історія хвороби № 145).

Діагноз: вроджена двобічна поєднана симетрична щілина верхньої губи, альвеолярного відростка, твердого й м'якого піднебіння (рис. 13). При огляді місцево: асиметрія обличчя внаслідок наскрізного двобічного дефекту верхньої губи, альвеолярного відростка, твердого й м'якого піднебіння. Міжщелепна кістка разом із серединним фрагментом верхньої губи пролябіумом випинає вперед, розташовується біля кінчика носа. Пролябіум недорозвинений, позбавлений м'язового шару, зрощений із премаксилою, межує з вкороченою колумелою. Відзначається різке зменшення висоти склепіння присінка в ділянці серединного фрагмента, а також висоти шкірної частини перегородки носа. Кінчик носа опущений униз, крила носа розтягнуті, сплюснені, зміщені латерально й униз.

Дані антропометричного дослідження: висота серединного фрагмента верхньої губи 6 мм, висота червоної облямівки серединного фрагмента 2 мм, ширина дефекту верхньої губи по лінії дуги Купідона справа 13 мм, зліва 12 мм, висота шкірної частини перегородки носа 3 мм, ширина ос-



Рис. 13



Рис. 14



Рис. 15



Рис. 16

нови носового ходу справа 15 мм, зліва 16 мм, висота склепіння присінка порожнини рота у центрі 4 мм, ширина щілини альвеолярного відростка справа 6 мм, зліва 5 мм, протрузія премаксилі 7 мм.

27.06.1999 р. проведено перший етап оперативного втручання за описаною вище методикою, а через 2 міс — 30.08.1999 р. (історія хвороби



№ 165) — другий етап. Отримано хороший безпосередній (рис. 14) і задовільний віддалений (через 5 років) результат (рис. 15, 16).

Під час огляду місцево: верхня губа достатньої висоти, післяопераційні рубці малопомітні, розташовуються по лініях валиків фільтрума, симетричні. Дуга Купідона правильної форми, виражені точки ввігнутості й опуклості. Висота червоної облямівки незначно асиметрична справа і зліва. Висота склепіння присінка серединного фрагмента достатньої глибини. В ділянці носа: крила носа розташовані практично симетрично, незначно розширені. Висота шкірної частини перегородки носа наближена до норми. Міжщелепна кістка з'єднана з бічними фрагментами верхньої щелепи періостальними клаптями, відзначається незначне звуження верхньої щелепи й випинання вперед премаксилі.

Дані антропометричного дослідження: висота шкірної частини перегородки носа 7 мм, ширина основи носового ходу справа 10 мм, зліва 9 мм, висота шкірної частини верхньої губи у центрі 10 мм, висота червоної облямівки у центрі 6 мм, висота валика фільтрума справа 11 мм, зліва 10 мм, висота червоної облямівки справа 6 мм, зліва 7 мм, ши-

рина фільтрума 12 мм, відстань від кута рота до основи крила носа справа 22 мм, зліва 24 мм, висота склепіння присінка 8 мм.

Висновки

Запропонована методика хейлопластики дозволяє одержати добрі й задовільні результати лікування у 84,5 % хворих. У 15,5 % хворих результати оперативного лікування були незадовільними, тому ці пацієнти потребували додаткових коригувальних операцій. Використання тяги фрагментів колового м'яза рота при поетапному лікуванні забезпечує можливість репозиції премаксилі без додаткових ортодонтичних заходів до прорізування постійних зубів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гулюк А. Г. Методи поетапного хірургічного лікування хворих з вродженою розщелиною верхньої губи та піднебіння: Дис. ... д-ра мед. наук. — Полтава, 2002. — 704 с.
2. Salyer K. E. Excellence in cleft lip and palate treatment // J. Craniofac. Surg. — 2001. — Vol. 12, N 1. — P. 2-5.
3. Козин И. А. Эстетическая хирургия врожденных расщелин лица. — М.: Мартис, 1996. — С. 13-14.
4. Mulliken J. B. Bilateral complete cleft lip and nasal deformity an antropometric analysis of stage to synchrononous repair // Plast. Reconstr. Surg. — 1995. — N 1. — P. 9-23.

5. Врожденные расщелины верхней губы и неба: современные аспекты хирургического лечения / А. С. Артюшкевич, Д. А. Гричанюк, Ф. И. Висмонт, С. А. Артюшкевич // Совр. стоматология. — 2004. — № 2. — С. 20-25.

6. Махкамов М. Э., Мамедов Ад. А. Регистрационно-статистическая программа для центра реабилитации больных с врожденной расщелиной губы и неба в Узбекистане // Стоматология. — 2002. — № 6. — С. 48-52.

7. Белякова С. В., Фролова Л. Е. Врожденные пороки развития лица и челюстей: заболеваемость, смертность, факторы риска // Стоматология. — 1995. — № 5. — С. 72-74.

8. Гулюк А. Г., Крикляс Г. Г., Дмитрієва Н. Б., Крикляс В. Г. Спосіб відновлення верхньої губи у хворих з вродженою двосторонньою сполучною щілиною верхньої губи і піднебіння: Декл. патент на винахід № 68316 від 15.07.2004 р.

9. Корсак А. К., Терехова Т. Н. Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области у детей: Учеб.-метод. пособие. — Мн., 2000.

10. Бессонов С. Н., Давыдов Б. Н., Пшениснов К. П. Вторичная ринохейлопластика при врожденных двусторонних расщелинах верхней губы // Стоматология. — 2000. — № 5. — С. 54-58.

11. Гуцан А. Э. Врожденные расщелины верхней губы и неба. — Кисинев, 1980. — С. 4-5.

12. Environment and genetics in the etiology of cleft lip and cleft palate with reference to the role of folic acid / F. Bianchi, E. Calzolari, L. Skilli et al. // Epidemiol. Prev. — 2000. — Jan.-Feb. — Vol. 24 (1). — P. 21-27.





УДК 614.7:312.6(477)

С. А. Риженко¹, К. П. Вайнер¹, В. Г. Капшук²,
І. І. Грузін², А. Ю. Лисий³, С. В. Дьоміна⁴

МЕДИКО-ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ КРИВБАСУ

Дніпропетровська обласна санітарно-епідеміологічна станція, Дніпропетровськ¹,
Криворізька міська санітарно-епідеміологічна станція, Кривий Ріг²,
Тернівська районна санітарно-епідеміологічна станція, Кривий Ріг³,
Держинська районна санітарно-епідеміологічна станція, Кривий Ріг⁴

Криворізький залізорудний басейн (Кривбас) — один із найстаріших і найбільших басейнів нашої держави. Тут видобувається понад 80 % залізорудної сировини і виробляється 20 % металу України. У басейні сконцентровані гігантські підприємства гірничодобувної промисловості концерну «Укррудпром»: п'ять гірничо-збагачувальних комбінатів (ГЗК) з 10 кар'єрами завглибшки більше 300 м для відкритого способу видобутку і близько 20 шахт завглибшки 80–1300 м для підземного видобутку залізняка; великі виробничі потужності металургійної промисловості [1].

Кривий Ріг належить до міст України з найбільш небезпечною екологічною ситуацією, яка склалася внаслідок тривалого (більше 100 років) та інтенсивного видобування залізних руд і їх переробки. Найбільшими забруднювачами навколишнього природного середовища (НПС) є ВАТ «Міттал Стіл Кривий Ріг» (колишній Криворізький металургійний комбінат «Криворіжсталь» — КМК) та ГЗК, які видобувають залізну руду відкритим способом.

На прилеглих до районів гірських розробок територіях у ряді випадків створюються техногенні комплекси і штучні біогеохімічні провінції. Це веде до забруднення і зниження якості атмосферного повітря (АП), водних об'єктів, ґрунту, сільськогосподарських рослин —

продуктів харчування. Внаслідок цього можливий прояв прямої, а частіше опосередкованої несприятливої дії факторів НПС на здоров'я людини [2].

Мета даного дослідження — узагальнююча гігієнічна оцінка техногенного забруднення НПС та його впливу на стан здоров'я населення (СЗН) Криворіжжя.

Матеріали та методи дослідження

В роботі використано матеріали особистих досліджень, а також інших авторів.

В 90-х роках минулого століття, у зв'язку зі спадом виробництва на промислових підприємствах (ПП) міста, спостерігалось зниження обсягу валових викидів в АП від стаціонарних джерел.

За останні три роки в місті валові викиди в АП забруднюючих речовин (ЗР) зросли на 16 %: з 432,8 до 504,6 тис. тонн на рік. Питома вага в цьому великих підприємств-природокористувачів (КМК, ВАТ «ПівнГЗК», ВАТ «ПівдГЗК», ВАТ «ЦГЗК», ВАТ «ІнГЗК», ВАТ «Криворізький залізорудний комбінат») дорівнює 98,7 %.

У межах санітарно-захисних зон (СЗЗ) ПП нині мешкає близько 5 тис. чоловік. Графіки відселення, згідно з проектами організації СЗЗ підприємств, розраховані на період до 2010 р. і не завжди виконуються своєчасно.

Через це сумарне навантаження на душу населення міста в 2005 р. становило 723 кг ЗР, що майже втричі перевищує цей показник по Дніпропетровській області. Величини фонових концентрацій ЗР в АП, затверджені для Кривого Рогу, перевищують гранично допустимий рівень (ГДР) у 1,3–3,3 рази (щодо пилу, діоксиду азоту, аміаку, діоксиду сірки, оксиду вуглецю, фенолу, формальдегіду).

Крім того, значний внесок у забруднення АП вносить вторинне забруднення від викидів автотранспорту. Останніми роками значно збільшилася кількість автотранспорту на вулицях міста. Санепідслужбою міста проводиться моніторинг стану забруднення АП на основних автомагістралях. Результати дослідження свідчать, що перевищення гранично допустимих концентрацій (ГДК) спостерігається з оксиду вуглецю (в 1,2–2,5 рази), пилу (в 1,2–1,8 рази), свинцю (в 1,1–5,0 рази), формальдегіду (в 1,3–2,2 рази), діоксиду азоту (в 1,2–2,6 рази), оксидантів (у 1,4 рази), діоксиду сірки (в 1,3 рази), вуглеводнів (у 1,2–1,4 рази).

У місті розроблена та затверджена Програма виходу з екологічної кризи, яка містить перелік природоохоронних заходів. Частина з них не виконана через відсутність фінансування: не розроблений проект гранично допустимих викидів



підприємств міста; не розпочато проектно-дослідні роботи щодо будівництва мереж зливової каналізації; не виконуються заходи з виготовлення дослідно-промислової установки демінералізації шахтних стічних вод (СВ); не в повному обсязі виконується проектування і будівництво полігонів для складування твердих побутових відходів; не розроблений проект будівництва сміттєпереробного заводу.

Проблемним сьогодні залишається питання впровадження новітніх технологій на ПП. Через недостатнє фінансування не виконуються в повному обсязі комплексні програми заходів з питань охорони НПС. Негативним є той факт, що не впроваджуються сучасні методи газоочищення промислових викидів.

У зв'язку з цим санепідслужбою міста в Криворізький міськвиконком направлено лист із пропозицією розглянути питання доцільності подальшого будівництва на території басейну підприємств-забруднювачів НПС.

Результати дослідження та їх обговорення

Лабораторними дослідженнями стану забруднення АП прилеглої до КМК території, виконаними санепідслужбою міста, виявлено концентрації пилу, двоокису сірки, двоокису азоту, фенолу, які в 3–5 разів перевищують такі в АП контрольної зони. Перевищення сумарного забруднення АП досліджуваної зони, порівняно з контрольною, становить 2,7–3,8 рази, що узгоджується з результатами досліджень В. О. Гапона [3].

На території промислової міської агломерації специфічними і найбільш інформативними ЗР є важкі метали (ВМ) і їхні сполуки. Крім того, за ступенем токсичності, здатністю накопичуватися в організмі людини, чинити шкідливий вплив навіть у низьких концентраціях, ВМ можна вважати пріоритетними забруднювачами НПС [4].

Виконані останніми роками лабораторні дослідження біохімічного і мінерального складу ґрунту Кривбасу підтверджують наявність у ньому істотних несприятливих змін. У досліджуваних пробах ґрунту, відібраних у різних точках території житлових масивів міста і прилеглих сільгоспугідь, виявлено широкий спектр макро- і мікроелементів.

Заслужовують на увагу в цьому аспекті дані В. О. Гапона і співавторів [5] про накопичення ВМ у харчових рослинах, вирощуваних на земельних угіддях нашого регіону. Визначався вміст свинцю, кадмію, хрому, нікелю, марганцю, міді, цинку і заліза в основних групах культур харчових рослин (зелених коренеплодах, фруктах), що виростають у СЗЗ КМК і контрольній умовно «чистій» зоні (УЧЗ) — в житловому масиві Рибасове, що знаходиться на відстані більше 20 км від КМК.

У результаті знайдено, що в усіх зразках продуктів виявлявся найбільший вміст заліза, концентрації якого варіювали від 27,04 до 58,34 мг/кг сухої речовини в різних рослинах УЧЗ і від 47,23 до 422,47 мг/кг сухої речовини в рослинах СЗЗ. Концентрації заліза були вищими серед рослин СЗЗ, порівняно з рослинами УЧЗ: в яблуках — в 9,9, капусті — 7,1, буряку — 3,8, картоплі — 1,3 рази. На другому місці серед ВМ знаходився цинк, вміст якого коливався від 10,8 до 18,53 мг/кг в УЧЗ і від 8,6 до 24,58 мг/кг — в СЗЗ. Третє місце посідав хром: його концентрації були в межах 3,62–9,19 мг/кг у досліджуваних рослинах контрольної зони і 2,77–11,39 мг/кг — у рослинах дослідної зони. Вміст інших ВМ за питомими концентраціями визначався в такому порядку: мідь, марганець, свинець, кадмій [3].

Останніми роками для вивчення просторового розподілу ВМ в ґрунті гігієністами використовується метод геохімічного картування, який дозволяє встановити характер за-

бруднень (площа і концентрації речовини) не тільки в межах промислової, але і прилеглої селітебної території.

Дослідженнями В. О. Гапона [6] вивчено особливості забруднення території СЗЗ КМК загальною площею 3,2 км² (на 1/3 якої мешкало населення). Контрольні дослідження проводилися на такій же площі УЧЗ, що знаходиться на віддаленні більше 22 км від КМК.

Встановлено, що в межах території СЗЗ КМК у ґрунті виявлялося 10 найпоширеніших елементів ВМ (свинець, цинк, хром, марганець, мідь, кобальт, нікель, барій, ванадій, фосфор). З усієї кількості відібраних проб (199 у СЗЗ і 166 — в УЧЗ) вміст рухомих форм свинцю в 40,7 % випадків перевищував фонові рівні (20,0 мг/кг), в 29,6 % концентрації були на рівні ГДК (30,0 мг/кг), а в 7 % — понад 50,0 мг/кг.

Перевищення ГДК хрому (100,0 мг/кг) у ґрунті території СЗЗ виявлено в 30,6 % проб, причому в 2,0 % випадків воно було удвічі більше ГДК (більше 200,0 мг/кг). Концентрації цинку були вищими ГДК в 8,0 % проб ґрунту (ГДК — 300,0 мг/кг). Найбільшу площу присутності в ґрунті СЗЗ мав марганець (75 %), а найменшу — свинець (12 %).

Т. В. Горбань і співавтори [7] вивчали особливості розподілу ВМ у ґрунті селітебної зони міста. Аналізуючи вміст ВМ у ґрунті в середньому по районах, відзначали більш інтенсивне накопичення металів у ґрунті Дзержинського та Тернівського районів; винятком був тільки вміст кадмію у ґрунті Жовтневого району. Дослідження дозволили зробити висновок про вплив техногенних забруднювачів металургійних і гірничодобувних ПП на загальний рівень накопичення металів; господарчо-побутова діяльність теж робила значний внесок у зростання рівня вмісту цинку, міді, кадмію та свинцю, утворюючи осередки зі значною концентрацією цих металів.

Отже, вкрай актуальною є



проблема охорони ґрунтового покриву від дії шкідливих токсичних речовин будь-якого походження (солі ВМ, пестициди, газоподібні й рідкі токсиканти), оскільки через ґрунт вони потрапляють у рослини, а потім — в організм теплокровних тварин і людини, що є кінцевою ланкою біогеохімічного ланцюга.

У табл. 1 наведено результати вивчення В. В. Порослою і співавторами [8] вмісту солей ВМ у молоці, споживаному населенням міста.

Як підкреслюють автори, спостерігається стабільне збільшення вмісту в молоці іона міді по всьому регіону в 2,2 разу, при цьому в північній частині міста — в 1,7, у південній — в 2,8 разу. За вмістом цинку в молоці в різні роки існують значні коливання. Разом з цим, помітна тенденція до зменшення концентрації цинку в південній частині й до збільшення — в північній частині міста.

Особливої актуальності в Кривбасі набула проблема якості води в водоймищах у

зв'язку з комплексним використанням їх, у першу чергу, для господарсько-питного водопостачання.

Дані багаторічного системного контролю за станом природних водоймищ міста — річки Інгулець та її притоки Саксагань — вказують на негативний вплив на якість річної води вище розташованих міст і селищ Кіровоградської області, а також ПП і господарських об'єктів басейну.

Це зумовлено скидами, в першу чергу, високомінералізованих шахтних СВ ПП концерну «Укррудпром», а також ПП металургійного комплексу. Слід підкреслити, що промислові, а в деяких випадках господарсько-побутові СВ скидаються у водоймища лише після часткового очищення.

З поданих на рисунку даних видно, що у 2001 р. обсяги скиду у водоймища СВ збільшилися, порівняно з 2000 р., у 2,3 разу; неочищених СВ — у 1,4 разу. Ці зміни відбулися у зв'язку з нарощуванням виробництва на ПП басейну.

Таблиця 1

Вміст солей важких металів у молоці, споживаному населенням Кривбасу, за 1996–2000 рр., мг/кг

Об'єкти спостереження	Визначуваний інгредієнт	Динаміка показників за роками				
		1996	1997	1998	1999	2000
Міськмолкозавод № 1	Цинк	2,04	1,65	1,39	1,86	1,23
	Мідь	0,11	0,26	0,23	0,32	0,31
Міськмолкозавод № 2	Цинк	1,29	1,64	1,36	1,63	1,81
	Мідь	0,18	0,22	0,25	0,24	0,30

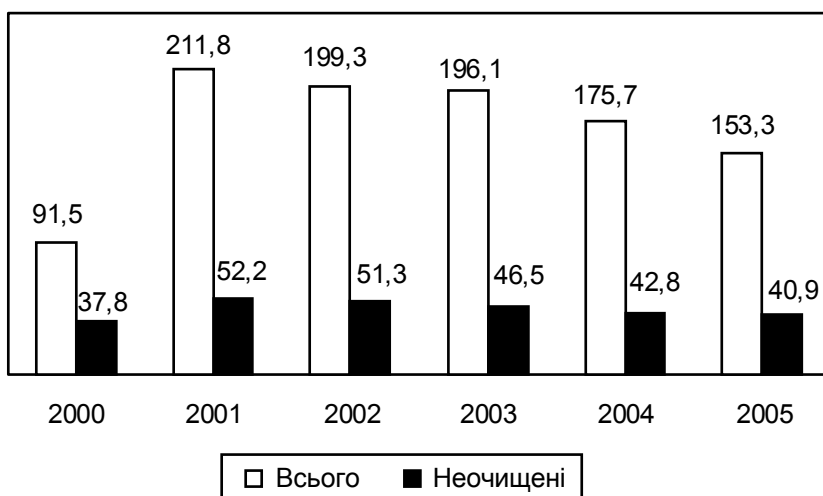


Рисунок. Динаміка обсягів скиду стічних вод по Кривбасу в 2000–2005 рр., млн. м³

Надалі обсяги СВ, у тому числі неочищених, з року в рік зменшуються: у 2005 р., порівняно з 2000 р., зменшився обсяг неочищених СВ, що скидаються у водоймища, — з 41,3 до 24,2 %. Хоча відсоток неочищених стоків залишається ще надто високим — на рівні 23,7–25,7 %.

Значний обсяг СВ, що скидаються, відзначається високим ступенем мінералізації. В окремі періоди року (під час щорічного регламентного скиду високомінералізованих шахтних СВ) вміст хлоридів становить у створі постійного відбору проб (поблизу с. Новоселівка за течією р. Інгулець) 960–3000 мг/дм³ (у січні в період скиду) і 152–1860 мг/дм³ (у квітні після закінчення скиду). В період скиду СВ показники у 2,7–8,5 разу перевищують нормативи. Навіть після промивання річки рівні хлоридів не досягають нормативних показників, що свідчить про втрачену природну відновлювальну здатність річки, а це, в свою чергу, може призвести до катастрофічних наслідків.

Цікавою є робота Е. М. Білецької [9], в якій надана гігієнічна оцінка сумарного добового надходження (СДН) ВМ в організм жителів Кривбасу (табл. 2).

Як видно з наведених даних, максимальні дози СДН окремих металів (свинець, цинк) у 3–3,5 разу перевищують допустиме добове навантаження.

Таким чином, населення регіону постійно зазнає шкідливого впливу забрудненого НПС. Результатом незадовільного стану НПС, соціально-економічних і психологічних факторів життя є зниження рівня СЗН міста.

Е. М. Білецькою зі співавторами проведено комплексне дослідження взаємозв'язку вмісту ВМ у вододжерелах й питній воді водогонів Кривого Рогу та стану репродуктивної функції вагітних як найбільш чутливої частини населення. Результати дослідження свідчать, що наявність ВМ у воді



вододжерел, навіть у низьких концентраціях, з певною мірою вірогідності, є фактором ризику розвитку репродуктивних порушень у вагітних та морфофункціональної патології новонароджених [10].

На думку М. М. Паранько і співавторів, ВМ НПС статистично вірогідно впливають на рівень фізичного розвитку, стан імунної системи, захворюваність дітей. Авторами встановлена кореляційна залежність між надходженням і нагромадженням металів у організмі й імунологічними показниками ($R=+0,31$; $R=+0,48$ відповідно), рівнем фізичного розвитку ($R=+0,30$; $R=+0,43$), захворюваністю ($R=+0,33$; $R=+0,53$). Показники сили впливу СДН ВМ на рівень захворюваності достатньо високі і дорівнюють 0,71–0,81. Це свідчить про те, що на 71–81 % рівень дисперсії захворюваності зумовлений величиною СДН металів (як токсикантів, так і мікроелементів) у організм дітей [11].

Наслідками негативного впливу такого стану НПС є значне погіршення СЗН, що характеризується зниженням народжуваності й зростанням смертності, в тому числі серед осіб працездатного віку.

В демографічному розвитку за останні 10 років показник народжуваності по місту знизився на 28,6 %: у 2005 р. 9,0 (на 1000

чол.). У динаміці за 5 років чисельність мешканців міста зменшилася на 6,7 %. Питома вага дитячого населення знизилася (в 2005 р. — 14 %).

Показник природного руху має негативний характер і дорівнює 9,0, що пов'язано зі зростанням смертності на 14,6 % (18,0 на 1 тис. чол. у 2005 р. проти 15,7 у 2001 р.). У структурі причин смертності перше місце вже багато років посідають хвороби системи кровообігу (58,07 %), друге місце — онкологічні захворювання (11,5 %), на третьому місці — захворювання органів травлення (7,44 %).

Смертність населення працездатного віку зросла на 15,3 %: з 801,2 (на 100 тис.) у 2000 р. до 923,7 у 2005 р. Смертність від серцево-судинних захворювань зросла за цей же період на 6,3 %.

Показник малюкової смертності у 2005 р. знизився порівняно з 2004 р. на 4,4 %, але, як і раніше, перевищує обласний і рейтинговий показники на 9 %.

Показники захворюваності населення з року в рік мають тенденцію до збільшення. Протягом останніх років відмічається прогресивний ріст показників розповсюдженості хвороб системи кровообігу як основних предикторів формування фатальних подій. Ріст ви-

щевказаного показника за 5 років становить 43 % (з 3806,8 до 5444,2).

Негативна динаміка за останні 5 років спостерігається щодо захворюваності на онкологічну патологію (зросла на 18,0 %) та смертності від злоякісних пухлин (на 8,4 %).

Загрозливими темпами поширюються туберкульоз, онкозахворювання та ВІЛ-інфекція. Захворюваність на туберкульоз за досліджуваний період збільшилася на 11,2 %. Показник смертності від туберкульозу стабільно високий, відносно обласного він зріс на 64,1 %.

Захворюваність на ВІЛ-інфекцію та СНІД зросла на 38,3 %. Смертність від ВІЛ-асоційованих захворювань та СНІД за 5 років має приріст у 75 разів.

За спостереженнями В. О. Гапона [3], у жінок-мешканок досліджуваної зони патогномічні ознаки ускладнення вагітності зустрічалися вірогідно частіше порівняно з жителями УЧЗ. Найчастішими патологічними відхиленнями під час пологів серед техногенно залежних груп були загрозлива асфіксія плода, обвиття плода пуповиною, зниження життєздатності новонародженого за шкалою Апгар. У новонароджених була вірогідно менша маса та довжина тіла, маса плаценти.

Донозологічне реагування імунної системи у дітей 6–10 років та дорослих 25–49 років виражено пригнічене зустрічається частіше в 5,5 разу серед дітей та у 9 разів — серед дорослих досліджуваної території.

Встановлено, що в районі більшого техногенного навантаження серед дітей спостерігається синдром «екологічної дезадаптації», а саме — високий рівень загальної захворюваності (головним чином за рахунок хвороб органів дихання); більш високий рівень алергодерматозів; велика поширеність лімфаденопатій; ознаки серцево-судинної дезадаптації [3].

Таблиця 2

Сумарне добове надходження металів з продуктами, водою і повітрям, мг/д

Шлях надходження	Свинець	Кадмій	Мідь	Цинк
Продукти харчування				
М	0,13	0,0202	1,74	7,11
min	0	0	0,014	0,82
max	1,225	0,244	23,1	22,4
Питна вода	0,0019	0	0,046	0,0086
Повітря				
М	0,0006	0,0002	0,0008	0,0016
min	0,00002	0,0001	0,0001	0,0001
max	0,0003	0,0003	0,0039	0,0047
Сумарне надходження				
М	0,13	0,0204	1,792	7,12
min	0,00002	0,0001	0,014	0,825
max	1,227	0,244	23,09	22,4
Допустиме добове навантаження	0,43	0,07		
Добова потреба			2–5	13–25



Велику занепокоєність викликає негативна динаміка показників стану здоров'я дитячого населення регіону. За останні 5 років загальна захворюваність (за результатами поглиблених медоглядів) зростає серед дітей дошкільного віку на 26,7 % (з 358,4 до 454,3), а серед школярів — на 11,6 % (з 432,0 до 482,3 на 1000 обстежених). Найбільші темпи зростання мають: функціональні порушення центральної нервової системи (+2,2 разу та +2,0 % відповідно); порушення опорно-рухового апарату (+65,1 % та +6,9 %); функціональні порушення серцево-судинної системи (+43,0 % та +23,6 %). Темп зростання має дещо менш виражений характер і становить відповідно: захворюваності шлунково-кишкового тракту (+1,2 % та +23,7 %); хронічної патології та функціональних відхилень (+26,7 % та +11,6 %).

Аналіз захворюваності дітей віком від 0 до 14 років (на 10 000 осіб) свідчить про зростання холециститів і холангітів на 49,2 %; розладів психіки та поведінки — на 39,0 %; хвороб кістково-м'язової системи — на 22,2 %; хвороб нервової системи — на 18,7 %; захворювань мигдаликів — на 5,1 %; гастритів і дуоденітів — на 4,7 %.

Таким чином, результати дослідження констатують значну забрудненість НПС регіону пилом, шкідливими газами, ВМ. У результаті проведеного дослідження отримані об'єктивні дані, за якими можна стверджувати, що СЗН Кривбасу екологічно детермінований. Постійно зростаюче забруднення НПС регіону зумовлює погіршення стану здоров'я населення, в першу чергу дитячого.

Водночас лікувально-профілактичні заклади міста сьогодні не мають у достатній кількості діагностичного та лікувального медичного обладнання для проведення своєчасного виявлення захворювань і необхідного стандартизованого лікування.

Доцільно невідкладно ввести на території Кривбасу біологічний моніторинг, об'єднуючий контроль токсичності, радіоактивного забруднення, мутагенності і канцерогенності ЗР.

Крім того, назріла гостра потреба ухвалення закону, який передбачає реальну відповідальність за псування біохімічного і мінерального складу ґрунту, що пропонувалося нами раніше [1]. Вважаємо, що слід прийняти екологічний Кодекс України, а також ввести дієву податкову політику, за допомогою яких можна налагодити управління екологічною ситуацією.

Висновки

1. Залізородні та металургійні підприємства Кривбасу є джерелами інтенсивного промислового забруднення НПС регіону.

2. Встановлено, що концентрації пилу, шкідливих газів, макро- і мікроелементів у АП перевищують ГДР від 1,2 до 5,0 разу. Виявлено значні рівні забруднення ВМ ґрунту та інших об'єктів НПС Кривбасу.

3. В межах СЗЗ промислових підприємств до цього часу проживає близько 5 тис. чоловік.

4. Доведено надходження ВМ з продуктами, водою і повітрям в організм жителів регіону.

5. Вміст ВМ у ґрунтах міських територій необхідно розглядати та вивчати як один із факторів дестабілізації життєвого середовища людини.

6. Невідкладно необхідно ввести на території Кривбасу біологічний моніторинг.

7. Назріла гостра потреба ухвалення закону про охорону біохімічного і мінерального складу ґрунту.

8. Слід прийняти екологічний Кодекс України, а також ввести дієву податкову політику, за допомогою яких можна налагодити управління екологічною ситуацією.

9. Лікувально-профілактичні заклади міста потребують забезпечення необхідним діагностичним і лікувальним обладнанням для проведення своєчасного виявлення захво-

рувань і стандартизованого лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Лысый А. Е., Артюх В. М., Рыженко С. А.* Экология Кривбасса: социально-гигиенические проблемы и перспективы оздоровления. — Кривой Рог, 2002. — 226 с.

2. *Гончарук Е. И.* Гигиеническое значение почвы в формировании здоровья населения // Гигиена и санитария. — 1990. — № 4. — С. 4-7.

3. *Гапон В. О.* Гігієнічна діагностика впливу хімічних факторів на робітників та населення металургійного регіону: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2003. — 35 с.

4. *Огір Л. Б.* Важкі метали в об'єктах навколишнього середовища та їх вплив на здоров'я населення // Медичні перспективи. — 1998. — Т. 111, № 3. — С. 70-72.

5. *Особенности* накопления тяжелых металлов в основных пищевых растениях крупного металлургического региона / В. А. Гапон, Н. Г. Сметана, В. Н. Савосько и др. // Гигиена, токсикология, физиология труда и профпатология в промышленности: Сб. науч. работ. — Кривой Рог, 1995. — С. 255-258.

6. *Гапон В. А.* Особенности загрязнения территории СЗЗ металлургического комбината ТМ техногенного происхождения // Довкілля та здоров'я. — 2000. — № 3 (14). — С. 25-27.

7. *Горбань Т. В., Гапон В. О., Савосько В. М.* Особенности розподілу важких металів у ґрунті селітебної зони м. Кривого Рогу // Матеріали II міжнарод. науч.-практ. конф. «Проблеми екології та екологічного просвіщення». — Кривой Рог, 2003. — С. 194-196.

8. *Порослая В. В., Гопкало Н. С., Озернова Н. Н.* Сравнительная гигиеническая оценка содержания солей тяжелых металлов в молоке в разных районах города Кривого Рога // Там же. — С. 262-263.

9. *Белецкая Э. Н.* Гигиеническая оценка суммарного суточного поступления тяжелых металлов в организм в условиях промышленных городов // Довкілля та здоров'я. — 1999. — № 2 (9). — С. 2-6.

10. *Гігієнічна оцінка важких металів у воді та їх вплив на репродуктивне здоров'я жінок в умовах Дніпропетровської області* / Е. М. Білецька, Л. Є. Чуб, В. О. Овчиннікова, В. В. Зайцев // Матеріали науч.-практ. конф. «Проблеми епідеміології, екології та гігієни». — Днепропетровск, 2001. — С. 272-273.

11. *К проблеме* комбинированного влияния тяжелых металлов на организм / Н. М. Паранько, Н. И. Рублевская, Э. Н. Белецкая и др. // Там же. — С. 220-222.





СВІТЛОЇ ПАМ'ЯТІ ДРУГА

1 липня 2006 року раптово помер завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Одеського державного медичного університету, доктор біологічних наук, професор, член редакційної колегії «Одеського медичного журналу» Володимир Клеончук Напханюк. Життя професора обірвалося в повному розквіті сил і творчих планів. Тяжкої, непоправної втрати зазнали університет, сім'я, друзі, колеги, учні.

Володимир Клеончук Напханюк народився 6 лютого 1950 року в селі Грушка Ульяновського району Кіровоградської області. Після закінчення школи отримав освіту в Одеському медичному училищі № 3.

З почуттям ностальгії та глибокої поваги до командирів згадував Володимир Клеончук повні життєвих уроків, яскравих незабутніх подій роки служби фельдшером у Середньоазіатському прикордонному окрузі. Після служби в армії вступив до Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова, який закінчив у 1978 році з відзнакою. Ще в студентські роки проявився організаторський талант Володимира Клеончука: він був старостою курсу, головою студентської ради лікувального факультету, членом комітету комсомолу інституту.

З 1978 по 1992 роки він пройшов шлях від аспіранта до професора кафедри біохімії. В 1982 році захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук. Дослідження Володимира Клеончука були присвячені вивченню впливу радіаційного опромінення на ферментні системи обміну вуглеводів, зокрема пентозного шляху і гліколізу. В 1991 році в Москві він успішно захистив докторську дисертацію «Процеси ферментативного гальмування перекисного окиснення ліпідів і їх регуляція при комбінованих радіаційних ураженнях».

У 1993 році Володимира Клеончука Напханюка за конкурсом обрали на посаду завідувача кафедри гістології, цитології та ембріології Одеського державного медичного університету.

Комунікабельність, палке бажання зробити гістологію справою свого життя дозволили Володимир Клеончук стати душею колективу кафедри, натхненником різнобічних наукових пошуків. У цей період наукові інтереси Володимира Клеончука полягали у вивченні впливу несприятливих факторів навколишнього середовища на морфофункціональні особливості органів і тканин на різних етапах онтогенезу.

Вміння бачити глибинні проблеми як у фундаментальній медичній науці, так і у практичній дозволило Володимир Клеончук проводити спільні наукові роботи з вченими — терапевтами, хірургами, гінекологами, інфекціоністами, стоматологами. Під керівництвом Володимира Клеончука

вчени університету виконали й успішно захистили більше 20 кандидатських і докторських дисертаційних робіт. Володимир Клеончук — автор понад 200 наукових праць, 20 раціоналізаторських пропозицій і винаходів.

Гідний внесок зробив Володимир Клеончук у розвиток видавничої справи Одеського медичного університету. Його перу належать кілька книжок, виданих у серії «Бібліотека студента-медика», членом головної редколегії якої він був понад шість років — з дня заснування серії. Плідною була його праця в редакційних колегіях журналів «Досягнення біології та медицини» й «Інтегративна антропологія». Завдяки його зусиллям колектив вчених Одеського медуніверситету видав багато у чому унікальний атлас «Морфологія клітин крові лабораторних тварин і людини».

Усі, кому доводилося спілкуватися з Володимиром Клеончуком, високо цінували в ньому професіоналізм, а також його надзвичайні людські якості: готовність завжди допомогти порадою і ділом, любов до життя, простоту в спілкуванні, дотепність. Володимир Клеончук був людиною незламної волі, яка сміливо зустрічала і долала труднощі в житті, завжди, до останнього аргументу, відстоюючи свою точку зору.

Світла пам'ять про Володимира Клеончука Напханюка завжди збережеться в серцях колег і учнів Професора з великої літери.

*Редакційна колегія,
друзі, колеги, учні*





УДК 615.275.4.015.4
СЕЛЕНОРГАНИЧЕСКИЕ И СЕЛЕННЕОРГАНИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ КАК ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ
ОТЕКЕ ЛЕГКИХ

Б. Н. Галкин, И. Е. Барина, В. Е. Осетров, Т. О. Филлипова

Рассматривается проблема применения селенорганических и селеннеорганических соединений в качестве антиоксидантов при токсическом отеке легких. Установлено, что оба вещества обладают антиоксидательными свойствами, но селенит Na менее токсичен.

Ключевые слова: антиоксиданты, соединения селена.

УДК 616.36-008.6:577.115.7:612.393:599.323.4
СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ
ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС, ПОЛУЧЕННЫХ
ОТ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ САМЦОВ И САМОК

Е. А. Герасименко, К. Л. Сервецкий

В результате проведенных исследований установлено, что в физиологических условиях существования половозрелых самок содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в печени и сыворотке крови выше аналогичных показателей одновозрастных самцов. Употребление алкоголя самками и самцами перед спариванием в значительной степени усиливало интенсивность образования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), особенно у самок. В онтогенезе поколения самцов и самок, полученного от алкоголизованных предшественников, содержание продуктов ПОЛ в печени и сыворотке крови достоверно выше аналогичных показателей одновозрастного контроля. У этих животных в значительной степени снижен уровень эндогенной неспецифической резистентности организма.

Ключевые слова: онтогенез, алкоголь, печень.

УДК 612.461.234:615.33:612-092.9
ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И ПРЕДУКТАЛА НА
ОСМОРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У БЕЛЫХ КРЫС
ПРИ ГЕНТАМИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ

А. И. Гоженко, М. П. Владимирова, И. А. Кузьменко

В опытах на 30 белых нелинейных крысах-самцах массой 80–90 г при введении гентамицина в дозе 10 мг/100 г массы тела 1 раз в день в течение 7 дней в условиях индуцированного водного диуреза показано нефротоксическое действие данного препарата, проявившееся нарушением функции проксимального канальца нефрона и существенным изменением осморегулирующей функции почек, т. е. уменьшением их способности к осмотическому разведению мочи. Введение янтарной кислоты как энергетического субстрата и предуктала как стабилизатора синтеза макроэргов при гентамициновой нефропатии свидетельствуют о положительном влиянии данных препаратов на осморегулирующую функцию почки.

Ключевые слова: почка, гентамицин, осморегуляция, янтарная кислота, предуктал.

УДК 616.89-008.46-02:547.96:612.434.14
ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ ВАЗОПРЕССИНОВОГО
РЯДА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ КРЫС

А. Л. Дроздов, В. И. Черная

Изучена динамика физической работоспособности крыс на фоне действия пептидов вазопрессининового ряда (дезглицинамидных соединений, производных аргинин-вазопрессиновой кислоты, фрагментов и аналогов гормона). Установлено, что практически все исследуемые ксенобиотики угнетают физическую работоспособность крыс, а «эталонный» ноотропный препарат пирацетам и неспецифический коннектор памяти этимизол существенно на изучаемый показатель не влияли.

Ключевые слова: нейропептиды, вазопрессин, физическая работоспособность.

УДК 547.584:898.07+615.33.07
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ
ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗО- И ДИБЕНЗОКРАУН-ЭФИРОВ
Л. А. Конуп, И. П. Конуп, С. М. Плужник-Гладырь, С. А. Котляр

Впервые сопоставлены противомикробные свойства синтезированных 25 хлор-, бром- и йодзамещенных дистальных («симметричных») и проксимальных («несимметричных») бензо- и дибензокраун-эфиров и их нециклических родственных соединений. Обнаружено, что многие из исследованных макроциклов подавляют рост грамположительных микроорганизмов, в то время как отсутствие действия на грамотрицательные тест-культуры демонстрируют все обсуждаемые соединения. Установлено, что трансформация неактивного бензокраун-эфира в соответствующее моно- или дигалогенпроизводное приводит к появлению высокой или средней активности.

Ключевые слова: ароматические краун-эфиры, галогенпроизводные, противомикробные свойства.

УДК 615.212:615.217:615.038:616-092.9
О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО
ПРЕПАРАТА ТРАМАДОЛА И ДРОТАВЕРИНА
В. И. Мамчур, В. И. Опришко, Е. В. Хомяк, А. А. Нефедов

Изучалась безопасность применения находящегося в стадии доклинического испытания нового комплексного препарата, содержащего активный анальгетик трамадол и сильный спазмолитик дротаверин. Комбинация проявляет анальгезирующие свойства при боли спастического характера умеренной интенсивности, относится к III классу токсичности, не обладает аллергенными свойствами. Комбинированный препарат при внутривенном введении животным снижал у них локомоторную и исследовательскую функции и умеренно ослаблял эмоциональный компонент реакции, не обладал тератогенным и эмбриотоксическим действием.

Ключевые слова: трамадол, дротаверин, комбинированный препарат.

УДК 577.12:616-055.6-092.9:612.014.482.4
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ
ОБМЕНА КРЕАТИНА В ТКАНЯХ ОДНОМЕСЯЧНЫХ
КРЫСЯТ И ПОЛОВОЗРЕЛЫХ ЖИВОТНЫХ

А. А. Мардашко, Г. Ф. Степанов

Цель работы — изучение содержания предшественников обмена креатина — аминокислот аргинина, глицина и гуанидинацетата — в тканях одномесячных крысят и половозрелых животных. Установлено, что концентрация предшественников синтеза креатина у интактных одномесячных крысят значительно ниже, чем у половозрелых животных, а содержание в крови исследуемых аминокислот выше и экскретируются они в большем количестве по сравнению с интактными половозрелыми животными. Это свидетельствует о том, что функционально креатинобразующая система крысят более слабая, чем у половозрелых животных, а высокая концентрация аргинина, глицина и гликоциаминина в крови связана с усилением биосинтетических процессов у молодых животных.

Ключевые слова: потомки, аминокислоты, креатинобразующая система.

УДК 57.008.5:616.155.1/575.322
МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ БЕРЛИТИОНА НА СОДЕРЖАНИЕ
МАКРОЭРГИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ЭРИТРОЦИТАХ
КРОВИ ВЫВОДКА, ПОЛУЧЕННОГО ОТ РАДИАЦИОННО
ПОРАЖЕННЫХ САМЦОВ И САМОК

Е. О. Маркова, В. К. Напханюк

В результате проведенных исследований было установлено, что в поколении F₁, полученном от самцов и самок, которые перед спариванием были подвержены длительному γ-облучению в суммарной дозе 1 Гр, на всех этапах постнатального онтогенеза наблюдалось резкое снижение содержания макроэргических соединений. Использование берлитиона после радиационного поражения в суммарной дозе 1 Гр способствовало улучшению показателей в эритроцитах крови АМФ, АДФ и АТФ на всех этапах онтогенеза и даже обновлению его до уровня контроля у 2-недельных и 12-месячных животных.

Ключевые слова: γ-облучение, макроэргические соединения, эритроциты, онтогенез.





UDC 547.584:898.07+615.33.07

ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF SOME HALOGENO-SUBSTITUTED BENZO- AND DIBENZOCROWN ETHERS

L. O. Konup, I. P. Konup, S. M. Pluzhnik-Gladyr, S. A. Kotlyar

For the first time the antimicrobial properties of 25 synthesized chloro-, bromo- and iodosubstituted distal ("symmetric") and proximal ("non-symmetric") benzo- and dibenzocrown ethers and their non-cyclic relative compounds were compared. It was discovered, that many of the researched macrocycles suppress the growth of grampositive microorganisms, while the absence of activity on gramnegative structures is demonstrated by all discussed compounds. It was established, that the transformation of inactive benzocrown ethers into the corresponding mono- or diagonal derivative leads to the appearance of high or intermediate activity.

Key words: aromatic crown ethers, halogenoderivatives, antimicrobial properties.

UDC 615.275.4.015.4

SELENORGANIC AND SELEN-NONORGANIC COMPOUNDS AS DRUGS OF CHOICE IN TOXIC PULMONARY OEDEMA

B. M. Galkin, I. Ye. Barinova, V. E. Osetrov, T. O. Philipova

The problem of selenorganic and selenonorganic compounds application as antioxidants in toxic pulmonary oedema is presented. It is established, that both substances have antioxidative properties, but the selenite Na is less toxic.

Key words: antioxidants, selenium compounds.

UDC 615.212:615.217:615.038:616-092.9

ABOUT SAFETY OF A NEW COMBINED DRUG OF TRAMADOL AND DROTAVERIN

V. I. Mamchur, V. I. Oprishko, Ye. V. Khomyak, A. A. Nefedov

The application safety of a new combined drug, which is in a preclinical testing stage, is studied. The drug contains an active analgesic tramadol and strong spasmolytic drotaverin. The combination exposes the analgesic properties in spastic moderate pain, is referred to the III class of toxicity, non-allergenic. The combined drug with introabdominal introduction to animals decreased the locomotor and research function and moderately weakened an emotional component of the reaction, without a teratogenic and embryotoxic action.

Key words: tramadol, drotaverin, a combined drug.

UDC 616.36-008.6:577.115.7:612.393:599.323.4

CONTENT OF PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS PRODUCTS IN THE LIVER AND BLOOD SERUM OF RATS BORN FROM ALCOHOL-CONSUMING FEMALE AND MALE RATS

O. A. Gerasymenko, K. L. Servetsky

It was established in the studies made that the content of dien conjugates and malonic dialdehyde in the liver and blood serum of mature female rats under physiological conditions was significantly higher than the same indices of the male rats. The intake of alcohol by female and male rats before copulation intensified formation of POL products, especially in female rats. Ontogenesis of female and male generation which is born from alcohol-consuming rats shows that content of POL products was significantly higher than the same indices of the same age control. It was suggest that these animals had considerably reduced level of the organism's endogenic non-specific resistancy.

Key words: ontogenesis, alcohol, liver.

UDC 577.12:616-055.6-092.9:612.014.482.4

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF PRECURSORS OF CREATINE METABOLISM IN THE TISSUES OF THE 1-MONTH-OLD POSTERITY AND ADULT RATS

O. O. Mardashko, G. F. Stepanov

The purpose of work was study of contents of creatine metabolism precursors: arginine, glycine and guanidine acetate in tissues of 1-month-old posterity and adult rats. It is established, that creatine synthesis precursors concentration in intact 1-month-old posterity is considerably lower than in adult animals, and the contents of investigated amino acids in the blood is higher and they are excreted in a greater amount in comparison with intact adults. It is an evidence that functionally creatine-forming system of 1-month-old posterity is much more weak, than adults', and high concentration of arginine, glycine and guanidine acetate in the blood, probably, associated with intensifying of the biosynthetic processes in young animals.

Key words: posterity, amino acids, creatine-forming system.

UDC 612.461.234:615.33:612-092.9

THE EFFECT OF AN AMBER ACID AND PREDUCTAL ON OSMOREGULATORY FUNCTION OF KIDNEYS IN WHITE RATS AT GENTAMYCIN NEPHROPATHY

A. I. Gozhenko, M. P. Vladimirova, I. A. Kuzmenko

Experiments were conducted on 30 white non linear male rats with the weight 80-90 g. They were introduced gentamycin in a doze of 10 mg/100 g of the body weight once a day for 7 days under conditions of water diuresis. The experiment showed nephrotoxic effect of the preparation which manifested itself in dysfunction of nephron proximal tubules and considerable change of renal osmoregulatory function, decrease of ability for osmotic urine dilute. Introduction of an amber acid, as a power substrate, and preductal as stabilizer of synthesis power substrate, at gentamycin nephropathy, testify to positive influence of the preparations on osmoregulatory function of kidneys.

Key words: kidneys, gentamycin, osmoregulation, an amber acid, preductal.

UDC 57.008.5:616.155.1/575.322

MECHANISMS OF BERLITION'S INFLUENCE UPON THE CONTENT OF HIGH-ENERGY COMPOUNDS IN THE BLOOD ERYTHROCYTES OF THE BROOD OBTAINED FROM RADIATION INJURED MALES AND FEMALES

O. O. Markova, V. K. Napkhanyuk

As a result of the carried out investigations it was determined that sharp decrease of high-energy compounds content was observed within all stages of postnatal ontogenesis in F₁ generation obtained from females and males which were subjected to the long-term γ -irradiation in the cumulative dose of 1Gr before coupling. The use of berlition after the radiation injury in the cumulative dose of 1Gr promoted improvement of indices of AMP, ADP and ATP in the blood erythrocytes within all the phases of ontogenesis and even its renovation up to the control level in two-week and 12-month animals.

Key words: radiation, high energy, erythrocytes, ontogenesis.

UDC 616.89-008.46-02:547.96:612.434.14

THE INFLUENCE OF VASOPRESSINE NEUROPEPTIDES ON RATS' PHYSICAL WORK ACTIVITY

O. L. Drozdov, V. I. Chorna

The dynamics of rat physical work activity against a background of vasopressine peptides action (desglycine, desglycinamide compounds, arginine-vasopressin acid derivatives, hormone fragments and analogues) was studied. It was established that almost all examined compounds oppressed physical work activity, both "sample" nootropic drug piracetam and non-specific memory connector etimizol did not significantly influenced the studied parameter.

Key words: neuropeptides, vasopressin, physical work activity.



УДК 612.826.-009.27
СОСТОЯНИЕ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНА 2-АЛЬФА И ОБЗИДАНА
О. Н. Ненова
В острых опытах на крысах-самцах линии Вистар установлено, что внутрибрюшинное применение человеческого рекомбинантного интерферона 2-альфа «Лаферон» в дозе 1000,0 и 2000,0 МЕ/кг сопровождается снижением содержания тиоловых групп, а также возрастанием дисульфидных групп в крови животных. Указанные нарушения были более выражены в отношении небелковых тиол-дисульфидных групп и блокировались системным применением обзидана (10,0 мг/кг, внутрибрюшинно), который самостоятельно не вызывал изменений показателей функционального состояния тиол-дисульфидной системы крови.
Ключевые слова: интерферон 2-альфа, перекисное окисление липидов, тиол-дисульфидная система крови, бета-адреноблокаторы.

УДК 615:547.419.5:612-092.9
АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИКИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТОВ, ОСНОВАННЫЙ НА ОЦЕНКЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ МОМЕНТОВ ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ
В. В. Годован, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский, С. И. Щукин
Представлен новый фармакокинетический метод, основанный на оценке статистических моментов, который позволяет описывать влияние всех кинетических отсеков на общую схему распределения вводимого в организм биологически активного вещества. С помощью разработанного метода установлены особенности фармакокинетики трех новых производных оксизилидендифосфонатогерманатов (МИГУ-4, 5 и 6). Установлено, что несмотря на разную химическую структуру этих соединений, сложность их кинетической схемы распределения в организме крыс практически идентичная, что свидетельствует об общих закономерностях их массопереноса в биосистеме.
Ключевые слова: кинетическая схема, статистические моменты, распределение, дифосфонатогерманаты, животные.

УДК 615.011
ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ 3-ГИДРОКСИФЕНАЗЕПАМА ПРИ ИХ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ
А. И. Сивко, И. Н. Кириченко, Г. В. Мальцев, Е. А. Семенишина, В. И. Павловский, И. А. Кравченко
Изучена противосудорожная активность сложных эфиров 3-гидроксифеназепама и проведено экспериментальное исследование фармакологических свойств нового производного 1,4-бенздиазепина — энантиоата 3-гидроксифеназепама. Показано, что это биологически активное соединение имеет выраженную противосудорожную активность и оказывает пролонгированное действие.
Ключевые слова: производные 1,4-бенздиазепина, энантиоат 3-гидроксифеназепама, противосудорожное действие, фармакологические свойства.

УДК 616.12.-008.331.1-073.96.-08
ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП
Аша Усама Ахмед Мухамед, Н. Г. Мартынова, Е. С. Привалова
Обследованы 36 больных эссенциальной артериальной гипертензией разных возрастных групп. Оценивалась динамика электрокардиографических критериев регрессии гипертрофии левого желудочка. У лиц среднего возраста контроль возможен, у больных старшего возраста — затруднен.
У больных гипертензией в старшей возрастной группе и при нормализации артериального давления вследствие ухудшения внутрижелудочковой проводимости более высок риск внезапной смерти.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, электрокардиография.

УДК 618.141+618.11-089.87+615.322:616-092.4
ВЛИЯНИЕ ЕКСО НА СОСТОЯНИЕ ЭПИТЕЛИЙ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ЭСТРОГЕНУ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОВАРИОЭКТОМИИ
Е. Л. Холодкова, И. Н. Моисеев, А. П. Левицкий, Д. М. Пыхтеев, А. Б. Македон
Исследовано действие ЕКСО (препарат изофлавонов сои) на эпителий эндометрия крыс в условиях овариоэктомии. Показано уменьшение средней площади ядер эпителиоцитов и увеличение коэффициента вариации измеряемых величин после овариоэктомии. При сопоставлении тенденций изменения результатов кариометрии эпителия эндометрия и слизистой оболочки полости рта установлено наличие существенного сходства между ними в условиях данного эксперимента. Получены данные, свидетельствующие о протекторном действии ЕКСО на дифференциацию и пролиферацию эпителиоцитов полости рта и дифференциацию эпителия эндометрия.
Ключевые слова: овариоэктомия, ЕКСО, эпителий.

УДК 616-089.168-06:616.127:612.17
АНАЛИЗ СТРЕССОВОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С НИЗКИМ СЕРДЕЧНЫМ ВЫБРОСОМ
А. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, А. В. Добруха, П. И. Пустовойт, В. Я. Янак
Послеоперационная стрессовая реакция как физиологическое возмущение включает в себя ряд последовательных процессов, сопровождающихся гиперкатехоламинемией, интенсивностью процессов ПОЛ и истощением антиоксидантной системы, что приводит к разрушению клеток и формированию полиорганной недостаточности. Исследованы 88 пациентов после резекции желудка с исходной гипертрофией миокарда и артериальной гипертензией.
Стрессовая послеоперационная адаптация миокарда у данных больных проходила труднее при наличии сопутствующей артериальной гипертензии и заключалась в значительном нарушении расслабления сердечной мышцы.
Ключевые слова: послеоперационный стресс, гиперфункция миокарда.

УДК 616.21-002.828-08:579.864
ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАКТОБАКТЕРИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КАНДИДОЗОВ ЛОР-ОРГАНОВ
О. Г. Вольская, Л. М. Шинкаренко, И. С. Зарицкая, Д. Д. Заболотная
Изучено антагонистическое влияние лактобактерий *Lactobacillus murinus* и *Lactobacillus rhamnosus* на грибы рода *Candida* и возможность использования антимикотических средств совместно с лактобактериями, на основе которых разрабатываются пробиотические препараты. Показано, что лактобактерии действуют фунгицидно по отношению к *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. krusei*. Также показан синергизм антимикотического действия селекционированных штаммов лактоацилла с противогрибковыми препаратами.
Ключевые слова: лактобактерии, грибы рода *Candida*, кандидозы.

УДК 575+612.42.57.083.3.-0.76.9
СОДЕРЖАНИЕ ЯДЕРНЫХ НУКЛЕОТИДОВ В РАЗНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК И СОСТОЯНИЕ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКИМИ АНГИОПАТИЯМИ И РЕТИНОПАТИЯМИ
Т. В. Дегтяренко, А. В. Богданова
Исследовалась взаимосвязь между изменениями содержания ядерных нуклеотидов в различных популяциях лимфоидных клеток и состоянием иммунологической реактивности организма у больных диабетическими ангиопатиями и ретинопатиями.
Установлены различия в состоянии иммунологической реактивности организма и содержании ядерных нуклеотидов в различных популяциях лимфоцитов у больных диабетическими ангиопатиями и ретинопатиями, могущие служить прогностическим критерием развития аутоиммунных нарушений, в частности таких нейропатий, как диабетические ретинопатии.
Ключевые слова: ядерные нуклеотиды, субпопуляции лимфоидных клеток, диабетические ангиопатии и ретинопатии.



UDC 615:547.419.5:612-092.9

ANALYSIS OF BIPHOSPHONATOGERMANATES NEW DERIVATIVES PHARMACOKINETICS, BASED UPON THE EVALUATION OF THE STATISTICAL MOMENTS OF THEIR DISTRIBUTION IN THE ANIMAL ORGANISM

V. V. Godovan, O. V. Zhuck, V. G. Zinkovsky, S. I. Schukin

The article presents a new pharmacokinetic method, which is based upon the evaluation of the statistical moments and allows to describe the influence of all the kinetic parts on the total scheme of the distribution of the biologically active substance introduced into the organism. The elaborated method helps to establish the features of pharmacokinetics of the biphosphonogermanates three new derivatives (MIGU-4, 5 and 6). It is determined, that despite of the different chemical structure of these compounds, the complicity of their kinetic scheme of the distribution in the rats organism is practically identical, which is evidence of the common laws of their mass transfer in the biosystem.

Key words: kinetic scheme, statistical moments, distribution, biphosphonogermanates, animals.

UDC 612.826.-009.27

STATE OF THIOL-DISULFIDE BLOOD SYSTEM IN RATS UNDER CONDITION OF INTERFERONE 2-ALPHA AND OBZIDANE ADMINISTRATION

O. M. Nenova

In acute experiments on male Wistar rats it was shown that i.p. administration of human recombinant interferone 2-alpha ("Lapherone") in a dose of 1,000,0 and 2,000,0 IU/kg was followed by decreasing of thiol groups content along with the concomitant increasing of disulfide groups in blood. Mentioned deteriorations were more pronounced in non-protein fraction of rat's blood and were abolished by obzidan administration (10.0 mg/kg, i.p.), which being administered alone did not cause deteriorations in functional state of thiol-disulfide system of blood.

Key words: interferone 2-alpha, lipid peroxidation, thiol-disulfide system of blood, beta-adrenoblockers.

UDC 616.12.-008.331.1-073.96.-08

DYNAMICS OF SOME ELECTROCARDIOGRAPHY CRITERIA OF RIGHT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN DEFERENT AGE GROUPS PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION

Asha Usama Ahmed Muhamed, N. G. Martynova, E. S. Privalova

36 patients suffering from essential hypertension in different age groups are examined. Dynamics of electrocardiography parameters of right ventricular hypertrophy regression was evaluated. The control is possible in middle-aged persons, in patients of advanced age it presents difficulty. The patients of the advanced age group as well as with normalizing arterial pressure due to impaired intraventricular condition have a higher risk of sudden death.

Key words: arterial hypertension, treatment, electrocardiography.

UDC 615.011

ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF 3-HYDROXYPHENAZEPAM ESTERS BY ORAL ADMINISTRATION

A. I. Sivko, I. M. Kirichenko, G. V. Maltsev, E. A. Semenishina, V. I. Pavlovsky, I. A. Kravchenko

Anticonvulsive activity of compound esters of 3-hydroxyphenazepam was studied and the experimental study of pharmacological properties of a new derivative of 1,4-benzodiazepine — enantiomeric 3-hydroxyphenazepam was carried out. It was shown that this biologically-active compound has an expressed anti-convulsive activity.

Key words: derivatives of 1,4-benzodiazepine, enantiomeric 3-hydroxyphenazepam, anticonvulsive action, pharmacological properties.

UDC 616-089.168-06:616.127:612.17

THE ANALYSIS OF STRESS CONDITION OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH LOW CARDIAC OUTPUT IN THE NEAREST POSTOPERATIVE PERIOD

O. V. Belyakov, V. T. Selivanenko, O. V. Dobrukha, P. I. Pustovoit, V. Ya. Yanak

The postoperative stress reaction, as a physiological disturbance, includes some consecutive processes, accompanied by hypercatecholaminemia, intensive peroxide lipid oxidation and exhaustion of antioxidant system. It leads to the destruction of cells and causes the polyorganic insufficiency. We have examined 88 patients after stomach resection with initial myocardial hypertrophy and arterial hypertension.

Stress postoperative myocardial adaptation in these patients had a more severe course in the presence of accompanied arterial hypertension. It consisted in considerable disturbance of heart relaxation.

Key words: postoperative stress, hyperfunction of myocardium.

UDC 618.141+618.11-089.87+615.322:616-092.4

THE EKSO EFFECTS ON THE STATE OF EPITHELIA WITH A DIFFERENT SENSITIVITY TO ESTROGEN AT EXPERIMENTAL OVARECTOMY

O. L. Kholodkova, I. M. Moisyeyev, A. P. Levitsky, D. M. Pykhtyeyev, A. B. Makedon

The EKSO (preparation of soy isoflavones) action on the rats endometrial epithelium under conditions of ovariectomy is studied. Reduction of average square of epithelial cells nuclei and increase of coefficient of variability of the measured values after ovariectomy is shown. While comparing the tendency of the results of karyometry of endometrial epithelium and mucous membrane of oral cavity the presence of substantial similarities between them under this experiment conditions was established. The data testifying to the protective action of EKSO on differentiation and proliferation of epithelial cells of the oral cavity and differentiation of endometrial epithelium are got.

Key words: ovariectomy, EKSO, epithelium.

UDC 575+612.42.57.083.3.-0.76.9

DESOXYRIBONUCLEIC ACID (DNA) AND RIBONUCLEIC ACID (RNA) IN DIFFERENT POPULATION OF LYMPHOCYTES AND CONDITION OF THE ORGANISM'S IMMUNOREACTIVITY IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY AND DIABETIC ANGIOPATHY

T. V. Degtyarenko, O. V. Bogdanova

The object of the work is investigation of desoxyribonucleic acid (DNA) and ribonucleic acid (RNA), and assessment of immunological status of the body in patients with diabetic angiopathy and diabetic retinopathy.

The authors directed, that proliferation activity immunocompetent cells accompanied disbalance DNA and RNA in different lymphocytes populations in patients with diabetic angiopathy.

Criteria of development of autoimmunity neuropathy are established disbalance DNA and RNA in T-cells population, B-cells population and T-helpers population.

Key words: desoxyribonucleic acid (DNA) and ribonucleic acid (RNA), diabetic angiopathy and retinopathy.

UDC 616.21-002.828-08:579.864

STUDYING OF LACTOBACILLI USAGE POSSIBILITIES IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CANDIDIASES OF THE EAR, NOSE AND THROAT

O. G. Volska, L. M. Shinkarenko, I. S. Zarytska, D. D. Zabolotna

It was studied the antagonistic influence of the *Lactobacilli* (*Lactobacillus murinus* and *Lactobacillus rhamnosus*) on the *Candida* fungi and possibility of antimycotics usage in composition with *Lactobacilli*, on the basis of which probiotics are developed. It was shown that *Lactobacilli* have fungicidal activity towards *C. albicans*, *C. tropicalis* and *C. krusei*. The synergism of antimycotic activity of selected *Lactobacilli* with antimycotic agents was confirmed.

Key words: lactobacilli, *Candida* fungi, candidiasis.



УДК 616.12-008.46-053.9
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Л. А. Ковалевская

На основании оценки состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у 238 мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни выявлено, что у пациентов в возрасте 46–59 лет наблюдаются тенденция к увеличению концентрации гидрперекисей липидов, недостоверное снижение уровня малонового диальдегида при усиленной активности АОС, ее ферментативного и неферментативного звеньев. У больных ХСН 65–85 лет выявлено угнетение ПОЛ и резкое истощение всех звеньев АОС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, различные возрастные группы.

УДК 616.12.008.331.1-055.1-07]-616.1-072
ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ АКТИВНОЙ ОРТОПРОБЕ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С НОРМАЛЬНЫМ, ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ

С. А. Тихонова

Для оценки спектральных параметров вариабельности ритма сердца при активной ортопробе (ОП) в зависимости от наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии (АГ) обследовано 132 молодых мужчины с нормальным, высоким нормальным АД и АГ 1 ст. По изменениям АД при ОП выделены пациенты с нормотоническим, гипертоническим и гипотоническим типом реакции. Полученные результаты могут быть использованы для разработки алгоритмов диагностики становления АГ в молодом возрасте с целью профилактики прогрессирования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодой возраст, наследственность, вариабельность ритма сердца, ортостатическая проба.

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВЛ
АНАЛИЗ ПРИЧИН СМЕРТНОСТИ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ ЖЕНЩИНАМИ В ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ В 2000–2004 гг.

Н. В. Котова, Е. А. Старец

Проведен анализ 51 случая смерти детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами. Установлено, что смертность этой категории детей в 3,94 раза выше показателя младенческой смертности. Около половины случаев смерти обусловлены быстрыми темпами прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей, более половины — связаны с другими инфекциями у матерей, их вредными привычками и социальным неблагополучием.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, смертность.

УДК 618.182-001.5:618.6-089.168.1-083.94
ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГОМОТОКСИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ РОДОВЫХ ТРАВМ ПРОМЕЖНОСТИ У РОДИЛЬНИЦ С НАРУШЕНИЯМИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Л. В. Яремчук

Приведены данные о взаимосвязи между клиническим течением, гематологическим, микробиологическим и иммунологическим статусом, а также процессами перекисного окисления липидов у женщин с родовым травматизмом промежности и нарушениями микробиоценоза родовых путей во время беременности. Предложен комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий для профилактики гнойно-воспалительных осложнений родовых травм промежности на основании использования антигомотоксических препаратов у таких рожениц. Доказана его высокая эффективность.

Ключевые слова: родовая травма, гнойно-воспалительные осложнения, иммунологический статус, перекисное окисление липидов, антигомотоксические препараты.

УДК 616.21:616-07
БАРЬЕРНАЯ ФУНКЦИЯ НЕБНЫХ МИНДАЛИН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

А. Б. Макаренко

Барьерная функция небных миндалин количественно охарактеризована стоматологическим коэффициентом — соотношением уничтоженных микробов, выявленных в полости рта к оставшимся в лакунах миндалин. Он составлял 47–98 %, что подтверждает значение миндалин как органа центрального противoinфекционного иммунитета. По экологической роли микробы лакун были разделены на 4 группы: транзитные, сапрофитные, минорные и паразиты. Выявлены клинические варианты микробиоценозов лакун: пробиоз (компромисс, нестерильный иммунитет) и антибиоз (паразитизм). Ранним признаком перехода пробиоза в антибиоз служила декомпенсация защитной функции лакунарного эпителия — неэффективный фагоцитоз микробов.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, барьерная функция, микробы.

УДК 616.317+613.315:617.528
МЕТОД ПОЭТАПНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ ПРИ ДВУСТОРОННЕЙ СОЧЕТАННОЙ РАСЩЕЛИНЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Н. Б. Дмитриева, А. Г. Гулюк, В. Г. Крыкляс

Обследовано и прооперировано 19 больных с врожденной двусторонней сочетанной расщелиной верхней губы, альвеолярного отростка, твердого и мягкого неба.

Метод хейлопластики заключается в поэтапном восстановлении верхней губы с использованием тяги фрагментов круговой мышцы рта в области нижненосового хода, одномоментной периостеопластикой альвеолярного отростка и формированием преддверия полости рта. Предложенный метод позволяет достичь хороших и удовлетворительных результатов в 84,5 % случаев, создает возможность репозиции премаксиллы без использования дополнительных ортодонтических мероприятий до прорезывания постоянных зубов.

Ключевые слова: врожденная расщелина верхней губы, альвеолярного отростка, твердого и мягкого неба, хейлопластика, круговая мышца рта, периостеопластика.

УДК 616.5233-08-084
КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

О. Ю. Побережник

Герпесвирусная инфекция — одна из наиболее распространенных неконтролируемых инфекций человека. Показана эффективность комплексного лечения рецидивирующего герпеса: проведение пролонгированной супрессивной терапии ацикловиром, вальтрексом с использованием иммуномодуляторов. Сравнивалась эффективность методов традиционной супрессивной терапии. Применение иммуномодуляторов на фоне пролонгированного лечения приводит к сокращению продолжительности рецидивов и увеличению промежутков между ними. Пролонгированная супрессивная антивирусная терапия сокращает продолжительность асимптоматических рецидивов.

Ключевые слова: рецидивирующий генитальный герпес, иммунология, комплексное лечение, ацикловир, вальтрекс, амиксин.

УДК 614.7:312.6(477)
МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ КРИВБАССА
С. А. Рыженко, Е. П. Вайнер, В. Г. Капшук, И. И. Грузин, А. Е. Лысый, С. В. Демина

Проанализированы результаты исследований состояния загрязнения объектов окружающей природной среды (ОПС) крупного промышленного центра и влияние на состояние общественного здоровья (ОЗ) жителей города. Установлено, что металлургические предприятия Кривбасса являются источниками интенсивного промышленного загрязнения ОПС бассейна.

Констатируется, что последствиями негативного влияния такого состояния ОПС является значительное ухудшение ОЗ.

Сделаны выводы о необходимости введения биологического мониторинга в регионе. Внесено предложение о принятии закона об охране биохимического и минерального состава почвы, а также о принятии экологического Кодекса Украины.

Ключевые слова: загрязнение окружающей среды, тяжелые металлы, состояние здоровья, охрана состава почвы.



UDC 616.12.008.331.1-055.1-07]-616.1-072
THE CHANGES OF HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS IN ACTIVE ORTOTEST IN YOUNG MEN WITH NORMAL, HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE AND HYPERTENSION OF THE 1ST GRADE

S. A. Tykhonova

For estimation of spectral heart rate variability parameters in active ortotest in dependence on hereditary predisposition to essential hypertension 132 young men with normal, high normal blood pressure and hypertension of the 1st grade were observed. By response of blood pressure on active ortotest all patients were divided into 3 types: with normotensive, hypertensive and hypotensive responses. The data might be used to work out diagnostic algorithms of hypertension development in young age and to prevent the progression.

Key words: hypertension, young age, heredity, heart rate variability, ortotest.

UDC 616.12-008.46-053.9
SPECIAL FEATURES OF CHRONIC HEART FAILURE PROGRESSION IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

L. A. Kovalevska

Investigation of the status of lipid peroxidation (LP) and anti-oxidant system (AOS) in 238 men with chronic heart failure (CHF) due to ischemic heart disease and arterial hypertension revealed that patients aged 46–59 had a tendency of increasing concentration of lipid hydroperoxides (LHP), uncertain decreasing of malonic dialdehyde (MDA) due to intensified activity of AOS, its fermentative and non-fermentative links. In patients aged 65–85 with CHF the oppression LP and sharp exhausting of all the links of AOS were revealed.

Key words: chronic heart failure, different age groups.

UDC 618.182-001.5:618.6-089.168.1-083.94
ANTIOMOTOXIC DRUGS APPLICATION FOR PREVENTION OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF PERINEAL BIRTH INJURIES IN PARTURIENT WOMEN WITH GENITAL TRACT MICROBIOCENOSIS DISTURBANCES AT PREGNANCY

L. V. Yaremchuk

The article presents the data about interrelation between the clinical course, hematological, microbiological and immune status as well as the process of lipid peroxidation of women with perineum birth injury who have had malfunction of microbiocenosis of the maternal passages under the given pregnancy. A complex of treatment and rehabilitation measures has been proposed for the prophylaxis of purulent inflammatory complications of the perineum birth trauma on the basis of the use of antihomotoxic drugs. A high effectiveness of the offered method has been illustrated.

Key words: birth injury, purulent inflammatory complications, immunological status, lipid peroxidation, antihomotoxic drugs.

UDC 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ
THE ANALYSIS OF THE CAUSES FOR MORTALITY IN CHILDREN BORN BY HIV-INFECTED WOMEN IN THE ODESSA REGION IN 2000–2004

N. V. Kotova, O. O. Starets

The analysis of 51 cases of death of children born by HIV-infected women of first year of life was done. The research showed that mortality of this category of children 3.94 times higher than the infant death rate. About half of death cases are caused by fast progressing of the HIV-infection in children. More than half of death cases are connected to other infections transmitted from mothers, family problems, harmful habits and social trouble.

Key words: HIV-infection, children, mortality.

UDC 616.317+613.315:617.528
METHOD OF STAGE-BY-STAGE UPPER LIP RENEWAL FOR BILATERAL COMBINED CLEFT AND RESULTS OF ITS USAGE

N. B. Dmitrieva, A. G. Gulyuk, V. G. Kriklyas

19 patients with congenital bilateral combined clefts of the upper lip, soft and hard palate have been examined and operated.

The method of cheiloplastic consists in stage-by-stage upper lip renewal with usage of traction of musculus orbicularis oris fragments, in the same time we do alveolar periosteoplastic and form vestibulum oris. The offered method gives good and satisfactory results in 85 % cases, makes a possibility of premaxilla reposition without additional orthodontic steps before permanent teeth eruption.

Key words: congenital cleft of the upper lip, alveolar bone, soft and hard palate, cheiloplastic, musculus orbicularis oris, periosteoplastic.

UDC 616.21:616-07
BARRIER FUNCTION OF TONSILLA PALATINA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATOBILIARY DISEASES

O. B. Makarenko

Barrier function of palatine tonsils is quantitatively characterized by the stomatolacunar coefficient — a ratio of the destroyed microbes revealed in an oral cavity to the rest in tonsils lacunas. It made up 47–98 % that confirmed a role of faucial tonsil as an advanced post of infectious protection and organ of the central immunity. According to the ecological role lacunas microbes have been divided into 4 groups: transitory, saprophytic, minor and parasites. Clinical variants of lacunas microbiocenosis are revealed: probiosis (the compromise, unsterile immunity) and antibiosis (parasitism). As an early attribute of probiosis transition into antibiosis served decompensation of protective function of lacunar epithelium — inefficient phagocytosis of microbes.

Key words: chronic tonsillitis, barrier function, microbes.

UDC 614.7:312.6(477)
MEDICAL-ECOLOGICAL PROBLEMS OF KRIVBASS
S. A. Rizhenko, K. P. Vayner, V. G. Kapshuk, I. I. Gruzin, A. Yu. Lisiy, S. V. Dyomina

The results of researches of the state of environmental objects pollution of a large industrial center and the influence on the city-dwellers' health condition (CDHC) are analyzed. It is established that the metallurgical enterprises of Krivbass are the sources of intensive industrial pollution of the environment.

It is established, that the considerable deterioration of the CDHC is the result of negative influence of pollution of the environment.

There is a necessity in the biological monitoring introduction in the region. It is suggested to adopt the law about the preservation of biochemical and mineral composition of the soil, as well as adoption of ecological Code of Ukraine.

Key words: pollution of the environment, heavy metals, state of health soil content preservation.

UDC 616.5233-08-084
COMBINED THERAPY OF GENITAL HERPES
O. Yu. Poberezhnik

Herpetic infection is one of the most spread uncontrolled human infections. The complex approach proposed in this paper was remarkably successful in treatment of recurrent herpes infection, which includes long-term suppression therapy with acyclovir, valtrex and individual prescription of immunomodulators. The prescription of immunomodulators against a background of the long-term therapy resulted in reduced duration of recurrences and in increasing of the interrecurrence periods. Prolonged suppressive antiviral therapy can reduce asymptomatic relapses.

Key words: recurrent herpes virus infection, immunology, complex treatment, acyclovir, valtrex, amixin.



ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Донедавна журнал розповсюджувався лише через вільний продаж. Починаючи з № 4 (48) 1998 року, його розповсюдження проводиться й за передплатою — окремою для індивідуальних передплатників і підприємств й організацій.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Ціна передплати на півріччя (три номери):

— для індивідуальних передплатників — 30 грн;

— для підприємств і організацій — 60 грн.

Передплатні індекси:

— для індивідуальних передплатників — 48405;

— для підприємств і організацій — 48717.

Звертаємо увагу авторів на те, що до друку в журналі приймаються матеріали, автор яких (або хоча б один з авторів, якщо стаття написана кількома особами) є передплатником журналу, що повинно підтверджуватися ксерокопією квитанції про передплату.

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок: огляди — до 10 сторінок; оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю або повідомлення, перелік 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 загального підрахунку вилучається.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляд», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Сур) 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 вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.
6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.
7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.
8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.
9. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.
- 9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.
- 9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

- 9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.
- 9.4. Список друкується на окремому аркуші.
- 9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.
- 9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.
- 9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.
- 9.8. На кожену 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 6,0 for Windows, Word 7,0, Word 95, Word 97;
— RTF (Reach Text Format);
— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.
- Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.
- Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.
14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

Редакційна колегія



2006

Січень

Лютий

Березень

Пн	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27
Вт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Ср	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29
Чт	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30
Пт	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Сб	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25
НД	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26

Квітень

Травень

Червень

Пн	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Вт	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Ср	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Чт	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Пт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Сб	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
НД	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25

Липень

Серпень

Вересень

Пн	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Вт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Ср	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Чт	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Пт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Сб	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
НД	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24

Жовтень

Листопад

Грудень

Пн	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Вт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Ср	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Чт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Пт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Сб	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
НД	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
8 (98) 2004



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
2 (98) 2005



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
3 (98) 2005



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
4 (98) 2005

